



**HAL**  
open science

# Randomisation mendélienne et interactions gène-environnement dans la maladie de Parkinson

Cloé Domenighetti

► **To cite this version:**

Cloé Domenighetti. Randomisation mendélienne et interactions gène-environnement dans la maladie de Parkinson. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR032 . tel-03793817

**HAL Id: tel-03793817**

**<https://theses.hal.science/tel-03793817>**

Submitted on 2 Oct 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.

# Randomisation mendélienne et interactions gène-environnement dans la Maladie de Parkinson

*Mendelian randomization and gene-environment interactions  
in Parkinson's disease*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : Santé Publique - Epidémiologie  
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP** (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm),  
sous la direction d'**Alexis ELBAZ**, directeur de recherche, université Paris-Saclay

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 15 décembre 2021, par

**Cloé DOMENIGHETTI**

### Composition du Jury

<b>Emmanuel FLAMAND-ROZE</b> Professeur des Universités, Sorbonne Université	Président
<b>Mathieu ANHEIM</b> Professeur des Universités, Hôpitaux universitaires de Strasbourg	Rapporteur & Examineur
<b>Emmanuelle GENIN</b> Directrice de recherche, INSERM, Université de Bretagne occidentale	Rapporteuse & Examinatrice
<b>Anne-Louise LEUTENEGGER</b> Chargée de recherche, INSERM, Université de Paris	Examinatrice
<b>Alexis ELBAZ</b> Directeur de recherche, INSERM, université Paris-Saclay	Directeur de thèse



A ma grand-mère,

*« Et rien de cet amour, comme rien de ce qui a été,  
ne pourra jamais être effacé. »*

- Jean d'Ormesson



## **UNITE D'ACCUEIL**

Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), INSERM U1018, équipe « Exposome, hérédité, cancer et santé », Hôpital Paul Brousse, 16 avenue Paul-Vaillant Couturier, Villejuif, France.

## **FINANCEMENT**

Cette thèse a été financée par une bourse doctorale du ministère de la Recherche et de l'enseignement supérieur.



# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Alexis Elbaz qui, en tant que directeur de thèse, m'a encadrée durant ces trois années. Je le remercie pour ses enseignements riches et divers, pour toutes les connaissances qu'il m'a transmises, pour son aide si précieuse, sa disponibilité et sa bienveillance. Au-delà de l'aspect professionnel, je lui adresse également un immense remerciement pour sa profonde gentillesse et sa compréhension sans faille. Je garderai précieusement le souvenir de notre excursion en Afrique du Sud où nous avons pu partager une expérience inoubliable.

Je remercie Emmanuel Flamand-Roze, président du jury et examinateur, Emmanuelle Génin et Mathieu Anheim, rapporteurs, ainsi que Anne-Louise Leutenegger, examinatrice, d'avoir accepté d'évaluer mon travail et s'être montrés disponibles.

Je remercie l'Ecole Doctorale de Santé Publique (n°570, EDSP), particulièrement la directrice Florence Menegaux et les assistantes Fabienne Renoirt et Lucie Penda, pour le suivi du déroulement de nos thèses et la formation doctorale riche en enseignements dont nous avons pu bénéficier.

Je remercie les membres du consortium Courage-PD et Nicolas Vince, Venceslas Douillard et Pierre-Antoine Gourraud pour leur participation à mes travaux de recherche, leur disponibilité, leur aide et leur sympathie.

Ces trois années n'auraient pas été aussi belles sans la présence des membres de l'équipe Exposome et Hérité. Merci à tous pour cette super ambiance, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous au quotidien, pour le nombre incalculable de fous-rires, les parties de moly, les apéros after-work et le congrès à Nice ; particulièrement à Marianne Canonico pour sa bonne humeur et son rire communicatif, et à Régine Billmann, pour nos petites pauses et pour le dancehall !

Je tiens à remercier Josiane Warszawski, Jean Bouyer, Faroudy Boufassa (mon complice) et Julie Boucquemont pour leur confiance, leur disponibilité et leurs précieux conseils.

Je souhaite également remercier Jacqueline Clavel pour m'avoir permis d'entrer dans le monde de l'épidémiologie, Laurent Orsi, pour tout le savoir qu'il m'a transmis, mais aussi pour nos discussions car entre varois-italiens, on se comprend ! Merci à mes anciens collègues pour tous les moments partagés, notamment Laure Faure, Stéphanie Goujon, Astrid Coste et Lucie Vignon. Je remercie également très sincèrement Hervé Perdry, pour son enseignement de qualité, sa bienveillance, et de m'avoir recommandée à Alexis pour cette thèse.



Un très grand merci à mes amis, pour leur soutien, leur joie de vivre, leur présence dans les moments difficiles, leur amitié tout simplement : Michaël Latocha, pour tout ce qu'on a partagé durant tant d'années ; Ava Guidicelli, car NKZRJ restera malgré tout notre slogan ; Sofienne Ben Salha, le mister radoteur sans qui la Toscane ne serait pas là même ; Nicolas Vidart, car toi seul crois en mes exceptionnels talents de trapéziste ; Merouann Kassa, pour tes photos de tortues qui me donnent toujours le sourire ; Pierre-Emmanuel Sugier, pour notre mascotte Jean-Louis (même si tu ne m'écoutes pas...) ; Caroline Giboin, avec qui j'ai presque fait tous les restaurants italiens de Paris ; Robin Tasei, Baptiste Santarelli et Nicolas Stuyvers, car sans vous ma vie parisienne serait bien plus triste ; et bien sûr Fanny Artaud, alias princesse Cornesse, pour avoir réussi à partager ton bureau avec moi pendant ces trois années ! Travailler dans cette équipe m'aura également permis de forger une belle et réelle amitié avec toi, et j'en suis profondément reconnaissante.

Je remercie ma meilleure amie Julie Guibon. On a commencé ensemble devant l'amphi Physique II à Valrose à Nice en 2010, on finit aujourd'hui ensemble, à Villejuif et à Paris, en décembre 2021. Je te remercie pour cette extraordinaire amitié, pour toute l'aide que tu m'apportes au quotidien, et pour nos précieux moments, passés et à venir.

Enfin, ma famille. Du fond de mon cœur, je souhaite remercier « les Gameiro » : ma marraine Patricia, mon parrain Jean-Paul, mes cousins Damien, Thibaud et Yohan pour toute l'aide que vous nous apportez, à ma mère et moi, depuis toujours. Ma mamie et mon papy pour votre soutien moral et financier, et pour votre joie à chacune de mes visites. Mon père, pour tes encouragements, pour m'avoir toujours poussée et soutenue dans mes passions ; mais aussi pour la précieuse aide que tu nous as apportée à ma mère et moi fin 2019. Et parce que je suis obligée de les mentionner, mon Crocmou et mon Mimoune, pour partager ma vie depuis 7 et 17 ans.

A ma mère, pour tout. Simplement pour tout. Car je ne serai pas là où je suis aujourd'hui sans le nombre incalculable de sacrifices que tu as fait pour moi. Pour ton soutien indéfectible à toute heure, nuit et jour, pour avoir ri et pleuré avec moi, pour notre relation fusionnelle et notre complicité.

A ma mémé, mon ange gardien, ma plus belle étoile, ma raison d'être. Pour ton amour inconditionnel, pour m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, pour avoir partagé mon quotidien pendant plus de 26 années. J'étais ta plus grande fierté, tu es et seras toujours la mienne. J'espère qu'aujourd'hui, tu sais que je suis arrivée au bout de toutes ces années d'études. Je pourrais écrire des pages et des pages sur toi, alors je te dédie ce manuscrit, en témoignage de ma profonde gratitude et de mon éternel amour.

# TABLE DES MATIERES

<b>PRODUCTION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>NOTATION .....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>21</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>25</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>27</b>
<b>1. INTRODUCTION LA MALADIE DE PARKINSON .....</b>	<b>29</b>
1.1 Caractéristiques cliniques.....	31
1.2 Epidémiologie descriptive .....	33
1.3 Pronostic .....	34
1.4 Epidémiologie étiologique.....	35
1.4.1 Facteurs génétiques.....	35
1.4.2 Facteurs environnementaux suspectés dans la maladie de Parkinson.....	36
1.4.3 Tabagisme .....	38
1.4.4 Consommation de café et de caféine .....	39
1.4.5 Consommation d'alcool.....	40
1.4.6 Consommation de produits laitiers .....	41
1.4.7 Indice de masse corporelle .....	42
<b>2. OBJECTIFS .....</b>	<b>43</b>
<b>3. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>47</b>
3.1 Présentation du consortium international Courage-PD .....	49
3.2 Préparation des données génétiques .....	49
3.2.1 Génotypage des participants et contrôle qualité.....	49
3.2.2 Contrôle qualité des individus .....	50
3.2.3 Contrôle qualité des variants génétiques.....	51
3.2.4 Imputation des variants génétiques.....	53
3.3 GWAS et méta-analyse des données de Courage-PD .....	53
3.4 Randomisation mendélienne .....	57
3.4.1 Contexte .....	57
3.4.2 Analogie par rapport aux essais contrôlés randomisés .....	57
3.4.3 Conception de l'étude .....	59
3.4.3.1 Hypothèses des variables instrumentales.....	59

3.4.3.2	Force de l'instrument .....	60
3.4.3.3	Non-respect des hypothèses des VIs.....	61
3.4.3.3.1	Pléiotropie .....	61
3.4.3.3.2	Stratification de population .....	63
3.4.3.3.3	Biais de sélection .....	64
3.4.3.3.4	Autres conditions.....	64
3.4.3.4	RM à un échantillon et à deux échantillons .....	65
3.4.3.4.1	Concept.....	65
3.4.3.4.2	Avantages et limites .....	65
3.4.4	Mise en œuvre de la randomisation mendélienne dans Courage-PD .....	67
3.4.4.1	GWAS des expositions .....	67
3.4.4.2	Analyses statistiques .....	67
3.4.4.2.1	Randomisation mendélienne .....	68
3.4.4.2.1.1	Méthode pondérée à variance inversée à effets fixes.....	68
3.4.4.2.1.2	Méthode pondérée à variance inversée à effets aléatoires.....	69
3.4.4.2.1.3	Méthodes permettant de prendre en compte la pléiotropie.....	71
3.4.4.2.2	Analyses de sensibilité .....	73
3.4.4.2.3	Randomisation mendélienne inversée.....	76
3.4.4.2.4	Puissance statistique.....	77
<b>4.</b>	<b>RELATION DE LA CONSOMMATION DE TABAC, ALCOOL ET CAFE AVEC LA</b>	
	<b>MALADIE DE PARKINSON – ETUDE DE RANDOMISATION MENDELIEENNE .....</b>	<b>79</b>
4.1	Introduction.....	81
4.2	Matériel et méthodes .....	84
4.2.1	Conception de l'étude .....	84
4.2.2	Analyses statistiques.....	85
4.3	Résultats .....	88
4.3.1	Tabagisme et maladie de Parkinson .....	88
4.3.2	Consommation d'alcool et maladie de Parkinson .....	93
4.3.3	Consommation de café et maladie de Parkinson .....	95
4.3.4	Randomisation mendélienne inversée.....	99
4.4	Discussion .....	102
<b>5.</b>	<b>RELATION DE LA CONSOMMATION DE PRODUITS LAITIERS AVEC LA</b>	
	<b>MALADIE DE PARKINSON – ETUDE DE RANDOMISATION MENDELIEENNE .....</b>	<b>109</b>
5.1	Introduction.....	111
5.2	Matériels et méthodes .....	113
5.2.1	Association entre rs4988235 et la consommation de lait.....	113

5.2.2	Analyses statistiques.....	113
5.2.2.1	Association entre rs4488235 et la maladie de Parkinson .....	113
5.2.2.2	Randomisation mendélienne .....	114
5.2.2.3	Analyses de sensibilité .....	114
5.3	Résultats .....	116
5.4	Discussion .....	123
<b>6.</b>	<b>RELATION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE AVEC LA MALADIE DE PARKINSON – ETUDE DE RANDOMISATION MENDELIEENNE .....</b>	<b>127</b>
6.1	Introduction.....	129
6.2	Méthodes .....	130
6.2.1	Conception de l'étude .....	130
6.2.2	Analyses statistiques.....	130
6.3	Résultats .....	132
6.3.1	Effet de l'indice de masse corporelle sur la maladie de Parkinson .....	132
6.3.2	Effet de la prédisposition génétique à la maladie de Parkinson sur l'indice de masse corporelle .....	134
6.4	Discussion .....	136
<b>7.</b>	<b><i>HLA</i>, TABAGISME ET MALADIE DE PARKINSON – CARTOGRAPHIE FINE ET INTERACTIONS GENE-ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>139</b>
7.1	Introduction.....	141
7.1.1	Association entre <i>HLA</i> et maladie de Parkinson.....	141
7.1.2	Interaction entre <i>HLA</i> et tabac dans la maladie de Parkinson .....	143
7.1.3	Objectifs.....	144
7.2	Méthodes .....	146
7.2.1	Imputation des allèles <i>HLA</i> .....	146
7.2.2	Imputation des haplotypes et des acides aminés de <i>HLA</i> .....	146
7.2.3	Tabagisme .....	147
7.2.4	Analyses statistiques.....	147
7.2.4.1	Association entre <i>HLA</i> et maladie de Parkinson .....	147
7.2.4.2	Interaction entre tabagisme et <i>HLA</i> : randomisation mendélienne stratifiée	149
7.3	Résultats .....	150
7.3.1	<i>HLA</i> et maladie de Parkinson.....	150
7.3.2	Interaction entre tabagisme et <i>HLA</i> : randomisation mendélienne stratifiée ....	155
7.4	Discussion .....	157
<b>8.</b>	<b>SYNTHESE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION.....</b>	<b>163</b>

8.1 Synthèse des résultats .....	165
8.2 Perspectives et conclusion .....	170
<b>REFERENCES.....</b>	<b>171</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>183</b>

# PRODUCTION SCIENTIFIQUE

## Articles originaux en rapport avec la thèse

### Article publié

Domenighetti C, Sugier P-E, Kumar-Sreelatha AA, Schulte C, Grover S, Mohamed O, Portugal B, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Singleton AB, Hernandez DG, Edsall C, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Corvol J-C, Chartier-Harlin M-C, Mutez E, Brockmann K, Deutschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Straniero L, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Quattrone A, Gagliardi M, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC, Bloem BR, Aasly J, Toft M, Pihlstrøm L, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Tan M, Krainc D, Burbulla LF, Farrer MJ, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Elbaz A on behalf of the Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) consortium. Mendelian randomization study of smoking, alcohol, and coffee drinking in relation to Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*.

### Article en deuxième révision

Domenighetti C, Sugier P-E, Kumar-Sreelatha AA, Schulte C, Grover S, Mohamed O, Portugal B, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Singleton AB, Hernandez DG, Edsall C, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Corvol J-C, Chartier-Harlin M-C, Mutez E, Brockmann K, Deutschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Straniero L, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Quattrone A, Gagliardi M, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC, Bloem BR, Aasly J, Toft M, Pihlstrøm L, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Tan M, Krainc D, Burbulla LF, Farrer MJ, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Elbaz A on behalf of the Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) consortium. Dairy intake and Parkinson's disease, a Mendelian randomization study.

## **Articles soumis**

Domenighetti C, Portugal B, Sugier P-E, Kumar-Sreelatha AA, Schulte C, Grover S, Mohamed O, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Singleton AB, Hernandez DG, Edsall C, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Corvol J-C, Chartier-Harlin M-C, Mutez E, Brockmann K, Deutschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Straniero L, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Quattrone A, Gagliardi M, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC, Bloem BR, Aasly J, Toft M, Pihlstrøm L, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Tan M, Krainc D, Burbulla LF, Farrer MJ, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Elbaz A on behalf of the Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) consortium. Body mass index and Parkinson's disease: A bidirectional Mendelian randomization study.

Domenighetti C, Douillard V, Sugier P-E, Kumar-Sreelatha AA, Schulte C, Grover S, Mohamed O, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Singleton AB, Hernandez DG, Edsall C, Gourraud PA, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Corvol J-C, Chartier-Harlin M-C, Mutez E, Brockmann K, Deutschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Straniero L, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Quattrone A, Gagliardi M, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC, Bloem BR, Aasly J, Toft M, Pihlstrøm L, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Tan M, Krainc D, Burbulla LF, Farrer MJ, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Vince N, Elbaz A on behalf of the Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (Courage-PD) consortium. The Valine 11 residue of HLA-DRB1 is inversely associated with Parkinson disease and interacts with smoking.

## **Autres articles**

### **Article publié**

Grover S, Kumar-Sreelatha AA, Bobbili DR, May, P, Domenighetti C, Sugier PE, Schulte C, Elbaz A, Kruger R, Gasser T, Sharma M, and the Courage-PD consortium. Replication of a

Novel Parkinson's Locus in a European Ancestry Population. *Mov Disord.* 2021;36(7):1689-95.

### **Article soumis**

Grover S, Kumar-Sreelatha AA, Pihlstrøm L, Domenighetti C, Schulte C, Sugier P-E, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Mohamed O, Portugal P, May P, Bobbili DR, Edsall C, Bartusch F, Hanussek M, Krüger J, Hernandez DG, Mellick GD, Zimprich A, Pirker W, Tan M, Rogaeva E, Lang AE, Koks S, Taba P, Lesage S, Brice A, Chartier-Harlin M-C, Mutez E, Brockmann K, Deuschländer AB, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E, Stefanis L, Simitsi AM, Valente EM, Petrucci S, Duga S, Zecchinelli A, Pezzoli G, Brighina L, Ferrarese C, Annesi G, Gagliardi M, Burbulla LF, Matsuo H, Kawamura Y, Hattori N, Nishioka K, Chung SJ, Kim YJ, Kolber P, van de Warrenburg BPC Bloem BR, Singleton AB, Aasly J, Toft M, Correia Guedes L, Ferreira JJ, Bardien S, Carr J, Tolosa E, Ezquerra M, Pastor P, Diez-Fairen M, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Ran C, Belin AC, Puschmann A, Hellberg C, Clarke CE, Morrison KE, Krainc D, Farrer MJ, Krüger R, Elbaz A, Gasser T, Sharma M, on behalf of the Comprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment in Parkinson's Disease (COURAGE-PD) consortium. - Genome-wide meta-analysis and replication provides evidence of impact of a novel BST1 loci on age-at-onset in Parkinson's disease.

### **Chapitre de livre**

Elbaz A, Artaud F, Canonico M, Carcaillon-Bentata L, Domenighetti C, Moisan F, Perrin L, Portugal B, Sugier PE, Vlaar T. Chapitre Epidémiologie descriptive et étiologique de la maladie de Parkinson du livre « Pathologies du mouvement ». Editeurs : Jean-Philippe Azulay, Christine Tranchant. Doin. 2020.

### **Articles en préparation**

Pesce G, Domenighetti C, Courage-PD, Canonico M, Elbaz A. Age at voice breaking and Parkinson's disease: Mendelian randomization study.

Pesce G, Domenighetti C, Courage-PD, Canonico M, Elbaz A. Age at menopause, age at menarche and Parkinson's disease: Mendelian randomization study.



## **Communications**

### **Communications affichées**

Domenighetti C, Sugier PE, Kumar-Sreelatha AA, Schulte C, Grover S, Mohamed O, Portugal B, May P, Bobbili DR, Radivojkov-Blagojevic M, Lichtner P, Krüger R, Gasser T, Sharma M, Elbaz A on behalf of the Courage-PD consortium. Is the association between cigarette smoking and Parkinson's disease causal? A Mendelian randomization study – MDS virtual congress 2021, 17-22 Septembre 2021.

Domenighetti C, Lee PC, Artaud F, Sugier PE, Bekadar S, Brice A, Corvol JC, Elbaz A. Education and progression of Parkinson's disease: a Mendelian randomization study – GEPD Meeting 2019, Cape Town, Afrique du Sud, 31 Octobre-2 Novembre 2019.

Portugal B, Artaud F, Domenighetti C, Roze E, Degaey I, Canonico M, Elbaz A. Body Mass Index and incidence of Parkinson's disease in French women from the E3N cohort study – MDS virtual congress 2021, 17-22 Septembre 2021.

### **Communications orales**

Domenighetti C, Elbaz A. Fine mapping of HLA and smoking-by-HLA interactions in Parkinson's disease: results from Courage-PD – Hybrid GEPD Meeting 2021, Omsk, Russie, 7-8 Octobre 2021.

Domenighetti C, Elbaz A. Dairy intake and Parkinson's disease: Is the association causal? A Mendelian randomization study – GEPD Virtual Meeting 2020, 15-16 Octobre 2020.

# LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

<b>ADH1B</b>	<i>Alcohol Dehydrogenase 1B</i>
<b>AHR</b>	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>BA</b>	Allele de référence ( <i>Base allele</i> )
<b>Courage-PD</b>	<i>Comprehensive unbiased risk factor assessment for genetics and environment on Parkinson's disease</i>
<b>CP</b>	Composantes principales
<b>CYP1A2</b>	Cytochrome P450 1A2
<b>DM</b>	Données manquantes
<b>DS</b>	Déviation standard
<b>EA</b>	Allèle alternatif ( <i>Effect allele</i> )
<b>ECR</b>	Essais contrôlés randomisés
<b>ES</b>	Erreur standard
<b>GBA</b>	<i>Glucosylceramidase Beta</i>
<b>GSCAN</b>	<i>GWAS and Sequencing of Alcohol and Nicotine use</i>
<b>GWAS</b>	Analyse pangénomique ( <i>Genome-wide association study</i> )
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i>
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigen</i>
<b>IBD</b>	Identité par descendance
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>InSIDE</b>	<i>Instrument strenght ilndependent of direct effect assumption</i>
<b>iPDGC</b>	<i>international Parkinson's disease genomic consortium</i>
<b>IVNT</b>	<i>Inverse normally rank transformed phenotype</i>
<b>IVW</b>	Méthode pondérée à variance inversée ( <i>Inverse-variance weighted</i> )
<b>KB</b>	Kilobase
<b>LCT</b>	Lactase
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>LRRK2</b>	<i>Leucine-rich repeat kinase 2</i>
<b>MAF</b>	Fréquence de l'allèle mineur ( <i>Minor allele frequency</i> )
<b>MAO-B</b>	<i>Monoamine-oxydase B</i>

<b>MP</b>	Maladie de Parkinson
<b>MPTP</b>	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
<b>MR-PRESSO</b>	<i>MR-Pleiotropy Residual Sum and Outlier</i>
<b>NOME</b>	<i>No Measurement Error</i>
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RM</b>	Randomisation mendélienne
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>SCP</b>	Stimulation cérébrale profonde
<b>SCR</b>	Somme des carrés résiduelle
<b>SIMEX</b>	Simulation extrapolation
<b>SNP</b>	<i>Single nuclear polymorphism</i>
<b>THS</b>	Traitement hormonal substitutif
<b>UKB</b>	UK-Biobank
<b>VI</b>	Variables instrumentales

# NOTATION

Tout au long de cette thèse, nous utilisons les notations suivantes :

$X$	Exposition d'intérêt. Peut également être notée $E$ dans les explications théoriques
$Y$	Maladie étudiée
$U$	Facteur de confusion de l'association entre $X$ et $Y$
$G$	Variable instrumentale génétique
$\alpha$	Effet pléiotropique d'un variant génétique
$\beta$	Association ou coefficient de régression dans le modèle de régression de $Y$ ou $X$ en fonction de $G$
$\beta_X$	Association génétique avec l'exposition d'intérêt
$\beta_Y$	Association génétique avec la maladie étudiée
$\beta_{IVW}$	Association de RM obtenue par la méthode IVW
$\beta_{Egger}$	Association de RM obtenue par la méthode de MR-Egger
$es(\beta)$	Erreur standard du coefficient $\beta$
$\varphi^2$	Facteur de surdispersion, paramètre de variance de l'hétérogénéité inter-variant
$j$	Indice d'indexation du variant génétique
$k$	Nombre total de variables instrumentales génétiques $j$ dans l'instrument
$n$	Nombre d'individus dans l'échantillon
$\mathcal{N}$	Distribution normale



# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Revue systématique des méta-analyses sur le rôle des expositions environnementales et de biomarqueurs dans la Maladie de Parkinson .....	37
Tableau 2 : Nombre d'individus et de variants génétiques disponibles par étude après contrôle qualité.....	52
Tableau 3 : Caractéristiques des cas et témoins d'origine européenne du consortium Courage-PD par étude (après contrôle qualité) .....	55
Tableau 4: Avantages et limites des études de randomisation mendélienne à un et à deux échantillons [96] .....	66
Tableau 5 : Résultats des analyses de randomisation mendélienne évaluant la relation entre le tabagisme, la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson dans la littérature .....	83
Tableau 6 : Nombre de SNPs retenus pour chaque exposition (tabagisme, consommation d'alcool et de café) et distribution de la statistique $F$ .....	87
Tableau 7 : Puissance statistique pour détecter des ORs compris entre 0,3 et 0,9 pour le tabagisme et la consommation d'alcool et de café, pour deux valeurs d'erreur de type I dans les analyses de randomisation mendélienne de Courage-PD (7 369 cas, 7 018 témoins) ....	87
Tableau 8 : Effet causal de la prédisposition génétique au tabagisme dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins .....	89
Tableau 9 : Effet causal de la prédisposition génétique au tabagisme dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité .....	91
Tableau 10 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation d'alcool dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins.....	94
Tableau 11 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation d'alcool dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité.....	94
Tableau 12 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation de café dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins.....	96
Tableau 13 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation de café dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité.....	96

Tableau 14 : Randomisation mendélienne inversée utilisant les SNPs associés à la maladie de Parkinson identifiés à partir du consortium iPDGC comme variables instrumentales [126]	100
Tableau 15 : Association génétique entre rs4988235 et la maladie de Parkinson, et effet causal de la consommation de produits laitiers génétiquement prédite sur la maladie de Parkinson, globalement et selon le sexe, l'âge et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson	121
Tableau 16 : Association génétique entre le rs4988235 et la maladie de Parkinson, et effet causal de la consommation de produits laitiers génétiquement prédite sur la maladie de Parkinson, dans l'ensemble et selon le sexe, l'âge et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson : inclusion des sites avec $\leq 5$ cas ou témoins porteurs des génotypes (TC+TT) ou (CC)	121
Tableau 17 : Association entre rs4988235 et différents phénotypes dans PhenoScanner V2 au seuil de signification à l'échelle du génome entier ( $5 \times 10^{-8}$ )	122
Tableau 18 : Nombre de SNPs retenus dans nos analyses de randomisation mendélienne (effet de l'indice de masse corporelle sur la maladie de Parkinson) et de randomisation mendélienne inversée (effet de la prédiction génétique à la maladie de Parkinson sur l'indice de masse corporelle) et distribution de la statistique $F$	131
Tableau 19 : Effet causal de l'indice de masse corporelle génétiquement prédit dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins	133
Tableau 20 : Effet causal de l'indice de masse corporelle génétiquement prédit dans la maladie de Parkinson - analyses de sensibilité	133
Tableau 21 : Randomisation mendélienne inversée utilisant les SNPs associés à la maladie de Parkinson identifiés à partir du consortium iPDGC comme variables instrumentales [126]	134
Tableau 22 : Interaction entre <i>HLA-DRB1</i> et tabac : études disponibles dans la littérature	145
Tableau 23 : SNPs de la région <i>HLA</i> associés avec la maladie de Parkinson	150
Tableau 24 : Allèles des gènes <i>HLA</i> de classe II associés à la maladie de Parkinson	152
Tableau 25 : Haplotypes des gènes <i>HLA</i> de classe II <i>DRB1-DQB1</i> associés à la maladie de Parkinson	153
Tableau 26 : Acides aminés codés par les gènes <i>HLA</i> de classe II associés à la maladie de Parkinson	154
Tableau 27 : Effet indépendant et effet joint de l'épitope partagé et de la V11	155

Tableau 28 : Analyse de la relation entre le tabagisme et la maladie de Parkinson par randomisation mendélienne stratifiée sur le gène <i>DRB1</i> .....	156
Tableau 29 : Résumé des méthodes pour la randomisation mendélienne utilisées dans le cadre de cette thèse .....	169





# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson par âge et sexe.....	33
Figure 2 : Comparaison entre une étude de randomisation mendélienne et un essai clinique randomisé .....	58
Figure 3 : Schématisation des principes de la randomisation mendélienne .....	60
Figure 4 : Exemple de pléiotropie horizontale.....	62
Figure 5 : Exemple de pléiotropie verticale.....	63
Figure 6 : Principe de la randomisation mendélienne : méthode <i>inverse-variance weighted</i> (IVW).....	69
Figure 7 : Biais de survie dans les études de randomisation mendélienne chez les populations âgées .....	75
Figure 8 : Analyse par randomisation mendélienne de la relation entre le tabagisme et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (abscisses) en fonction de l'association SNPs-MP (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard.....	90
Figure 9 : Graphique en forêt des estimations de randomisation mendélienne pour les associations entre le tabagisme et la maladie de Parkinson, dans l'ensemble et après stratification sur l'âge à l'inclusion dans l'étude et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson .....	92
Figure 10 : Analyse par randomisation mendélienne de la relation entre la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (abscisses) en fonction de l'association SNPs-MP (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard.....	97
Figure 11 : Graphique en forêt des estimations de randomisation mendélienne pour l'association entre le tabagisme, la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson, après exclusion des SNPs associés aux traits liés à la maladie de Parkinson ....	98
Figure 12 : Analyse par randomisation mendélienne inversée de la relation entre la maladie de Parkinson et le tabagisme, la consommation d'alcool et de café à partir de la GWAS de	

Chang <i>et al.</i> 2017 [126] : (A) Nuage de points de l'association SNPs-MP (abscisses) en fonction de l'association SNPs-trait (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard.....	101
Figure 13 : Distribution spatiale de la fréquence de rs4488235-T impliqué dans la persistance de la lactase dans chaque étude du consortium Courage-PD .....	118
Figure 14 : Graphique en forêt de l'association génétique entre rs4988235 et la maladie de Parkinson selon un modèle dominant (TC+TT vs CC) dans (A) l'ensemble et stratifiée sur (B) le sexe, (C) l'âge à l'inclusion dans l'étude et (D) la durée d'évolution de la maladie de Parkinson .....	119
Figure 15 : Structure causale de la relation entre le rs4988235, la consommation de produits laitiers, l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson.....	125
Figure 16 : Graphique en forêt des estimations de la randomisation mendélienne pour l'association entre l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson, après exclusion des SNPs associés aux traits liés à la maladie de Parkinson .....	133
Figure 17 : Analyse par randomisation mendélienne bidirectionnelle entre l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (en abscisses ; RM : IMC, RM inversée : MP) en fonction de l'association SNP-trait étudié (en ordonnées, log OR ; RM : MP, RM inversée : IMC) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimation causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard.....	135
Figure 18 : Graphique de Manhattan représentant l'association entre les allèles des gènes <i>HLA</i> de classe II et la maladie de Parkinson.....	152

# LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des cas et témoins d'origine européenne du consortium Courage-PD par étude après exclusion des individus en commun avec le consortium iPDGC (après contrôle qualité).....	185
Annexe 2 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne : associations individuelles avec les expositions et la maladie de Parkinson .....	187
Annexe 3 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne : associations individuelles avec la maladie de Parkinson stratifiées sur l'âge de début et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson.....	210
Annexe 4 : Association entre les SNPs utilisés comme variables instrumentales et d'autres facteurs environnementaux associés à la maladie de Parkinson, identifiés à partir de la base PhenoScanner V2 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) .....	233
Annexe 5 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne inversée : associations individuelles avec la maladie de Parkinson à partir d'une GWAS du consortium iPDGC.....	239
Annexe 6 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne inversées : associations individuelles avec les facteurs environnementaux étudiés .....	240
Annexe 7 : Distribution des génotypes du rs4988235 chez les cas et chez les témoins de chaque étude du consortium Courage-PD.....	241
Annexe 8 : Déséquilibre de liaison ( $r^2$ ) entre les SNPs de la région <i>HLA</i> associés à la maladie de Parkinson .....	246
Annexe 9 : Association entre les allèles des gènes <i>HLA</i> de classe II et la maladie de Parkinson .....	248
Annexe 10 : Déséquilibre de liaison entre les allèles des gènes <i>HLA</i> de classe II chez les témoins .....	250
Annexe 11 : Association entre les haplotypes <i>DRB1-DQB1</i> des gènes <i>HLA</i> de classe II et la maladie de Parkinson .....	252
Annexe 12 : Association entre les acides aminés des gènes <i>DRB1</i> et <i>DQB1</i> et la maladie de Parkinson .....	253

Annexe 13 : Corrélation de Spearman entre les acides aminés associés à la maladie de Parkinson chez les témoins .....	258
Annexe 14 : Effets indépendants et effets joints des acides aminés V11 et H13 du gène <i>HLA-DRB1</i> .....	258
Annexe 15 : Allèles du gène <i>HLA-DRB1</i> observés dans Courage-PD, leur association avec la maladie de Parkinson, et la présence de l'EP et de la V11 .....	259

# **1.INTRODUCTION**

## **LA MALADIE DE PARKINSON**

---



C'est en 1817 que Sir James Parkinson (1755-1824) marqua l'histoire de la neurologie en décrivant la « *paralysis agitans* », une maladie jusqu'alors méconnue, dans son essai *An Essay on the Shaking Palsy* [1]. Un demi-siècle plus tard, Jean Martin Charcot (1825-1893) renomma cette maladie en l'honneur de son découvreur. Ainsi, la « *paralysis agitans* » devint **la Maladie de Parkinson (MP)**.

## 1.1 Caractéristiques cliniques

Les principaux symptômes moteurs de la MP sont le tremblement au repos, la rigidité extrapyramidale, l'akinésie (lenteur du mouvement) et l'instabilité posturale. Dans cette maladie, les neurones dopaminergiques de la substance noire (*substantia nigra*) du cerveau vont progressivement disparaître, ce qui entraîne une perte du contrôle des mouvements et de la gestuelle automatique. Le dépôt d'agrégats de la protéine alpha-synucléine dans ces neurones dopaminergiques ainsi que la présence de corps de Lewy (inclusions cytoplasmiques éosinophiles) sont des marqueurs spécifiques de la MP. D'autres cellules nerveuses vont aussi perdre leur fonction et entraîner la présence de symptômes non-moteurs : troubles cognitifs ou démence aux stades les plus avancés, troubles du sommeil, constipation, dépression [1]. Un dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif et une neuro-inflammation sont considérés comme étant des mécanismes physiopathologiques importants dans la perte neuronale et la formation de corps de Lewy [2].

Des études en imagerie cérébrale ont montré que les symptômes moteurs apparaissent lorsque qu'environ 60% des neurones dopaminergiques ont disparu [3]. On considère généralement que l'atteinte de la substance noire débute environ cinq ans avant l'apparition des symptômes moteurs. De plus, des études de cohorte ont montré que certains symptômes non-moteurs comme la constipation, les troubles du sommeil, l'anxiété ou encore l'anosmie pouvaient survenir bien avant le début de la maladie – jusqu'à 20 ans avant l'apparition des signes moteurs – durant la phase prémotrice ou prodromale [4-6]. Cette longue phase prodromale a généré l'hypothèse selon laquelle certaines des associations mises en



évidence par les études épidémiologiques pourraient résulter d'une **causalité inverse**. Par exemple, s'il existe une constipation plus fréquente chez les patients parkinsoniens que chez des personnes non atteintes 20 ans avant le début des symptômes, des associations avec des facteurs liés à l'alimentation pourraient être liées à des changements de l'alimentation induits par la constipation.

Le diagnostic de MP est principalement clinique. Il est confirmé par l'absence de signes atypiques en faveur d'une autre cause de syndrome parkinsonien, par l'évolution généralement lente et progressive des symptômes et par un effet positif de traitements dopaminergiques. Dans certains cas, l'imagerie fonctionnelle cérébrale par scintigraphie permettant la visualisation du système dopaminergique (DAT-scan) peut être utile [7].

Aujourd'hui, les traitements prescrits sont principalement symptomatiques. La lévodopa, traitement de référence, va être transformée en dopamine dans le cerveau grâce à l'enzyme dopa-décarboxylase et permettre de compenser le manque de la molécule [8]. Cependant, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le seuil d'effet du traitement va augmenter et entraîner des fluctuations motrices et des blocages. Des mouvements involontaires vont également apparaître, les dyskinésies. Les agonistes dopaminergiques sont une alternative qui est souvent utilisée chez les patients les plus jeunes mais qui entraînent fréquemment un trouble du contrôle des impulsions. A un stade évolué, et sous réserve de conditions strictes, la stimulation cérébrale profonde (SCP)<sup>1</sup> peut être indiquée chez certains patients [9, 10]. Les symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie, les complications inéluctables des médicaments et le manque de traitements curatifs réduisent considérablement la qualité de vie des malades.

---

<sup>1</sup> Technique chirurgicale améliorant les symptômes grâce à un courant électrique continu délivré dans les structures cérébrales profondes.

## 1.2 Épidémiologie descriptive

La MP est, après la maladie d'Alzheimer, la maladie neurodégénérative la plus fréquente [11, 12]. Avec près de 170 000 personnes traitées pour une MP, la prévalence en France en 2015 était estimée à 2,5 cas pour 1 000 personnes ; de plus, environ 25 000 nouveaux cas sont recensés chaque année, correspondant à un taux d'incidence de 0,39 pour 1 000 personnes-années [13]. Rare avant 50 ans, la fréquence de la maladie augmente fortement avec l'âge (Figure 1).

**Figure 1 : Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson par âge et sexe**

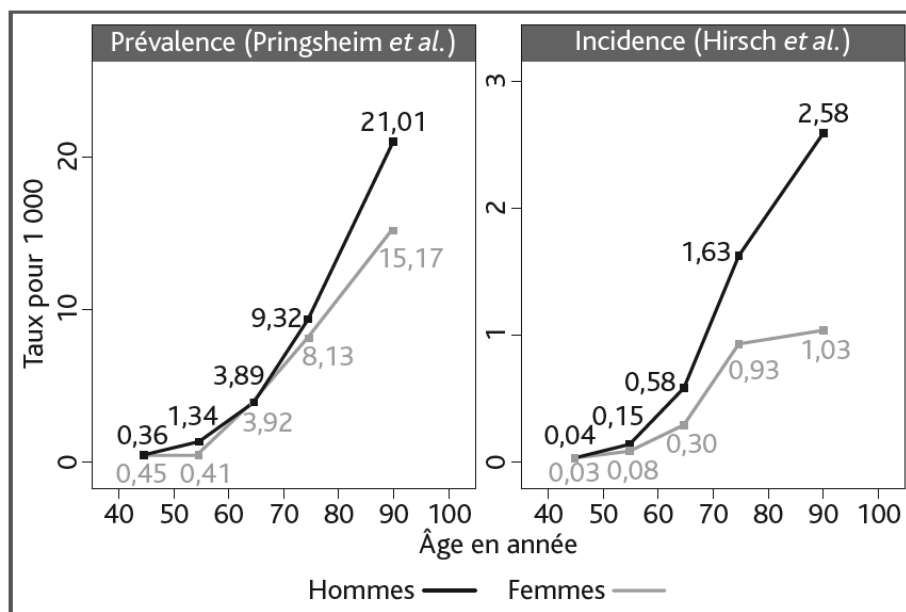


Figure tirée du chapitre « Épidémiologie descriptive et étiologique de la maladie de Parkinson » du livre « Pathologies du mouvement » [14].  
Résultats des méta-analyses des études de prévalence [11] et d'incidence [12] sur la MP.

L'allongement de l'espérance de vie est responsable d'une augmentation du nombre de cas de MP à travers le monde [15]. Le projet *Global Burden of Disease* estimait à 6,1 millions le nombre de personnes atteintes de MP dans le monde en 2016, alors qu'il était de 2,5 millions en 1990, avec une augmentation de 21,7% des taux de prévalence standardisés sur l'âge ; cette augmentation est principalement due au vieillissement de la population et à l'allongement de la durée d'évolution de la MP [15]. En France, d'après des projections

réalisées sous un scénario d'incidence constante, le nombre de cas de patients parkinsoniens augmentera de 56% (51% chez les hommes et 61% chez les femmes) entre 2015 et 2030 [16].

Avec un sex-ratio de 1,5, les hommes sont plus souvent atteints que les femmes (Figure 1) [17-19]. Cette différence pourrait s'expliquer par des expositions professionnelles différentes et plus fréquentes chez les hommes, par un effet protecteur des œstrogènes chez les femmes ou encore par des facteurs génétiques liés aux chromosomes sexuels [20]. De plus, la différence d'incidence entre les hommes et les femmes augmente fortement avec l'âge, ce qui suggère l'existence de facteurs environnementaux influençant le risque de MP différemment distribués en fonction du sexe et dont le rôle augmente avec l'âge [20].

Des disparités dans la distribution géographique de la maladie ont été rapportées après prise en compte de l'âge et du sexe : les taux les plus élevés sont observés dans les pays occidentaux et les taux les plus faibles en Afrique sub-saharienne [15]. Ces résultats restent néanmoins difficiles à interpréter, à cause de différences dans les méthodes utilisées pour l'identification des cas et des caractéristiques démographiques des populations.

### **1.3 Pronostic**

La grande majorité des études qui ont étudié l'espérance de vie des patients atteints de MP a montré un risque de mortalité significativement plus élevé chez les patients parkinsoniens que chez les personnes indemnes de la maladie de même sexe et âge. Une analyse combinée d'études de cohorte incluant des cas incidents a estimé un risque relatif (RR) de 1,52 (IC 95%=1,23-1,88). La médiane de survie à partir du début de la MP était de 12,6 ans, tandis qu'elle était de 16,0 ans chez les témoins [21].

Les facteurs pronostiques restent aujourd'hui mal connus. Un début de maladie précoce [22], la détérioration de la fonction motrice [23], la gravité de l'atteinte axiale [24] et la présence de démence [25] apparaissent comme des facteurs de risque de mortalité. Le rôle du sexe est moins clair ; d'après certaines études le risque de décès est plus élevé chez les femmes alors que d'autres ne retrouvent pas ce résultat [21].

Les principales causes de décès des patients parkinsoniens sont les pneumonies d'inhalation, les chutes et la démence [26, 27]. En revanche, le risque de survenue de cancer est diminué chez les patients atteints de MP, à l'exception du mélanome cutané [28].

## 1.4 Epidémiologie étiologique

L'étiologie de la MP est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux de même que leur interaction.

### 1.4.1 Facteurs génétiques

Les études d'agrégation familiale ont montré qu'environ 10% des patients parkinsoniens rapportaient des antécédents familiaux de MP parmi leurs apparentés au premier degré par rapport à 4% chez des témoins appariés ; cette différence est plus importante pour les formes à début plus jeune et diminue lorsque l'âge de début de la MP augmente [29]. Les études de jumeaux retrouvent également une concordance plus élevée chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes mais avec une héritabilité toutefois relativement faible sauf lorsque la MP débute avant 50 ans chez l'un des jumeaux [30]. A ce jour, environ 20 gènes ont été identifiés comme étant responsables de formes mendéliennes de MP, le plus souvent à début jeune, dont les plus fréquemment observés sont *LRRK2* et *GBA* (transmission autosomique dominante) [31]. Par ailleurs, plusieurs études pangénomiques (de l'anglais *Genome-wide association studies*, GWAS) ont été réalisées, principalement à partir de formes sporadiques de MP, dont la plus récente a mis en évidence 90 polymorphismes génétiques à effet faible [32].

Bien que les études génétiques aient fait de très grands progrès dans les 20 dernières années, les facteurs génétiques ne représentent pas l'unique cause de MP et les études épidémiologiques ont également mis en évidence des facteurs environnementaux pouvant augmenter (facteurs de risque) ou diminuer (facteurs protecteurs) le risque de MP.

## 1.4.2 Facteurs environnementaux suspectés dans la maladie de Parkinson

Bellou *et al.* [33] ont réalisé une revue systématique des méta-analyses (de l'anglais *Umbrella Review*) issues de 38 articles sur la MP publiés entre 2005 et 2015. Ils ont inclus un total de 75 méta-analyses réalisées à partir de 755 études évaluant le rôle de différentes expositions environnementales et de biomarqueurs. En médiane, chaque méta-analyse incluait sept études et 1 418 cas ; presque 2/3 d'entre elles incluaient plus de 1 000 cas. Cette étude a regroupé les expositions évaluées en différentes classes selon leur niveau de preuve :

- Associations *convaincantes* : nombre de cas >1 000, effet estimé très significatif ( $p < 10^{-6}$ ), pas de biais de publication, hétérogénéité inter-étude faible ( $I^2 \leq 50\%$ ) ;
- Associations *fortement suspectées* : nombre de cas >1 000, effet estimé très significatif ( $p < 10^{-6}$ ) ; études de plus grande taille incluses dans la méta-analyse significatives ;
- Associations *modérément suspectées* : nombre de cas >1 000, effet estimé significatif ( $p < 0,001$ ) ;
- Associations *faiblement suspectées* : effet estimé significatif ( $0,001 < p < 0,05$ ).

Le Tableau 1 présente les résultats de cette revue systématique. Les expositions d'intérêt pour les travaux de cette thèse sont présentées dans les paragraphes suivants et discutées plus en détail dans les chapitres correspondants de la thèse.

**Tableau 1 : Revue systématique des méta-analyses sur le rôle des expositions environnementales et de biomarqueurs dans la Maladie de Parkinson**

<b>Exposition</b>	<b>Premier auteur</b>	<b>Année de publication</b>	<b>N études</b>	<b>OR ou RR (IC 95%)</b>	<b>Niveau de preuve</b>
<b>Habitudes de vie</b>					
Tabagisme	Noyce	2012	67	0,64 (0,60-0,69)	Fortement suspectée
Alcool	Zhang	2014	33	0,75 (0,66-0,85)	Modérément suspectée
Café	Noyce	2012	19	0,67 (0,58-0,76)	Modérément suspectée
Activité physique	Yang	2015	5	0,66 (0,57-0,78)	Convaincante
<b>Facteurs alimentaires</b>					
Vitamine E	Atmiam	2005	7	0,81 (0,67-0,98)	Faiblement suspectée
Glucides	Wang	2014	8	1,24 (1,05-1,48)	Faiblement suspectée
Calories	Wang	2014	8	1,39 (1,01-1,92)	Faiblement suspectée
Produits laitiers	Jiang	2014	7	1,40 (1,20-1,63)	Modérément suspectée
<b>Biomarqueurs</b>					
Vitamine D	Lv	2013	7	0,16 (0,05-0,50)	Faiblement suspectée
Acide urique	Shen	2013	6	0,39 (0,27-0,57)	Fortement suspectée
alpha-synucléine LCR	Gao	2015	11	0,29 (0,13-0,62)	Faiblement suspectée
Vitamine B12	Shen	2015	10	0,50 (0,40-0,63)	Faiblement suspectée
Volume <i>substantia nigra</i>	Sako	2014	8	0,31 (0,17-0,55)	Faiblement suspectée
Densité osseuse : Col du fémur	Zhao	2014	8	0,25 (0,09-0,66)	Faiblement suspectée
Densité osseuse : Hanche	Zhao	2014	6	0,55 (0,38-0,80)	Faiblement suspectée
Densité osseuse : Vertèbre	Zhao	2014	9	0,29 (0,16-0,54)	Faiblement suspectée
<b>Expositions environnementales</b>					
Soudure	Mortimer	2012	9	0,86 (0,80-0,92)	Modérément suspectée
Pesticides	Van der Mark	2012	46	1,62 (1,40-1,88)	Modérément suspectée
Agriculture	Pezzoli	2013	38	1,30 (1,16-1,46)	Modérément suspectée
Habitat rural	Pezzoli	2013	30	1,32 (1,18-1,48)	Modérément suspectée
Eau de puits	Noyce	2012	28	1,21 (1,05-1,40)	Faiblement suspectée
Solvants organiques	Pezzoli	2013	18	1,22 (1,01-1,47)	Faiblement suspectée
Hydrocarbures	Palin	2015	14	1,36 (1,13-1,63)	Faiblement suspectée
<b>Antécédents médicaux et comorbidités</b>					
Constipation	Noyce	2012	2	2,43 (1,55-3,53)	Convaincante
Traumatismes crâniens	Jafari	2013	22	1,55 (1,33-1,81)	Fortement suspectée
Anxiété ou dépression	Noyce	2012	13	1,86 (1,64-2,10)	Fortement suspectée
Hypertension	Noyce	2012	12	0,75 (0,61-0,90)	Faiblement suspectée
<b>Médication</b>					
Statines	Undela	2013	8	0,77 (0,64-0,92)	Faiblement suspectée
AINS* sans aspirine	Gagne	2010	7	0,85 (0,77-0,94)	Faiblement suspectée
Ibuprofène	Gao	2011	5	0,73 (0,62-0,85)	Modérément suspectée
Inhibiteurs des canaux calciques	Lang	2015	5	0,78 (0,67-0,90)	Modérément suspectée
Bétabloquants	Noyce	2012	3	1,28 (1,19-1,39)	Fortement suspectée

OR, *Odds ratio* ; RR, Risque relatif.

\* AINS, Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Source : Bellou *et al.*, 2016 [33].

### 1.4.3 Tabagisme

Depuis plus de 30 ans, de nombreuses études épidémiologiques ont montré une association inverse entre le tabagisme et le risque de MP. Une méta-analyse de 61 études cas-témoins et six études de cohorte a montré que les personnes ayant fumé des cigarettes avaient un risque de MP diminué d'environ 40% par rapport à celles n'ayant jamais fumé (OR=0,64, IC 95%=0,60-0,69) [34] ; cette association étant caractérisée par une relation dose-réponse en fonction du nombre de paquets-années [35]. L'association était retrouvée chez les hommes (OR=0,59, IC 95%=0,52-0,68, 12 études) et les femmes (OR=0,69, IC 95%=0,59-0,81, 9 études), mais aussi pour la pipe, le cigare et le tabac à chiquer [36].

Des études se sont intéressées aux interactions gène-tabac dans la MP. Une étude qui a regroupé les données de deux études cas-témoin françaises et d'une étude cas-témoin danoise a montré qu'un polymorphisme génétique du gène *HLA-DRB1* était associé à une diminution du risque de MP uniquement chez les non-fumeurs [37]. Une autre étude a également mis en évidence une interaction entre le tabagisme et le gène *HLA-DRB1* [38]. Nous reviendrons en détail sur ces interactions dans le §6.1 de cette thèse. Une interaction entre le tabagisme et deux gènes impliqués dans le métabolisme ou le transport des xénobiotiques, notamment le métabolisme de la vitamine A et la transmission glutamatergique, a également été mise en évidence [39].

Les mécanismes biologiques à l'origine de cette association sont aujourd'hui mal connus. Le tabagisme pourrait, par inhibition de la monoamine-oxydase B (MAO-B) [40] ou en raison des propriétés antioxydantes de la nicotine [41], induire un effet protecteur sur les neurones dopaminergiques. Par ailleurs, une étude a montré que la nicotine inhiberait l'agrégation de l'alpha-synucléine [42]. Cependant, la fumée de cigarette étant composée de plus de 9 000 substances [43], des études toxicologiques supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir mieux caractériser ces mécanismes sous-jacents.

Malgré ces résultats, l'implication causale du tabac dans la MP reste controversée [44]. En effet, l'hypothèse selon laquelle la causalité inverse pourrait être à l'origine de cette association a été émise [45] : les patients parkinsoniens commenceraient à fumer moins souvent ou bien arrêteraient plus facilement avant l'apparition de la maladie que les personnes qui ne développeront pas la MP en raison d'une appétence réduite pour la cigarette ou d'une sensibilité moindre à la nicotine pendant la phase prodromale [46]. Les études sur le tabagisme passif, moins susceptibles d'être affectées par des facteurs génétiques, des traits de personnalité ou d'autres comportements, n'ont pas retrouvé de résultats cohérents [47-49].

Des analyses de randomisation mendélienne (RM) récentes ont retrouvé des résultats en faveur d'une association inverse avec l'initiation du tabagisme et ne sont donc pas en faveur de la causalité inverse, mais nécessitent d'être répliquées dans des études indépendantes car plusieurs d'entre elles ont été réalisées à partir d'échantillons chevauchants [32, 50-52]. Nous reviendrons en détail sur leurs résultats dans le §4.4.

#### **1.4.4 Consommation de café et de caféine**

La caféine et certains de ses métabolites (théophylline, paraxanthine) sont des antagonistes des récepteurs A<sub>2A</sub> de l'adénosine et des études chez les souris ont montré leur capacité à atténuer les effets neurotoxiques du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), un neurotoxique pour les neurones dopaminergiques [53].

Une méta-analyse de huit études cas-témoins et quatre études de cohorte a montré que les buveurs de café avaient un risque de MP diminué de 30% par rapport aux non-buveurs, indépendamment de la consommation de tabac [35]. Une relation dose-effet en fonction du nombre de tasses consommées par jour a également été observée : une méta-analyse incluant six études cas-témoins et sept études de cohorte a mis en évidence une réduction du risque de MP de 30% chez les personnes buvant plus de trois tasses de café par jour [54].

Quant à la consommation totale de caféine, une méta-analyse de 26 études a mis en évidence une réduction de 25% du risque de MP chez les consommateurs de caféine,



indépendamment du tabagisme [55]. Une relation dose-effet a été trouvée dans cette étude : le risque de MP était diminué de 17% pour chaque augmentation journalière de 200 mg de la consommation de caféine [54]. Cette association a également été observée chez les non-buveurs de café dont les principales sources de caféine étaient les colas et le thé [56], principalement le thé noir [57]. La caféine apparaît donc comme le meilleur candidat pour expliquer l'association inverse avec la MP.

L'association entre la MP et la caféine semble être plus forte chez les hommes que chez les femmes [54, 55]. Afin d'expliquer cette différence, une interaction entre le café et le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause a été évoquée [58].

Les mêmes types de biais que ceux cités pour la consommation de tabac pourraient jouer un rôle ici, notamment la causalité inverse. Une récente étude de RM n'a pas montré d'association causale entre le nombre de tasses de café par jour et la MP [50].

#### **1.4.5 Consommation d'alcool**

Le rôle de l'alcool dans la MP est controversé. Une méta-analyse, incluant 26 études cas-témoins et cinq études de cohorte, a rapporté une association inverse dans les études cas-témoins mais pas dans les cohortes, avec une hétérogénéité marquée entre les études. Deux des études de cohorte ont rapporté des associations positives, tandis que trois ont rapporté des associations inverses, mais aucune d'entre elles n'était statistiquement significative [59].

Une précédente étude de RM basée sur les données du consortium iPDGC ayant examiné plusieurs comportements à risque en relation avec la MP n'a pas fourni de preuves en faveur d'une association causale pour le nombre de verres d'alcool par semaine ou pour la consommation d'alcool en général [50]. En revanche, une seconde étude de RM basée sur les données de 23andMe a montré une association positive pour la consommation d'alcool quotidienne [51].

### 1.4.6 Consommation de produits laitiers

Plusieurs études ont montré que le risque de MP était plus élevé chez les consommateurs de lait et de produits laitiers. Une première méta-analyse de trois études de cohorte aux Etats-Unis a estimé un RR comparant la catégorie de consommation de produits laitiers la plus élevée à la plus faible de 1,6 ( $p < 0,0001$ ) [60-62]; cette association n'était expliquée ni par la vitamine D ni par l'apport en calcium. Deux autres cohortes ont également rapporté une association positive avec la consommation de lait (Finlande) [63] et la consommation de lait et de produits laitiers (Grèce) [64]. Enfin, une méta-analyse incluant l'ensemble de ces cinq cohortes et comprenant plus de 1 000 cas a rapporté un risque de MP augmenté de 40% chez les individus ayant la plus forte consommation de produits laitiers par rapport à ceux ayant la plus faible ; cette association était plus forte chez les hommes que chez les femmes [65].

Les mécanismes impliqués dans cette association sont aujourd'hui largement méconnus. Une association inverse a été retrouvée entre la consommation de lait et la densité neuronale dans la substance noire du cerveau de participants de la cohorte HAAS à Hawaii, où une contamination du lait par un pesticide organochloré, l'heptachlore, a été identifiée dans le passé [66]. Cette étude a également mis en évidence une présence plus importante de résidus d'époxyde d'heptachlore dans le cerveau des consommateurs de lait par rapport à ceux qui n'en buvaient pas, ce qui pourrait suggérer une potentielle implication de ce contaminant dans la MP. Toutefois, cette hypothèse n'explique probablement pas les résultats des cohortes provenant de pays différents, puisqu'il existe de grandes différences dans l'utilisation de pesticides en fonction des pays. D'autres études ont également émis l'hypothèse selon laquelle cette association pouvait être expliquée par la diminution de l'acide urique liée à la consommation de lait ; en effet, des études épidémiologiques ont montré une association inverse entre l'acide urique et le risque de MP [65, 67], mais ce résultat n'a pas été confirmé par deux études de RM qui suggèrent que la relation entre l'acide urique et la MP ne serait pas causale [68, 69] (§5.4).

### 1.4.7 Indice de masse corporelle

La relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la MP est complexe. La plupart des études qui l'ont étudiée n'ont pas montré d'association [64, 66, 70-76]. Dans une méta-analyse de 10 études, le RR associé à une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC était de 1,0 (IC 95%=0,9-1,1) [77]. Toutefois, une étude finlandaise a montré que le surpoids (IMC compris entre 27 et 29,9kg/m<sup>2</sup>) ou l'obésité (IMC  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>) étaient des facteurs de risque de MP [73]. Une association positive a également été trouvée chez les personnes présentant une épaisseur élevée des plis cutanés du triceps [66] ou ayant un rapport taille/hanche élevé [71, 73]. A l'inverse, une méta-analyse récente comprenant sept études a mis en évidence une association inverse avec la MP : les personnes ayant un IMC faible (<18,5kg/m<sup>2</sup>) avaient un risque de MP augmenté d'environ 20% par rapport à ceux ayant un IMC normal (compris entre 18,5 et 24,9kg/m<sup>2</sup>) [78].

Ici encore, les associations entre l'IMC et la MP, en particulier celles issues d'études cas-témoins ou de cohorte avec un suivi court, pourraient être affectées par un biais de causalité inverse : les patients parkinsoniens ont en moyenne un poids inférieur à celui des témoins, et cette différence augmente avec la durée de la maladie [79, 80]. Cette perte de poids intervient généralement quelques années avant le diagnostic de MP [71, 72, 81], six à sept ans avant d'après une étude récente ayant utilisé l'absorptiométrie biphotonique à rayons X [81].

Les études de RM utilisant les données du consortium iPDGC [82] et de 23andMe [51] ont retrouvé une association inverse, suggérant ainsi qu'un IMC élevé pourrait être associé à une diminution du risque de MP ; les mécanismes pouvant expliquer cette association inverse ne sont pas connus. En revanche, aucune étude de RM n'a étudié si la susceptibilité génétique de la MP a un effet sur l'IMC, c'est-à-dire s'il existe une relation bidirectionnelle comme le suggèrent les études épidémiologiques.

## **2.OBJECTIFS**

---



L'allongement de l'espérance de vie est responsable d'une augmentation du nombre de cas de MP à travers le monde. A ce jour, les seuls traitements existants sont symptomatiques et ne permettent pas la guérison des malades. Dans ce contexte, une meilleure compréhension de l'étiologie de la MP est un élément clé pour développer des stratégies de prévention. Les études épidémiologiques ont d'ores et déjà identifié un certain nombre de facteurs de risque ou protecteurs, mais le rôle causal de plusieurs d'entre eux reste controversé. Une difficulté majeure dans la MP est la mise en évidence d'une longue période prodromale qui pourrait influencer plusieurs de ces expositions et entraîner un biais de causalité inverse.

L'objectif de cette thèse est d'étudier, en s'appuyant sur les données du consortium international Courage-PD, le rôle causal de différentes expositions impliquées dans la MP grâce à la **randomisation mendélienne** et des **analyses d'interactions gène-environnement**, deux méthodes qui permettent d'apporter des arguments en faveur de la causalité d'une relation.

Le **premier objectif** de cette thèse est d'apporter un niveau de preuve supplémentaire concernant le rôle supposé protecteur du tabagisme et la consommation d'alcool et de café dans la MP, en utilisant la RM. De la même manière, nous évaluerons l'implication causale d'un facteur de risque de la MP, la consommation de lait (**deuxième objectif**), et de l'IMC dont la relation avec la MP est complexe (**troisième objectif**). Le **dernier objectif** consistera à évaluer finement l'association entre des gènes de la région *HLA* et la MP et à étudier l'interaction entre ces gènes et le tabagisme.



## **3.MATERIEL ET METHODES**

---





## 3.1 Présentation du consortium international Courage-PD

Le consortium **Courage-PD** (*COmprehensive Unbiased Risk Factor Assessment for Genetics and Environment on Parkinson's Disease*) regroupe les données individuelles génétiques et environnementales de 35 études sur la MP dans des populations d'origine ethnique différente. Le diagnostic de MP a été posé par des spécialistes des pathologies du mouvement selon les critères validés [83-85]. La source des témoins est variable en fonction des études (témoins hospitaliers, conjoints, témoins de population).

Le génotypage de toutes les études, à l'exception de deux d'entre elles, de même que le contrôle qualité de l'ensemble des ADNs des participants de l'ensemble des études (25µL d'ADN à 100ng/L) a été réalisé en Allemagne (*Institute of Human Genetics, Helmholtz Zentrum, Germany*). Pour les deux autres études (Gasser, Morris/Wood), le génotypage a été réalisé aux Etats-Unis (*Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, USA*). Les données individuelles démographiques et environnementales ont été harmonisées en France (Inserm-CESP U1018, Villejuif, France).

Chaque étude a reçu l'approbation d'un comité d'éthique compétent de son pays. Les participants, ou à défaut un soignant, un tuteur légal ou autre mandataire, ont donné leur consentement éclairé pour participer à ces études. Des accords de transferts de matériels entre les différents sites et l'Université de Tübingen (Allemagne) ont été conclus.

## 3.2 Préparation des données génétiques

### 3.2.1 Génotypage des participants et contrôle qualité

Tous les individus ont été génotypés en utilisant la puce NeuroChip [86], spécialement conçue pour l'étude des maladies neurodégénératives, y compris la MP. Cette puce inclut 306 670 variants distribués sur l'ensemble du génome permettant de réaliser une imputation génome entier auxquels s'ajoutent 179 467 variants impliqués dans diverses maladies neurodégénératives (dont environ 30 000 pour la MP).

Le génotypage a été réalisé selon les instructions du fabricant (*Illumina, San Diego, CA, USA*). Les puces ont été scannées avec Illumina iScan et les données brutes ont été analysées avec les logiciels Illumina Beeline et GenomeStudio, en utilisant le *manifest file* Neuro\_Consortium\_20013217\_A1.bpm. Des *clusters* ont été réalisés dans GenomeStudio en utilisant l'algorithme GenTrain cluster 2.0. Enfin, les génotypes ont été post-traités avec zCall afin d'améliorer la détection des allèles rares.

Les données génétiques de 27 538 participants des 35 études ont été exportées du format Genome Studio au format PLINK. Le statut vis-à-vis de la MP était manquant pour 245 sujets et le contrôle qualité a été réalisé sur les 27 293 individus restants, soit 15 849 cas et 11 444 témoins, grâce à « COMPARE », un *pipeline* automatisé développé à l'Université de Tübingen à partir des logiciels PLINK et R (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). Les différentes étapes du contrôle qualité ont été réalisées pour chaque site individuellement.

### **3.2.2 Contrôle qualité des individus**

Les participants qui présentaient au moins une des caractéristiques suivantes ont été exclus de nos analyses :

- Taux de génotypage manquant élevé ( $\geq 4\%$ ) ;
- Taux d'hétérozygotie élevé ( $\pm 4$  déviations standards par rapport à la moyenne) ;
- Informations sexuelles discordantes : pour chaque individu, le taux d'hétérozygotie a été calculé pour les variants génétiques du chromosome X et comparé au taux attendu en théorie (sexe phénotypique différent du sexe génétique) ;
- Doublons ;
- Apparentés : pour toute paire d'individus dont l'identité par descendance (IBD) était  $\geq 0,185$  [87] ;
- Origine non Européenne : le logiciel Eigensoft a été utilisé pour estimer les composantes principales (CP) de chaque individu et nous avons réalisé des graphiques en nuages de

points pour comparer nos données à celles du projet HapMap [88, 89] et identifier les *outliers* dans chaque étude qui ont été exclus. Les études asiatiques ont été exclues dans leur ensemble. L'étude Sud-Africaine a été séparée en deux sous-études, l'une incluant des personnes d'origine européenne et l'autre incluant les personnes d'une autre origine ; seule la première sous-étude a été prise en compte dans nos analyses. Nous avons ainsi limité un biais de stratification de population. De plus, cela nous permet d'analyser une population d'origine européenne comme l'ont fait les GWAS portant sur les expositions d'intérêt (§3.4.4.1).

### 3.2.3 Contrôle qualité des variants génétiques

Les variants génétiques qui présentaient au moins l'une des caractéristiques suivantes ont été exclus de nos analyses :

- Taux de données manquantes élevé (>4%) ;
- Taux de données manquantes significativement différent selon le statut cas-témoin ( $p < 10^{-5}$ ) ;
- Allèle mineur très rare (de l'anglais *Minor Allele Frequency*,  $MAF < 5 \times 10^{-8}$ ) [90] ;
- Déséquilibre de Hardy-Weinberg ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ).

Le Tableau 2 présente le nombre d'individus et de variants génétiques (de l'anglais *Single nucleotide polymorphism*, SNPs) disponibles pour chaque étude.

**Tableau 2 : Nombre d'individus et de variants génétiques disponibles par étude après contrôle qualité**

<b>Continent</b>	<b>Investigateurs principaux</b>	<b>Pays</b>	<b>N Témoins</b>	<b>N Cas</b>	<b>N SNPs</b>
Afrique	<b>Bardien/Carr (1)</b>	<b>Afrique du Sud</b>	<b>85</b>	<b>170</b>	<b>325 548</b>
	Bardien/Carr (2)	Afrique du Sud	85	152	324 213
Amérique du Nord	<b>Farrer</b>	<b>Canada</b>	<b>409</b>	<b>389</b>	<b>332 565</b>
	Krainc	USA	16	59	305 295
	<b>Rogaeva/Lang</b>	<b>Canada</b>	<b>153</b>	<b>215</b>	<b>324 741</b>
Australie	<b>Mellick</b>	<b>Australie</b>	<b>508</b>	<b>480</b>	<b>354 366</b>
Asie	Chung	Corée du Nord	491	492	305 077
	Hattori	Japon	91	84	271 398
	Kim	Chine	114	81	274 367
	Matsuo	Japon	152	100	274 845
Europe	<b>Aasly</b>	<b>Norvege</b>	<b>509</b>	<b>510</b>	<b>335 401</b>
	<b>Annesi</b>	<b>Italie</b>	<b>94</b>	<b>93</b>	<b>321 337</b>
	<b>Brice/Corvol/Lesage</b>	<b>France</b>	<b>280</b>	<b>851</b>	<b>354 107</b>
	Brighina	Italie	40	48	306 813
	<b>Carmine Belin/Ran</b>	<b>Suède</b>	<b>629</b>	<b>286</b>	<b>351 661</b>
	<b>Chartier-Harlin/Muttez</b>	<b>France</b>	<b>228</b>	<b>370</b>	<b>328 264</b>
	<b>Deutschländer</b>	<b>Allemagne</b>	<b>46</b>	<b>285</b>	<b>324 387</b>
	<b>Elbaz</b>	<b>France</b>	<b>1066</b>	<b>455</b>	<b>360 180</b>
	<b>Ferreira</b>	<b>Portugal</b>	<b>67</b>	<b>415</b>	<b>331 809</b>
	<b>Gasser/Sharma</b>	<b>Allemagne</b>	<b>1070</b>	<b>1664</b>	<b>356 679</b>
	<b>Duga/Cilia</b>	<b>Italie</b>	<b>1370</b>	<b>1391</b>	<b>373 644</b>
	<b>Hadjigeorgiou</b>	<b>Grèce</b>	<b>314</b>	<b>283</b>	<b>341 918</b>
	<b>Koks/Taba</b>	<b>Estonie</b>	<b>170</b>	<b>216</b>	<b>318 836</b>
	<b>Kruger</b>	<b>Luxembourg</b>	<b>360</b>	<b>333</b>	<b>351 265</b>
	<b>Morris/Wood</b>	<b>Royaume-Uni</b>	<b>579</b>	<b>1389</b>	<b>358 594</b>
	<b>Pastor/Diez-Fairen</b>	<b>Espagne</b>	<b>338</b>	<b>499</b>	<b>342 318</b>
	Pchelina	Russie	5	15	280 067
	<b>Puschmann</b>	<b>Suède</b>	<b>105</b>	<b>110</b>	<b>317 880</b>
	<b>Stefanis/Simitsi</b>	<b>Grèce</b>	<b>181</b>	<b>242</b>	<b>324 260</b>
	<b>Toft</b>	<b>Norvège</b>	<b>442</b>	<b>480</b>	<b>338 380</b>
	<b>Tolosa</b>	<b>Espagne</b>	<b>68</b>	<b>309</b>	<b>360 550</b>
	<b>Valente</b>	<b>Italie</b>	<b>54</b>	<b>326</b>	<b>336 312</b>
	Warrenburg	Pays-Bas	0	842	330 955
	Wirdefeldt (1)	Suède	5	83	304 736
	<b>Wirdefeldt (2)</b>	<b>Suède</b>	<b>171</b>	<b>65</b>	<b>314 847</b>
	<b>Zimprich</b>	<b>Autriche</b>	<b>184</b>	<b>598</b>	<b>341 616</b>

**En gras** : Etudes retenues pour nos analyses (§3.3).

Bardien (1) : Individus d'origine européenne.

Bardien (2) : Individus d'origine mixte.

### 3.2.4 Imputation des variants génétiques

Après contrôle qualité, l'imputation des variants génétiques a été réalisée par l'équipe allemande suivant un protocole disponible en ligne<sup>2</sup> : *the HRC-1000G imputation preparation and checking tool*. L'alignement des allèles de référence et alternatifs, la concordance des brins d'ADN utilisés, les fréquences alléliques et la correspondance des allèles des SNPs palindromiques (*i.e.* A/T ou C/G) ont été vérifiés. L'imputation des variants autosomaux a été réalisée pour chaque site individuellement en se basant sur les variants génétiques génotypés présents dans l'étude (271 398 à 373 664 variants disponibles par étude, Tableau 2) grâce au serveur d'imputation du Michigan<sup>3</sup> utilisant le panel de référence HRC et l'assemblage GRCH37/hg19. Les variants ayant une mauvaise qualité d'imputation étaient exclus ( $r^2 < 0,3$ ). Au final, 13 710 549 variants étaient disponibles en moyenne pour chaque site (DS=2 986 478).

### 3.3 GWAS et méta-analyse des données de Courage-PD

Pour nos analyses, l'association entre les variants génétiques et la MP a été estimée à partir des 26 études incluant des individus d'origine européenne du consortium Courage-PD (Tableau 2). Nous avons fait deux analyses séparées, une pour les données génotypées et une autre pour les données imputées.

Nous avons exclu de nos analyses les études asiatiques (n=4) et les études incluant uniquement des cas (n=1) ou moins de 50 cas ou 50 témoins (n=4). De plus, étant donné que le rôle des facteurs environnementaux pourrait être différent chez les individus porteurs de mutations génétiques mendéliennes, nous avons également exclu les participants porteurs des mutations *GBA/LRRK2* – mutations les plus fréquentes responsables de formes familiales de MP – ou ayant des antécédents familiaux de MP, afin de réduire le risque de dilution des associations entre les variants et la MP. Au final, **10 198 cas et 8 686 témoins** d'origine

---

<sup>2</sup> <https://www.well.ox.ac.uk/~wrayner/tools/HRC-1000G-check-bim-v4.3.0.zip>

<sup>3</sup> <https://imputationserver.sph.umich.edu>

européenne étaient inclus dans nos analyses. Les caractéristiques des participants sont présentées dans le Tableau 3.

Les SNPs dont la MAF était  $<1\%$ , en déséquilibre de Hardy-Weinberg ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), ou ceux dont la qualité d'imputation était relativement faible ( $r^2 < 0,8$ ) ont été exclus.

Dans chaque étude, la fréquence des SNPs a été comparée entre les cas et les témoins en utilisant des régressions logistiques ajustées sur le sexe et les quatre premières CP suivant un modèle additif en utilisant le logiciel PLINK [91]. Les résultats des 26 GWAS ont ensuite été méta-analysés avec le logiciel GWAMA [92]. Les bétas et ES des SNPs ayant une hétérogénéité inter-études faible ( $I^2 \leq 25\%$ ) ont été combinés selon un modèle à effets fixes, tandis qu'un modèle à effets aléatoires a été préféré pour ceux présentant une hétérogénéité plus importante ( $I^2 > 25\%$ ).

Des études de RM évaluant le rôle de plusieurs expositions dans la MP ont été publiées par le consortium iPDGC, notamment la consommation de tabac, d'alcool et de café, ainsi que l'IMC. Comme certaines études faisant partie de Courage-PD font également partie du consortium iPDGC, nous avons exclu les individus communs aux deux consortiums des analyses portant sur ces expositions. Ainsi, trois études (Pastor/Diez-Fairen, Toft, Morris/Wood) et une partie des individus appartenant à deux autres études (Gasser/Sharma : 983 cas et 521 témoins exclus ; Tolosa : 154 cas exclus) ont été exclues de nos analyses. Au final, ces analyses portaient sur 23 des 26 études européennes de Courage-PD, soit **7 369 cas et 7 018 témoins**. L'Annexe 1 présente les caractéristiques de ces individus.

**Tableau 3 : Caractéristiques des cas et témoins d'origine européenne du consortium Courage-PD par étude (après contrôle qualité)**

Investigateurs Principaux	Statut	N	Sexe (%)		Age à l'inclusion dans l'étude			Age au début de MP			Age au diagnostic de MP			Durée de MP†	
			Hommes	Femmes	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DM
Bardien/Carr	Cas	117	59,8	40,2	68,2	11,2		59,6	12,6		59,6	12,6		8,5	6,7
	Témoins	80	57,5	42,5	50,8	12,6		-	-		-	-		-	-
Farrer	Cas	262	66,4	33,6	66,9	10,4	1	55,8	11,5	1	58,6	11,5	96	11,0	6,5
	Témoins	394	31,0	69,0	69,4	12,2		-	-		-	-		-	-
Rogaeva/Lang	Cas	159	66,0	34,0	62,6	13,0	5	52,8	12,8	5			159	9,8	5,9
	Témoins	149	38,9	61,1	74,0	8,6		-	-		-	-		-	-
Mellick	Cas	399	64,9	35,1	68,2	9,3		59,1	11,5		60,7	10,8	8	9,2	7,1
	Témoins	399	48,4	51,6	67,7	9,0		-	-		-	-		-	-
Aasly	Cas	463	59,6	40,4	78,2	11,2		61,1	10,8				463	17,1	5,4
	Témoins	487	54,2	45,8	73,2	14,1	74	-	-		-	-		-	-
Annesi	Cas	89	65,2	34,8	66,8	9,0		59,6	10,1		66,8	9,0		7,2	5,6
	Témoins	93	46,2	53,8	58,6	20,1		-	-		-	-		-	-
Brice/Corvol/Lesage	Cas	745	59,6	40,4	61,1	10,8	25	52,1	11,0	25			745	8,9	6,3
	Témoins	275	56,4	43,6	62,4	10,6		-	-		-	-		-	-
Carmine Belin/Ran	Cas	214	63,6	36,4	67,2	10,3		58,6	11,0				214	8,6	6,2
	Témoins	611	54,8	45,2	66,3	9,8	583	-	-		-	-		-	-
Chartier-Harlin/Mutez	Cas	285	55,8	44,2	64,3	9,0		52,3	10,3		53,3	10,1		12	5,9
	Témoins	217	38,7	61,3	59,8	12,5		-	-		-	-		-	-
Deutschländer	Cas	264	61,7	38,3	69,6	9,9		60,7	11,4		59,6	10,7	199	8,9	6,6
	Témoins	40	32,5	67,5	66,3	10,2		-	-		-	-		-	-
Duga/Cilia	Cas	1340	59,3	40,7	65,9	10,9		59,1	11,3		60,7	11,1		6,8	5,6
	Témoins	1328	34,3	65,7	61,9	10,9		-	-		-	-		-	-
Elbaz	Cas	387	60,5	39,5	70,1	7,3		65	7,6		65,9	7,4	1	5,2	4,1
	Témoins	998	59,0	41,0	69,8	7,6		-	-		-	-		-	-
Ferreira	Cas	313	58,5	41,5	69,1	10,1		58,5	11,7		60,2	11,8		10,6	7,2
	Témoins	53	26,4	73,6	46,9	18,7		-	-		-	-		-	-
Gasser/Sharma*	Cas	1074	63,3	36,7	65,8	10,3		60,1	10,9		61,2	10,6	576	5,7	5,7
	Témoins	746	51,7	48,3	61,5	7,3		-	-		-	-		-	-
Hadjigeorgiou	Cas	256	48,4	51,6	67,6	10,4		62,8	10,3		63,7	10,4		4,8	4,4
	Témoins	310	47,4	52,6	69,8	8,7		-	-		-	-		-	-



Tableau 3 (suite)

Investigateurs Principaux	Statut	N	Sexe (%)		Age à l'inclusion dans l'étude			Age au début de MP			Age au diagnostic de MP			Durée de MP†	
			Hommes	Femmes	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DM
Koks/Taba	Cas	210	40,0	60,0	73,0	8,2		66,7	9,8			210	6,3	5,4	
	Témoins	163	41,1	58,9	72,6	10,1		-	-		-	-	-	-	
Kruger	Cas	285	69,5	30,5	67,7	11,3		60,1	12,8		62,3	12,0	10	7,2	6,2
	Témoins	283	57,2	42,8	58,5	12,1		-	-		-	-	-	-	
Morris/Wood*	Cas	1307	67,8	32,2			1307			1307			1307		
	Témoins	559	24,9	75,1			559			-	-	-	-	-	
Pastor/Diez-Fairen*	Cas	336	59,2	40,8	67,5	10,6		59,7	11,9				336	7,8	6,9
	Témoins	325	40,3	59,7	66,2	11,4		-	-		-	-	-	-	
Puschmann	Cas	50	70,0	30,0	69,0	10,4		61,5	11,3				49	7,4	4,8
	Témoins	105	29,5	70,5	66,7	8,9		-	-		-	-	-	-	
Stefanis/Simitsi	Cas	174	62,1	37,9	67,7	13,3		61,5	13,6		61,9	12,7	44	6,2	6,3
	Témoins	178	36,0	64,0	67,0	9,6		-	-		-	-	-	-	
Toft*	Cas	407	63,9	36,1	65,8	9,0		56,2	11,5		54,2	10,1	137	9,5	6,8
	Témoins	426	55,4	44,6	61,9	11,2		-	-		-	-	-	-	
Tolosa*	Cas	278	62,6	37,4	66,0	10,6		58,5	11,4				278	7,5	6,3
	Témoins	66	16,7	83,3	61,9	12,1	8	-	-		-	-	-	-	
Valente	Cas	223	60,1	39,9	67,1	12,7	4	54,3	10,8	4	59,1	7,8	144	12,7	8,2
	Témoins	54	38,9	61,1	78,4	9,6		-	-		-	-	-	-	
Wirdefeldt	Cas	61	55,7	44,3	75,9	8,1		66,8	9,9				61	8,6	5,6
	Témoins	165	46,1	53,9	73,9	9,6		-	-		-	-	-	-	
Zimprich	Cas	500	63,0	37,0			500	59,1	11,2				500		
	Témoins	182	40,1	59,9			182	-	-		-	-	-	-	
<b>TOTAL</b>	<b>Cas</b>	<b>10198</b>													
	<b>Témoins</b>	<b>8686</b>													

DM, données manquantes ; DS, déviation standard.

\* Etudes incluses dans le consortium iPDGC, partiellement ou totalement. Après exclusion des individus iPDGC : 7 369 cas et 7 018 témoins.

† Durée d'évolution de la MP = âge à l'inclusion dans l'étude – âge de début de MP. Les données manquantes sont les mêmes que celles pour l'âge à l'inclusion dans l'étude.

## **3.4 Randomisation mendélienne**

### **3.4.1 Contexte**

L'un des objectifs de l'épidémiologie est d'étudier le rôle de facteurs susceptibles d'influencer la fréquence, la distribution et l'évolution des maladies, afin de mettre en place des stratégies de prévention. Contrairement aux essais randomisés, la distinction entre corrélation et causalité en épidémiologie est un problème fondamental. Il n'est pas éthique d'exposer volontairement des individus à un agent potentiellement pathogène. Le niveau de preuve des résultats dépend de facteurs comme la conception de l'étude (étude de cas, cas-témoins, cohortes...) mais, bien souvent, il n'est pas possible d'éliminer des biais tels qu'un biais de confusion ou de causalité inverse. La réplication des résultats et d'autres facteurs tels que, par exemple, la temporalité, la précision des mesures d'exposition, les relations dose-effet ou la prise en compte de facteurs de confusion sont des facteurs importants à prendre en compte pour apporter des arguments en faveur de la causalité des associations.

C'est dans ce cadre qu'une technique alliant épidémiologie génétique et traditionnelle s'est considérablement développée au cours des 15 dernières années, la randomisation mendélienne. Empruntant la méthode des variables instrumentales (VIs) aux domaines des statistiques et particulièrement de l'économie, la RM va apporter un niveau de preuve supplémentaire par rapport aux études épidémiologiques traditionnelles et permettre, grâce à des variants génétiques, d'apporter des arguments permettant d'améliorer l'inférence causale sur la relation entre un facteur environnemental observé et une maladie [93].

### **3.4.2 Analogie par rapport aux essais contrôlés randomisés**

Les essais contrôlés randomisés (ECR) sont considérés comme apportant le plus haut niveau de preuve en recherche médicale. Ils consistent à diviser un échantillon en deux ou plusieurs groupes d'études de façon aléatoire, recevant chacun un traitement différent. La randomisation de l'allocation du traitement aux différents groupes permet de les rendre en

moyenne comparables et de s'affranchir de facteurs de confusion potentiels, connus ou inconnus, qui vont alors être répartis de manière équitable en moyenne. Si l'ECR est réalisé en double-aveugle, le traitement administré sera indépendant des facteurs causaux de la maladie étudiée, et la différence observée sera alors uniquement due au traitement lui-même.

La RM va, quant à elle, utiliser des variants génétiques pour former des groupes analogues à ceux d'un ECR (Figure 2). Si les conditions de validité des VIs (§3.4.3.1) sont respectées, les groupes diffèrent uniquement en fonction de la prédisposition génétique à l'exposition et non pas en raison d'autres facteurs, à l'exception de ceux qui seront causés en aval par l'exposition. Ainsi, la différence entre les groupes observée par rapport à la maladie d'intérêt sera alors uniquement causée par l'exposition d'intérêt [94]. La RM est donc analogue aux ECR [95] : les variants génétiques distribués de façon aléatoire dans la RM correspondent au traitement évalué dans les ECR. Toutefois, contrairement à ces derniers, le but de la RM n'est pas d'estimer la taille des effets génétiques, mais l'effet causal de l'exposition sur la maladie étudiée.

**Figure 2 : Comparaison entre une étude de randomisation mendélienne et un essai clinique randomisé**

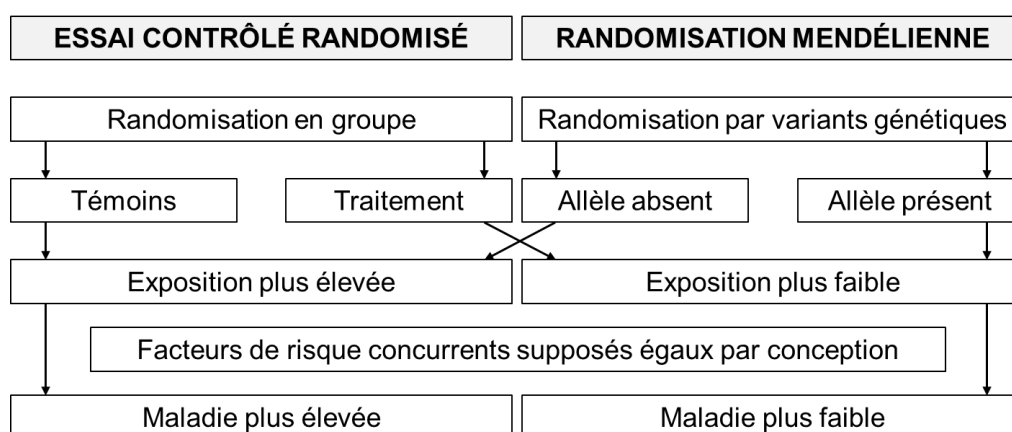


Figure tirée du chapitre « *What is Mendelian randomization* » du livre « *Mendelian Randomization, Methods for Causal Inference Using Genetic Variants, 2<sup>nd</sup> edition* » [96].

Les variants génétiques d'un individu sont hérités de ses parents. Si l'accouplement est aléatoire et en absence d'effets de sélection liés au variant d'intérêt, on peut alors considérer que la distribution des variants génétiques dans la population est aléatoire par rapport aux facteurs de confusion de la relation entre l'exposition et la maladie étudiée. Toutefois, un écart considérable à l'hypothèse d'accouplement aléatoire peut invalider l'utilisation d'un variant génétique pour la RM et il est important de tester l'équilibre de Hardy-Weinberg afin d'évaluer si les fréquences génotypiques observées dans l'échantillon sont conformes à celles attendues.

### **3.4.3 Conception de l'étude**

#### **3.4.3.1 Hypothèses des variables instrumentales**

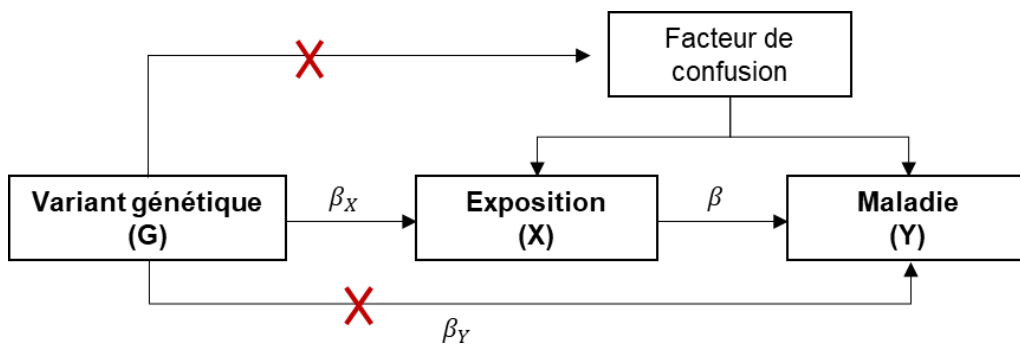
La RM utilise comme VIs des variants génétiques associés à une exposition, le plus souvent composés d'un seul nucléotide (SNPs), dans le but d'estimer l'effet causal de cette exposition sur une maladie ou un trait d'intérêt.

Pour que les VIs utilisées dans les analyses de RM soient valides, trois hypothèses principales doivent être vérifiées [93] (Figure 3):

- VI 1 : Les variants doivent être associés à l'exposition ;
- VI 2 : Les variants ne doivent pas être associés à la maladie, excepté par le biais de l'exposition d'intérêt ;
- VI 3 : Les variants ne doivent pas être associés à des facteurs de confusion non mesurés de l'association entre l'exposition et la maladie, *i.e.*, il n'existe pas de pléiotropie horizontale (§3.4.3.3.1).

Si ces hypothèses sont respectées, il est alors possible d'évaluer une association causale dans le cadre d'études observationnelles en l'absence d'information complète sur les facteurs de confusion de la relation entre l'exposition et la maladie.

**Figure 3 : Schématisation des principes de la randomisation mendélienne**



### 3.4.3.2 Force de l'instrument

Un instrument faible est un instrument valide (*i.e.*, répondant aux hypothèses des VIs) qui n'est pas associé suffisamment fortement à l'exposition [97]. Il peut exister un biais dans les estimations basées sur ces instruments et l'ampleur du biais dépend de la valeur de la statistique  $F$  de la régression de l'exposition sur les VIs qui permet de mesurer la force de l'association entre l'instrument génétique et l'exposition. La valeur de  $F$  dépend de la proportion de la variance de l'exposition expliquée par les variants génétiques ( $R^2$ ), de la taille de l'échantillon ( $n$ ) et du nombre d'instruments ( $k$ ) :

$$F = \left( \frac{n - k - 1}{k} \right) \left( \frac{R^2}{1 - R^2} \right)$$

Pour un SNP bi-allélique,  $R^2$  dépend de l'association entre le variant génétique et l'exposition ( $\beta_X$ ), de la  $MAF$  et de la variance de l'exposition [98, 99]:

$$R^2 = \frac{2 \times \beta_X^2 \times MAF \times (1 - MAF)}{var(X)}$$

Cette formule peut être simplifiée, dans le cas où  $\beta_X$  est exprimé en déviation standards, par :

$$R^2 = 2 \times \beta_X^2 \times MAF \times (1 - MAF)$$

Un instrument dont la statistique  $F$  est inférieure à 10 est généralement considéré comme faible.

### 3.4.3.3 Non-respect des hypothèses des VIs

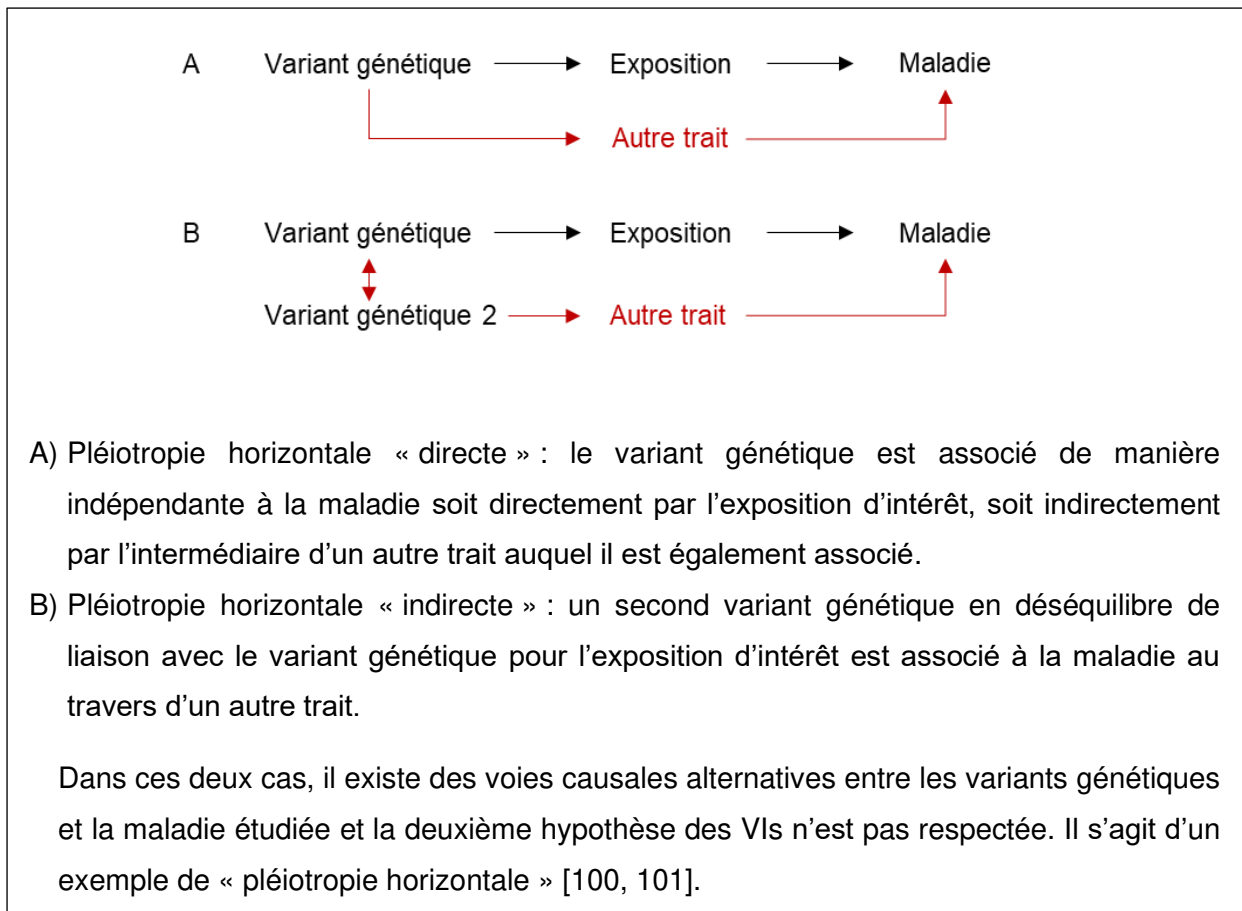
Les hypothèses requises pour obtenir des estimations valides dans les analyses de RM peuvent ne pas être respectées pour différentes raisons ; les principales d'entre elles sont la pléiotropie, et plus particulièrement la pléiotropie horizontale, la stratification de population et les biais de sélection.

#### 3.4.3.3.1 Pléiotropie

La **pléiotropie** fait référence au fait qu'un variant génétique peut être associé à de multiples facteurs de risque d'une maladie appartenant à différentes voies causales. On appelle **pléiotropie horizontale**, appelée pléiotropie dans la suite de ce manuscrit, la situation dans laquelle un variant génétique influence le risque de la maladie d'intérêt à travers plusieurs chemins causaux indépendants. Si un variant génétique associé à l'exposition d'intérêt est également associé à un autre facteur de risque de la maladie étudiée, alors la deuxième ou la troisième hypothèse des VIs n'est pas respectée :

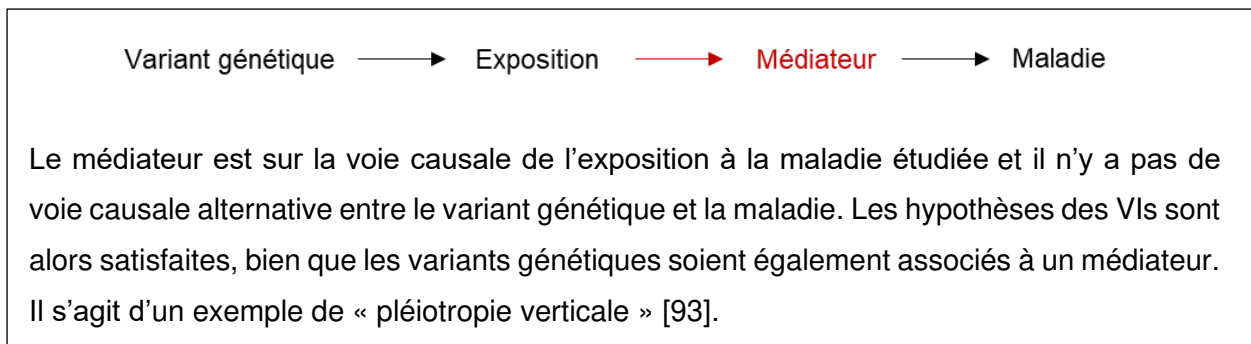
- si le variant est associé à un facteur de confusion de la relation entre l'exposition et la maladie, alors la troisième hypothèse des VIs n'est pas respectée ;
- tandis que si le variant est associé à un facteur qui fait partie d'une autre voie causale ne passant pas à travers l'exposition d'intérêt et n'est pas un facteur de confusion, alors c'est la deuxième hypothèse qui n'est pas respectée (Figure 4).

**Figure 4 : Exemple de pléiotropie horizontale**



A l'inverse, en présence de **pléiotropie verticale**, ou pléiotropie indirecte ou médiée, le variant génétique est associé à plusieurs traits faisant partie de la même voie causale pour la maladie d'intérêt [100]. Dans le cas où la relation entre le variant et la maladie est entièrement médiée par l'exposition, le variant sera un bon instrument pour estimer l'association causale entre l'exposition d'intérêt et la maladie, même s'il est associé à d'autres variables de cette voie [102]. Ainsi, cette situation ne conduit pas au non-respect des hypothèses des VIs (Figure 5).

### Figure 5 : Exemple de pléiotropie verticale



Distinguer ces deux types de pléiotropie requiert une connaissance des relations entre les différentes variables de l'analyse et de la fonction biologique des gènes, ce qui n'est pas toujours le cas.

En pratique, si plusieurs variants génétiques sont associés à une exposition d'intérêt  $E_1$ , la pléiotropie verticale aura tendance à entraîner une association de tous les variants avec une exposition  $E_2$  jouant le rôle de médiateur. A l'inverse, la pléiotropie horizontale est plus susceptible de créer une association entre uniquement certains variants et  $E_2$ , qui ne doivent donc pas être pris en compte pour obtenir des estimations causales fiables [93].

Différentes méthodes statistiques ont été développées au cours des dernières années permettant de prendre en compte la présence de variants pléiotropiques sur lesquelles nous reviendrons dans le paragraphe 3.4.4.2.1.3.

#### 3.4.3.3.2 Stratification de population

Il y a **stratification de population** lorsque la population étudiée peut être divisée en sous-populations distinctes. Cela peut se produire, par exemple, lorsque la population est un mélange d'individus d'origines ethniques différentes. Si la distribution du variant génétique et de l'exposition sont toutes deux différentes dans les différentes sous-populations, la mesure de l'association entre le variant et l'exposition sera biaisée en raison des différences entre les sous-populations, et ne sera pas une bonne estimation de l'effet du variant génétique sur



l'exposition. Le même problème se pose pour l'estimation de la relation entre le variant génétique et la maladie.

Les difficultés liées à la stratification de population peuvent être atténuées en limitant la population étudiée aux personnes de même origine ethnique, mais on sait que des différences de fréquence des variants peuvent exister si les groupes ethniques sont définis de manière très large. Si les associations génétiques sont estimées dans une GWAS, des approches de contrôle génomique, telles que l'ajustement sur des CP génétiques, sont possibles.

#### **3.4.3.3.3 Biais de sélection**

Si le variant génétique est associé au recrutement dans l'étude, alors les proportions relatives d'individus dans chaque sous-groupe génétique ne sont pas les mêmes que celles de la population, ce qui peut induire un biais dans l'estimation de l'association entre le variant et la maladie d'intérêt dans l'échantillon d'étude.

Nous sommes confrontés à cette difficulté dans le cadre de cette thèse, car la MP est une maladie fortement liée à l'âge et les individus inclus dans l'étude sont des personnes âgées qui ont survécu jusqu'à l'inclusion. Dans certaines situations, conditionner sur la survie pourrait induire un **biais de collision** et un biais dans l'estimation des associations génétiques. Nous reviendrons en détail sur cette question dans le paragraphe 3.4.4.2.2.

#### **3.4.3.3.4 Autres conditions**

Dans les analyses de RM, il est également important que les associations SNP-exposition et SNP-maladie soient estimées à partir de populations similaires, notamment en termes d'origine ethnique.

De plus, les méthodes statistiques que nous décrivons par la suite requièrent que les variants génétiques inclus dans le même instrument soient indépendants, c'est-à-dire qu'ils ne soient pas en déséquilibre de liaison, pour ne pas apporter une information redondante [103].

### 3.4.3.4 RM à un échantillon et à deux échantillons

#### 3.4.3.4.1 Concept

La RM a initialement été développée pour être appliquée à un échantillon (de l'anglais *one-sample Mendelian randomization*) : dans ce cas, les estimations des associations entre le SNP et l'exposition, d'une part, et entre le SNP et la maladie, d'autre part, proviennent du même échantillon de sujets. On utilise alors pour l'analyse la régression des moindres carrés en deux étapes (de l'anglais *two-stage least squares regression*) développée dans le cadre des analyses avec VIs.

Dans un deuxième temps, compte tenu de la disponibilité croissante de données pangénomiques, s'est développée une autre approche dite RM à deux échantillons (de l'anglais *two-sample Mendelian randomization*) : dans ce cas, les estimations des associations entre le SNP et l'exposition, d'une part, et entre le SNP et la maladie, d'autre part, proviennent de deux échantillons indépendants de sujets. Des méthodes spécifiques d'analyse statistique se sont considérablement développées au cours des dernières années pour être appliquées à ce schéma d'étude (§3.4.4.2).

#### 3.4.3.4.2 Avantages et limites

Ces deux configurations présentent chacune des avantages et des limites (Tableau 4).

Dans le cas d'une RM à un échantillon, il est possible de conduire sur le même un échantillon une analyse épidémiologique « traditionnelle » (par exemple un modèle de régression ajusté sur plusieurs variables) et de comparer les résultats à ceux d'une analyse par RM. Un autre avantage de la RM à un échantillon est de pouvoir vérifier certaines des hypothèses des VIs, par exemple leur indépendance par rapport à des facteurs de confusion ou que la relation entre le variant et la maladie est bien expliquée par l'exposition.

Dans une RM à deux échantillons, les populations dont sont issus les deux échantillons doivent être similaires pour pouvoir combiner les associations avec l'exposition et la maladie

dans l'analyse de RM. Il est aussi très important d'harmoniser les allèles associés aux estimations des effets dans les deux échantillons ; en cas de SNP palindromique (*e.g.*, A/T ou C/G), il est conseillé d'éliminer ceux dont la fréquence ne permet pas de trancher (SNPs palindromiques ambigus, fréquence proche de 50%).

Les RM à un et à deux échantillons diffèrent également en termes de biais dû aux instruments faibles (§3.4.3.2). Dans le cas d'une RM à un échantillon, ce biais tend à produire des associations proches des associations observationnelles (biais directionnel) tandis qu'il aurait tendance à diluer vers la valeur nulle l'association entre l'exposition et la maladie dans une RM à deux échantillons (dilution de l'association) [93].

Les *summary statistics* (résultats des associations entre les SNPs et le trait étudié) des GWAS utilisées dans la RM à deux échantillons ont l'avantage d'être habituellement obtenues à partir d'échantillons de très grande taille, ce qui permet une estimation précise de l'association entre les variants génétiques et l'exposition. Un autre avantage de la RM à deux échantillons est la transparence des résultats, les analyses pouvant être reproduites par un pair ayant accès aux mêmes données. En revanche, contrairement aux analyses à un échantillon basées sur des données individuelles, l'accès aux *summary statistics* ne permet pas généralement de réaliser des analyses en sous-groupes ni de contrôler les ajustements utilisés dans les GWAS d'origine ; de plus, la RM à deux échantillons ne permet pas d'étudier des relations non linéaires.

**Tableau 4: Avantages et limites des études de randomisation mendélienne à un et à deux échantillons [96]**

	<b>RM à un échantillon</b>	<b>RM à deux échantillons</b>
<b>Avantages</b>	Harmonisation des allèles Analyses en sous-groupes Ajustements possibles Vérification des hypothèses	Puissance Transparence des résultats Plus facile en pratique
<b>Limites</b>	Constitution d'un groupe d'individus adéquat Biais dû aux instruments faibles	Similarité entre les groupes Analyse de relations linéaires

## 3.4.4 Mise en œuvre de la randomisation mendélienne dans Courage-PD

### 3.4.4.1 GWAS des expositions

Les SNPs associés aux expositions d'intérêt au seuil pangénomique ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) et dont la MAF était  $\geq 1\%$  ont été identifiés à partir de GWAS européennes publiées dans la littérature et nous avons extrait les valeurs des bétas et ES. Afin de conserver des SNPs indépendants (§3.4.3.3.4), nous avons effectué un *clump*<sup>4</sup> de ces SNPs en utilisant les données de référence pour les individus d'origine européenne du projet 1000Génomes<sup>5</sup> ( $r^2 > 0,001$ ; région génomique = 10 000 kb). Les SNPs qui n'étaient pas disponibles dans les données de Courage-PD ont été remplacés par des *proxies* en DL ( $r^2 > 0,8$ ) d'après LDlink [104] et SNIIPA [105]. Les bétas et ES ont été harmonisés sur les allèles qui augmentaient l'exposition étudiée. Les SNPs palindromiques (*i.e.*, composés de paires de bases complémentaires A/T ou C/G) ayant une MAF  $> 0,42$  ont été exclus afin d'éviter un alignement erroné des allèles pour l'association SNP-exposition et SNP-maladie [106].

Pour chaque exposition étudiée dans le cadre de cette thèse, l'Annexe 2 présente les résultats de l'association SNP-exposition et SNP-MP, la proportion de variance de l'exposition expliquée par le SNP ( $R^2$ ), le nombre d'études et d'individus disponibles ainsi que le  $I^2$  d'hétérogénéité dans la méta-analyse de Courage-PD.

### 3.4.4.2 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les packages *TwoSampleMR* [106], *MendelianRandomization* [107], *MRPRESSO* [108], *simex* [109], et *phenoscanner* [110, 111] implémentés dans le logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

---

<sup>4</sup> Regroupement des SNPs en fort DL et sélection du top SNP dans chaque groupe pour ne garder que des SNPs indépendants dans les instruments génétiques.

<sup>5</sup> <https://www.internationalgenome.org/>.

Seuls les SNPs (ou leur *proxies*) disponibles dans au moins 75% des études de Courage-PD ont été retenus. Pour l'association SNP-MP, nous avons utilisé en priorité les résultats des SNPs géotypés et, s'ils n'étaient pas disponibles, nous avons utilisés les SNPs imputés.

Les p-valeurs ont été estimées de façon bilatérale. Pour toutes nos estimations, les IC ont été calculé à 95%.

### 3.4.4.2.1 Randomisation mendélienne

Supposons  $k$  variants  $G$  ( $G_j = 1, \dots, k$ ) répondant aux hypothèses des VIs,  $X$  étant l'exposition,  $Y$  la maladie d'intérêt et  $U$  des facteurs de confusion non mesurés. Pour chaque variant,  $\beta_X$  est l'estimation de l'association SNP-exposition et  $\beta_Y$  celle de l'association SNP-maladie.

Pour chaque SNP, nous avons calculé le **rapport de Wald** [112]. Ce rapport représente l'effet causal de chaque SNP sur la maladie. L'estimation du rapport de Wald ( $\beta$ ) pour le variant  $G$  et de son erreur standard  $es(\beta)$  sont :

$$\beta = \beta_Y / \beta_X \quad ; \quad es(\beta) = \left| \frac{es(\beta_Y)}{\beta_X} \right|$$

#### 3.4.4.2.1.1 Méthode pondérée à variance inversée à effets fixes

La méthode pondérée à variance inversée à effets fixes (de l'anglais *fixed-effects inverse-variance weighted*, IVW) permet d'estimer l'association causale entre l'exposition et la maladie lorsque plusieurs variants  $G_j$  sont disponibles comme VIs, à condition que ces SNPs vérifient les hypothèses de VIs (§3.4.3.1, Figure 6) [103]. Cette méthode permet d'estimer l'effet causal  $\beta_{IVW}$  comme une moyenne des effets causaux de chaque variant,  $\beta_j = \beta_{Y_j} / \beta_{X_j}$ , pondérée comme dans une méta-analyse par l'inverse de leur variance  $es(\beta_j)^2$  :

$$\beta_{IVW} = \frac{\sum_j \beta_j es(\beta_j)^{-2}}{\sum_j es(\beta_j)^{-2}} = \frac{\sum_j \beta_{Y_j} \beta_{X_j} es(\beta_{Y_j})^{-2}}{\sum_j \beta_{X_j}^2 es(\beta_{Y_j})^{-2}}$$

Dans le modèle IVW à effets fixes, l'erreur standard de  $\beta_{IVW}$  est :

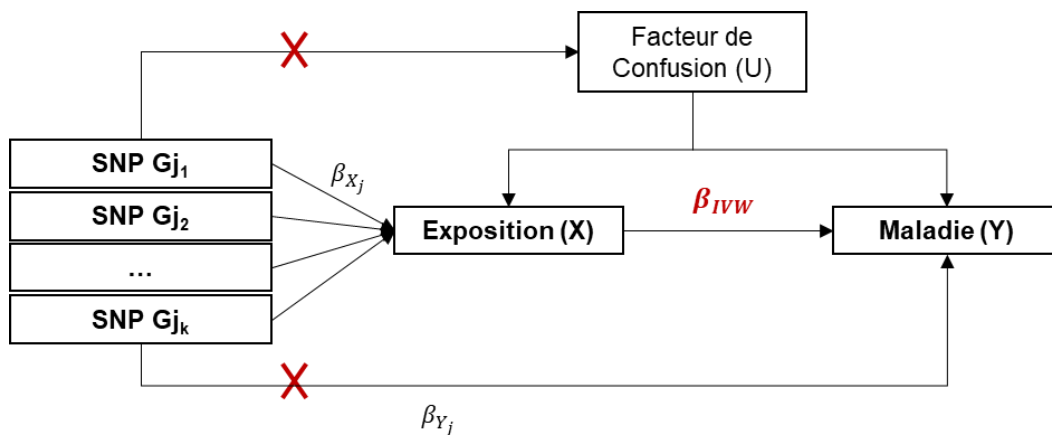
$$es(\beta_{IVW}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_j \beta_{X_j}^2 es(\beta_{Y_j})^{-2}}}$$

Il est possible d'obtenir la même estimation de  $\beta_{IVW}$  en réalisant une régression pondérée sans intercept de  $\beta_{Y_j}$  sur  $\beta_{X_j}$  selon le modèle suivant :

$$\beta_{Y_j} = \beta \beta_{X_j} + \varepsilon_j, \quad \varepsilon_j \sim \mathcal{N}\left(0, es(\beta_{Y_j})^2\right)$$

où les pondérations sont les réciproques des variances des associations génétiques avec la maladie étudiée [99].

**Figure 6 : Principe de la randomisation mendélienne : méthode *inverse-variance weighted* (IVW)**



#### 3.4.4.2.1.2 Méthode pondérée à variance inversée à effets aléatoires

La méthode IVW à effets fixes décrite ci-dessus suppose qu'il n'existe pas d'hétérogénéité entre les SNPs ; dans ce cas chaque  $\beta_j$  représente une estimation du même effet causal  $\beta_{IVW}$ . Or, on observe fréquemment une hétérogénéité des  $\beta_j$  qu'il est important de prendre en compte pour estimer l'erreur standard de  $\beta_{IVW}$ .

Pour tester s'il existe une hétérogénéité entre les SNPs, nous avons utilisé deux approches complémentaires :

- L'hétérogénéité entre les SNPs peut être testée grâce au test Q de Cochran qui suit une loi du Chi-2 à  $k-1$  degrés de liberté ( $k$  étant le nombre de variants  $j$  présents dans l'instrument) [113] :

$$Q = \sum_j es(\beta_j)^{-2} (\beta_{IVW} - \beta_j)^2$$

- Nous avons également utilisé des graphiques en nuages de points (modélisant l'association SNP-exposition en fonction de l'association SNP-maladie) et en entonnoir pour visualiser la dispersion de chaque SNP autour de l'estimation moyenne et visualiser de potentiels *outliers* qui pourraient correspondre à des variants pléiotropiques [114].

S'il existe une hétérogénéité entre les SNPs, il est recommandé d'utiliser l'approche IVW à effets aléatoires permettant de prendre en compte une hétérogénéité des paramètres causaux ciblés par les variants génétiques. Les estimations des  $\beta_j$  suivent une loi normale de variance  $\varphi_M^2 es(\beta_j)^2$ , où  $\varphi_M^2$  est un facteur de surdispersion. La variance de  $\beta_{IVW}$  d'après un modèle à effets aléatoires est :

$$es(\beta_{IVW}) = \frac{\varphi_M^*}{\sqrt{\sum_j \beta_{X_j}^2 es(\beta_{Y_j})^{-2}}}$$

où  $\varphi_M^*$  est le maximum entre 1 et  $\varphi_M^2$  (pour éviter les valeurs de variance négatives et car la sous-dispersion n'est pas vraisemblable biologiquement).

En pratique, il est recommandé d'utiliser l'IVW à effets aléatoires plutôt qu'à effets fixes : en effet, l'estimation du paramètre causal est la même pour les deux méthodes mais son IC sera plus large en présence d'hétérogénéité ou identique à celui de l'IVW à effets fixes s'il n'existe pas d'hétérogénéité [93].

### 3.4.4.2.1.3 Méthodes permettant de prendre en compte la pléiotropie

Au cours des dernières années, différentes méthodes ont été développées afin d'obtenir des estimations des effets causaux plus robustes en présence de pléiotropie.

- MR-Egger

On appelle pléiotropie directionnelle la situation dans laquelle l'effet pléiotropique moyen des SNPs présents dans l'instrument induit une estimation erronée significative de l'effet dans une direction précise. La méthode **MR-Egger** permet de détecter une pléiotropie directionnelle et, le cas échéant, d'obtenir des estimations corrigées de l'effet causal [115]. Cette méthode est similaire à l'IVW mais ici le modèle de régression inclus un intercept  $\alpha$ , représentant l'effet pléiotropique directionnel moyen de l'instrument :

$$\beta_{Y_j} = \alpha + \beta_{Egger}\beta_{X_j} + \varepsilon_j, \quad \varepsilon_j \sim \mathcal{N}\left(0, es\left(\beta_{Y_j}\right)^2\right).$$

Si l'intercept  $\alpha$  est significativement différent de 0, il existe alors une pléiotropie directionnelle. Cette méthode est toutefois moins puissante que la méthode IVW et elle repose sur l'hypothèse dite *Instrument Strength Independent of Direct Effect assumption* (InSIDE) : l'effet pléiotrope de chaque SNP doit être indépendant de l'association du SNP avec l'exposition [116]. Cette méthode requiert également l'hypothèse qui consiste à ne pas avoir d'erreur de mesure dans l'association SNP-exposition (*NO Measurement Error*, NOME). Si l'hypothèse NOME n'est pas vérifiée, l'estimation de MR-Egger tendra vers la valeur nulle. Afin de quantifier l'erreur de mesure, nous avons utilisé la statistique  $I^2_{GX}$  : une valeur de  $I^2_{GX} < 90\%$  suggère que l'hypothèse NOME n'est pas respectée. Dans ce cas, la méthode *simulation extrapolation* (SIMEX) permet d'obtenir un estimateur corrigé de MR-Egger [117].

- Médiane pondérée

La méthode de la **médiane pondérée** permet d'obtenir des estimations valides de l'effet causal si au moins la moitié des SNPs utilisés comme VIs vérifient les hypothèses de validité [118]. Dans ce cas, la médiane de la distribution des effets causaux de chaque SNP



tend vers le véritable effet causal. Chaque SNP reçoit un poids correspondant à l'inverse de la variance de l'estimation de son rapport de Wald selon une distribution empirique. Les estimations de chaque SNP sont ensuite classées dans l'ordre croissant (de la plus faible à la plus forte en termes statistiques) et l'estimation de la médiane pondérée est alors l'estimation de la valeur médiane (50<sup>ème</sup> percentile) de la distribution empirique.

- Mode pondéré

La méthode du **mode pondéré** utilise quant à elle l'estimation de l'effet causal de chaque SNP pour calculer l'estimation causale modale. Selon cette approche, le plus grand groupe de variants ayant la même estimation causale dans la limite asymptotique inclus des instruments valides [119]. Pour chaque variant génétique, une densité de loi normale centrée sur l'estimation de l'effet causal est construite, l'étendue de la distribution dépendant de sa variance. Une fonction de densité est ensuite obtenue en additionnant les différentes densités normales obtenues, et le maximum de cette distribution représente l'estimation causale modale.

- MR-PRESSO

La méthode **MR-PRESSO** (*MR-Pleiotropy Residual Sum and Outlier*) a pour objectif de détecter la pléiotropie horizontale [108]. La première étape consiste à implémenter l'approche IVW par une régression pondérée en utilisant tous les variants génétiques, ce qui permet de calculer la somme des carrés résiduelle (SCR) qui est une mesure d'hétérogénéité égale au test Q de Cochran. Cette méthode permet (i) de réaliser un test dit global permettant de détecter des SNPs aberrants ou *outliers*, car ils ne se comportent pas comme les autres SNPs ; (ii) dans le cas où le test global est significatif à  $p < 0,05$ , de calculer un effet causal par la méthode IVW après avoir exclu les *outliers* ; et (iii) de tester la différence entre l'estimateur original et corrigé (test de distorsion).

### 3.4.4.2.2 Analyses de sensibilité

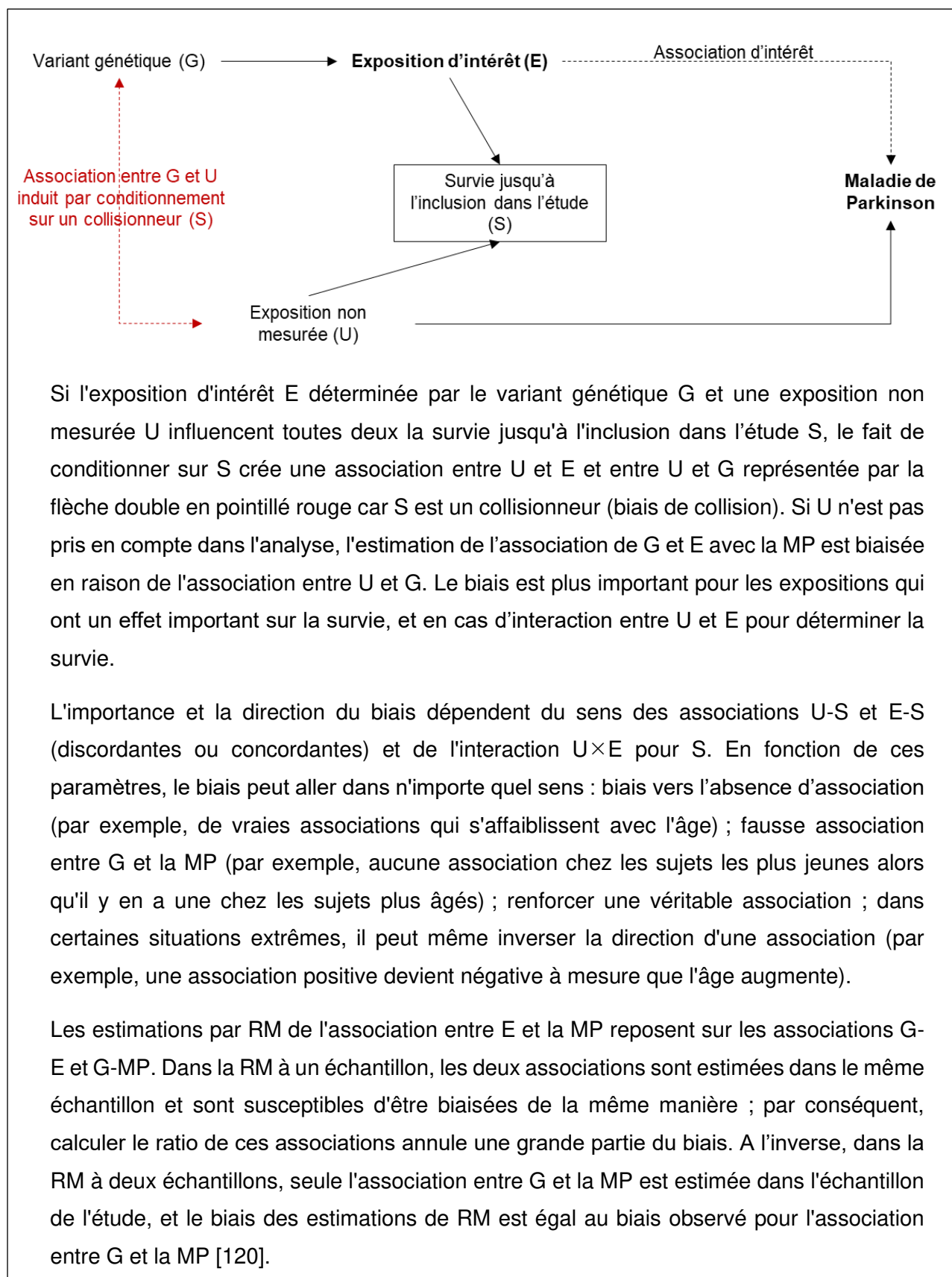
La MP étant fortement liée à l'âge, il est possible qu'un biais de survie entraîne un biais dans l'estimation des associations entre les SNPs et la maladie et donc dans les résultats des analyses de RM (§3.4.4.2.2) [120, 121]. Comme plusieurs des expositions d'intérêt dans cette thèse sont des expositions fortement associées à la survie, nous avons effectué des analyses stratifiées sur l'âge médian (67ans) et examiné si les estimations de RM observées dans l'ensemble étaient cohérentes avec celles observées chez les participants plus jeunes chez qui un biais de survie est peu probable, les taux de mortalité étant faibles dans ce groupe [122-124]. L'âge à l'inclusion dans l'étude était disponible dans 21 études (7 401 cas, 6 781 témoins), et, après exclusion des individus inclus dans iPDGC, dans 19 études (6 016 cas, 5 672 témoins).

Le consortium Courage-PD a inclus aussi bien des patients prévalents qu'incidentes. Si les variants génétiques ont un effet plus important sur la survie chez les cas que chez les témoins, les associations génétiques peuvent être biaisées [125]. Nous avons examiné si les estimations de la RM chez les cas ayant une durée de maladie plus courte (médiane  $\leq 7$ ans) étaient cohérentes avec celles obtenues dans l'ensemble. La durée d'évolution de la maladie était disponible dans 24 études (8 356 cas :  $\leq 7$ ans,  $n=4 503$  ;  $>7$ ans,  $n=3 853$ ), et, après exclusion des individus inclus dans iPDGC, dans 22 études (6 834 cas :  $\leq 7$ ans,  $n=3 598$  ;  $>7$ ans,  $n= 3 236$ ).

Afin d'étudier plus en détail l'influence potentielle de la pléiotropie, nous avons utilisé la base de données PhenoScanner V2 [110, 111] afin de vérifier si certaines VIs étaient associées à la MP ou à d'autres expositions environnementales associées à la MP dans la littérature (activité physique, fractions lipidiques, acide urique, vitamine D, tabagisme, consommation d'alcool, de café et de produits laitiers, IMC). Le cas échéant, nous avons répété nos analyses en excluant ces instruments.

Pour chaque exposition étudiée, l'Annexe 3 présente les résultats de l'association SNP-MP stratifiées sur l'âge et la durée d'évolution de la MP. L'Annexe 4 présente les résultats de l'association entre les VIs et d'autres facteurs potentiellement associés à la MP identifiés à partir de la base de données PhenoScanner V2 [110, 111].

**Figure 7 : Biais de survie dans les études de randomisation mendélienne chez les populations âgées**



### 3.4.4.2.3 Randomisation mendélienne inversée

Nous avons réalisé une analyse de RM inversée, où l'exposition est la susceptibilité génétique de la MP et le trait étudié est le facteur environnemental d'intérêt. Cette analyse permet d'apporter des arguments pour ou contre la causalité inverse et de mettre en évidence une relation bidirectionnelle. Pour cela, nous avons utilisé les *summary statistics* de 38 SNPs répondant aux critères de sélection énoncés précédemment (3.4.4.1) identifiés par une GWAS du consortium iPDGC sur la MP incluant 26 035 cas et 403 190 témoins [126]. Nous n'avons pas utilisé la GWAS la plus récente du consortium iPDGC [32] car elle incluait des participants de l'étude de la UK-Biobank<sup>6</sup>, également inclus dans plusieurs des GWAS des expositions étudiées, afin d'éviter un biais dans les études de RM à deux échantillons [127]. Les ORs sont calculés pour une augmentation d'une unité du log de la prévalence de la MP. L'Annexe 5 présente les résultats de l'association entre ces SNPs utilisés comme VIs dans nos études de RM inversée et la MP.

Les mêmes approches décrites précédemment pour les études de RM ont été mises en œuvre (IVW à effets aléatoires, MR-Egger, médiane/mode pondéré et MR-PRESSO ; §3.4.4.2.1). Nous verrons par la suite qu'une hétérogénéité importante était présente et que plusieurs *outliers* ont été identifiés (§4.3.4, §6.3.2) ; nous avons alors utilisé la méthode MR-Lasso [128], une autre méthode de protection contre la pléiotropie afin d'examiner la robustesse de nos résultats de RM inversée. Dans cette méthode, un intercept  $\alpha_j$ , représentant l'effet pléiotropique du SNP  $G_j$  sur la maladie  $Y$ , est ajouté pour chaque SNP, contrairement à la méthode MR-Egger dans laquelle l'intercept représente l'effet pléiotropique directionnel moyen de l'ensemble des SNPs inclus dans l'instrument. L'estimation causale est obtenue par la méthode IVW en utilisant les SNPs dont l'intercept est nul (instruments valides et non pléiotropiques), tandis que ceux dont l'intercept est significativement différent de zéro sont exclus de l'analyse (instruments non valides et pléiotropiques). Le terme de pénalité de

---

<sup>6</sup> <https://www.ukbiobank.ac.uk/>

Lasso  $\lambda$  tend à diminuer les valeurs des intercepts vers zéro, certains d'entre d'eux devenant nuls.

#### **3.4.4.2.4 Puissance statistique**

Pour chaque exposition, nous avons calculé la proportion de variance de l'exposition expliquée par les SNPs ( $R^2$ ), la statistique  $F$  permettant de mesurer la force de l'instrument utilisé (§3.4.3.2) et la puissance statistique pour une erreur de type I de 5% grâce à la méthode développée par Brion *et al.* [129].



**4.RELATION DE LA CONSOMMATION DE  
TABAC, ALCOOL ET CAFE AVEC LA  
MALADIE DE PARKINSON – ETUDE DE  
RANDOMISATION MENDELIENNE**

---





## 4.1 Introduction

De très nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au rôle du **tabagisme** dans la MP et ont généralement retrouvé une association inverse [33]. D'autres études ont également montré des associations inverses avec la **consommation de café** [35] et de caféine notamment chez les hommes [54, 55], indépendamment du tabagisme. La causalité de ces associations reste controversée et plusieurs hypothèses alternatives ont été évoquées, notamment un biais de causalité inverse. Les résultats des associations avec la **consommation d'alcool** sont divergents, et le rôle de ce facteur dans la MP reste, encore aujourd'hui, méconnu [59].

Une des forces de la RM est de permettre de s'affranchir du biais de causalité inverse. Le Tableau 5 présente les résultats des analyses de RM réalisées à ce jour pour ces expositions. Certaines des études de RM précédentes réalisées à partir des données du consortium iPDGC et de 23andMe sont en faveur du rôle causal du tabac dans la MP [32, 50, 51], tandis qu'une analyse plus récente des données d'iPDGC ne retrouvait d'association [52]. Les résultats des RM sur la consommation d'alcool sont divergents : une étude à partir des données d'iPDGC ne montrait pas d'association [50], une étude plus récente à partir de la plus grande GWAS du consortium iPDGC mettait en évidence une association inverse [52], tandis que l'étude de 23andMe montrait une association positive [51]. Quant au café, aucune association avec la MP n'a été mise en évidence en utilisant les données du consortium iPDGC [50]. Toutefois, les cas et témoins inclus dans les GWAS sur la MP d'iPDGC ont des âges moyens différents, ce qui pourrait entraîner un biais dans l'estimation de la relation entre des polymorphismes liés à la mortalité et la MP, et de potentiels biais de survie ou d'incidence-prévalence n'ont pas été évalués dans ces études.

Dans le cadre du consortium international Courage-PD, nous avons réalisé une analyse de RM à deux échantillons pour étudier l'effet causal de ces trois facteurs dans la MP puis évalué la robustesse de nos résultats en s'affranchissant des potentiels biais de survie et

d'incidence-prévalence. De plus, nous avons réalisé une analyse de RM inversée dont l'objectif est d'évaluer si la susceptibilité génétique de la MP influence ces trois comportements.

**Tableau 5 : Résultats des analyses de randomisation mendélienne évaluant la relation entre le tabagisme, la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson dans la littérature**

Exposition	Auteur, date	Données	N cas	N témoins	N SNPs	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Tabac</b>	<b>Initiation du tabagisme (pour l'augmentation d'une unité du log de la prévalence du tabagisme)</b>						
	Grover <i>et al.</i> , 2019 [50]	iPDGC	9 581	133 245	213	0,71 (0,57-0,90)	0,004
	Nalls <i>et al.</i> , 2019 [32]	iPDGC+UKB+23andMe	37 688 + 18 618 <i>proxies</i>	1 417 791	NC	0,94 (0,88-1,01)	0,064
	Heilbron <i>et al.</i> , 2021 [51]	23andMe	19 924	2 413 087	385 (SE 1) + 422 (SE 2)	0,96 (0,92-0,99)	0,013
	iPDGC MR Portal, Nalls 2014 [130]*	iPDGC	13 708	95 282	34	0,88 (0,39-2,00)	0,77
	iPDGC MR Portal, Chang 2017 [130]*	iPDGC	26 035	403 190	34	0,81 (0,35-1,85)	0,62
	iPDGC MR Portal, Nalls 2019 [130]*	iPDGC	5 851	5 866	37	0,41 (0,14-1,25)	0,12
	<b>Initiation du tabagisme (pour un doublement de la probabilité d'avoir déjà fumé)</b>						
	Dominguez-Baléon <i>et al.</i> 2021 [52]	iPDGC+UKB+23andMe	37 688 + 18 618 <i>proxies</i>	1 417 791	87	0,90 (0,74-1,09)	0,31
	<b>Alcool</b>	<b>Nombre de verre/semaine</b>					
Grover <i>et al.</i> , 2019 [50]		iPDGC	9 581	133 245	70	1,15 (0,87-1,53)	0,32
Dominguez-Baléon <i>et al.</i> 2021 [52]		iPDGC+UKB+23andMe	37 688 + 18 618 <i>proxies</i>	1 417 791	33	0,79 (0,65-0,96)	0,021
<b>Nombre de verre/jour</b>							
Heilbron <i>et al.</i> , 2021 [51]		23andMe	19 924	2 413 087	129 (SE 1) + 124 (SE 2)	1,13 (1,03-1,24)	0,013
<b>Consommation d'alcool</b>							
Grover <i>et al.</i> , 2019 [50]		iPDGC	9 581	133 245	7	1,39 (0,11-17,56)	0,76
iPDGC MR Portal, Nalls 2014 [130]*		iPDGC	13 708	95 282	85	0,69 (0,54-0,88)	0,003
iPDGC MR Portal, Chang 2017 [130]*		iPDGC	26 035	403 190	86	0,69 (0,54-0,87)	0,002
iPDGC MR Portal, Nalls 2019 [130]*		iPDGC	5 851	5 866	95	0,80 (0,61-1,04)	0,090
<b>Café</b>	<b>Nombre de tasses/semaine</b>						
	Grover <i>et al.</i> , 2019 [50]	iPDGC	9 581	133 245	4	1,03 (0,65-1,63)	0,17
	iPDGC MR Portal, Nalls 2014 [130]*	iPDGC	13 708	95 282	34	1,36 (0,78-2,38)	0,27
	iPDGC MR Portal, Chang 2017 [130]*	iPDGC	26 035	403 190	34	1,37 (0,85-2,22)	0,20
	iPDGC MR Portal, Nalls 2019 [130]*	iPDGC	5 851	5 866	36	1,30 (0,73-2,33)	0,37

NC, non communiqué ; OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; SE, sous-étude ; UKB, UK-Biobank.

\* Les instruments génétiques utilisés dans les analyses de RM réalisées à partir du portail d'iPDGC proviennent de la UK-Biobank.

## 4.2 Matériel et méthodes

### 4.2.1 Conception de l'étude

Pour étudier l'association causale du tabagisme et de la consommation d'alcool et de café avec la MP, nous avons réalisé une étude de RM à deux échantillons en utilisant les SNPs répondants aux critères de sélection (§3.4.3.1). Les bétas et ES de ces instruments provenaient de GWAS publiées et disponibles publiquement :

- Consommation de tabac et d'alcool : Le consortium *GWAS and Sequencing of Alcohol and Nicotine use* (GSCAN) a étudié les associations génétiques avec l'initiation de la consommation de tabac ( $n=1\,232\,091$ , 203 SNPs associés à  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) et le nombre de verres d'alcool consommés par semaine ( $n=941\,280$ , 71 SNPs associés à  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) [131]. Ce consortium s'est aussi intéressé aux facteurs génétiques associés avec l'intensité ou l'arrêt du tabagisme, mais les données disponibles dans Courage-PD ne nous ont pas permis de réaliser des analyses stratifiées sur le statut tabagique nécessaires pour ces expositions que nous n'avons donc pas pris en compte ; en effet, l'information sur le tabagisme était manquante pour plusieurs études et au sein de certaines études pour de nombreux participants. Pour remédier à ce manque d'informations, nous avons utilisé comme analyse de sensibilité des SNPs associés à un indice de tabagisme au cours de la vie (indice tabagique) calculé à partir des données de l'étude de la UK-Biobank. Cet indice combine plusieurs aspects du tabagisme actif, incluant le statut tabagique et, parmi les fumeurs réguliers actuels ou anciens fumeurs, la durée, l'intensité et l'arrêt. Il est calculé à partir de 126 SNPs et a été développé pour permettre de réaliser des études de RM à deux échantillons en utilisant des résultats d'associations estimés dans des échantillons non stratifiés sur le statut tabagique ; il a été validé en testant son association avec plusieurs maladies associées au tabac (*e.g.*, cancer du poumon) [132].

- Consommation de café : A partir d'une GWAS sur la consommation de boissons amères et sucrées auto-rapportée par 370 000 participants, 11 SNPs associés de manière indépendante à la consommation de café ont été sélectionnés [133].

L'association entre les SNPs et la MP a été estimée à partir de 7 369 cas et 7 018 témoins appartenant à 23/26 études européennes du consortium Courage-PD après exclusion des individus inclus dans iPDGC (§3.3 ; Annexe 1).

## 4.2.2 Analyses statistiques

Nous avons examiné trois expositions principales (*i.e.*, l'initiation du tabagisme, la consommation d'alcool et de café). Pour tenir compte des tests multiples, nous avons utilisé une approche conservative et appliqué une correction de Bonferroni en utilisant un seuil de signification à 1,7% (0,05/3). Les p-valeurs  $\leq 0,05$  mais  $> 0,017$  étaient considérées comme suggestives [134]. Seuls les SNPs disponibles dans au moins 17 études de Courage-PD (75%) ont été utilisés.

L'Annexe 2 et l'Annexe 3 présentent pour chaque exposition les associations des SNPs avec les expositions et la MP ainsi que le  $R^2$ , dans l'ensemble et après stratification sur l'âge à l'inclusion et la durée d'évolution de la MP. Le Tableau 6 présente le nombre de SNPs inclus pour chaque exposition et les statistiques  $F$  correspondantes.

Nos analyses principales ont été réalisées avec la méthode IVW à effets aléatoires [103]. L'hétérogénéité entre les SNPs a été évaluée grâce au test Q de Cochran [103]. Afin d'assouplir les hypothèses de la RM, nous avons effectué des analyses de sensibilité en utilisant les méthodes MR-Egger [116], SIMEX [117], médiane pondérée [118], mode pondéré [119] et MR-PRESSO [108].

Différentes analyses de sensibilité citées précédemment ont été réalisées (§3.4.4.2.2) : (i) stratification sur la médiane de l'âge à l'inclusion pour s'affranchir d'un potentiel biais de sélection par la survie ; (ii) stratification sur la médiane de la durée d'évolution de la MP pour s'affranchir d'un potentiel biais d'incidence-prévalence ; (iii) pour l'alcool, exclusion de deux

SNPs associés à la consommation de café, et réciproquement ; (iv) exclusion des SNPs communs avec d'autres expositions associées à la MP identifiés dans la base PhenoScanner V2 [110, 111].

Enfin, une RM inversée dont l'objectif est d'évaluer si la susceptibilité génétique de la MP influence ces trois comportements a été réalisée à partir des SNPs identifiés par une GWAS du consortium iPDGC (§3.4.4.2.3) [126].

Le Tableau 7 présente pour chaque exposition le  $R^2$  (la proportion de la variance des expositions expliquée par tous les SNPs) et la puissance pour un risque  $\alpha=5,0\%$  et  $1,7\%$ .

**Tableau 6 : Nombre de SNPs retenus pour chaque exposition (tabagisme, consommation d'alcool et de café) et distribution de la statistique  $F$**

Exposition	Nombre de SNPs				Statistique $F^\ddagger$
	Total*	Non disponible dans Courage-PD	Exclus <sup>†</sup>	Retenus pour RM	
Initiation du tabagisme	203	3	18	182	205,75
Indice tabagique	126	1	12	113	20,03
Alcool	71	2	7	62	73,68
Café	11	-	-	11	70,47

\* SNPs sélectionnés après *clump* ( $r^2=0,001$ , région génomique=10 000 kb).

<sup>†</sup> SNPs palindromiques ambigus avec une MAF  $\geq 0,42$ , SNPs avec une MAF  $< 0,01$  ou SNPs disponibles dans moins de 17 études (75%).

<sup>‡</sup> Pour chaque instrument, la statistique  $F$  est donnée par la formule  $\left(\frac{n-k-1}{k}\right)\left(\frac{R^2}{1-R^2}\right)$ , où  $R^2$  est la proportion de variance expliquée par les variants génétiques,  $n$  la taille de l'échantillon, et  $k$  le nombre d'instruments [135].

**Tableau 7 : Puissance statistique pour détecter des ORs compris entre 0,3 et 0,9 pour le tabagisme et la consommation d'alcool et de café, pour deux valeurs d'erreur de type I dans les analyses de randomisation mendélienne de Courage-PD (7 369 cas, 7 018 témoins)**

Exposition	$R^2$	Erreur de type I =1,7%							Erreur de type I =5%						
		OR							OR						
		0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80	0.90	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80	0.90
Initiation du tabagisme	2,95%	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0,91</b>	0,47	0,10	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0,96</b>	0,64	0,19
Indice tabagique	0,49%	<b>1,00</b>	<b>0,965</b>	0,73	0,42	0,19	0,07	0,03	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>	<b>0,85</b>	0,59	0,33	0,16	0,07
Alcool	0,48%	<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	0,72	0,41	0,19	0,07	0,03	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>	<b>0,84</b>	0,58	0,32	0,15	0,07
Café	0,21%	<b>0,88</b>	0,60	0,33	0,17	0,08	0,04	0,02	<b>0,95</b>	0,75	0,50	0,30	0,17	0,09	0,06

OR, *odds ratio* ;  $R^2$ , somme de la proportion de variance expliquée individuellement par chaque variant génétique (Annexe 2).

Les valeurs affichées en gras sont  $\geq 0,80$ .

La puissance statistique a été calculée selon la méthode décrite par Brion MJ *et al.* [129].



## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Tabagisme et maladie de Parkinson

Parmi les SNPs associés positivement au tabagisme, deux (1,1%) étaient positivement associés à la MP pour l'initiation du tabagisme et cinq (4,4%) pour l'indice tabagique ( $p < 0,05$ ), tandis que six (3,3%) étaient inversement associés à la MP pour l'initiation du tabagisme et cinq (4,4%) pour l'indice tabagique (Annexe 2).

L'initiation du tabagisme était significativement et inversement associée à la MP ( $OR_{IVW}=0,74$ , IC 95%=0,60-0,93,  $p=0,009$  ; Tableau 8, Figure 8). La méthode basée sur la médiane pondérée montrait également une association inverse significative ( $p=0,008$ ), tandis que la méthode basée sur le mode pondéré a donné des estimations ponctuelles légèrement inférieures avec un IC plus large. Aucune pléiotropie directionnelle n'a été mise en évidence par la méthode de MR-Egger.

Dans les analyses de sensibilité reposant sur l'indice tabagique, une association inverse suggestive a été retrouvée ( $OR_{IVW}=0,54$ , IC 95%=0,29-1,00,  $p=0,050$  ; Tableau 8, Figure 8), qui devenait plus significative après exclusion de deux *outliers* identifiés par MR-Presso ( $OR_{MR-PRESSO}=0,51$ , IC 95%= 0,29-0,89,  $p=0,021$ ). La méthode basée sur la médiane pondérée mettait également en évidence une association statistiquement significative ( $p=0,017$ ) et la méthode MR-Egger ne montrait pas de pléiotropie.

Le Tableau 9 présente les résultats de ces analyses selon différents sous-groupes. Pour les deux expositions, les ORs étaient cohérents avec ceux mis en évidence dans l'ensemble et étaient en faveur d'associations un peu plus fortes chez les individus plus jeunes (initiation du tabagisme :  $OR_{IVW}=0,68$ , IC 95%=0,48-0,97 ; indice tabagique :  $OR_{IVW}=0,46$ , IC 95%=0,19-1,09) que chez les individus plus âgés (initiation du tabagisme :  $OR_{IVW}=0,83$ , IC 95%=0,58-1,18 ; indice tabagique :  $OR_{IVW}=0,88$ , IC 95%=0,37-2,07). L'analyse stratifiée sur la durée d'évolution de la MP montrait des effets similaires dans les deux strates et étaient comparables aux effets observés dans l'ensemble (Figure 9). Enfin, les résultats des analyses

excluant les SNPs également associés à d'autres expositions pouvant jouer un rôle dans la MP étaient similaires à ceux observés dans l'ensemble (Tableau 9, Figure 11, Annexe 4).

**Tableau 8 : Effet causal de la prédisposition génétique au tabagisme dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins**

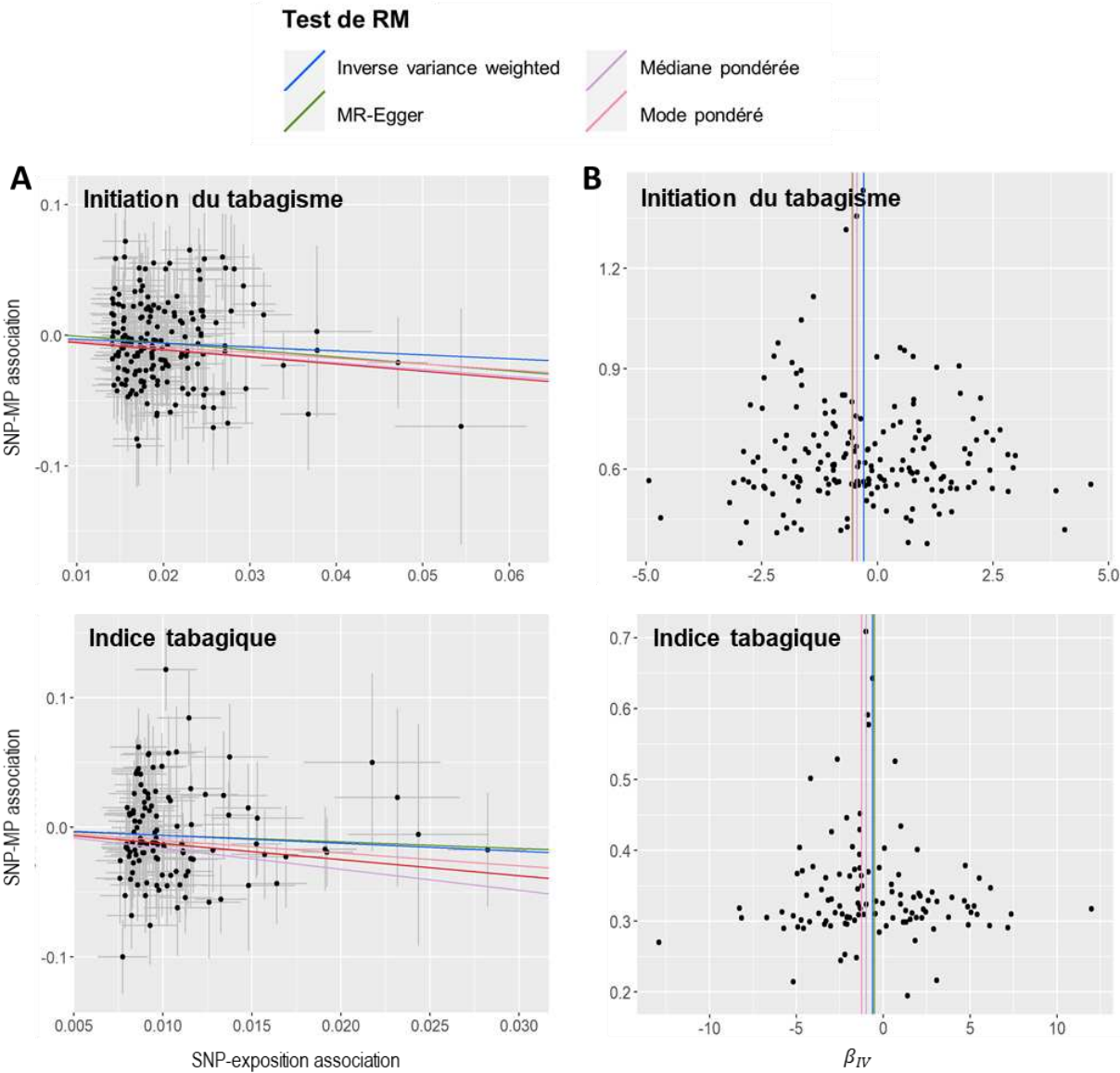
Exposition	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Initiation du tabagisme (pour 1-DS de la prévalence du tabagisme)</b>		
IVW (p-hétérogénéité=0,39)	0,74 (0,60-0,93)	0,009
Médiane pondérée	0,64 (0,47-0,89)	0,008
Mode pondéré	0,58 (0,24-1,42)	0,23
MR-Egger (p-pléiotropie=0,59 ; $I^2_{GX}=0,66$ )	0,59 (0,24-1,45)	0,25
MR-Egger corrigé	0,56 (0,22-1,39)	0,26
MR-PRESSO (p-pléiotropie=0,24)	-	-
<b>Indice tabagique (pour 1-unité)*</b>		
IVW (p-hétérogénéité=0,007)	0,54 (0,29-1,00)	0,050
Médiane pondérée	0,37 (0,16-0,84)	0,017
Mode pondéré	0,29 (0,06-1,34)	0,12
MR-Egger (p-pléiotropie=0,93 ; $I^2_{GX}=0,64$ )	0,60 (0,05-6,77)	0,68
MR-Egger corrigé	0,60 (0,06-6,47)	0,68
MR-PRESSO (p-pléiotropie=0,010, p-distorsion=0,77) <sup>†</sup>	0,51 (0,29-0,89)	0,021

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted* ; DS, déviation standard.

\* Dans la UK-Biobank, l'indice tabagique a une moyenne de 0,359 et une déviation standard (DS) de 0,694 ; une augmentation d'1-DS pour l'indice tabagique est équivalente à un individu fumant 20 cigarettes par jour pendant 15 ans ayant arrêté 17 ans auparavant ou bien un individu fumant 60 cigarettes par jour pendant 13 ans et ayant arrêté 22 ans auparavant. L'OR<sub>IVW</sub> pour une augmentation d'1-DS est  $0,67^{0,694}=0,76$ .

<sup>†</sup> *Outliers*: rs202645.

**Figure 8 : Analyse par randomisation mendélienne de la relation entre le tabagisme et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (abscisses) en fonction de l'association SNPs-MP (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard**



**Tableau 9 : Effet causal de la prédisposition génétique au tabagisme dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité**

<b>Exposition</b>	<b>OR<sub>IVW</sub> (IC 95%)</b>	<b>P-valeur</b>	<b>P-het.</b>
<b>Initiation du tabagisme (pour 1-DS de la prévalence du tabagisme)</b>			
Age			
≤67 ans	0,68 (0,48-0,97)	0,031	0,92
>67 ans	0,83 (0,58-1,18)	0,29	0,50
Durée d'évolution de la MP			
≤7 ans	0,70 (0,53-0,91)	0,009	0,59
>7 ans	0,74 (0,56-1,00)	0,046	0,46
Après exclusion des SNPs associés à une autre exposition associée à la MP (n=31)*	0,75 (0,59-0,96)	0,022	0,53
<b>Indice tabagique (pour 1-unité)<sup>†</sup></b>			
Age			
≤67 ans	0,46 (0,19-1,09)	0,077	0,66
>67 ans	0,88 (0,37-2,07)	0,76	0,59
Durée d'évolution de la MP			
≤7 ans	0,69 (0,32-1,48)	0,34	0,008
>7 ans	0,61 (0,29-1,30)	0,20	0,17
Après exclusion des SNPs associés à une autre exposition associée à la MP (n=25) <sup>‡</sup>	0,59 (0,32-1,07)	0,083	0,39

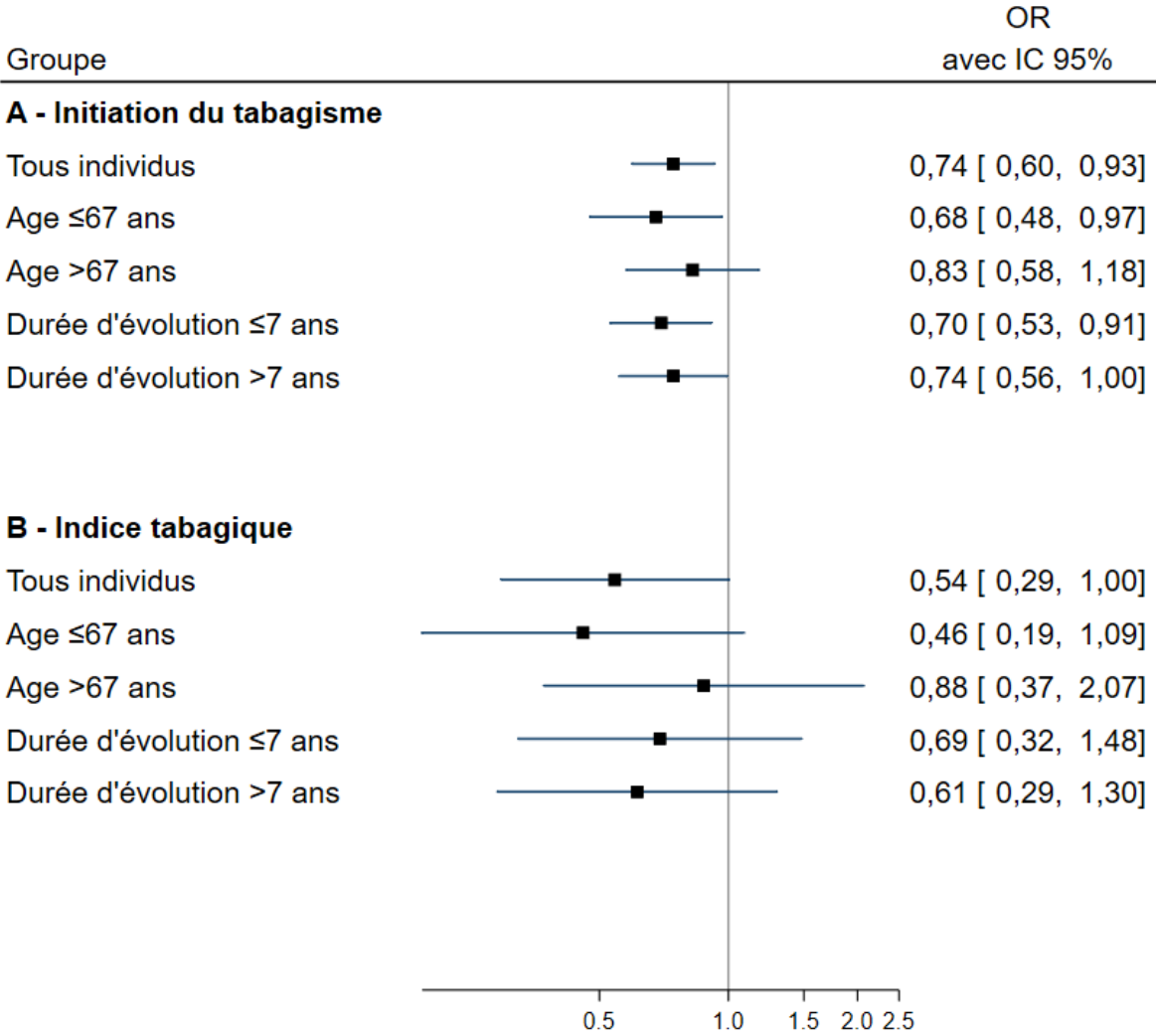
OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse variance-weighted* ; DS, déviation standard.

\* Les 31 SNPs exclus étaient significativement associés à l'obésité (n=26), à l'alcool (n=7) et au taux d'acide urique (n=1).

<sup>†</sup> Dans la UK-Biobank, l'indice de durée de vie tabagique a une moyenne de 0,359 et une déviation standard (DS) de 0,694 ; une augmentation d'1-DS pour l'indice de vie tabagique est équivalente à un individu fumant 20 cigarettes par jour pendant 15 ans ayant arrêté 17 ans auparavant ou bien un individu fumant 60 cigarettes par jour pendant 13 ans et ayant arrêté 22 ans auparavant. L'OR<sub>IVW</sub> pour une augmentation d'1-DS est  $0,67^{0,694}=0,76$ .

<sup>‡</sup> Les 25 SNPs exclus étaient significativement associés à l'obésité (n=21) et à la consommation d'alcool (n=4 ; Annexe 4).

**Figure 9 : Graphique en forêt des estimations de randomisation mendélienne pour les associations entre le tabagisme et la maladie de Parkinson, dans l'ensemble et après stratification sur l'âge à l'inclusion dans l'étude et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson**



OR = *odds ratio* ; IC = intervalle de confiance.

### 4.3.2 Consommation d'alcool et maladie de Parkinson

Parmi les SNPs positivement associés à la consommation d'alcool, deux (3,2%) étaient associés positivement tandis que trois (4,8%) étaient associés inversement à la MP ( $p < 0,05$  ; Annexe 2).

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la consommation d'alcool et la MP ( $OR_{IVW}=0,68$ , IC 95%=0,39-1,18,  $p=0,17$  ; Tableau 10, Figure 10). L'exclusion de deux SNPs associés à la consommation de café conduisait à des résultats similaires. En revanche, l'exclusion de 19 SNPs associés à d'autres facteurs potentiellement impliqués dans la MP conduisait à une association positive, mais avec un large IC (Tableau 11, Figure 11). Il n'y avait pas non plus d'association statistiquement significative chez les individus les plus jeunes ou chez les cas ayant une durée d'évolution de MP plus courte. En revanche, nous avons mis en évidence une tendance inverse entre la consommation d'alcool et la MP chez les cas prévalents ( $OR_{IVW}=0,53$ , IC 95%=0,27-1,02,  $p=0,057$  ; Tableau 11).

Le gène *ADH1B* joue un rôle important dans la consommation d'alcool et les analyses basées sur ce gène uniquement sont moins susceptibles d'être biaisées par la pléiotropie en raison du rôle connu de l'alcool déshydrogénase dans le métabolisme de l'alcool. Les résultats de nos analyses de RM en utilisant un seul SNP de ce gène (rs1229984) comme VI ne mettaient pas en évidence d'association avec la MP ( $p=0,85$  ; Annexe 2).

**Tableau 10 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation d'alcool dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins**

Exposition	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Consommation d'alcool (pour 1-DS de ln(verres par semaine))</b>		
IVW (p-hétérogénéité=0,062)	0,68 (0,39-1,18)	0,17
Médiane pondérée	0,86 (0,42-1,75)	0,67
Mode pondéré	0,86 (0,41-1,77)	0,68
MR-Egger (p-pléiotropie=0,94 ; $I^2_{GX}=0,96$ )	0,70 (0,30-1,61)	0,40
MR-PRESSO (p-pléiotropie=0,042, p-distorsion=0,73*)	0,77 (0,46-1,29)	0,33

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted* ; DS, déviation standard.

\* *Outlier* : rs9607814.

**Tableau 11 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation d'alcool dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité**

Exposition	OR <sub>IVW</sub> (IC 95%)	P-valeur	P-het
<b>Consommation d'alcool (pour 1-DS de ln(verres par semaine))</b>			
Age			
≤67 ans	0,51 (0,22-1,16)	0,11	0,19
>67 ans	0,85 (0,39-1,83)	0,68	0,93
Durée d'évolution de la MP			
≤7 ans	0,81 (0,36-1,83)	0,61	0,032
>7 ans	0,53 (0,27-1,02)	0,057	0,36
Après exclusion des SNPs			
Associés au café (n=2)*	0,78 (0,45-1,35)	0,37	0,11
Associés à une autre exposition associée à la MP (n=19)†	1,24 (0,55-2,79)	0,49	0,60

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted* ; DS, déviation standard.

\* rs1260326, rs2472297.

† Les 19 SNPs exclus étaient significativement associés à la MP (n=1), à l'obésité (n=16), au taux de cholestérol (n=4), au tabagisme (n=3), à l'activité physique (n=2), à la consommation de café (n=1) et au taux d'acide urique (n=1 ; Annexe 4).

### 4.3.3 Consommation de café et maladie de Parkinson

Parmi les SNPs positivement associés à la consommation de café, un (9,1%) SNP était associé positivement et un autre (9,1%) inversement à la MP ( $p < 0,05$  ; Annexe 2).

La consommation de café était associée positivement mais non significativement à la MP ( $OR_{IVW}=1,69$ , IC 95%=0,51-5,63,  $p=0,40$  ; Tableau 12, Figure 10). Tandis que la méthode MR-Egger ne montrait de pléiotropie directionnelle, une hétérogénéité significative de l'instrument a été mise en évidence ( $p=0,017$ ) et la méthode MR-PRESSO a détecté la présence de pléiotropie ( $p=0,035$ ) ; après exclusion d'un *outlier* (rs574367), l'association était plus forte mais restait non significative ( $OR=1,86$ ,  $p=0,26$ ,  $p\text{-distorsion}=0,86$ ). Après exclusion de deux SNPs associés à la consommation d'alcool, l'association diminuait considérablement ( $OR_{IVW}=1,09$ , IC 95%=0,26-4,45,  $p=0,91$ ). Parmi les 11 SNPs utilisés comme VIs pour la consommation de café, six étaient également associés à d'autres expositions potentiellement impliquées dans la MP ; les résultats étaient similaires après exclusion de ces SNPs (Tableau 13, Figure 11). Les analyses stratifiées n'ont pas montré d'association significative dans aucune des strates (Tableau 13).

Les analyses de RM basées sur les SNPs de deux gènes connus pour jouer un rôle important dans le métabolisme de la caféine (*AHR*-rs4410790, *CYP1A2*-rs2472297) n'ont montré aucune association avec la MP ( $p=0,72$  et  $p=0,33$  respectivement ; Annexe 2).



**Tableau 12 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation de café dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins**

Exposition	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Consommation de café (par ln(tasses par semaine))</b>		
IVW (p-hétérogénéité=0,017)	1,69 (0,51-5,63)	0,40
Médiane pondérée	1,51 (0,50-4,51)	0,47
Mode pondéré	1,45 (0,52-4,03)	0,50
MR-Egger (p-pléiotropie=0,73; $I^2_{GX}$ =0,97)	2,50 (0,21-29,59)	0,49
MR-PRESSO (p-pléiotropie=0,035, p-distorsion=0,93)*	1,86 (0,67-5,11)	0,26

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted*.  
 \* *Outlier* : rs574367.

**Tableau 13 : Effet causal de la prédisposition génétique à la consommation de café dans la maladie de Parkinson – analyses de sensibilité**

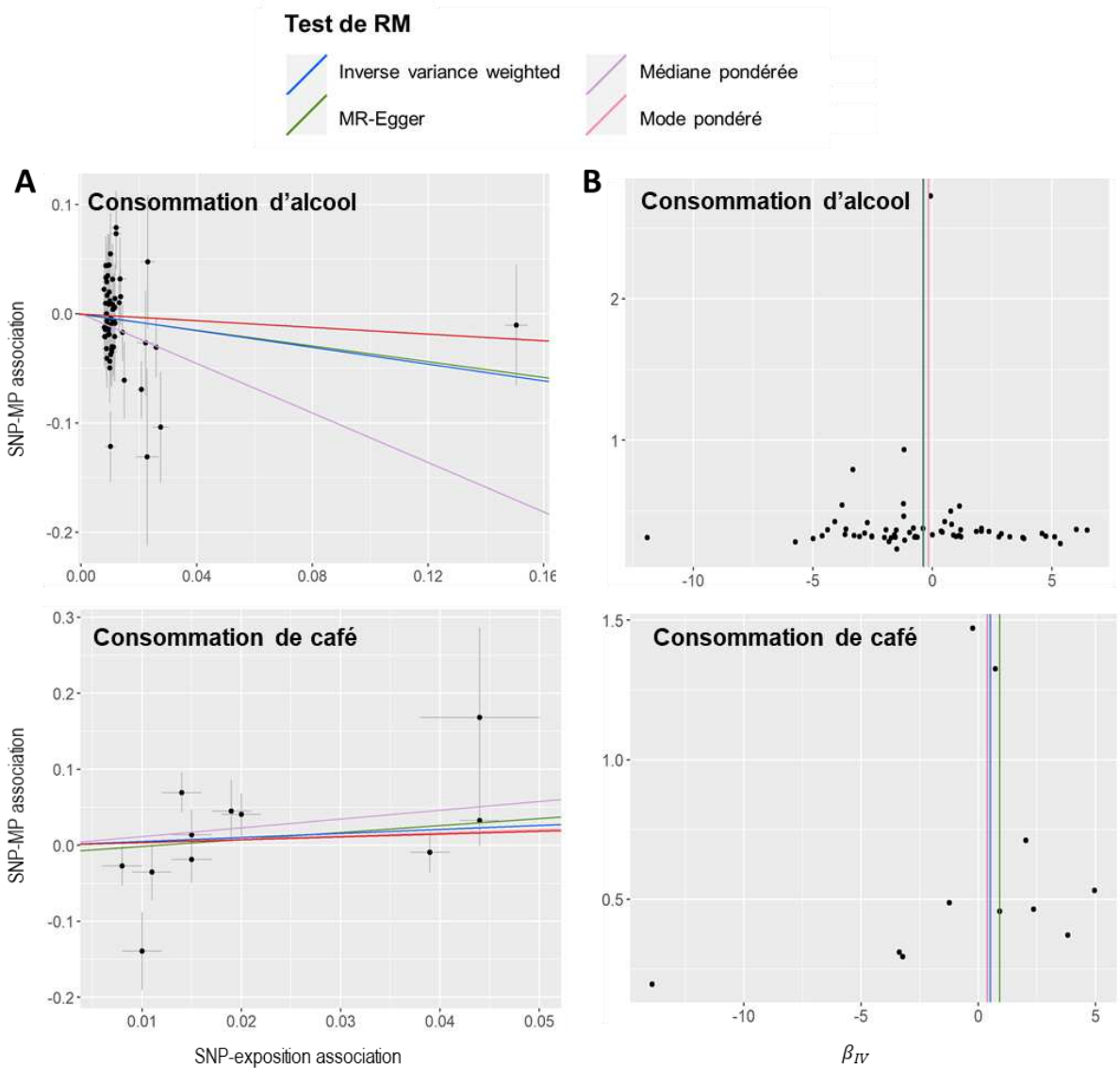
Exposition	OR <sub>IVW</sub> (IC 95%)	P-valeur	P-het
<b>Consommation de café (par ln(tasses par semaine))</b>			
Age			
≤67 ans	1,15 (0,25-5,33)	0,86	0,24
>67 ans	1,45 (0,34-6,14)	0,62	0,44
Durée d'évolution de la MP			
≤7 ans	1,77 (0,37-8,56)	0,48	0,066
>7 ans	1,53 (0,41-5,70)	0,52	0,17
Après exclusion des SNPs			
Associés à l'alcool (n=2)*	1,09 (0,26-4,45)	0,91	0,053
Associés à une autre exposition associée à la MP (n=6) <sup>†</sup>	1,15 (0,28-4,71)	0,84	0,19

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted*.

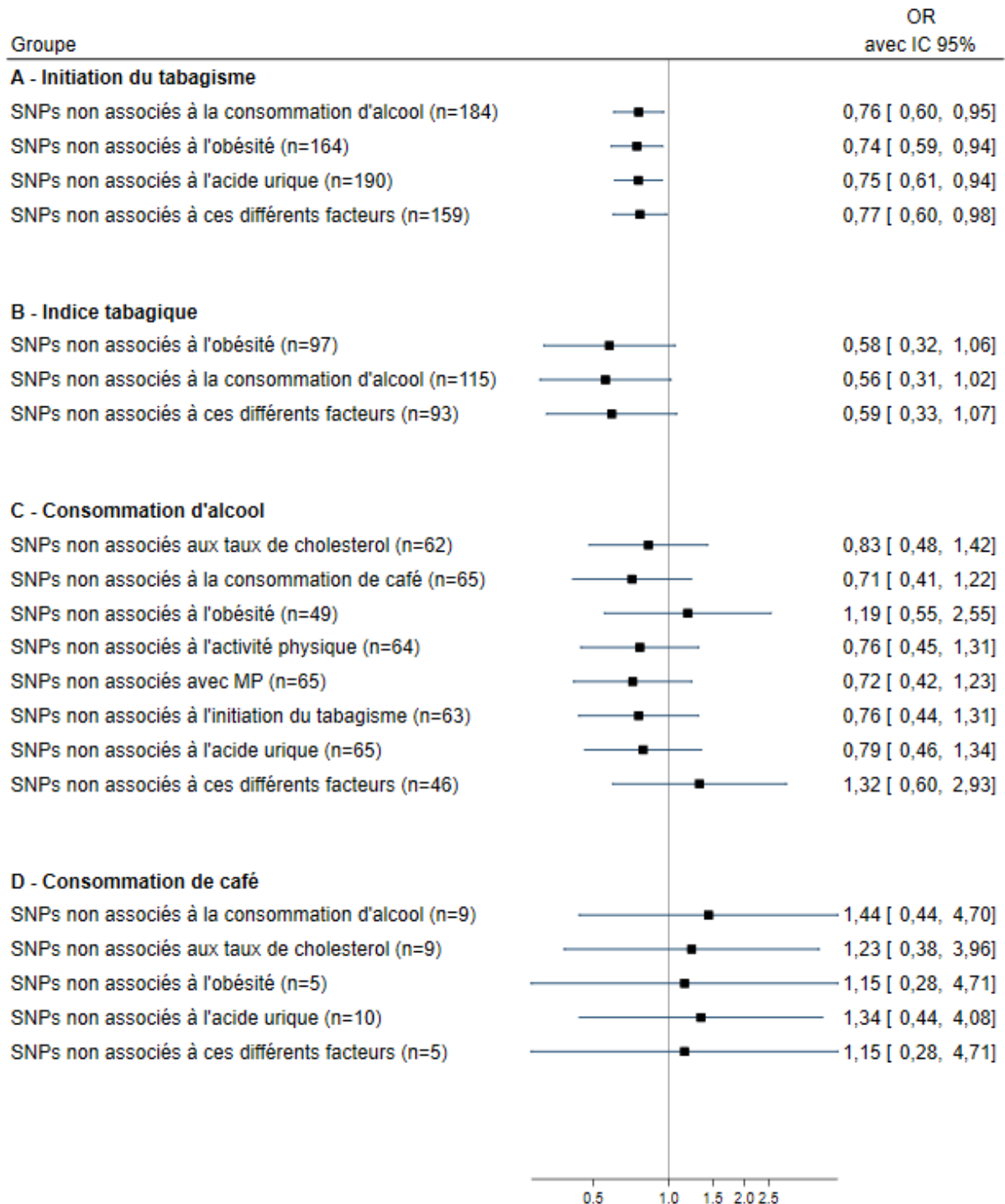
\* rs1260326 and rs2472297.

<sup>†</sup> Les 6 SNPs étaient significativement associés à l'obésité (n=6), à la consommation d'alcool (n=2), au taux de cholestérol (n=2), et au taux d'acide urique (n=1 ; Annexe 4).

**Figure 10 : Analyse par randomisation mendélienne de la relation entre la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (abscisses) en fonction de l'association SNPs-MP (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard**



**Figure 11 : Graphique en forêt des estimations de randomisation mendélienne pour l'association entre le tabagisme, la consommation d'alcool et de café et la maladie de Parkinson, après exclusion des SNPs associés aux traits liés à la maladie de Parkinson**



OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance.

#### **4.3.4 Randomisation mendélienne inversée**

Le Tableau 14 et la Figure 12 montrent les résultats de la RM inversée. L'Annexe 6 présente l'association entre les SNPs utilisés comme VIs pour la prédisposition génétique à la MP. Une hétérogénéité importante était présente au sein de l'instrument génétique pour l'initiation du tabagisme, l'indice tabagique et la consommation d'alcool ( $p < 0,001$ ) ; elle était à la limite de la significativité pour la consommation de café ( $p = 0,057$ ). Aucune association n'a été mise en évidence entre la prédisposition génétique à la MP et les différents facteurs environnementaux étudiés.

**Tableau 14 : Randomisation mendélienne inversée utilisant les SNPs associés à la maladie de Parkinson identifiés à partir du consortium iPDGC comme variables instrumentales [126]**

Exposition	Prédisposition génétique à la MP [126]			
	OR (IC 95%)	P-valeur	P-pléio. P-het.	n SNPs valides/ $\lambda$
<b>Initiation du tabagisme</b>	35 SNPs			
IVW	1,00 (0,99-1,02)	0,66	<0,001	
Médiane pondérée	1,01 (0,99-1,03)	0,43		
Mode pondéré	1,01 (0,99-1,03)	0,53		
MR-Egger	1,02 (0,98-1,06)	0,28	0,32	
MR-Presso	1,01 (0,99-1,02)	0,46	<0,001*	
MR-Lasso	1,01 (0,99-1,02)	0,20		29/0,38
<b>Indice tabagique</b>	36 SNPs			
IVW	1,00 (0,99-1,01)	0,83	<0,001	
Médiane pondérée	1,00 (0,99-1,01)	0,57		
Mode pondéré	1,00 (0,99-1,01)	0,48		
MR-Egger	1,01 (1,00-1,03)	0,12	0,066	
MR-Presso	1,00 (0,99-1,01)	0,79	<0,001†	
MR-Lasso	1,00 (0,99-1,01)	0,080		27/0,42
<b>Consommation d'alcool</b>	35 SNPs			
IVW	1,01 (1,00-1,02)	0,24	<0,001	
Médiane pondérée	1,01 (1,00-1,02)	0,30		
Mode pondéré	1,01 (0,99-1,02)	0,40		
MR-Egger	1,00 (0,98-1,02)	0,81	0,75	
MR-Presso	1,00 (1,00-1,01)	0,37	<0,001‡	
MR-Lasso	1,00 (0,99-1,01)	0,13		26/0,34
<b>Consommation de café</b>	36 SNPs			
IVW	1,00 (0,99-1,01)	0,91	0,057	
Médiane pondérée	1,00 (0,99-1,01)	0,93		
Mode pondéré	1,00 (0,99-1,01)	0,76		
MR-Egger	1,00 (0,99-1,01)	0,75	0,76	
MR-Presso	1,00 (1,00-1,01)	0,80	0,041§	
MR-Lasso	1,00 (0,99-1,01)	0,59		35/0,48

OR, *odds ratio* pour l'augmentation d'une unité par log de la prédisposition génétique à la MP ; IVW, *inverse-variance weighted* ; IC, intervalle de confiance ; p-pléio., p pour pléiotropie ; p-het., test d'hétérogénéité (IVW).

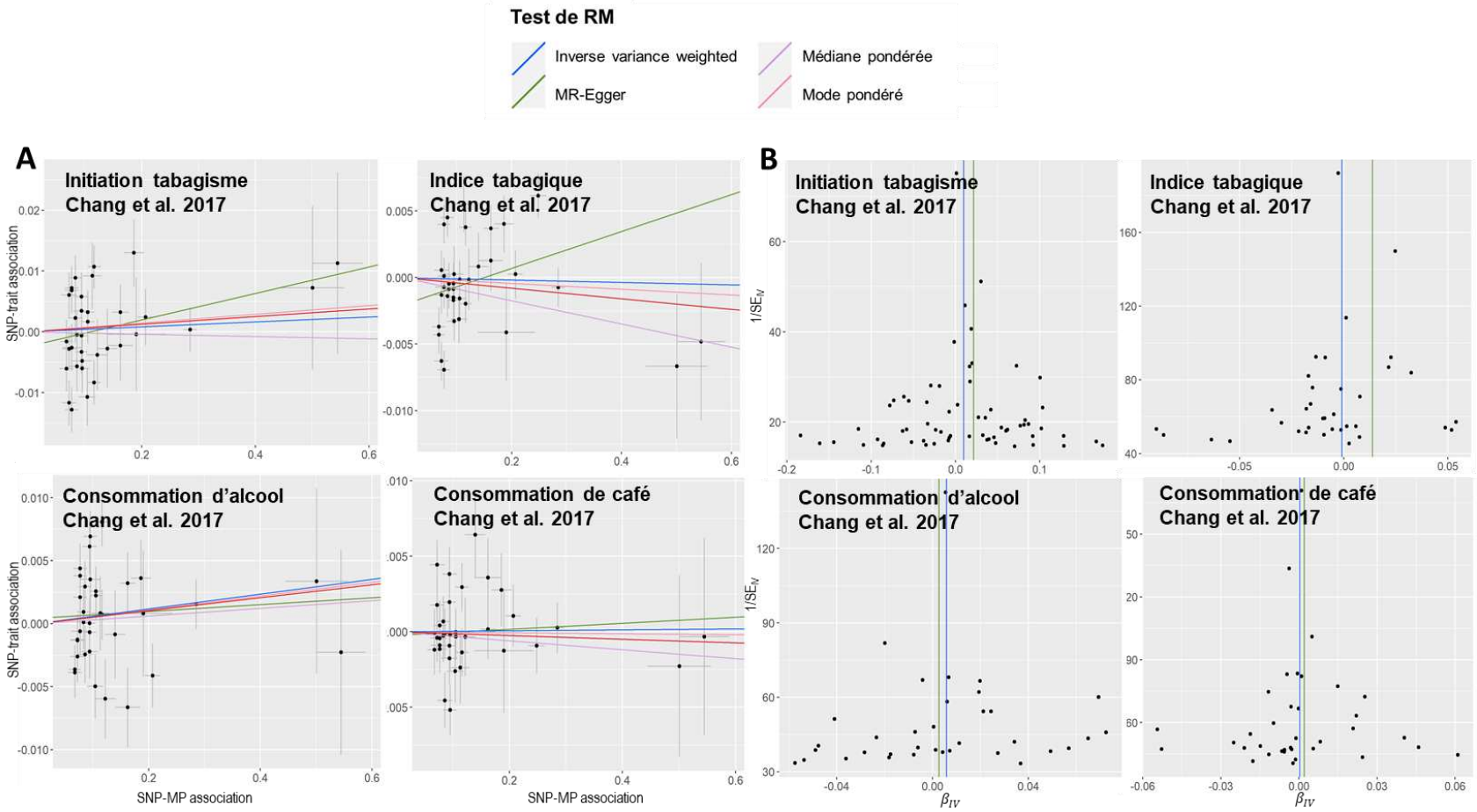
\* *Outlier* : rs14235, p-distorsion=NS ;

† *Outliers* : rs12497850, rs14235, rs17649553, p-distorsion=NS ;

‡ *Outliers* : rs12497850, rs14235, rs17649553, p-distorsion=NS ;

§ *Outliers* : rs12456492, p-distorsion=NS.

**Figure 12 : Analyse par randomisation mendélienne inversée de la relation entre la maladie de Parkinson et le tabagisme, la consommation d'alcool et de café à partir de la GWAS de Chang *et al.* 2017 [126] : (A) Nuage de points de l'association SNPs-MP (abscisses) en fonction de l'association SNPs-trait (ordonnées, log OR) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimations causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard**



## 4.4 Discussion

A partir des données du consortium Courage-PD, après exclusion des individus en commun avec le consortium iPDGC, nos résultats sont en faveur d'une association causale inverse entre le tabagisme et la MP, mais pas pour la consommation d'alcool et de café.

### *Tabagisme*

Selon les études épidémiologiques, les fumeurs (actuels ou anciens) ont un risque réduit d'environ 40% de développer une MP [34]. La causalité de l'association reste controversée et plusieurs hypothèses alternatives ont été évoquées, notamment un biais de causalité inverse : les patients atteints de MP pourraient commencer à fumer moins souvent ou arrêter de fumer plus facilement que les autres personnes durant la longue phase prodromale de la MP en raison d'un appétit réduit pour les cigarettes ou d'une sensibilité moindre à la nicotine [46]. En revanche, pour d'autres auteurs, l'association observée chez les personnes ayant arrêté de fumer très longtemps avant le début des symptômes [136] et la relation dose-effet observée à la fois chez les ex-fumeurs et les fumeurs actuels ne plaident pas en faveur de cette hypothèse [137].

La RM permettrait d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'une relation causale car elle n'est pas susceptible d'être affectée par un biais de causalité inverse. Des études antérieures de RM ont examiné l'association entre le tabagisme et la MP en utilisant les données du consortium iPDGC. Une étude incluant 9 581 cas et 33 245 témoins a évalué plusieurs comportements à risque en relation avec la MP [50], et a rapporté une association inverse significative pour l'initiation du tabagisme (213 SNP ; OR=0,71, IC 95%=0,57-0,90). Une autre étude de taille supérieure incluant 37 688 cas (dont certains communs avec l'étude précédente), 18 618 cas *proxys* (ayant un apparenté souffrant de MP) issus de la UK-Biobank et 1,4 million de témoins a également montré une association inverse qui était à la limite de la signification (OR=0,94, IC 95 %=0,88-1,01) [32]. Récemment, une autre étude de RM a utilisé la même base de données pour évaluer le rôle de plusieurs caractéristiques du tabagisme

(initiation du tabagisme, continuité, intensité et âge à l'initiation). Elle a montré que la continuité du tabagisme (fumeurs actuels vs. anciens) était inversement associée à la MP (OR pour un doublement de la probabilité de continuer à fumer=0,64, IC 95%=0,46-0,89, p=0,008) mais il n'existait pas d'association significative avec l'initiation du tabagisme, l'intensité ou encore l'âge à l'initiation. Cependant, cette étude utilisait seulement 87 SNPs associés à l'initiation du tabagisme et les analyses n'étaient pas stratifiées sur le statut tabagique pour l'évaluation des différentes caractéristiques du tabagisme parmi les fumeurs [52]. Enfin, une étude récente basée sur les données de 23andMe a utilisé une méthode de RM *split-sample* pour étudier l'association entre l'initiation du tabagisme et la MP. L'échantillon total de l'étude (19 924 cas et 2 413 087 témoins) était divisé en deux ; l'association SNP-exposition était estimée dans la première sous-étude et l'association SNP-MP dans la deuxième. Ce schéma était répété en sens inverse (association SNP-exposition dans la deuxième sous-étude et SNP-MP dans la première) puis les résultats étaient méta-analysés pour obtenir l'effet causal d'intérêt ; une association inverse significative a été mise en évidence (OR=0,96, IC 95%=0,92-0,99, p=0,013 ; 385 et 422 SNPs associés au tabagisme dans chacune des deux sous-études) [51]. Toutefois, plusieurs de ces analyses reposent sur des données qui se chevauchent et ne permettent pas de réaliser des répliques indépendantes. De plus, les cas et témoins inclus dans les études du consortium iPDGC et de 23andMe ont des âges moyens différents, ce qui pourrait entraîner un biais dans l'estimation de la relation entre des polymorphismes liés à la mortalité et la MP et l'influence de potentiels biais de survie ou d'incidence-prévalence n'ont pas été recherchés. En effet, il a été montré que des SNPs associés au tabagisme sont également associés à la mortalité, ce qui conduirait à une diminution de leur fréquence en fonction de l'âge [138, 139].

Notre étude est également en faveur d'un lien causal entre le fait de commencer à fumer et la diminution du risque de MP. De plus, nos résultats montrent que la susceptibilité génétique de la MP n'est pas associée au fait de commencer à fumer, ce qui n'est pas en faveur de l'hypothèse de causalité inverse. Le tabagisme étant un facteur de risque majeur de



décès, la survie différentielle pourrait potentiellement biaiser l'association entre les SNPs liés au tabagisme et la MP, mais nous avons également montré que la survie jusqu'à un âge avancé et le biais d'incidence-prévalence n'expliquaient pas l'association inverse entre le tabagisme et la MP que nous avons mise en évidence dans l'ensemble. En effet, les associations chez les participants les plus jeunes étaient cohérentes avec celles observées dans l'ensemble ce qui va à l'encontre de cette hypothèse [120, 122-124]. Le fait que les associations avaient tendance à être plus faibles chez les participants les plus âgés par rapport aux plus jeunes est en accord avec certaines études observationnelles antérieures, montrant des associations dépendantes de l'âge entre le tabagisme et la MP [36, 140]. Cette différence pourrait être expliquée (i) par la présence d'un biais de survie qui pourrait diluer les associations chez les sujets plus âgés, ou (ii) par une hétérogénéité étiologique de la MP qui dépendrait de l'âge, le tabagisme pouvant jouer un rôle moins important pour la MP à début tardif pour laquelle d'autres facteurs seraient plus importants. Enfin, il n'y avait pas de différence marquée entre les estimations observées en fonction de la durée de la maladie, ce qui n'est pas en faveur d'un biais d'incidence-prévalence.

La cohérence des résultats de RM avec ceux des études épidémiologiques traditionnelles et celles montrant des interactions entre le tabagisme et certains gènes [37, 39] est en faveur de la causalité de l'association entre le tabagisme et la MP. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent mal compris. Bien que la fumée de cigarette comprenne un large nombre de composants chimiques, le rôle de la nicotine dans la MP a été suggéré par des études montrant qu'elle réduit les dommages neuronaux *in vitro* et qu'elle protège les neurones dopaminergiques nigrostriataux dans des modèles animaux parkinsoniens [41]. En outre, parmi cinq composés présents dans la fumée de cigarette (anabasine, cotinine, hydroquinone, nicotine, nor nicotine), une étude a montré une inhibition de l'agrégation de l'alpha-synucléine par la nicotine et l'hydroquinone [42].

Des essais cliniques randomisés antérieurs sur la nicotine comme traitement des symptômes moteurs et de l'évolution de la MP n'ont pas montré d'effet [141-143], mais leur

conception peut avoir été entravée par de petites tailles d'échantillons et un suivi trop court. De plus, ces essais ont été menés chez des patients atteints de MP et ont examiné la progression de la maladie plutôt que la prévention en étudiant sa survenue. D'autres essais de neuroprotection bien conçus seraient nécessaires.

### *Consommation d'alcool*

Une méta-analyse de la relation entre l'alcool et la MP a rapporté une association inverse dans les études cas-témoins mais pas dans les études de cohorte, avec une hétérogénéité marquée entre les études [59]. Tandis que parmi les études de cohortes, deux ont rapporté des associations positives, trois ont rapporté des associations inverses. Cependant, aucune d'entre elles n'était statistiquement significative.

Une étude de RM antérieure ayant examiné plusieurs comportements à risque en relation avec la MP dans le consortium iPDGC (9 581 cas et 33 245 témoins) n'a pas fourni de preuves en faveur d'une association causale pour (i) le nombre de verres d'alcool consommés par semaine (70 SNPs ; OR=1,15, IC 95 %=0,87-1,53) ou pour (ii) la consommation d'alcool (7 SNPs ; OR=1,39, IC 95 %=0,11-17,56) [50]. En revanche, une autre étude de RM utilisant la dernière GWAS en date du consortium iPDGC a montré une association inverse entre le nombre de verres d'alcool consommés par semaine et la MP (OR=0,79, IC 95%=0,65-0,96, p=0,021, 33 SNPs) [52]. L'étude de RM *split-sample* à partir des données de l'étude 23andMe a retrouvé une association positive pour le nombre de verres d'alcool consommés par jour (OR=1,13, IC 95%=1,03-1,24, p=0,013, 129 et 124 SNPs associés à l'alcool dans les deux sous-études) [51]. Nous n'avons pas trouvé d'association significative avec l'alcool ; toutefois, étant donné la puissance limitée de notre étude pour détecter une association avec cette exposition, nous ne pouvons pas tirer de conclusions fermes. Par ailleurs, la RM inversée n'a pas montré que la susceptibilité génétique de la MP était associée à la consommation d'alcool, ce qui n'est pas en faveur de l'hypothèse de causalité inverse.

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre la relation entre la consommation d'alcool et la MP ; il serait également utile de disposer d'un plus grand nombre d'instruments génétiques associés à la consommation d'alcool afin d'augmenter la puissance statistique de ces analyses.

### *Consommation de café*

Plusieurs études antérieures (cas-témoins et cohortes) ont montré de manière cohérente une association inverse entre la consommation de café ou de caféine et la MP, avec une relation dose-effet, qui était présente après ajustement sur le tabagisme ou chez les personnes n'ayant jamais fumé [54].

L'étude de RM basée sur les données du consortium iPDGC qui a évalué plusieurs comportements à risque en relation avec la MP n'a pas fourni de preuves en faveur d'une association causale pour le nombre de tasses de café consommées par jour (4 SNPs ; OR=1,03, IC 95 %=0,65-1,63) [50]. Nous n'avons pas trouvé d'association significative avec la consommation de café non plus mais, comme pour l'alcool, la puissance limitée de notre étude pour détecter une association avec cette exposition ne nous permet pas de tirer des conclusions fermes. En revanche, nous avons constaté que la susceptibilité génétique de la MP n'était pas associée à la consommation de café, ce qui n'est pas en faveur de l'hypothèse de causalité inverse.

### *Faiblesses<sup>7</sup>*

La principale limite de notre étude est liée à la puissance statistique limitée pour certaines des expositions. Nos calculs de puissance ont montré que la taille de notre échantillon était suffisante pour détecter des ORs de l'ordre de 0,4-0,6 pour un taux d'erreur de type I de 1,7%

---

<sup>7</sup> Les forces et faiblesses détaillées dans les chapitres 4 à 7 sont spécifiques aux études présentées dans ces chapitres. Une discussion générale, commune aux quatre études réalisées dans le cadre de cette thèse, est disponible dans le chapitre Synthèse des résultats (§0).

à 5% pour le tabagisme et l'alcool mais pas pour la consommation de café. La puissance la plus élevée a été observée pour l'initiation du tabagisme ; en revanche, l'étude n'était pas assez puissante pour détecter des associations plus faibles pour la consommation de café et d'alcool, ce qui limite notre capacité à tirer des conclusions robustes pour ces deux expositions. Nous avons utilisé la correction de Bonferroni qui est considérée comme étant conservative, mais il est également important de souligner que notre étude a examiné un nombre limité d'expositions qui ont été sélectionnées *a priori* sur la base de la littérature existante ; il ne s'agit donc pas d'une étude exploratoire. Notre objectif était d'évaluer si les résultats de RM étaient cohérents avec ceux des études d'observation, en utilisant différents instruments et méthodes, et d'effectuer des analyses de sensibilité pour examiner la robustesse des résultats.

Une autre limite de nos analyses sur le tabagisme est que nous n'avons pas été en mesure de stratifier les analyses en fonction du statut tabagique et de réaliser des analyses sur l'intensité du tabagisme, la durée ou l'arrêt du tabac chez les fumeurs [144]. Toutefois, nous avons utilisé un indice d'exposition au tabagisme au cours de la vie qui prend en compte plusieurs aspects du tabagisme et qui a été développé afin de permettre de réaliser des analyses de RM à deux échantillons en utilisant des données non stratifiées sur le statut tabagique [132].



**5.RELATION DE LA CONSOMMATION DE  
PRODUITS LAITIERS AVEC LA MALADIE DE  
PARKINSON – ETUDE DE RANDOMISATION  
MENDELIENNE**

---



## 5.1 Introduction

De nombreuses études se sont intéressées au rôle de l'alimentation dans la survenue de la MP. Parmi ces études, les résultats les plus robustes concernent la **consommation de produits laitiers**. Une méta-analyse de cinq études a rapporté une augmentation de 40% du risque de MP chez les participants ayant la consommation plus élevée (RR=1,40, IC 95%=1,20-1,63), de manière plus marquée chez les hommes que chez les femmes, classant ainsi les produits laitiers comme facteurs de risque suspecté de la MP [65]. Ici encore, la causalité de l'association reste discutée [5]. En effet, il est possible que les troubles digestifs fréquemment observés dans les années précédant la survenue de la MP conduisent à des changements de l'alimentation (causalité inverse).

Le lactose, principal composant du lait, doit être hydrolysé en glucose et galactose par la lactase, une enzyme sécrétée par les entérocytes de l'intestin grêle, pour être digéré. Dans les années 2000, une étude a évalué l'association entre les variants génétiques et la persistance à la lactase, une aptitude autosomale dominante à digérer le lactose [145]. Elle a montré pour la première fois une corrélation complète entre un variant génétique situé 14kb en amont de la région codante du gène de la lactase (*LCT*-13190, rs4988235-C/T) et la persistance de l'expression de la lactase après le sevrage. L'allèle T de ce SNP était associé à la persistance de la lactase et sa prévalence varie considérablement en fonction des populations européennes (70-80% Europe du Nord, 5-10% Europe du Sud) [146]. Toutefois, cette association a été largement reproduite dans plusieurs populations d'ascendance européenne, ce qui fournit une base biologique pour l'utilisation de ce variant dans des études de RM réalisées au sein de ces populations et augmente la plausibilité des hypothèses requises pour l'inférence causale [147]. A ce jour, aucune étude de RM ne s'est intéressée à l'association entre la consommation de produits laitiers et la MP. Plusieurs études de RM ont utilisé ce variant pour étudier l'association entre la consommation de produits laitiers et différents cancers (colorectal, vessie, sein et prostate) [148], le diabète de type 2 et l'IMC [149-151], les caractères cardiométaboliques et maladies cardiaques ischémiques [152, 153],



l'acné chez l'adulte [154], la densité minérale osseuse [155], le taux de vitamine D [156] et la mortalité [157].

Dans le cadre du consortium international Courage-PD, nous avons réalisé, à l'aide du SNP *LCT-13190-rs4988235*, une analyse de RM à deux échantillons pour étudier l'effet causal de la consommation de produits laitiers dans la MP puis évalué la robustesse de ces résultats en s'affranchissant des potentiels biais de survie et d'incidence-prévalence.

## 5.2 Matériels et méthodes

### 5.2.1 Association entre rs4988235 et la consommation de lait

Notre étude de RM a été réalisée en utilisant comme VI pour la consommation de produits laitiers le SNP rs4988235. Les génotypes (TC) et (TT) du SNP sont associés à la persistance de la lactase et à la capacité à digérer le lactose, tandis que, à l'inverse, le génotype (CC) est associé à la non-persistance de la lactase et, en conséquence, à une moindre consommation de produits laitiers.

Dans la plus grande étude réalisée par le *Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working Group* comprenant 184 802 individus d'origine européenne, les génotypes (TC+TT) du rs4488235 étaient associés à 0,20 (ES=0,029,  $p=3,15 \times 10^{-12}$ ) portions de produits laitiers par jour supplémentaires par rapport au génotype (CC) ; la statistique *F* de cet instrument était de 3291,6 [135, 150].

Dans le consortium Courage-PD, le SNP rs4488235 était disponible sur la puce NeuroChip pour tous les individus.

### 5.2.2 Analyses statistiques

#### 5.2.2.1 Association entre rs4488235 et la maladie de Parkinson

Pour estimer l'association entre ce SNP et la MP, la fréquence des génotypes (TC+TT) des cas a été comparée dans chaque étude avec celle des témoins à l'aide d'une régression logistique, ajustée sur le sexe et les quatre premières CP, selon un modèle génétique dominant (TC+TT vs. CC).

Pour nos analyses principales, trois études comportant  $\leq 5$  cas ou témoins présentant les génotypes (CC) ou (TC+TT) ont été exclues. Les associations dans chaque étude ont ensuite été méta-analysées à l'aide d'un modèle à effet fixe ou aléatoire (§3.3).

### 5.2.2.2 Randomisation mendélienne

Avec un seul SNP comme VI, l'estimation de la relation entre la consommation de produits laitiers et la MP par RM a été calculée à partir du rapport de Wald, *i.e.*, le rapport de l'association rs4488235-MP sur l'association rs4488235-consommation de produits laitiers ; l'OR est l'exponentielle de ce rapport (§3.4.4.2.1.1) [93].

### 5.2.2.3 Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées (§3.4.4.2.2) :

- Stratification sur le sexe en raison des différences en fonction du sexe retrouvées dans les études observationnelle [65] ;
- Stratification sur la médiane de l'âge à l'inclusion pour s'affranchir du biais de sélection par la survie ;
- Stratification sur la médiane de la durée d'évolution de la MP pour s'affranchir du biais d'incidence-prévalence ;
- Stratification sur la médiane de la fréquence de l'allèle T chez les témoins afin d'évaluer la variation des associations en fonction de la fréquence du polymorphisme qui varie considérablement selon les pays ;
- Au lieu d'exclure les études incluant  $\leq 5$  cas ou témoins porteurs des génotypes (CC) ou (TC+TT), une régression logistique exacte, non stratifiée sur le sexe ni sur les quatre premières CP, a été réalisée pour ces études ; les résultats de ces études ont ensuite été méta-analysés avec ceux des autres études comme décrit précédemment ;
- Exclusion des études une à une afin d'évaluer l'impact individuel de chaque étude sur l'estimation globale (méta-analyse « *leave-one-out* ») ;
- Exclusion des individus également inclus dans le consortium iPDGC ;
- Evaluation de l'association entre le rs4988235 et d'autres expositions à partir de la base PhenoScanner V2 [110, 111], ainsi que son association avec la MP à partir des données du consortium iPDGC, dans l'ensemble [32] et selon le sexe [158].

Dans les analyses stratifiées, nous avons comparé l'association entre la consommation de lait et la MP dans chaque strate en testant l'interaction. Pour la durée d'évolution de la MP, les échantillons n'étaient pas indépendants (les témoins étant communs aux deux strates), nous avons alors calculé une p-valeur testant la différence entre les deux groupes de cas en utilisant une approche « cas-seuls ».

## 5.3 Résultats

Les données étaient disponibles pour 10 198 cas et 8 686 témoins issus de 26 études. Après exclusion de trois sites avec  $\leq 5$  cas ou témoins porteurs des génotypes (CC) ou (TC+TT), nos analyses principales reposaient sur **9 823 cas et 8 376 témoins**.

La Figure 13 cartographie la distribution spatiale de l'allèle T du rs4488235 dans chaque étude incluse dans la méta-analyse de Courage-PD. L'Annexe 7 présente la distribution des génotypes de ce SNP chez les cas et les témoins pour chaque étude dans l'ensemble et dans chaque strate. La fréquence du rs4988235-T était plus élevée dans les pays scandinaves et la plus faible fréquence était observée en Italie (gradient Nord-Sud).

La Figure 14 montre les graphiques en forêt de l'association entre le rs4488235 et la MP par étude dans l'ensemble et selon le sexe, la médiane de l'âge et de la durée de la maladie.

Le Tableau 15 présente les estimations des ORs obtenus après méta-analyse. Dans l'ensemble, les génotypes rs4988235-(TC+TT) étaient plus fréquents chez les patients atteints de MP que chez les témoins (OR=1,11, IC 95%=1,02-1,21,  $p=0,013$ ) avec une faible hétérogénéité ( $I^2=24,5\%$ ,  $p\text{-hétérogénéité}=0,14$ ). La méta-analyse « *leave-one-out* » a montré qu'aucune étude n'expliquait individuellement cette association. Elle était présente chez les hommes (OR=1,20, IC 95%=1,07-1,35,  $p=0,003$  ;  $I^2=0,0\%$ ,  $p\text{-hétérogénéité}=0,72$ ), mais pas chez les femmes (OR=1,01, IC 95%=0,89-1,14,  $p=0,91$ ). Chez les hommes, l'association était similaire dans les pays où la fréquence du rs4988235-T était inférieure (OR=1,19, IC 95%=1,03-1,38,  $p=0,019$ ) ou supérieure (OR=1,22, IC 95%=0,99-1,51,  $p=0,061$ ) à la médiane (50,6%). L'association était un peu plus forte chez les sujets plus âgés ou avec une durée de MP plus longue.

Le Tableau 15 présente également les résultats des analyses de RM. Une consommation plus élevée de produits laitiers génétiquement prédite était associée à un risque plus élevé de MP (OR pour 1 portion/jour=1,70, IC 95%=1,12-2,60,  $p=0,013$ ). Cette

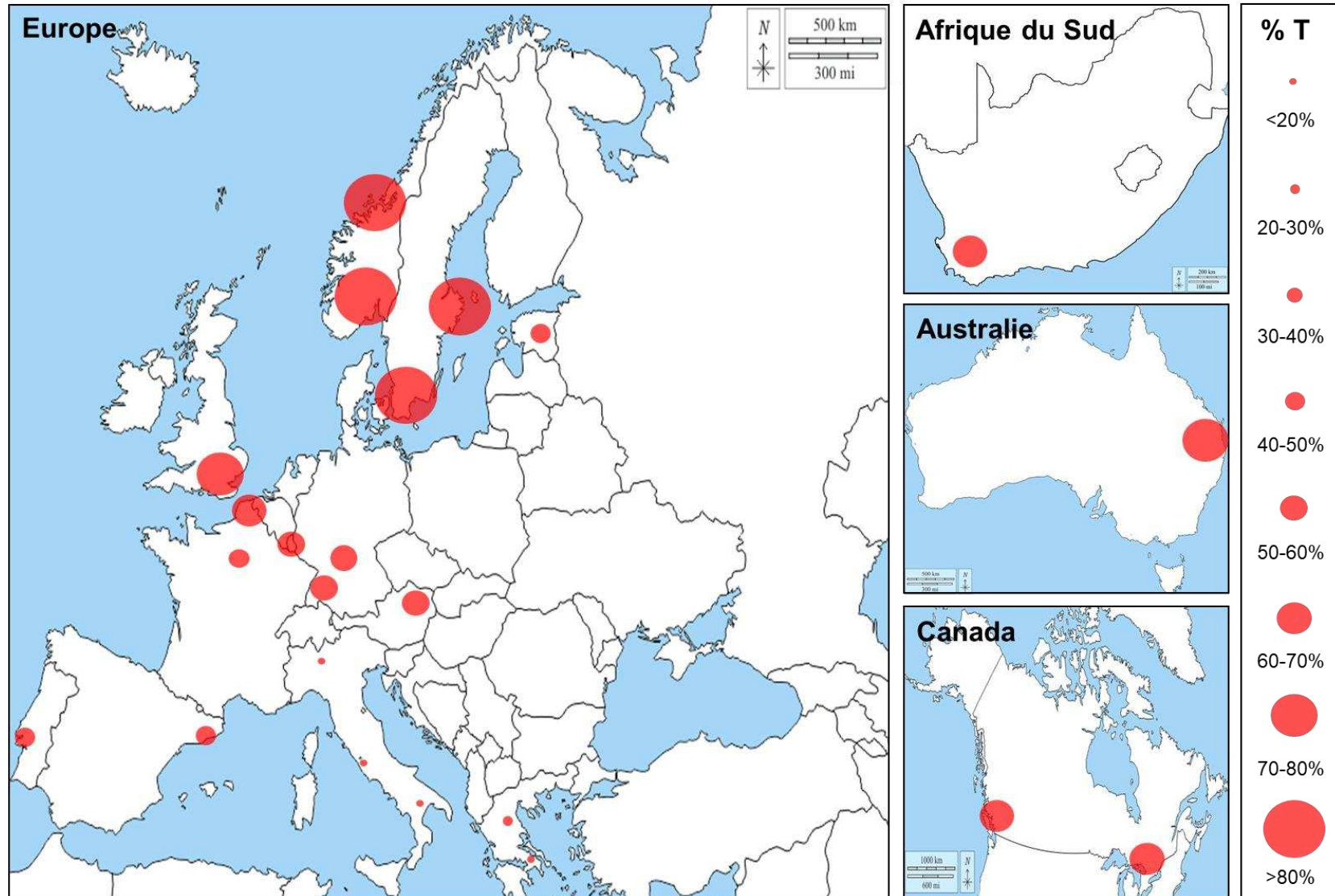
association était présente chez les hommes (OR=2,50, IC 95%=1,37-4,56, p=0,003), mais pas chez les femmes (OR=1,04, IC 95%=0,56-1,92, p=0,91 ; p-interaction=0,029). Chez les hommes, l'association était similaire dans les pays où la fréquence du rs4988235-T était inférieure (OR=2,39, IC 95%=1,15-4,97, p=0,019) ou supérieure (OR=2,73, IC 95%=0,95-7,85, p=0,061) à la médiane (p-interaction=0,89). Il n'existait pas de différence statistiquement significative des associations en fonction de l'âge médian (p-interaction=0,56) ou de la durée de la maladie (p-interaction=0,13).

Les analyses qui incluaient les sites avec  $\leq 5$  cas ou témoins porteurs des génotypes (TC+TT) ou (CC) ont donné des résultats similaires, mais la différence entre hommes et femmes n'était plus statistiquement significative au seuil 5% (p-interaction=0,096 ; Tableau 16).

Après exclusion de 2 692 cas et 1 668 témoins de quatre sites également inclus dans le consortium iPDGC, les résultats de la RM étaient similaires (OR chez les hommes=2,08, IC 95%=1,07-4,04, p=0,032).

Le Tableau 17 présente l'association significative au seuil GWAS ( $p=5 \times 10^{-8}$ ) entre le rs4988325 et d'autres expositions identifiées dans la base de données PhenoScanner V2 [110, 111]. Le polymorphisme rs4988325 était associé positivement à plusieurs traits associés à l'adiposité, dont l'IMC, et inversement associé au cholestérol LDL et total. De plus, on note que l'association positive entre le rs4988235 et la MP a également été retrouvée dans le consortium iPDGC (OR par allèle T selon un modèle additif=1,12, IC 95%=1,08-1,17,  $p=7,41 \times 10^{-9}$  ; 13 708 cas, 95 282 témoins). En revanche, contrairement à nos résultats, cette association était présente chez les hommes (OR=1,10, IC 95%=1,06-1,14,  $p=2,65 \times 10^{-7}$ ) et également chez les femmes (OR=1,08, IC 95%=1,03-1,12,  $p=7,20 \times 10^{-4}$ ).

Figure 13 : Distribution spatiale de la fréquence de rs4488235-T impliqué dans la persistance de la lactase dans chaque étude du consortium Courage-PD



**Figure 14 : Graphique en forêt de l'association génétique entre rs4988235 et la maladie de Parkinson selon un modèle dominant (TC+TT vs CC) dans (A) l'ensemble et stratifiée sur (B) le sexe, (C) l'âge à l'inclusion dans l'étude et (D) la durée d'évolution de la maladie de Parkinson**

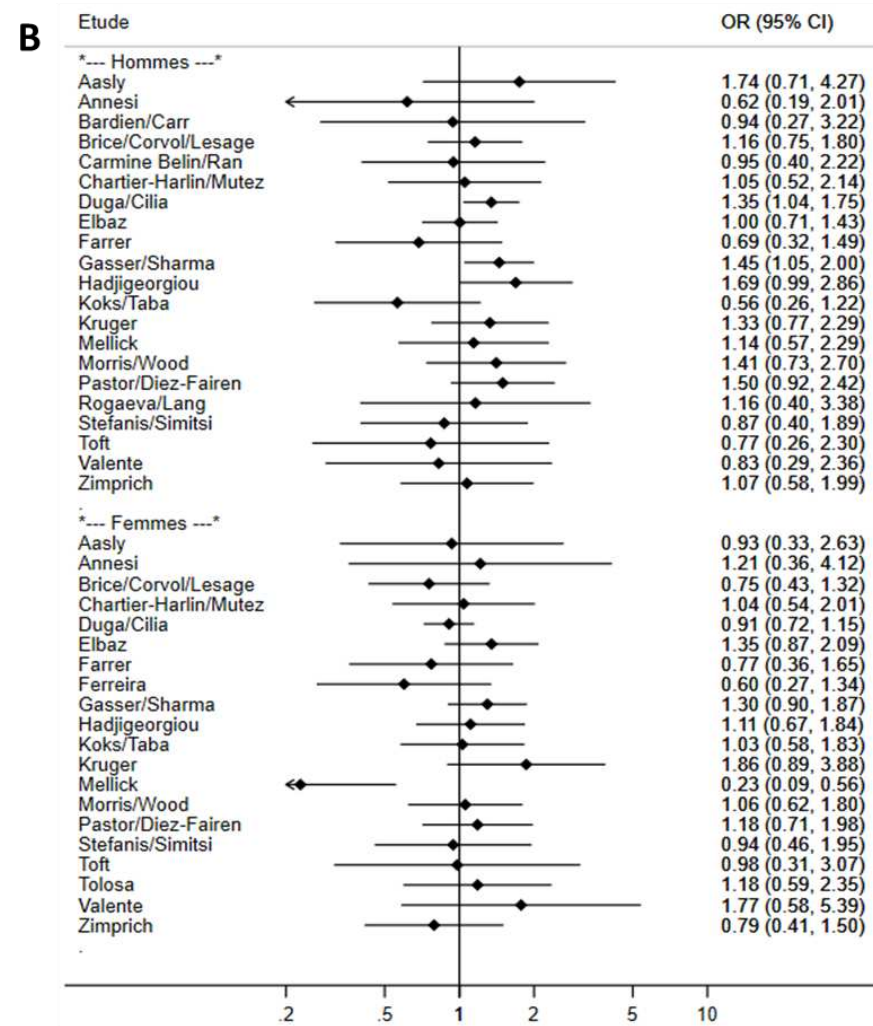
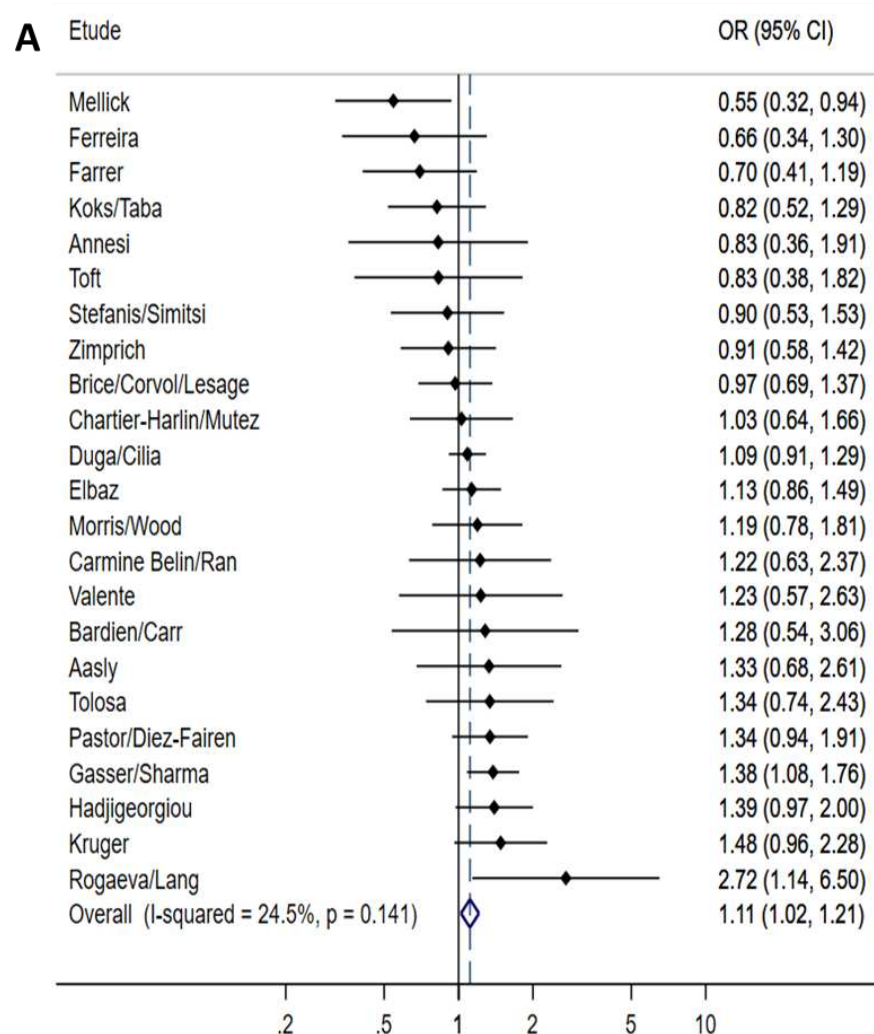
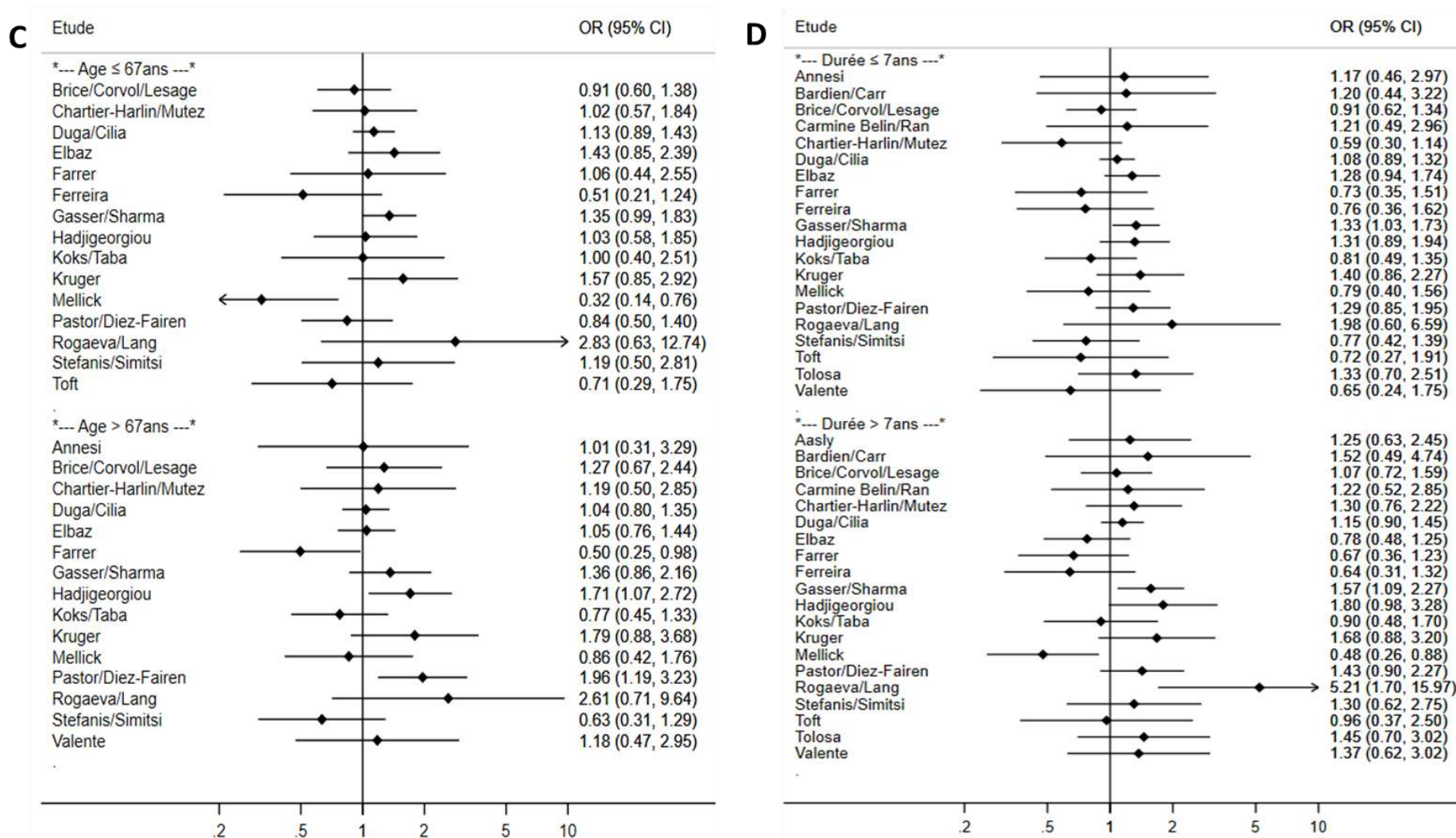




Figure 14 (suite)



OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance.

**Tableau 15 : Association génétique entre rs4988235 et la maladie de Parkinson, et effet causal de la consommation de produits laitiers génétiquement prédite sur la maladie de Parkinson, globalement et selon le sexe, l'âge et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson**

Echantillon	N Etudes	N Cas	N Témoins	Association génétique				OR <sub>MR</sub> pour 1 portion/jour		
				OR (IC 95%) TC+TT vs. CC	P-valeur	I <sup>2</sup> (%)	P-het.	OR (IC 95%) TC+TT vs. CC	P-valeur	P-interaction
<b>Tous individus</b>	23	9 823	8 376	1,11 (1,02-1,21)	0,013	24,5	0,14	1,70 (1,12-2,60)	0,013	
<b>Hommes</b>	21	5 701	3 770	1,20 (1,07-1,35)	0,003	0,0	0,72	2,50 (1,37-4,56)	0,003	--
<b>Femmes</b>	20	3 586	4 180	1,01 (0,89-1,14)	0,91	18,0	0,23	1,04 (0,56-1,92)	0,91	0,029
<b>Age ≤ 67 ans</b>	15	3 205	3 495	1,05 (0,89-1,25)	0,55	26,7	0,16	1,30 (0,55-3,04)	0,55	--
<b>Age &gt; 67 ans</b>	15	3 186	2 710	1,14 (0,94-1,38)	0,19	38,8	0,062	1,90 (0,73-4,96)	0,19	0,56
<b>Durée de MP ≤ 7 ans</b>	20	4 293	7 148	1,10 (1,00-1,22)	0,060	0,0	0,48	1,62 (0,98-2,69)	0,060	--
<b>Durée de MP &gt; 7 ans</b>	20	3 630	7 542	1,16 (0,98-1,38)	0,089	40,4	0,032	2,08 (0,89-4,86)	0,089	0,13

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; P-het, test d'hétérogénéité.

Seules les études comprenant >5 cas et témoins porteurs des génotypes (CC) et (TC+TT) étaient incluses.

Pour les associations génétiques, les ORs et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés par méta-analyse à effets fixes ( $I^2 \leq 25\%$ ) ou aléatoires ( $I^2 > 25\%$ ).

**Tableau 16 : Association génétique entre le rs4988235 et la maladie de Parkinson, et effet causal de la consommation de produits laitiers génétiquement prédite sur la maladie de Parkinson, dans l'ensemble et selon le sexe, l'âge et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson : inclusion des sites avec ≤5 cas ou témoins porteurs des génotypes (TC+TT) ou (CC)**

Echantillon	N Etudes	N Cas	N Témoins	Association génétique				OR <sub>MR</sub> pour 1-portion/jour		
				OR (IC 95%) TC+TT vs. CC	P-valeur	I <sup>2</sup> (%)	P-het.	OR (IC 95%) TC+TT vs. CC	P-valeur	P-interaction
<b>Tous individus</b>	26	10198	8686	1,11 (1,02-1,20)	0,017	23,9	0,14	1,66 (1,09-2,53)	0,017	
<b>Hommes</b>	24	6221	3808	1,20 (1,06-1,35)	0,003	0,0	0,80	2,45 (1,35-4,43)	0,003	--
<b>Femmes</b>	26	3908	4771	1,01 (0,86-1,19)	0,89	28,2	0,092	1,06 (0,48-2,34)	0,89	0,096
<b>Age ≤ 67ans</b>	19	3492	3643	1,08 (0,95-1,23)	0,24	20,5	0,21	1,47 (0,77-2,78)	0,24	--
<b>Age &gt; 67ans</b>	21	3878	3047	1,11 (0,97-1,27)	0,12	20,2	0,20	1,70 (0,88-3,31)	0,12	0,75
<b>Durée de MP ≤ 7ans</b>	22	4454	7293	1,09 (0,99-1,21)	0,088	9,8	0,33	1,55 (0,94-2,56)	0,088	--
<b>Durée de MP &gt; 7ans</b>	24	3853	7945	1,13 (0,96-1,33)	0,14	33,6	0,057	1,83 (0,82-4,09)	0,14	0,099

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; P-het., test d'hétérogénéité.

La régression logistique exacte n'a pas convergé pour deux sites chez les hommes, deux sites pour un âge jeune et deux sites pour une durée de MP courte.

**Tableau 17 : Association entre rs4988235 et différents phénotypes dans PhenoScanner V2 au seuil de signification à l'échelle du génome entier ( $5 \times 10^{-8}$ )**

Auteur, date	Traits	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	Unité
Nalls 2014	Maladie de Parkinson	0,117	0,020	7,41E-09	15	108990	log OR
Locke 2015	Circonférence de la hanche	0,022	0,004	2,40E-08	101	207713	IVNT
Willer 2013	Cholestérol total	-0,031	0,004	3,98E-14	60	183761	IVNT
	<i>Low density lipoprotein</i> (LDL)	-0,028	0,004	3,22E-11	60	169531	IVNT
Neale 2017 (UKB)	Masse grasse corporelle	0,016	0,003	1,41E-08	1	330762	IVNT
	% de graisse corporelle	0,013	0,002	1,10E-09	1	331117	IVNT
	Indice de masse corporelle	0,016	0,003	2,59E-08	1	336107	IVNT
	Masse grasse de la jambe gauche	0,013	0,002	2,95E-09	1	331275	IVNT
	Masse grasse de la jambe droite	0,013	0,002	6,09E-09	1	331293	IVNT
	% de graisse de la jambe gauche	0,010	0,002	1,14E-08	1	331278	IVNT
	% de graisse dans la jambe droite	0,011	0,002	5,03E-09	1	331296	IVNT
	Masse grasse du tronc	0,016	0,003	1,18E-08	1	331093	IVNT
	% de graisse du tronc	0,015	0,003	4,35E-09	1	331113	IVNT
	Masse grasse du bras gauche	0,016	0,003	2,39E-08	1	331164	IVNT
	Masse grasse du bras droit	0,016	0,003	1,63E-08	1	331226	IVNT
	Taux de graisse du bras gauche	0,012	0,002	3,22E-08	1	331198	IVNT
	% de graisse du bras droit	0,012	0,002	1,43E-08	1	331249	IVNT
	Capacité vitale forcée	-0,015	0,002	2,27E-10	1	307638	IVNT
	Volume expiratoire (1 seconde)	-0,013	0,002	4,22E-08	1	307638	IVNT

ES, Erreur standard ; IVNT, *inverse normally rank transformed phenotype* ; UKB, UK-Biobank.  
Allèle alternatif / Allèle de référence (*effect allele / base allele*) : T/C.

## 5.4 Discussion

Nos résultats suggèrent qu'une consommation de produits laitiers plus élevée, déterminée génétiquement, est associée à un risque plus élevé de MP chez les hommes.

Dans une méta-analyse de cinq études prospectives (États-Unis, n=3 ; Finlande, n=1 ; Grèce, n=1 ; 1 083 cas incidents de MP), le RR de MP pour la consommation la plus élevée par rapport à la consommation la plus faible de produits laitiers était de 1,40 (IC 95%=1,20-1,63 ;  $I^2=8,2\%$ , p pour hétérogénéité=0,37) [65]. Cette association était présente chez les hommes (RR=1,66, IC 95%=1,29-2,14) mais pas chez les femmes (RR=1,15, IC 95%=0,85-1,56).

Tandis que nos résultats mettaient en évidence la même différence en fonction du sexe que celle rapportée dans les études épidémiologiques, le consortium iPDGC ne retrouvait pas cette différence pour l'association rs4988235-MP [158]. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour étudier l'association chez les hommes et les femmes séparément et comprendre les mécanismes biologiques à l'origine de cette différence si elle existe.

Les mécanismes expliquant cette association positive sont inconnus. D'après les résultats d'études épidémiologiques, il est peu probable qu'elle soit due au calcium, à la vitamine D ou à l'apport énergétique dû aux graisses contenues dans le lait, car seuls le calcium et la vitamine D provenant de produits laitiers étaient positivement associés à la MP. Par exemple, l'étude de Chen *et al.* [61] a montré des RRs positifs dans chaque quintile de l'apport en calcium et en vitamine D provenant uniquement des produits laitiers (RRs~1,3 et 1,8, respectivement). Pour la vitamine D provenant de sources autres que de produits laitiers, l'association tendait à être inverse (p de tendance=0,08). De plus, les études de RM qui ont évalué le rôle de la vitamine D et du calcium dans la MP n'ont pas retrouvé d'arguments en faveur d'une origine causale [159-161].

D'autres ont émis l'hypothèse selon laquelle la consommation de produits laitiers augmenterait le risque de MP en réduisant le taux d'acide urique qui a été retrouvé associé de

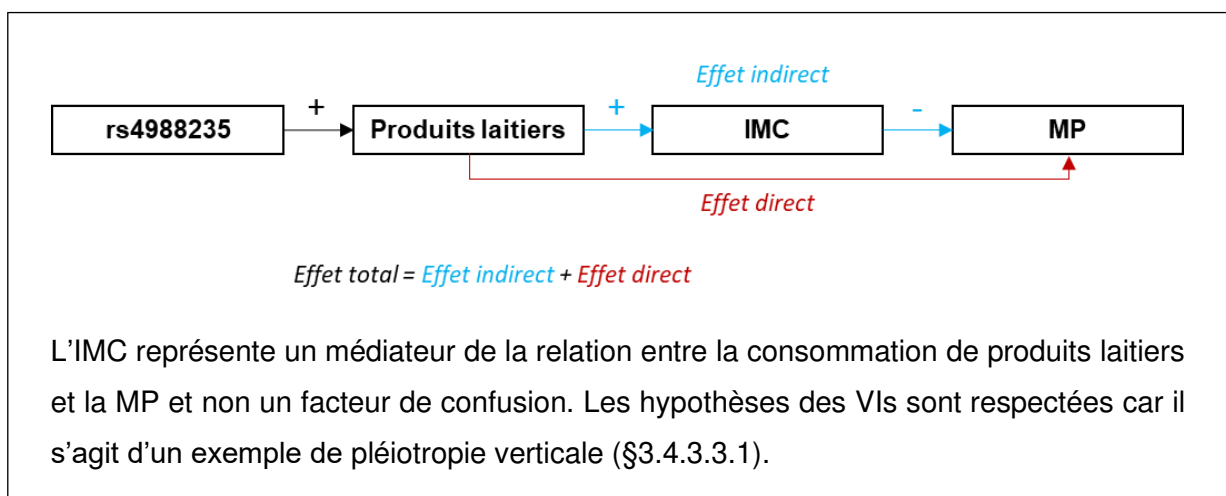
manière inverse avec la MP dans les études épidémiologiques [65] ; cette hypothèse n'est pas étayée par les études de RM qui n'ont pas montré d'association causale entre l'acide urique et la MP [68, 69]. Néanmoins, la consommation de produits laitiers pourrait modifier l'absorption d'autres composés neuroprotecteurs [162].

L'hypothèse selon laquelle les produits laitiers pourraient être contaminés par des pesticides, associés de manière positive dans de nombreuses études à la MP, a été soulevée dans l'étude hawaïenne *Honolulu-Asia Aging Study*. Après la seconde guerre mondiale et jusqu'à son interdiction en 1988, l'insecticide heptachlore a été utilisé à Hawaii en grande quantité pour la culture des ananas. Un épisode de contamination du lait par un de ses métabolites, l'heptachlore époxyde, a été rapporté en 1982 ; il avait été attribué à l'inclusion de feuilles d'ananas traitées par heptachlore dans l'alimentation des vaches. Les investigateurs de cette étude sont parmi les premiers à avoir montré une association entre la consommation de lait et le risque de MP. Ils ont ensuite montré que la consommation de lait était associée à la perte de neurones de la substance noire ainsi qu'à la présence de résidus d'époxyde d'heptachlore dans le cerveau de participants décédés sans MP dans la cohorte [66]. Toutefois, nous avons constaté que l'association entre la consommation de lait génétiquement prédite et la MP était similaire dans différentes régions du monde ou selon l'âge. Etant donné que l'utilisation de pesticides varie considérablement selon le lieu et l'époque, il est peu probable que la contamination par des pesticides explique entièrement l'association.

Enfin, les études de RM sont en faveur d'un effet causal de la consommation de produits laitiers sur l'IMC, une consommation plus élevée étant associée à une augmentation de l'IMC [150]. L'IMC pourrait alors intervenir comme un médiateur, et non comme un facteur de confusion, de l'association entre la consommation de produits laitiers et la MP si l'IMC était associé au risque de MP. Il s'agit d'un exemple de pléiotropie verticale qui ne représente pas un écart aux hypothèses de validité des VIs (§3.4.3.3.1). L'association entre l'IMC et la MP dans les études épidémiologiques est complexe à étudier en raison de la perte de poids

associée à la MP qui débute quelques années avant le début des symptômes moteurs (§1.4.7) [77]. Deux études de RM ont toutefois montré qu'un IMC plus élevé est associé à un risque de MP plus faible [51, 82]. Dans le cadre de cette thèse, nous avons, nous aussi, évalué l'association entre l'IMC et la MP dans le consortium Courage-PD et répliqué cette association inverse (§6.3). Par conséquent, l'effet indirect de la consommation de produits laitiers sur la MP est négatif, car il est le produit de son effet sur l'IMC (positif) et de l'effet de l'IMC sur la MP (négatif). Nous avons estimé l'effet total de la consommation de produits laitiers sur la MP, c'est-à-dire la somme des effets directs et indirects : comme l'effet total est positif, l'effet direct doit être positif et supérieur à l'effet indirect [163]. Par conséquent, l'association positive entre la consommation de produits laitiers et la MP n'est pas expliquée par l'effet de la consommation de produits laitiers sur l'IMC (Figure 15).

**Figure 15 : Structure causale de la relation entre le rs4988235, la consommation de produits laitiers, l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson**



Pour finir, il est également possible que d'autres mécanismes puissent impliquer des modifications du microbiote [164] ou des niveaux de lipides [150] liés à la consommation de produits laitiers et des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette association.

Notre étude présente plusieurs points forts. Nous avons répliqué l'association entre rs4988235 et la MP dans un autre grand consortium (iPDGC). La principale limite de notre étude est qu'un seul instrument génétique était disponible pour la consommation de produits laitiers. Cependant, le rs4988235 est un marqueur génétique bien établi pour la consommation de produits laitiers, avec une base biologique solide et, par conséquent, un instrument valide qui a été utilisé dans de nombreuses autres études de RM [150].

**6.RELATION DE L'INDICE DE MASSE  
CORPORELLE AVEC LA MALADIE DE  
PARKINSON – ETUDE DE RANDOMISATION  
MENDELIENNE**

---





## 6.1 Introduction

Les études épidémiologiques qui se sont intéressées au rôle de l'IMC dans la MP ont montré des résultats divergents. Plusieurs études [64, 66, 70-76] et une méta-analyse de 10 études [77] n'ont pas mis en évidence d'association, tandis qu'une méta-analyse récente de sept études a montré une association inverse : les personnes avec IMC faible ( $<18,5/m^2$ ) avaient un risque de MP supérieur de 20% par rapport à ceux ayant un IMC normal ( $18,5-24,9kg/m^2$ ) [78]. A l'inverse, une étude finlandaise a montré une association positive avec le surpoids ou l'obésité [73], association également retrouvée dans d'autres études avec d'autres caractéristiques associées à la surcharge pondérale (épaisseur des plus cutanés du triceps [66] et rapport taille/hanche élevé [71, 73]).

Comme nous l'avons vu précédemment (§1.4.7), un biais de causalité inverse peut aussi intervenir pour ce facteur, l'IMC étant généralement plus faible chez les patients parkinsoniens en raison d'une perte de poids liée à la maladie qui peut commencer avant l'apparition des signes moteurs [79, 80].

Deux études de RM réalisées à partir des données du consortium iPDGC [82] et de 23andMe [51] ont retrouvé une association inverse. Toutefois, ces résultats n'excluaient pas totalement le biais de survie dû à une différence d'âge importante entre les cas et les témoins. L'ensemble de ces résultats soulèvent la question d'une relation bidirectionnelle entre l'IMC et la MP.

Dans le cadre du consortium Courage-PD, nous avons utilisé une RM à deux échantillons afin (*i*) de répliquer l'association entre l'IMC et la MP et (*ii*) d'évaluer la robustesse des résultats au travers d'analyses prenant en compte de potentiels biais de survie et d'incidence-prévalence. En outre, nous avons examiné si la relation entre l'IMC et la MP est bidirectionnelle en réalisant une analyse de RM inversée afin d'évaluer si la MP a également une influence sur l'IMC.

## 6.2 Méthodes

### 6.2.1 Conception de l'étude

Pour étudier l'effet de l'IMC génétiquement prédit sur la MP, nous avons réalisé une RM à deux échantillons en utilisant des SNPs répondant aux critères de sélection (§3.4.4.1). Les bétas et ES des instruments associés à l'IMC (n=543) provenaient d'une GWAS incluant 806 834 individus d'ascendance européenne [165]. Afin de répliquer les résultats du consortium iPDGC, l'association entre les SNPs et la MP a été estimée à partir de 7 369 cas et 7 018 témoins inclus dans 23/26 études européennes du consortium Courage-PD après exclusion des individus communs aux deux consortiums (§3.3 ; Annexe 1).

Pour étudier l'effet de la prédisposition génétique à la MP sur l'IMC, nous avons réalisé une analyse de RM inversée, les bétas et ES des instruments associés à la MP (n=38) provenaient d'une GWAS réalisée à partir des données du consortium iPDGC (§3.4.4.2.3) [126].

### 6.2.2 Analyses statistiques

L'Annexe 2 et l'Annexe 3 présentent les associations des SNPs avec l'IMC et la MP ainsi que le  $R^2$ , dans l'ensemble et après stratification sur l'âge à l'inclusion et la durée d'évolution de la MP. L'Annexe 5 présente les SNPs utilisés pour la RM inversée et l'Annexe 6 présente les résultats de l'association entre les SNPs associés à la MP et l'IMC pour la RM inversée. Le Tableau 18 présente le nombre de SNPs inclus dans nos analyses de RM et de RM inversée ainsi que les statistiques  $F$  correspondantes.

Nos analyses principales ont été réalisées avec la méthode IVW à effets aléatoires. L'hétérogénéité entre les SNPs a été évaluée grâce au test Q de Cochran [103]. Afin d'assouplir les hypothèses de la RM, nous avons effectué des analyses de sensibilité en utilisant les méthodes MR-Egger [116], SIMEX [117], médiane pondérée [118], mode pondéré [119] et MR-PRESSO [108].

Différentes analyses de sensibilité décrites précédemment ont été réalisées (§3.4.4.2.2) : (i) stratification sur la médiane de l'âge à l'inclusion pour s'affranchir d'un biais de sélection par la survie ; (ii) stratification sur la médiane de la durée d'évolution de la MP pour s'affranchir d'un biais d'incidence-prévalence ; et (iii) exclusion des SNPs communs avec d'autres expositions associées à la MP identifiés dans la base PhenoScanner V2 [110, 111].

Enfin, les mêmes méthodes statistiques utilisées pour nos analyses de RM ainsi que la méthode de MR-Lasso ont été appliquées pour la RM inversée [126].

**Tableau 18 : Nombre de SNPs retenus dans nos analyses de randomisation mendélienne (effet de l'indice de masse corporelle sur la maladie de Parkinson) et de randomisation mendélienne inversée (effet de la prédiction génétique à la maladie de Parkinson sur l'indice de masse corporelle) et distribution de la statistique  $F$**

Exposition	Nombre de SNPs			Retenus pour RM
	Total*	Non disponible†	Exclus‡	
<b>RM (trait étudié : MP)</b>				
IMC	543	5	37	501
<b>RM inversée (trait étudié : IMC)</b>				
MP (Chang <i>et al.</i> [126])	38	1	1	36

\* SNPs sélectionnés après *clump* ( $r^2=0,001$ , région génomique=10 000 kb).

† Pour RM : SNPs non disponibles dans Courage-PD ; pour RM inversée : SNPs non disponibles dans la GWAS de l'IMC.

‡ SNPs palindromiques ambigus avec une MAF >0,42 ou SNPs avec une MAF <0,01. Pour RM, les SNPs disponibles dans moins de 17 études (75%) de Courage-PD ont été exclus.

## 6.3 Résultats

### 6.3.1 Effet de l'indice de masse corporelle sur la maladie de Parkinson

La proportion de la variance de l'IMC expliquée par tous les SNPs était de 5,03% avec une statistique  $F$  de 85,35. La puissance statistique pour détecter un OR de 0,8 pour une erreur de type 1 de 5% était de 85%. Parmi les SNPs associés à l'IMC, huit (1,6%) étaient positivement et 18 (3,6%) inversement associés à la MP ( $p < 0,05$ ).

L'IMC était significativement et inversement associé à la MP ( $OR_{IVW}=0,84$ , IC 95%=0,71-1,00,  $p=0,047$ , Tableau 19, Figure 17) sans hétérogénéité significative entre les SNPs ( $p$ -hétérogénéité=0,37). La méthode basée sur la médiane pondérée a également montré une association inverse mais avec un IC plus large, tandis qu'aucune association n'a été observée avec la méthode basée sur le mode pondéré. Les méthodes MR-Egger et MR-PRESSO n'ont pas montré de pléiotropie significative.

Le Tableau 20 présente les résultats des analyses de sensibilité. Les associations avaient tendance à être plus prononcées chez les individus les plus jeunes ( $OR_{IVW}=0,78$ , IC 95%=0,59-1,02,  $p=0,074$ ) par rapport aux plus âgés ( $OR_{IVW}=0,85$ , IC 95%=0,65-1,12,  $p=0,26$ ), et chez les patients dont la durée de la maladie était plus courte ( $OR_{IVW}=0,79$ , IC 95%=0,64-0,97,  $p=0,026$ ) par rapport à ceux dont la maladie est de plus longue durée ( $OR_{IVW}=0,92$ , IC 95%=0,74-1,15,  $p=0,46$ ). Enfin, en utilisant PhenoScanner V2 [110, 111], nous avons identifié 25 SNPs associés à d'autres expositions pouvant jouer un rôle dans la MP : un associé à la MP, 13 au taux de cholestérol (huit pour le HDL, cinq pour le LDL et quatre pour les triglycérides), un au taux d'acide urique, trois à l'initiation du tabagisme, 10 à la consommation d'alcool et un à la consommation de café. Après exclusion de ces SNPs, les résultats étaient cohérents avec ceux observés dans l'ensemble ( $OR_{IVW}=0,83$ , IC 95%=0,69-0,99,  $p=0,040$  ; Tableau 20, Figure 16, Annexe 4).

**Tableau 19 : Effet causal de l'indice de masse corporelle génétiquement prédit dans la maladie de Parkinson – analyses principales, 7 369 cas, 7 018 témoins**

Exposition	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>IMC (pour 1-DS=4,8kg/m<sup>2</sup>)</b>		
IVW (p-hétérogénéité=0,37)	0,84 (0,71-1,00)	0,047
Médiane pondérée	0,90 (0,68-1,19)	0,44
Mode pondéré	1,16 (0,61-2,20)	0,66
MR-Egger (p-pléiotropie=0,36; I <sup>2</sup> <sub>Gx</sub> =0,90)	0,68 (0,42-1,11)	0,12
MR-PRESSO (p-pléiotropie=0,31)	-	-

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted* ; DS, déviation standard.

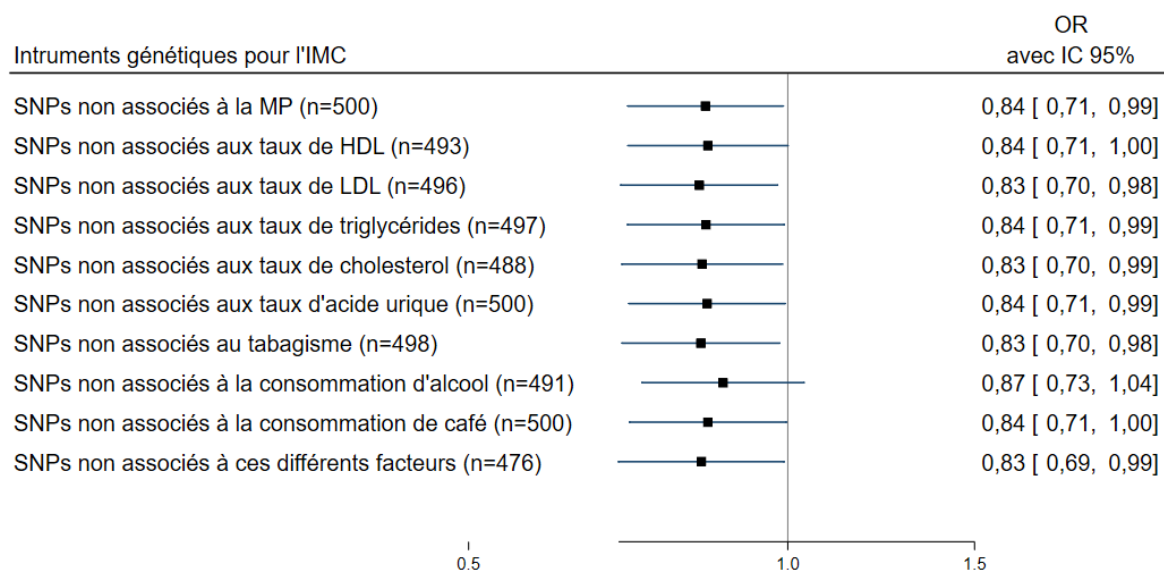
**Tableau 20 : Effet causal de l'indice de masse corporelle génétiquement prédit dans la maladie de Parkinson - analyses de sensibilité**

Exposition	OR <sub>IVW</sub> (IC 95%)	P-valeur	P-het
<b>IMC (pour 1-DS=4,8kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Age			
≤67 ans	0,78 (0,59-1,02)	0,074	0,28
>67 ans	0,85 (0,65-1,12)	0,26	0,99
Durée d'évolution de la MP			
≤7 ans	0,79 (0,64-0,97)	0,026	0,86
>7 ans	0,92 (0,74-1,15)	0,46	0,61
Après exclusion des SNPs associés à une autre exposition associée à la MP (n=25)*			
	0,83 (0,69-0,99)	0,040	

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted* ; DS, déviation standard.

\* Les 25 SNPs exclus étaient significativement associés à la MP (n=1), au taux de cholestérol (n=13), au tabagisme (n=3), à la consommation d'alcool (n=10), à la consommation de café (n=1) et au taux d'acide urique (n=1 ; Annexe 4).

**Figure 16 : Graphique en forêt des estimations de la randomisation mendélienne pour l'association entre l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson, après exclusion des SNPs associés aux traits liés à la maladie de Parkinson**



OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance.

### 6.3.2 Effet de la prédisposition génétique à la maladie de Parkinson sur l'indice de masse corporelle

Parmi 38 SNPs sélectionnés, un SNP n'était pas disponible dans la GWAS de l'IMC et un SNP palindromique ambigu a été exclu (EAF=0,51) ; 36 SNPs ont été inclus dans nos analyses. Parmi les SNPs positivement associés à la MP, neuf (25,0%) étaient positivement et 11 (30,6%) inversement associés à l'IMC ( $p < 0,05$ ).

En utilisant la méthode IVW, une association inverse non significative entre la prédisposition génétique à la MP et l'IMC a été mise en évidence, mais l'instrument présentait une grande hétérogénéité ( $p < 0,001$ ) suggérant ainsi un potentiel biais lié à la pléiotropie. En revanche, la méthode MR-Egger a montré que cette pléiotropie n'était pas directionnelle ( $p$ -pléiotropie=0,51). Les méthodes permettant de corriger les effets de la pléiotropie horizontale ont toutes montré une association inverse et significative : l'approche MR-PRESSO a détecté la présence de huit *outliers* (OR=0,98, IC 95%=0,97-0,99,  $p=0,006$  après exclusion des huit *outliers*) ; MR-Lasso a identifié 20 instruments valides (OR=0,99, IC 95%=0,98-1,00,  $p=0,011$  après exclusion des 16 SNPs non valides) et les méthodes basées sur la médiane et le mode pondéré ont montré des résultats similaires ( $p < 0,002$  ; Tableau 21, Figure 17).

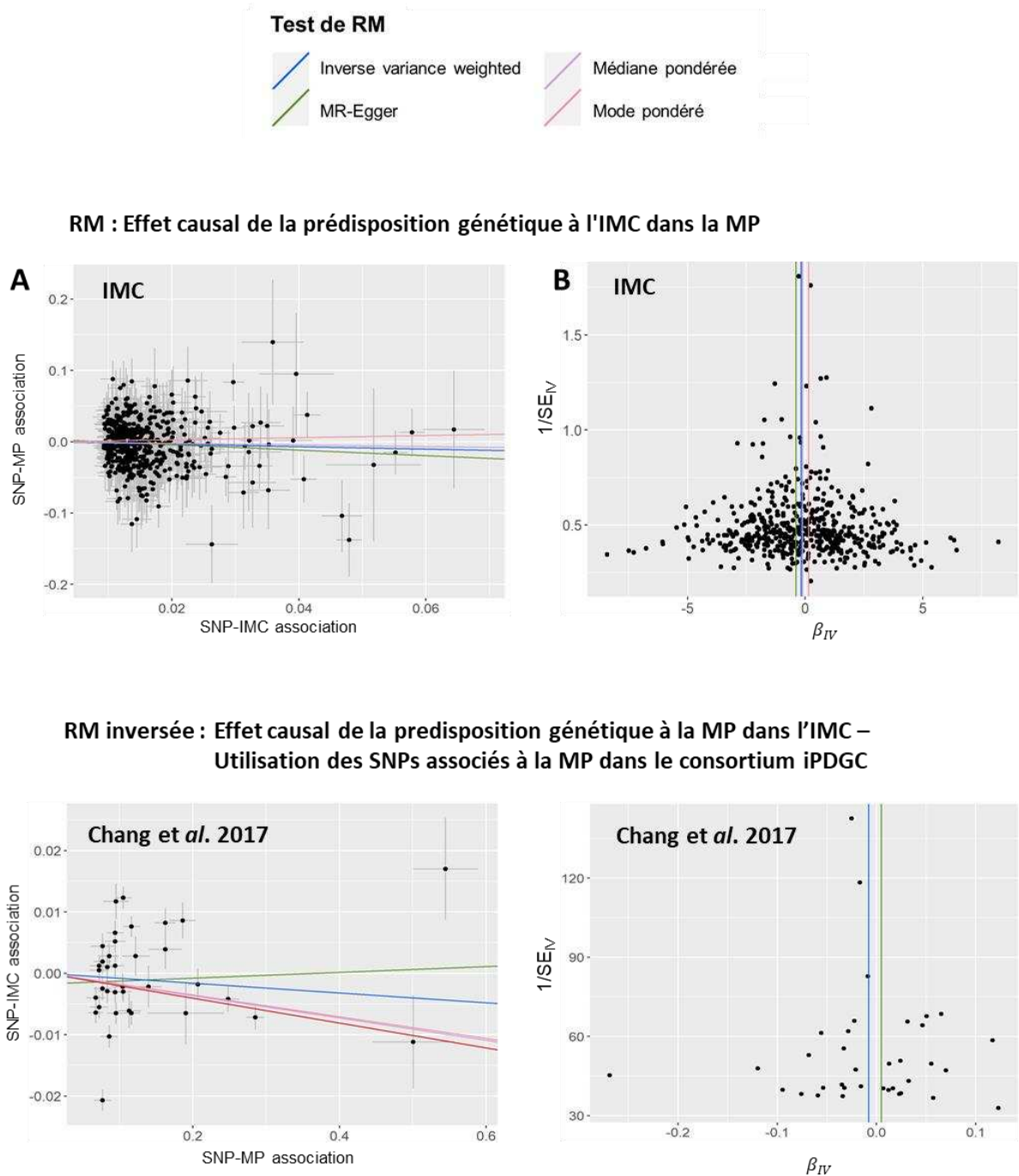
**Tableau 21 : Randomisation mendélienne inversée utilisant les SNPs associés à la maladie de Parkinson identifiés à partir du consortium iPDGC comme variables instrumentales [126]**

Exposition	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Chang <i>et al.</i> 2017 ; 36 SNPs</b>		
IVW ( $p$ -hétérogénéité $<0,001$ )	0,99 (0,97-1,01)	0,41
Médiane pondérée	0,98 (0,97-0,99)	$<0,001$
Mode pondéré	0,98 (0,97-0,99)	0,002
MR Egger ( $p$ -pléiotropie=0,51 ; $I^2_{GX}=0,94$ )	1,00 (0,96-1,05)	0,41
MR-PRESSO ( $p$ -pléiotropie $<0,001$ , $p$ -distorsion=0,47)*	0,98 (0,97-0,99)	0,006
MR-Lasso (nombre d'instruments valides : 20 ; $\lambda=0,41$ )	0,99 (0,98-1,00)	0,010

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; IVW, *inverse-variance weighted*.

\* *Outliers*: rs11060180, rs11158026, rs12637471, rs14235, rs1474055, rs329648, rs4073221, rs6430538.

**Figure 17 : Analyse par randomisation mendélienne bidirectionnelle entre l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson : (A) Nuage de points de l'association SNPs-exposition (en abscisses ; RM : IMC, RM inversée : MP) en fonction de l'association SNP-trait étudié (en ordonnées, log OR ; RM : MP, RM inversée : IMC) avec barres des erreurs standards : la pente correspond aux estimation causales estimées par différentes méthodes ; (B) Graphique en entonnoir des effets des variants individuels en fonction de l'inverse de leur erreur standard**





## 6.4 Discussion

En utilisant les données du consortium Courage-PD et après avoir exclu les échantillons en commun avec le consortium iPDGC, nos résultats sont en faveur d'une association inverse causale entre l'IMC et la MP. En outre, bien qu'il y ait des arguments en faveur de la pléiotropie, nos résultats montrent également que la prédisposition génétique à la MP pourrait être associée à un IMC plus faible.

Une méta-analyse de 10 études prospectives n'a montré aucune association entre l'IMC et la MP (RR pour 5kg/m<sup>2</sup>=1,00, IC 95%=0,89-1,12), cependant, il existait une hétérogénéité importante entre les études [77]. En revanche, une autre méta-analyse de trois études prospectives a montré que les personnes en sous-poids (IMC <18,5kg/m<sup>2</sup>) avaient un risque accru de d'environ 20% de développer une MP, sans hétérogénéité significative, alors qu'il n'y avait aucune association entre l'obésité et la MP sur la base de quatre études [78]. Cette association pourrait être due à un biais de causalité inverse, car des études antérieures ont montré que l'IMC commençait à diminuer quelques années avant le diagnostic clinique de la MP [71, 72, 81]. Par conséquent, d'autres études épidémiologiques de grande taille et avec un suivi très long sont nécessaires pour évaluer si l'IMC à mi-vie est associé à l'incidence de la MP à un âge plus avancé.

À partir des données du consortium iPDGC, une précédente étude de RM qui comprenait 13 708 cas de MP et 95 282 témoins et avait utilisé 77 SNPs associés à l'IMC, a montré une association inverse entre l'IMC et la MP (OR pour 5kg/m<sup>2</sup>=0,82, IC 95%=0,69-0,98) [82]. Une autre analyse du consortium iPDGC (26 035 cas de MP, 403 190 témoins d'ascendance européenne) a montré une association inverse entre plusieurs traits liés à l'augmentation de l'adiposité (pourcentage de graisse du bras, jambe, tronc, etc) et la MP ; il existait également une association inverse entre l'IMC et la MP en utilisant le même instrument génétique que dans l'étude précédente (OR pour 5kg/m<sup>2</sup>=0,81 ; p=0,037) ou un autre instrument composé de 273 SNPs (OR pour 4,8kg/m<sup>2</sup>=0,86, p=0,030). En revanche, toujours à partir des données d'iPDGC, il n'y avait pas d'association entre l'IMC et la MP dans une

analyse plus récente ayant inclus 5 851 cas et 5 866 témoins et utilisant les mêmes instruments génétiques (ORs=1,07 et 0,96, p=0,50 et 0,62, respectivement) [130]. L'étude de RM *split-sample* à partir des données de 23andMe comprenant 19 924 cas et 2 413 087 témoins retrouvait également une association inverse (OR pour 1kg/m<sup>2</sup>=0,99, IC 95%=0,98-1,00, p=0,008, 729 et 693 SNPs utilisés dans les sous-études 1 et 2) ; l'OR exprimé pour une augmentation de 5kg/m<sup>2</sup> (comme dans iPDGC) est de 0,94 et représente donc une association plus faible [51]. Dans toutes ces études, il existait des différences d'âge entre cas et témoins qui n'étaient pas appariés ; par exemple, dans l'étude de 23andMe, tandis que les cas étaient âgés en moyenne de 71 ans, les témoins étaient âgés en moyenne de 50 ans, soit une différence de plus de 20 ans [51]. Etant donné qu'un IMC plus élevé est associé à une mortalité accrue, ces différences pourraient être responsables d'un biais de confusion insuffisamment corrigé par l'ajustement sur l'âge. Les auteurs de l'un de ces articles ont effectué des simulations pour évaluer si leurs résultats auraient pu être expliqués par des différences d'âge entre cas et témoins et ont conclu qu'un biais de survie pouvait avoir contribué à l'association inverse mais n'expliquait pas la totalité de l'effet mis en évidence [82].

Nous avons reproduit l'association inverse de l'IMC prédit génétiquement avec la MP, avec un OR de même taille que celui rapporté par iPDGC [82], en faveur d'un lien causal entre l'augmentation de l'IMC et la diminution du risque de MP. Dans notre étude, les cas et les témoins avaient un âge similaire ; par conséquent, les différences d'âge entre les deux groupes ne pouvaient pas expliquer l'association observée. Cependant, des mécanismes plus complexes de sélection par le décès pourraient être impliqués (§3.4.4.2.2) [120, 121], et nous avons effectué des analyses stratifiées sur l'âge pour vérifier si les associations observées dans l'ensemble étaient reproduites chez les sujets plus jeunes. L'association inverse plus forte chez les participants plus jeunes par rapport aux sujets plus âgés va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle la survie différentielle expliquerait l'association entre les SNPs associés à l'IMC et la MP observée dans l'ensemble. De même, l'association inverse plus forte chez les cas dont la maladie est de courte durée que chez les autres suggère qu'un biais d'incidence-prévalence est peu probable. Par conséquent, il est peu probable que la survie

jusqu'à un âge avancé et le biais d'incidence-prévalence expliquent l'association inverse entre l'IMC prédit génétiquement et la MP que nous avons observée dans l'ensemble.

Les mécanismes qui sous-tendent une association inverse entre l'IMC et la MP restent mal compris. Des études d'IRM fonctionnelle suggèrent qu'un IMC plus élevé pourrait avoir un effet bénéfique sur la connectivité cérébrale [166]. De plus, l'IMC affecte les niveaux d'insuline circulante et centrale qui pourraient jouer un rôle neuroprotecteur [167]. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre ces mécanismes.

Notre analyse de RM inversée est en faveur de l'hypothèse d'un effet causal de la prédisposition génétique à la MP sur l'IMC, bien que ses résultats soient plus difficiles à interpréter en raison de l'hétérogénéité entre les SNPs en faveur d'une pléiotropie horizontale. Toutefois, la méthode MR-PRESSO a montré une association inverse significative après exclusion des *outliers*, et les approches de la médiane et du mode pondéré ont également mis en évidence des associations inverses significatives. Bien qu'ils doivent être reproduits, ces résultats suggèrent que la MP peut prédisposer à un IMC plus faible et sont en accord avec la perte de poids observée chez les patients parkinsoniens. Les mécanismes impliqués sont probablement multifactoriels, notamment la perturbation des mécanismes de régulation périphériques et centraux du poids corporel, l'augmentation de la dépense énergétique, la perte d'appétit, les nausées, les vomissements et l'altération de la fonction gastro-intestinale [168, 169].

Une limite de nos analyses est que la RM à deux échantillons suppose une relation linéaire entre l'exposition et la maladie, et ne permet pas d'examiner des relations non linéaires. Il existe plusieurs exemples d'associations non linéaires entre l'IMC et des événements de santé. Bien que la causalité inverse explique probablement certains des écarts par rapport à la linéarité (par exemple, faible IMC et augmentation du risque de décès), il serait intéressant de répliquer nos résultats en réalisant des analyses de RM à un échantillon dans des études de cohorte de grande taille.

**7. *HLA*, TABAGISME ET MALADIE DE  
PARKINSON – CARTOGRAPHIE FINE ET  
INTERACTIONS GENE-ENVIRONNEMENT**

---



## 7.1 Introduction

### 7.1.1 Association entre *HLA* et maladie de Parkinson

Les GWAS ont identifié des variants génétiques fréquents associés aux formes sporadiques de la maladie et la plus récente d'entre elles a mis en évidence 90 signaux indépendants [32, 126]. Une association a notamment été identifiée pour la région des gènes *HLA* (de l'anglais *human leukocyte antigen*) sur le chromosome 6 (6p21.3) qui joue un rôle majeur dans le système immunitaire. On distingue les gènes de classe I, qui codent pour des protéines présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et reconnues par les lymphocytes T CD8, des gènes de classe II, qui codent pour des molécules présentes à la surface de certaines cellules du système immunitaire (macrophages, monocytes, lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigènes) et reconnues par les lymphocytes T CD4 [170, 171].

Les premières études à avoir identifié une association entre *HLA* et la MP avaient impliqué les gènes *DRA* et *DRB5* (classe II) [172-175]. Toutefois, *DRA* est largement monomorphe et rarement impliqué dans les études d'association avec des maladies, et cette association n'a pas été répliquée par la suite [176, 177]. Par ailleurs, le locus *DRB5* n'est présent que chez environ 20% de la population, ce qui rend difficile l'interprétation de cette association.

Des études ultérieures ayant analysé la région *HLA* plus finement ont mis en avant le gène *DRB1* (classe II). Ce gène joue un rôle important dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde [178, 179] ou la sclérose en plaques [180, 181]. Le génotypage de 51 SNPs dans la région *HLA* dans deux études cas-témoins françaises a permis d'identifier le rs660895 comme le top SNP associé de manière inverse avec la MP (OR par allèle mineur=0,70, IC 95%=0,57-0,87) [182]. Ce SNP est en fort DL avec l'allèle *DRB1\*04* et a été associé de manière positive à la polyarthrite rhumatoïde [179, 183, 184] ; l'imputation des allèles des gènes *HLA* à partir des SNPs dans ces deux études retrouvait effectivement une association inverse avec l'allèle *HLA-DRB1\*04*. L'association inverse entre le rs660895

et la MP a été répliquée dans une étude danoise [37] et, dans une autre étude pangénomique, ce SNP représentait le signal le plus fort dans la région *HLA* [175]. D'autres études aux Etats-Unis et en Chine ont également montré une association avec le gène *DRB1* [185, 186].

Une étude Nord-américaine a réalisé un séquençage en haute résolution de 11 gènes *HLA* chez 1 597 cas et 1 606 témoins [38]. Cette étude retrouvait une association inverse avec les allèles *DRB1\*04:01* et *DQB1\*03:02* et une association positive moins forte avec *DRB1\*01:01*. Elle aussi a montré qu'une combinaison d'acides aminés situés en position 70-74 du gène *HLA-DRB1* (Q/R-K/R-R-A-A<sup>8</sup>) appelée **épitope partagé** (EP, de l'anglais *shared epitope*), jouant un rôle important dans la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde, était inversement associée à la MP en présence d'une **valine en position 11** (V11) codée par *DRB1* (OR EP+V11+ vs. EP- =0,76, IC 95%=0,64-0,89), alors qu'il existait une association positive entre l'EP et la MP en l'absence de V11 (OR EP+V11- vs. EP- =1,25, IC 95%=1,05-1,20) ; à noter que, dans les deux cas, le groupe de référence était constitué par les personnes ne portant pas l'EP et ne tenant pas compte de la présence de V11 ou pas. Tandis que l'association inverse avec EP+V11+ était répliquée dans un échantillon indépendant, l'association positive avec EP+V11- ne l'était pas. A partir d'un modèle de prédiction bio-informatique *in silico*, les auteurs ont montré que les peptides dérivés de l'alpha-synucléine avaient plus d'affinité pour les allèles EP+V11- (à risque) que pour les allèles EP+V11+ (protecteurs).

La dernière étude en date publiée sur ce sujet est une méta-analyse trans-ethnique de sept GWAS réalisées dans des populations européennes et est-asiatiques [187]. Les auteurs ont utilisé une méthode permettant d'imputer les allèles et acides aminés *HLA* à partir de *summary statistics* [188]. L'association la plus forte était une association inverse retrouvée avec une histidine en position 13 (H13) dans la protéine codée par *HLA-DRB1* qui est fortement associée avec *HLA-DRB1\*04*. Le deuxième signal était une association positive

---

<sup>8</sup> Glutamine/Arginine-Lysine/Arginine-Arginine-Alanine-Alanine.

avec une alanine en position 69 (A69) dans la protéine codée par *HLA-B*. Dans des analyses conduites séparément chez les Européens et les Est-Asiatiques, l'association la plus forte chez les Européens était celle identifiée pour H13 ; chez les Est-Asiatiques, les associations les plus fortes concernaient *HLA-A* et *HLA-B*. Ces auteurs ont également réalisé une prédiction *in silico* de l'affinité des allèles *HLA* pour l'alpha-synucléine. Ils ont observé que les allèles *HLA-DRB1* qui portaient H13 avaient une affinité plus faible pour l'alpha-synucléine que les autres.

### 7.1.2 Interaction entre *HLA* et tabac dans la maladie de Parkinson

Des études sur d'autres maladies comme la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde ou le lymphome folliculaire ont montré une interaction entre *DRB1* et le tabagisme [183, 189-191]. Cette interaction avait conduit à réaliser une analyse de la relation entre le rs660895 et la MP stratifiée sur le tabagisme dans les études françaises décrites ci-dessus [182]. L'association était plus particulièrement présente chez les personnes n'ayant jamais fumé (OR=0,63, p=0,0003) tandis qu'il n'existait pas d'association chez les fumeurs (OR=0,93, p=0,71), mais l'interaction n'était pas significative au seuil habituel de 0,05 (p=0,11) [182]. Ultérieurement, une analyse poolée des deux études françaises (509 cas, 1128 témoins) et d'une étude danoise (1 547 cas, 1 595 témoins) a répliqué les résultats de cette analyse stratifiée en fonction du tabagisme et a montré une interaction significative positive dans l'ensemble et dans l'étude danoise (Tableau 22) [37]. D'après cette étude, l'effet conjoint du rs660895 et du tabac (OR=0,48) est *supérieur* à celui attendu dans un modèle multiplicatif (OR=0,48×0,64=0,31). L'association inverse entre le rs660895 et la MP était uniquement présente chez les non-fumeurs ; l'association inverse entre tabagisme et la MP était plus marquée chez les porteurs du génotype rs660895-(AA) que chez les porteurs de l'allèle mineur G.

L'étude par séquençage en haute résolution décrite ci-dessus a également montré une interaction avec le tabagisme dans un sous-échantillon des participants pour qui l'information



sur le tabagisme était disponible (837 cas, 918 témoins) [38]. L'effet conjoint de EP+V11+ et du tabac (OR=0,49) était *inférieur* à celui attendu dans un modèle multiplicatif (OR=0,98×0,80=0,78). L'association inverse entre EP+V11+ et la MP était plus forte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ; l'association inverse avec le tabagisme était uniquement présente chez les sujets EP+V11+ (Tableau 22). Ainsi, les deux études ont retrouvé des profils d'interaction de sens inverse. Après prédiction bio-informatique *in silico*, les auteurs attribuaient l'interaction observée dans leur étude à des modifications post-translationnelles de l'alpha-synucléine induites par le tabac (citrullination, homocitrullination) qui augmenteraient son affinité pour les allèles protecteurs et diminueraient son affinité pour les allèles à risque.

### 7.1.3 Objectifs

A partir des données de Courage-PD, nos objectifs étaient (i) d'analyser la relation entre les SNPs de la région *HLA* et la MP, (ii) d'imputer les allèles, haplotypes et acides aminés des gènes *HLA* de classe II à partir des SNPs et d'étudier leur relation avec la MP, et (iii) d'étudier l'interaction entre la région *DRB1* et le tabagisme en réalisant une étude de RM stratifiée sur les facteurs génétiques associés à la MP et en utilisant les variants prédisposant à la consommation de tabac comme VIs.

Tableau 22 : Interaction entre *HLA-DRB1* et tabac : études disponibles dans la littérature

Gène	Tabac	OR (IC 95%)	P-valeur	Stratifié par gène		Stratifié par tabac	
				OR (IC 95%)	P-valeur	OR (IC 95%)	P-valeur
<b>Hollenbach <i>et al.</i> (2019) [38]*</b>							
<b>EP+V11+</b>	<b>Tabac</b>						
0 allèle	Non	1,00 (Réf.)	--	1,00 (Réf.)	--	1,00 (Réf.)	--
0 allèle	Oui	0,98 (0,78-1,21)	0,82	0,98 (0,78-1,21)	0,82	1,00 (Réf.)	--
1/2 allèles	Non	0,80 (0,60-1,06)	0,12	1,00 (Réf.)	--	0,80 (0,60-1,06)	0,12
1/2 allèles	Oui	0,49 (0,35-0,69)	<0,001	0,62 (0,41-0,92)	0,017	0,50 (0,35-0,72)	<0,001
	<b>Interaction</b>	0,63 (0,40-0,99)	0,048				
<b>Chuang <i>et al.</i> (2017) [37]</b>							
<b>rs660895</b>	<b>Tabac</b>						
AA	Non	1,00 (Réf.)	--	1,00 (Réf.)	--	1,00 (Réf.)	--
AA	Oui	0,48 (0,41-0,57)	<0,001	0,48 (0,41-0,57)	<0,001	1,00 (Réf.)	--
AG+GG	Non	0,64 (0,54-0,77)	<0,001	1,00 (Réf.)	--	0,64 (0,54-0,77)	<0,001
AG+GG	Oui	0,48 (0,40-0,57)	<0,001	0,75 (0,60-0,90)	<0,05	1,00 (0,84-1,19)	NS
	<b>Interaction</b>	1,54 (1,19-2,00)	0,001				

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; EP, épitope partagé ; V11, valine en position 11.

\* Les ORs ont été calculés à partir des effectifs présentés dans la *Supplementary table 4* de l'article de Hollenbach *et al.* ; ils sont très similaires mais pas parfaitement identiques à ceux fournis dans l'article car ils ne sont pas ajustés sur les covariables.

## 7.2 Méthodes

### 7.2.1 Imputation des allèles *HLA*

A partir des données pangénomiques imputées, les allèles des gènes *HLA* de classe I (*A*, *B*, *C*) et II (*DPB1*, *DQA1*, *DQB1*, *DRB1*) ont été imputés en utilisant le package *HIBAG* du logiciel R séparément dans chacune des 26 études de Courage-PD incluant des individus européens (12 424 cas, 9 480 témoins) à l'aide d'un panel de référence Européen [192, 193]. En moyenne, les probabilités d'imputation alléliques étaient élevées dans toutes les études et comparables entre cas et témoins ; en moyenne, pour chaque gène, 3% des participants dont la probabilité d'imputation allélique était <50% ont été exclus des analyses ; en fonction des gènes, le nombre de cas inclus dans les analyses était compris entre 11 343 et 12 341 et le nombre de témoins entre 8 595 et 9 417. Compte tenu des résultats des études antérieures, nous avons par la suite concentré nos analyses sur les gènes *HLA* de classe II. Nous avons déterminé les allèles *DRB1* portant l'EP et V11 à partir de leur séquence d'acides aminés disponibles dans la base de données IPD-IMGT/HLA<sup>9</sup>.

### 7.2.2 Imputation des haplotypes et des acides aminés de *HLA*

L'imputation des haplotypes *A-B-C-DRB1-DQB1* et des acides aminés a été réalisée séparément dans chacune des 26 études de Courage-PD incluant des individus européens grâce à EASY-HLA [194]. Les sujets avec une probabilité d'imputation allélique <50% et haplotypique ≤50% ont été exclus des analyses sur les haplotypes (15%) et les analyses sur les haplotypes reposaient sur 10 613 cas et 8 056 témoins. Comme pour les allèles, nous avons ensuite limité nos analyses aux gènes *HLA* de classe II et défini les haplotypes *DRB1-DQB1* (n=89) à partir des haplotypes *A-B-C-DRB1-DQB1*.

---

<sup>9</sup> Release 3.44.0, <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>

### 7.2.3 Tabagisme

Nous avons initialement envisagé d'utiliser l'information sur le tabagisme recueillie dans Courage-PD, mais cette information était finalement manquante dans plusieurs études (10/26, 38%) et au sein d'une même étude pour de nombreux participants (8/16 études avaient des données manquantes pour au moins 30% des participants). Au lieu d'analyser l'interaction avec le tabagisme recueillie dans Courage-PD, nous avons décidé de réaliser une analyse de RM sur le tabac stratifiée sur les caractéristiques génétiques associées à la MP. L'instrument génétique utilisé était celui associé à l'initiation du tabagisme pour lequel nous disposions de 182 SNPs (§4.2.2).

### 7.2.4 Analyses statistiques

Les logiciels SAS 9.4, STATA 16 et les packages *TwoSampleMR*, *MRPRESSO* et *simex* du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ont été utilisés.

#### 7.2.4.1 Association entre *HLA* et maladie de Parkinson

Nous avons identifié les SNPs localisés dans la région *HLA* entre les positions chr6:28 477 895 et chr6:33 448 264. Parmi 38 946 SNPs dans la région *HLA*, nous avons retenu 29 515 SNPs disponibles dans au moins 20 études et examiné leur association avec la MP dans chaque étude selon un modèle additif en utilisant une régression logistique ajustée sur le sexe et les quatre premières CP. Les associations dans les 26 études ont ensuite été méta-analysées selon un modèle à effets fixes ( $I^2 \leq 25\%$ ) ou aléatoires ( $I^2 > 25\%$ ) permettant de calculer des ORs poolés et leur IC à 95%.

Le DL entre les SNPs significativement associés à la MP a été calculé à l'aide de LDLink [104]. Nous avons également estimé le DL du SNP le plus significatif (rs35265698) et du rs660895 (utilisé dans des études antérieures) [37, 182] avec les allèles des gènes *HLA* de classe II chez les témoins.

Les fréquences alléliques des gènes, des haplotypes et des acides aminés des gènes *HLA* de classe II ont été estimées chez les cas et les témoins par étude, puis méta-analysées pour estimer des fréquences poolées.

L'association entre la MP et les allèles des gènes *HLA* de classe II, les haplotypes *DRB1-DQB1* et les acides aminés codés par les gènes *DRB1* et *DQB1* a été estimée, selon un modèle dominant, par régression logistique ajustée sur l'étude, le sexe, et les deux premières CP. Les allèles et les haplotypes avec une fréquence poolée  $\leq 0,005$  chez les témoins ont été exclus des analyses. Au total, 64 allèles des gènes *HLA* de classe II (dont 39 disponibles dans 26 études, et 25 dans 18 à 25 études) et 24 haplotypes *DRB1-DQB1* (dont 12 disponibles dans 26 études, et 12 dans 18 à 25 études) ont été pris en compte. Nous avons retenu 263 acides aminés disponibles dans au moins 20 études dont la fréquence chez les témoins était  $\geq 0,005$  et  $\leq 0,995$  (242 disponibles dans 26 études) ; après des analyses indépendantes pour chaque acide aminé, nous avons utilisé une procédure descendante pas-à-pas à partir d'un modèle incluant tous les acides aminés et leurs interactions deux-à-deux. Nous avons également estimé, chez les témoins, les corrélations de Spearman entre les acides aminés associés significativement à la MP.

Pour l'ensemble des analyses décrites ci-dessus, nous avons tenu compte des tests multiples en calculant des p-valeurs ajustées (q-valeurs) sur le taux de fausses découvertes (de l'anglais *False Discovery Rate*, FDR) et utilisé un seuil de significativité  $\leq 0,05$  [195].

Afin d'évaluer les effets indépendants et conjoints de l'EP et de V11, nous avons construit une variable catégorielle à quatre classes correspondant aux combinaisons de ces deux variables selon un modèle dominant ; l'interaction entre les deux variables a été testée en incluant un terme d'interaction multiplicatif dans le modèle. Compte tenu de l'absence d'interaction significative, un modèle multi-ajusté a ensuite été réalisé.

#### 7.2.4.2 Interaction entre tabagisme et *HLA* : randomisation mendélienne stratifiée

Pour tester l'interaction entre *HLA* et le tabagisme, nous avons réalisé une analyse de RM stratifiée sur (i) les génotypes (AA) ou (AG+GG) du rs660895 [37], (ii) les génotypes (CC) ou (CG+GG) du rs35265698 (top SNP dans la région *HLA*), (iii) la présence de l'allèle DRBA\*04, et (iv) la présence de V11. Nos analyses de RM ont été conduites comme précédemment (§3.4.4.2.1) en utilisant la méthode IVW à effets aléatoires dans chaque strate. Nous avons ainsi obtenu une estimation de l'effet causal du tabagisme dans deux strates que nous avons comparées grâce à la statistique  $(\beta_2 - \beta_1) / \sqrt{ES(\beta_2)^2 + ES(\beta_1)^2}$  représentant l'interaction entre le tabagisme et le gène qui suit une loi normale. Les paramètres  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont les estimations des effets causaux dans les deux strates et  $ES(\beta_1)^2$  et  $ES(\beta_2)^2$  leur variance respective [196].

L'étude ayant identifié antérieurement l'interaction entre le tabagisme et le rs660895 faisant partie de Courage-PD (*Elbaz*), elle a été exclue pour toutes nos analyses de RM.

## 7.3 Résultats

### 7.3.1 HLA et maladie de Parkinson

Parmi 29 515 SNPs de la région *HLA* disponibles dans au moins 20 études, 19 étaient associés à la MP au seuil  $\leq 0,05$  corrigé pour les tests multiples (Tableau 23). Ces SNPs étaient tous localisés à proximité de gènes *HLA* de classe II, 17 pour *DRB1* et deux pour *DRA*. Le niveau de signification corrigé le plus faible (q-valeur=0,006) était le même pour 12 SNPs proches de *DRB1* en fort DL (Annexe 8) avec des ORs très proches (OR pour un allèle mineur compris entre=0,83 et 0,86) ; nous avons utilisé par la suite le rs35265698 comme top SNP. Ce SNP est en fort DL avec le rs660895 ( $r^2=0,86$ ), également associé de manière inverse avec la MP (OR pour un allèle mineur=0,88, IC 95%=0,84-0,93, q=0,019).

**Tableau 23 : SNPs de la région *HLA* associés avec la maladie de Parkinson**

SNP	Position	EA	BA	EAF	N études	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
rs35265698	32561334	G	C	0,14	26	0,86 (0,81-0,92)	0,006
rs2760985	32566398	A	G	0,13	26	0,86 (0,80-0,91)	0,006
rs687308	32567256	T	C	0,13	26	0,86 (0,80-0,91)	0,006
rs601945	32573415	G	A	0,13	26	0,85 (0,80-0,91)	0,006
rs560530	32577222	A	G	0,15	26	0,86 (0,81-0,92)	0,006
rs532965	32577973	G	T	0,14	26	0,86 (0,80-0,91)	0,006
rs504594	32578772	A	C	0,13	26	0,86 (0,80-0,91)	0,006
rs3997872	32580617	A	T	0,13	26	0,86 (0,81-0,92)	0,006
rs3129751	32582189	C	A	0,13	26	0,86 (0,80-0,91)	0,006
rs3104413	32582650	G	C	0,14	25	0,85 (0,79-0,91)	0,006
rs6931277	32583357	T	A	0,15	21	0,84 (0,78-0,90)	0,006
rs9271608	32591588	G	A	0,15	21	0,83 (0,78-0,90)	0,006
rs9268543	32384801	T	A	0,13	26	0,86 (0,81-0,92)	0,009
rs510205	32584693	G	C	0,17	24	0,87 (0,82-0,92)	0,009
rs3997868	32578590	G	A	0,16	26	0,88 (0,83-0,93)	0,012
rs660895	32577380	G	A	0,17	26	0,88 (0,84-0,93)	0,019
rs521539	32581973	A	G	0,17	26	0,88 (0,83-0,93)	0,019
rs2395175	32405026	A	G	0,13	26	0,87 (0,81-0,93)	0,025
rs3997869	32578632	T	C	0,23	26	0,90 (0,85-0,94)	0,032

EA, allèle alternatif (*effect allele*) ; BA, allèle de référence (*base allele*) ; EAF, fréquence de l'allèle alternatif chez les témoins (*effect allele frequency*) ; OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; FDR, *false discovery rate*.

Les ORs ont été estimés selon d'un modèle additif. Les SNPs ont été classés par ordre croissant selon leur q-valeur et leur position.

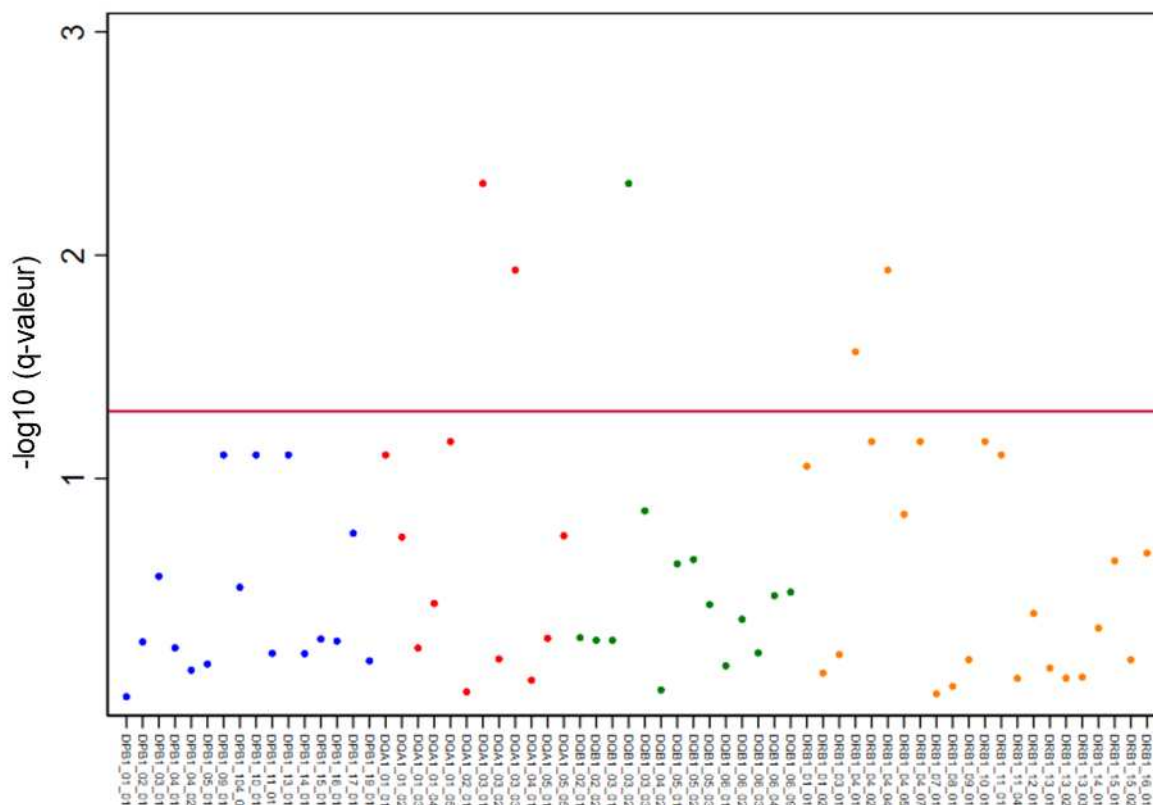
Parmi 64 allèles des gènes *HLA* de classe II (*DPB1*, *DQA1*, *DQB1*, *DRB1*), cinq étaient associés significativement et inversement à la MP au seuil  $\leq 0,05$  et appartenait aux gènes *DQA1* (*DQA1\*03:01*, *DQA1\*03:03*), *DQB1* (*DQB1\*03:02*) et *DRB1* (*DRB1\*04:01*, *DRB1\*04:04*) (Tableau 24, Figure 18, Annexe 9). L'allèle *DRB1\*01:01* n'était pas associé après prise en compte des tests multiples (OR=1,09, IC 95%=0,99-1,16,  $q=0,088$ ). Chez les témoins, *DQA1\*03:01*, *DQB1\*03:02* et *DRB1\*04:01* étaient en fort DL avec l'allèle mineur des rs32565698 et rs660895 ; le DL était un peu moins fort pour *DQA1\*03:03* et *DRB1\*04:04* (Annexe 10). Après regroupement de tous les allèles *DRB1\*04*, il existait un fort DL entre les deux SNPs et cet allèle (rs660895,  $r^2=0,84$  ; rs9271608,  $r^2=0,97$ ) et une association inverse entre cet allèle et la MP (OR=0,84, IC 95%=0,78-0,91).

Parmi 24 haplotypes *DRB1-DQB1*, quatre étaient inversement associés à la MP (Tableau 25, Annexe 11) : *DRB1\*04:01-DQB1\*03:01*, *DRB1\*04:02-DQB1\*03:02*, *DRB1\*04:04-DQB1\*03:02*, *DRB1\*04:07-DQB1\*03:01*. Dans des analyses multi-ajustées, il n'y avait aucune association avec *DQB1\*03:01* après ajustement sur *DRB1\*04:01* ou *DRB1\*04:07*. Pour *DRB1\*04:02* et *DRB1\*04:04* après ajustement sur *DQB1\*03:02*, les ORs, bien que non significatifs, étaient de même ordre que pour *DQB1\*03:02*, ce qui évoque un problème de puissance lié à la moindre fréquence de *DRB1\*04:02* (0,8%) et *DRB1\*04:04* (2,6%) par rapport à *DQB1\*03:02* (9,3%). L'haplotype *DRB1\*04:01-DQB1\*03:02* constitué de deux allèles associés dans les analyses allèle-par-allèle, n'était pas significativement associé (OR=0,91, IC 95%=0,81-1,02) ; dans un modèle multi-ajusté incluant les deux allèles et leur interaction, on retrouvait un effet propre et indépendant des deux allèles (*DRB1\*04:01*, OR=0,86, IC 95%=0,75-0,99,  $p=0,030$ ; *DQB1\*03:02*, OR=0,82, IC 95%=0,73-0,92,  $p=0,009$ ) mais avec une interaction de sens opposé et significative (OR<sub>interaction</sub>=1,25, IC 95%=1,01-1,63,  $p=0,037$ ) expliquant l'absence d'association pour l'haplotype.



**Figure 18 : Graphique de Manhattan représentant l'association entre les allèles des gènes *HLA* de classe II et la maladie de Parkinson**

La ligne rouge correspond à une q-valeur du FDR de 0,05.



**Tableau 24 : Allèles des gènes *HLA* de classe II associés à la maladie de Parkinson**

Allele	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DQA1</i> *03:01	26	1567	1774	0,09	0,08	0,86 (0,80-0,93)	0,005
<i>DQA1</i> *03:03	26	924	1061	0,05	0,04	0,86 (0,78-0,95)	0,012
<i>DQB1</i> *03:02	26	1642	1905	0,09	0,08	0,87 (0,81-0,94)	0,005
<i>DRB1</i> *04:01	26	1210	1400	0,07	0,06	0,89 (0,81-0,97)	0,027
<i>DRB1</i> *04:04	26	452	459	0,03	0,02	0,80 (0,70-0,93)	0,012

*Odds ratios* (OR) et les IC (intervalles de confiance) à 95% ont été estimés selon un modèle dominant.

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

**Tableau 25 : Haplotypes des gènes *HLA* de classe II *DRB1-DQB1* associés à la maladie de Parkinson**

<i>DRB1-DQB1</i>	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
04:01-03:01	23	490	557	0,03	0,03	0,86 (0,75-0,98)	0,028
04:02-03:02	24	140	165	0,01	0,01	0,76 (0,60-0,96)	0,019
04:04-03:02	26	423	426	0,03	0,02	0,81 (0,70-0,94)	0,010
04:07-03:01	22	122	117	0,01	0,01	0,73 (0,56-0,96)	0,024
<b>Multi-ajusté</b>							<b>p-valeur</b>
<i>DRB1-04:01</i>						0,88 (0,81-0,97)	0,008
<i>DQB1-03:01</i>						1,00 (0,94-1,07)	0,97
<i>DRB1-04:02</i>						0,87 (0,69-1,11)	0,27
<i>DQB1-03:02</i>						0,87 (0,80-0,95)	0,002
<i>DRB1-04:04</i>						0,89 (0,75-1,05)	0,15
<i>DQB1-03:02</i>						0,89 (0,81-0,98)	0,018
<i>DRB1-04:07</i>						0,73 (0,56-0,96)	0,025
<i>DQB1-03:01</i>						1,00 (0,94-1,07)	0,99

*Odds ratios* (OR) et les IC (intervalles de confiance) à 95% ont été estimés selon un modèle dominant ajusté sur le sexe, l'étude et les deux premières composantes principales.

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

\* Les deux allèles provenant du même haplotype étaient inclus dans le même modèle pour évaluer leur effet indépendant. Toutes les interactions entre ces deux allèles n'étaient pas significatives et n'étaient pas incluses dans nos modèles.

Parmi 131 acides aminés codés par *DRB1* et 132 par *DQB1*, les acides aminés associés à la MP étaient tous codés par *DRB1* : neuf en position F-24, V11, H13, H33, Y96, E98, A104, N120 et L180 présentant une association inverse et deux en position S37 et T-17 présentant une association positive (Tableau 26, Annexe 12). Ces 11 acides aminés étaient fortement corrélés entre eux (Annexe 13). Deux acides aminés, V11 et S37, demeuraient significativement associés avec la MP après sélection descendante pas-à-pas, avec une association plus forte pour V11 (OR=0,85, IC 95%=0,78-0,92, q<0,0001) que pour S37 qui était à la limite de la significativité (OR=1,07, IC 95%=1,00-1,14, q=0,040).

Il existait par ailleurs une forte association entre V11 et H13 (Annexe 14) ; tandis qu'aucun participant n'était porteur de H13 en absence de V11, certains portaient V11 en absence de H13. Par rapport à V11-H13-, l'association était similaire pour V11+H13-

(OR=0,82, IC 95%=0,65-1,03, p=0,089) et V11+H13+ (OR=0,84, IC 95%=0,78-0,90, p<0,0001) ; ainsi, H13 n'avait aucun effet parmi les porteurs de V11 (OR=1,02, IC 95%=0,81-1,30, p=0,85).

**Tableau 26 : Acides aminés codés par les gènes *HLA* de classe II associés à la maladie de Parkinson**

Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DRB1</i> _-17_T	26	3667	4995	0,27	0,29	1,10 (1,03-1,17)	0,031
<i>DRB1</i> _-24_F	26	1892	2159	0,13	0,11	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
<i>DRB1</i> _11_V	26	2051	2338	0,14	0,12	0,84 (0,78-0,90)	<0,001
<i>DRB1</i> _13_H	26	1892	2159	0,13	0,11	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
<i>DRB1</i> _33_H	26	1892	2159	0,13	0,11	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
<i>DRB1</i> _37_S	26	3669	5001	0,27	0,29	1,10 (1,03-1,17)	0,031
<i>DRB1</i> _96_Y	26	1892	2159	0,13	0,11	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
<i>DRB1</i> _98_E	26	3667	4613	0,27	0,26	0,89 (0,84-0,95)	0,007
<i>DRB1</i> _104_A	26	3667	4613	0,27	0,26	0,89 (0,84-0,95)	0,007
<i>DRB1</i> _120_N	26	2051	2338	0,14	0,12	0,84 (0,78-0,90)	<0,001
<i>DRB1</i> _180_L	26	1892	2159	0,13	0,11	0,84 (0,78-0,91)	<0,001
<b>Multi-ajusté*</b>							
<i>DRB1</i> _11_V						0,85 (0,79-0,92)	<0,001
<i>DRB1</i> _37_S						1,07 (1,00-1,14)	0,040

Odds ratios (OR) et les IC (*intervalles de confiance*) à 95% ont été estimés selon un modèle dominant ajusté sur le sexe, l'étude et les deux premières composantes principales.

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

\* Acides-aminés retenus à l'issue d'un modèle avec sélection descendante pas-à-pas à partir d'un modèle incluant 11 acides-aminés associés à la MP dans les analyses univariées et toutes leurs interactions 2×2.

Parmi 34 allèles *DRB1*, sept portaient l'EP, dont cinq en combinaison avec V11. De plus, quatre allèles codant V11 ne portaient pas l'EP (Annexe 15). Parmi les allèles EP+V11+, on retrouve les deux allèles *DRB1* associés significativement à la MP (*DRB1*\*04:01, *DRB1*\*04:04) ; l'OR était supérieur à 1 de manière non significative pour un seul des trois autres allèles (*DRB1*\*04:05) qui est toutefois très rare. Les ORs n'étaient pas en faveur d'une association pour deux allèles EP+V11- tandis que les ORs étaient inférieurs à 1 pour trois des quatre allèles EP-V11+. Enfin, EP et V11 étaient fortement associés, de manière similaire chez les témoins (OR=23,6, IC 95%=20,5-27,1, p<0,0001) et les cas (OR=24,3, IC 95%=21,4-27,7, p<0,0001).

Le Tableau 27 présente les effets indépendants et conjoints de l'EP et V11. En l'absence de V11, l'EP n'était pas associé à la MP (OR=1,04, p=0,35). En revanche, V11 était associé à la MP en l'absence d'EP (OR=0,74, p=0,0009). Les porteurs de l'EP et de V11 avaient un risque diminué et compatible avec un effet multiplicatif (OR=0,86, p=0,0001) et sans interaction significative (p=0,29). Dans un modèle multi-ajusté, seule V11 était associée inversement à la MP (OR=0,81, IC 95%=0,74-0,89, p<0,0001).

**Tableau 27 : Effet indépendant et effet joint de l'épitope partagé et de la V11**

EP	V11	N témoins	N cas	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	P- valeur	P- interaction
0	0	4995	6837	0,58	0,60	1,00 (ref.)	-	
1	0	1435	2026	0,16	0,18	1,04 (0,96-1,13)	0,35	
0	1	287	308	0,04	0,03	0,74 (0,62-0,88)	<0,001	
1	1	1968	2275	0,22	0,19	0,86 (0,80-0,93)	<0,001	0,29
<b>Multi-ajusté</b>								
SE						1,06 (0,98-1,14)	0,14	
V11						0,81 (0,74-0,89)	<0,001	

EP, épitope partagé ; V11, valine en position 11.

Les *Odds ratios* (OR) et les IC (intervalles de confiance) à 95% ont été estimés selon un modèle dominant ajusté sur le sexe, l'étude et les deux premières composantes principales. F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

L'OR comparant EP+V11+ à EP-V11+ est 1,16 (IC 95%=0,97-1,39, p=0,11).

L'OR comparant EP+V11+ à EP+V11- est 0,83 (IC 95%=0,75-0,91, p=<0,001).

### 7.3.2 Interaction entre tabagisme et HLA : randomisation mendélienne stratifiée

Les différentes approches pour tester l'interaction entre *DRB1* et l'initiation du tabagisme ont montré des résultats cohérents avec des interactions statistiquement significatives (Tableau 28). Il existait une association inverse et significative entre le tabagisme et la MP en l'absence de V11 tandis qu'il n'existait pas d'association significative en présence de V11 (p-interaction=0,028). Les résultats vont dans le même sens pour les rs35265698, rs660895, et *DRB1\*04*.

**Tableau 28 : Analyse de la relation entre le tabagisme et la maladie de Parkinson par randomisation mendélienne stratifiée sur le gène *DRB1***

Initiation du tabagisme	N témoins	N cas	OR (IC 95%)	P- valeur	Interaction	
					OR (IC 95%)	P-valeur
<b>rs660895 : 0 allèle</b>	6498	8903	0,73 (0,59-0,91)	0,005	--	--
<b>rs660895 : 1 ou 2 allèles</b>	2982	3521	1,33 (0,95-1,87)	0,098	1,83 (1,22-2,74)	0,004
<b>rs35265698 : 0 allèle</b>	7025	9590	0,76 (0,61-0,94)	0,013	--	--
<b>rs35265698 : 1 ou 2 allèles</b>	2454	2833	1,31 (0,88-1,96)	0,18	1,73 (1,10-2,72)	0,019
<b>V11 : 0 résidu</b>	6383	8812	0,74 (0,59-0,93)	0,009	--	--
<b>V11 : 1 ou 2 résidus</b>	2212	2531	1,25 (0,83-1,87)	0,29	1,68 (1,06-2,68)	0,028
<b>DRB1*04 : 0 allèle</b>	6563	9014	0,73 (0,59-0,92)	0,007	--	--
<b>DRB1*04 : 1 ou 2 allèles</b>	2032	2329	1,29 (0,83-2,00)	0,26	1,75 (1,07-2,87)	0,025

OR, *odds ratios* (OR) ; IC, intervalle de confiance ; EP, épitope partagé ; V11, valine en position 11.  
Analyses réalisées après exclusion de l'étude *Elbaz*.

## 7.4 Discussion

Nos analyses confirment le rôle du gène *DRB1* dans l'étiologie de la MP et soulignent le rôle prépondérant de V11 dans cette relation. De plus, elles confirment les résultats d'une étude antérieure ayant montré une interaction entre *DRB1* et le tabagisme [37], selon laquelle l'association inverse entre le tabac et la MP est moins forte chez les personnes portant les allèles protecteurs de *DRB1* que chez les personnes ne portant pas ces allèles. La mise en évidence de cette interaction pourrait contribuer à identifier des mécanismes biologiques impliqués dans la relation entre le tabac et la MP.

Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux rapportés par Hollenbach *et al.* [38]. Nous retrouvons, comme ces auteurs, une association de la MP avec *DRB1\*04:01* et *DQB1\*03:02* ; toutefois, Hollenbach *et al.* [38] soulignaient que l'association avec *DQB1\*03:02* disparaissait après ajustement sur *DRB1\*04:01*, ce qui n'est pas le cas dans notre étude qui montre un effet inverse des deux allèles avec une interaction qui tend à annuler leurs effets. De plus, nous ne retrouvons pas l'association avec *DRB1\*01:01* identifiée par Hollenbach *et al.* [38], qui était toutefois relativement faible. En revanche, les deux études retrouvent une association inverse avec V11, mais les stratégies d'analyses employées dans les deux études pour distinguer l'effet de l'EP et de V11 n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. En effet, Hollenbach *et al.* [38] n'ont pas examiné le rôle de V11 en l'absence de l'EP, *i.e.*, EP-V11+ et EP-V11- n'ont pas été distingués dans le groupe de référence, tandis que nous avons fait cette différence car il existe des allèles qui portent V11 et pas l'EP. De cette manière, nous avons montré que l'association inverse avec l'EP était entièrement expliquée par l'association inverse avec V11. L'étude de Naito *et al.* [187] n'a pas non plus retrouvé d'association avec l'EP après ajustement sur le principal AA associé à la MP dans leur étude (H13).

La deuxième différence avec Hollenbach *et al.*[38] tient aux résultats des analyses de l'interaction tabac×HLA, puisque les deux études retrouvent une interaction de sens opposée. L'interaction que nous avons mise en évidence est dans le même sens et proche de celle

rapportée par Chuang *et al.* [37] à partir d'études en population générale en utilisant comme marqueur génétique le rs660895 qui est fort déséquilibré de liaison avec *DRB1\*04* (Tableau 22). Toutefois, nous retrouvons une association moins forte avec le tabac dans les deux strates (V11-, V11+) que dans l'article de Chuang *et al.* [37]. Alors que dans cette étude, il existait une association significative entre le tabac et la MP chez les porteurs des génotypes protecteurs du rs660895 quoique moins forte que dans l'autre strate (Tableau 22), nos analyses n'ont pas retrouvé d'association avec le tabagisme chez les sujets V11+ ; l'utilisation de marqueurs génétiques différents et de mesures du tabagisme différentes pourraient contribuer à expliquer ces différences. Les analyses de Hollenbach *et al.* [38] reposent sur un effectif de plus petite taille (837 cas, 918 témoins) qui représente un sous-échantillon de leur étude. Il est d'ailleurs frappant que dans leur étude, le tabagisme ne soit pas associé à la MP en l'absence des allèles *DRB1* protecteurs qui correspondent au groupe de taille la plus importante (Tableau 22). Hollenbach *et al.* [38] expliquaient l'interaction observée dans leur étude comme étant le reflet des modifications des protéines induites par le tabagisme qui modifient l'affinité entre les allèles *HLA* et les peptides dérivés de l'alpha-synucléine. En fait, les résultats qu'ils retrouvent sont plus en accord avec le type d'interaction que nous avons mise en évidence. En effet, Hollenbach *et al.* [38] montrent que les allèles associés inversement avec la MP ont une affinité moindre pour l'alpha-synucléine. De plus, si le tabagisme induit une augmentation de l'affinité des allèles protecteurs et une diminution de l'affinité des allèles à risque ou non protecteurs, l'association avec les allèles protecteurs devrait être moins forte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ; c'est bien le profil d'interaction mis en évidence dans l'étude de Chuang *et al.* [37] et la présente étude. L'approche que nous avons utilisée pour étudier l'interaction entre *HLA-DRB1* et le tabagisme nous a permis d'estimer l'interaction et de montrer qu'elle était de même sens que celle mis en évidence par Chuang *et al.* [37] ; en revanche, elle ne nous permet pas d'étudier la relation entre *HLA-DRB1* et la MP stratifiée sur le tabagisme, mais uniquement la relation entre le tabagisme et la MP stratifiée sur *HLA-DRB1*.

Nos résultats sont également partiellement cohérents avec ceux de la méta-analyse trans-ethnique chez les sujets européens [187]. La principale différence est que cette étude a identifié l'acide aminé H13 de *DRB1* comme le principal acide aminé associé à la MP de manière inverse. V11 était aussi fortement associé de manière inverse avec la MP ( $p=2,63 \times 10^{-13}$ ) mais ne l'était plus après ajustement sur H13 ; l'article ne dit pas par ailleurs si H13 était significatif après ajustement sur V11. Nous retrouvons également une association inverse avec H13 dans les analyses qui n'étaient pas multi-ajustées (et pratiquement identique à l'association avec V11) ; toutefois, après ajustement sur V11, l'association avec H13 disparaissait. Puisqu'aucun sujet n'était V11- et H13+, il n'était pas possible d'estimer l'association entre H13 et la MP chez les V11- ; en revanche, nous avons pu mettre en évidence l'absence d'association entre H13 et la MP parmi les V11+ et montrer que l'association entre V11 et MP était similaire chez les H13+ et H13-. Ces résultats suggèrent que l'association entre H13 et la MP mise en évidence par Naito *et al.* [187] serait expliquée par l'association entre V11 et la MP. Quoi qu'il en soit, ces deux acides aminés sont très proches et sont fortement associés. Ils sont tous deux localisés dans le fond du sillon peptidique de la molécule *HLA-DR* et les prédictions *in silico* de Naito *et al.* [187] montrent que, comme V11, H13 est associé à une moindre affinité pour les peptides dérivés de l'alpha-synucléine.

V11 est considéré de nos jours comme l'un des plus forts marqueurs de risque génétique de la polyarthrite rhumatoïde dans différentes populations (européenne, asiatique, africaine) [197-201]. Cette observation est en accord avec l'existence d'une association inverse entre la polyarthrite rhumatoïde et la MP [202-204]. De plus, le tabagisme est associé à un risque augmenté de polyarthrite rhumatoïde et il existe une interaction synergique entre le tabagisme et *HLA-DRB1* dans certaines formes de cette maladie d'après laquelle le tabagisme et *HLA-DRB1* ont un effet plus que multiplicatif [205]. Le tabagisme pourrait contribuer à la formation de peptides citrullinés qui se fixent spécifiquement à certains acides aminés du site de liaison aux antigènes de *HLA-DR* et ce complexe pourrait, dans certains



organes comme le poumon, être reconnu par les récepteurs des cellules T et entraîner leur activation et la formation ultérieure d'auto-anticorps [205].

L'association entre *HLA-DRB1* et la MP est en faveur de la théorie selon laquelle la neuro-inflammation contribue à une cascade d'événements conduisant à la dégénérescence neuronale [206, 207]. Les antigènes *HLA-DR* de classe II sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes, y compris la microglie du cerveau, et interagissent avec les récepteurs des cellules T ; en effet, des cellules microgliales activées (immunoréactives *HLA-DR*) sont présentes dans la *substantia nigra* de patients atteints de MP [208]. *HLA-DRB1* pourrait jouer un rôle dans la présentation des antigènes dérivés de l'alpha-synucléine aux lymphocytes dans le cerveau déclenchant ainsi une réponse des lymphocytes T [209]. Les allèles ayant une affinité plus faible pour les peptides dérivés de l'alpha-synucléine pourraient être associés à une réaction immunitaire moins forte. En accord avec cette hypothèse, certaines études ont montré une association entre la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et une diminution du risque de MP, mais cette association n'a pas été confirmée dans d'autres études [210, 211]. Il existe toutefois une hétérogénéité importante en fonction du type de médicament (aspirine, ibuprofène, autres anti-inflammatoires) ou du *design* des études (cohorte, cas-témoin) et d'autres études sont nécessaires pour étudier cette question. Une autre étude cas-témoin publiée en 2018 a montré un risque diminué de MP en relation avec l'usage d'immunosuppresseurs comme les corticostéroïdes ou les inhibiteurs de l'inosine monophosphate déhydrogénase [212]. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans d'autres études.

Notre étude a des limites. Nous avons volontairement limité nos analyses aux gènes *HLA* de classe II afin d'avoir une puissance statistique suffisante pour étudier cette région finement en tenant compte des tests multiples. En effet, cette région a été identifiée antérieurement comme étant la plus fortement impliquée dans la MP. Des études de plus grande taille sont nécessaires pour étudier l'ensemble des gènes *HLA* ; par exemple, en combinant les données de plusieurs GWAS, Naito *et al.* [187] ont retrouvé une association

positive avec une Alanine en position 69 pour le gène *HLA-B*. Une deuxième limite concerne les analyses portant sur l'interaction entre tabagisme et *HLA-DR1*. Compte tenu de l'approche utilisée, nous avons pu uniquement estimer l'association entre le tabagisme et la MP stratifiée sur *HLA-DRB1* ; il n'est pas possible d'estimer l'effet de *HLA-DRB1* stratifié sur le tabagisme et nous n'avons pas pu examiner l'association entre *HLA-DRB1* et la MP chez les non-fumeurs.

Ces résultats s'inscrivent dans un ensemble plus large de travaux portant sur la relation entre le système immunitaire et la MP et une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait contribuer au développement d'immunothérapies dans la MP et un certain nombre d'essais sont en cours dans cette direction [207]. Une autre contribution de ce travail est de proposer un mécanisme biologique permettant d'expliquer l'association inverse entre le tabagisme et la MP.



## **8.SYNTHESE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION**

---



## 8.1 Synthèse des résultats

Les études présentées dans cette thèse ont permis d'apporter des arguments en faveur ou non d'une association causale entre divers facteurs environnementaux et la MP grâce à la méthode de RM, à partir des données du consortium international Courage-PD. Nos analyses de RM ont fourni des estimations des associations qui présentent un risque de biais de confusion et de causalité inverse moindre par rapport aux études épidémiologiques traditionnelles. De plus, les analyses de RM dans le cadre d'études sur des maladies liées à l'âge peuvent être affectées par des biais de survie et d'incidence-prévalence. Les données individuelles de Courage-PD nous ont permis de réaliser des analyses de sensibilité stratifiées sur l'âge et sur la durée d'évolution de la MP, nous permettant ainsi de tester la robustesse de nos résultats et de s'affranchir de ces biais.

Dans un premier temps, nous avons montré une association causale inverse entre l'initiation du tabagisme et la MP, cohérente avec les études épidémiologiques. Les différentes caractéristiques du tabagisme ont été prises en compte grâce à un indice tabagique développé spécifiquement pour les études de RM à deux échantillons non stratifiés sur le tabagisme. Nos analyses stratifiées sur l'âge et sur la durée d'évolution de la MP ont montré des résultats similaires, et la RM inversée n'a pas mis en évidence une influence de la susceptibilité génétique de la MP sur la consommation de tabac, écartant ainsi un biais de causalité inverse. L'hypothèse d'un effet protecteur du tabac sur les neurones dopaminergiques par inhibition de l'enzyme MAO-B ou en raison des propriétés antioxydantes de la nicotine, ou encore l'inhibition par la nicotine de l'agrégation de l'alpha-synucléine, peuvent être évoquées pour expliquer ces associations. Des essais cliniques randomisés antérieurs sur la nicotine comme traitement des symptômes moteurs et de l'évolution de la MP n'ont pas montré d'effet mais leur conception peut avoir été entravée par de petites tailles d'échantillons et un suivi trop court ; d'autres essais de neuroprotection bien conçus seraient nécessaires.

Concernant la consommation d'alcool, aucune association n'a été mise en évidence avec la MP et nos analyses de RM inversée ne suggèrent pas que la prédisposition génétique à la MP pourrait avoir une influence sur la consommation d'alcool. En revanche, un biais d'incidence-prévalence pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans les études épidémiologiques. En outre, contrairement aux résultats des études épidémiologiques ayant mis en évidence une association inverse entre la consommation de café et la MP, nous n'avons pas montré d'associations significatives. Toutefois, aussi bien pour l'alcool que le café, nos résultats sont à interpréter avec prudence en raison d'un manque de puissance statistique de notre analyse de RM.

Dans un second temps, nous avons montré une association causale positive entre la consommation de lait et la MP ; ces résultats sont en adéquation avec ceux des études épidémiologiques observationnelles. Notre instrument génétique était composé d'un unique SNP associé à la persistance de la lactase et des études antérieures ont montré que cet instrument était un marqueur génétique bien établi pour la consommation de produits laitiers. Bien que l'allèle de ce variant associé à la persistance de la lactase dépende fortement de la situation géographique au sein de l'Europe, nos analyses stratifiées sur la fréquence de cet allèle ont montré des résultats similaires. Les hypothèses sur la capacité des produits laitiers à modifier l'absorption de composés neuroprotecteurs, le microbiote ou les niveaux de lipides liés à la consommation de produits laitiers ont été émises afin d'expliquer ces associations. En revanche, il est peu probable que ces associations soient expliquées par la contamination du lait par les pesticides, la vitamine D, le calcium, l'acide urique ou encore l'IMC.

Dans un troisième temps, nous avons étudié la relation bidirectionnelle entre l'IMC et la MP. Nous avons montré une association inverse significative entre l'IMC et la MP et nos analyses stratifiées sur l'âge et la durée d'évolution de la MP ne mettaient pas en évidence de biais de survie ou d'incidence-prévalence. Nos analyses de RM inversée ont également montré une association inverse et significative entre la prédisposition génétique à la MP et l'IMC, indiquant que la MP a également une influence sur l'IMC, les individus qui développeront

plus tard la MP ayant tendance à avoir un IMC plus faible que les autres. Ces résultats sont en adéquation avec les études épidémiologiques observationnelles. L'hypothèse d'un effet neuroprotecteur d'un IMC plus élevé a été évoquée pour expliquer cette association mais nécessite d'être mieux documentée.

Enfin, nous avons répliqué l'association entre les gènes *HLA* de classe II, notamment le gène *HLA-DRB1*, et la MP. Une interaction gène-environnement entre le tabagisme et ce gène, et notamment la présence d'une valine en position 11 du gène *DRB*, a été mise en évidence ce qui permet d'émettre des hypothèses quant aux mécanismes impliqués dans la relation entre le tabagisme et la MP. Pour cette analyse, nous ne disposions pas d'informations sur le tabagisme de suffisante qualité dans Courage-PD, ce qui nous a amené à combiner l'approche RM avec la recherche d'interactions gène-environnement.

Les points forts de cette thèse comprennent la collecte de données au sein d'un grand consortium dans lequel les cas de MP ont été soigneusement évalués par des spécialistes expérimentés des troubles du mouvement. La mise en œuvre de la RM représente un autre point fort, car elle permet d'éviter les biais dus à la causalité inverse et à la confusion non mesurée [112]. Bien que nous ayons exclu les échantillons en commun avec le consortium iPDGC, la taille de notre étude était suffisante pour détecter avec une puissance statistique appropriée des associations de la taille de celles mises en évidence par les études antérieures, sauf pour l'alcool et le café. Cette approche repose toutefois sur un certain nombre d'hypothèses. Nous avons utilisé des instruments génétiques forts selon les critères employés dans le cadre de la RM (statistique  $F > 10$ ). L'existence d'une pléiotropie est une préoccupation importante pour les analyses de RM et nous avons utilisé plusieurs approches qui requièrent des hypothèses différentes pour évaluer la robustesse des résultats comme il est habituellement recommandé [93]. Le Tableau 29 résume les différentes méthodes proposées pour la RM que nous avons utilisées dans nos analyses. Nous avons également réalisé des analyses après exclusion de SNPs potentiellement pléiotropiques avec des résultats cohérents. Il est peu probable que la stratification de population soit un problème majeur pour



nos analyses, car nous avons limité les analyses au sein du consortium Courage-PD aux individus d'origine européenne, les cas ont été comparés aux témoins de chaque site, et les analyses ont été ajustées sur les CP. Un autre point fort de notre étude est que les données individuelles sur l'âge au moment de l'étude et la durée de la maladie étaient disponibles, ce qui nous a permis d'effectuer des analyses stratifiées. Bien que la stratification entraîne inévitablement une perte de puissance statistique, nous avons pu examiner si les associations étaient cohérentes chez les participants plus jeunes et chez ceux dont la durée de la maladie était plus courte.

**Tableau 29 : Résumé des méthodes pour la randomisation mendélienne utilisées dans le cadre de cette thèse**

<b>Méthode</b>	<b>Conditions de validité</b>	<b>Forces et faiblesses</b>	<b>Réf.</b>
<b>IVW</b>	SNPs valides (hypothèses des VIs)	+ Méthode statistique la plus puissante - Biaisée si présence de pléiotropie	[103]
<b>MR-Egger</b>	Hypothèses InSIDE et NOME	+ Prise en compte de la pléiotropie moyenne de l'instrument - Sensible aux outliers et au non-respect des hypothèses InSIDE et NOME Puissance assez faible	[115]
<b>Médiane pondérée</b>	Majorité des SNPs valides	+ Robuste aux <i>outliers</i> - Sensible à l'ajout et au retrait de VIs	[118]
<b>Mode pondéré</b>	Majorité des SNPs valides	+ Robuste aux <i>outliers</i> - Sensible à l'ajout et au retrait de VIs Approche assez conservative	[119]
<b>MR-PRESSO</b>	Robuste aux <i>outliers</i>	+ Identification et suppression des <i>outliers</i> Très efficace si la plupart des VIs sont valides - Taux de faux positifs élevé si nombre élevé de VIs invalides	[108]
<b>MR-Lasso</b>	Robuste aux <i>outliers</i>	+ Evaluation de la pléiotropie individuelle pour chaque VI Identification et suppression des <i>outliers</i> - Taux de faux positifs élevé si nombre élevé de VIs invalides	[128]

IVW, *Inverse-weighted method* ; VI, variable instrumentale ; InSIDE, *Instrument Strength Independent of Direct Effect* ; NOME, *NO Measurement Error*.

La description détaillée des méthodes utilisées est présentée dans le paragraphe 3.4.4.2.

Source : Burgess et al. 2019 [93].

## 8.2 Perspectives et conclusion

Cette thèse a porté sur l'étude de plusieurs facteurs environnementaux suspectés dans l'étiologie de la MP et permis d'apporter des arguments en faveur ou non de la causalité de ces associations au travers d'analyses de RM et d'interactions gène-environnement grâce aux données du consortium international Courage-PD. Elle contribue ainsi à ouvrir des pistes de recherche intéressantes dans le domaine des expositions environnementales impliquées dans la MP. Les associations causales mises en évidence pour le tabagisme, la consommation de produits laitiers et l'IMC encouragent à approfondir la recherche sur les mécanismes biologiques sous-jacents.

Afin d'obtenir des résultats plus robustes et une plus grande puissance dans les analyses de RM (notamment pour la consommation d'alcool, de café et de produits laitiers), des GWAS de grande envergure permettant de mettre en évidence un plus grand nombre de variants génétiques associés aux expositions, sont utiles.

De plus, des méthodes récentes ont été développées pour réaliser des analyses de médiation dans le cadre de la RM [163] et seraient certainement intéressantes à appliquer pour mieux comprendre certains des mécanismes impliqués dans les associations que nous avons mises en évidence.

Ce travail souligne l'intérêt d'utiliser des approches variées et complémentaires pour étudier des maladies complexes et liées à l'âge et illustre l'apport de la RM et les difficultés rencontrées dans ce type d'analyse. Ce travail s'intègre dans le domaine de la recherche pour une meilleure compréhension de l'étiologie de la MP afin de mettre en place des stratégies de prévention.

# REFERENCES

---



1. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-310.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. *Parkinson disease*. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
3. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, et al. *Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*. 2011;69(5):803-10.
4. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. *When does Parkinson disease start?* *Arch Neurol*. 2010;67(7):798-801.
5. Elbaz A. *Prodromal symptoms of Parkinson's disease: Implications for epidemiological studies of disease etiology*. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8-9):503-11.
6. Savica R, Boeve BF, Mielke MM. *When Do  $\alpha$ -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline: A Review*. *JAMA neurology*. 2018;75(4):503-9.
7. Haute autorité de santé. *Guide du parcours de soins: la maladie de Parkinson*. 2016.
8. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al. *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies*. *Mov Disord*. 2004;19(9):997-1005.
9. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. *Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease*. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
10. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. *Deep brain stimulation: current challenges and future directions*. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):148-60.
11. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90.
12. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, et al. *The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300.
13. Moisan F WM, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon-Bentata L, et al. *Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030*. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(8-9):128-40.
14. Tranchant C, Azulay JP. *Pathologies du mouvement*. Doin 2020. 374 p.
15. Collaborators GPsD. *Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-53.
16. Wanneveich M, Moisan F, Jacqmin-Gadda H, et al. *Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France*. *Mov Disord*. 2018;33(9):1449-55.
17. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, et al. *Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):637-9.
18. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. *Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease*. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(1):25-31.
19. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. *Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):905-6.
20. Moisan F, Kab S, Mohamed F, et al. *Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):952-7.
21. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. *Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-22.
22. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, et al. *Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota*. *Arch Neurol*. 2003;60(1):91-6.
23. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. *What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study*. *Neurology*. 2010;75(14):1270-6.
24. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. *Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*. 2002;51(6):722-9.
25. Hobson P, Meara J, Ishihara-Paul L. *The estimated life expectancy in a community cohort of Parkinson's disease patients with and without dementia, compared with the UK population*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1093-8.
26. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. *Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study*. *Mov Disord*. 2015;30(2):266-9.
27. Ha C, Quintin C, Elbaz A, et al. *Mortalité et causes de décès dans la maladie de Parkinson : analyse des certificats de décès en France, 2000-2014*. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018(8-9):141-50.
28. Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. *Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Causes Control*. 2010;21(5):697-707.

29. Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, et al. *Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EUROPARKINSON Study Group.* Neurology. 1999;52(9):1876-82.
30. Goldman SM, Marek K, Ottman R, et al. *Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update.* Ann Neurol. 2019;85(4):600-5.
31. Lunati A, Lesage S, Brice A. *The genetic landscape of Parkinson's disease.* Rev Neurol (Paris). 2018;174(9):628-43.
32. 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):1091-102.
33. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, et al. *Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses.* Parkinsonism Relat Disord. 2016;23:1-9.
34. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. *Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease.* Ann Neurol. 2012;72(6):893-901.
35. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, et al. *A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease.* Ann Neurol. 2002;52(3):276-84.
36. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, et al. *Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease.* Arch Neurol. 2007;64(7):990-7.
37. Chuang YH, Lee PC, Vlaar T, et al. *Pooled analysis of the HLA-DRB1 by smoking interaction in Parkinson disease.* Ann Neurol. 2017;82(5):655-64.
38. Hollenbach JA, Norman PJ, Creary LE, et al. *A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(15):7419-24.
39. Lee PC, Ahmed I, Lorient MA, et al. *Smoking and Parkinson disease: Evidence for gene-by-smoking interactions.* Neurology. 2018;90(7):e583-e92.
40. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. *Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers* 1996;379(6567):733-6.
41. Quik M, Perez XA, Bordia T. *Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease.* Mov Disord. 2012;27(8):947-57.
42. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. *Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation?* Biochim Biophys Acta. 2009;1794(2):282-90.
43. Rodgman A, Perfetti T. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke, Second Edition* 2013.
44. Xu Y, Yang J, Shang H. *Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia.* Translational Neurodegeneration. 2016;5(1):11.
45. Ritz B, Rhodes SL. *After half a century of research on smoking and PD, where do we go now?* Neurology. 2010;74(11):870-1.
46. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, et al. *Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease.* Neurology. 2014;83(16):1396-402.
47. Searles Nielsen S, Gallagher LG, Lundin JI, et al. *Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease.* Mov Disord. 2012;27(2):293-6.
48. Gatto NM, Deapen D, Bordelon Y, et al. *Passive smoking and Parkinson's disease in California Teachers.* Parkinsonism Relat Disord. 2017;45:44-9.
49. Nielsen SS, Franklin GM, Longstreth WT, et al. *Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease.* Ann Neurol. 2013;74(3):472-7.
50. Grover S, Lill CM, Kasten M, et al. *Risky behaviors and Parkinson disease: A mendelian randomization study.* Neurology. 2019;93(15):e1412-e24.
51. Heilbron K, Jensen MP, Bandres-Ciga S, et al. *Unhealthy Behaviours and Risk of Parkinson's Disease: A Mendelian Randomisation Study.* J Parkinsons Dis. 2021.
52. Dominguez-Baleon C, Ong JS, Scherzer CR, et al. *Understanding the effect of smoking and drinking behavior on Parkinson's disease risk: a Mendelian randomization study.* Sci Rep. 2021;11(1):13980.
53. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, et al. *Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease.* Neurology. 2003;61(11 Suppl 6):S55-61.
54. Qi H, Li S. *Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease.* Geriatr Gerontol Int. 2014;14(2):430-9.

55. Costa J, Lunet N, Santos C, et al. *Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Alzheimers Dis. 2010;20 Suppl 1:S221-38.
56. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. *Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease*. JAMA. 2000;283(20):2674-9.
57. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, et al. *Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study*. Am J Epidemiol. 2008;167(5):553-60.
58. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, et al. *Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease*. Neurology. 2003;60(5):790-5.
59. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, et al. *Alcohol consumption and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol. 2019;266(8):1821-34.
60. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. *Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men*. Ann Neurol. 2002;52(6):793-801.
61. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, et al. *Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease*. Am J Epidemiol. 2007;165(9):998-1006.
62. Park M, Ross GW, Petrovitch H, et al. *Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease*. Neurology. 2005;64(6):1047-51.
63. Sääksjärvi K, Knekt P, Lundqvist A, et al. *A cohort study on diet and the risk of Parkinson's disease: the role of food groups and diet quality*. Br J Nutr. 2013;109(2):329-37.
64. Kyrozi A, Ghika A, Stathopoulos P, et al. *Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece*. Eur J Epidemiol. 2013;28(1):67-77.
65. Jiang W, Ju C, Jiang H, et al. *Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. Eur J Epidemiol. 2014;29(9):613-9.
66. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. *Midlife milk consumption and substantia nigra neuron density at death*. Neurology. 2016;86(6):512-9.
67. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men*. N Engl J Med. 2004;350(11):1093-103.
68. Kia DA, Noyce AJ, White J, et al. *Mendelian randomization study shows no causal relationship between circulating urate levels and Parkinson's disease*. Ann Neurol. 2018;84(2):191-9.
69. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. *Plasma urate and risk of Parkinson's disease: A mendelian randomization study*. Ann Neurol. 2018;84(2):178-90.
70. Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, et al. *Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity*. Eur J Epidemiol. 2014;29(4):285-92.
71. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. *Obesity and the risk of Parkinson's disease*. Am J Epidemiol. 2004;159(6):547-55.
72. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., et al. *Body mass index and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study*. Am J Epidemiol. 2007;166(10):1186-90.
73. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, et al. *Body mass index and the risk of Parkinson disease*. Neurology. 2006;67(11):1955-9.
74. Driver JA, Smith A, Buring JE, et al. *Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease*. Diabetes Care. 2008;31(10):2003-5.
75. Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. *Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease*. Mov Disord. 2011;26(12):2253-9.
76. Savica R, Grossardt BR, Ahlskog JE, et al. *Metabolic markers or conditions preceding Parkinson's disease: a case-control study*. Mov Disord. 2012;27(8):974-9.
77. Wang YL, Wang YT, Li JF, et al. *Body Mass Index and Risk of Parkinson's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies*. PLoS One. 2015;10(6):e0131778.
78. Rahmani J, Roudsari AH, Bawadi H, et al. *Body mass index and risk of Parkinson, Alzheimer, Dementia, and Dementia mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among 5 million participants*. Nutr Neurosci. 2020:1-9.
79. Ma K, Xiong N, Shen Y, et al. *Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects*. Front Aging Neurosci. 2018;10:1.
80. van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, et al. *Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis*. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(3):263-7.
81. Song S, Luo Z, Li C, et al. *Changes in Body Composition Before and After Parkinson's Disease Diagnosis*. Mov Disord. 2021;36(7):1617-23.



82. Noyce AJ, Kia DA, Hemani G, et al. *Estimating the causal influence of body mass index on risk of Parkinson disease: A Mendelian randomisation study*. PLoS Med. 2017;14(6):e1002314.
83. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. Arch Neurol. 1999;56(1):33-9.
84. Gibb WR, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(6):745-52.
85. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. *Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990*. Neurology. 1999;52(6):1214-20.
86. 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-.e13.
87. Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, et al. *Data quality control in genetic case-control association studies*. Nat Protoc. 2010;5(9):1564-73.
88. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, et al. *Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies*. Nat Genet. 2006;38(8):904-9.
89. Patterson N, Price AL, Reich D. *Population structure and eigenanalysis*. PLoS genetics. 2006;2(12):e190.
90. Roshyara NR, Kirsten H, Horn K, et al. *Impact of pre-imputation SNP-filtering on genotype imputation results*. BMC Genet. 2014;15(1):88.
91. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. *PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses*. Am J Hum Genet. 2007;81(3):559-75.
92. Magi R, Morris AP. *GWAMA: software for genome-wide association meta-analysis*. BMC Bioinformatics. 2010;11:288.
93. Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. *Guidelines for performing Mendelian randomization investigations*. Wellcome Open Res. 2019;4:186.
94. Hernán MA, Robins JM. *Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream?* Epidemiology. 2006;17(4):360-72.
95. Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, et al. *Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials*. Am J Epidemiol. 2006;163(5):397-403.
96. Burgess S, Thompson SG. *Mendelian Randomization, Methods for Causal Inference Using Genetic Variants*. Second Edition 2021.
97. Burgess S, Thompson SG. *Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments*. Stat Med. 2011;30(11):1312-23.
98. Shim H, Chasman DI, Smith JD, et al. *A multivariate genome-wide association analysis of 10 LDL subfractions, and their response to statin treatment, in 1868 Caucasians*. PLoS One. 2015;10(4):e0120758.
99. Burgess S, Dudbridge F, Thompson SG. *Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods*. Stat Med. 2016;35(11):1880-906.
100. Davey SG, Hemani G. *Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies*. Hum Mol Genet. 2014;23(R1):R89-98.
101. Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. *Recent Developments in Mendelian Randomization Studies*. Curr Epidemiol Rep. 2017;4(4):330-45.
102. Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. *Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors*. Eur J Epidemiol. 2015;30(7):543-52.
103. Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. *Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data*. Genet Epidemiol. 2013;37(7):658-65.
104. Machiela MJ, Chanock SJ. *LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants*. Bioinformatics. 2015;31(21):3555-7.
105. Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, et al. *SNiPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser*. Bioinformatics. 2015;31(8):1334-6.
106. Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. *The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome*. Elife. 2018;7:e34408.
107. Yavorska OO, Burgess S. *MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data*. Int J Epidemiol. 2017;46(6):1734-9.

108. Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. *Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases*. *Nat Genet*. 2018;50(5):693-8.
109. Lederer W, H. K. *simex: SIMEX- and MCSIMEX-Algorithm for measurement error models*. R package version 12. 2006.
110. Staley JR, Blackshaw J, Kamat MA, et al. *PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations*. *Bioinformatics*. 2016;32(20):3207-9.
111. Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. *PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations*. *Bioinformatics*. 2019;35(22):4851-3.
112. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. *Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology*. *Stat Med*. 2008;27(8):1133-63.
113. Greco MF, Minelli C, Sheehan NA, et al. *Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome*. *Stat Med*. 2015;34(21):2926-40.
114. Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. *Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants*. *Epidemiology*. 2017;28(1):30-42.
115. Bowden J, Davey SG, Burgess S. *Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression*. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):512-25.
116. Burgess S, Thompson SG. *Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method*. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):377-89.
117. Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. *Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I<sup>2</sup> statistic*. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1961-74.
118. Bowden J, Davey SG, Haycock PC, et al. *Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator*. *Genet Epidemiol*. 2016;40(4):304-14.
119. Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. *Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption*. *Int J Epidemiol*. 2017;46(6):1985-98.
120. Smit RAJ, Trompet S, Dekkers OM, et al. *Survival Bias in Mendelian Randomization Studies: A Threat to Causal Inference*. *Epidemiology*. 2019;30(6):813-6.
121. Boef AG, le Cessie S, Dekkers OM. *Mendelian randomization studies in the elderly*. *Epidemiology*. 2015;26(2):e15-6.
122. Elbaz A, Alperovitch A. *Bias in association studies resulting from gene-environment interactions and competing risks*. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):265-72.
123. Schooling CM. *Biases in GWAS – the dog that did not bark*. *bioRxiv*. 2019:709063.
124. Schooling CM. *Selection bias in population-representative studies? A commentary on Deaton and Cartwright*. *Soc Sci Med*. 2018;210:70.
125. Ellenberg JH. *Differential postmorbidity mortality in observational studies of risk factors for neurologic disorders*. *Neuroepidemiology*. 1994;13(5):187-94.
126. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, et al. *A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci*. *Nat Genet*. 2017;49(10):1511-6.
127. Burgess S, Davies NM, Thompson SG. *Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization*. *Genet Epidemiol*. 2016;40(7):597-608.
128. Rees JMB, Wood AM, Dudbridge F, et al. *Robust methods in Mendelian randomization via penalization of heterogeneous causal estimates*. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222362.
129. Brion MJ, Shakhbazov K, Visscher PM. *Calculating statistical power in Mendelian randomization studies*. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1497-501.
130. Noyce AJ, Bandres-Ciga S, Kim J, et al. *The Parkinson's Disease Mendelian Randomization Research Portal*. *Mov Disord*. 2019;34(12):1864-72.
131. Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al. *Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use*. *Nat Genet*. 2019;51(2):237-44.
132. Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG, et al. *Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study*. *Psychol Med*. 2019;50(14):2435-43.
133. Zhong VW, Kuang A, Danning RD, et al. *A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption*. *Hum Mol Genet*. 2019;28(14):2449-57.
134. Larsson SC, Traylor M, Malik R, et al. *Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis*. *BMJ*. 2017;359:j5375.

135. Burgess S, Thompson SG, Collaboration CCG. *Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies*. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):755-64.
136. Ascherio A, Schwarzschild MA. *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72.
137. Gallo V, Vineis P, Cancellieri M, et al. *Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease*. *Int J Epidemiol*. 2019;48(3):912-25.
138. Vie G, Wootton RE, Bjørngaard JH, et al. *The effect of smoking intensity on all-cause and cause-specific mortality—a Mendelian randomization analysis*. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1438-46.
139. Rode L, Bojesen SE, Weischer M, et al. *High tobacco consumption is causally associated with increased all-cause mortality in a general population sample of 55 568 individuals, but not with short telomeres: a Mendelian randomization study*. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1473–83.
140. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, et al. *Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group*. *Neurology*. 1997;49(5):1267-72.
141. Ebersbach G, Stöck M, Müller J, et al. *Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration*. *Mov Disord*. 1999;14(6):1011-3.
142. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, et al. *Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology*. 2001;57(6):1032-5.
143. Villafane G, Thiriez C, Audureau E, et al. *High-dose transdermal nicotine in Parkinson's disease patients: a randomized, open-label, blinded-endpoint evaluation phase 2 study*. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):120-7.
144. Gage SH, Davey Smith G, Ware JJ, et al. *G = E: What GWAS Can Tell Us about the Environment*. *PLoS genetics*. 2016;12(2):e1005765.
145. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. *Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia*. *Nat Genet*. 2002;30(2):233-7.
146. Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ, et al. *Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes*. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(3):357-67.
147. Hartwig FP, Davey Smith G. *Lactase Persistence and Body Mass Index: The Contribution of Mendelian Randomization*. *Clin Chem*. 2018;64(1):4-6.
148. Larsson SC, Mason AM, Kar S, et al. *Genetically proxied milk consumption and risk of colorectal, bladder, breast, and prostate cancer: a two-sample Mendelian randomization study*. *BMC Med*. 2020;18(1):370.
149. Vissers LET, Sluijs I, van der Schouw YT, et al. *Dairy Product Intake and Risk of Type 2 Diabetes in EPIC-InterAct: A Mendelian Randomization Study*. *Diabetes Care*. 2019;42(4):568-75.
150. Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working G. *Dairy Consumption and Body Mass Index Among Adults: Mendelian Randomization Analysis of 184802 Individuals from 25 Studies*. *Clin Chem*. 2018;64(1):183-91.
151. Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C. *Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals*. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):487-96.
152. Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working G, consortium C. *Dairy Intake and Body Composition and Cardiometabolic Traits among Adults: Mendelian Randomization Analysis of 182041 Individuals from 18 Studies*. *Clin Chem*. 2019;65(6):751-60.
153. Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Varbo A, et al. *Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98 529 Danish adults*. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):587-603.
154. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, et al. *Lactase Persistence, Milk Intake, and Adult Acne: A Mendelian Randomization Study of 20,416 Danish Adults*. *Nutrients*. 2018;10(8):1041.
155. Bergholdt HKM, Larsen MK, Varbo A, et al. *Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis*. *J Intern Med*. 2018;284(3):254-69.
156. Alharbi O, El-Sohehy A. *Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study*. *J Nutr*. 2017;147(6):1063-9.
157. Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Varbo A, et al. *Lactase persistence, milk intake, and mortality in the Danish general population: a Mendelian randomization study*. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):171-81.
158. Blauwendraat C, Iwaki H, Makarious MB, et al. *Investigation of Autosomal Genetic Sex Differences in Parkinson's Disease*. *Ann Neurol*. 2021;90(1):35-42.

159. Larsson SC, Singleton AB, Nalls MA, et al. *No clear support for a role for vitamin D in Parkinson's disease: A Mendelian randomization study*. *Mov Disord*. 2017;32(8):1249-52.
160. Wang Y, Gao L, Lang W, et al. *Serum Calcium Levels and Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Study*. *Frontiers in genetics*. 2020;11:824.
161. Cheng WW, Zhu Q, Zhang HY. *Mineral Nutrition and the Risk of Chronic Diseases: A Mendelian Randomization Study*. *Nutrients*. 2019;11(2):378.
162. Olsson E, Byberg L, Höjjer J, et al. *Milk and Fermented Milk Intake and Parkinson's Disease: Cohort Study*. *Nutrients*. 2020;12(9):2763.
163. Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. *Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation*. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(5):465-78.
164. Aslam H, Marx W, Rocks T, et al. *The effects of dairy and dairy derivatives on the gut microbiota: a systematic literature review*. *Gut microbes*. 2020;12(1):1799533.
165. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. *Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry*. *Hum Mol Genet*. 2019;28(1):166-74.
166. Hsu CL, Voss MW, Best JR, et al. *Elevated body mass index and maintenance of cognitive function in late life: exploring underlying neural mechanisms*. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:155.
167. Craft S, Watson GS. *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms*. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):169-78.
168. Kistner A, Lhommée E, Krack P. *Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease*. *Front Neurol*. 2014;5:84.
169. De Pablo-Fernández E, Breen DP, Bouloux PM, et al. *Neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):176-85.
170. Holling TM, Schooten E, van Den Elsen PJ. *Function and regulation of MHC class II molecules in T-lymphocytes: of mice and men*. *Hum Immunol*. 2004;65(4):282-90.
171. Bailey A, Dalchau N, Carter R, et al. *Selector function of MHC I molecules is determined by protein plasticity*. *Sci Rep*. 2015;5:14928.
172. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. *Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease*. *Nat Genet*. 2010;42(9):781-5.
173. Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, et al. *Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies*. *Lancet*. 2011;377(9766):641-9.
174. Liu X, Cheng R, Verbitsky M, et al. *Genome-wide association study identifies candidate genes for Parkinson's disease in an Ashkenazi Jewish population*. *BMC Med Genet*. 2011;12:104.
175. Do CB, Tung JY, Dorfman E, et al. *Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease*. *PLoS genetics*. 2011;7(6):e1002141.
176. Guo Y, Deng X, Zheng W, et al. *HLA rs3129882 variant in Chinese Han patients with late-onset sporadic Parkinson disease*. *Neurosci Lett*. 2011;501(3):185-7.
177. Puschmann A, Verbeeck C, Heckman MG, et al. *Human leukocyte antigen variation and Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(5):376-8.
178. Bowes J, Barton A. *Recent advances in the genetics of RA susceptibility*. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):399-402.
179. Bang SY, Lee KH, Cho SK, et al. *Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status*. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):369-77.
180. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. *A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis*. *Nat Genet*. 2005;37(10):1108-12.
181. Öckinger J, Hagemann-Jensen M, Kullberg S, et al. *T-cell activation and HLA-regulated response to smoking in the deep airways of patients with multiple sclerosis*. *Clin Immunol*. 2016;169:114-20.
182. Ahmed I, Tamouza R, Delord M, et al. *Association between Parkinson's disease and the HLA-DRB1 locus*. *Mov Disord*. 2012;27(9):1104-10.
183. Karlson EW, Chang SC, Cui J, et al. *Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):54-60.
184. Bang SY, Lee HS, Lee KW, et al. *Interaction of HLA-DRB1\*09:01 and \*04:05 with smoking suggests distinctive mechanisms of rheumatoid arthritis susceptibility beyond the shared epitope*. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1054-62.

185. Wissemann WT, Hill-Burns EM, Zabetian CP, et al. *Association of Parkinson disease with structural and regulatory variants in the HLA region*. *Am J Hum Genet*. 2013;93(5):984-93.
186. Sun C, Wei L, Luo F, et al. *HLA-DRB1 alleles are associated with the susceptibility to sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population*. *PLoS One*. 2012;7(11):e48594.
187. Naito T, Satake W, Ogawa K, et al. *Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to Parkinson's Disease*. *Mov Disord*. 2021;36(8):1805-14.
188. Lim J, Bae SC, Kim K. *Understanding HLA associations from SNP summary association statistics*. *Sci Rep*. 2019;9(1):1337.
189. Hedström AK, Hillert J, Brenner N, et al. *DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology: results from two Swedish case-control studies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):717-22.
190. Baecklund F, Foo JN, Askling J, et al. *Possible Interaction Between Cigarette Smoking and HLA-DRB1 Variation in the Risk of Follicular Lymphoma*. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):681-7.
191. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, et al. *Complex Relationships of Smoking, HLA-DRB1 Genes, and Serologic Profiles in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Update From a Swedish Population-Based Case-Control Study*. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(9):1504-11.
192. Zheng X, Shen J, Cox C, et al. *HIBAG—HLA genotype imputation with attribute bagging*. *The Pharmacogenomics Journal*. 2014;14(2):192-200.
193. Zheng X. *Imputation-Based HLA Typing with SNPs in GWAS Studies*. *Methods Mol Biol*. 2018;1802:163-76.
194. Geffard E, Limou S, Walencik A, et al. *Easy-HLA: a validated web application suite to reveal the full details of HLA typing*. *Bioinformatics*. 2020;36(7):2157-64.
195. Storey JD, Tibshirani R. *Statistical significance for genomewide studies*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(16):9440-5.
196. Altman DG, Bland JM. *Interaction revisited: the difference between two estimates*. *BMJ*. 2003;326(7382):219.
197. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. *Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis*. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-6.
198. Okada Y, Kim K, Han B, et al. *Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations*. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6916-26.
199. Govind N, Reynolds RJ, Hodkinson B, et al. *HLA-DRB1 Amino Acid Positions and Residues Associated with Antibody-positive Rheumatoid Arthritis in Black South Africans*. *J Rheumatol*. 2019;46(2):138-44.
200. Han B, Diogo D, Eyre S, et al. *Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity*. *Am J Hum Genet*. 2014;94(4):522-32.
201. Tan LK, Too CL, Diaz-Gallo LM, et al. *The spectrum of association in HLA region with rheumatoid arthritis in a diverse Asian population: evidence from the MyEIRA case-control study*. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):46.
202. Rugebjerg K, Friis S, Ritz B, et al. *Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study*. *Neurology*. 2009;73(18):1462-8.
203. Sung YF, Liu FC, Lin CC, et al. *Reduced Risk of Parkinson Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Study*. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1346-53.
204. Bacelis J, Compagno M, George S, et al. *Decreased Risk of Parkinson's Disease After Rheumatoid Arthritis Diagnosis: A Nested Case-Control Study with Matched Cases and Controls*. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):821-32.
205. Klareskog L, Rönnelid J, Saevarsdottir S, et al. *The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis*. *J Intern Med*. 2020;287(5):514-33.
206. Hirsch EC, Hunot S. *Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?* *Lancet Neurol*. 2009;8(4):382-97.
207. Tan EK, Chao YX, West A, et al. *Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics*. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(6):303-18.
208. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, et al. *Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains*. *Neurology*. 1988;38(8):1285-91.
209. Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, et al. *T cells from patients with Parkinson's disease recognize  $\alpha$ -synuclein peptides*. *Nature*. 2017;546(7660):656-61.

210. Poly TN, Islam MMR, Yang HC, et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis*. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(1):99-108.
211. Ren L, Yi J, Yang J, et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: A dose-response meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2018;97(37):e12172.
212. Racette BA, Gross A, Vouri SM, et al. *Immunosuppressants and risk of Parkinson disease*. Annals of clinical and translational neurology. 2018;5(7):870-5.



## **ANNEXES**

---





**Annexe 1 : Caractéristiques des cas et témoins d'origine européenne du consortium Courage-PD par étude après exclusion des individus en commun avec le consortium iPDGC (après contrôle qualité)**

Investigateurs Principaux	Statut	N	Sexe (%)		Age à l'inclusion dans l'étude			Age au début de MP			Age au diagnostic de MP			Durée de MP*	
			Homme	Femme	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DM
Bardien/Carr	Cas	117	59,8	40,2	68,2	11,2		59,6	12,6		59,6	12,6		8,5	6,7
	Témoins	80	57,5	42,5	50,8	12,6		-	-		-	-		-	-
Farrer	Cas	262	66,4	33,6	66,9	10,4	1	55,8	11,5	1	58,6	11,5	96	11,0	6,5
	Témoins	394	31,0	69,0	69,4	12,2		-	-		-	-		-	-
Rogaeva/Lang	Cas	159	66,0	34,0	62,6	13,0	5	52,8	12,8	5			159	9,8	5,9
	Témoins	149	38,9	61,1	74,0	8,6		-	-		-	-		-	-
Mellick	Cas	399	64,9	35,1	68,2	9,3		59,1	11,5		60,7	10,8	8	9,2	7,1
	Témoins	399	48,4	51,6	67,7	9,0		-	-		-	-		-	-
Aasly	Cas	463	59,6	40,4	78,2	11,2		61,1	10,8				463	17,1	5,4
	Témoins	487	54,2	45,8	73,2	14,1	74	-	-		-	-		-	-
Annesi	Cas	89	65,2	34,8	66,8	9,0		59,6	10,1		66,8	9,0		7,2	5,6
	Témoins	93	46,2	53,8	58,6	20,1		-	-		-	-		-	-
Brice/Corvol/Lesage	Cas	745	59,6	40,4	61,1	10,8	25	52,1	11,0	25			745	8,9	6,3
	Témoins	275	56,4	43,6	62,4	10,6		-	-		-	-		-	-
Carmine Belin/Ran	Cas	214	63,6	36,4	67,2	10,3		58,6	11,0				214	8,6	6,2
	Témoins	611	54,8	45,2	66,3	9,8	583	-	-		-	-		-	-
Chartier-Harlin/Muttez	Cas	285	55,8	44,2	64,3	9,0		52,3	10,3		53,3	10,1		12	5,9
	Témoins	217	38,7	61,3	59,8	12,5		-	-		-	-		-	-
Deutschländer	Cas	264	61,7	38,3	69,6	9,9		60,7	11,4		59,6	10,7	199	8,9	6,6
	Témoins	40	32,5	67,5	66,3	10,2		-	-		-	-		-	-
Duga/Cilia	Cas	1340	59,3	40,7	65,9	10,9		59,1	11,3		60,7	11,1		6,8	5,6
	Témoins	1328	34,3	65,7	61,9	10,9		-	-		-	-		-	-
Elbaz	Cas	387	60,5	39,5	70,1	7,3		65	7,6		65,9	7,4	1	5,2	4,1
	Témoins	998	59,0	41,0	69,8	7,6		-	-		-	-		-	-
Ferreira	Cas	313	58,5	41,5	69,1	10,1		58,5	11,7		60,2	11,8		10,6	7,2
	Témoins	53	26,4	73,6	46,9	18,7		-	-		-	-		-	-
Gasser/Sharma†	Cas	432	65,0	35,0	65,8	10,8		60,4	11,2		60,4	11,2	129	5,3	5,1
	Témoins	388	43,0	57,0	62,9	7,3		-	-		-	-		-	-
Hadjigeorgiou	Cas	256	48,4	51,6	67,6	10,4		62,8	10,3		63,7	10,4		4,8	4,4
	Témoins	310	47,4	52,6	69,8	8,7		-	-		-	-		-	-
Koks/Taba	Cas	210	40,0	60,0	73,0	8,2		66,7	9,8				210	6,3	5,4
	Témoins	163	41,1	58,9	72,6	10,1		-	-		-	-		-	-

Investigateurs Principaux	Statut	N	Sexe (%)		Age à l'inclusion dans l'étude			Age au début de MP			Age au diagnostic de MP			Durée de MP*	
			Homme	Femme	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DS	DM	Moyenne	DM
Kruger	Cas	285	69,5	30,5	67,7	11,3		60,1	12,8		62,3	12,0	10	7,2	6,2
	Témoins	283	57,2	42,8	58,5	12,1		-	-		-	-		-	-
Puschmann	Cas	50	70,0	30,0	69,0	10,4		61,5	11,3				49	7,4	4,8
	Témoins	105	29,5	70,5	66,7	8,9		-	-		-	-		-	-
Stefanis/Simitsi	Cas	174	62,1	37,9	67,7	13,3		61,5	13,6		61,9	12,7	44	6,2	6,3
	Témoins	178	36,0	64,0	67,0	9,6		-	-		-	-		-	-
Tolosa‡	Cas	141	62,4	37,6	67,4	10,3		60,4	11,1				141	7,0	5,9
	Témoins	66	16,7	83,3	61,9	12,1	8	-	-		-	-		-	-
Valente	Cas	223	60,1	39,9	67,1	12,7	4	54,3	10,8	4	59,1	7,8	144	12,7	8,2
	Témoins	54	38,9	61,1	78,4	9,6		-	-		-	-		-	-
Wirdefeldt	Cas	61	55,7	44,3	75,9	8,1		66,8	9,9				61	8,6	5,6
	Témoins	165	46,1	53,9	73,9	9,6		-	-		-	-		-	-
Zimprich	Cas	500	63,0	37,0			500	59,1	11,2				500		
	Témoins	182	40,1	59,9			182	-	-		-	-		-	-
<b>TOTAL</b>	<b>Cas</b>	<b>7369</b>													
	<b>Témoins</b>	<b>7018</b>													

DM, données manquantes ; DS, déviation standard.

\* Durée d'évolution de la MP = âge à l'inclusion dans l'étude – âge de début de MP. Les données manquantes sont les mêmes que celles pour l'âge à l'inclusion dans l'étude.

† Pour l'étude Gasser/Sharma, nous avons exclus 1 000 individus communs avec le consortium iPDGC (642 cas, 358 témoins).

‡ Pour l'étude Tolosa, nous avons exclus 137 cas de MP communs avec le consortium iPDGC.

**Annexe 2 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne : associations individuelles avec les expositions et la maladie de Parkinson**

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
<b>Consommation d'alcool (pour 1-DS de ln(verres par semaine))</b>														
rs705687	1:4548453	G/A	0,22	0,011	0,002	8,15E-10	23	14387	0,79	0,031	0,032	3,28E-01	0	4,01E-05
rs58107686	1:33837334	A/C	0,67	0,010	0,002	7,79E-10	23	14387	0,34	0,020	0,027	4,59E-01	11,1	4,19E-05
rs12088813	1:66407700	C/A	0,73	0,009	0,002	1,58E-08	23	14387	0,26	0,044	0,029	1,26E-01	0	3,41E-05
rs5024204	1:71491890	A/T	0,28	0,010	0,002	2,55E-09	23	14387	0,28	0,045	0,028	1,16E-01	0	3,78E-05
rs10753661	1:165119792	A/G	0,32	0,009	0,002	3,76E-08	23	14387	0,68	0,033	0,028	2,40E-01	0	3,23E-05
rs28680958	1:173848808	A/G	0,78	0,011	0,002	5,13E-10	23	14387	0,22	0,004	0,031	8,96E-01	0	4,11E-05
rs823114	1:205719532	G/A	0,55	0,009	0,001	2,31E-09	23	14387	0,42	-0,032	0,026	2,22E-01	0	3,80E-05
rs77165542	2:430975	T/C	0,97	0,026	0,004	5,63E-11	3	1179	Exclu pour RM					
rs1260326†	2:27730940	T/C	0,60	0,021	0,001	8,05E-45	23	14387	0,46	<b>-0,069</b>	<b>0,026</b>	<b>8,41E-03</b>	0	2,09E-04
rs13383034	2:45155276	C/T	0,33	0,015	0,002	6,31E-22	23	14387	0,68	-0,061	0,035	8,17E-02	28,4	9,84E-05
rs13032049	2:63581507	A/G	0,28	0,010	0,002	3,00E-10	23	14387	0,70	0,055	0,038	1,47E-01	32,8	4,22E-05
rs828867	2:74334462	G/A	0,54	0,009	0,001	2,15E-09	16	9769	Exclu pour RM					
rs11692435	2:98275354	G/A	0,09	0,017	0,003	2,53E-11	ND dans Courage-PD							
rs13024996	2:144225215	A/C	0,64	0,011	0,002	5,72E-13	23	14387	0,37	0,009	0,027	7,43E-01	14,9	5,51E-05
rs72859280	2:147956293	G/T	0,04	0,023	0,004	4,44E-09	20	11260	0,96	-0,131	0,081	1,06E-01	0	3,65E-05
rs56337305	2:225475560	C/T	0,62	0,010	0,001	1,63E-10	23	14387	0,38	-0,014	0,026	5,83E-01	24,8	4,35E-05
rs13094887	3:70968431	T/A	0,70	0,010	0,002	8,57E-11	23	14387	0,69	-0,037	0,028	1,77E-01	0	4,47E-05
rs62250685	3:85457240	G/A	0,39	0,014	0,002	1,05E-21	23	14387	0,61	-0,017	0,026	5,09E-01	0	9,77E-05
rs9838144	3:131576287	C/G	0,79	0,010	0,002	2,65E-08	23	14387	0,80	-0,050	0,032	1,26E-01	15,8	3,28E-05
rs2011092	3:141124607	C/T	0,66	0,009	0,002	7,35E-09	23	14387	0,30	-0,006	0,028	8,19E-01	0	3,55E-05
rs6787172	3:158187811	G/T	0,45	0,008	0,001	4,27E-08	23	14387	0,54	0,022	0,025	3,77E-01	0	3,19E-05
rs3748034	4:3446091	T/G	0,86	0,012	0,002	1,67E-08	23	14387	0,14	-0,009	0,037	8,16E-01	23,3	3,38E-05
rs11940694*	4:39414993	A/G	0,60	0,026	0,001	3,03E-68	23	14387	0,43	-0,031	0,028	2,70E-01	6,3	3,24E-04
rs4501255	4:42151306	C/G	0,23	0,011	0,002	4,83E-10	23	14387	0,23	-0,030	0,031	3,30E-01	0	4,11E-05
rs1229984*	4:100239319	T/C	0,96	0,151	0,004	<1,00E-300	21	14004	0,06	-0,011	0,055	8,49E-01	0	1,61E-03
rs2165670	4:100286085	G/A	0,11	0,023	0,002	1,67E-22	22	14205	0,91	0,047	0,061	4,37E-01	36,6	1,01E-04
rs13107325*	4:103188709	T/C	0,93	0,028	0,003	1,53E-22	23	14387	0,07	<b>-0,104</b>	<b>0,051</b>	<b>4,04E-02</b>	0	1,01E-04
rs4690727	4:143648579	C/G	0,72	0,011	0,002	2,43E-11	23	14387	0,70	-0,009	0,028	7,63E-01	0	4,74E-05
rs12651313	4:171086393	G/C	0,56	0,009	0,001	3,79E-09	23	14387	0,56	Exclu pour RM				
rs4916723	5:87854395	C/A	0,58	0,010	0,001	1,72E-11	23	14387	0,40	-0,044	0,027	1,06E-01	0	4,81E-05
rs12655091	5:144412335	A/G	0,47	0,008	0,001	1,25E-08	23	14387	0,52	-0,021	0,026	4,13E-01	6,1	3,44E-05
rs55872084	5:155902003	G/T	0,23	0,010	0,002	6,32E-09	23	14387	0,78	0,012	0,031	7,03E-01	0	3,58E-05
rs6460047	7:73042443	T/C	0,21	0,012	0,002	9,69E-11	23	14387	0,81	-0,021	0,041	6,08E-01	26,8	4,45E-05
rs10236149	7:98977515	G/A	0,88	0,013	0,002	1,18E-09	23	14387	0,13	0,032	0,038	4,00E-01	9,7	3,93E-05
rs35034355	7:103840115	A/G	0,48	0,008	0,001	2,87E-08	23	14387	0,49	-0,013	0,026	6,24E-01	0	3,27E-05
rs6951574	7:153489744	T/C	0,46	0,013	0,001	1,58E-19	23	14387	0,53	0,010	0,026	6,99E-01	0	8,68E-05
rs13250583	8:20949917	T/C	0,79	0,010	0,002	4,70E-08	23	14387	0,20	-0,011	0,033	7,34E-01	15,1	3,17E-05
rs1217091	8:64527399	T/C	0,81	0,012	0,002	7,05E-11	23	14387	0,20	<b>0,073</b>	<b>0,033</b>	<b>2,53E-02</b>	0	4,52E-05
rs28601761	8:126500031	C/G	0,42	0,009	0,001	7,17E-10	23	14387	0,42	Exclu pour RM				
rs55932213	9:108755622	A/G	0,74	0,009	0,002	9,55E-09	21	13853	0,30	-0,019	0,030	5,29E-01	13,5	3,50E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs10978550*	9:109345993	C/T	0,79	0,012	0,002	7,15E-11	23	14387	0,20	0,014	0,032	6,64E-01	0	4,52E-05
rs7074871	10:110507806	A/G	0,74	0,009	0,002	1,86E-08	23	14387	0,25	0,009	0,029	7,48E-01	0	3,36E-05
rs17665139	10:125093880	T/C	0,85	0,012	0,002	1,59E-08	23	14387	0,14	-0,007	0,037	8,45E-01	14,3	3,39E-05
rs7950166	11:8642218	T/C	0,36	0,010	0,002	9,89E-11	23	14387	0,60	-0,019	0,027	4,76E-01	13,6	4,44E-05
rs11030084	11:27643725	T/C	0,82	0,011	0,002	1,72E-08	23	14387	0,20	-0,035	0,032	2,82E-01	0	3,38E-05
rs56030824	11:47397353	A/G	0,68	0,012	0,002	1,15E-13	23	14387	0,32	0,006	0,027	8,26E-01	24,9	5,88E-05
rs10750025*	11:113424042	C/T	0,69	0,010	0,002	4,89E-11	23	14387	0,34	-0,004	0,027	8,85E-01	0	4,59E-05
rs4938230	11:116075001	C/A	0,84	0,013	0,002	1,48E-10	14	6683						
rs682011*	11:121544285	T/C	0,56	0,008	0,001	2,22E-08	23	14387	0,46	-0,021	0,026	4,21E-01	0	3,33E-05
rs12795042	11:133658168	C/A	0,38	0,008	0,002	3,25E-08	23	14387	0,58	-0,012	0,036	7,33E-01	31,3	3,25E-05
rs3809162	12:54674235	A/G	0,40	0,009	0,001	1,19E-09	23	14387	0,64	-0,014	0,027	6,00E-01	8,5	3,93E-05
rs10506274	12:81601464	T/G	0,52	0,009	0,001	5,78E-10	23	14387	0,48	0,017	0,025	5,13E-01	19,7	4,08E-05
rs4842786	12:92170791	A/G	0,42	0,009	0,001	2,73E-09	23	14387	0,56	<0,001	0,027	9,99E-01	22,8	3,76E-05
rs500321	13:27124360	T/A	0,26	0,010	0,002	4,92E-09	23	14387	0,28	0,009	0,029	7,70E-01	11,5	3,63E-05
rs1123285	14:57274519	G/C	0,66	0,009	0,002	8,14E-09	23	14387	0,66	-0,041	0,027	1,35E-01	10,4	3,53E-05
rs28929474	14:94844947	T/C	0,98	0,037	0,005	1,34E-11	16	9567						
rs2472297*†	15:75027880	C/T	0,25	0,011	0,002	3,10E-10	23	14387	0,81	-0,032	0,033	3,30E-01	0	4,21E-05
rs12907323	15:86796012	A/G	0,41	0,008	0,001	9,93E-09	23	14387	0,56	0,010	0,026	7,11E-01	2	3,50E-05
rs17177078*	16:24810681	T/C	0,94	0,022	0,003	1,27E-13	23	14387	0,08	-0,027	0,048	5,78E-01	0	5,84E-05
rs378421	16:28754684	A/G	0,60	0,011	0,001	4,83E-14	23	14387	0,38	-0,030	0,027	2,56E-01	8,6	6,05E-05
rs62044525	16:64872590	G/C	0,82	0,012	0,002	1,03E-10	23	14387	0,82	<b>0,079</b>	<b>0,033</b>	<b>1,77E-02</b>	0	4,45E-05
rs1104608	16:73912588	C/G	0,58	0,011	0,001	1,05E-13	11	5990						
rs4548913	17:2209888	A/G	0,37	0,008	0,002	3,11E-08	23	14387	0,60	-0,014	0,027	5,91E-01	9,7	3,25E-05
rs3803800*	17:7462969	A/G	0,79	0,011	0,002	1,50E-10	23	14387	0,20	0,005	0,032	8,82E-01	0	4,36E-05
rs2854334	17:29715500	A/G	0,62	0,009	0,001	7,51E-10	20	13362	0,39	0,035	0,030	2,38E-01	0	4,03E-05
rs10438820	17:78524597	C/T	0,70	0,009	0,002	1,76E-08	23	14387	0,30	0,029	0,028	3,03E-01	6,3	3,37E-05
rs9950000	18:53052169	T/C	0,60	0,009	0,001	9,38E-10	23	14387	0,40	-0,009	0,026	7,41E-01	0	3,97E-05
rs4092465	18:55080437	G/A	0,36	0,008	0,002	4,39E-08			ND dans Courage-PD					
rs281379	19:49214274	G/A	0,51	0,014	0,001	4,91E-21	23	14387	0,54	0,016	0,026	5,43E-01	0	9,41E-05
rs4815364	20:25035711	G/A	0,62	0,009	0,001	1,02E-08	23	14387	0,37	0,044	0,027	1,04E-01	6,3	3,48E-05
rs9607814	22:41946519	A/C	0,80	0,010	0,002	4,31E-08	23	14387	0,21	<b>-0,121</b>	<b>0,032</b>	<b>1,83E-04</b>	4,2	3,32E-05
<b>Consommation de café (par ln(tasses par semaine))</b>														
rs574367	1:177873210	T/G	0,21	0,010	0,002	8,06E-09	23	14387	0,18	<b>-0,139</b>	<b>0,051</b>	<b>6,63E-03</b>	47	3,32E-05
rs10865548	2:631606	G/A	0,83	0,015	0,002	4,46E-15	23	14387	0,80	0,014	0,033	6,77E-01	10,4	6,35E-05
rs1260326†	2:27730940	C/T	0,61	0,014	0,002	2,62E-19	23	14387	0,54	<b>0,069</b>	<b>0,026</b>	<b>8,41E-03</b>	0	9,33E-05
rs4410790	7:17284577	C/T	0,63	0,039	0,002	5,59E-141	23	14387	0,61	-0,009	0,027	7,22E-01	3,6	7,09E-04
rs34060476	7:73037956	G/A	0,13	0,019	0,002	5,06E-18	23	14387	0,11	0,045	0,041	2,72E-01	15,6	8,17E-05
rs1057868	7:75615006	T/C	0,29	0,020	0,002	5,26E-33	23	14387	0,28	0,041	0,028	1,48E-01	0	1,65E-04
rs597045	11:56272114	A/T	0,70	0,011	0,002	6,62E-11	23	14387	0,70	-0,035	0,037	3,42E-01	33,2	5,08E-05
rs1956218	14:33075243	G/A	0,56	0,008	0,002	3,62E-08	23	14387	0,53	-0,027	0,026	2,96E-01	0	3,15E-05
rs2472297*†	15:75027880	T/C	0,26	0,044	0,002	5,19E-155	23	14387	0,19	0,032	0,033	3,30E-01	0	7,45E-04
rs66723169	18:57808978	A/C	0,23	0,015	0,002	9,88E-17	23	14387	0,23	-0,019	0,031	5,47E-01	9,5	7,97E-05
rs2330783	22:24747031	G/T	0,99	0,044	0,006	1,57E-12	18	11562	0,98	0,168	0,119	1,57E-01	4,6	3,83E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
<b>Consommation de produits laitiers (par portion par jour)</b>														
rs4988235	2:136608646	T/C	0,51	0,20	0,029	3,15E-12	23	18199	0,51	<b>0,107</b>	<b>0,043</b>	<b>1,33E-02</b>	24,5	1,75E-02
<b>Indice tabagique (pour 1-unité)</b>														
rs1193237	1:7526486	C/G	0,56	0,008	0,001	2,80E-08	23	14387	0,57	Exclu pour RM				
rs4949465	1:32178489	C/T	0,13	0,012	0,002	1,70E-08	23	14387	0,12	0,002	0,040	9,59E-01	0	3,06E-05
rs549845	1:44076469	G/A	0,30	0,011	0,002	8,30E-14	23	14387	0,33	-0,054	0,028	5,20E-02	23,8	5,34E-05
rs1933270	1:49977965	T/G	0,36	0,009	0,001	1,50E-10	23	14387	0,37	<b>0,057</b>	<b>0,027</b>	<b>3,23E-02</b>	0	3,93E-05
rs7528604	1:66407352	G/A	0,57	0,010	0,001	5,70E-12	23	14387	0,56	-0,002	0,026	9,32E-01	0,4	4,58E-05
rs11210229	1:73860028	A/G	0,38	0,012	0,001	2,00E-16	23	14387	0,45	-0,025	0,026	3,48E-01	17,4	6,48E-05
rs7553348	1:75005067	G/A	0,44	0,010	0,001	5,20E-12	23	14387	0,44	0,009	0,026	7,44E-01	4,8	4,57E-05
rs10922907	1:91193049	A/T	0,45	0,010	0,001	3,00E-13	23	14387	0,48	Exclu pour RM				
rs1931263	1:96175101	T/G	0,49	0,008	0,001	4,00E-08	23	14387	0,50	-0,026	0,026	3,16E-01	2,8	2,89E-05
rs7519626	1:99514554	C/T	0,32	0,008	0,001	1,20E-08	23	14387	0,36	0,005	0,028	8,64E-01	12	3,10E-05
rs9435340	1:107593201	T/A	0,34	0,008	0,001	1,20E-08	23	14387	0,35	0,013	0,028	6,37E-01	0	3,15E-05
rs10918701	1:162090536	G/A	0,37	0,008	0,001	2,10E-08	23	14387	0,40	-0,017	0,026	5,25E-01	17	3,01E-05
rs2867112	2:651349	T/G	0,83	0,015	0,002	4,80E-15	23	14387	0,82	0,015	0,034	6,59E-01	5,9	6,03E-05
rs6741228	2:22548774	T/C	0,43	0,008	0,001	1,60E-08	23	14387	0,44	-0,015	0,026	5,56E-01	10,9	3,09E-05
rs62135536	2:44326028	C/T	0,97	0,024	0,004	8,00E-10	18	13065	0,97	-0,006	0,086	9,49E-01	13,6	3,64E-05
rs7569203	2:45154418	C/A	0,31	0,011	0,002	7,40E-13	23	14387	0,32	0,058	0,035	9,40E-02	27,7	4,96E-05
rs13016665	2:57995348	A/C	0,42	0,008	0,001	1,80E-09	23	14387	0,42	0,041	0,027	1,19E-01	0	3,52E-05
rs4671357*	2:60136176	C/T	0,48	0,009	0,001	1,10E-11	23	14386	0,47	-0,018	0,026	4,82E-01	0	4,45E-05
rs359243	2:60475509	C/T	0,61	0,009	0,001	9,50E-10	23	14387	0,57	-0,013	0,035	7,03E-01	32,1	3,63E-05
rs2678670	2:104469564	A/T	0,49	0,009	0,001	3,10E-10	23	14387	0,50	Exclu pour RM				
rs62155874	2:105973094	G/A	0,13	0,017	0,002	5,20E-16	23	14387	0,12	-0,023	0,039	5,63E-01	0	6,32E-05
rs3811038	2:113240183	C/T	0,28	0,010	0,002	8,90E-10	23	14387	0,28	-0,004	0,029	8,90E-01	9,1	3,64E-05
rs2890772	2:146175106	T/G	0,59	0,014	0,001	2,10E-22	23	14387	0,55	0,009	0,026	7,20E-01	0	9,10E-05
rs62175972	2:161362830	T/C	0,97	0,022	0,004	1,70E-08	23	14387	0,96	0,050	0,069	4,66E-01	0	3,11E-05
rs3769949	2:166199284	A/T	0,47	0,008	0,001	2,50E-09	23	14387	0,47	Exclu pour RM				
rs13009008	2:174043233	A/G	0,33	0,009	0,001	4,60E-09	23	14387	0,35	0,045	0,027	9,27E-02	0	3,28E-05
rs4473348	2:182073742	T/A	0,75	0,010	0,002	6,40E-11	23	14387	0,76	-0,037	0,030	2,21E-01	13,6	4,08E-05
rs12623702	2:202885506	G/A	0,39	0,010	0,001	7,70E-12	23	14387	0,37	-0,048	0,027	6,88E-02	0	4,53E-05
rs6779302	3:16859710	T/G	0,37	0,009	0,001	1,20E-09	23	14387	0,35	0,041	0,027	1,25E-01	0	3,56E-05
rs6778080*	3:49317338	T/C	0,27	0,011	0,002	1,30E-12	23	14387	0,27	-0,018	0,030	5,39E-01	2,8	4,84E-05
rs775758	3:77582005	A/T	0,43	0,008	0,001	1,10E-08	23	14387	0,43	Exclu pour RM				
rs421983	3:84892866	T/C	0,52	0,009	0,001	3,30E-10	23	14387	0,50	0,004	0,025	8,64E-01	14,2	3,79E-05
rs326341	3:107811142	G/A	0,52	0,009	0,001	1,20E-11	23	14387	0,55	-0,012	0,026	6,48E-01	0	4,44E-05
rs73220544	3:131074511	C/A	0,16	0,011	0,002	1,50E-08	21	13998	0,18	-0,062	0,037	9,73E-02	0	3,11E-05
rs9842947	3:157412246	T/C	0,67	0,009	0,001	3,10E-09	23	14387	0,70	0,033	0,029	2,51E-01	0	3,38E-05
rs624833*	4:2881256	T/G	0,69	0,009	0,002	6,60E-10	23	14387	0,69	<b>-0,076</b>	<b>0,031</b>	<b>1,30E-02</b>	10,7	3,66E-05
rs61796681	4:23678196	T/A	0,09	0,013	0,002	4,20E-08	23	14387	0,07	0,025	0,049	6,17E-01	6,7	2,88E-05
rs317021	4:35418368	A/T	0,19	0,012	0,002	1,10E-10	23	14387	0,16	0,030	0,035	3,96E-01	15,1	4,05E-05
rs72678864	4:112422145	G/A	0,83	0,012	0,002	1,60E-11	23	14387	0,85	0,025	0,037	4,88E-01	0	4,36E-05
rs17576594	4:147952241	G/A	0,72	0,011	0,002	1,70E-12	23	14387	0,74	-0,044	0,029	1,27E-01	0	4,80E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD						R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES	P-valeur		P (%)	
rs11948770	5:13246336	C/T	0,23	0,010	0,002	4,90E-10	23	14387	0,23	-0,045	0,030	1,38E-01	23,6	3,73E-05	
rs71627581	5:43161351	G/A	0,89	0,013	0,002	1,60E-09	15	8384	Exclu pour RM						
rs10052591	5:50812738	T/C	0,57	0,008	0,001	2,10E-09	23	14387	0,57	0,026	0,026	3,10E-01	0	3,45E-05	
rs2080870	5:60388313	A/T	0,26	0,009	0,002	4,90E-08	23	14387	0,25	<b>0,062</b>	<b>0,030</b>	<b>3,68E-02</b>	0	2,85E-05	
rs4571506*	5:87756918	C/T	0,54	0,008	0,001	1,50E-08	23	14385	0,51	<b>-0,053</b>	<b>0,026</b>	<b>4,10E-02</b>	0	3,08E-05	
rs4957528	5:106420589	C/A	0,79	0,010	0,002	4,20E-09	10	5308	Exclu pour RM						
rs329120*	5:133861756	C/T	0,58	0,010	0,001	6,30E-12	23	14387	0,57	-0,045	0,026	8,41E-02	0	4,54E-05	
rs986391	5:166993972	G/A	0,37	0,011	0,001	9,40E-15	23	14387	0,38	-0,020	0,027	4,73E-01	0	5,76E-05	
rs13153393	5:167604213	G/A	0,12	0,014	0,002	2,50E-10	23	14387	0,11	0,054	0,041	1,88E-01	10,7	3,88E-05	
rs245774	5:170530930	G/A	0,73	0,009	0,002	7,40E-09	23	14387	0,71	-0,053	0,029	6,81E-02	0	3,22E-05	
rs6935954	6:26255451	A/G	0,42	0,010	0,001	8,20E-12	23	14387	0,39	0,028	0,033	4,01E-01	25,5	4,48E-05	
rs2254710	6:37477000	C/A	0,24	0,009	0,002	3,50E-08	23	14387	0,23	0,028	0,042	5,05E-01	33,1	2,92E-05	
rs2894808	6:52861990	A/T	0,08	0,015	0,003	3,50E-09	23	14387	0,10	0,007	0,044	8,70E-01	0	3,36E-05	
rs12202536	6:67475273	G/A	0,49	0,008	0,001	2,80E-09	23	14387	0,46	<b>-0,068</b>	<b>0,026</b>	<b>8,41E-03</b>	20,2	3,39E-05	
rs7766610	6:111707821	C/A	0,18	0,013	0,002	2,20E-12	23	14387	0,19	-0,058	0,043	1,84E-01	29,6	4,73E-05	
rs1922018	7:3560401	C/T	0,36	0,010	0,001	3,00E-12	23	14387	0,35	-0,014	0,027	6,11E-01	0	4,66E-05	
rs10226228	7:32315613	G/A	0,37	0,011	0,001	2,00E-15	23	14387	0,36	-0,034	0,027	2,04E-01	0	6,07E-05	
rs11768481	7:96629103	C/A	0,67	0,009	0,001	9,90E-10	5	3107	Exclu pour RM						
rs6962772	7:99081730	A/G	0,85	0,011	0,002	7,80E-09	23	14387	0,85	-0,012	0,036	7,28E-01	0	3,20E-05	
rs10282292*	7:111092478	C/T	0,36	0,009	0,001	5,90E-10	23	14386	0,37	0,019	0,027	4,73E-01	0	3,71E-05	
rs2401924	7:115057862	G/C	0,50	0,011	0,001	2,70E-14	23	14387	0,51	Exclu pour RM					
rs7807019	7:117543063	G/A	0,46	0,010	0,001	6,70E-14	23	14387	0,45	0,020	0,026	4,32E-01	5,5	5,39E-05	
rs6957896*	7:132309592	T/C	0,50	0,008	0,001	4,50E-08	22	13529	0,50	-0,039	0,035	2,67E-01	32	2,88E-05	
rs4731925	7:132664757	T/C	0,68	0,008	0,001	2,60E-08	23	14387	0,69	-0,035	0,028	2,06E-01	0	2,97E-05	
rs35169606	8:9604066	T/G	0,61	0,009	0,001	1,20E-09	16	9769	Exclu pour RM						
rs11783093	8:27425349	C/T	0,84	0,016	0,002	1,20E-16	23	14387	0,84	-0,021	0,035	5,46E-01	21,5	6,67E-05	
rs2062882*	8:91839576	A/G	0,41	0,008	0,001	1,10E-08	23	14387	0,43	-0,022	0,026	3,87E-01	0	3,19E-05	
rs72674867	8:95578201	A/T	0,76	0,009	0,002	3,80E-08	23	14387	0,73	0,015	0,029	6,04E-01	15,3	2,91E-05	
rs4543592	9:3014254	C/T	0,48	0,009	0,001	4,50E-10	23	14387	0,48	-0,026	0,026	3,25E-01	17,6	3,75E-05	
rs7039819	9:82430418	G/A	0,43	0,009	0,001	5,10E-10	23	14387	0,42	-0,009	0,027	7,52E-01	0	3,73E-05	
rs1246265	9:86761745	C/T	0,70	0,009	0,002	4,20E-09	23	14387	0,69	-0,020	0,035	5,77E-01	26,2	3,33E-05	
rs1221148	9:122046875	C/G	0,59	0,009	0,001	7,30E-11	23	14387	0,61	0,026	0,027	3,38E-01	0	4,07E-05	
rs13296519	9:128471924	T/G	0,39	0,010	0,001	8,10E-12	23	14387	0,39	-0,024	0,027	3,56E-01	10	4,49E-05	
rs113382419	9:136463019	A/C	0,11	0,028	0,002	3,00E-37	23	14387	0,10	-0,017	0,044	6,92E-01	0	1,57E-04	
rs11255908	10:8802912	G/T	0,26	0,010	0,002	2,30E-10	23	14387	0,26	-0,015	0,029	6,13E-01	0	3,87E-05	
rs2675638*	10:63576286	G/A	0,58	0,008	0,001	1,30E-09	23	14385	0,61	-0,021	0,026	4,22E-01	0	3,52E-05	
rs10823968	10:74738269	A/T	0,63	0,008	0,001	2,10E-08	23	14387	0,65	0,009	0,027	7,29E-01	3,1	3,08E-05	
rs17553262‡	10:92912773	C/A	0,12	0,013	0,002	5,30E-09	9	4488	Exclu pour RM						
rs7077678	10:104438565	C/T	0,62	0,009	0,001	2,60E-09	23	14387	0,62	<0,001	0,026	9,93E-01	0	3,43E-05	
rs12244388	10:104640052	A/G	0,34	0,013	0,001	1,40E-19	23	14387	0,37	<b>-0,055</b>	<b>0,026</b>	<b>3,57E-02</b>	0	7,87E-05	
rs3896224*	10:106467853	A/G	0,59	0,010	0,001	1,10E-11	23	14387	0,54	-0,008	0,026	7,52E-01	0	4,50E-05	
rs34866095	11:16377356	G/A	0,31	0,009	0,002	1,20E-08	23	14387	0,33	-0,044	0,028	1,11E-01	12,6	3,16E-05	
rs75742406	11:17070365	G/A	0,74	0,010	0,002	1,30E-09	23	14387	0,77	-0,024	0,039	5,50E-01	29,7	3,57E-05	
rs17309874	11:27667236	A/G	0,26	0,011	0,002	9,70E-13	23	14387	0,22	-0,037	0,031	2,33E-01	0	4,90E-05	

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs4391802	11:28674592	A/G	0,71	0,010	0,002	1,40E-11	23	14387	0,71	<b>0,057</b>	<b>0,029</b>	<b>4,64E-02</b>	0	4,41E-05
rs112282219	11:46632809	A/G	0,04	0,023	0,004	3,80E-11	22	14205	0,04	0,023	0,069	7,38E-01	0	4,23E-05
rs9919670	11:112877304	A/G	0,39	0,015	0,001	7,60E-27	23	14387	0,39	-0,013	0,026	6,26E-01	0	1,10E-04
rs74086911	12:50015942	G/A	0,93	0,015	0,003	2,10E-08	23	14387	0,93	-0,045	0,050	3,73E-01	0	3,02E-05
rs7297175	12:56473808	C/T	0,57	0,008	0,001	6,60E-09	23	14387	0,58	0,011	0,027	6,96E-01	0	3,23E-05
rs10879871	12:75380511	G/T	0,66	0,010	0,001	5,00E-11	23	14387	0,60	-0,012	0,027	6,69E-01	0	4,14E-05
rs12831617	12:84758368	T/C	0,24	0,009	0,002	1,90E-08	23	14387	0,25	0,023	0,029	4,42E-01	0	3,04E-05
rs6562474	13:67332812	C/G	0,65	0,008	0,001	1,00E-08	23	14387	0,65	-0,004	0,027	8,86E-01	0	3,18E-05
rs7333559	13:100546450	G/A	0,21	0,011	0,002	3,20E-10	21	13839	0,24	-0,034	0,033	2,96E-01	7,9	3,85E-05
rs860326	14:57342912	C/T	0,43	0,008	0,001	2,70E-09	23	14387	0,42	0,011	0,026	6,83E-01	18	3,40E-05
rs7155595	14:77502546	C/A	0,33	0,009	0,001	2,50E-09	23	14387	0,32	-0,012	0,028	6,75E-01	0	3,44E-05
rs3742365	14:104198251	C/T	0,40	0,011	0,001	2,50E-14	23	14387	0,37	0,001	0,027	9,77E-01	0	5,61E-05
rs35175834	15:47680815	A/G	0,21	0,016	0,002	4,60E-22	23	14387	0,22	-0,043	0,031	1,62E-01	10,2	8,98E-05
rs28485305	15:74044197	C/T	0,63	0,008	0,001	2,60E-08	23	14387	0,60	0,015	0,026	5,61E-01	0	2,98E-05
rs8042849	15:78817929	C/T	0,34	0,019	0,001	1,80E-39	23	14387	0,39	-0,019	0,027	4,81E-01	0	1,66E-04
rs8042134	15:97514404	G/T	0,46	0,010	0,001	1,30E-12	23	14387	0,44	0,047	0,026	7,40E-02	0	4,91E-05
rs6598539	15:99204483	C/T	0,51	0,008	0,001	4,50E-09	23	14387	0,49	-0,019	0,026	4,64E-01	23,9	3,32E-05
rs11861214	16:746611	G/T	0,78	0,009	0,002	2,00E-08	22	14161	0,79	0,046	0,032	1,49E-01	17,8	3,03E-05
rs12708665	16:24728227	G/A	0,72	0,009	0,002	3,50E-09	23	14387	0,68	-0,013	0,028	6,36E-01	0	3,36E-05
rs57611503	16:31165795	G/A	0,48	0,008	0,001	4,00E-08	20	13192	0,46	<b>-0,100</b>	<b>0,029</b>	<b>4,95E-04</b>	12,5	3,00E-05
rs889398	16:69556715	C/T	0,59	0,009	0,001	6,30E-11	18	10342	0,59	0,013	0,048	7,86E-01	45,4	4,14E-05
rs60952428	16:75640521	T/C	0,91	0,013	0,002	3,00E-08	14	6978	Exclu pour RM					
rs1050847	16:87443734	C/T	0,43	0,008	0,001	1,40E-08	23	14387	0,49	-0,013	0,026	6,21E-01	11,3	3,11E-05
rs369230	16:89645437	T/G	0,69	0,009	0,002	1,80E-09	22	14161	0,74	-0,043	0,030	1,55E-01	3	3,52E-05
rs8614	17:27588806	A/C	0,18	0,011	0,002	1,80E-10	22	13821	0,17	<b>0,084</b>	<b>0,037</b>	<b>2,24E-02</b>	0	3,92E-05
rs732083	17:37834367	G/A	0,33	0,008	0,001	1,50E-08	23	14387	0,36	-0,028	0,028	3,23E-01	15,4	3,10E-05
rs9904288	17:47031973	T/C	0,71	0,008	0,002	3,10E-08	23	14387	0,71	-0,018	0,028	5,38E-01	0	2,94E-05
rs67596067	17:50333733	A/G	0,35	0,009	0,001	1,20E-09	23	14387	0,33	0,009	0,027	7,47E-01	0	3,59E-05
rs12967855	18:35138245	A/G	0,33	0,008	0,001	3,10E-08	23	14387	0,35	-0,040	0,028	1,52E-01	1,3	2,97E-05
rs62098013	18:50863861	A/G	0,36	0,009	0,001	4,10E-09	23	14387	0,36	0,043	0,027	1,14E-01	23,6	3,38E-05
rs71367545	18:77576337	A/G	0,21	0,010	0,002	1,40E-09	23	14387	0,17	0,023	0,034	4,98E-01	0	3,53E-05
rs76608582	19:4474725	C/A	0,95	0,022	0,003	3,20E-10	ND dans Courage-PD							
rs35343344	19:18471610	C/A	0,73	0,009	0,002	8,80E-09	23	14387	0,75	0,056	0,031	7,27E-02	0	3,30E-05
rs4814873	20:19616429	C/T	0,77	0,010	0,002	2,90E-09	23	14387	0,75	-0,013	0,030	6,68E-01	0	3,38E-05
rs6119897	20:31145415	A/G	0,24	0,013	0,002	3,60E-15	23	14387	0,21	-0,018	0,032	5,89E-01	0	5,95E-05
rs12481282	20:44761377	C/G	0,28	0,009	0,002	7,80E-09	23	14387	0,26	-0,020	0,030	5,15E-01	0	3,21E-05
rs348809	20:59032097	G/A	0,65	0,008	0,001	1,30E-08	23	14387	0,62	-0,012	0,027	6,62E-01	0	3,11E-05
rs6011779	20:61984317	C/T	0,19	0,019	0,002	2,30E-27	22	14161	0,22	-0,017	0,032	6,00E-01	0	1,13E-04
rs147412694	21:40702786	A/G	0,15	0,012	0,002	2,90E-09	23	14387	0,14	-0,024	0,038	5,22E-01	0	3,41E-05
rs2838834	21:46665208	T/C	0,30	0,009	0,002	6,30E-10	23	14387	0,29	0,016	0,028	5,61E-01	19,7	3,69E-05
rs136233	22:31212410	G/A	0,19	0,010	0,002	1,80E-08	23	14387	0,19	-0,037	0,032	2,50E-01	0	3,06E-05
rs202645	22:41798520	G/A	0,80	0,010	0,002	3,90E-09	23	14387	0,77	<b>0,122</b>	<b>0,032</b>	<b>1,47E-04</b>	3,5	3,34E-05



SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>			
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)	
<b>Initiation du tabagisme (pour 1-DS de la prévalence du tabagisme)</b>															
rs12130857	1:7791461	G/A	0,68	0,018	0,003	3,65E-11	23	14387	0,69	-0,027	0,028	3,34E-01	0	1,42E-04	
rs3820277	1:18436657	G/T	0,47	0,019	0,003	1,57E-13	23	14387	0,50	-0,032	0,037	3,90E-01	42,3	1,77E-04	
rs1889571	1:32195819	G/T	0,13	0,022	0,004	4,19E-09	23	14387	0,12	0,010	0,040	8,13E-01	0	1,12E-04	
rs10914684	1:33795572	G/A	0,68	0,016	0,003	6,32E-09	23	14387	0,66	-0,027	0,027	3,16E-01	9,1	1,09E-04	
rs951740	1:44011737	A/G	0,62	0,030	0,003	3,82E-29	23	14387	0,61	-0,041	0,026	1,24E-01	5,5	4,09E-04	
rs12022778	1:50603995	C/A	0,20	0,027	0,003	3,18E-17	23	14387	0,18	0,060	0,033	6,97E-02	5	2,32E-04	
rs4912332	1:58815243	T/C	0,49	0,014	0,003	2,94E-08	23	14387	0,47	0,028	0,026	2,82E-01	0	9,97E-05	
rs80054503	1:72900406	T/C	0,88	0,024	0,004	3,10E-09	ND dans Courage-PD								
rs10789369	1:73824909	A/G	0,38	0,023	0,003	3,39E-19	23	14387	0,43	-0,041	0,026	1,21E-01	12,5	2,60E-04	
rs1514176	1:74991596	G/A	0,42	0,019	0,003	7,67E-14	23	14387	0,42	0,007	0,026	8,02E-01	16,3	1,81E-04	
rs11162019	1:87913176	C/T	0,64	0,015	0,003	5,06E-09	23	14387	0,65	-0,026	0,027	3,35E-01	10,5	1,11E-04	
rs1008078	1:91189731	T/C	0,40	0,023	0,003	1,63E-18	23	14387	0,40	-0,025	0,040	5,27E-01	48,6	2,50E-04	
rs12027999	1:154206358	T/C	0,88	0,024	0,004	5,33E-10	23	14387	0,89	0,001	0,042	9,77E-01	0	1,25E-04	
rs45444697	1:155034632	G/C	0,21	0,020	0,003	2,72E-10	23	14387	0,20	-0,019	0,033	5,69E-01	21,8	1,30E-04	
rs2901785	1:174104743	G/A	0,55	0,017	0,003	1,47E-11	23	14387	0,54	-0,008	0,026	7,60E-01	10,4	1,48E-04	
rs147052174	1:179783167	T/G	0,02	0,062	0,010	2,30E-10	13	7882	Exclu pour RM						
rs35656245	1:190957480	A/G	0,28	0,016	0,003	2,23E-08	23	14387	0,29	-0,003	0,028	9,14E-01	0	1,02E-04	
rs12739243	1:210302043	T/C	0,78	0,021	0,003	4,45E-12	23	14387	0,78	0,017	0,031	5,70E-01	0	1,56E-04	
rs876793	1:237852083	T/C	0,65	0,018	0,003	5,69E-11	23	14387	0,66	0,051	0,028	6,89E-02	17	1,46E-04	
rs6731872	2:624205	G/T	0,83	0,032	0,003	5,35E-21	23	14387	0,80	0,016	0,033	6,34E-01	0	2,87E-04	
rs1022376	2:22067213	T/C	0,48	0,015	0,003	1,66E-08	23	14387	0,51	0,002	0,026	9,33E-01	0	1,09E-04	
rs61533748	2:22582968	C/T	0,38	0,017	0,003	2,82E-11	23	14387	0,37	-0,012	0,027	6,58E-01	8	1,44E-04	
rs2710634	2:32808804	T/C	0,48	0,018	0,003	3,36E-12	23	14387	0,51	-0,039	0,026	1,31E-01	0	1,57E-04	
rs7598402	2:50735943	C/G	0,51	0,015	0,003	7,38E-09	23	14387	0,50	Exclu pour RM					
rs10490159	2:51341259	T/C	0,39	0,017	0,003	3,86E-11	23	14387	0,39	-0,027	0,026	3,04E-01	0	1,42E-04	
rs359247	2:60477052	T/A	0,64	0,022	0,003	9,89E-17	23	14387	0,61	-0,017	0,027	5,36E-01	24,7	2,24E-04	
rs12714017	2:80999398	C/T	0,51	0,015	0,003	3,65E-09	23	14387	0,52	0,011	0,026	6,71E-01	0	1,18E-04	
rs13392222	2:100672408	A/C	0,86	0,023	0,004	1,93E-10	23	14387	0,87	0,012	0,039	7,53E-01	0	1,31E-04	
rs1901477	2:104126983	G/A	0,51	0,030	0,003	2,07E-31	23	14387	0,52	0,024	0,038	5,33E-01	45,5	4,63E-04	
rs3811038	2:113240183	C/T	0,28	0,019	0,003	1,58E-11	23	14387	0,28	-0,004	0,029	8,90E-01	9,1	1,47E-04	
rs34399632	2:137571174	G/A	0,23	0,019	0,003	1,46E-10	23	14387	0,17	-0,035	0,044	4,30E-01	26,8	1,33E-04	
rs6756212	2:146140132	C/T	0,47	0,034	0,003	3,49E-40	23	14387	0,46	-0,023	0,026	3,72E-01	3,4	5,71E-04	
rs16826827	2:147825689	T/C	0,88	0,022	0,004	9,17E-09	23	14387	0,89	-0,041	0,040	3,08E-01	0	1,07E-04	
rs1445649	2:155682556	C/T	0,54	0,021	0,003	8,48E-16	23	14387	0,54	-0,023	0,026	3,58E-01	0	2,10E-04	
rs12474587	2:162802993	T/G	0,43	0,024	0,003	4,83E-21	23	14387	0,40	0,043	0,027	1,08E-01	5	2,88E-04	
rs13007361	2:166250244	A/G	0,21	0,018	0,003	2,29E-08	23	14387	0,21	0,014	0,031	6,52E-01	9,7	1,01E-04	
rs6750529	2:182027603	T/C	0,74	0,020	0,003	9,26E-12	23	14387	0,75	-0,025	0,030	3,96E-01	10,5	1,51E-04	
rs17229285	2:199523122	C/T	0,50	0,015	0,003	1,27E-09	23	14387	0,52	0,013	0,026	6,11E-01	0	1,20E-04	
rs62193862	2:202843875	A/G	0,10	0,024	0,004	1,99E-08	12	6492	Exclu pour RM						
rs4674993	2:226332033	A/G	0,80	0,024	0,003	4,85E-14	23	14387	0,80	-0,006	0,044	8,84E-01	33,7	1,84E-04	
rs11713899	3:2365026	C/A	0,17	0,019	0,003	3,15E-08	23	14387	0,17	-0,032	0,034	3,49E-01	0	9,93E-05	
rs748832	3:16851202	G/A	0,37	0,017	0,003	6,60E-11	23	14387	0,34	0,051	0,027	5,61E-02	0	1,38E-04	
rs2526390	3:50192760	T/C	0,33	0,020	0,003	3,62E-14	23	14387	0,33	-0,007	0,027	7,88E-01	0	1,86E-04	

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs221988	3:64234307	A/C	0,62	0,015	0,003	1,43E-08	23	14387	0,62	0,024	0,027	3,90E-01	0	1,05E-04
rs11128203	3:71064431	A/T	0,53	0,020	0,003	1,29E-15	10	4792				Exclu pour RM		
rs62246017	3:71483084	G/A	0,68	0,016	0,003	3,03E-09	23	14387	0,67	-0,045	0,029	1,18E-01	7,9	1,14E-04
rs12633090	3:83241365	G/C	0,82	0,023	0,003	3,16E-12	23	14387	0,80	0,065	0,043	1,31E-01	31,5	1,58E-04
rs1549979	3:85460131	C/T	0,38	0,025	0,003	8,80E-21	23	14387	0,39	0,019	0,026	4,69E-01	0	2,85E-04
rs6437769	3:107997514	T/C	0,58	0,014	0,003	3,74E-08	23	14387	0,59	0,024	0,026	3,54E-01	12,9	9,84E-05
rs9288999	3:114147927	A/G	0,74	0,017	0,003	1,50E-09	23	14387	0,73	-0,043	0,029	1,47E-01	0	1,18E-04
rs6438436	3:117822149	T/C	0,82	0,025	0,003	5,33E-14	23	14387	0,82	0,058	0,035	9,38E-02	16,4	1,84E-04
rs9826984	3:131945722	G/A	0,46	0,014	0,003	3,87E-08	23	14387	0,44	0,017	0,026	5,24E-01	0,3	9,80E-05
rs2279829	3:147106319	C/T	0,78	0,017	0,003	2,05E-08	23	14387	0,80	0,024	0,033	4,57E-01	0	1,02E-04
rs2319545	3:147719648	A/C	0,15	0,023	0,004	8,30E-11	23	14387	0,13	0,017	0,052	7,45E-01	34,6	1,37E-04
rs1714521	3:158284861	A/C	0,59	0,016	0,003	3,07E-10	23	14387	0,61	-0,007	0,026	8,01E-01	22,4	1,29E-04
rs1449012	3:159048333	C/T	0,54	0,015	0,003	1,77E-09	23	14387	0,53	-0,010	0,036	7,82E-01	37,8	1,18E-04
rs1187820	3:173072584	C/T	0,56	0,014	0,003	2,69E-08	23	14387	0,57	0,015	0,038	6,84E-01	34,4	1,00E-04
rs7631379	3:181409057	C/T	0,21	0,021	0,003	3,94E-11	23	14387	0,19	-0,059	0,047	2,12E-01	36,2	1,42E-04
rs4140932	4:15458598	T/A	0,57	0,014	0,003	4,89E-08	23	14387	0,57			Exclu pour RM		
rs59537158	4:28246049	T/C	0,21	0,022	0,003	4,62E-13	23	14387	0,20	-0,001	0,033	9,73E-01	12,1	1,70E-04
rs58400863	4:31184484	G/A	0,65	0,020	0,003	4,89E-14	23	14387	0,63	0,018	0,027	5,09E-01	3,3	1,84E-04
rs112725451	4:68017710	T/C	0,17	0,026	0,003	1,65E-14	23	14387	0,18	0,010	0,033	7,69E-01	0	1,91E-04
rs1160685	4:94052854	G/C	0,45	0,015	0,003	2,31E-09	23	14387	0,49			Exclu pour RM		
rs3934797	4:112467612	G/A	0,82	0,021	0,003	1,12E-10	23	14387	0,83	0,015	0,035	6,77E-01	18,4	1,35E-04
rs71602617	4:136406155	C/T	0,78	0,018	0,003	2,10E-08	23	14387	0,80	-0,010	0,032	7,58E-01	0	1,07E-04
rs7696257	4:137474783	A/G	0,37	0,015	0,003	6,78E-09	23	14387	0,35	-0,006	0,027	8,13E-01	7	1,09E-04
rs1116690	4:143510148	G/A	0,74	0,016	0,003	2,16E-08	21	13928	0,71	-0,020	0,030	5,05E-01	0	1,02E-04
rs13110073	4:147797913	T/C	0,60	0,025	0,003	3,24E-21	23	14387	0,62	<b>-0,055</b>	<b>0,026</b>	<b>3,61E-02</b>	0	2,90E-04
rs62340589	4:176875795	C/G	0,20	0,017	0,003	4,31E-08	23	14387	0,19	-0,002	0,033	9,48E-01	0	9,74E-05
rs12517438	5:30842054	G/T	0,54	0,015	0,003	1,89E-09	23	14387	0,52	0,005	0,026	8,46E-01	0	1,17E-04
rs35375873	5:43190647	G/C	0,89	0,027	0,004	3,29E-11	15	8384				Exclu pour RM		
rs71592686	5:60121271	C/T	0,27	0,021	0,003	3,85E-13	23	14387	0,26	0,055	0,029	5,69E-02	19,2	1,71E-04
rs6874731	5:80263865	G/T	0,48	0,015	0,003	1,83E-09	23	14387	0,47	-0,002	0,026	9,45E-01	0	1,17E-04
rs6452785	5:87685500	C/T	0,53	0,027	0,003	4,69E-26	23	14387	0,51	-0,044	0,026	8,56E-02	0	3,60E-04
rs42417	5:94198290	T/C	0,69	0,017	0,003	8,27E-10	23	14387	0,70	<b>-0,079</b>	<b>0,037</b>	<b>3,33E-02</b>	29	1,22E-04
rs72780746	5:103929588	T/C	0,83	0,026	0,003	2,05E-14	23	14387	0,81	<b>-0,071</b>	<b>0,033</b>	<b>2,97E-02</b>	6,7	1,90E-04
rs329124	5:133865452	A/G	0,57	0,016	0,003	1,96E-10	23	14387	0,57	-0,042	0,026	1,01E-01	0	1,31E-04
rs1385108	5:154839646	T/C	0,24	0,019	0,003	3,84E-10	23	14387	0,22	-0,017	0,031	5,71E-01	0	1,27E-04
rs6890961	5:166778503	C/T	0,38	0,019	0,003	2,13E-13	23	14387	0,40	-0,038	0,028	1,68E-01	0	1,75E-04
rs4044321	5:166989513	A/G	0,36	0,023	0,003	1,75E-17	23	14387	0,37	-0,016	0,028	5,63E-01	0	2,35E-04
rs2173019	5:167614971	A/T	0,18	0,028	0,003	2,98E-17	23	14387	0,17	0,051	0,034	1,37E-01	0	2,32E-04
rs1150668	6:28129789	T/G	0,58	0,019	0,003	8,54E-13	23	14387	0,59	0,020	0,027	4,68E-01	0	1,67E-04
rs3218116	6:41901763	C/T	0,74	0,020	0,003	1,05E-11	23	14387	0,77	-0,010	0,030	7,49E-01	0	1,50E-04
rs160631	6:52895230	T/G	0,27	0,017	0,003	1,87E-09	23	14387	0,28	0,042	0,029	1,47E-01	0	1,17E-04
rs7743165	6:67521222	G/T	0,50	0,019	0,003	4,15E-14	23	14387	0,47	-0,060	0,034	8,30E-02	32,5	1,85E-04
rs10945141	6:69470709	A/G	0,26	0,018	0,003	3,59E-10	23	14387	0,26	0,001	0,029	9,68E-01	0	1,28E-04
rs17554906	6:92226609	C/G	0,44	0,014	0,003	3,14E-08	23	14387	0,42			Exclu pour RM		

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs6568832	6:97702876	A/G	0,75	0,019	0,003	1,74E-10	23	14387	0,74	0,023	0,039	5,47E-01	28,9	1,32E-04
rs12195240	6:98636905	A/G	0,28	0,025	0,003	1,08E-18	23	14387	0,30	-0,041	0,028	1,39E-01	0	2,53E-04
rs6936160	6:100347745	T/C	0,70	0,020	0,003	4,20E-13	23	14387	0,69	0,018	0,028	5,17E-01	0	1,70E-04
rs118202	6:111658371	G/T	0,19	0,037	0,003	1,90E-29	23	14387	0,19	-0,060	0,043	1,63E-01	29,2	4,12E-04
rs1737329	6:163807748	G/C	0,74	0,017	0,003	5,08E-09	23	14387	0,73	-0,014	0,041	7,41E-01	36,1	1,11E-04
rs6948707	7:1870794	G/T	0,42	0,024	0,003	4,24E-21	23	14387	0,41	<0,001	0,026	9,93E-01	11	2,89E-04
rs7809303	7:69484366	G/A	0,68	0,021	0,003	3,48E-15	23	14387	0,70	-0,053	0,027	5,14E-02	0	2,01E-04
rs1030015*	7:78139581	T/G	0,52	0,014	0,003	2,15E-08	23	14387	0,52	0,009	0,031	7,75E-01	23,1	1,02E-04
rs4727189	7:88442568	C/T	0,34	0,015	0,003	3,00E-08	23	14387	0,36	0,031	0,027	2,40E-01	0	9,97E-05
rs11768481	7:96629103	C/A	0,66	0,019	0,003	5,23E-12	5	3107						Exclu pour RM
rs13437771	7:99071478	A/G	0,84	0,027	0,004	1,39E-14	23	14387	0,85	-0,012	0,036	7,27E-01	0	1,93E-04
rs10233018	7:117523709	G/A	0,52	0,025	0,003	4,77E-22	23	14387	0,50	0,014	0,026	5,76E-01	0	3,03E-04
rs10953957	7:121954709	A/G	0,39	0,014	0,003	3,66E-08	23	14387	0,39	0,036	0,027	1,77E-01	10,3	9,84E-05
rs77283305	7:132593831	G/A	0,69	0,015	0,003	3,91E-08	23	14387	0,70	-0,037	0,028	1,78E-01	0	9,80E-05
rs10279261	7:133589846	G/A	0,38	0,019	0,003	6,05E-13	23	14387	0,39	-0,010	0,027	7,05E-01	0	1,68E-04
rs4326350	8:10763655	C/G	0,51	0,018	0,003	5,16E-12	23	14387	0,53					Exclu pour RM
rs11783093	8:27425349	C/T	0,84	0,047	0,003	2,07E-41	23	14387	0,84	-0,021	0,035	5,46E-01	21,5	5,91E-04
rs7836565	8:52569449	C/T	0,28	0,016	0,003	4,36E-08	23	14387	0,29	<b>0,060</b>	<b>0,029</b>	<b>3,85E-02</b>	0	9,74E-05
rs13261666	8:59814666	G/T	0,48	0,020	0,003	4,36E-15	23	14387	0,48	-0,019	0,026	4,64E-01	0	2,00E-04
rs3850736	8:64912021	G/C	0,47	0,019	0,003	6,43E-14	23	14387	0,46					Exclu pour RM
rs2063976	8:91096366	C/T	0,34	0,020	0,003	7,45E-14	23	14387	0,34	-0,019	0,027	4,81E-01	0	1,81E-04
rs6986430	8:93048104	T/C	0,78	0,024	0,003	1,99E-15	23	14387	0,77	0,019	0,030	5,26E-01	0	2,05E-04
rs290601	8:115374642	T/C	0,27	0,016	0,003	1,14E-08	23	14387	0,27	-0,003	0,029	9,19E-01	0	1,06E-04
rs3847244	9:3025368	T/C	0,47	0,019	0,003	2,60E-13	23	14387	0,48	-0,026	0,027	3,34E-01	0	1,74E-04
rs11791671	9:3398679	T/C	0,07	0,028	0,005	4,24E-08	23	14387	0,07	0,019	0,073	8,00E-01	35,7	9,74E-05
rs7024924	9:8282399	C/T	0,17	0,019	0,003	1,90E-08	23	14387	0,17	-0,004	0,034	9,18E-01	0	1,03E-04
rs10966092	9:23831658	T/C	0,73	0,020	0,003	1,12E-12	23	14387	0,74	-0,023	0,029	4,35E-01	0	1,64E-04
rs4877285	9:81354129	G/A	0,33	0,018	0,003	2,10E-11	23	14387	0,36	-0,052	0,028	5,89E-02	0	1,46E-04
rs2378662	9:86707289	A/G	0,54	0,015	0,003	2,67E-09	23	14387	0,53	-0,010	0,034	7,70E-01	28,6	1,15E-04
rs4837631	9:122061948	C/T	0,55	0,015	0,003	2,03E-09	23	14387	0,58	0,022	0,027	4,08E-01	0	1,17E-04
rs34553878	9:134334588	G/A	0,11	0,025	0,004	1,17E-09	15	9465						Exclu pour RM
rs10858334	9:137989785	G/C	0,14	0,023	0,004	1,18E-09	23	14387	0,14	-0,045	0,054	4,05E-01	37,9	1,26E-04
rs7920501	10:10043159	T/A	0,54	0,016	0,003	1,25E-09	23	14387	0,53					Exclu pour RM
rs1291821	10:11133823	G/A	0,53	0,014	0,003	1,39E-08	23	14387	0,54	-0,015	0,026	5,60E-01	24,1	1,05E-04
rs7072776	10:22032942	A/G	0,29	0,022	0,003	5,66E-15	22	13367	0,33	0,011	0,030	7,11E-01	0	1,98E-04
rs2796793	10:36634124	A/G	0,45	0,014	0,003	1,55E-08	22	13367	0,42	0,059	0,035	8,98E-02	29,8	1,04E-04
rs1733760	10:56698174	C/T	0,51	0,015	0,003	6,70E-09	23	14387	0,50	0,024	0,026	3,68E-01	0	1,09E-04
rs7921378	10:63674885	G/C	0,52	0,023	0,003	6,10E-20	23	14387	0,53					Exclu pour RM
rs11594623	10:103960351	C/T	0,23	0,027	0,003	7,45E-20	23	14387	0,21	<b>-0,067</b>	<b>0,031</b>	<b>3,24E-02</b>	0	2,70E-04
rs12244388	10:104640052	A/G	0,35	0,026	0,003	4,31E-22	23	14387	0,37	<b>-0,055</b>	<b>0,026</b>	<b>3,57E-02</b>	0	3,03E-04
rs10885480	10:115378364	T/C	0,72	0,019	0,003	3,83E-11	23	14387	0,73	-0,014	0,029	6,46E-01	18,9	1,42E-04
rs4752018	10:118678712	A/C	0,23	0,019	0,003	4,42E-10	23	14387	0,24	-0,023	0,030	4,46E-01	21,6	1,26E-04
rs9423279	10:125680419	C/G	0,36	0,019	0,003	3,06E-12	1	950						Exclu pour RM
rs6265*	11:27679916	C/T	0,81	0,029	0,003	2,81E-19	23	14387	0,79	0,038	0,032	2,44E-01	0	2,62E-04

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs2939756	11:41436297	G/A	0,52	0,016	0,003	7,45E-10	23	14387	0,56	-0,007	0,026	7,96E-01	5,7	1,23E-04
rs1381775	11:42442826	T/C	0,29	0,016	0,003	2,79E-08	23	14387	0,29	-0,038	0,029	1,87E-01	0	1,00E-04
rs61886926	11:64133552	C/T	0,62	0,018	0,003	7,30E-12	23	14387	0,64	-0,004	0,035	9,05E-01	34,3	1,52E-04
rs644740	11:65561468	C/T	0,54	0,014	0,003	3,67E-08	23	14387	0,54	-0,007	0,026	7,95E-01	0	9,84E-05
rs7943721	11:73309393	G/A	0,17	0,021	0,003	3,58E-10								
rs7929518	11:85980958	G/A	0,77	0,019	0,003	2,55E-10	23	14387	0,77	-0,062	0,038	1,10E-01	27,6	1,30E-04
rs2155646	11:112912811	C/T	0,40	0,038	0,003	9,44E-48	23	14387	0,39	-0,012	0,026	6,61E-01	0	6,85E-04
rs1713676*	11:113660576	A/G	0,48	0,017	0,003	5,38E-11	23	14387	0,46	0,034	0,026	1,96E-01	0	1,40E-04
rs540860	11:121530888	G/A	0,54	0,018	0,003	5,75E-12	23	14387	0,52	0,038	0,026	1,40E-01	0	1,54E-04
rs1106363	11:131966264	T/C	0,34	0,017	0,003	9,20E-11	23	14387	0,37	0,013	0,026	6,14E-01	0	1,36E-04
rs2010921	11:132098205	A/G	0,31	0,017	0,003	2,47E-10	23	14387	0,30	0,034	0,028	2,25E-01	0	1,30E-04
rs11057005	12:16748721	A/G	0,56	0,016	0,003	9,12E-10	23	14387	0,58	-0,034	0,038	3,73E-01	40	1,22E-04
rs13906	12:49952394	C/T	0,89	0,025	0,004	1,98E-09	23	14387	0,89	0,019	0,042	6,56E-01	0	1,17E-04
rs4759229	12:56474480	G/A	0,66	0,016	0,003	6,53E-09	22	14205	0,66	<0,001	0,029	9,98E-01	0	1,09E-04
rs7969559	12:69655167	A/G	0,29	0,017	0,003	1,53E-09	23	14387	0,34	-0,016	0,028	5,67E-01	6,6	1,18E-04
rs7134009	12:75263193	T/C	0,71	0,016	0,003	4,30E-08	23	14387	0,70	-0,015	0,028	5,96E-01	0	1,02E-04
rs77215829	12:112618346	A/C	0,87	0,024	0,004	2,02E-10	18	9799	0,87	0,005	0,051	9,25E-01	16	1,32E-04
rs1109480	12:121083279	G/A	0,62	0,017	0,003	1,84E-10	23	14387	0,62	-0,030	0,027	2,63E-01	0	1,32E-04
rs11611651	12:133380790	A/G	0,09	0,027	0,005	2,05E-09	23	14387	0,08	-0,008	0,048	8,65E-01	0	1,17E-04
rs17197663	13:38172867	G/A	0,88	0,022	0,004	2,06E-08	23	14387	0,87	0,030	0,038	4,30E-01	23	1,02E-04
rs4264267	13:38359676	T/C	0,53	0,015	0,003	6,82E-09	23	14387	0,53	-0,025	0,026	3,46E-01	0	1,09E-04
rs61959481	13:55834929	G/A	0,79	0,020	0,003	7,95E-11	23	14387	0,79	-0,022	0,032	4,94E-01	0	1,37E-04
rs55786907	13:59871584	G/A	0,16	0,019	0,003	1,84E-08	23	14387	0,17	0,021	0,034	5,41E-01	0	1,03E-04
rs9540731*	13:66949370	C/T	0,49	0,018	0,003	3,42E-12	23	14387	0,50	-0,036	0,031	2,46E-01	20,4	1,57E-04
rs9545155	13:80191873	T/C	0,52	0,016	0,003	3,04E-10	23	14387	0,53	-0,004	0,026	8,70E-01	0	1,29E-04
rs1772572	13:81191176	C/A	0,68	0,017	0,003	5,62E-10	23	14387	0,68	-0,045	0,027	9,54E-02	0	1,25E-04
rs1108130	13:100648356	A/T	0,21	0,024	0,003	1,57E-14	23	14387	0,20	-0,022	0,033	5,06E-01	0	1,92E-04
rs12878369	14:28346502	A/C	0,41	0,017	0,003	1,60E-11	23	14387	0,42	-0,035	0,038	3,47E-01	42,9	1,48E-04
rs9323328*	14:58653514	A/G	0,46	0,014	0,003	2,55E-08	23	14387	0,45	0,003	0,026	9,21E-01	0	1,01E-04
rs1811739	14:77529375	A/G	0,25	0,018	0,003	5,97E-10	23	14387	0,25	0,022	0,030	4,67E-01	0	1,25E-04
rs8005334	14:79563654	G/T	0,36	0,017	0,003	3,44E-10	23	14387	0,35	-0,016	0,027	5,55E-01	0	1,28E-04
rs2925128	14:98362355	T/C	0,39	0,017	0,003	3,67E-10	23	14387	0,38	-0,028	0,040	4,90E-01	48,2	1,34E-04
rs1381287	14:98597552	T/C	0,47	0,018	0,003	1,81E-12	23	14387	0,49	0,020	0,026	4,39E-01	14,1	1,62E-04
rs1435672	15:36399479	C/T	0,56	0,014	0,003	3,82E-08	23	14387	0,54	-0,018	0,026	4,95E-01	0	9,80E-05
rs281296	15:47685010	A/G	0,36	0,025	0,003	1,59E-20	23	14387	0,37	-0,046	0,027	9,02E-02	0	2,80E-04
rs2289791	15:67476952	G/T	0,75	0,018	0,003	2,01E-09	10	4792						
rs62007780	15:78025464	G/T	0,58	0,016	0,003	7,48E-10	23	14387	0,60	-0,002	0,026	9,37E-01	0	1,23E-04
rs4310804	15:96858409	C/G	0,75	0,018	0,003	7,55E-10	20	11001	0,77	0,029	0,038	4,46E-01	24,5	1,23E-04
rs1139897	16:720986	G/A	0,77	0,024	0,003	1,77E-15	22	14161	0,78	0,050	0,032	1,20E-01	10,2	2,06E-04
rs11076962	16:5811367	C/T	0,28	0,018	0,003	1,20E-10	23	14387	0,26	0,010	0,029	7,27E-01	0	1,35E-04
rs9922607	16:17570220	C/T	0,80	0,022	0,003	3,42E-12	23	14387	0,80	-0,014	0,033	6,66E-01	0	1,57E-04
rs9941217	16:18050926	C/G	0,65	0,019	0,003	3,50E-12	23	14387	0,68	0,019	0,028	5,05E-01	20,7	1,57E-04
rs6497840	16:25351633	A/G	0,71	0,023	0,003	2,01E-15	23	14387	0,69	-0,012	0,028	6,61E-01	4,1	2,15E-04
rs12918191	16:50945156	A/G	0,76	0,020	0,003	3,14E-11	23	14387	0,76	-0,004	0,030	8,95E-01	0	1,43E-04

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD						R <sup>2</sup>	
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES	P-valeur		P (%)
rs9302604	16:69576894	G/A	0,44	0,019	0,003	3,29E-13	23	14387	0,44	-0,016	0,033	6,41E-01	26,3	1,72E-04
rs117657830	16:75766873	A/G	0,96	0,038	0,006	3,18E-09	23	14387	0,96	0,003	0,066	9,64E-01	0	1,14E-04
rs1050847	16:87443734	C/T	0,44	0,015	0,003	7,37E-09	23	14387	0,49	-0,013	0,026	6,21E-01	11,3	1,08E-04
rs11642231	16:89608702	G/A	0,63	0,016	0,003	3,44E-09	23	14387	0,68	<b>0,072</b>	<b>0,028</b>	<b>1,06E-02</b>	0	1,13E-04
rs4790874	17:1995177	T/C	0,53	0,017	0,003	8,43E-12	23	14387	0,54	-0,035	0,026	1,85E-01	0	1,52E-04
rs28441558	17:7803118	T/C	0,94	0,036	0,006	1,24E-10	16	9769	Exclu pour RM					
rs67777803	17:27323322	G/T	0,83	0,025	0,003	3,18E-13	23	14387	0,84	-0,014	0,035	6,79E-01	4,8	1,72E-04
rs3764351	17:37824339	G/A	0,34	0,015	0,003	3,89E-08	23	14387	0,37	-0,033	0,028	2,34E-01	13,7	9,80E-05
rs72836318	17:44121579	T/C	0,75	0,017	0,003	7,00E-09	23	14387	0,75	<b>-0,085</b>	<b>0,030</b>	<b>5,21E-03</b>	0	1,09E-04
rs75919030	17:50193197	T/C	0,73	0,021	0,003	3,35E-13	23	14387	0,74	0,003	0,029	9,27E-01	0	1,72E-04
rs2587507*	17:77790135	T/C	0,50	0,015	0,003	8,69E-09	23	14382	0,52	-0,042	0,026	9,96E-02	0	1,07E-04
rs34342129	18:5872472	T/C	0,49	0,014	0,003	2,13E-08	23	14387	0,50	-0,038	0,026	1,45E-01	0	1,02E-04
rs4476253	18:25253297	G/A	0,76	0,018	0,003	5,78E-10	23	14387	0,76	0,014	0,038	7,14E-01	26,8	1,25E-04
rs8096225	18:36921851	C/A	0,70	0,016	0,003	2,63E-08	23	14387	0,70	-0,006	0,028	8,23E-01	1,4	1,01E-04
rs67050670	18:39297254	A/G	0,77	0,020	0,003	2,34E-11	23	14387	0,74	0,051	0,030	8,56E-02	14,6	1,45E-04
rs1373178	18:49967811	T/G	0,41	0,020	0,003	4,16E-15	23	14387	0,42	-0,023	0,026	3,87E-01	0	2,00E-04
rs72938304	18:53661743	G/A	0,89	0,027	0,004	1,36E-11	23	14387	0,88	0,051	0,041	2,12E-01	18,7	1,48E-04
rs71367544	18:77574374	T/C	0,20	0,021	0,003	8,54E-11	23	14387	0,17	0,025	0,034	4,58E-01	0	1,37E-04
rs76608582	19:4474725	C/A	0,95	0,035	0,006	4,88E-09	ND dans Courage-PD							
rs10853981	19:4965064	A/G	0,33	0,015	0,003	4,88E-08	23	14387	0,31	-0,016	0,028	5,72E-01	1,9	9,67E-05
rs113230003	19:18460956	G/A	0,74	0,019	0,003	1,05E-10	23	14387	0,76	0,055	0,031	7,61E-02	0	1,35E-04
rs117734003	19:51129745	C/G	0,07	0,030	0,005	2,57E-09	15	8384	Exclu pour RM					
rs1126757*	19:55879872	T/C	0,47	0,014	0,003	2,92E-08	23	14369	0,47	-0,001	0,029	9,68E-01	12,9	1,00E-04
rs6050446§	20:25195509	G/A	0,97	0,054	0,008	8,80E-13	18	12644	0,98	-0,070	0,091	4,42E-01	0	2,81E-04
rs6073075	20:42015801	T/A	0,18	0,019	0,003	2,44E-08	23	14387	0,20	-0,008	0,033	8,05E-01	4,9	1,01E-04
rs3810496	20:62406886	C/T	0,62	0,016	0,003	1,54E-09	22	14205	0,63	-0,047	0,042	2,61E-01	44,2	1,19E-04
rs4818005	21:40588819	G/A	0,42	0,020	0,003	1,09E-14	23	14387	0,43	-0,036	0,026	1,70E-01	0	2,03E-04
rs4822102	22:42698430	C/T	0,38	0,017	0,003	2,78E-10	23	14387	0,38	0,022	0,036	5,34E-01	33,4	1,29E-04
<b>Indice de masse corporelle (pour 1DS=4,8kg/m<sup>2</sup>)</b>														
rs79113395	1:1590521	G/A	0,73	0,020	0,002	2,03E-20	22	14161	0,74	0,040	0,031	1,88E-01	0	1,56E-04
rs10909880	1:2727804	C/T	0,55	0,014	0,002	2,21E-16	23	14387	0,54	0,043	0,027	1,11E-01	17,4	9,03E-05
rs11121210	1:8708529	C/T	0,66	0,011	0,002	2,37E-10	23	14387	0,56	-0,044	0,026	9,97E-02	0	5,56E-05
rs10779751	1:11284336	A/G	0,28	0,013	0,002	2,66E-13	23	14387	0,29	0,014	0,029	6,36E-01	24,1	6,90E-05
rs61740466	1:19934900	G/A	0,77	0,014	0,002	2,24E-10	23	14387	0,74	-0,004	0,029	9,03E-01	0	7,24E-05
rs4655141*	1:23312025	C/T	0,16	0,017	0,002	6,20E-15	23	14386	0,17	0,078	0,054	1,46E-01	49,7	8,20E-05
rs2228552*	1:32165495	T/G	0,57	0,012	0,002	1,80E-11	23	14386	0,64	-0,036	0,027	1,74E-01	0	7,55E-05
rs4653017	1:33776728	T/C	0,67	0,012	0,002	1,11E-10	23	14387	0,65	-0,023	0,027	4,07E-01	7,1	6,18E-05
rs7512146	1:34283008	G/T	0,47	0,010	0,002	1,29E-08	23	14387	0,50	0,044	0,026	9,97E-02	13,7	4,69E-05
rs11577094	1:38026600	T/C	0,08	0,019	0,003	3,28E-10	23	14387	0,06	0,029	0,053	5,89E-01	0	5,04E-05
rs112646560	1:39560250	T/C	0,21	0,018	0,002	1,29E-14	23	14387	0,23	-0,001	0,030	9,82E-01	0	1,08E-04
rs2984618	1:47690438	T/G	0,44	0,016	0,002	3,80E-24	23	14387	0,37	<b>0,063</b>	<b>0,026</b>	<b>1,76E-02</b>	13,6	1,34E-04
rs657452*	1:49589847	A/G	0,40	0,019	0,002	3,17E-30	23	14382	0,38	0,038	0,032	2,28E-01	20	1,70E-04
rs587271	1:54743111	T/C	0,69	0,012	0,002	6,21E-11	9	4488	Exclu pour RM					

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs79906980	1:57887985	T/C	0,16	0,016	0,003	1,69E-09	23	14387	0,16	-0,011	0,036	7,53E-01	0	6,56E-05
rs12140153*	1:62579891	G/T	0,91	0,035	0,003	1,44E-25	23	14387	0,93	-0,004	0,049	9,34E-01	0	2,06E-04
rs2503185	1:66461401	A/G	0,51	0,013	0,002	1,33E-14	23	14387	0,52	-0,010	0,025	7,07E-01	7	8,45E-05
rs3101336	1:72751185	C/T	0,62	0,025	0,002	4,80E-54	23	14387	0,63	-0,045	0,027	9,67E-02	0	3,05E-04
rs6656785	1:75005776	G/A	0,39	0,018	0,002	3,06E-27	23	14387	0,36	0,003	0,034	9,31E-01	25,7	1,50E-04
rs34517439	1:78450517	A/C	0,12	0,039	0,003	3,40E-39	21	13853	0,09	0,002	0,048	9,75E-01	0	3,15E-04
rs6696828	1:80812020	C/G	0,30	0,012	0,002	6,42E-11	23	14387	0,27	0,029	0,029	3,12E-01	0	6,02E-05
rs321237	1:96478125	A/G	0,75	0,013	0,002	1,49E-10	23	14387	0,73	<b>-0,063</b>	<b>0,029</b>	<b>3,10E-02</b>	0	5,96E-05
rs11165643	1:96924097	T/C	0,58	0,018	0,002	4,49E-30	23	14387	0,56	-0,027	0,026	2,98E-01	0	1,67E-04
rs12072739	1:98315893	G/A	0,22	0,017	0,002	1,50E-13	23	14387	0,21	-0,031	0,032	3,41E-01	0	9,92E-05
rs17024393*	1:110154688	C/T	0,03	0,064	0,005	7,11E-39	22	14198	0,03	0,017	0,083	8,36E-01	0	2,50E-04
rs197374	1:112289983	T/C	0,40	0,014	0,002	3,16E-16	23	14387	0,38	0,009	0,026	7,29E-01	0	9,56E-05
rs17544384	1:115295160	C/T	0,20	0,013	0,002	2,28E-08	23	14387	0,21	-0,034	0,031	2,76E-01	18,2	5,59E-05
rs7534091	1:118864616	G/A	0,28	0,012	0,002	6,65E-11	23	14387	0,24	-0,010	0,030	7,28E-01	0	5,83E-05
rs74887628	1:147032779	A/G	0,03	0,030	0,005	1,76E-08	8	4627						Exclu pour RM
rs4970991	1:151004003	T/C	0,22	0,012	0,002	1,81E-08	23	14387	0,22	0,013	0,032	6,73E-01	0	4,54E-05
rs61813324	1:156049877	T/C	0,13	0,029	0,003	3,20E-24	2	1775						Exclu pour RM
rs1750307	1:156488420	A/T	0,37	0,013	0,002	2,78E-13	23	14387	0,35	-0,003	0,027	9,03E-01	0	7,72E-05
rs10733051	1:167280354	A/G	0,51	0,009	0,002	6,96E-09	23	14387	0,57	-0,009	0,027	7,42E-01	17,4	4,32E-05
rs61828641	1:174321997	A/G	0,11	0,022	0,003	2,49E-13	23	14387	0,12	-0,035	0,039	3,68E-01	0	9,67E-05
rs543874*	1:177889480	G/A	0,22	0,048	0,002	3,06E-125	23	14387	0,17	<b>-0,138</b>	<b>0,051</b>	<b>7,52E-03</b>	45	7,91E-04
rs10920678	1:190239907	A/G	0,42	0,015	0,002	7,15E-20	23	14387	0,43	<0,001	0,026	9,85E-01	12	1,09E-04
rs2400414	1:194965200	C/T	0,65	0,013	0,002	5,52E-13	23	14387	0,63	-0,007	0,026	8,04E-01	0	7,19E-05
rs2820295*	1:201800868	A/G	0,33	0,024	0,002	5,56E-39	23	14386	0,31	-0,037	0,035	2,87E-01	24,4	2,43E-04
rs10920336	1:202115945	G/A	0,47	0,010	0,002	4,20E-09	23	14387	0,47	-0,009	0,026	7,25E-01	0	5,08E-05
rs1006317	1:209552636	T/G	0,13	0,016	0,003	3,75E-10	23	14387	0,14	-0,031	0,038	4,08E-01	9,3	5,67E-05
rs6661316	1:210095527	T/C	0,59	0,012	0,002	1,72E-13	23	14387	0,57	-0,038	0,026	1,37E-01	0,9	6,97E-05
rs10864728	1:230304914	A/G	0,40	0,011	0,002	1,20E-08	23	14387	0,41	0,008	0,027	7,75E-01	0	5,80E-05
rs946824	1:243684019	T/C	0,14	0,020	0,002	4,82E-15	18	10538	0,15	0,041	0,045	3,68E-01	0	9,09E-05
rs6710091	2:239597	C/G	0,67	0,010	0,002	5,78E-09	23	14387	0,67	-0,006	0,028	8,21E-01	9,1	4,72E-05
rs77165542	2:430975	C/T	0,97	0,094	0,005	1,51E-70	3	1179						Exclu pour RM
rs13021737	2:632348	G/A	0,84	0,058	0,002	2,89E-161	23	14387	0,80	0,013	0,033	6,92E-01	9,9	8,83E-04
rs10929925	2:6155557	C/A	0,59	0,014	0,002	3,05E-18	23	14387	0,54	0,041	0,026	1,08E-01	0	9,76E-05
rs11902450	2:12845368	T/C	0,11	0,017	0,003	1,06E-09	23	14387	0,11	-0,057	0,043	1,81E-01	24,4	5,25E-05
rs10182181	2:25150296	G/A	0,49	0,033	0,002	2,45E-91	23	14387	0,45	0,022	0,026	3,98E-01	0	5,35E-04
rs935166	2:26949366	G/A	0,51	0,015	0,002	8,69E-16	23	14387	0,49	0,008	0,026	7,54E-01	0,1	1,16E-04
rs10168563	2:35552173	A/G	0,70	0,013	0,002	9,33E-12	23	14387	0,70	0,007	0,028	8,05E-01	0	6,63E-05
rs3770890	2:36657992	G/T	0,03	0,030	0,005	2,10E-08	11	5810						Exclu pour RM
rs10185199	2:40282202	G/A	0,71	0,014	0,002	3,18E-13	22	14110	0,70	-0,012	0,041	7,69E-01	36,4	8,35E-05
rs10169594	2:41637688	C/T	0,35	0,012	0,002	1,34E-11	23	14387	0,35	0,017	0,027	5,23E-01	3,7	6,57E-05
rs7561278	2:48954905	T/C	0,77	0,017	0,002	4,89E-16	23	14387	0,78	0,010	0,041	7,99E-01	27,4	1,02E-04
rs930295	2:50233352	A/C	0,15	0,021	0,002	2,03E-19	23	14387	0,16	-0,015	0,035	6,66E-01	0	1,13E-04
rs805412	2:54120820	G/A	0,57	0,010	0,002	1,14E-08	23	14387	0,60	-0,006	0,026	8,18E-01	0	4,72E-05
rs4671328*	2:58935282	T/G	0,45	0,021	0,002	3,42E-36	23	14386	0,44	-0,011	0,032	7,22E-01	22,1	2,27E-04

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs6545714	2:59307725	G/A	0,39	0,019	0,002	4,01E-32	23	14387	0,38	0,017	0,026	5,13E-01	7,7	1,79E-04
rs2861685	2:67837553	T/C	0,59	0,016	0,002	7,82E-18	23	14387	0,60	0,032	0,037	3,82E-01	39,1	1,32E-04
rs17020497	2:81826131	A/G	0,13	0,014	0,002	2,04E-08	23	14387	0,15	-0,033	0,036	3,54E-01	23,6	4,55E-05
rs12714199	2:86812549	C/T	0,39	0,014	0,002	3,22E-16	23	14387	0,38	-0,001	0,027	9,69E-01	19,6	9,42E-05
rs4303732	2:100830040	T/C	0,61	0,017	0,002	1,26E-22	23	14387	0,61	0,007	0,026	7,87E-01	24,5	1,35E-04
rs264941	2:104297420	C/A	0,53	0,012	0,002	1,84E-13	23	14387	0,56	0,037	0,040	3,59E-01	49,7	7,66E-05
rs10197031	2:105454590	C/T	0,27	0,016	0,002	5,05E-18	23	14387	0,26	0,020	0,042	6,25E-01	42,1	1,03E-04
rs13033310	2:133523605	A/G	0,25	0,015	0,002	3,40E-11	23	14387	0,26	0,021	0,040	6,05E-01	37,4	8,03E-05
rs4988235*	2:136608646	A/G	0,72	0,012	0,002	7,09E-13	23	14387	0,48	<b>0,080</b>	<b>0,034</b>	<b>1,82E-02</b>	16,7	6,19E-05
rs17814208	2:144037998	G/A	0,24	0,013	0,002	7,24E-11	23	14387	0,24	0,018	0,031	5,58E-01	22,2	6,11E-05
rs1451077	2:147901207	G/A	0,42	0,017	0,002	1,43E-18	23	14387	0,41	0,009	0,027	7,27E-01	3,7	1,39E-04
rs2119753	2:151224579	A/G	0,62	0,010	0,002	1,00E-08	23	14387	0,64	-0,044	0,027	1,09E-01	0	4,70E-05
rs11695013	2:157057487	C/T	0,37	0,010	0,002	2,43E-09	23	14387	0,36	-0,005	0,027	8,40E-01	0	5,03E-05
rs3764835	2:159519368	G/A	0,85	0,013	0,002	3,84E-08	23	14387	0,85	-0,019	0,036	5,95E-01	0	4,32E-05
rs12692596	2:161265910	T/C	0,36	0,012	0,002	1,03E-12	23	14387	0,36	-0,029	0,027	2,80E-01	0	6,65E-05
rs62176243	2:166190881	A/T	0,76	0,015	0,002	2,41E-11	23	14387	0,77	-0,010	0,030	7,34E-01	0	8,06E-05
rs56133507	2:172818467	G/T	0,19	0,013	0,002	4,31E-08	23	14387	0,19	<b>-0,079</b>	<b>0,033</b>	<b>1,57E-02</b>	0	5,36E-05
rs34234296	2:175166636	G/A	0,61	0,015	0,002	2,01E-13	16	9769						Exclu pour RM
rs7588437	2:181575281	G/A	0,63	0,016	0,002	2,32E-22	23	14387	0,65	-0,016	0,027	5,62E-01	4,9	1,26E-04
rs6716898	2:198944271	A/G	0,49	0,013	0,002	2,33E-11	23	14387	0,51	0,021	0,026	4,16E-01	6,2	8,06E-05
rs7593917	2:203931012	G/A	0,55	0,012	0,002	9,67E-13	23	14387	0,57	-0,023	0,026	3,80E-01	0	6,56E-05
rs4482463	2:205375909	C/A	0,08	0,031	0,003	4,85E-23								ND dans Courage-PD
rs11692326	2:208263279	T/C	0,23	0,015	0,002	1,69E-14	23	14387	0,20	0,022	0,032	4,91E-01	0	7,66E-05
rs73985439	2:212299249	C/A	0,31	0,013	0,002	1,84E-10	23	14387	0,30	-0,009	0,028	7,58E-01	6,8	7,32E-05
rs7599312*	2:213413231	G/A	0,73	0,018	0,002	1,52E-23	23	14386	0,74	0,020	0,029	4,89E-01	0	1,32E-04
rs12987009*	2:219658170	T/A	0,41	0,011	0,002	1,83E-10	23	14384	0,43					Exclu pour RM
rs6725931	2:220205146	T/C	0,85	0,019	0,002	2,30E-15	6	2642						Exclu pour RM
rs4973618	2:229002620	G/A	0,34	0,015	0,002	1,25E-16	23	14387	0,37	-0,036	0,035	2,99E-01	31,2	9,80E-05
rs6720868	2:230663576	T/C	0,31	0,015	0,002	1,82E-17	23	14387	0,34	<b>-0,066</b>	<b>0,027</b>	<b>1,51E-02</b>	0	1,01E-04
rs7568228	2:236848488	G/C	0,46	0,010	0,002	1,00E-09	23	14387	0,5					Exclu pour RM
rs59302296	3:9507314	A/T	0,10	0,022	0,003	9,12E-12	23	14387	0,10	-0,050	0,055	3,63E-01	28,5	8,41E-05
rs6783054	3:11672805	A/C	0,50	0,010	0,002	6,22E-09	23	14387	0,49	-0,020	0,026	4,34E-01	4,9	4,90E-05
rs10510419	3:12426936	G/T	0,85	0,017	0,002	2,23E-13	23	14387	0,85	0,006	0,036	8,60E-01	0	7,07E-05
rs2600226*	3:12928762	C/T	0,33	0,012	0,002	1,42E-10	23	14387	0,33	0,036	0,028	1,97E-01	3,6	5,94E-05
rs1048637	3:13358171	G/T	0,45	0,009	0,002	2,94E-08	23	14387	0,44	-0,009	0,026	7,26E-01	0	4,38E-05
rs4858193	3:20441050	T/C	0,72	0,013	0,002	2,44E-12	23	14387	0,75	0,025	0,030	4,16E-01	6,9	7,13E-05
rs6804842*	3:25106437	G/A	0,57	0,014	0,002	7,57E-18	23	14387	0,57	-0,005	0,026	8,44E-01	0	9,75E-05
rs11921432	3:35117776	C/T	0,11	0,019	0,003	5,38E-12	23	14387	0,11	-0,002	0,042	9,63E-01	21,7	6,96E-05
rs1799923	3:42306294	G/A	0,89	0,022	0,003	1,12E-17	21	13998	0,88	-0,048	0,042	2,57E-01	0	9,96E-05
rs28350	3:42418446	A/G	0,17	0,017	0,002	1,07E-14	11	5812						Exclu pour RM
rs4017425	3:44028764	C/T	0,53	0,012	0,002	2,91E-12	23	14387	0,54	0,022	0,026	3,91E-01	0	6,93E-05
rs11919665	3:48085349	A/T	0,32	0,012	0,002	7,30E-09	23	14387	0,35	0,034	0,028	2,20E-01	0	6,01E-05
rs11713193	3:49924424	A/G	0,52	0,025	0,002	3,02E-48	23	14387	0,48	-0,005	0,026	8,31E-01	0	3,02E-04
rs2365389	3:61236462	C/T	0,60	0,017	0,002	6,49E-25	23	14387	0,61	-0,015	0,026	5,74E-01	14,1	1,35E-04



SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD						R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES	P-valeur		P (%)	
rs6445258	3:62112198	T/C	0,21	0,013	0,002	2,48E-08	7	3807							
rs925018	3:62713143	G/C	0,33	0,013	0,002	4,33E-14	23	14387	0,33	-0,022	0,027	4,15E-01	0	7,51E-05	
rs11915371	3:70539559	C/A	0,20	0,015	0,002	2,29E-13	23	14387	0,21	-0,031	0,032	3,21E-01	0	7,53E-05	
rs12636480*	3:82719412	T/G	0,35	0,013	0,002	6,96E-13	23	14387	0,36	-0,025	0,027	3,48E-01	0	7,46E-05	
rs9827823	3:84221774	T/C	0,86	0,018	0,002	3,39E-15	23	14387	0,85	-0,032	0,036	3,77E-01	0	8,20E-05	
rs9818122	3:85861064	C/T	0,21	0,023	0,002	3,97E-30	23	14387	0,21	0,002	0,031	9,54E-01	0	1,70E-04	
rs34184235	3:86192846	C/T	0,56	0,012	0,002	2,14E-09	23	14387	0,58	-0,038	0,026	1,38E-01	20,9	6,50E-05	
rs11128021	3:88139016	G/A	0,84	0,018	0,002	1,63E-14	23	14387	0,86	0,043	0,037	2,43E-01	14,6	8,87E-05	
rs1492014	3:94071481	C/T	0,43	0,017	0,002	1,44E-23	23	14387	0,40	<b>-0,059</b>	<b>0,026</b>	<b>2,67E-02</b>	0	1,44E-04	
rs1436344	3:104606144	C/G	0,57	0,015	0,002	1,07E-17	23	14387	0,58						
rs7640424	3:107820063	C/T	0,69	0,014	0,002	1,23E-14	23	14387	0,72	-0,044	0,029	1,26E-01	0	7,80E-05	
rs17681451	3:114399296	G/A	0,92	0,022	0,003	7,37E-13	23	14387	0,91	0,086	0,047	7,07E-02	0	7,13E-05	
rs6808814*	3:116852469	T/C	0,73	0,012	0,002	1,31E-09	23	14386	0,73	-0,002	0,029	9,43E-01	0	5,44E-05	
rs7631156	3:131751628	A/G	0,31	0,021	0,002	3,33E-32	23	14387	0,31	0,021	0,027	4,50E-01	22,5	1,97E-04	
rs687339*	3:135932359	T/C	0,77	0,019	0,002	4,32E-22	23	14386	0,77	0,009	0,035	7,97E-01	16,4	1,25E-04	
rs16851483	3:141275436	T/G	0,07	0,035	0,003	4,87E-25	23	14387	0,06	-0,068	0,055	2,16E-01	0	1,65E-04	
rs355777	3:154034950	C/G	0,40	0,015	0,002	2,13E-18	23	14387	0,41	0,038	0,026	1,44E-01	0	1,09E-04	
rs9826775	3:156295341	A/G	0,85	0,016	0,002	6,61E-11	23	14387	0,86	-0,023	0,037	5,29E-01	10,2	6,08E-05	
rs2047648	3:157033438	T/A	0,25	0,013	0,002	7,95E-12	23	14387	0,26	0,044	0,029	1,32E-01	0	6,69E-05	
rs3732927	3:170586057	T/C	0,29	0,010	0,002	1,13E-08	23	14387	0,32	-0,022	0,027	4,19E-01	0	4,04E-05	
rs12635553	3:171113714	A/T	0,49	0,010	0,002	4,10E-09	23	14387	0,46						
rs39654	3:173095123	G/A	0,55	0,016	0,002	1,75E-21	23	14387	0,53	0,019	0,037	6,06E-01	35,3	1,32E-04	
rs6443750	3:181329682	C/T	0,80	0,015	0,002	7,25E-13									
rs865809	3:183997735	A/G	0,22	0,012	0,002	6,50E-10	23	14387	0,22	0,004	0,032	8,94E-01	0	5,36E-05	
rs9816226*	3:185834499	T/A	0,82	0,032	0,002	1,45E-50	23	14372	0,82	-0,006	0,034	8,65E-01	0	2,87E-04	
rs7616009*	3:194881756	G/A	0,84	0,016	0,002	4,33E-11	23	14387	0,86	-0,065	0,037	7,77E-02	0	6,61E-05	
rs6803161	3:196205694	T/C	0,39	0,011	0,002	2,71E-08	23	14387	0,42	-0,027	0,027	3,12E-01	15,5	5,47E-05	
rs2051559	4:3298800	C/T	0,14	0,017	0,002	3,78E-11	23	14387	0,12	0,004	0,040	9,13E-01	0	6,76E-05	
rs12642970	4:16601492	G/C	0,56	0,011	0,002	1,71E-08	23	14387	0,6						
rs994596	4:18459828	T/C	0,32	0,013	0,002	1,06E-12	23	14387	0,33	0,007	0,027	7,92E-01	4	7,41E-05	
rs34811474	4:25408838	G/A	0,78	0,029	0,002	8,50E-38									
rs73213484	4:28489339	A/T	0,86	0,021	0,003	2,04E-14	23	14387	0,83	-0,048	0,034	1,55E-01	0	1,06E-04	
rs337637*	4:38604470	G/A	0,64	0,014	0,002	6,24E-16	23	14387	0,68	0,010	0,029	7,25E-01	4,4	8,64E-05	
rs10938397	4:45182527	G/A	0,43	0,032	0,002	2,42E-86	23	14387	0,42	0,002	0,026	9,45E-01	20,9	5,08E-04	
rs2271046	4:52752812	T/A	0,31	0,012	0,002	3,03E-10	23	14387	0,25	-0,013	0,030	6,49E-01	0	5,61E-05	
rs1492767	4:55221467	T/C	0,47	0,010	0,002	3,55E-09	23	14387	0,49	0,018	0,026	4,79E-01	0	4,49E-05	
rs2192158	4:55505360	A/G	0,45	0,014	0,002	7,42E-16	23	14387	0,49	0,005	0,026	8,39E-01	10,5	9,29E-05	
rs1346841*	4:65651730	G/A	0,59	0,013	0,002	3,18E-13	23	14387	0,59	-0,014	0,027	6,11E-01	2	7,69E-05	
rs10002111	4:67815504	A/G	0,22	0,013	0,002	1,26E-09	23	14387	0,24	0,026	0,031	3,90E-01	0	5,41E-05	
rs10033843	4:77028783	A/G	0,22	0,014	0,002	1,07E-11	23	14387	0,23	-0,047	0,038	2,16E-01	26,1	6,62E-05	
rs72649373	4:80609966	C/T	0,14	0,017	0,003	3,20E-09	23	14387	0,15	0,044	0,037	2,41E-01	22	6,64E-05	
rs4148155	4:89054667	A/G	0,89	0,019	0,003	1,34E-13	23	14387	0,90	0,040	0,044	3,55E-01	0	7,41E-05	
rs4286488	4:94440026	A/G	0,76	0,012	0,002	1,70E-09	23	14387	0,76	0,001	0,031	9,76E-01	0	5,33E-05	
rs7678054	4:95093855	G/A	0,52	0,010	0,002	4,57E-09	23	14387	0,54	0,028	0,026	2,78E-01	0	4,89E-05	



SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs3796432	4:96030402	G/T	0,63	0,011	0,002	2,21E-10	23	14387	0,62	0,001	0,034	9,67E-01	27,8	5,93E-05
rs13107325*	4:103188709	T/C	0,08	0,047	0,003	3,81E-47	23	14387	0,07	<b>-0,104</b>	<b>0,051</b>	<b>4,04E-02</b>	0	3,30E-04
rs326893	4:112691776	T/C	0,58	0,012	0,002	1,89E-12	23	14387	0,60	0,003	0,027	9,15E-01	0	7,13E-05
rs7696649	4:120322177	A/G	0,28	0,012	0,002	4,73E-10	23	14387	0,28	-0,006	0,039	8,72E-01	37,3	5,40E-05
rs4864201*	4:130731284	T/C	0,35	0,014	0,002	4,30E-16	23	14387	0,35	0,005	0,027	8,44E-01	0	8,51E-05
rs1296328	4:137083193	A/C	0,45	0,017	0,002	3,49E-22	23	14387	0,45	0,013	0,026	6,29E-01	0	1,36E-04
rs17367750	4:140782542	C/T	0,69	0,012	0,002	1,97E-11	23	14387	0,67	-0,026	0,028	3,44E-01	11,2	6,39E-05
rs9992189	4:144060728	G/C	0,39	0,010	0,002	2,04E-08	23	14387	0,42					
rs3914628	4:147438019	T/C	0,86	0,016	0,002	6,91E-13	23	14387	0,85	-0,034	0,036	3,51E-01	0	6,58E-05
rs750090	4:152931436	T/C	0,63	0,011	0,002	2,50E-10	23	14387	0,66	<b>-0,068</b>	<b>0,027</b>	<b>1,27E-02</b>	0	5,98E-05
rs13110266	4:162129844	G/A	0,60	0,012	0,002	3,96E-14	23	14387	0,61	0,015	0,027	5,62E-01	0	7,40E-05
rs7685628	4:165310133	A/T	0,40	0,010	0,002	6,15E-09	23	14387	0,40	-0,025	0,026	3,38E-01	0	4,90E-05
rs1522569	4:171632637	T/G	0,82	0,014	0,002	1,60E-10	23	14387	0,81	-0,035	0,032	2,77E-01	0	5,91E-05
rs1437842	4:173597016	G/A	0,51	0,011	0,002	8,49E-10	23	14387	0,53	-0,021	0,026	4,18E-01	0	5,62E-05
rs6850421	4:180187034	A/G	0,46	0,011	0,002	3,66E-09	23	14387	0,48	0,037	0,026	1,51E-01	0	6,34E-05
rs35408866	4:187743245	A/G	0,13	0,016	0,003	1,50E-08	23	14387	0,14	-0,006	0,052	9,16E-01	32,1	5,86E-05
rs698147*	5:3513485	A/G	0,45	0,012	0,002	9,67E-12	23	14387	0,48	0,009	0,026	7,40E-01	0	6,65E-05
rs6890310	5:27193573	G/A	0,71	0,012	0,002	3,29E-10	23	14387	0,71	<b>0,075</b>	<b>0,028</b>	<b>7,90E-03</b>	0	5,86E-05
rs7730004	5:43191033	T/C	0,66	0,014	0,002	1,46E-14	23	14387	0,69	-0,017	0,028	5,50E-01	0	8,65E-05
rs116374395	5:50723410	A/G	0,03	0,032	0,005	7,05E-10	23	14387	0,04	-0,014	0,083	8,63E-01	32,4	6,92E-05
rs150215901	5:50935903	T/A	0,96	0,028	0,005	1,54E-08	14	8488						
rs4865796	5:53272664	G/A	0,30	0,010	0,002	4,21E-08	23	14387	0,32	0,001	0,028	9,62E-01	7,2	3,84E-05
rs13186194	5:60795485	T/C	0,62	0,010	0,002	2,20E-09	23	14387	0,64	-0,029	0,027	2,71E-01	11,4	4,73E-05
rs4700608	5:63026280	C/T	0,48	0,016	0,002	4,32E-20	23	14387	0,48	<0,001	0,033	9,88E-01	29,4	1,20E-04
rs10050620	5:63927239	C/T	0,67	0,013	0,002	1,20E-10	23	14387	0,68	-0,039	0,035	2,67E-01	29,6	7,48E-05
rs1159692	5:63977815	A/C	0,48	0,014	0,002	5,54E-15	23	14387	0,52	-0,024	0,026	3,65E-01	22,3	9,09E-05
rs2112347	5:75015242	T/G	0,63	0,028	0,002	1,17E-61	23	14387	0,64	0,012	0,027	6,41E-01	0,1	3,55E-04
rs10942267	5:80841914	A/G	0,69	0,015	0,002	6,53E-16	23	14387	0,72	-0,043	0,028	1,30E-01	4,1	9,33E-05
rs2962334	5:86879056	T/G	0,03	0,040	0,006	1,78E-11	23	14387	0,02	0,095	0,085	2,64E-01	0	8,30E-05
rs1501673	5:87963600	A/G	0,14	0,029	0,002	2,73E-31	23	14387	0,14	-0,034	0,051	5,00E-01	37,5	1,96E-04
rs12652212*	5:88808594	G/A	0,44	0,013	0,002	1,63E-15	23	14386	0,43	0,016	0,026	5,45E-01	0	8,45E-05
rs7713317	5:95716722	G/A	0,28	0,017	0,002	1,96E-20	23	14387	0,28	0,026	0,036	4,69E-01	26,5	1,11E-04
rs6882366	5:95864693	C/T	0,60	0,013	0,002	4,39E-14	23	14387	0,62	0,007	0,027	7,86E-01	0	8,21E-05
rs11739877*	5:105876806	T/C	0,62	0,012	0,002	4,01E-11	23	14386	0,61	0,007	0,027	7,84E-01	1,7	6,32E-05
rs6888194	5:106910657	C/T	0,16	0,013	0,002	3,58E-08	23	14387	0,14	-0,022	0,038	5,58E-01	0	4,24E-05
rs40067	5:107439012	G/A	0,83	0,025	0,002	9,73E-29	23	14387	0,83	0,005	0,034	8,76E-01	0	1,79E-04
rs459552	5:112176756	T/A	0,23	0,013	0,002	8,36E-12	17	10135	0,25	0,014	0,038	7,17E-01	20,7	6,17E-05
rs6893539	5:122705737	C/A	0,30	0,012	0,002	6,17E-11	23	14387	0,29	-0,015	0,028	5,91E-01	6,7	6,27E-05
rs6864049	5:124330522	G/A	0,51	0,012	0,002	1,48E-13	23	14387	0,52	0,002	0,026	9,53E-01	15,9	7,32E-05
rs6886072	5:136598460	C/T	0,53	0,010	0,002	4,13E-09	23	14387	0,52	-0,016	0,025	5,35E-01	0	4,98E-05
rs13174863	5:139080745	G/A	0,15	0,020	0,002	1,94E-17	23	14387	0,17	-0,038	0,035	2,81E-01	10,3	9,67E-05
rs17405603	5:144608340	T/A	0,29	0,013	0,002	4,43E-11	23	14387	0,28	0,020	0,030	4,97E-01	7,8	6,48E-05
rs2910026	5:152529936	C/T	0,28	0,013	0,002	5,69E-10	23	14387	0,28	-0,013	0,029	6,50E-01	0	6,99E-05
rs7715256	5:153537893	G/T	0,44	0,016	0,002	3,98E-22	23	14387	0,43	0,016	0,026	5,37E-01	0	1,23E-04

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs7734385*	5:158460212	G/A	0,56	0,010	0,002	6,08E-10	23	14387	0,60	-0,016	0,037	6,75E-01	39,5	5,04E-05
rs4921301	5:159984492	C/T	0,79	0,013	0,002	4,03E-08	23	14387	0,79	0,016	0,032	6,18E-01	0	5,57E-05
rs2861089	5:164557954	A/T	0,38	0,011	0,002	1,55E-09	23	14387	0,41	0,024	0,026	3,59E-01	0	5,20E-05
rs7727781	5:165185571	T/C	0,52	0,009	0,002	4,27E-08	23	14387	0,52	0,035	0,026	1,78E-01	0	4,32E-05
rs2053682	5:170599327	A/C	0,68	0,017	0,002	2,59E-20	23	14387	0,66	<b>-0,066</b>	<b>0,028</b>	<b>1,58E-02</b>	24,3	1,26E-04
rs6556301*	5:176527577	G/T	0,63	0,011	0,002	8,14E-11	23	14383	0,67	-0,027	0,027	3,19E-01	0	5,96E-05
rs2228213	6:12124855	G/A	0,66	0,014	0,002	5,50E-17	23	14387	0,64	0,004	0,027	8,76E-01	0	9,27E-05
rs11757278	6:13180454	T/C	0,70	0,013	0,002	6,92E-13	23	14387	0,70	0,011	0,028	6,97E-01	0	7,48E-05
rs3806114	6:20482335	G/A	0,31	0,012	0,002	1,46E-11	23	14387	0,30	0,018	0,029	5,24E-01	0	6,14E-05
rs2066295	6:26168903	A/G	0,76	0,014	0,002	2,29E-12	23	14387	0,76	0,017	0,030	5,69E-01	15,3	7,40E-05
rs3115667	6:31643399	C/T	0,72	0,018	0,002	5,92E-21	23	14387	0,77	<b>-0,091</b>	<b>0,030</b>	<b>2,56E-03</b>	11,5	1,30E-04
rs2281819	6:33771673	T/A	0,77	0,015	0,002	2,09E-14	23	14387	0,78	<0,001	0,031	9,88E-01	0	8,38E-05
rs2744974	6:34579431	T/C	0,32	0,026	0,002	1,28E-51	23	14387	0,33	-0,017	0,027	5,38E-01	8,2	2,98E-04
rs2436728*	6:40365601	A/G	0,41	0,019	0,002	1,97E-29	23	14384	0,39	-0,041	0,031	1,94E-01	19,8	1,72E-04
rs1358980*	6:43764551	C/T	0,53	0,013	0,002	5,15E-15	23	14386	0,51	0,050	0,026	5,25E-02	0	8,30E-05
rs2206277	6:50798526	T/C	0,16	0,041	0,002	1,82E-83	23	14387	0,19	-0,052	0,033	1,10E-01	1,1	4,38E-04
rs1327259	6:51177811	A/G	0,61	0,016	0,002	1,47E-19	23	14387	0,59	-0,049	0,026	6,35E-02	0	1,17E-04
rs6915002	6:54028069	T/C	0,41	0,010	0,002	8,71E-09	23	14387	0,41	-0,011	0,027	6,83E-01	0	4,75E-05
rs9370410*	6:55171842	A/G	0,73	0,011	0,002	2,58E-08	23	14358	0,72	0,008	0,029	7,75E-01	0	4,35E-05
rs2622274	6:64240516	G/T	0,54	0,011	0,002	3,23E-10	23	14387	0,58	-0,008	0,026	7,62E-01	6,8	5,68E-05
rs1293037	6:70248345	T/C	0,75	0,013	0,002	5,73E-09	23	14387	0,75	0,017	0,030	5,62E-01	0	6,17E-05
rs6921533	6:73742334	T/C	0,29	0,010	0,002	1,37E-08	23	14387	0,29	-0,013	0,028	6,41E-01	0	4,48E-05
rs9294260	6:83433228	A/G	0,47	0,014	0,002	8,16E-18	23	14387	0,46	0,017	0,026	5,18E-01	0	9,76E-05
rs6909685	6:97753952	C/T	0,67	0,015	0,002	2,78E-16	23	14387	0,68	<b>-0,069</b>	<b>0,028</b>	<b>1,24E-02</b>	0	9,81E-05
rs9320823	6:98429337	C/T	0,59	0,016	0,002	2,07E-21	23	14387	0,59	-0,013	0,026	6,17E-01	19,7	1,32E-04
rs57989773	6:100629078	C/T	0,24	0,014	0,002	5,63E-10	23	14387	0,24	0,052	0,031	9,05E-02	0	7,41E-05
rs156201	6:104847441	C/G	0,75	0,012	0,002	1,65E-10	23	14387	0,75	-0,013	0,030	6,61E-01	0	5,83E-05
rs768023	6:108876002	A/G	0,60	0,016	0,002	1,13E-22	23	14387	0,57	0,015	0,027	5,71E-01	0	1,24E-04
rs2357760*	6:120213880	A/G	0,67	0,014	0,002	2,11E-16	23	14387	0,66	0,012	0,028	6,82E-01	4,9	8,99E-05
rs2875762	6:124925032	C/G	0,25	0,013	0,002	1,07E-10	23	14387	0,26	-0,029	0,030	3,30E-01	6,5	6,27E-05
rs1268065	6:126042783	G/A	0,50	0,010	0,002	7,12E-10	23	14387	0,51	0,045	0,026	8,95E-02	0	5,00E-05
rs9375702	6:130384187	C/T	0,32	0,011	0,002	5,52E-09	23	14387	0,31	0,014	0,028	6,15E-01	17,7	4,90E-05
rs2246012	6:131898208	C/T	0,15	0,016	0,002	1,15E-13	23	14387	0,15	0,014	0,036	7,07E-01	0	6,57E-05
rs6922607	6:142703483	G/A	0,19	0,013	0,002	1,85E-09	23	14387	0,20	-0,029	0,041	4,77E-01	28,9	5,24E-05
rs765875*	6:143185683	C/T	0,53	0,013	0,002	1,08E-14	23	14387	0,52	0,015	0,028	6,06E-01	10,3	8,68E-05
rs7760482	6:147354276	G/A	0,38	0,010	0,002	6,25E-09	23	14387	0,37	-0,048	0,027	6,84E-02	0	4,92E-05
rs12527426	6:153392002	A/G	0,30	0,015	0,002	5,54E-16	23	14387	0,29	-0,028	0,028	3,20E-01	17,5	9,45E-05
rs9478496	6:154333183	C/T	0,15	0,016	0,002	8,17E-12	23	14387	0,16	-0,013	0,035	7,05E-01	0	6,45E-05
rs13191362*	6:163033350	A/G	0,86	0,024	0,002	4,08E-21	23	14386	0,88	-0,028	0,043	5,13E-01	7,6	1,35E-04
rs9458814	6:163771305	C/T	0,23	0,011	0,002	2,33E-08	23	14387	0,22	0,060	0,040	1,36E-01	30,8	4,43E-05
rs6950388	7:1270699	A/G	0,78	0,014	0,002	1,59E-09	22	14161	0,75	-0,023	0,032	4,77E-01	0	6,29E-05
rs4721089	7:1872921	T/C	0,78	0,017	0,002	5,60E-13	23	14387	0,74	0,005	0,030	8,79E-01	0	9,48E-05
rs6463489	7:5542513	T/C	0,10	0,017	0,003	2,50E-10	13	6796				Exclu pour RM		
rs4307239	7:24354300	G/A	0,46	0,012	0,002	1,47E-11	23	14387	0,47	0,005	0,026	8,33E-01	0,2	6,58E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs213518	7:26941065	C/T	0,15	0,015	0,002	2,49E-10	23	14387	0,14	-0,041	0,037	2,67E-01	11,7	5,98E-05
rs215669	7:32378979	G/A	0,40	0,015	0,002	8,94E-18	23	14387	0,41	-0,045	0,027	8,93E-02	0	1,06E-04
rs2108719	7:39481056	A/G	0,73	0,011	0,002	2,28E-08	23	14387	0,75	-0,017	0,036	6,41E-01	25,8	4,54E-05
rs217433	7:44553496	C/T	0,20	0,012	0,002	3,00E-08	23	14387	0,19	0,030	0,032	3,62E-01	0	4,18E-05
rs2289379	7:44804225	C/T	0,61	0,014	0,002	7,02E-15	23	14387	0,59	-0,019	0,033	5,63E-01	26,3	8,94E-05
rs10499694*	7:50614173	A/G	0,49	0,013	0,002	1,29E-15	23	14387	0,48	0,061	0,033	6,60E-02	27,9	8,45E-05
rs11772246	7:71603692	T/C	0,82	0,015	0,002	3,69E-11	23	14387	0,81	-0,002	0,040	9,56E-01	25,6	6,11E-05
rs17207196	7:75101065	C/T	0,58	0,022	0,002	1,58E-36	23	14387	0,61	0,010	0,028	7,28E-01	0	2,36E-04
rs17149254	7:76634463	T/C	0,21	0,024	0,002	2,99E-25	17	10121	0,21	0,047	0,040	2,44E-01	0	1,85E-04
rs6973656	7:77422583	G/A	0,42	0,010	0,002	6,31E-09	23	14387	0,39	0,025	0,035	4,68E-01	34,3	4,96E-05
rs1965529	7:77825707	A/G	0,77	0,016	0,002	7,66E-14	23	14387	0,79	-0,016	0,032	6,16E-01	0	9,10E-05
rs274628	7:86265855	C/A	0,66	0,010	0,002	1,36E-08	23	14387	0,64	0,014	0,027	5,97E-01	19,6	4,65E-05
rs2283006	7:93085722	A/G	0,49	0,013	0,002	8,06E-15	23	14387	0,49	-0,004	0,038	9,21E-01	42,5	8,71E-05
rs13240600	7:99064466	A/G	0,83	0,018	0,002	7,90E-16	23	14387	0,85	-0,017	0,036	6,35E-01	0	8,96E-05
rs1721447*	7:109214139	G/T	0,49	0,010	0,002	3,79E-09	23	14387	0,48	0,031	0,034	3,54E-01	31,4	5,00E-05
rs2396625	7:113028634	T/A	0,58	0,018	0,002	2,81E-24	23	14387	0,57			Exclu pour RM		
rs13245051	7:113362799	A/G	0,46	0,015	0,002	1,12E-18	21	13928	0,46	0,030	0,028	2,72E-01	13,4	1,12E-04
rs10261050	7:114337652	T/C	0,48	0,011	0,002	4,53E-11	23	14387	0,44	0,017	0,026	5,15E-01	14,1	6,37E-05
rs2283093	7:126721231	T/C	0,19	0,012	0,002	1,10E-08	23	14387	0,21	<0,001	0,031	9,91E-01	0	4,59E-05
rs7802342	7:137435925	G/T	0,30	0,012	0,002	6,23E-11	23	14387	0,30	-0,011	0,029	7,01E-01	0	6,40E-05
rs11525873	7:138817193	T/C	0,90	0,023	0,003	2,98E-13	23	14387	0,91	-0,033	0,046	4,72E-01	0	9,73E-05
rs11773362*	7:147668180	C/T	0,66	0,011	0,002	6,39E-09	23	14387	0,69	-0,035	0,028	2,04E-01	0	4,95E-05
rs2907948	7:150638484	G/A	0,76	0,015	0,002	1,95E-14	23	14387	0,76	-0,023	0,030	4,49E-01	14,6	7,76E-05
rs56211164	7:158016764	G/A	0,76	0,013	0,002	8,90E-09	23	14387	0,78	0,059	0,044	1,81E-01	40,8	5,97E-05
rs1700082	8:4121727	C/G	0,66	0,009	0,002	3,38E-08	23	14387	0,66	0,025	0,028	3,74E-01	0	3,97E-05
rs4240673	8:10787612	T/C	0,45	0,018	0,002	1,58E-26	23	14387	0,48	0,042	0,026	9,94E-02	22,7	1,52E-04
rs13263601	8:14095900	C/A	0,34	0,015	0,002	4,87E-16	23	14387	0,33	0,016	0,035	6,58E-01	31,7	9,46E-05
rs10110189	8:15393380	C/T	0,89	0,016	0,003	2,20E-08	10	5859				Exclu pour RM		
rs10101364	8:20634888	T/C	0,68	0,012	0,002	5,61E-11	23	14387	0,68	0,034	0,028	2,17E-01	0	6,27E-05
rs73225274	8:21088909	G/A	0,14	0,016	0,003	2,33E-08	23	14387	0,13	-0,003	0,038	9,44E-01	0	5,69E-05
rs13249650	8:25664336	A/T	0,44	0,011	0,002	1,02E-08	23	14387	0,44			Exclu pour RM		
rs1421334	8:30865733	A/C	0,45	0,014	0,002	3,11E-15	23	14387	0,47	-0,025	0,026	3,43E-01	15,4	9,04E-05
rs2466103	8:32412304	G/T	0,31	0,012	0,002	8,00E-12	23	14387	0,31	-0,013	0,028	6,38E-01	0	6,23E-05
rs6468266	8:34380276	T/A	0,58	0,011	0,002	7,71E-11	23	14387	0,62	0,016	0,027	5,62E-01	20,2	6,21E-05
rs12681792	8:62054463	A/C	0,20	0,015	0,002	2,88E-12	23	14387	0,17	-0,008	0,034	8,14E-01	0	7,26E-05
rs12334877*	8:67194171	G/A	0,81	0,014	0,002	2,17E-11	23	14385	0,79	0,042	0,033	2,00E-01	2,2	6,42E-05
rs1808629	8:73435964	G/A	0,33	0,020	0,002	2,19E-23	23	14387	0,33	-0,014	0,028	6,23E-01	17,8	1,79E-04
rs17405819	8:76806584	T/C	0,68	0,021	0,002	6,04E-33	23	14387	0,70	-0,017	0,028	5,32E-01	12,2	1,92E-04
rs2196618	8:85089437	G/A	0,74	0,014	0,002	1,49E-12	23	14387	0,73	-0,003	0,030	9,07E-01	23,3	7,28E-05
rs12386885	8:87766769	T/C	0,16	0,015	0,003	9,90E-09	23	14387	0,16	-0,021	0,045	6,45E-01	27,2	6,02E-05
rs2120710	8:93210803	A/G	0,65	0,010	0,002	1,98E-08	23	14387	0,67	-0,003	0,028	9,03E-01	7,8	4,62E-05
rs12680842	8:95582606	A/G	0,68	0,014	0,002	3,41E-16	23	14387	0,67	-0,007	0,027	7,86E-01	6,8	8,72E-05
rs1383592	8:106430676	A/G	0,21	0,012	0,002	4,92E-09	23	14387	0,22	-0,005	0,041	9,03E-01	31,3	4,97E-05
rs3808477*	8:116670347	C/T	0,73	0,018	0,002	8,73E-22	23	14386	0,75	-0,006	0,030	8,42E-01	0	1,32E-04

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs72673947	8:118884379	G/A	0,11	0,022	0,003	4,11E-13	23	14387	0,11	-0,052	0,041	2,07E-01	22,6	9,72E-05
rs6470144*	8:124152245	T/G	0,65	0,010	0,002	3,06E-08	23	14385	0,66	-0,006	0,027	8,39E-01	0	4,37E-05
rs7842934	8:132838921	C/T	0,08	0,018	0,003	1,55E-08	23	14387	0,06	-0,027	0,053	6,13E-01	0	4,61E-05
rs305256	8:137568252	C/T	0,77	0,012	0,002	2,79E-08	17	9220	0,75	0,003	0,056	9,61E-01	42,2	4,63E-05
rs16906838	8:138213836	C/T	0,95	0,025	0,004	4,31E-10	23	14387	0,94	0,042	0,055	4,45E-01	0	5,64E-05
rs11782074	8:142617096	T/G	0,37	0,012	0,002	4,24E-12	23	14387	0,36	0,001	0,028	9,69E-01	0	7,15E-05
rs10099330	8:143383694	G/A	0,46	0,012	0,002	3,22E-12	23	14387	0,44	-0,014	0,026	5,86E-01	23,1	7,04E-05
rs10975933	9:6954557	C/G	0,66	0,011	0,002	2,07E-10	23	14387	0,67	-0,026	0,027	3,47E-01	0	5,80E-05
rs1948080	9:11852043	T/G	0,63	0,014	0,002	1,13E-14	23	14387	0,63	0,001	0,026	9,55E-01	13,8	8,62E-05
rs10961649	9:14670949	T/C	0,32	0,010	0,002	1,51E-08	23	14387	0,34	0,031	0,027	2,59E-01	12,2	4,74E-05
rs4740619	9:15634326	T/C	0,54	0,019	0,002	3,15E-31	23	14387	0,56	-0,022	0,026	3,92E-01	0	1,77E-04
rs10962550	9:16720329	C/G	0,18	0,019	0,002	5,68E-17	23	14387	0,19	-0,016	0,043	7,11E-01	31,8	1,00E-04
rs10811868	9:23199959	G/A	0,68	0,010	0,002	3,18E-08	23	14387	0,66	0,007	0,027	7,96E-01	0	4,35E-05
rs10968114*	9:27800007	A/C	0,53	0,011	0,002	3,30E-11	23	14387	0,54	0,035	0,026	1,73E-01	0	6,36E-05
rs1412235	9:28410996	C/G	0,32	0,024	0,002	2,28E-42	23	14387	0,27	<b>0,063</b>	<b>0,029</b>	<b>2,83E-02</b>	4,4	2,42E-04
rs10121187	9:29737191	C/G	0,51	0,010	0,002	2,02E-09	23	14387	0,52			Exclu pour RM		
rs2275003	9:34124860	A/G	0,50	0,011	0,002	9,44E-12	23	14387	0,50	0,012	0,026	6,59E-01	6,2	6,16E-05
rs13296413	9:37258105	C/T	0,62	0,015	0,002	2,49E-17	23	14387	0,63	-0,065	0,036	6,94E-02	35	1,03E-04
rs2134858	9:73837155	C/T	0,49	0,012	0,002	5,87E-12	23	14387	0,48	-0,034	0,026	1,88E-01	23,5	6,84E-05
rs7861160	9:80799579	T/C	0,59	0,010	0,002	3,68E-08	23	14387	0,61	-0,001	0,026	9,68E-01	5,5	4,35E-05
rs1999433	9:81371441	C/T	0,56	0,011	0,002	2,90E-10	23	14387	0,57	0,005	0,026	8,38E-01	0	5,64E-05
rs2777768	9:84186734	A/G	0,72	0,012	0,002	6,38E-10	23	14387	0,72	-0,004	0,029	8,80E-01	0	5,67E-05
rs7357754	9:92207308	G/A	0,50	0,012	0,002	1,81E-12	23	14387	0,49	-0,003	0,026	9,03E-01	18,5	7,20E-05
rs10992867*	9:96461013	A/G	0,27	0,016	0,002	3,20E-17	23	14386	0,27	-0,015	0,029	6,02E-01	0	1,03E-04
rs7025938	9:103088321	G/C	0,32	0,016	0,002	1,47E-19	23	14387	0,34	-0,003	0,027	8,99E-01	0	1,14E-04
rs7024334	9:109072075	T/G	0,23	0,014	0,002	4,71E-12	23	14387	0,28	-0,038	0,042	3,58E-01	35	6,36E-05
rs1928295*	9:120378483	T/C	0,57	0,013	0,002	2,23E-16	23	14386	0,54	0,050	0,026	5,29E-02	0	8,80E-05
rs1877875	9:120664469	C/T	0,57	0,011	0,002	2,51E-10	23	14387	0,58	-0,010	0,033	7,63E-01	28,3	5,84E-05
rs13298487	9:126112104	T/C	0,61	0,012	0,002	1,43E-08	5	2500				Exclu pour RM		
rs10733682	9:129460914	A/G	0,46	0,015	0,002	1,76E-19	23	14387	0,50	0,013	0,027	6,30E-01	18,8	1,09E-04
rs2267958	9:131015279	G/A	0,49	0,013	0,002	2,01E-13	3	1520				Exclu pour RM		
rs4740383	9:133783566	A/G	0,42	0,013	0,002	7,03E-14	23	14387	0,38	0,037	0,027	1,70E-01	0	8,35E-05
rs10858334	9:137989785	G/C	0,15	0,015	0,002	4,91E-09	23	14387	0,14	-0,045	0,054	4,05E-01	37,9	5,63E-05
rs7907470†	10:10268989	G/A	0,09	0,018	0,003	7,36E-09	23	14386	0,08	0,024	0,065	7,13E-01	37	4,93E-05
rs7893571	10:16750129	T/G	0,67	0,013	0,002	5,83E-12	23	14387	0,67	-0,039	0,028	1,58E-01	8,1	6,87E-05
rs76638898	10:21099584	G/A	0,98	0,038	0,006	8,15E-09	2	1176				Exclu pour RM		
rs7084454	10:21821274	A/G	0,31	0,020	0,002	4,51E-27	22	13367	0,34	0,001	0,028	9,59E-01	0	1,67E-04
rs10829164	10:27318370	T/C	0,15	0,015	0,002	2,37E-10	22	13367	0,15	-0,048	0,037	2,02E-01	0	5,71E-05
rs4097319	10:33860515	T/G	0,56	0,011	0,002	4,32E-10	22	13367	0,56	-0,004	0,027	8,77E-01	0	5,63E-05
rs12765914	10:34013507	T/C	0,08	0,023	0,003	1,96E-13	22	13367	0,09	-0,017	0,047	7,21E-01	24,2	7,53E-05
rs1624134	10:34834482	C/G	0,39	0,010	0,002	6,51E-09	22	13367	0,40	0,015	0,027	5,75E-01	0	4,77E-05
rs12259464*	10:53680099	A/G	0,48	0,011	0,002	1,48E-10	23	14382	0,47	0,023	0,032	4,69E-01	23,3	5,93E-05
rs7070670	10:61842645	C/T	0,68	0,013	0,002	7,14E-10	23	14387	0,69	0,017	0,028	5,45E-01	0	6,94E-05
rs10761785	10:65318766	G/T	0,49	0,013	0,002	3,47E-16	23	14387	0,50	-0,048	0,033	1,46E-01	27,4	8,84E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs12098284	10:76047464	T/C	0,12	0,018	0,003	9,87E-13	23	14387	0,13	-0,025	0,039	5,20E-01	0	7,21E-05
rs11001259	10:76807650	T/A	0,82	0,014	0,002	1,22E-08	ND dans Courage-PD							
rs7899106	10:87410904	G/A	0,05	0,033	0,004	1,72E-18	22	13367	0,05	-0,057	0,063	3,66E-01	18,4	1,02E-04
rs10788494	10:88110925	C/G	0,48	0,013	0,002	5,51E-15	22	13367	0,46	Exclu pour RM				
rs147568678	10:93061851	T/C	0,77	0,013	0,002	3,42E-09	21	13185	0,78	-0,028	0,034	4,11E-01	0	6,39E-05
rs2439823	10:99778226	G/A	0,55	0,016	0,002	6,51E-22	22	13367	0,52	-0,008	0,028	7,72E-01	9,3	1,35E-04
rs17094222*	10:102395440	C/T	0,21	0,017	0,002	4,04E-18	23	14385	0,20	0,034	0,032	2,78E-01	0	9,89E-05
rs11594179	10:104392580	C/T	0,77	0,011	0,002	2,16E-08	23	14387	0,79	0,001	0,041	9,85E-01	29,5	4,24E-05
rs79780963	10:104952499	T/C	0,08	0,024	0,004	2,63E-12	23	14387	0,09	-0,036	0,045	4,28E-01	0	8,80E-05
rs7903146	10:114758349	C/T	0,72	0,018	0,002	1,67E-23	23	14387	0,70	0,023	0,042	5,84E-01	42,7	1,27E-04
rs2257791	10:118643670	G/A	0,24	0,014	0,002	1,63E-12	23	14387	0,28	-0,018	0,031	5,46E-01	21,5	7,13E-05
rs845084	10:125220036	A/G	0,27	0,014	0,002	3,22E-12	23	14387	0,28	-0,018	0,029	5,37E-01	0	7,23E-05
rs17636031	10:126594078	C/T	0,28	0,015	0,002	3,87E-17	6	3409	Exclu pour RM					
rs4880341	10:133992689	C/T	0,43	0,013	0,002	3,06E-14	22	14161	0,47	0,041	0,034	2,24E-01	30,2	8,27E-05
rs11246136	11:371265	C/A	0,90	0,017	0,003	2,03E-08	11	6784	Exclu pour RM					
rs12421848*	11:891338	G/A	0,60	0,014	0,002	3,99E-13	19	12334	0,61	-0,001	0,028	9,69E-01	0	9,51E-05
rs4256980	11:8673939	G/C	0,67	0,019	0,002	8,63E-29	23	14387	0,61	-0,019	0,026	4,76E-01	11,2	1,55E-04
rs900144	11:13294268	T/C	0,58	0,015	0,002	1,53E-18	23	14387	0,54	0,034	0,026	1,98E-01	0	1,07E-04
rs2074314*	11:17411821	T/C	0,64	0,011	0,002	1,37E-09	23	14385	0,64	-0,017	0,027	5,30E-01	0	5,11E-05
rs6265*	11:27679916	C/T	0,82	0,041	0,002	7,40E-89	23	14387	0,79	0,038	0,032	2,44E-01	0	5,11E-04
rs570463	11:28739318	C/A	0,67	0,012	0,002	4,33E-11	23	14387	0,69	-0,009	0,035	7,95E-01	27,5	6,44E-05
rs11030618	11:29243293	T/C	0,58	0,011	0,002	1,67E-10	23	14387	0,54	0,010	0,026	6,91E-01	0	5,90E-05
rs2065418*	11:30422068	T/G	0,65	0,014	0,002	6,07E-15	23	14387	0,64	<0,001	0,027	9,90E-01	0	8,84E-05
rs2862996*	11:43653833	G/T	0,30	0,022	0,002	3,60E-35	23	14386	0,31	0,041	0,035	2,45E-01	24,9	1,96E-04
rs10742752	11:45438374	C/T	0,62	0,012	0,002	1,20E-13	23	14387	0,62	0,012	0,026	6,40E-01	0	7,10E-05
rs118081010	11:46174948	T/C	0,02	0,052	0,007	5,28E-12	17	11554	0,02	-0,032	0,107	7,63E-01	8,2	8,71E-05
rs7124681*	11:47529947	A/C	0,42	0,026	0,002	3,96E-55	23	14387	0,40	0,020	0,028	4,85E-01	8,7	3,21E-04
rs6591407	11:56914157	C/A	0,80	0,012	0,002	3,58E-09	23	14387	0,81	-0,043	0,032	1,82E-01	0	4,89E-05
rs562664	11:63823619	C/T	0,81	0,014	0,002	4,15E-10	23	14387	0,82	-0,022	0,033	5,01E-01	24,6	5,80E-05
rs7102454*	11:65594820	C/T	0,36	0,017	0,002	3,84E-21	23	14387	0,33	0,012	0,031	6,94E-01	14	1,29E-04
rs592483	11:69445173	C/T	0,41	0,014	0,002	1,53E-16	23	14387	0,41	0,018	0,027	5,05E-01	5,4	9,06E-05
rs12282785	11:76476030	C/A	0,78	0,016	0,002	1,43E-11	23	14387	0,76	-0,036	0,030	2,25E-01	0	8,47E-05
rs349088*	11:84814393	C/A	0,52	0,013	0,002	3,50E-14	23	14377	0,51	-0,054	0,029	6,29E-02	13,3	8,43E-05
rs10741329	11:89997796	A/G	0,69	0,012	0,002	3,91E-10	23	14387	0,66	-0,001	0,027	9,64E-01	0	5,61E-05
rs3019466	11:92476178	C/T	0,83	0,013	0,002	4,91E-08	23	14387	0,84	0,053	0,036	1,37E-01	0	4,57E-05
rs2605603	11:93221105	G/A	0,52	0,010	0,002	2,04E-10	23	14387	0,51	-0,042	0,026	1,01E-01	0	5,30E-05
rs2513999	11:103019633	G/A	0,84	0,015	0,003	3,07E-09	21	13853	0,82	<b>-0,076</b>	<b>0,037</b>	<b>3,75E-02</b>	4,9	6,35E-05
rs12286929*	11:115022404	G/A	0,50	0,018	0,002	1,93E-27	23	14386	0,53	-0,036	0,026	1,66E-01	0	1,57E-04
rs76942203	11:116973247	A/G	0,06	0,026	0,004	9,08E-11	23	14387	0,06	<b>-0,144</b>	<b>0,054</b>	<b>7,91E-03</b>	3,2	7,64E-05
rs3825061	11:118944675	T/C	0,39	0,014	0,002	6,15E-16	23	14387	0,38	0,017	0,027	5,23E-01	4,2	9,29E-05
rs11218510	11:121922587	G/A	0,61	0,014	0,002	6,79E-13	23	14387	0,62	-0,002	0,027	9,26E-01	0	9,37E-05
rs35483388	11:122545146	T/C	0,38	0,013	0,002	2,61E-10	23	14387	0,37	-0,005	0,027	8,36E-01	13,9	7,36E-05
rs7944782	11:130795698	G/T	0,50	0,014	0,002	3,61E-17	23	14387	0,50	-0,017	0,026	5,24E-01	15,6	1,04E-04
rs2007518	11:132639606	G/A	0,44	0,013	0,002	1,96E-14	23	14387	0,42	-0,035	0,026	1,82E-01	0	8,32E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs1941213*	11:133125329	A/C	0,71	0,011	0,002	1,59E-08	23	14385	0,72	0,023	0,039	5,59E-01	34,3	4,79E-05
rs329651	11:133767622	T/G	0,81	0,016	0,002	2,13E-14	23	14387	0,78	<b>-0,082</b>	<b>0,032</b>	<b>9,92E-03</b>	0	8,01E-05
rs12364470	11:134601012	G/T	0,15	0,019	0,002	2,18E-17	12	6294	Exclu pour RM					
rs11611246	12:939480	T/G	0,20	0,022	0,002	2,04E-28	23	14387	0,19	-0,031	0,033	3,49E-01	0	1,59E-04
rs765125*	12:2156207	C/T	0,41	0,010	0,002	1,27E-08	23	14387	0,43	-0,024	0,026	3,69E-01	0	4,66E-05
rs10772983*	12:17141582	C/T	0,46	0,001	0,002	6,21E-10	20	9919	0,49	0,049	0,032	1,24E-01	0	4,97E-05
rs11044430	12:19287416	A/T	0,84	0,016	0,002	3,77E-12	23	14387	0,83	0,054	0,036	1,28E-01	18,3	6,83E-05
rs11046972	12:23705969	T/C	0,07	0,018	0,003	3,72E-08	23	14387	0,09	-0,018	0,045	6,94E-01	0	4,11E-05
rs10842240	12:24060075	C/G	0,13	0,020	0,002	1,21E-14	23	14387	0,14	-0,001	0,037	9,83E-01	0	8,35E-05
rs11170468	12:39430048	A/C	0,78	0,013	0,002	1,12E-11	23	14387	0,77	-0,020	0,030	5,00E-01	0	5,75E-05
rs1350430	12:41819215	C/T	0,47	0,013	0,002	2,08E-13	23	14387	0,43	0,023	0,026	3,67E-01	0	7,78E-05
rs1126930	12:49399132	C/G	0,03	0,034	0,005	1,00E-10	4	2156	Exclu pour RM					
rs7138803*	12:50247468	A/G	0,39	0,030	0,002	3,10E-71	23	14387	0,36	<b>0,084</b>	<b>0,027</b>	<b>1,73E-03</b>	0	4,19E-04
rs2271189	12:56494991	G/A	0,60	0,014	0,002	9,26E-16	23	14387	0,63	0,008	0,027	7,54E-01	0	9,51E-05
rs7975187	12:60964108	G/A	0,23	0,014	0,002	3,86E-11	23	14387	0,20	<b>0,085</b>	<b>0,032</b>	<b>7,49E-03</b>	0	6,62E-05
rs650198	12:69674595	C/T	0,27	0,014	0,002	6,43E-13	23	14387	0,33	-0,012	0,028	6,59E-01	7,5	7,41E-05
rs11115176	12:82465797	T/C	0,78	0,013	0,002	6,79E-12	23	14387	0,76	-0,040	0,030	1,77E-01	0	5,81E-05
rs10506971	12:89757937	G/A	0,45	0,014	0,002	4,69E-17	23	14387	0,47	0,016	0,037	6,56E-01	37,4	9,97E-05
rs11105839	12:91237920	T/A	0,63	0,011	0,002	1,25E-11	23	14387	0,63	-0,007	0,027	8,02E-01	10,5	5,97E-05
rs2712665	12:99594947	C/T	0,30	0,011	0,002	5,40E-09	23	14387	0,33	0,025	0,028	3,64E-01	0	4,93E-05
rs6539064	12:103706754	C/G	0,75	0,019	0,002	1,14E-23	23	14387	0,73	0,027	0,029	3,38E-01	0	1,42E-04
rs1860561	12:110783241	A/G	0,21	0,016	0,002	1,71E-16	23	14387	0,19	0,002	0,033	9,50E-01	0	8,35E-05
rs11066188	12:112610714	G/A	0,62	0,011	0,002	3,05E-12	20	13624	0,58	0,046	0,029	1,05E-01	0	6,10E-05
rs2707183	12:116957607	G/T	0,47	0,009	0,002	4,89E-08	23	14387	0,47	-0,006	0,027	8,35E-01	0	4,31E-05
rs11615578	12:121714935	T/C	0,26	0,012	0,002	3,04E-09	18	10542	0,23	-0,001	0,038	9,87E-01	3,9	5,23E-05
rs12369179	12:122963550	C/T	0,92	0,034	0,003	2,32E-28	22	14205	0,92	0,027	0,051	6,00E-01	0	1,80E-04
rs11060853	12:123424071	G/A	0,41	0,011	0,002	3,10E-08	23	14387	0,40	<b>0,088</b>	<b>0,026</b>	<b>7,69E-04</b>	21,9	5,53E-05
rs11614340	12:133426483	C/T	0,29	0,012	0,002	1,87E-10	23	14387	0,27	0,016	0,029	5,70E-01	0	5,68E-05
rs9512648	13:27933910	A/G	0,47	0,010	0,002	4,11E-08	23	14387	0,50	-0,034	0,034	3,15E-01	29,8	4,50E-05
rs7323	13:28009031	G/C	0,73	0,017	0,002	2,18E-18	23	14387	0,75	-0,007	0,029	8,03E-01	0	1,08E-04
rs4771218*	13:28655311	G/A	0,38	0,014	0,002	3,18E-15	23	14366	0,41	-0,026	0,026	3,31E-01	0	9,33E-05
rs9595908	13:33184288	T/C	0,64	0,015	0,002	3,73E-20	23	14387	0,62	0,011	0,026	6,76E-01	0	1,09E-04
rs9603697*	13:40783323	T/C	0,32	0,013	0,002	1,69E-13	23	14387	0,33	-0,023	0,028	3,99E-01	0	7,79E-05
rs12429545*	13:54102206	A/G	0,12	0,031	0,002	1,42E-37	23	14387	0,12	-0,071	0,051	1,61E-01	29,2	2,10E-04
rs962796*	13:54385284	T/C	0,19	0,014	0,002	1,88E-11	23	14387	0,20	0,025	0,039	5,22E-01	22,6	6,12E-05
rs9569777	13:58484786	G/T	0,81	0,020	0,002	3,43E-21	23	14387	0,84	0,006	0,035	8,58E-01	0	1,23E-04
rs9527895	13:59367767	C/T	0,18	0,016	0,002	3,69E-12	23	14387	0,17	-0,026	0,035	4,49E-01	0	7,40E-05
rs8181823	13:65477940	C/A	0,77	0,013	0,002	4,36E-10	23	14387	0,76	0,001	0,039	9,71E-01	29,3	5,61E-05
rs9599161	13:67434016	T/C	0,57	0,010	0,002	2,32E-09	23	14387	0,58	0,038	0,026	1,45E-01	0	4,71E-05
rs1441264*	13:79580919	A/G	0,58	0,017	0,002	7,60E-25	23	14385	0,62	-0,042	0,034	2,08E-01	27,5	1,47E-04
rs9531786	13:85983968	G/C	0,63	0,011	0,002	4,11E-10	23	14387	0,62	0,020	0,034	5,62E-01	28,2	5,75E-05
rs77432547	13:86494817	G/A	0,28	0,017	0,002	1,44E-15	23	14387	0,26	0,001	0,037	9,70E-01	28,3	1,16E-04
rs1927790	13:96922191	C/T	0,39	0,014	0,002	1,57E-17	23	14387	0,43	-0,035	0,033	2,84E-01	26,9	9,36E-05
rs9168	13:99101583	C/A	0,72	0,014	0,002	1,08E-13	23	14387	0,72	-0,004	0,029	8,82E-01	15,1	7,71E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs9888533	13:107854612	T/C	0,53	0,013	0,002	1,38E-10	9	4488				Exclu pour RM		
rs9522183	13:111977280	G/T	0,45	0,014	0,002	2,10E-12	23	14387	0,44	0,047	0,026	7,63E-02	8,1	9,02E-05
rs12868881	13:112218924	A/T	0,41	0,014	0,002	1,40E-15	23	14387	0,41	0,011	0,026	6,78E-01	0	9,19E-05
rs10132280	14:25928179	C/A	0,69	0,021	0,002	2,28E-33	23	14387	0,70	-0,007	0,029	8,18E-01	19,8	1,96E-04
rs4981693*	14:29680331	A/G	0,77	0,020	0,002	7,89E-24	23	14387	0,78	0,031	0,031	3,23E-01	0	1,43E-04
rs225882	14:30480123	T/C	0,75	0,011	0,002	8,56E-10	23	14387	0,70	0,005	0,037	9,01E-01	30,9	4,77E-05
rs1958898	14:40886886	G/C	0,79	0,015	0,002	4,23E-12	23	14387	0,80	0,004	0,032	9,02E-01	0	7,07E-05
rs61983990	14:41475003	A/G	0,08	0,020	0,004	1,91E-08	23	14387	0,07	-0,012	0,050	8,11E-01	16,4	5,78E-05
rs4900714	14:47302219	T/G	0,48	0,015	0,002	1,00E-18	23	14387	0,53	-0,004	0,033	9,14E-01	29,4	1,12E-04
rs217669	14:62360075	C/T	0,28	0,017	0,002	6,27E-16	23	14387	0,25	-0,028	0,030	3,54E-01	2,4	1,19E-04
rs4430672	14:63094407	T/C	0,20	0,012	0,002	5,00E-09	23	14387	0,21	-0,002	0,032	9,39E-01	21,1	4,84E-05
rs3902951	14:69789755	G/T	0,23	0,013	0,002	2,88E-12	20	13562	0,23	0,001	0,033	9,82E-01	0	6,38E-05
rs17182027	14:73348130	G/A	0,44	0,011	0,002	1,46E-10	23	14387	0,48	-0,018	0,026	4,84E-01	0	5,95E-05
rs7144011	14:79940383	T/G	0,23	0,026	0,002	2,37E-40	23	14387	0,19	-0,010	0,033	7,59E-01	4,8	2,48E-04
rs4517716	14:83013876	G/C	0,21	0,012	0,002	4,27E-09	23	14387	0,22	0,013	0,031	6,82E-01	0	4,50E-05
rs12888545	14:88308044	G/A	0,25	0,013	0,002	1,76E-11	23	14387	0,23	-0,023	0,030	4,46E-01	0	6,70E-05
rs1951455	14:91512339	C/T	0,72	0,015	0,002	6,05E-15	23	14387	0,69	-0,003	0,028	9,14E-01	0	8,86E-05
rs942066	14:94031914	G/A	0,63	0,020	0,002	2,36E-24	23	14387	0,62	0,013	0,027	6,33E-01	0	1,91E-04
rs7161194	14:101529005	A/G	0,34	0,019	0,002	2,23E-24	ND dans Courage-PD							
rs10145749	14:102782109	T/C	0,15	0,016	0,003	8,33E-10	23	14387	0,14	-0,029	0,037	4,42E-01	0	6,79E-05
rs4906263	14:103249127	G/C	0,34	0,018	0,002	8,11E-23	23	14387	0,35	-0,025	0,027	3,66E-01	0	1,40E-04
rs2273175	14:104160141	C/T	0,32	0,012	0,002	3,69E-11	23	14387	0,29	-0,007	0,038	8,57E-01	34,7	6,38E-05
rs12594043	15:27034988	C/G	0,52	0,010	0,002	1,31E-09	23	14387	0,51			Exclu pour RM		
rs7172627	15:31877690	G/A	0,48	0,011	0,002	1,81E-11	23	14387	0,47	0,012	0,026	6,44E-01	0	6,48E-05
rs11636611	15:36391965	T/C	0,50	0,010	0,002	8,85E-10	23	14387	0,48	-0,018	0,026	4,92E-01	0	5,41E-05
rs9944219	15:46500612	G/A	0,40	0,012	0,002	8,14E-13	23	14387	0,41	-0,038	0,033	2,53E-01	25,7	6,77E-05
rs12912198	15:47103953	C/T	0,73	0,010	0,002	3,44E-08	23	14387	0,74	0,006	0,029	8,37E-01	10,9	3,97E-05
rs6493498	15:51754451	T/C	0,45	0,014	0,002	4,84E-17	23	14387	0,47	-0,003	0,026	9,11E-01	0	9,28E-05
rs10518694	15:53072673	A/C	0,14	0,014	0,002	3,43E-09	23	14387	0,13	-0,025	0,039	5,21E-01	5,5	4,98E-05
rs12439632	15:59103963	C/G	0,17	0,015	0,002	3,68E-10	23	14387	0,13	<b>-0,109</b>	<b>0,040</b>	<b>6,25E-03</b>	1,2	5,88E-05
rs339991	15:60913637	G/A	0,58	0,013	0,002	3,51E-13	23	14387	0,55	-0,002	0,026	9,48E-01	24,7	7,61E-05
rs1559673	15:62156514	A/C	0,97	0,036	0,005	2,21E-13	21	13903	0,98	0,140	0,088	1,11E-01	14,2	7,79E-05
rs2241423*	15:68086838	G/A	0,77	0,030	0,002	3,60E-54	23	14387	0,77	0,020	0,031	5,24E-01	0	3,13E-04
rs7171864	15:73227249	A/G	0,69	0,013	0,002	2,60E-14	23	14387	0,67	-0,020	0,029	4,93E-01	10,7	7,41E-05
rs2470893*	15:75019449	T/C	0,30	0,011	0,002	9,43E-10	23	14387	0,27	0,012	0,029	6,79E-01	0	4,85E-05
rs56151256	15:78024806	A/C	0,76	0,017	0,002	6,19E-14	23	14387	0,76	-0,037	0,030	2,12E-01	0	1,02E-04
rs12914623	15:80993570	G/C	0,73	0,016	0,002	2,00E-16	23	14387	0,75	-0,035	0,029	2,34E-01	9,6	1,00E-04
rs72757415	15:92572762	G/T	0,79	0,016	0,002	1,34E-11	23	14387	0,82	0,014	0,034	6,88E-01	0	8,46E-05
rs11633626	15:95271378	C/A	0,37	0,016	0,002	7,27E-19	23	14387	0,38	0,015	0,028	5,96E-01	0	1,15E-04
rs6496248	15:98262923	A/T	0,64	0,010	0,002	2,93E-09	23	14387	0,63	0,006	0,027	8,09E-01	0	5,01E-05
rs12591120	15:99236869	T/C	0,74	0,012	0,002	3,84E-08	23	14387	0,75	0,010	0,039	8,00E-01	29,7	5,55E-05
rs2715423	15:99511873	G/A	0,72	0,012	0,002	1,90E-09	21	13853	0,74	0,014	0,032	6,73E-01	0	5,34E-05
rs214249*	16:348687	T/G	0,61	0,014	0,002	2,72E-15	22	14161	0,62	-0,020	0,027	4,47E-01	0	9,09E-05
rs12448257	16:3599655	A/G	0,22	0,016	0,002	9,04E-16	23	14387	0,21	<b>-0,074</b>	<b>0,032</b>	<b>2,19E-02</b>	0	8,85E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs879620*	16:4015729	T/C	0,60	0,023	0,002	8,45E-39	23	14361	0,61	-0,041	0,026	1,16E-01	0	2,46E-04
rs2058527*	16:6704749	G/T	0,73	0,012	0,002	1,80E-09	23	14387	0,75	0,017	0,036	6,37E-01	23,1	5,23E-05
rs9926784*	16:19941968	T/C	0,80	0,024	0,002	1,08E-30	23	14387	0,83	0,027	0,034	4,32E-01	0	1,79E-04
rs194809	16:23804956	A/G	0,19	0,013	0,002	4,86E-09	23	14387	0,19	0,012	0,033	7,22E-01	0	4,83E-05
rs2342892	16:24540806	T/G	0,49	0,013	0,002	1,33E-13	23	14387	0,49	0,025	0,026	3,25E-01	0	7,93E-05
rs7498665	16:28883241	G/A	0,38	0,028	0,002	1,14E-66	23	14387	0,35	-0,049	0,027	6,83E-02	0	3,84E-04
rs3814883	16:29994922	T/C	0,48	0,023	0,002	1,47E-40	23	14387	0,43	-0,019	0,033	5,77E-01	26,6	2,57E-04
rs6500208	16:49011249	A/G	0,20	0,015	0,002	3,21E-13	23	14387	0,19	-0,034	0,034	3,17E-01	0	6,87E-05
rs1477199	16:53712135	G/A	0,16	0,022	0,002	5,15E-21	21	13544	0,15	0,032	0,039	4,23E-01	0	1,30E-04
rs7206790	16:53797908	G/C	0,48	0,061	0,002	1,00E-200	23	14387	0,47			Exclu pour RM		
rs8057911	16:54143352	T/C	0,23	0,013	0,002	3,66E-08	23	14387	0,24	0,016	0,031	6,13E-01	0	5,60E-05
rs889398	16:69556715	C/T	0,58	0,020	0,002	3,23E-32	18	10342	0,59	0,013	0,048	7,86E-01	45,4	1,85E-04
rs35949039	16:70572605	G/T	0,89	0,021	0,003	6,30E-12	23	14387	0,89	-0,019	0,042	6,52E-01	0	8,73E-05
rs12926250	16:72213316	T/G	0,11	0,018	0,003	1,78E-10	23	14387	0,10	-0,048	0,043	2,55E-01	0	6,09E-05
rs756717	16:72996162	G/A	0,61	0,013	0,002	2,38E-15	19	13010	0,61	-0,039	0,030	1,83E-01	0	8,57E-05
rs4390583	16:81694835	C/A	0,43	0,010	0,002	1,63E-08	23	14387	0,41	-0,006	0,038	8,64E-01	36,5	4,90E-05
rs12922346	16:82438337	G/G	0,26	0,013	0,002	1,48E-11	23	14387	0,26	-0,049	0,030	9,98E-02	0	6,88E-05
rs7206608	16:82872628	G/C	0,32	0,013	0,002	1,20E-12	23	14387	0,29	-0,017	0,028	5,37E-01	15	7,41E-05
rs3923783	17:1843189	C/A	0,82	0,022	0,002	4,12E-23	23	14387	0,83	-0,002	0,035	9,51E-01	7,4	1,44E-04
rs11078883	17:2138828	G/C	0,35	0,013	0,002	1,30E-12	23	14387	0,35	0,009	0,027	7,43E-01	19,9	7,18E-05
rs7774	17:4801163	A/C	0,32	0,013	0,002	4,22E-10	23	14387	0,32	0,010	0,028	7,16E-01	10,3	7,13E-05
rs1075901	17:15943910	C/T	0,55	0,012	0,002	4,43E-13	23	14387	0,56	-0,041	0,026	1,26E-01	0	6,90E-05
rs4986044*	17:21261560	C/T	0,54	0,018	0,002	1,27E-27	23	14386	0,52	0,003	0,029	9,24E-01	13,4	1,55E-04
rs8065172*	17:31456969	G/A	0,76	0,012	0,002	5,29E-10	23	14359	0,74	0,041	0,031	1,90E-01	5,5	5,58E-05
rs12150665	17:34914787	T/C	0,59	0,017	0,002	1,74E-24	23	14387	0,59	0,034	0,026	1,89E-01	0	1,36E-04
rs6607337	17:35057373	C/T	0,70	0,012	0,002	2,55E-11	23	14387	0,67	-0,031	0,028	2,71E-01	0	6,43E-05
rs56161855	17:46288649	T/A	0,13	0,023	0,003	1,41E-16	23	14387	0,15	-0,003	0,047	9,44E-01	29,3	1,25E-04
rs9299*	17:46669430	T/C	0,64	0,012	0,002	1,87E-11	23	14387	0,64	0,006	0,027	8,31E-01	0	6,49E-05
rs11655587	17:47140794	C/T	0,64	0,021	0,002	6,87E-26	23	14387	0,67	-0,020	0,038	6,11E-01	37,9	2,03E-04
rs11649864*	17:56093061	A/G	0,09	0,019	0,003	2,52E-10	23	14387	0,09	0,026	0,045	5,61E-01	0	5,79E-05
rs12602912	17:65870073	T/C	0,21	0,017	0,002	2,90E-16	23	14387	0,20	0,003	0,032	9,32E-01	1,8	9,21E-05
rs312750	17:68343539	A/G	0,50	0,010	0,002	2,57E-09	23	14387	0,50	-0,007	0,035	8,39E-01	37,9	4,70E-05
rs12939549	17:78611724	A/G	0,56	0,018	0,002	3,68E-28	23	14387	0,57	-0,014	0,026	5,78E-01	14,3	1,60E-04
rs35867081	17:79047278	A/G	0,49	0,015	0,002	6,65E-15	23	14387	0,51	0,037	0,027	1,69E-01	0	1,12E-04
rs8097672	18:1839601	T/A	0,15	0,021	0,002	3,26E-18	23	14387	0,15	-0,032	0,036	3,85E-01	0	1,09E-04
rs478707	18:7543207	C/T	0,80	0,015	0,002	1,98E-10	23	14387	0,79	0,014	0,032	6,51E-01	7,5	7,29E-05
rs891387	18:21103909	T/C	0,50	0,021	0,002	9,26E-35	23	14387	0,54	-0,029	0,034	3,80E-01	29,9	2,16E-04
rs1945160	18:22164216	G/A	0,62	0,010	0,002	5,65E-09	23	14387	0,62	0,030	0,026	2,51E-01	16,8	5,11E-05
rs1941696	18:31252129	A/G	0,52	0,011	0,002	4,74E-11	23	14387	0,49	0,010	0,026	7,08E-01	0	6,26E-05
rs474605	18:39612720	G/A	0,53	0,013	0,002	2,72E-13	20	13576	0,50	0,011	0,028	6,94E-01	3,7	7,78E-05
rs1356506	18:40708038	T/C	0,63	0,014	0,002	8,39E-15	23	14387	0,65	<b>-0,115</b>	<b>0,040</b>	<b>3,72E-03</b>	45,7	8,76E-05
rs2612576	18:42967950	T/A	0,71	0,011	0,002	8,49E-09	23	14387	0,71	0,007	0,029	8,11E-01	0	4,85E-05
rs9951619	18:56882326	G/T	0,78	0,015	0,002	2,33E-15	23	14387	0,75	0,018	0,049	7,17E-01	53	8,03E-05
rs6567160	18:57829135	C/T	0,25	0,055	0,002	7,82E-184	23	14387	0,23	-0,015	0,031	6,22E-01	12,1	1,14E-03



SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs17066856	18:58049656	T/C	0,89	0,035	0,003	7,10E-38	23	14387	0,90	0,022	0,045	6,25E-01	1,9	2,37E-04
rs66595146	18:58204315	A/C	0,63	0,014	0,002	9,09E-12	23	14387	0,61	0,041	0,026	1,21E-01	0	8,50E-05
rs17783165	18:63461638	C/T	0,33	0,013	0,002	2,74E-13	23	14387	0,35	-0,006	0,028	8,38E-01	0	7,23E-05
rs11150911	18:73498528	A/C	0,28	0,012	0,002	3,72E-11	23	14387	0,32	0,012	0,028	6,60E-01	10,1	5,67E-05
rs12981256	19:1865901	A/G	0,53	0,015	0,002	1,43E-18	23	14387	0,52	0,007	0,026	7,98E-01	0	1,14E-04
rs45486197	19:2244849	A/G	0,06	0,028	0,004	1,80E-12	3	1302	Exclu pour RM					
rs895330	19:4060707	C/G	0,81	0,020	0,002	1,59E-19	23	14387	0,80	-0,053	0,033	1,06E-01	5,5	1,20E-04
rs273512	19:18224729	T/C	0,41	0,016	0,002	4,48E-19	23	14387	0,43	-0,020	0,026	4,34E-01	0	1,18E-04
rs17724992*	19:18454825	A/G	0,72	0,017	0,002	5,23E-21	23	14387	0,74	0,049	0,029	9,53E-02	0	1,19E-04
rs7258722	19:18808915	T/A	0,59	0,020	0,002	1,81E-30	23	14387	0,61	0,066	0,034	5,42E-02	30,4	1,94E-04
rs12611148	19:19865077	C/A	0,86	0,014	0,002	1,42E-08	23	14387	0,84	-0,046	0,035	1,93E-01	11,8	4,60E-05
rs12462975	19:30272202	A/G	0,32	0,019	0,002	1,47E-25	23	14387	0,30	0,010	0,028	7,08E-01	0	1,63E-04
rs7245985	19:30710410	T/G	0,80	0,012	0,002	1,88E-08	23	14387	0,78	0,007	0,031	8,35E-01	18,5	4,61E-05
rs11882409	19:34019685	A/C	0,03	0,012	0,002	3,31E-10	23	14387	0,29	0,021	0,037	5,77E-01	26,5	6,18E-05
rs185350	19:34306816	T/C	0,49	0,014	0,002	9,10E-17	23	14387	0,51	-0,051	0,026	5,13E-02	12,4	9,38E-05
rs429358	19:45411941	T/C	0,85	0,026	0,003	2,60E-22	23	14387	0,88	-0,003	0,039	9,43E-01	0	1,72E-04
rs11672660	19:46180184	C/T	0,81	0,034	0,002	6,83E-60	23	14387	0,79	-0,034	0,032	2,90E-01	0	3,48E-04
rs9304665	19:47602577	A/T	0,74	0,023	0,002	2,20E-31	3	2001	Exclu pour RM					
rs3764625	19:49649051	T/G	0,40	0,010	0,002	2,42E-08	23	14387	0,42	0,024	0,027	3,73E-01	23,5	4,42E-05
rs1884389	20:1410582	C/T	0,56	0,011	0,002	3,72E-10	23	14387	0,59	0,029	0,027	2,74E-01	0	5,74E-05
rs4813619	20:2815715	G/T	0,47	0,011	0,002	1,70E-09	23	14387	0,48	<b>0,054</b>	<b>0,026</b>	<b>3,63E-02</b>	6,6	5,60E-05
rs1884897*	20:6612832	G/A	0,63	0,018	0,002	2,70E-28	23	14387	0,64	-0,004	0,030	9,04E-01	14,4	1,59E-04
rs2423668	20:12430673	T/C	0,42	0,011	0,002	7,84E-09	23	14387	0,44	0,027	0,035	4,46E-01	29,8	5,47E-05
rs852056	20:17102860	T/C	0,25	0,012	0,002	2,15E-10	23	14387	0,25	-0,005	0,030	8,55E-01	0	5,73E-05
rs1409818*	20:21381121	T/C	0,11	0,020	0,003	2,59E-12	23	14386	0,11	0,019	0,041	6,55E-01	0	7,29E-05
rs8122855	20:25192049	A/G	0,34	0,014	0,002	4,11E-14	23	14387	0,31	0,050	0,038	1,93E-01	38,4	8,40E-05
rs4812405	20:35276585	C/A	0,92	0,020	0,003	1,28E-09	3	1761	Exclu pour RM					
rs742748	20:39293397	C/T	0,41	0,011	0,002	1,13E-11	23	14387	0,39	0,025	0,026	3,40E-01	0	6,19E-05
rs79186842	20:47689036	A/G	0,86	0,020	0,003	2,60E-13	23	14387	0,88	0,055	0,051	2,87E-01	27,4	9,84E-05
rs17806224	20:51065854	G/A	0,82	0,026	0,002	7,91E-32	23	14387	0,82	0,028	0,043	5,20E-01	28,2	2,00E-04
rs1304549	20:54378256	G/A	0,77	0,012	0,002	1,35E-08	23	14387	0,79	<b>-0,080</b>	<b>0,031</b>	<b>1,09E-02</b>	0	4,87E-05
rs6010784*	20:61540319	T/C	0,51	0,011	0,002	6,91E-11	23	14387	0,48	-0,034	0,027	2,02E-01	3,4	5,62E-05
rs6512302	20:62691550	C/G	0,74	0,013	0,002	1,52E-11	18	12929	0,73	0,016	0,033	6,21E-01	18,9	6,92E-05
rs2064044	21:22119890	C/A	0,19	0,012	0,002	1,02E-08	14	7364	Exclu pour RM					
rs2832283	21:30690558	A/G	0,23	0,012	0,002	4,72E-09	23	14387	0,22	<b>-0,084</b>	<b>0,032</b>	<b>9,51E-03</b>	0	4,62E-05
rs13047416	21:40309436	C/G	0,63	0,015	0,002	6,93E-18	23	14387	0,63	0,032	0,027	2,27E-01	9,1	1,08E-04
rs8134638	21:40644170	C/T	0,37	0,013	0,002	1,57E-11	23	14387	0,38	0,047	0,027	7,54E-02	3,7	8,27E-05
rs8126575	21:46435610	T/G	0,87	0,015	0,002	5,88E-10	18	10342	0,86	-0,075	0,047	1,09E-01	24,6	5,32E-05
rs427943	21:46570896	C/A	0,57	0,018	0,002	3,60E-25	23	14387	0,54	-0,046	0,035	1,89E-01	33,2	1,53E-04
rs11538*	22:18220831	G/A	0,17	0,014	0,002	1,09E-09	23	14385	0,16	0,012	0,037	7,41E-01	5,1	5,41E-05
rs2238799	22:20109325	A/G	0,62	0,010	0,002	8,65E-09	23	14387	0,62	0,017	0,034	6,11E-01	27,7	4,91E-05
rs12628891	22:38317137	C/T	0,68	0,012	0,002	5,85E-10	23	14387	0,72	0,015	0,030	6,19E-01	0	5,74E-05
rs12628051*	22:40654276	T/C	0,64	0,016	0,002	2,90E-19	23	14384	0,68	-0,026	0,033	4,29E-01	20,1	1,19E-04
rs28489620	22:41804716	G/A	0,72	0,015	0,002	1,42E-12	23	14387	0,72	-0,033	0,029	2,51E-01	0	9,23E-05

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	EA/BA	Exposition				Courage-PD					R <sup>2</sup>		
			EAF	Beta	ES	P-valeur	N études	N individus	EAF	Beta	ES		P-valeur	P (%)
rs9615337	22:48898559	G/C	0,42	0,011	0,002	2,05E-08	23	14387	0,41				Exclu pour RM	

ND, non disponible ; EA/BA, allèle alternatif/allèle de référence (*effect allele/base allele*) ; EAF, fréquence de l'allèle alternatif (*effect allele frequency*) ; ES, erreur standard, DS, déviation standard.

Les coefficients en **gras**, leur ES et p-valeurs correspondantes sont significatifs à  $p \leq 0,05$  ; ceux soulignés avec un trait plein sont négatifs et ceux soulignés en pointillés sont positifs.

R<sup>2</sup> est la proportion de variance de l'exposition expliquée par le variant génétique selon la formule  $2 \times \text{Beta}_{\text{exposure}}^2 \times \text{EAF}_{\text{exposure}} \times (1 - \text{EAF}_{\text{exposure}})$ .

\* SNPs génotypés.

† SNPs associés à la consommation d'alcool et de café.

‡ Proxy SNP utilisé dans Courage-PD : rs61857951.

§ Proxy SNP utilisé dans Courage-PD : rs117495226.

# Proxy SNP utilisé dans Courage-PD : rs7079940 (génotypé).

**Annexe 3 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne : associations individuelles avec la maladie de Parkinson stratifiées sur l'âge de début et la durée d'évolution de la maladie de Parkinson**

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
<b>Consommation d'alcool (pour 1-DS de ln(verres par semaine)</b>													
rs705687	G/A	0,024	0,051	6,36E-01	-0,013	0,052	8,09E-01	0,033	0,040	4,07E-01	0,037	0,042	3,81E-01
rs58107686	A/C	-0,014	0,043	7,42E-01	0,014	0,043	7,40E-01	0,031	0,033	3,60E-01	-0,010	0,036	7,72E-01
rs12088813	C/A	-0,024	0,065	7,11E-01	0,026	0,046	5,80E-01	0,042	0,036	2,36E-01	0,045	0,038	2,41E-01
rs5024204	A/T	0,088	0,045	5,11E-02	0,012	0,046	7,90E-01	0,042	0,035	2,30E-01	<b>0,080</b>	<b>0,037</b>	<b>3,34E-02</b>
rs10753661	A/G	0,026	0,045	5,65E-01	0,080	0,045	7,70E-02	0,032	0,035	3,65E-01	0,026	0,037	4,90E-01
rs28680958	A/G	-0,013	0,049	7,83E-01	0,012	0,049	8,09E-01	-0,007	0,038	8,60E-01	0,019	0,040	6,39E-01
rs823114	G/A	<b>-0,082</b>	<b>0,041</b>	<b>4,63E-02</b>	0,002	0,042	9,71E-01	-0,015	0,033	6,48E-01	-0,064	0,035	6,42E-02
rs77165542	T/C	Exclu pour RM											
rs1260326	T/C	<b>-0,103</b>	<b>0,042</b>	<b>1,35E-02</b>	-0,072	0,042	8,51E-02	<b>-0,075</b>	<b>0,032</b>	<b>2,05E-02</b>	<b>-0,070</b>	<b>0,035</b>	<b>4,42E-02</b>
rs13383034	C/T	-0,033	0,044	4,49E-01	<b>-0,088</b>	<b>0,044</b>	<b>4,66E-02</b>	<b>-0,077</b>	<b>0,034</b>	<b>2,46E-02</b>	-0,029	0,036	4,18E-01
rs13032049	A/G	0,049	0,044	2,67E-01	0,069	0,046	1,30E-01	0,037	0,045	4,12E-01	0,055	0,038	1,44E-01
rs828867	G/A	Exclu pour RM											
rs11692435	G/A	ND dans Courage-PD											
rs13024996	A/C	0,064	0,043	1,30E-01	-0,005	0,043	9,10E-01	0,010	0,033	7,54E-01	0,022	0,035	5,37E-01
rs72859280	G/T	Exclu pour RM											
rs56337305	C/T	-0,045	0,042	2,84E-01	-0,014	0,042	7,34E-01	0,005	0,033	8,76E-01	-0,039	0,035	2,64E-01
rs13094887	T/A	0,013	0,043	7,72E-01	<b>-0,101</b>	<b>0,044</b>	<b>2,26E-02</b>	-0,033	0,034	3,35E-01	-0,035	0,037	3,34E-01
rs62250685	G/A	-0,036	0,041	3,82E-01	-0,014	0,042	7,39E-01	0,012	0,032	7,06E-01	-0,048	0,034	1,61E-01
rs9838144	C/G	-0,075	0,070	2,86E-01	-0,053	0,070	4,47E-01	-0,029	0,041	4,74E-01	<b>-0,099</b>	<b>0,042</b>	<b>2,04E-02</b>
rs2011092	C/T	-0,037	0,045	4,08E-01	0,036	0,060	5,50E-01	0,026	0,035	4,49E-01	-0,054	0,037	1,40E-01
rs6787172	G/T	0,047	0,040	2,48E-01	0,019	0,041	6,35E-01	0,012	0,031	6,94E-01	0,044	0,034	1,88E-01
rs3748034	T/G	-0,071	0,061	2,44E-01	0,038	0,060	5,24E-01	0,003	0,047	9,51E-01	0,009	0,049	8,53E-01
rs11940694	A/G	-0,016	0,058	7,86E-01	-0,029	0,042	4,92E-01	-0,017	0,039	6,54E-01	-0,020	0,034	5,65E-01
rs4501255	C/G	-0,017	0,072	8,12E-01	-0,024	0,050	6,24E-01	0,005	0,038	8,99E-01	-0,063	0,041	1,29E-01
rs1229984	T/C	-0,092	0,083	2,70E-01	0,023	0,086	7,90E-01	0,022	0,098	8,23E-01	-0,056	0,077	4,66E-01
rs2165670	G/A	0,019	0,075	7,99E-01	0,114	0,118	3,33E-01	Exclu pour RM			0,008	0,059	8,92E-01
rs13107325	T/C	<b>-0,221</b>	<b>0,081</b>	<b>6,28E-03</b>	-0,012	0,093	8,95E-01	<b>-0,122</b>	<b>0,062</b>	<b>4,81E-02</b>	-0,040	0,068	5,58E-01
rs4690727	C/G	-0,016	0,045	7,21E-01	-0,016	0,046	7,30E-01	-0,043	0,035	2,22E-01	0,043	0,038	2,52E-01
rs12651313	G/C	Exclu pour RM											
rs4916723	C/A	-0,051	0,056	3,56E-01	-0,056	0,044	1,97E-01	-0,023	0,034	4,87E-01	-0,056	0,036	1,13E-01
rs12655091	A/G	-0,013	0,041	7,56E-01	0,005	0,053	9,24E-01	-0,035	0,032	2,76E-01	-0,022	0,034	5,24E-01
rs55872084	G/T	0,085	0,050	9,28E-02	-0,014	0,051	7,87E-01	0,019	0,039	6,35E-01	-0,021	0,041	6,17E-01
rs6460047	T/C	0,019	0,053	7,27E-01	-0,001	0,069	9,93E-01	-0,003	0,041	9,41E-01	-0,034	0,043	4,23E-01
rs10236149	G/A	0,058	0,060	3,29E-01	0,039	0,061	5,15E-01	0,086	0,046	6,46E-02	0,045	0,051	3,77E-01
rs35034355	A/G	0,009	0,040	8,24E-01	-0,015	0,041	7,19E-01	-0,011	0,032	7,22E-01	-0,013	0,034	7,10E-01
rs6951574	T/C	-0,007	0,042	8,71E-01	-0,008	0,042	8,42E-01	-0,030	0,033	3,52E-01	0,030	0,035	3,87E-01
rs13250583	T/C	-0,022	0,052	6,80E-01	-0,009	0,053	8,68E-01	-0,018	0,041	6,55E-01	-0,009	0,043	8,37E-01
rs1217091	T/C	0,049	0,052	3,51E-01	0,090	0,054	9,42E-02	<b>0,090</b>	<b>0,041</b>	<b>2,72E-02</b>	0,063	0,043	1,45E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		Exclu pour RM											
rs28601761	C/G												
rs55932213	A/G	-0,051	0,048	2,87E-01	0,002	0,049	9,70E-01	-0,014	0,037	7,17E-01	-0,020	0,040	6,15E-01
rs10978550	C/T	0,017	0,052	7,39E-01	0,004	0,071	9,50E-01	0,008	0,045	8,54E-01	0,028	0,042	5,09E-01
rs7074871	A/G	0,014	0,068	8,41E-01	0,001	0,047	9,81E-01	0,033	0,036	3,65E-01	-0,013	0,039	7,35E-01
rs17665139	T/C	0,033	0,059	5,78E-01	0,002	0,058	9,68E-01	0,061	0,058	2,91E-01	-0,039	0,049	4,30E-01
rs7950166	T/C	-0,039	0,042	3,50E-01	0,011	0,043	7,96E-01	-0,020	0,042	6,35E-01	-0,038	0,035	2,74E-01
rs11030084	T/C	-0,059	0,051	2,48E-01	0,020	0,052	7,04E-01	-0,031	0,040	4,42E-01	-0,024	0,043	5,80E-01
rs56030824	A/G	0,016	0,043	7,06E-01	<0,001	0,044	9,92E-01	<0,001	0,048	9,94E-01	0,050	0,036	1,63E-01
rs10750025	C/T	0,008	0,045	8,67E-01	-0,056	0,044	2,02E-01	-0,025	0,034	4,62E-01	0,004	0,040	9,13E-01
rs4938230	C/A												
rs682011	T/C	-0,053	0,041	1,99E-01	-0,012	0,041	7,72E-01	-0,038	0,035	2,73E-01	-0,017	0,034	6,14E-01
rs12795042	C/A	-0,002	0,044	9,60E-01	-0,034	0,044	4,40E-01	0,018	0,034	6,06E-01	-0,043	0,036	2,34E-01
rs3809162	A/G	-0,014	0,043	7,52E-01	-0,034	0,044	4,38E-01	-0,054	0,034	1,10E-01	0,010	0,046	8,30E-01
rs10506274	T/G	0,054	0,041	1,84E-01	-0,013	0,041	7,55E-01	0,036	0,032	2,53E-01	-0,013	0,034	7,10E-01
rs4842786	A/G	-0,020	0,042	6,27E-01	0,012	0,043	7,80E-01	0,002	0,033	9,57E-01	-0,002	0,035	9,52E-01
rs500321	T/A	<0,001	0,046	9,98E-01	0,026	0,048	5,91E-01	0,037	0,036	3,03E-01	-0,045	0,039	2,50E-01
rs1123285	G/C	0,024	0,064	7,06E-01	-0,066	0,044	1,34E-01	-0,059	0,034	8,19E-02	0,002	0,036	9,56E-01
rs28929474	T/C												
rs2472297	C/T	-0,022	0,056	6,93E-01	-0,011	0,072	8,75E-01	-0,077	0,046	9,74E-02	-0,021	0,045	6,43E-01
rs12907323	A/G	-0,016	0,041	6,94E-01	0,039	0,042	3,51E-01	0,045	0,032	1,65E-01	-0,010	0,034	7,59E-01
rs17177078	T/C	-0,035	0,074	6,35E-01	-0,001	0,079	9,90E-01	-0,020	0,059	7,30E-01	-0,015	0,064	8,18E-01
rs378421	A/G	-0,036	0,043	4,02E-01	0,006	0,043	8,93E-01	-0,034	0,033	3,07E-01	-0,038	0,035	2,76E-01
rs62044525	G/C	<b>0,119</b>	<b>0,053</b>	<b>2,42E-02</b>	0,071	0,053	1,81E-01	<b>0,098</b>	<b>0,041</b>	<b>1,76E-02</b>	0,053	0,044	2,27E-01
rs1104608	C/G												
rs4548913	A/G	-0,019	0,042	6,57E-01	0,024	0,044	5,87E-01	0,005	0,048	9,21E-01	-0,046	0,035	1,98E-01
rs3803800	A/G	0,037	0,053	4,91E-01	-0,004	0,052	9,40E-01	0,018	0,050	7,18E-01	-0,001	0,043	9,75E-01
rs2854334	A/G												
rs10438820	C/T	<b>0,088</b>	<b>0,044</b>	<b>4,55E-02</b>	0,019	0,046	6,78E-01	0,027	0,035	4,48E-01	0,061	0,037	1,00E-01
rs9950000	T/C	-0,023	0,041	5,82E-01	-0,011	0,042	7,96E-01	-0,040	0,032	2,18E-01	0,019	0,035	5,89E-01
rs4092465	G/A												
rs281379	G/A	0,052	0,058	3,67E-01	0,038	0,042	3,57E-01	0,054	0,032	9,22E-02	-0,013	0,034	6,96E-01
rs4815364	G/A	0,042	0,043	3,27E-01	0,063	0,043	1,48E-01	0,050	0,033	1,33E-01	0,011	0,036	7,65E-01
rs9607814	A/C	<b>-0,162</b>	<b>0,051</b>	<b>1,56E-03</b>	<b>-0,116</b>	<b>0,051</b>	<b>2,41E-02</b>	<b>-0,118</b>	<b>0,040</b>	<b>3,19E-03</b>	<b>-0,144</b>	<b>0,058</b>	<b>1,34E-02</b>
<b>Consommation de café (par ln(tasses par semaine))</b>													
rs574367	T/G	-0,105	0,077	1,73E-01	-0,094	0,055	8,85E-02	<b>-0,148</b>	<b>0,061</b>	<b>1,43E-02</b>	-0,103	0,061	9,03E-02
rs10865548	G/A	-0,037	0,052	4,76E-01	0,083	0,072	2,48E-01	-0,005	0,040	9,10E-01	0,032	0,044	4,66E-01
rs1260326	C/T	<b>0,103</b>	<b>0,042</b>	<b>1,35E-02</b>	0,072	0,042	8,51E-02	<b>0,075</b>	<b>0,032</b>	<b>2,05E-02</b>	<b>0,070</b>	<b>0,035</b>	<b>4,42E-02</b>
rs4410790	C/T	-0,027	0,042	5,17E-01	0,008	0,043	8,48E-01	-0,030	0,044	4,94E-01	-0,008	0,035	8,24E-01
rs34060476	G/A	0,067	0,066	3,07E-01	0,002	0,066	9,76E-01	0,020	0,052	6,95E-01	0,082	0,053	1,18E-01
rs1057868	T/C	0,005	0,061	9,28E-01	0,031	0,045	4,86E-01	0,019	0,035	5,93E-01	0,031	0,037	4,02E-01
rs597045	A/T	0,011	0,044	7,99E-01	-0,015	0,045	7,39E-01	-0,039	0,050	4,40E-01	0,006	0,037	8,64E-01
rs1956218	G/A	-0,048	0,041	2,45E-01	0,002	0,041	9,61E-01	-0,036	0,032	2,59E-01	-0,026	0,034	4,51E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs2472297	T/C	0,022	0,056	6,93E-01	0,011	0,072	8,75E-01	0,077	0,046	9,74E-02	0,021
rs66723169	A/C	-0,004	0,049	9,38E-01	-0,057	0,050	2,53E-01	0,005	0,038	8,91E-01	-0,057	0,041	1,64E-01
rs2330783	G/T	Exclu pour RM											
<b>Consommation de produits laitiers (par portion par jour)</b>													
rs4988235	T/C	0,052	0,087	5,52E-01	0,129	0,098	1,87E-01	0,097	0,052	6,03E-02	0,147	0,086	8,89E-02
<b>Indice tabagique (pour 1-unité)</b>													
rs1193237	C/G	Exclu pour RM											
rs4949465	C/T	-0,007	0,064	9,13E-01	0,004	0,064	9,54E-01	0,016	0,049	7,50E-01	0,010	0,052	8,48E-01
rs549845	G/A	-0,102	0,066	1,19E-01	0,030	0,045	5,05E-01	-0,060	0,046	1,93E-01	-0,046	0,047	3,27E-01
rs1933270	T/G	0,044	0,042	3,00E-01	0,020	0,042	6,34E-01	0,038	0,033	2,49E-01	<b>0,075</b>	<b>0,035</b>	<b>3,33E-02</b>
rs7528604	G/A	0,018	0,040	6,57E-01	-0,005	0,041	9,01E-01	0,007	0,032	8,13E-01	0,014	0,042	7,39E-01
rs11210229	A/G	-0,041	0,042	3,19E-01	-0,005	0,042	9,08E-01	-0,015	0,032	6,43E-01	-0,008	0,035	8,21E-01
rs7553348	G/A	0,003	0,042	9,41E-01	-0,018	0,043	6,65E-01	0,008	0,033	8,07E-01	0,008	0,035	8,29E-01
rs10922907	A/T	Exclu pour RM											
rs1931263	T/G	0,010	0,041	8,15E-01	-0,048	0,041	2,47E-01	-0,027	0,032	3,91E-01	-0,041	0,034	2,28E-01
rs7519626	C/T	0,007	0,044	8,68E-01	0,001	0,044	9,84E-01	-0,015	0,044	7,30E-01	0,035	0,036	3,32E-01
rs9435340	T/A	ND			-0,010	0,044	8,16E-01	0,002	0,034	9,44E-01	0,019	0,036	5,96E-01
rs10918701	G/A	0,004	0,042	9,15E-01	-0,077	0,042	6,64E-02	0,002	0,043	9,54E-01	-0,018	0,035	6,11E-01
rs2867112	T/G	-0,044	0,054	4,11E-01	0,095	0,074	1,99E-01	-0,002	0,042	9,67E-01	0,028	0,045	5,42E-01
rs6741228	T/C	-0,021	0,057	7,13E-01	0,035	0,042	4,02E-01	-0,025	0,032	4,38E-01	0,009	0,034	7,82E-01
rs62135536	C/T	Exclu pour RM											
rs7569203	C/A	0,025	0,044	5,65E-01	<b>0,093</b>	<b>0,044</b>	<b>3,61E-02</b>	<b>0,073</b>	<b>0,034</b>	<b>3,18E-02</b>	0,029	0,036	4,31E-01
rs13016665	A/C	0,006	0,042	8,87E-01	<b>0,103</b>	<b>0,043</b>	<b>1,58E-02</b>	0,046	0,033	1,61E-01	0,042	0,035	2,34E-01
rs4671357	C/T	0,002	0,042	9,70E-01	0,001	0,041	9,74E-01	0,018	0,032	5,84E-01	-0,030	0,036	3,99E-01
rs359243	C/T	-0,031	0,042	4,70E-01	0,050	0,043	2,49E-01	0,047	0,042	2,65E-01	-0,031	0,047	5,06E-01
rs2678670	A/T	Exclu pour RM											
rs62155874	G/A	0,003	0,062	9,66E-01	-0,069	0,063	2,71E-01	-0,032	0,049	5,15E-01	-0,006	0,052	9,08E-01
rs3811038	C/T	-0,049	0,046	2,84E-01	-0,008	0,061	8,91E-01	0,001	0,036	9,82E-01	-0,011	0,038	7,74E-01
rs2890772	T/G	0,006	0,041	8,91E-01	0,040	0,042	3,38E-01	0,013	0,032	6,87E-01	-0,004	0,034	9,00E-01
rs62175972	T/C	0,075	0,111	5,03E-01	0,016	0,111	8,82E-01	0,093	0,087	2,85E-01	-0,009	0,090	9,19E-01
rs3769949	A/T	Exclu pour RM											
rs13009008	A/G	0,057	0,042	1,77E-01	0,046	0,043	2,84E-01	0,008	0,033	8,02E-01	<b>0,079</b>	<b>0,036</b>	<b>2,72E-02</b>
rs4473348	T/A	0,006	0,048	8,95E-01	-0,085	0,049	8,13E-02	-0,071	0,037	5,79E-02	-0,014	0,040	7,24E-01
rs12623702	G/A	-0,035	0,042	4,06E-01	-0,012	0,043	7,74E-01	-0,028	0,033	3,92E-01	-0,054	0,035	1,26E-01
rs6779302	T/G	0,032	0,042	4,51E-01	0,049	0,043	2,55E-01	0,047	0,033	1,59E-01	0,011	0,035	7,45E-01
rs6778080	T/C	-0,014	0,046	7,67E-01	0,005	0,047	9,20E-01	0,005	0,042	8,97E-01	-0,023	0,038	5,52E-01
rs775758	A/T	Exclu pour RM											
rs421983	T/C	-0,029	0,040	4,71E-01	0,020	0,041	6,25E-01	0,007	0,031	8,30E-01	-0,004	0,034	9,16E-01
rs326341	G/A	<b>-0,086</b>	<b>0,042</b>	<b>3,86E-02</b>	0,025	0,042	5,50E-01	-0,028	0,032	3,89E-01	-0,005	0,034	8,73E-01
rs73220544	C/A	-0,086	0,060	1,50E-01	-0,050	0,085	5,54E-01	-0,037	0,047	4,26E-01	<b>-0,114</b>	<b>0,050</b>	<b>2,21E-02</b>
rs9842947	T/C	0,026	0,046	5,79E-01	0,020	0,046	6,69E-01	0,020	0,036	5,77E-01	0,045	0,038	2,39E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs624833	T/G	-0,046	0,045	2,97E-01	-0,088	0,063	1,62E-01	<b>-0,113</b>	<b>0,034</b>	<b>1,02E-03</b>	-0,039
rs61796681	T/A	0,068	0,078	3,85E-01	0,065	0,080	4,15E-01	0,074	0,061	2,27E-01	-0,007	0,066	9,17E-01
rs317021	A/T	0,007	0,075	9,23E-01	0,049	0,057	3,91E-01	<b>0,093</b>	<b>0,044</b>	<b>3,50E-02</b>	0,012	0,046	7,94E-01
rs72678864	G/A	0,050	0,057	3,86E-01	0,015	0,060	7,96E-01	0,065	0,046	1,54E-01	-0,008	0,048	8,68E-01
rs17576594	G/A	-0,059	0,046	2,01E-01	-0,009	0,047	8,42E-01	-0,026	0,036	4,67E-01	-0,063	0,038	9,77E-02
rs11948770	C/T	-0,026	0,049	6,00E-01	-0,045	0,049	3,57E-01	-0,017	0,038	6,52E-01	<b>-0,091</b>	<b>0,040</b>	<b>2,52E-02</b>
rs71627581	G/A						Exclu pour RM						
rs10052591	T/C	0,036	0,041	3,74E-01	-0,008	0,041	8,45E-01	0,005	0,032	8,73E-01	0,059	0,034	8,25E-02
rs2080870	A/T	0,067	0,047	1,50E-01	0,080	0,048	9,20E-02	<b>0,086</b>	<b>0,037</b>	<b>1,91E-02</b>	0,051	0,039	1,95E-01
rs4571506	C/T	-0,072	0,052	1,67E-01	0,004	0,058	9,44E-01	-0,019	0,036	5,95E-01	<b>-0,076</b>	<b>0,034</b>	<b>2,58E-02</b>
rs4957528	C/A						Exclu pour RM						
rs329120	C/T	-0,056	0,042	1,78E-01	-0,034	0,042	4,12E-01	<b>-0,070</b>	<b>0,032</b>	<b>2,94E-02</b>	0,009	0,034	7,96E-01
rs986391	G/A	-0,005	0,043	9,07E-01	-0,022	0,044	6,22E-01	-0,019	0,034	5,67E-01	-0,042	0,036	2,46E-01
rs13153393	G/A	0,046	0,102	6,54E-01	0,052	0,065	4,22E-01	0,002	0,071	9,75E-01	<b>0,134</b>	<b>0,054</b>	<b>1,30E-02</b>
rs245774	G/A	-0,060	0,046	1,88E-01	-0,054	0,046	2,40E-01	<b>-0,094</b>	<b>0,035</b>	<b>8,18E-03</b>	0,004	0,039	9,08E-01
rs6935954	A/G	0,021	0,042	6,24E-01	0,012	0,043	7,77E-01	-0,019	0,043	6,52E-01	<b>0,084</b>	<b>0,035</b>	<b>1,57E-02</b>
rs2254710	C/A	0,028	0,073	7,05E-01	0,055	0,051	2,87E-01	0,022	0,039	5,78E-01	0,041	0,041	3,18E-01
rs2894808	A/T	0,034	0,067	6,09E-01	-0,020	0,071	7,74E-01	0,004	0,054	9,36E-01	0,043	0,057	4,55E-01
rs12202536	G/A	-0,043	0,041	2,99E-01	<b>-0,106</b>	<b>0,042</b>	<b>1,11E-02</b>	<b>-0,068</b>	<b>0,032</b>	<b>3,45E-02</b>	<b>-0,067</b>	<b>0,034</b>	<b>4,87E-02</b>
rs7766610	C/A	-0,101	0,074	1,71E-01	-0,044	0,055	4,18E-01	<b>-0,090</b>	<b>0,042</b>	<b>3,33E-02</b>	-0,014	0,067	8,34E-01
rs1922018	C/T	0,010	0,043	8,22E-01	0,001	0,044	9,77E-01	-0,004	0,033	8,98E-01	0,009	0,035	8,06E-01
rs10226228	G/A	-0,050	0,042	2,31E-01	-0,035	0,044	4,32E-01	-0,024	0,033	4,67E-01	-0,033	0,036	3,61E-01
rs11768481	C/A						Exclu pour RM						
rs6962772	A/G	-0,059	0,057	2,95E-01	-0,019	0,057	7,36E-01	-0,058	0,044	1,90E-01	-0,026	0,047	5,80E-01
rs10282292	C/T	-0,026	0,043	5,40E-01	0,027	0,050	5,95E-01	0,006	0,033	8,52E-01	0,005	0,038	8,99E-01
rs2401924	G/C						Exclu pour RM						
rs7807019	G/A	0,013	0,041	7,56E-01	0,004	0,042	9,21E-01	-0,006	0,032	8,59E-01	0,044	0,034	1,98E-01
rs6957896	T/C	-0,027	0,052	6,07E-01	-0,039	0,052	4,57E-01	-0,040	0,047	3,97E-01	-0,022	0,040	5,86E-01
rs4731925	T/C	-0,014	0,044	7,50E-01	-0,042	0,044	3,42E-01	0,026	0,045	5,54E-01	<b>-0,084</b>	<b>0,036</b>	<b>2,07E-02</b>
rs35169606	T/G						Exclu pour RM						
rs11783093	C/T	-0,004	0,080	9,61E-01	0,011	0,055	8,47E-01	0,010	0,043	8,19E-01	-0,048	0,057	4,02E-01
rs2062882	A/G	0,007	0,042	8,71E-01	-0,024	0,041	5,56E-01	-0,007	0,035	8,41E-01	-0,054	0,044	2,21E-01
rs72674867	A/T	0,033	0,045	4,70E-01	0,042	0,047	3,75E-01	0,028	0,036	4,42E-01	-0,017	0,048	7,16E-01
rs4543592	C/T	-0,036	0,041	3,84E-01	-0,071	0,042	9,30E-02	-0,023	0,033	4,74E-01	-0,036	0,034	2,91E-01
rs7039819	G/A	-0,009	0,043	8,27E-01	0,002	0,043	9,58E-01	0,010	0,033	7,74E-01	-0,001	0,036	9,69E-01
rs1246265	C/T	0,061	0,045	1,76E-01	-0,006	0,045	8,95E-01	0,011	0,035	7,42E-01	-0,005	0,037	8,98E-01
rs1221148	C/G	0,056	0,043	1,89E-01	0,030	0,055	5,93E-01	0,050	0,034	1,34E-01	-0,031	0,035	3,86E-01
rs13296519	T/G	-0,016	0,059	7,89E-01	-0,044	0,043	3,01E-01	-0,020	0,033	5,53E-01	-0,010	0,035	7,76E-01
rs113382419	A/C	0,037	0,068	5,87E-01	-0,045	0,070	5,21E-01	0,036	0,054	5,01E-01	-0,073	0,060	2,24E-01
rs11255908	G/T	0,008	0,045	8,66E-01	-0,036	0,048	4,45E-01	-0,014	0,036	6,93E-01	0,027	0,039	4,92E-01
rs2675638	G/A	0,014	0,064	8,32E-01	0,014	0,042	7,48E-01	-0,040	0,033	2,19E-01	-0,010	0,037	7,88E-01
rs10823968	A/T	0,002	0,044	9,55E-01	0,029	0,044	4,98E-01	0,028	0,034	4,09E-01	-0,010	0,036	7,76E-01
rs61857951	C/A						Exclu pour RM						

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs7077678	C/T	-0,010	0,041	8,09E-01	-0,020	0,043	6,42E-01	-0,013	0,033	6,97E-01	0,007
rs12244388	A/G	<b>-0,098</b>	<b>0,042</b>	<b>2,00E-02</b>	-0,048	0,042	2,57E-01	<b>-0,086</b>	<b>0,033</b>	<b>8,52E-03</b>	-0,036	0,035	2,95E-01
rs3896224	A/G	0,028	0,042	5,08E-01	-0,019	0,042	6,57E-01	-0,006	0,032	8,55E-01	0,004	0,034	9,12E-01
rs34866095	G/A	<b>-0,101</b>	<b>0,044</b>	<b>2,38E-02</b>	-0,051	0,045	2,49E-01	-0,020	0,034	5,70E-01	<b>-0,085</b>	<b>0,037</b>	<b>2,27E-02</b>
rs75742406	G/A	-0,050	0,049	3,10E-01	-0,063	0,051	2,19E-01	-0,033	0,039	4,01E-01	-0,052	0,050	2,97E-01
rs17309874	A/G	-0,059	0,051	2,45E-01	-0,032	0,051	5,30E-01	-0,054	0,039	1,67E-01	0,003	0,041	9,48E-01
rs4391802	A/G	0,003	0,045	9,41E-01	<b>0,113</b>	<b>0,046</b>	<b>1,34E-02</b>	0,051	0,035	1,51E-01	0,050	0,038	1,85E-01
rs112282219	A/G	-0,061	0,108	5,69E-01	Exclu pour RM			0,022	0,087	7,97E-01	0,051	0,091	5,75E-01
rs9919670	A/G	-0,019	0,042	6,49E-01	-0,028	0,042	5,09E-01	-0,019	0,033	5,69E-01	-0,013	0,035	7,17E-01
rs74086911	G/A	<b>-0,201</b>	<b>0,079</b>	<b>1,13E-02</b>	0,116	0,083	1,60E-01	0,006	0,063	9,21E-01	<b>-0,134</b>	<b>0,065</b>	<b>3,97E-02</b>
rs7297175	C/T	0,042	0,043	3,25E-01	-0,044	0,044	3,16E-01	0,011	0,034	7,40E-01	0,029	0,036	4,21E-01
rs10879871	G/T	0,045	0,043	2,95E-01	-0,046	0,044	2,99E-01	-0,003	0,034	9,34E-01	-0,005	0,036	8,85E-01
rs12831617	T/C	-0,033	0,045	4,66E-01	0,047	0,047	3,18E-01	0,029	0,036	4,27E-01	0,021	0,039	5,84E-01
rs6562474	C/G	0,001	0,043	9,72E-01	0,041	0,043	3,45E-01	0,024	0,033	4,64E-01	-0,010	0,035	7,73E-01
rs7333559	G/A	-0,064	0,053	2,26E-01	-0,027	0,052	6,06E-01	-0,079	0,041	5,14E-02	0,009	0,055	8,73E-01
rs860326	C/T	0,049	0,063	4,35E-01	-0,023	0,043	5,97E-01	0,011	0,033	7,32E-01	-0,030	0,035	3,95E-01
rs7155595	C/A	0,009	0,045	8,44E-01	0,021	0,045	6,35E-01	-0,008	0,035	8,11E-01	0,004	0,048	9,26E-01
rs3742365	C/T	-0,012	0,043	7,80E-01	0,015	0,043	7,33E-01	0,001	0,033	9,72E-01	0,013	0,035	7,09E-01
rs35175834	A/G	-0,027	0,049	5,78E-01	-0,062	0,050	2,13E-01	-0,036	0,038	3,55E-01	-0,037	0,041	3,68E-01
rs28485305	C/T	0,036	0,042	3,86E-01	0,001	0,042	9,87E-01	0,058	0,033	7,68E-02	-0,040	0,035	2,41E-01
rs8042849	C/T	-0,035	0,043	4,26E-01	0,053	0,043	2,23E-01	0,032	0,034	3,33E-01	-0,041	0,036	2,60E-01
rs8042134	G/T	0,009	0,056	8,79E-01	0,067	0,042	1,11E-01	0,041	0,033	2,07E-01	0,026	0,035	4,49E-01
rs6598539	C/T	<0,001	0,042	9,98E-01	-0,017	0,042	6,94E-01	-0,021	0,033	5,27E-01	-0,013	0,047	7,88E-01
rs11861214	G/T	0,011	0,051	8,31E-01	0,050	0,052	3,35E-01	0,047	0,040	2,42E-01	0,044	0,042	2,91E-01
rs12708665	G/A	<0,001	0,044	9,99E-01	-0,065	0,045	1,51E-01	-0,038	0,035	2,68E-01	0,009	0,037	8,18E-01
rs57611503	G/A	Exclu pour RM						<b>-0,111</b>	<b>0,036</b>	<b>2,14E-03</b>	-0,080	0,049	9,86E-02
rs889398	C/T	Exclu pour RM						0,019	0,061	7,52E-01	0,019	0,060	7,47E-01
rs60952428	T/C	Exclu pour RM											
rs1050847	C/T	0,006	0,042	8,81E-01	-0,014	0,043	7,39E-01	0,019	0,033	5,69E-01	<b>-0,074</b>	<b>0,035</b>	<b>3,51E-02</b>
rs369230	T/G	-0,019	0,048	6,94E-01	-0,057	0,049	2,47E-01	-0,036	0,038	3,44E-01	-0,044	0,050	3,75E-01
rs8614	A/C	<b>0,141</b>	<b>0,059</b>	<b>1,65E-02</b>	0,011	0,061	8,52E-01	<b>0,098</b>	<b>0,046</b>	<b>3,27E-02</b>	0,064	0,048	1,86E-01
rs732083	G/A	-0,041	0,044	3,57E-01	-0,015	0,045	7,45E-01	-0,035	0,035	3,06E-01	-0,031	0,037	4,04E-01
rs9904288	T/C	-0,016	0,045	7,19E-01	-0,038	0,046	4,13E-01	-0,037	0,035	2,92E-01	-0,007	0,038	8,61E-01
rs67596067	A/G	-0,026	0,043	5,42E-01	0,047	0,044	2,86E-01	0,008	0,034	8,12E-01	0,035	0,036	3,31E-01
rs12967855	A/G	<b>-0,102</b>	<b>0,044</b>	<b>2,06E-02</b>	0,010	0,045	8,31E-01	-0,052	0,035	1,33E-01	0,002	0,037	9,47E-01
rs62098013	A/G	0,067	0,044	1,22E-01	0,025	0,044	5,78E-01	<b>0,102</b>	<b>0,034</b>	<b>2,81E-03</b>	-0,014	0,050	7,77E-01
rs71367545	A/G	-0,063	0,054	2,41E-01	0,077	0,055	1,63E-01	-0,014	0,043	7,40E-01	0,062	0,044	1,64E-01
rs76608582	C/A	ND dans Courage-PD											
rs35343344	C/A	0,030	0,069	6,64E-01	0,068	0,050	1,76E-01	0,037	0,039	3,46E-01	0,040	0,041	3,31E-01
rs4814873	C/T	-0,008	0,048	8,62E-01	-0,043	0,049	3,80E-01	0,013	0,038	7,35E-01	<b>-0,079</b>	<b>0,040</b>	<b>4,76E-02</b>
rs6119897	A/G	0,034	0,053	5,18E-01	-0,061	0,053	2,42E-01	-0,032	0,041	4,40E-01	0,003	0,042	9,52E-01
rs12481282	C/G	-0,010	0,048	8,38E-01	-0,080	0,048	9,98E-02	-0,041	0,038	2,71E-01	-0,013	0,040	7,43E-01
rs348809	G/A	-0,024	0,043	5,77E-01	-0,005	0,043	9,07E-01	-0,037	0,044	4,06E-01	0,009	0,035	8,03E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs6011779	C/T	-0,107	0,072	1,38E-01	0,042	0,051	4,17E-01	-0,056	0,040	1,63E-01	0,036
rs147412694	A/G	-0,072	0,060	2,31E-01	0,053	0,060	3,76E-01	-0,024	0,047	6,03E-01	-0,032	0,050	5,20E-01
rs2838834	T/C	0,037	0,044	3,97E-01	-0,013	0,059	8,27E-01	0,003	0,035	9,26E-01	0,038	0,050	4,41E-01
rs136233	G/A	0,034	0,051	5,04E-01	<b>-0,114</b>	<b>0,052</b>	<b>2,98E-02</b>	-0,035	0,040	3,85E-01	-0,025	0,042	5,52E-01
rs202645	G/A	<b>0,172</b>	<b>0,051</b>	<b>7,11E-04</b>	0,100	0,067	1,37E-01	<b>0,121</b>	<b>0,039</b>	<b>2,13E-03</b>	<b>0,138</b>	<b>0,055</b>	<b>1,17E-02</b>
<b>Initiation du tabagisme (pour 1-DS de la prevalence du tabagisme)</b>													
rs12130857	G/A	-0,028	0,043	5,16E-01	-0,009	0,045	8,38E-01	-0,038	0,034	2,70E-01	0,003	0,037	9,43E-01
rs3820277	G/T	-0,036	0,041	3,79E-01	-0,041	0,057	4,74E-01	-0,042	0,048	3,83E-01	-0,035	0,034	3,02E-01
rs1889571	G/T	-0,002	0,065	9,81E-01	0,009	0,065	8,91E-01	0,030	0,050	5,48E-01	0,011	0,053	8,27E-01
rs10914684	G/A	0,010	0,043	8,11E-01	-0,023	0,044	5,93E-01	-0,039	0,034	2,45E-01	0,006	0,036	8,72E-01
rs951740	A/G	-0,109	0,059	6,57E-02	0,033	0,043	4,44E-01	-0,039	0,033	2,43E-01	-0,055	0,046	2,28E-01
rs12022778	C/A	0,068	0,052	1,93E-01	-0,012	0,054	8,26E-01	0,042	0,041	3,11E-01	0,078	0,061	2,05E-01
rs4912332	T/C	0,074	0,057	1,95E-01	0,036	0,042	3,91E-01	<b>0,084</b>	<b>0,032</b>	<b>8,77E-03</b>	-0,031	0,034	3,67E-01
rs80054503	T/C	ND dans Courage-PD											
rs10789369	A/G	-0,046	0,042	2,72E-01	-0,047	0,043	2,74E-01	-0,034	0,033	2,93E-01	-0,018	0,035	5,99E-01
rs1514176	G/A	-0,001	0,042	9,82E-01	0,023	0,055	6,72E-01	0,005	0,033	8,82E-01	0,014	0,035	6,99E-01
rs11162019	C/T	-0,010	0,043	8,17E-01	-0,031	0,044	4,86E-01	-0,016	0,034	6,38E-01	-0,034	0,036	3,45E-01
rs1008078	T/C	-0,052	0,041	2,07E-01	0,047	0,042	2,61E-01	-0,038	0,041	3,54E-01	0,008	0,055	8,86E-01
rs12027999	T/C	-0,007	0,067	9,15E-01	0,096	0,086	2,67E-01	0,028	0,052	5,98E-01	-0,009	0,056	8,70E-01
rs45444697	G/C	-0,013	0,053	8,02E-01	-0,011	0,075	8,78E-01	-0,016	0,042	6,98E-01	0,005	0,043	9,04E-01
rs2901785	G/A	0,041	0,054	4,44E-01	0,004	0,053	9,37E-01	0,052	0,045	2,47E-01	-0,015	0,034	6,67E-01
rs147052174	T/G	Exclu pour RM											
rs35656245	A/G	0,006	0,044	8,97E-01	-0,019	0,045	6,79E-01	-0,006	0,046	8,90E-01	-0,007	0,037	8,44E-01
rs12739243	T/C	0,003	0,048	9,44E-01	-0,017	0,050	7,41E-01	0,035	0,038	3,65E-01	0,013	0,040	7,50E-01
rs876793	T/C	0,034	0,045	4,43E-01	0,084	0,045	6,08E-02	0,005	0,051	9,27E-01	<b>0,074</b>	<b>0,037</b>	<b>4,37E-02</b>
rs6731872	G/T	-0,026	0,051	6,20E-01	0,058	0,053	2,71E-01	0,005	0,040	9,04E-01	0,029	0,044	5,08E-01
rs1022376	T/C	0,020	0,041	6,25E-01	0,015	0,042	7,27E-01	-0,005	0,032	8,74E-01	0,023	0,035	5,12E-01
rs61533748	C/T	-0,011	0,057	8,50E-01	0,042	0,043	3,29E-01	-0,020	0,034	5,53E-01	0,021	0,036	5,53E-01
rs2710634	T/C	-0,035	0,041	4,02E-01	-0,031	0,042	4,52E-01	-0,027	0,032	4,00E-01	-0,054	0,034	1,12E-01
rs7598402	C/G	Exclu pour RM											
rs10490159	T/C	-0,009	0,041	8,29E-01	<b>-0,124</b>	<b>0,055</b>	<b>2,37E-02</b>	-0,006	0,032	8,42E-01	-0,061	0,034	7,61E-02
rs359247	T/A	-0,009	0,042	8,32E-01	0,022	0,043	6,13E-01	0,020	0,033	5,49E-01	-0,025	0,035	4,88E-01
rs12714017	C/T	0,042	0,041	3,10E-01	-0,018	0,042	6,76E-01	-0,019	0,032	5,63E-01	0,059	0,034	8,36E-02
rs13392222	A/C	0,067	0,065	3,01E-01	0,005	0,088	9,54E-01	0,022	0,050	6,57E-01	-0,032	0,052	5,34E-01
rs1901477	G/A	-0,031	0,041	4,48E-01	0,047	0,041	2,57E-01	<0,001	0,043	9,94E-01	0,034	0,050	5,03E-01
rs3811038	C/T	-0,049	0,046	2,84E-01	-0,008	0,061	8,91E-01	0,001	0,036	9,82E-01	-0,011	0,038	7,74E-01
rs34399632	G/A	0,050	0,059	3,98E-01	-0,026	0,084	7,58E-01	0,001	0,059	9,81E-01	-0,052	0,046	2,50E-01
rs6756212	C/T	-0,022	0,041	5,97E-01	0,027	0,041	5,15E-01	-0,015	0,032	6,33E-01	-0,015	0,034	6,52E-01
rs16826827	T/C	-0,003	0,065	9,68E-01	-0,086	0,064	1,79E-01	-0,054	0,049	2,77E-01	-0,017	0,052	7,41E-01
rs1445649	C/T	0,005	0,041	9,11E-01	-0,059	0,041	1,51E-01	-0,014	0,032	6,50E-01	-0,033	0,034	3,25E-01
rs12474587	T/G	0,081	0,042	5,53E-02	0,019	0,043	6,63E-01	0,062	0,033	6,28E-02	0,021	0,035	5,59E-01
rs13007361	A/G	0,047	0,072	5,12E-01	0,007	0,049	8,93E-01	<b>0,082</b>	<b>0,038</b>	<b>2,98E-02</b>	-0,053	0,042	2,05E-01



SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs6750529	T/C	0,004	0,047	9,30E-01	-0,066	0,048	1,66E-01	-0,054	0,037	1,43E-01	-0,006
rs17229285	C/T	0,058	0,065	3,73E-01	-0,038	0,042	3,62E-01	-0,016	0,032	6,17E-01	0,040	0,035	2,49E-01
rs62193862	A/G	Exclu pour RM											
rs4674993	A/G	0,015	0,052	7,70E-01	0,034	0,075	6,51E-01	0,044	0,057	4,37E-01	-0,048	0,053	3,67E-01
rs11713899	C/A	-0,049	0,053	3,55E-01	-0,006	0,055	9,18E-01	-0,082	0,042	5,29E-02	0,016	0,045	7,20E-01
rs748832	G/A	0,045	0,043	2,91E-01	0,054	0,044	2,15E-01	0,062	0,034	6,52E-02	0,020	0,035	5,64E-01
rs2526390	T/C	-0,061	0,062	3,29E-01	0,049	0,044	2,62E-01	-0,001	0,034	9,69E-01	-0,006	0,036	8,58E-01
rs221988	A/C	0,047	0,066	4,75E-01	-0,017	0,044	7,02E-01	0,049	0,034	1,52E-01	-0,009	0,036	8,02E-01
rs11128203	A/T	Exclu pour RM											
rs62246017	G/A	-0,028	0,045	5,31E-01	-0,046	0,046	3,14E-01	-0,038	0,036	2,84E-01	-0,050	0,048	2,92E-01
rs12633090	G/C	0,087	0,052	9,46E-02	0,014	0,052	7,87E-01	0,072	0,057	2,06E-01	0,021	0,059	7,17E-01
rs1549979	C/T	0,037	0,042	3,75E-01	0,017	0,042	6,91E-01	-0,009	0,033	7,83E-01	0,050	0,035	1,51E-01
rs6437769	T/C	-0,028	0,057	6,21E-01	0,086	0,058	1,40E-01	0,032	0,033	3,31E-01	0,013	0,034	7,11E-01
rs9288999	A/G	0,018	0,046	6,98E-01	<b>-0,137</b>	<b>0,048</b>	<b>4,24E-03</b>	-0,044	0,036	2,31E-01	-0,067	0,038	7,91E-02
rs6438436	T/C	0,028	0,084	7,40E-01	0,075	0,057	1,86E-01	0,016	0,043	7,09E-01	0,071	0,046	1,24E-01
rs9826984	G/A	0,017	0,042	6,89E-01	0,029	0,042	4,82E-01	-0,019	0,032	5,65E-01	<b>0,069</b>	<b>0,034</b>	<b>4,42E-02</b>
rs2279829	C/T	0,057	0,053	2,82E-01	0,027	0,053	6,13E-01	0,026	0,041	5,31E-01	-0,004	0,043	9,28E-01
rs2319545	A/C	-0,025	0,063	6,86E-01	-0,020	0,062	7,46E-01	-0,019	0,066	7,70E-01	0,032	0,050	5,31E-01
rs1714521	A/C	-0,034	0,042	4,12E-01	-0,036	0,043	4,06E-01	0,002	0,033	9,41E-01	-0,036	0,044	4,10E-01
rs1449012	C/T	0,034	0,054	5,29E-01	-0,048	0,042	2,57E-01	-0,024	0,044	5,79E-01	0,066	0,034	5,49E-02
rs1187820	C/T	0,031	0,044	4,84E-01	0,069	0,061	2,61E-01	0,002	0,035	9,57E-01	0,037	0,053	4,82E-01
rs7631379	C/T	0,010	0,076	8,92E-01	-0,133	0,074	7,15E-02	0,006	0,043	8,86E-01	<b>-0,093</b>	<b>0,046</b>	<b>4,13E-02</b>
rs4140932	T/A	Exclu pour RM											
rs59537158	T/C	<b>-0,109</b>	<b>0,053</b>	<b>4,12E-02</b>	0,070	0,054	1,96E-01	-0,049	0,042	2,43E-01	0,048	0,043	2,69E-01
rs58400863	G/A	0,018	0,043	6,85E-01	0,048	0,044	2,68E-01	-0,003	0,034	9,39E-01	0,029	0,036	4,24E-01
rs112725451	T/C	-0,016	0,052	7,54E-01	0,055	0,054	3,04E-01	-0,013	0,041	7,51E-01	0,030	0,044	4,97E-01
rs1160685	G/C	Exclu pour RM											
rs3934797	G/A	0,020	0,055	7,12E-01	0,010	0,058	8,60E-01	0,041	0,044	3,54E-01	0,003	0,068	9,60E-01
rs71602617	C/T	-0,016	0,052	7,64E-01	0,047	0,064	4,60E-01	-0,035	0,040	3,84E-01	0,033	0,042	4,42E-01
rs7696257	A/G	0,020	0,043	6,40E-01	-0,035	0,044	4,17E-01	0,024	0,034	4,68E-01	-0,041	0,036	2,53E-01
rs1116690	G/A	-0,061	0,048	2,03E-01	-0,046	0,050	3,58E-01	-0,049	0,038	1,95E-01	0,001	0,040	9,78E-01
rs13110073	T/C	-0,010	0,042	8,02E-01	-0,074	0,042	7,85E-02	-0,054	0,032	9,92E-02	-0,052	0,035	1,38E-01
rs62340589	C/G	-0,067	0,054	2,14E-01	0,048	0,053	3,65E-01	0,014	0,042	7,40E-01	-0,011	0,044	8,02E-01
rs12517438	G/T	0,040	0,041	3,23E-01	-0,003	0,042	9,36E-01	0,026	0,032	4,05E-01	-0,009	0,034	7,92E-01
rs35375873	G/C	Exclu pour RM											
rs71592686	C/T	0,048	0,046	2,94E-01	0,053	0,046	2,50E-01	<b>0,085</b>	<b>0,036</b>	<b>1,71E-02</b>	0,023	0,038	5,57E-01
rs6874731	G/T	0,017	0,041	6,81E-01	-0,020	0,041	6,28E-01	0,008	0,032	7,94E-01	-0,022	0,034	5,22E-01
rs6452785	C/T	-0,066	0,041	1,05E-01	0,013	0,058	8,20E-01	-0,012	0,032	7,16E-01	-0,065	0,034	5,53E-02
rs42417	T/C	-0,070	0,046	1,32E-01	-0,129	0,072	7,50E-02	<b>-0,116</b>	<b>0,052</b>	<b>2,51E-02</b>	-0,055	0,038	1,52E-01
rs72780746	T/C	<b>-0,134</b>	<b>0,051</b>	<b>9,26E-03</b>	0,002	0,052	9,64E-01	-0,063	0,040	1,15E-01	-0,049	0,043	2,53E-01
rs329124	A/G	-0,040	0,041	3,31E-01	-0,045	0,042	2,78E-01	-0,061	0,032	5,71E-02	0,004	0,034	9,07E-01
rs1385108	T/C	-0,011	0,049	8,25E-01	0,033	0,050	5,11E-01	-0,005	0,038	8,96E-01	-0,016	0,040	6,92E-01
rs6890961	C/T	-0,109	0,066	1,00E-01	0,007	0,044	8,74E-01	-0,018	0,034	5,91E-01	-0,064	0,036	7,78E-02

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs4044321	A/G	-0,003	0,043	9,46E-01	-0,016	0,044	7,20E-01	-0,010	0,034	7,62E-01	-0,045
rs2173019	A/T	0,050	0,080	5,29E-01	0,021	0,055	7,03E-01	0,018	0,043	6,71E-01	<b>0,091</b>	<b>0,045</b>	<b>4,15E-02</b>
rs1150668	T/G	-0,027	0,042	5,20E-01	0,034	0,044	4,34E-01	0,021	0,033	5,31E-01	-0,006	0,035	8,69E-01
rs3218116	C/T	-0,045	0,079	5,65E-01	0,013	0,049	7,85E-01	0,001	0,038	9,78E-01	-0,026	0,040	5,14E-01
rs160631	T/G	0,063	0,046	1,71E-01	0,040	0,047	3,88E-01	<b>0,071</b>	<b>0,036</b>	<b>4,84E-02</b>	0,011	0,038	7,71E-01
rs7743165	G/T	<0,001	0,062	9,94E-01	<b>-0,104</b>	<b>0,042</b>	<b>1,26E-02</b>	<b>-0,065</b>	<b>0,032</b>	<b>4,49E-02</b>	-0,059	0,044	1,85E-01
rs10945141	A/G	-0,002	0,046	9,72E-01	0,017	0,047	7,21E-01	-0,011	0,036	7,59E-01	0,040	0,038	2,90E-01
rs17554906	C/G	Exclu pour RM											
rs6568832	A/G	<b>-0,096</b>	<b>0,048</b>	<b>4,55E-02</b>	0,006	0,049	9,01E-01	-0,022	0,038	5,57E-01	-0,026	0,040	5,11E-01
rs12195240	A/G	0,009	0,045	8,37E-01	<b>-0,096</b>	<b>0,044</b>	<b>3,03E-02</b>	-0,031	0,034	3,68E-01	-0,023	0,037	5,24E-01
rs6936160	T/C	0,080	0,045	7,41E-02	-0,001	0,045	9,80E-01	0,053	0,035	1,26E-01	-0,025	0,037	4,99E-01
rs118202	G/T	-0,098	0,075	1,91E-01	-0,045	0,055	4,08E-01	<b>-0,093</b>	<b>0,042</b>	<b>2,82E-02</b>	-0,016	0,067	8,08E-01
rs1737329	G/C	-0,041	0,047	3,84E-01	0,011	0,067	8,70E-01	-0,024	0,037	5,14E-01	-0,001	0,053	9,85E-01
rs6948707	G/T	-0,003	0,041	9,51E-01	-0,032	0,057	5,73E-01	0,002	0,032	9,45E-01	0,007	0,035	8,48E-01
rs7809303	G/A	<b>-0,104</b>	<b>0,043</b>	<b>1,68E-02</b>	-0,020	0,044	6,52E-01	<b>-0,068</b>	<b>0,034</b>	<b>4,63E-02</b>	-0,063	0,036	8,17E-02
rs1030015	T/G	-0,028	0,049	5,61E-01	0,014	0,051	7,81E-01	0,026	0,048	5,80E-01	-0,011	0,034	7,56E-01
rs4727189	C/T	<b>0,083</b>	<b>0,042</b>	<b>4,58E-02</b>	-0,005	0,043	9,08E-01	-0,004	0,033	8,94E-01	0,068	0,035	5,47E-02
rs11768481	C/A	Exclu pour RM											
rs13437771	A/G	-0,060	0,057	2,93E-01	-0,018	0,057	7,46E-01	-0,058	0,044	1,88E-01	-0,025	0,047	5,92E-01
rs10233018	G/A	0,011	0,041	7,88E-01	0,008	0,042	8,42E-01	-0,017	0,032	5,93E-01	0,054	0,034	1,13E-01
rs10953957	A/G	0,071	0,055	1,99E-01	-0,017	0,043	6,83E-01	0,023	0,033	4,76E-01	0,048	0,035	1,75E-01
rs77283305	G/A	-0,018	0,044	6,84E-01	-0,047	0,044	2,92E-01	0,015	0,035	6,60E-01	<b>-0,085</b>	<b>0,036</b>	<b>1,86E-02</b>
rs10279261	G/A	-0,011	0,062	8,58E-01	-0,019	0,044	6,62E-01	0,011	0,034	7,33E-01	-0,037	0,036	3,10E-01
rs4326350	C/G	Exclu pour RM											
rs11783093	C/T	-0,004	0,080	9,61E-01	0,011	0,055	8,47E-01	0,010	0,043	8,19E-01	-0,048	0,057	4,02E-01
rs7836565	C/T	0,038	0,046	4,09E-01	<b>0,114</b>	<b>0,046</b>	<b>1,37E-02</b>	0,047	0,036	1,90E-01	<b>0,083</b>	<b>0,038</b>	<b>2,82E-02</b>
rs13261666	G/T	-0,052	0,055	3,41E-01	-0,020	0,041	6,28E-01	-0,014	0,032	6,54E-01	-0,020	0,034	5,59E-01
rs3850736	G/C	Exclu pour RM											
rs2063976	C/T	0,021	0,043	6,34E-01	-0,059	0,044	1,79E-01	0,001	0,034	9,71E-01	-0,030	0,036	4,14E-01
rs6986430	T/C	-0,034	0,048	4,73E-01	0,068	0,049	1,63E-01	-0,010	0,037	7,85E-01	0,053	0,040	1,86E-01
rs290601	T/C	0,040	0,046	3,85E-01	0,032	0,047	4,89E-01	0,039	0,035	2,76E-01	-0,027	0,038	4,80E-01
rs3847244	T/C	-0,046	0,042	2,72E-01	-0,058	0,043	1,78E-01	-0,028	0,033	3,99E-01	-0,036	0,035	3,10E-01
rs11791671	T/C	-0,027	0,130	8,34E-01	-0,016	0,088	8,57E-01	-0,012	0,096	9,00E-01	0,078	0,088	3,78E-01
rs7024924	C/T	-0,061	0,054	2,61E-01	-0,014	0,055	7,92E-01	-0,010	0,042	8,15E-01	-0,002	0,045	9,71E-01
rs10966092	T/C	-0,009	0,047	8,53E-01	-0,046	0,046	3,24E-01	-0,048	0,046	2,95E-01	0,018	0,039	6,42E-01
rs4877285	G/A	-0,069	0,074	3,53E-01	-0,046	0,060	4,47E-01	-0,036	0,034	2,92E-01	<b>-0,088</b>	<b>0,037</b>	<b>1,58E-02</b>
rs2378662	A/G	0,019	0,043	6,51E-01	-0,019	0,067	7,81E-01	-0,017	0,044	6,96E-01	0,011	0,035	7,57E-01
rs4837631	C/T	0,049	0,042	2,44E-01	0,028	0,043	5,08E-01	0,045	0,033	1,72E-01	-0,028	0,035	4,29E-01
rs34553878	G/A	Exclu pour RM											
rs10858334	G/C	-0,076	0,060	2,11E-01	-0,124	0,079	1,14E-01	-0,068	0,048	1,55E-01	-0,076	0,069	2,72E-01
rs7920501	T/A	Exclu pour RM											
rs1291821	G/A	-0,012	0,041	7,65E-01	0,004	0,042	9,20E-01	-0,024	0,032	4,64E-01	-0,009	0,034	7,95E-01
rs7072776	A/G	0,020	0,047	6,77E-01	-0,019	0,048	6,98E-01	-0,014	0,037	6,99E-01	0,040	0,040	3,10E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs2796793	A/G	<b>0,100</b>	<b>0,043</b>	<b>2,11E-02</b>	0,011	0,043	7,88E-01	<b>0,081</b>	<b>0,033</b>	<b>1,55E-02</b>	0,038
rs1733760	C/T	-0,005	0,042	8,98E-01	0,008	0,043	8,57E-01	-0,014	0,033	6,73E-01	0,052	0,035	1,38E-01
rs7921378	G/C	Exclu pour RM											
rs11594623	C/T	-0,043	0,050	3,89E-01	<b>-0,133</b>	<b>0,051</b>	<b>9,75E-03</b>	-0,076	0,039	5,41E-02	-0,032	0,042	4,36E-01
rs12244388	A/G	<b>-0,098</b>	<b>0,042</b>	<b>2,00E-02</b>	-0,048	0,042	2,57E-01	<b>-0,086</b>	<b>0,033</b>	<b>8,52E-03</b>	-0,036	0,035	2,95E-01
rs10885480	T/C	-0,072	0,047	1,28E-01	0,046	0,047	3,35E-01	0,003	0,037	9,34E-01	-0,044	0,039	2,54E-01
rs4752018	A/C	-0,040	0,048	4,02E-01	0,017	0,049	7,27E-01	-0,049	0,050	3,33E-01	-0,030	0,040	4,63E-01
rs9423279	C/G	Exclu pour RM											
rs6265	C/T	0,060	0,052	2,46E-01	-0,012	0,052	8,17E-01	0,039	0,040	3,30E-01	0,023	0,043	5,88E-01
rs2939756	G/A	-0,019	0,041	6,33E-01	-0,010	0,042	8,17E-01	-0,019	0,032	5,52E-01	-0,017	0,034	6,28E-01
rs1381775	T/C	-0,006	0,046	9,02E-01	-0,071	0,047	1,26E-01	-0,034	0,036	3,45E-01	-0,060	0,038	1,14E-01
rs61886926	C/T	-0,056	0,042	1,82E-01	-0,003	0,064	9,63E-01	-0,020	0,033	5,38E-01	-0,001	0,044	9,78E-01
rs644740	C/T	-0,015	0,041	7,21E-01	-0,008	0,041	8,48E-01	-0,015	0,032	6,42E-01	-0,003	0,034	9,33E-01
rs7943721	G/A	ND dans Courage-PD											
rs7929518	G/A	<0,001	0,048	9,99E-01	-0,027	0,048	5,75E-01	-0,042	0,037	2,55E-01	-0,014	0,040	7,20E-01
rs2155646	C/T	-0,018	0,042	6,63E-01	-0,027	0,042	5,27E-01	-0,018	0,033	5,81E-01	-0,012	0,035	7,24E-01
rs1713676	A/G	0,019	0,042	6,49E-01	0,060	0,045	1,86E-01	0,048	0,032	1,31E-01	0,039	0,034	2,56E-01
rs540860	G/A	0,061	0,040	1,34E-01	0,030	0,042	4,67E-01	0,034	0,032	2,82E-01	0,055	0,034	1,04E-01
rs1106363	T/C	-0,013	0,042	7,62E-01	0,057	0,043	1,83E-01	-0,026	0,033	4,26E-01	0,067	0,035	5,57E-02
rs2010921	A/G	0,017	0,045	6,98E-01	0,034	0,045	4,48E-01	0,037	0,035	2,88E-01	0,037	0,037	3,29E-01
rs11057005	A/G	-0,045	0,061	4,57E-01	-0,082	0,043	6,05E-02	-0,033	0,048	4,92E-01	-0,021	0,036	5,62E-01
rs13906	C/T	<b>-0,139</b>	<b>0,066</b>	<b>3,55E-02</b>	0,122	0,068	7,26E-02	0,058	0,052	2,72E-01	-0,057	0,054	2,95E-01
rs4759229	G/A	0,008	0,060	8,94E-01	-0,005	0,046	9,20E-01	<0,001	0,036	9,94E-01	0,008	0,037	8,29E-01
rs7969559	A/G	-0,018	0,044	6,75E-01	-0,038	0,045	3,88E-01	-0,065	0,035	6,19E-02	0,041	0,037	2,70E-01
rs7134009	T/C	-0,006	0,044	8,96E-01	-0,030	0,044	4,95E-01	-0,030	0,034	3,79E-01	<0,001	0,037	9,92E-01
rs77215829	A/C	Exclu pour RM						0,041	0,084	6,22E-01	-0,030	0,066	6,45E-01
rs1109480	G/A	-0,021	0,043	6,22E-01	-0,041	0,043	3,33E-01	-0,043	0,033	1,99E-01	-0,026	0,035	4,61E-01
rs11611651	A/G	-0,054	0,077	4,82E-01	Exclu pour RM			-0,005	0,060	9,28E-01	0,032	0,063	6,13E-01
rs17197663	G/A	0,092	0,059	1,17E-01	0,023	0,060	7,06E-01	0,018	0,072	8,04E-01	-0,021	0,051	6,83E-01
rs4264267	T/C	-0,046	0,042	2,72E-01	-0,008	0,043	8,58E-01	-0,031	0,033	3,44E-01	-0,017	0,035	6,16E-01
rs61959481	G/A	0,046	0,050	3,60E-01	-0,049	0,052	3,40E-01	-0,040	0,039	3,01E-01	0,020	0,042	6,34E-01
rs55786907	G/A	-0,030	0,054	5,75E-01	0,102	0,055	6,43E-02	0,037	0,042	3,82E-01	0,025	0,045	5,74E-01
rs9540731	C/T	-0,027	0,057	6,37E-01	-0,042	0,055	4,44E-01	-0,033	0,035	3,48E-01	-0,031	0,047	5,10E-01
rs9545155	T/C	-0,032	0,041	4,37E-01	0,007	0,042	8,72E-01	0,013	0,043	7,57E-01	0,005	0,034	8,89E-01
rs1772572	C/A	-0,040	0,043	3,51E-01	-0,017	0,044	7,04E-01	-0,047	0,044	2,83E-01	-0,060	0,036	8,98E-02
rs1108130	A/T	0,031	0,053	5,54E-01	-0,037	0,054	4,94E-01	0,024	0,041	5,59E-01	-0,030	0,043	4,84E-01
rs12878369	A/C	-0,005	0,041	9,07E-01	-0,044	0,053	4,10E-01	-0,028	0,045	5,33E-01	-0,029	0,043	5,10E-01
rs9323328	A/G	-0,037	0,042	3,76E-01	0,022	0,041	5,89E-01	-0,026	0,032	4,25E-01	0,016	0,034	6,31E-01
rs1811739	A/G	0,058	0,047	2,18E-01	0,069	0,048	1,52E-01	0,044	0,037	2,33E-01	0,019	0,039	6,20E-01
rs8005334	G/T	0,018	0,064	7,82E-01	-0,041	0,044	3,45E-01	0,004	0,034	9,14E-01	-0,025	0,036	4,84E-01
rs2925128	T/C	-0,067	0,065	3,05E-01	-0,017	0,042	6,92E-01	-0,040	0,033	2,17E-01	0,015	0,045	7,36E-01
rs1381287	T/C	0,004	0,041	9,31E-01	0,024	0,042	5,58E-01	0,026	0,032	4,23E-01	0,033	0,034	3,37E-01
rs1435672	C/T	0,012	0,042	7,65E-01	-0,032	0,042	4,44E-01	-0,022	0,033	5,07E-01	-0,027	0,048	5,75E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs281296	A/G	-0,080	0,043	6,09E-02	-0,038	0,043	3,76E-01	-0,045	0,033	1,73E-01	-0,052
rs2289791	G/T	Exclu pour RM											
rs62007780	G/T	-0,025	0,042	5,53E-01	0,036	0,042	3,87E-01	-0,007	0,032	8,39E-01	-0,008	0,035	8,07E-01
rs4310804	C/G	Exclu pour RM											
rs1139897	G/A	-0,001	0,051	9,90E-01	0,070	0,052	1,83E-01	0,065	0,040	1,05E-01	0,035	0,042	4,13E-01
rs11076962	C/T	0,020	0,047	6,64E-01	-0,011	0,047	8,18E-01	-0,002	0,036	9,61E-01	0,004	0,038	9,17E-01
rs9922607	C/T	0,018	0,051	7,31E-01	-0,027	0,075	7,21E-01	-0,044	0,040	2,66E-01	0,002	0,044	9,71E-01
rs9941217	C/G	0,004	0,044	9,33E-01	0,029	0,046	5,24E-01	-0,004	0,047	9,24E-01	-0,016	0,047	7,28E-01
rs6497840	A/G	-0,082	0,071	2,44E-01	0,055	0,046	2,25E-01	0,022	0,035	5,35E-01	-0,048	0,038	2,00E-01
rs12918191	A/G	-0,009	0,047	8,44E-01	-0,007	0,048	8,85E-01	-0,016	0,037	6,57E-01	0,006	0,040	8,84E-01
rs9302604	G/A	-0,051	0,042	2,26E-01	-0,068	0,055	2,13E-01	-0,017	0,047	7,14E-01	0,021	0,035	5,44E-01
rs117657830	A/G	0,108	0,107	3,16E-01	-0,041	0,104	6,94E-01	-0,050	0,081	5,32E-01	0,037	0,090	6,82E-01
rs1050847	C/T	0,006	0,042	8,81E-01	-0,014	0,043	7,39E-01	0,019	0,033	5,69E-01	<b>-0,074</b>	<b>0,035</b>	<b>3,51E-02</b>
rs11642231	G/A	0,032	0,045	4,86E-01	<b>0,094</b>	<b>0,045</b>	<b>3,95E-02</b>	0,056	0,035	1,12E-01	0,057	0,037	1,29E-01
rs4790874	T/C	-0,050	0,042	2,33E-01	-0,020	0,042	6,43E-01	0,002	0,033	9,46E-01	-0,064	0,035	6,59E-02
rs28441558	T/C	Exclu pour RM											
rs67777803	G/T	0,056	0,054	3,08E-01	-0,065	0,057	2,50E-01	-0,049	0,054	3,69E-01	-0,006	0,046	8,91E-01
rs3764351	G/A	-0,043	0,044	3,35E-01	0,001	0,058	9,86E-01	-0,026	0,035	4,62E-01	-0,045	0,037	2,26E-01
rs72836318	T/C	-0,062	0,073	3,94E-01	<b>-0,135</b>	<b>0,049</b>	<b>5,54E-03</b>	-0,068	0,038	7,09E-02	<b>-0,124</b>	<b>0,040</b>	<b>1,85E-03</b>
rs75919030	T/C	-0,019	0,047	6,84E-01	0,003	0,048	9,55E-01	0,014	0,037	7,12E-01	-0,030	0,039	4,33E-01
rs2587507	T/C	-0,029	0,044	5,03E-01	-0,037	0,041	3,61E-01	-0,046	0,034	1,72E-01	-0,022	0,034	5,08E-01
rs34342129	T/C	-0,011	0,042	7,92E-01	-0,079	0,042	6,03E-02	-0,057	0,032	7,66E-02	-0,026	0,034	4,50E-01
rs4476253	G/A	0,042	0,049	3,83E-01	-0,021	0,075	7,81E-01	-0,010	0,038	7,88E-01	0,024	0,056	6,73E-01
rs8096225	C/A	-0,021	0,045	6,34E-01	0,045	0,045	3,18E-01	0,016	0,035	6,47E-01	-0,033	0,037	3,76E-01
rs67050670	A/G	0,036	0,046	4,40E-01	0,057	0,048	2,35E-01	0,038	0,051	4,64E-01	0,051	0,039	1,94E-01
rs1373178	T/G	-0,001	0,042	9,81E-01	-0,057	0,043	1,82E-01	-0,042	0,033	2,01E-01	-0,010	0,035	7,64E-01
rs72938304	G/A	0,034	0,065	6,07E-01	0,113	0,067	9,06E-02	0,104	0,070	1,38E-01	-0,033	0,054	5,47E-01
rs71367544	T/C	-0,059	0,054	2,74E-01	0,078	0,055	1,62E-01	-0,011	0,043	8,03E-01	0,063	0,044	1,59E-01
rs76608582	C/A	ND dans Courage-PD											
rs10853981	A/G	0,001	0,045	9,90E-01	-0,054	0,045	2,35E-01	0,004	0,044	9,22E-01	-0,020	0,037	5,79E-01
rs113230003	G/A	0,020	0,071	7,78E-01	0,073	0,050	1,41E-01	0,031	0,039	4,22E-01	0,047	0,041	2,59E-01
rs117734003	C/G	Exclu pour RM											
rs1126757	T/C	0,030	0,042	4,73E-01	-0,050	0,058	3,87E-01	0,015	0,035	6,75E-01	-0,017	0,039	6,61E-01
rs117495226	G/A	Exclu pour RM						-0,090	0,113	4,20E-01	-0,041	0,121	7,40E-01
rs6073075	T/A	0,063	0,052	2,26E-01	-0,060	0,053	2,59E-01	0,020	0,041	6,28E-01	-0,010	0,044	8,23E-01
rs3810496	C/T	-0,031	0,065	6,31E-01	-0,026	0,059	6,63E-01	-0,047	0,046	3,07E-01	-0,038	0,053	4,67E-01
rs4818005	G/A	-0,075	0,041	6,81E-02	0,018	0,042	6,68E-01	-0,026	0,032	4,26E-01	-0,056	0,034	1,06E-01
rs4822102	C/T	0,071	0,060	2,36E-01	-0,006	0,043	8,98E-01	0,011	0,050	8,31E-01	0,021	0,035	5,48E-01
<b>Indice de masse corporelle (pour 1DS=4,8kg/m²)</b>													
rs79113395	G/A	-0,010	0,049	8,41E-01	0,047	0,049	3,38E-01	0,039	0,038	3,01E-01	0,038	0,041	3,55E-01
rs10909880	C/T	0,019	0,063	7,67E-01	0,025	0,043	5,69E-01	0,024	0,033	4,75E-01	0,066	0,036	6,33E-02
rs11121210	C/T	0,012	0,042	7,71E-01	<b>-0,097</b>	<b>0,043</b>	<b>2,32E-02</b>	-0,028	0,033	3,93E-01	-0,062	0,035	7,72E-02

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs10779751	A/G	<b>0,092</b>	<b>0,046</b>	<b>4,39E-02</b>	-0,036	0,047	4,50E-01	0,022	0,036	5,44E-01	0,034
rs61740466	G/A	-0,052	0,046	2,61E-01	Exclu pour RM			0,005	0,036	8,92E-01	-0,029	0,039	4,54E-01
rs4655141	C/T	0,039	0,087	6,56E-01	0,042	0,059	4,73E-01	0,063	0,054	2,45E-01	0,081	0,073	2,68E-01
rs2228552	T/G	-0,051	0,043	2,36E-01	-0,018	0,043	6,78E-01	-0,050	0,033	1,33E-01	-0,016	0,037	6,70E-01
rs4653017	T/C	0,014	0,043	7,42E-01	-0,023	0,044	5,97E-01	-0,033	0,034	3,20E-01	0,008	0,036	8,25E-01
rs7512146	G/T	<b>0,101</b>	<b>0,042</b>	<b>1,70E-02</b>	0,022	0,042	6,05E-01	0,027	0,033	4,07E-01	<b>0,088</b>	<b>0,035</b>	<b>1,10E-02</b>
rs11577094	T/C	0,010	0,090	9,09E-01	0,098	0,086	2,56E-01	0,042	0,069	5,37E-01	0,072	0,068	2,92E-01
rs112646560	T/C	-0,007	0,047	8,77E-01	-0,017	0,048	7,19E-01	0,009	0,037	8,04E-01	0,001	0,040	9,85E-01
rs2984618	T/G	0,052	0,042	2,14E-01	<b>0,114</b>	<b>0,043</b>	<b>8,06E-03</b>	<b>0,072</b>	<b>0,033</b>	<b>2,74E-02</b>	0,052	0,035	1,34E-01
rs657452	A/G	0,048	0,043	2,63E-01	0,032	0,042	4,47E-01	0,015	0,037	6,91E-01	0,051	0,048	2,83E-01
rs587271	T/C	Exclu pour RM											
rs79906980	T/C	0,028	0,057	6,22E-01	-0,091	0,058	1,18E-01	-0,037	0,045	4,12E-01	0,002	0,048	9,72E-01
rs12140153	G/T	-0,054	0,084	5,18E-01	0,054	0,080	5,00E-01	-0,058	0,066	3,85E-01	0,030	0,064	6,43E-01
rs2503185	A/G	0,002	0,040	9,65E-01	<0,001	0,041	9,94E-01	0,008	0,031	8,03E-01	-0,023	0,034	4,97E-01
rs3101336	C/T	-0,014	0,044	7,42E-01	-0,060	0,044	1,73E-01	-0,065	0,034	5,53E-02	-0,032	0,036	3,74E-01
rs6656785	G/A	0,002	0,043	9,70E-01	-0,014	0,043	7,48E-01	0,004	0,046	9,34E-01	-0,001	0,035	9,67E-01
rs34517439	A/C	-0,059	0,077	4,42E-01	-0,028	0,082	7,34E-01	-0,020	0,062	7,51E-01	0,032	0,062	6,02E-01
rs6696828	C/G	-0,002	0,045	9,68E-01	0,007	0,046	8,76E-01	0,043	0,035	2,20E-01	0,001	0,038	9,69E-01
rs321237	A/G	-0,069	0,046	1,32E-01	-0,025	0,047	5,96E-01	-0,053	0,036	1,37E-01	<b>-0,095</b>	<b>0,038</b>	<b>1,32E-02</b>
rs11165643	T/C	0,017	0,041	6,78E-01	-0,051	0,041	2,19E-01	-0,019	0,032	5,43E-01	-0,023	0,034	5,05E-01
rs12072739	G/A	0,061	0,053	2,42E-01	<b>-0,129</b>	<b>0,052</b>	<b>1,27E-02</b>	-0,015	0,040	7,11E-01	-0,026	0,043	5,38E-01
rs17024393	C/T	-0,001	0,147	9,96E-01	-0,097	0,191	6,10E-01	0,092	0,103	3,68E-01	-0,060	0,112	5,90E-01
rs197374	T/C	0,026	0,042	5,34E-01	-0,046	0,042	2,76E-01	0,033	0,032	3,14E-01	-0,037	0,035	2,94E-01
rs17544384	C/T	-0,039	0,049	4,28E-01	-0,004	0,050	9,36E-01	-0,031	0,039	4,17E-01	-0,036	0,041	3,77E-01
rs7534091	G/A	-0,058	0,048	2,20E-01	0,034	0,048	4,83E-01	-0,011	0,037	7,75E-01	-0,016	0,039	6,88E-01
rs74887628	A/G	Exclu pour RM											
rs4970991	T/C	0,046	0,050	3,64E-01	-0,003	0,052	9,53E-01	0,073	0,039	6,38E-02	-0,023	0,043	5,90E-01
rs61813324	T/C	Exclu pour RM											
rs1750307	A/T	0,004	0,042	9,29E-01	0,034	0,044	4,37E-01	0,005	0,033	8,79E-01	0,002	0,035	9,46E-01
rs10733051	A/G	-0,019	0,065	7,67E-01	-0,008	0,043	8,56E-01	-0,013	0,043	7,65E-01	-0,013	0,035	7,15E-01
rs61828641	A/G	-0,071	0,060	2,38E-01	-0,026	0,063	6,82E-01	-0,063	0,048	1,95E-01	-0,032	0,052	5,34E-01
rs543874	G/A	-0,093	0,079	2,39E-01	-0,111	0,064	8,38E-02	<b>-0,133</b>	<b>0,061</b>	<b>3,02E-02</b>	-0,105	0,061	8,31E-02
rs10920678	A/G	-0,060	0,064	3,49E-01	0,022	0,042	5,90E-01	0,029	0,032	3,59E-01	-0,040	0,034	2,42E-01
rs2400414	C/T	0,019	0,042	6,52E-01	-0,054	0,043	2,05E-01	-0,011	0,042	7,98E-01	-0,025	0,035	4,73E-01
rs2820295	A/G	-0,012	0,045	7,85E-01	-0,047	0,048	3,32E-01	-0,012	0,045	7,85E-01	-0,029	0,037	4,33E-01
rs10920336	G/A	-0,011	0,041	7,81E-01	0,001	0,042	9,75E-01	-0,005	0,032	8,74E-01	-0,012	0,035	7,36E-01
rs1006317	T/G	-0,135	0,087	1,20E-01	-0,005	0,060	9,38E-01	-0,039	0,047	4,01E-01	-0,030	0,064	6,46E-01
rs6661316	T/C	-0,005	0,040	9,08E-01	-0,065	0,042	1,22E-01	<b>-0,063</b>	<b>0,032</b>	<b>4,64E-02</b>	-0,010	0,034	7,64E-01
rs10864728	A/G	0,005	0,042	9,07E-01	-0,018	0,043	6,72E-01	0,024	0,033	4,58E-01	-0,010	0,035	7,69E-01
rs946824	T/C	-0,036	0,075	6,31E-01	0,097	0,074	1,90E-01	0,033	0,059	5,77E-01	0,030	0,059	6,08E-01
rs6710091	C/G	0,013	0,044	7,75E-01	-0,007	0,062	9,15E-01	-0,045	0,034	1,89E-01	0,046	0,037	2,08E-01
rs77165542	C/T	Exclu pour RM											
rs13021737	G/A	-0,038	0,052	4,56E-01	0,083	0,072	2,50E-01	-0,005	0,040	9,08E-01	0,030	0,044	4,89E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs10929925	C/A	0,052	0,041	2,01E-01	0,019	0,041	6,55E-01	0,017	0,032	5,86E-01	<b>0,085</b>
rs11902450	T/C	-0,075	0,066	2,54E-01	-0,023	0,067	7,36E-01	-0,047	0,052	3,71E-01	-0,026	0,057	6,47E-01
rs10182181	G/A	0,040	0,041	3,32E-01	0,029	0,042	4,79E-01	0,041	0,032	1,99E-01	0,027	0,034	4,35E-01
rs935166	G/A	0,003	0,041	9,51E-01	-0,005	0,055	9,32E-01	-0,032	0,032	3,28E-01	0,040	0,035	2,44E-01
rs10168563	A/G	0,053	0,046	2,48E-01	0,021	0,045	6,48E-01	0,026	0,035	4,55E-01	0,008	0,037	8,39E-01
rs3770890	G/T	Exclu pour RM											
rs10185199	G/A	0,033	0,064	6,01E-01	-0,021	0,049	6,64E-01	0,007	0,051	8,95E-01	-0,058	0,051	2,55E-01
rs10169594	C/T	-0,001	0,043	9,80E-01	-0,045	0,044	3,08E-01	-0,004	0,045	9,31E-01	0,038	0,036	2,87E-01
rs7561278	T/C	0,002	0,068	9,71E-01	0,006	0,052	9,13E-01	-0,026	0,040	5,10E-01	0,030	0,043	4,82E-01
rs930295	A/C	-0,001	0,055	9,84E-01	-0,033	0,057	5,67E-01	-0,001	0,043	9,89E-01	-0,022	0,046	6,37E-01
rs805412	G/A	0,031	0,041	4,50E-01	-0,044	0,042	2,88E-01	0,003	0,032	9,24E-01	-0,008	0,034	8,09E-01
rs4671328	T/G	<b>-0,096</b>	<b>0,042</b>	<b>2,31E-02</b>	0,022	0,046	6,40E-01	-0,051	0,040	1,99E-01	0,037	0,034	2,74E-01
rs6545714	G/A	0,041	0,059	4,87E-01	0,022	0,042	6,11E-01	-0,004	0,032	9,00E-01	0,056	0,034	1,04E-01
rs2861685	T/C	-0,033	0,042	4,27E-01	0,020	0,042	6,39E-01	-0,018	0,032	5,80E-01	0,034	0,034	3,30E-01
rs17020497	A/G	-0,003	0,081	9,68E-01	-0,023	0,057	6,87E-01	-0,022	0,062	7,26E-01	-0,040	0,048	4,04E-01
rs12714199	C/T	0,061	0,042	1,50E-01	-0,014	0,043	7,49E-01	0,017	0,033	6,00E-01	0,001	0,046	9,78E-01
rs4303732	T/C	0,050	0,042	2,32E-01	-0,006	0,043	8,92E-01	0,036	0,033	2,71E-01	-0,039	0,035	2,62E-01
rs264941	C/A	-0,024	0,041	5,62E-01	0,061	0,042	1,43E-01	0,001	0,042	9,75E-01	0,047	0,055	3,94E-01
rs10197031	C/T	-0,031	0,047	5,06E-01	0,057	0,071	4,23E-01	-0,018	0,047	6,99E-01	0,047	0,052	3,66E-01
rs13033310	A/G	-0,007	0,046	8,73E-01	0,038	0,061	5,29E-01	0,031	0,036	3,88E-01	-0,011	0,055	8,40E-01
rs4988235	A/G	<b>0,139</b>	<b>0,056</b>	<b>1,22E-02</b>	0,061	0,053	2,52E-01	0,081	0,041	5,01E-02	<b>0,109</b>	<b>0,053</b>	<b>4,05E-02</b>
rs17814208	G/A	0,015	0,049	7,54E-01	0,041	0,050	4,14E-01	0,023	0,052	6,59E-01	0,035	0,041	4,02E-01
rs1451077	G/A	-0,001	0,042	9,78E-01	-0,013	0,043	7,63E-01	-0,016	0,033	6,20E-01	0,022	0,035	5,38E-01
rs2119753	A/G	-0,017	0,043	6,94E-01	-0,047	0,044	2,85E-01	-0,058	0,034	8,68E-02	-0,022	0,036	5,34E-01
rs11695013	C/T	0,025	0,043	5,61E-01	-0,013	0,044	7,64E-01	-0,015	0,034	6,51E-01	0,029	0,036	4,16E-01
rs3764835	G/A	0,012	0,058	8,38E-01	-0,034	0,059	5,73E-01	-0,032	0,045	4,81E-01	-0,008	0,048	8,60E-01
rs12692596	T/C	-0,052	0,042	2,17E-01	-0,002	0,043	9,56E-01	-0,010	0,033	7,69E-01	-0,031	0,035	3,79E-01
rs62176243	A/T	0,017	0,048	7,20E-01	-0,048	0,065	4,62E-01	-0,018	0,038	6,35E-01	-0,014	0,040	7,32E-01
rs56133507	G/T	<b>-0,135</b>	<b>0,051</b>	<b>8,96E-03</b>	-0,056	0,053	2,83E-01	<b>-0,106</b>	<b>0,041</b>	<b>9,18E-03</b>	-0,039	0,043	3,69E-01
rs34234296	G/A	Exclu pour RM											
rs7588437	G/A	0,048	0,043	2,59E-01	-0,076	0,044	7,91E-02	0,010	0,034	7,69E-01	-0,021	0,036	5,59E-01
rs6716898	A/G	-0,025	0,041	5,39E-01	0,075	0,054	1,60E-01	0,008	0,032	8,00E-01	0,045	0,034	1,88E-01
rs7593917	G/A	<b>-0,084</b>	<b>0,041</b>	<b>4,08E-02</b>	0,041	0,042	3,21E-01	-0,016	0,032	6,15E-01	-0,031	0,034	3,64E-01
rs4482463	C/A	ND dans Courage-PD											
rs11692326	T/C	0,067	0,051	1,90E-01	-0,028	0,052	5,90E-01	0,010	0,040	7,94E-01	0,012	0,042	7,84E-01
rs73985439	C/A	0,014	0,044	7,48E-01	0,008	0,045	8,52E-01	-0,037	0,035	2,82E-01	0,032	0,037	3,89E-01
rs7599312	G/A	0,028	0,048	5,63E-01	0,040	0,057	4,87E-01	0,029	0,037	4,23E-01	0,020	0,040	6,06E-01
rs12987009	T/A	Exclu pour RM			0,054	0,062	3,87E-01	Exclu pour RM					
rs6725931	T/C	Exclu pour RM											
rs4973618	G/A	-0,029	0,043	4,97E-01	-0,087	0,055	1,12E-01	-0,007	0,033	8,23E-01	-0,023	0,059	6,97E-01
rs6720868	T/C	-0,078	0,043	6,74E-02	-0,018	0,044	6,74E-01	-0,042	0,033	2,10E-01	<b>-0,091</b>	<b>0,036</b>	<b>1,13E-02</b>
rs7568228	G/C	Exclu pour RM											
rs59302296	A/T	-0,018	0,098	8,55E-01	-0,030	0,071	6,67E-01	-0,019	0,079	8,11E-01	-0,083	0,074	2,66E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs6783054	A/C	-0,040	0,041	3,28E-01	-0,045	0,041	2,79E-01	-0,011	0,032	7,25E-01	-0,042
rs10510419	G/T	0,005	0,056	9,35E-01	-0,032	0,084	7,02E-01	0,015	0,044	7,43E-01	-0,015	0,048	7,52E-01
rs2600226	C/T	0,003	0,051	9,48E-01	0,062	0,052	2,32E-01	0,025	0,033	4,51E-01	0,021	0,043	6,21E-01
rs1048637	G/T	0,032	0,042	4,48E-01	-0,036	0,042	3,85E-01	-0,011	0,032	7,38E-01	-0,014	0,035	6,83E-01
rs4858193	T/C	0,050	0,048	3,03E-01	0,010	0,071	8,83E-01	0,028	0,038	4,55E-01	0,019	0,039	6,37E-01
rs6804842	G/A	-0,040	0,065	5,34E-01	0,009	0,041	8,25E-01	-0,007	0,032	8,19E-01	-0,005	0,034	8,78E-01
rs11921432	C/T	-0,013	0,068	8,46E-01	0,023	0,069	7,36E-01	-0,002	0,053	9,68E-01	0,029	0,056	6,08E-01
rs1799923	G/A	-0,072	0,069	2,94E-01	-0,036	0,070	6,00E-01	-0,058	0,053	2,76E-01	-0,041	0,055	4,55E-01
rs28350	A/G	Exclu pour RM											
rs4017425	C/T	0,069	0,040	8,93E-02	-0,029	0,041	4,83E-01	0,057	0,032	7,24E-02	-0,011	0,034	7,35E-01
rs11919665	A/T	-0,016	0,044	7,22E-01	0,050	0,044	2,61E-01	0,028	0,034	4,10E-01	0,026	0,037	4,76E-01
rs11713193	A/G	-0,020	0,059	7,33E-01	0,001	0,041	9,83E-01	0,009	0,032	7,86E-01	-0,014	0,034	6,80E-01
rs2365389	C/T	-0,002	0,041	9,52E-01	-0,045	0,054	4,10E-01	-0,014	0,032	6,66E-01	-0,018	0,034	5,97E-01
rs6445258	T/C	Exclu pour RM											
rs925018	G/C	-0,034	0,043	4,29E-01	-0,024	0,044	5,92E-01	0,002	0,033	9,48E-01	-0,059	0,036	1,04E-01
rs11915371	C/A	-0,046	0,051	3,67E-01	-0,003	0,051	9,50E-01	-0,040	0,039	3,14E-01	-0,026	0,042	5,35E-01
rs12636480	T/G	0,038	0,043	3,81E-01	-0,077	0,043	7,02E-02	-0,033	0,034	3,31E-01	-0,034	0,035	3,37E-01
rs9827823	T/C	0,058	0,056	3,01E-01	-0,104	0,084	2,15E-01	-0,035	0,044	4,24E-01	-0,042	0,047	3,78E-01
rs9818122	C/T	-0,012	0,050	8,05E-01	-0,011	0,049	8,28E-01	-0,012	0,039	7,47E-01	0,011	0,041	7,94E-01
rs34184235	C/T	-0,047	0,040	2,43E-01	-0,045	0,042	2,82E-01	-0,074	0,042	7,59E-02	0,007	0,045	8,78E-01
rs11128021	G/A	0,003	0,058	9,65E-01	0,132	0,081	1,04E-01	0,075	0,046	1,05E-01	-0,009	0,048	8,48E-01
rs1492014	C/T	-0,031	0,042	4,61E-01	<b>-0,087</b>	<b>0,043</b>	<b>4,20E-02</b>	-0,049	0,033	1,36E-01	-0,065	0,035	6,18E-02
rs1436344	C/G	Exclu pour RM											
rs7640424	C/T	<b>-0,114</b>	<b>0,046</b>	<b>1,33E-02</b>	0,009	0,046	8,49E-01	-0,053	0,036	1,38E-01	-0,063	0,037	9,26E-02
rs17681451	G/A	0,007	0,077	9,22E-01	0,098	0,076	1,96E-01	0,033	0,059	5,69E-01	0,104	0,064	1,02E-01
rs6808814	T/C	0,019	0,055	7,29E-01	-0,047	0,046	3,16E-01	<0,001	0,036	9,89E-01	0,008	0,046	8,54E-01
rs7631156	A/G	<b>0,109</b>	<b>0,043</b>	<b>1,18E-02</b>	-0,031	0,044	4,91E-01	0,031	0,034	3,63E-01	0,044	0,036	2,21E-01
rs687339	T/C	0,075	0,074	3,08E-01	-0,024	0,048	6,18E-01	-0,012	0,046	7,98E-01	0,060	0,040	1,38E-01
rs16851483	T/G	-0,113	0,090	2,13E-01	-0,109	0,085	2,02E-01	-0,105	0,069	1,26E-01	-0,001	0,071	9,92E-01
rs355777	C/G	0,017	0,042	6,79E-01	0,061	0,042	1,44E-01	0,024	0,032	4,50E-01	0,055	0,034	1,07E-01
rs9826775	A/G	0,009	0,058	8,70E-01	-0,041	0,061	5,00E-01	-0,043	0,046	3,50E-01	-0,041	0,049	4,02E-01
rs2047648	T/A	0,081	0,046	7,61E-02	0,059	0,047	2,07E-01	<b>0,096</b>	<b>0,036</b>	<b>7,08E-03</b>	-0,008	0,039	8,40E-01
rs3732927	T/C	0,004	0,043	9,19E-01	-0,019	0,044	6,60E-01	-0,007	0,034	8,26E-01	-0,025	0,036	4,96E-01
rs12635553	A/T	Exclu pour RM											
rs39654	G/A	0,021	0,043	6,26E-01	0,084	0,058	1,50E-01	0,012	0,033	7,31E-01	0,030	0,053	5,66E-01
rs6443750	C/T	ND dans Courage-PD											
rs865809	A/G	0,029	0,050	5,66E-01	-0,037	0,052	4,82E-01	0,033	0,040	4,09E-01	-0,024	0,042	5,69E-01
rs9816226	T/A	-0,016	0,054	7,70E-01	0,006	0,054	9,05E-01	-0,020	0,042	6,24E-01	0,026	0,057	6,51E-01
rs7616009	G/A	-0,096	0,078	2,17E-01	0,025	0,081	7,56E-01	-0,038	0,061	5,40E-01	-0,080	0,048	9,50E-02
rs6803161	T/C	-0,018	0,043	6,80E-01	-0,026	0,055	6,36E-01	-0,007	0,033	8,38E-01	-0,069	0,036	5,36E-02
rs2051559	C/T	-0,018	0,062	7,74E-01	0,042	0,065	5,17E-01	0,025	0,050	6,21E-01	0,006	0,053	9,14E-01
rs12642970	G/C	Exclu pour RM											
rs994596	T/C	0,080	0,043	6,24E-02	-0,031	0,044	4,84E-01	0,038	0,034	2,55E-01	-0,007	0,036	8,39E-01



SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs34811474	G/A										
rs73213484	A/T	-0,093	0,052	7,43E-02	-0,030	0,054	5,84E-01	-0,054	0,042	1,94E-01	-0,076	0,045	8,87E-02
rs337637	G/A	-0,049	0,045	2,75E-01	<b>0,093</b>	<b>0,044</b>	<b>3,60E-02</b>	0,019	0,044	6,59E-01	-0,003	0,039	9,32E-01
rs10938397	G/A	0,026	0,041	5,36E-01	-0,019	0,054	7,29E-01	-0,022	0,032	5,04E-01	0,021	0,044	6,31E-01
rs2271046	T/A	-0,003	0,046	9,46E-01	-0,018	0,048	7,15E-01	-0,008	0,037	8,36E-01	-0,008	0,039	8,48E-01
rs1492767	T/C	0,007	0,041	8,65E-01	0,020	0,042	6,28E-01	0,020	0,032	5,33E-01	0,003	0,034	9,39E-01
rs2192158	A/G	0,005	0,042	9,09E-01	0,005	0,041	9,13E-01	0,040	0,032	2,14E-01	-0,046	0,043	2,84E-01
rs1346841	G/A	-0,056	0,042	1,79E-01	0,040	0,043	3,50E-01	-0,028	0,034	4,10E-01	0,005	0,035	8,86E-01
rs10002111	A/G	0,062	0,048	1,97E-01	0,022	0,050	6,56E-01	0,065	0,038	8,76E-02	-0,008	0,041	8,41E-01
rs10033843	A/G	-0,056	0,076	4,64E-01	-0,008	0,049	8,64E-01	-0,036	0,056	5,22E-01	-0,078	0,040	5,28E-02
rs72649373	C/T	0,061	0,059	2,99E-01	-0,009	0,060	8,79E-01	0,074	0,045	1,01E-01	-0,008	0,050	8,78E-01
rs4148155	A/G	-0,003	0,070	9,70E-01	0,134	0,070	5,66E-02	0,020	0,055	7,11E-01	0,064	0,058	2,71E-01
rs4286488	A/G	0,015	0,049	7,65E-01	-0,024	0,050	6,30E-01	-0,028	0,049	5,77E-01	0,018	0,041	6,62E-01
rs7678054	G/A	0,056	0,041	1,72E-01	0,006	0,041	8,89E-01	0,027	0,032	3,92E-01	0,033	0,034	3,29E-01
rs3796432	G/T	<0,001	0,060	9,99E-01	0,055	0,062	3,75E-01	0,009	0,046	8,48E-01	-0,037	0,035	2,96E-01
rs13107325	T/C	<b>-0,221</b>	<b>0,081</b>	<b>6,28E-03</b>	-0,012	0,093	8,95E-01	<b>-0,122</b>	<b>0,062</b>	<b>4,81E-02</b>	-0,040	0,068	5,58E-01
rs326893	T/C	-0,025	0,042	5,63E-01	-0,018	0,043	6,78E-01	-0,027	0,033	4,24E-01	0,037	0,035	2,95E-01
rs7696649	A/G	0,006	0,045	8,86E-01	0,018	0,046	6,97E-01	-0,057	0,047	2,26E-01	0,031	0,052	5,52E-01
rs4864201	T/C	0,025	0,047	5,97E-01	0,011	0,043	8,03E-01	0,005	0,033	8,73E-01	0,021	0,035	5,50E-01
rs1296328	A/C	0,001	0,042	9,78E-01	0,056	0,057	3,24E-01	-0,026	0,033	4,33E-01	0,060	0,035	8,82E-02
rs17367750	C/T	0,062	0,067	3,54E-01	-0,042	0,044	3,39E-01	0,011	0,048	8,23E-01	-0,057	0,036	1,15E-01
rs9992189	G/C	0,038	0,042	3,61E-01									
rs3914628	T/C	-0,034	0,058	5,51E-01	0,003	0,058	9,56E-01	-0,057	0,045	2,05E-01	-0,023	0,048	6,26E-01
rs750090	T/C	-0,109	0,058	6,00E-02	-0,039	0,044	3,75E-01	-0,033	0,034	3,44E-01	<b>-0,110</b>	<b>0,036</b>	<b>2,41E-03</b>
rs13110266	G/A	0,063	0,042	1,30E-01	-0,045	0,043	3,00E-01	0,012	0,033	7,07E-01	0,019	0,035	5,87E-01
rs7685628	A/T	-0,044	0,041	2,84E-01	0,010	0,057	8,58E-01	-0,047	0,032	1,45E-01	0,013	0,034	6,96E-01
rs1522569	T/G	<b>-0,163</b>	<b>0,050</b>	<b>1,26E-03</b>	0,092	0,053	8,04E-02	-0,024	0,040	5,41E-01	-0,060	0,043	1,59E-01
rs1437842	G/A	0,007	0,041	8,70E-01	-0,051	0,042	2,23E-01	-0,024	0,033	4,63E-01	-0,022	0,034	5,24E-01
rs6850421	A/G	0,048	0,041	2,38E-01	0,018	0,041	6,66E-01	0,035	0,032	2,77E-01	0,032	0,034	3,45E-01
rs35408866	A/G	0,077	0,061	2,11E-01	-0,081	0,093	3,83E-01	-0,009	0,064	8,91E-01	0,051	0,066	4,42E-01
rs698147	A/G	-0,005	0,046	9,10E-01	0,046	0,041	2,60E-01	0,027	0,037	4,76E-01	0,001	0,034	9,82E-01
rs6890310	G/A	<b>0,113</b>	<b>0,045</b>	<b>1,23E-02</b>	<b>0,102</b>	<b>0,046</b>	<b>2,62E-02</b>	<b>0,089</b>	<b>0,035</b>	<b>1,11E-02</b>	<b>0,089</b>	<b>0,037</b>	<b>1,71E-02</b>
rs7730004	T/C	-0,006	0,045	8,96E-01	-0,036	0,046	4,25E-01	-0,016	0,035	6,45E-01	-0,012	0,037	7,54E-01
rs116374395	A/G	0,083	0,102	4,13E-01	-0,066	0,142	6,43E-01	0,073	0,077	3,44E-01	0,015	0,085	8,58E-01
rs150215901	T/A												
rs4865796	G/A	-0,002	0,044	9,72E-01	0,007	0,059	9,01E-01	-0,007	0,047	8,75E-01	0,001	0,036	9,79E-01
rs13186194	T/C	-0,035	0,058	5,37E-01	-0,004	0,043	9,32E-01	-0,028	0,043	5,16E-01	-0,037	0,035	2,99E-01
rs4700608	C/T	0,042	0,055	4,47E-01	-0,030	0,053	5,77E-01	0,005	0,042	9,15E-01	0,003	0,034	9,23E-01
rs10050620	C/T	0,031	0,043	4,74E-01	-0,081	0,044	6,46E-02	-0,027	0,044	5,42E-01	-0,023	0,037	5,30E-01
rs1159692	A/C	-0,052	0,041	2,05E-01	-0,049	0,059	4,14E-01	-0,005	0,032	8,79E-01	-0,055	0,034	1,07E-01
rs2112347	T/G	0,035	0,042	4,06E-01	-0,029	0,043	4,99E-01	0,007	0,033	8,38E-01	-0,006	0,035	8,70E-01
rs10942267	A/G	<b>-0,091</b>	<b>0,045</b>	<b>4,12E-02</b>	0,013	0,046	7,75E-01	-0,043	0,045	3,45E-01	<b>-0,077</b>	<b>0,037</b>	<b>3,84E-02</b>
rs2962334	T/G	0,194	0,138	1,59E-01									



SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs1501673	A/G	0,022	0,058	7,02E-01	0,004	0,058	9,43E-01	0,049	0,045	2,71E-01	-0,044
rs12652212	G/A	0,003	0,043	9,45E-01	0,015	0,042	7,28E-01	0,003	0,036	9,25E-01	0,023	0,035	5,11E-01
rs7713317	G/A	0,027	0,060	6,48E-01	0,012	0,046	7,88E-01	0,012	0,054	8,25E-01	0,049	0,037	1,93E-01
rs6882366	C/T	-0,013	0,042	7,50E-01	-0,013	0,043	7,53E-01	0,001	0,033	9,83E-01	0,003	0,035	9,24E-01
rs11739877	T/C	0,048	0,043	2,57E-01	-0,005	0,049	9,25E-01	0,004	0,035	9,18E-01	0,002	0,043	9,69E-01
rs6888194	C/T	-0,037	0,061	5,40E-01	0,044	0,061	4,68E-01	0,006	0,047	8,90E-01	-0,012	0,050	8,11E-01
rs40067	G/A	-0,068	0,071	3,38E-01	-0,003	0,054	9,61E-01	-0,029	0,041	4,80E-01	0,032	0,045	4,71E-01
rs459552	T/A	0,030	0,065	6,44E-01	0,026	0,062	6,78E-01	0,018	0,050	7,25E-01	-0,007	0,074	9,19E-01
rs6893539	C/A	0,025	0,044	5,79E-01	-0,034	0,061	5,77E-01	0,019	0,035	5,93E-01	-0,051	0,038	1,73E-01
rs6864049	G/A	0,019	0,041	6,46E-01	-0,030	0,060	6,20E-01	-0,012	0,032	6,99E-01	0,019	0,034	5,75E-01
rs6886072	C/T	-0,014	0,041	7,30E-01	-0,016	0,057	7,83E-01	-0,031	0,032	3,22E-01	0,021	0,044	6,32E-01
rs13174863	G/A	-0,048	0,057	4,01E-01	-0,009	0,057	8,67E-01	-0,055	0,044	2,13E-01	-0,030	0,047	5,25E-01
rs17405603	T/A	-0,030	0,048	5,28E-01	0,055	0,048	2,53E-01	0,007	0,037	8,50E-01	0,031	0,050	5,28E-01
rs2910026	C/T	-0,025	0,046	5,88E-01	-0,005	0,047	9,11E-01	-0,012	0,036	7,46E-01	-0,032	0,038	3,97E-01
rs7715256	G/T	0,080	0,060	1,87E-01	0,013	0,042	7,50E-01	0,034	0,032	2,80E-01	0,019	0,034	5,79E-01
rs7734385	G/A	-0,059	0,061	3,39E-01	-0,017	0,045	7,13E-01	-0,043	0,042	3,08E-01	-0,030	0,044	4,97E-01
rs4921301	C/T	0,042	0,051	4,12E-01	0,008	0,053	8,82E-01	-0,017	0,040	6,70E-01	0,044	0,043	3,04E-01
rs2861089	A/T	<b>0,089</b>	<b>0,041</b>	<b>3,02E-02</b>	Exclu pour RM			0,005	0,032	8,82E-01	0,042	0,035	2,25E-01
rs7727781	T/C	0,010	0,041	8,06E-01	0,018	0,042	6,73E-01	0,017	0,041	6,70E-01	0,055	0,034	1,04E-01
rs2053682	A/C	-0,062	0,043	1,54E-01	-0,049	0,044	2,72E-01	<b>-0,078</b>	<b>0,034</b>	<b>2,19E-02</b>	-0,043	0,037	2,37E-01
rs6556301	G/T	-0,047	0,048	3,20E-01	0,003	0,053	9,57E-01	-0,012	0,042	7,78E-01	-0,060	0,036	9,22E-02
rs2228213	G/A	0,028	0,043	5,13E-01	-0,006	0,043	8,93E-01	0,037	0,033	2,70E-01	-0,044	0,035	2,14E-01
rs11757278	T/C	0,018	0,045	6,86E-01	0,022	0,045	6,21E-01	-0,004	0,035	9,02E-01	0,023	0,037	5,39E-01
rs3806114	G/A	0,022	0,046	6,26E-01	-0,004	0,046	9,27E-01	0,021	0,036	5,58E-01	0,021	0,037	5,79E-01
rs2066295	A/G	-0,027	0,048	5,77E-01	0,025	0,049	6,07E-01	-0,015	0,037	6,80E-01	0,028	0,040	4,88E-01
rs3115667	C/T	0,012	0,064	8,50E-01	<b>-0,164</b>	<b>0,049</b>	<b>8,44E-04</b>	<b>-0,092</b>	<b>0,038</b>	<b>1,42E-02</b>	<b>-0,109</b>	<b>0,039</b>	<b>5,58E-03</b>
rs2281819	T/A	-0,009	0,072	9,06E-01	0,049	0,049	3,17E-01	0,004	0,049	9,27E-01	0,012	0,040	7,65E-01
rs2744974	T/C	-0,076	0,043	7,75E-02	-0,008	0,044	8,54E-01	-0,038	0,034	2,52E-01	0,016	0,036	6,54E-01
rs2436728	A/G	-0,023	0,049	6,42E-01	-0,035	0,044	4,24E-01	-0,027	0,033	4,11E-01	-0,040	0,048	4,10E-01
rs1358980	C/T	<b>0,104</b>	<b>0,042</b>	<b>1,21E-02</b>	-0,021	0,059	7,27E-01	0,069	0,041	9,74E-02	0,012	0,034	7,21E-01
rs2206277	T/C	<b>-0,125</b>	<b>0,052</b>	<b>1,73E-02</b>	-0,017	0,053	7,49E-01	-0,061	0,041	1,34E-01	-0,030	0,043	4,94E-01
rs1327259	A/G	<b>-0,092</b>	<b>0,042</b>	<b>2,77E-02</b>	0,010	0,053	8,45E-01	-0,058	0,033	7,55E-02	-0,033	0,035	3,47E-01
rs6915002	T/C	-0,002	0,044	9,63E-01	-0,057	0,043	1,88E-01	-0,026	0,034	4,39E-01	0,019	0,047	6,91E-01
rs9370410	A/G	-0,022	0,048	6,47E-01	0,057	0,048	2,31E-01	0,039	0,038	3,07E-01	-0,014	0,038	7,17E-01
rs2622274	G/T	-0,017	0,041	6,71E-01	0,025	0,042	5,51E-01	-0,037	0,047	4,32E-01	0,027	0,035	4,41E-01
rs1293037	T/C	0,023	0,048	6,25E-01	0,048	0,048	3,14E-01	0,013	0,037	7,21E-01	0,045	0,040	2,64E-01
rs6921533	T/C	-0,023	0,061	7,07E-01	-0,015	0,046	7,45E-01	-0,009	0,035	7,90E-01	-0,007	0,037	8,43E-01
rs9294260	A/G	0,028	0,041	4,92E-01	0,043	0,057	4,52E-01	-0,019	0,032	5,56E-01	0,047	0,034	1,66E-01
rs6909685	C/T	<b>-0,142</b>	<b>0,044</b>	<b>1,30E-03</b>	-0,033	0,044	4,52E-01	<b>-0,095</b>	<b>0,034</b>	<b>5,37E-03</b>	-0,056	0,037	1,23E-01
rs9320823	C/T	-0,059	0,041	1,57E-01	0,016	0,042	6,98E-01	-0,038	0,033	2,42E-01	-0,013	0,035	7,18E-01
rs57989773	C/T	0,003	0,049	9,46E-01	0,079	0,049	1,07E-01	0,055	0,038	1,52E-01	0,062	0,041	1,27E-01
rs156201	C/G	-0,068	0,048	1,53E-01	0,013	0,049	7,88E-01	-0,030	0,038	4,22E-01	0,003	0,040	9,42E-01
rs768023	A/G	<b>0,093</b>	<b>0,042</b>	<b>2,65E-02</b>	-0,013	0,043	7,54E-01	0,022	0,033	5,00E-01	0,021	0,035	5,41E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs2357760	A/G	-0,033	0,044	4,57E-01	0,057	0,054	2,90E-01	-0,025	0,034	4,52E-01	0,049
rs2875762	C/G	-0,016	0,046	7,37E-01	0,013	0,062	8,30E-01	-0,054	0,037	1,43E-01	0,005	0,039	8,97E-01
rs1268065	G/A	0,056	0,055	3,12E-01	-0,011	0,042	7,99E-01	0,034	0,033	2,96E-01	0,054	0,035	1,21E-01
rs9375702	C/T	-0,025	0,045	5,76E-01	0,014	0,044	7,47E-01	0,003	0,035	9,38E-01	0,023	0,037	5,41E-01
rs2246012	C/T	0,004	0,059	9,43E-01	Exclu pour RM			0,018	0,046	6,99E-01	0,052	0,047	2,72E-01
rs6922607	G/A	0,018	0,050	7,20E-01	-0,016	0,066	8,15E-01	-0,029	0,053	5,87E-01	-0,014	0,042	7,45E-01
rs765875	C/T	0,015	0,052	7,79E-01	0,052	0,044	2,38E-01	0,032	0,036	3,82E-01	0,006	0,034	8,48E-01
rs7760482	G/A	-0,068	0,058	2,43E-01	-0,074	0,043	8,24E-02	-0,063	0,033	5,36E-02	-0,016	0,035	6,39E-01
rs12527426	A/G	-0,005	0,045	9,08E-01	-0,001	0,045	9,81E-01	<0,001	0,047	9,97E-01	-0,053	0,037	1,55E-01
rs9478496	C/T	0,027	0,055	6,22E-01	-0,031	0,057	5,86E-01	0,021	0,043	6,34E-01	-0,060	0,046	1,98E-01
rs13191362	A/G	-0,030	0,063	6,31E-01	0,042	0,087	6,27E-01	-0,029	0,049	5,60E-01	-0,038	0,065	5,62E-01
rs9458814	C/T	<b>0,098</b>	<b>0,049</b>	<b>4,37E-02</b>	0,042	0,069	5,40E-01	<b>0,090</b>	<b>0,038</b>	<b>1,85E-02</b>	0,037	0,051	4,71E-01
rs6950388	A/G	-0,087	0,050	8,10E-02	-0,035	0,053	5,12E-01	-0,025	0,039	5,31E-01	-0,054	0,042	1,99E-01
rs4721089	T/C	-0,032	0,047	5,01E-01	0,051	0,049	2,95E-01	0,015	0,037	6,75E-01	-0,002	0,039	9,68E-01
rs6463489	T/C	Exclu pour RM											
rs4307239	G/A	-0,059	0,041	1,49E-01	<b>0,085</b>	<b>0,042</b>	<b>4,36E-02</b>	-0,006	0,032	8,47E-01	0,015	0,034	6,62E-01
rs213518	C/T	0,052	0,058	3,70E-01	<b>-0,171</b>	<b>0,061</b>	<b>4,90E-03</b>	-0,032	0,046	4,87E-01	-0,070	0,050	1,60E-01
rs215669	G/A	-0,068	0,042	1,03E-01	-0,023	0,044	5,93E-01	-0,043	0,046	3,54E-01	-0,040	0,035	2,60E-01
rs2108719	A/G	-0,059	0,071	4,08E-01	0,032	0,047	4,96E-01	0,005	0,037	8,81E-01	-0,003	0,038	9,41E-01
rs217433	C/T	0,020	0,052	7,01E-01	0,086	0,053	1,02E-01	0,060	0,040	1,36E-01	0,004	0,043	9,18E-01
rs2289379	C/T	-0,022	0,042	5,94E-01	-0,007	0,043	8,65E-01	-0,033	0,033	3,13E-01	-0,012	0,035	7,23E-01
rs10499694	A/G	0,068	0,047	1,48E-01	-0,013	0,041	7,58E-01	0,051	0,043	2,33E-01	0,053	0,041	1,98E-01
rs11772246	T/C	-0,045	0,051	3,82E-01	0,001	0,052	9,79E-01	-0,031	0,040	4,34E-01	-0,006	0,053	9,09E-01
rs17207196	C/T	0,036	0,045	4,29E-01	-0,015	0,046	7,36E-01	0,023	0,035	5,07E-01	-0,009	0,037	8,02E-01
rs17149254	T/C	0,081	0,068	2,33E-01	0,007	0,067	9,16E-01	0,023	0,053	6,68E-01	0,054	0,053	3,00E-01
rs6973656	G/A	0,068	0,041	1,02E-01	-0,017	0,042	6,94E-01	0,043	0,032	1,80E-01	-0,012	0,035	7,30E-01
rs1965529	A/G	-0,061	0,049	2,13E-01	0,007	0,051	8,88E-01	0,002	0,039	9,57E-01	-0,062	0,042	1,36E-01
rs274628	C/A	0,006	0,043	8,88E-01	-0,021	0,044	6,33E-01	0,015	0,034	6,50E-01	-0,011	0,036	7,46E-01
rs2283006	A/G	-0,011	0,055	8,36E-01	-0,025	0,066	7,03E-01	-0,038	0,043	3,81E-01	0,012	0,051	8,14E-01
rs13240600	A/G	-0,061	0,056	2,82E-01	-0,027	0,057	6,40E-01	-0,063	0,044	1,55E-01	-0,031	0,047	5,12E-01
rs1721447	G/T	0,091	0,055	1,02E-01	0,002	0,049	9,62E-01	0,039	0,039	3,18E-01	0,040	0,041	3,26E-01
rs2396625	T/A	Exclu pour RM			-0,059	0,042	1,60E-01	Exclu pour RM					
rs13245051	A/G	0,044	0,044	3,12E-01	0,010	0,045	8,29E-01	0,016	0,034	6,41E-01	0,069	0,037	5,87E-02
rs10261050	T/C	0,059	0,041	1,52E-01	0,039	0,042	3,52E-01	0,024	0,032	4,51E-01	0,036	0,035	2,93E-01
rs2283093	T/C	0,007	0,049	8,89E-01	0,013	0,051	7,95E-01	0,005	0,039	8,92E-01	0,015	0,041	7,12E-01
rs7802342	G/T	0,003	0,045	9,50E-01	0,031	0,047	5,07E-01	0,001	0,036	9,84E-01	0,009	0,038	8,22E-01
rs11525873	T/C	0,018	0,074	8,03E-01	-0,024	0,075	7,46E-01	-0,008	0,058	8,95E-01	-0,034	0,060	5,74E-01
rs11773362	C/T	-0,027	0,051	6,03E-01	-0,038	0,045	3,99E-01	-0,068	0,045	1,31E-01	<0,001	0,037	9,98E-01
rs2907948	G/A	<b>-0,103</b>	<b>0,047</b>	<b>2,88E-02</b>	0,051	0,048	2,90E-01	-0,044	0,049	3,72E-01	-0,015	0,039	7,09E-01
rs56211164	G/A	0,005	0,049	9,20E-01	0,042	0,065	5,20E-01	0,057	0,062	3,57E-01	0,072	0,056	1,97E-01
rs1700082	C/G	0,027	0,045	5,44E-01	0,032	0,046	4,82E-01	0,012	0,035	7,31E-01	0,048	0,037	2,03E-01
rs4240673	T/C	0,050	0,041	2,18E-01	0,032	0,068	6,35E-01	0,043	0,032	1,76E-01	0,045	0,034	1,81E-01
rs13263601	C/A	0,009	0,042	8,25E-01	-0,008	0,043	8,61E-01	-0,008	0,033	8,10E-01	0,003	0,036	9,42E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		Exclu pour RM											
rs10110189	C/T												
rs10101364	T/C	<0,001	0,044	9,93E-01	0,040	0,045	3,75E-01	0,002	0,034	9,59E-01	0,055	0,037	1,42E-01
rs73225274	G/A	-0,098	0,059	9,35E-02	0,056	0,081	4,90E-01	<0,001	0,047	9,92E-01	0,001	0,050	9,87E-01
rs13249650	A/T												
rs1421334	A/C	-0,039	0,041	3,51E-01	-0,040	0,042	3,38E-01	-0,032	0,032	3,25E-01	0,028	0,034	4,14E-01
rs2466103	G/T	-0,057	0,043	1,84E-01	0,010	0,045	8,21E-01	-0,030	0,034	3,74E-01	-0,005	0,036	8,94E-01
rs6468266	T/A	0,002	0,042	9,58E-01	-0,024	0,059	6,82E-01	0,018	0,033	5,87E-01	-0,001	0,045	9,76E-01
rs12681792	A/C	0,014	0,084	8,68E-01	0,008	0,056	8,86E-01	-0,020	0,043	6,37E-01	0,039	0,045	3,90E-01
rs12334877	G/A	0,039	0,053	4,69E-01	0,074	0,074	3,16E-01	0,042	0,054	4,34E-01	0,015	0,042	7,19E-01
rs1808629	G/A	0,039	0,044	3,76E-01	-0,032	0,045	4,81E-01	0,036	0,045	4,32E-01	-0,047	0,037	2,12E-01
rs17405819	T/C	-0,082	0,044	6,38E-02	0,057	0,062	3,63E-01	-0,026	0,035	4,54E-01	-0,019	0,037	6,01E-01
rs2196618	G/A	0,048	0,061	4,33E-01	-0,029	0,048	5,41E-01	-0,008	0,047	8,68E-01	0,003	0,039	9,31E-01
rs12386885	T/C	-0,048	0,083	5,64E-01	0,013	0,059	8,30E-01	-0,027	0,059	6,45E-01	-0,016	0,047	7,41E-01
rs2120710	A/G	-0,031	0,044	4,75E-01	0,005	0,045	9,02E-01	0,012	0,034	7,26E-01	-0,035	0,036	3,38E-01
rs12680842	A/G	0,041	0,043	3,39E-01	-0,017	0,044	6,91E-01	-0,002	0,033	9,45E-01	-0,022	0,036	5,42E-01
rs1383592	A/G	-0,010	0,049	8,43E-01	-0,006	0,049	9,03E-01	-0,011	0,038	7,80E-01	0,028	0,054	6,07E-01
rs3808477	C/T	-0,006	0,049	8,99E-01	-0,042	0,059	4,77E-01	0,043	0,038	2,58E-01	-0,053	0,041	2,00E-01
rs72673947	G/A	-0,066	0,064	3,01E-01	-0,107	0,066	1,06E-01	-0,094	0,051	6,57E-02	-0,036	0,068	5,94E-01
rs6470144	T/G	-0,084	0,043	5,38E-02	0,046	0,044	2,97E-01	-0,006	0,034	8,55E-01	-0,013	0,036	7,07E-01
rs7842934	C/T	-0,112	0,082	1,71E-01	-0,011	0,085	9,00E-01	-0,060	0,065	3,58E-01	0,014	0,069	8,45E-01
rs305256	C/T	-0,050	0,098	6,12E-01	0,046	0,072	5,18E-01	-0,031	0,073	6,71E-01	0,004	0,063	9,43E-01
rs16906838	C/T	0,024	0,085	7,80E-01	0,033	0,091	7,18E-01	-0,013	0,066	8,45E-01	0,101	0,076	1,86E-01
rs11782074	T/G	0,053	0,044	2,25E-01	-0,002	0,045	9,68E-01	0,010	0,034	7,66E-01	0,010	0,036	7,76E-01
rs10099330	G/A	-0,090	0,058	1,21E-01	0,006	0,042	8,85E-01	-0,029	0,032	3,64E-01	-0,008	0,045	8,56E-01
rs10975933	C/G	0,036	0,044	4,10E-01	-0,048	0,043	2,68E-01	0,004	0,034	9,04E-01	-0,046	0,036	2,05E-01
rs1948080	T/G	-0,055	0,042	1,90E-01	0,002	0,042	9,71E-01	-0,047	0,049	3,35E-01	<b>0,072</b>	<b>0,035</b>	<b>3,96E-02</b>
rs10961649	T/C	0,014	0,043	7,47E-01	0,013	0,044	7,73E-01	0,006	0,034	8,53E-01	0,061	0,036	9,01E-02
rs4740619	T/C	0,008	0,041	8,38E-01	-0,031	0,042	4,65E-01	-0,019	0,032	5,62E-01	-0,025	0,035	4,74E-01
rs10962550	C/G	-0,020	0,076	7,88E-01	-0,039	0,072	5,85E-01	-0,062	0,056	2,64E-01	0,019	0,043	6,63E-01
rs10811868	G/A	0,013	0,043	7,56E-01	-0,015	0,043	7,36E-01	-0,007	0,034	8,25E-01	0,007	0,036	8,55E-01
rs10968114	A/C	0,003	0,042	9,52E-01	0,063	0,042	1,31E-01	0,004	0,032	9,11E-01	0,061	0,034	7,46E-02
rs1412235	C/G	0,082	0,046	7,61E-02	0,057	0,047	2,24E-01	0,062	0,036	8,26E-02	0,068	0,038	7,66E-02
rs10121187	C/G												
rs2275003	A/G	-0,022	0,042	6,03E-01	0,037	0,063	5,57E-01	0,031	0,033	3,40E-01	-0,023	0,035	5,03E-01
rs13296413	C/T	-0,033	0,041	4,27E-01	-0,052	0,063	4,10E-01	<b>-0,102</b>	<b>0,050</b>	<b>4,14E-02</b>	-0,033	0,035	3,42E-01
rs2134858	C/T	0,032	0,041	4,37E-01	-0,058	0,061	3,40E-01	-0,029	0,044	5,19E-01	-0,019	0,034	5,69E-01
rs7861160	T/C	-0,021	0,067	7,56E-01	-0,043	0,042	3,17E-01	-0,018	0,033	5,84E-01	0,003	0,035	9,25E-01
rs1999433	C/T	-0,016	0,041	7,06E-01	0,020	0,042	6,33E-01	0,004	0,032	9,06E-01	-0,010	0,034	7,67E-01
rs2777768	A/G	0,026	0,060	6,62E-01	-0,053	0,060	3,75E-01	-0,025	0,036	4,94E-01	0,012	0,039	7,50E-01
rs7357754	G/A	0,063	0,054	2,45E-01	-0,052	0,059	3,71E-01	-0,017	0,032	5,92E-01	0,010	0,034	7,67E-01
rs10992867	A/G	0,015	0,073	8,36E-01	0,026	0,046	5,79E-01	-0,006	0,046	8,87E-01	-0,017	0,038	6,60E-01
rs7025938	G/C	-0,017	0,042	6,84E-01	-0,014	0,044	7,49E-01	-0,038	0,044	3,88E-01	0,005	0,036	8,85E-01
rs7024334	T/G	<b>-0,114</b>	<b>0,049</b>	<b>2,03E-02</b>	0,005	0,048	9,13E-01	-0,059	0,055	2,84E-01	-0,048	0,051	3,45E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs1928295	T/C	0,012	0,049	8,15E-01	<b>0,083</b>	<b>0,041</b>	<b>4,56E-02</b>	0,045	0,038	2,27E-01	0,045
rs1877875	C/T	-0,026	0,042	5,39E-01	-0,065	0,042	1,24E-01	-0,010	0,032	7,45E-01	-0,011	0,035	7,50E-01
rs13298487	T/C	Exclu pour RM											
rs10733682	A/G	0,002	0,059	9,67E-01	0,055	0,042	1,91E-01	0,014	0,033	6,68E-01	<0,001	0,035	9,96E-01
rs2267958	G/A	Exclu pour RM											
rs4740383	A/G	0,036	0,043	4,09E-01	<b>0,088</b>	<b>0,043</b>	<b>4,35E-02</b>	0,036	0,034	2,85E-01	0,057	0,036	1,07E-01
rs10858334	G/C	-0,076	0,060	2,11E-01	-0,124	0,079	1,14E-01	-0,068	0,048	1,55E-01	-0,076	0,069	2,72E-01
rs7907470	G/A	0,145	0,140	3,01E-01	-0,033	0,075	6,59E-01	0,025	0,067	7,15E-01	0,013	0,085	8,77E-01
rs7893571	T/G	-0,058	0,044	1,81E-01	-0,017	0,045	7,00E-01	-0,027	0,034	4,33E-01	-0,054	0,036	1,36E-01
rs76638898	G/A	Exclu pour RM											
rs7084454	A/G	0,031	0,046	4,93E-01	-0,043	0,045	3,42E-01	-0,021	0,035	5,45E-01	0,039	0,038	3,02E-01
rs10829164	T/C	-0,034	0,060	5,68E-01	-0,082	0,059	1,66E-01	-0,013	0,046	7,84E-01	-0,075	0,051	1,43E-01
rs4097319	T/G	-0,047	0,044	2,88E-01	0,047	0,043	2,77E-01	0,002	0,034	9,49E-01	0,004	0,036	9,19E-01
rs12765914	T/C	0,128	0,104	2,16E-01	-0,024	0,074	7,46E-01	0,014	0,059	8,18E-01	-0,039	0,063	5,34E-01
rs1624134	C/G	0,007	0,044	8,71E-01	0,033	0,044	4,46E-01	0,022	0,034	5,12E-01	0,016	0,036	6,54E-01
rs12259464	A/G	-0,008	0,044	8,50E-01	0,018	0,063	7,70E-01	0,034	0,043	4,37E-01	0,023	0,034	5,06E-01
rs7070670	C/T	0,043	0,045	3,41E-01	0,037	0,046	4,14E-01	0,038	0,035	2,84E-01	0,015	0,037	6,91E-01
rs10761785	G/T	-0,035	0,041	3,99E-01	-0,074	0,042	8,09E-02	-0,033	0,045	4,67E-01	-0,067	0,035	5,22E-02
rs12098284	T/C	-0,078	0,061	2,00E-01	0,010	0,061	8,69E-01	-0,037	0,047	4,29E-01	-0,008	0,051	8,78E-01
rs11001259	T/A	ND dans Courage-PD											
rs7899106	G/A	-0,081	0,156	6,01E-01	Exclu pour RM			-0,064	0,080	4,23E-01	0,003	0,084	9,75E-01
rs10788494	C/G	Exclu pour RM											
rs147568678	T/C	-0,021	0,055	7,05E-01	-0,017	0,055	7,61E-01	-0,029	0,043	4,92E-01	-0,016	0,045	7,22E-01
rs2439823	G/A	-0,020	0,044	6,50E-01	0,011	0,059	8,47E-01	0,008	0,048	8,67E-01	-0,024	0,037	5,24E-01
rs17094222	C/T	0,015	0,051	7,72E-01	0,043	0,051	3,92E-01	0,073	0,039	6,23E-02	-0,026	0,042	5,45E-01
rs11594179	C/T	0,051	0,050	3,03E-01	-0,021	0,051	6,80E-01	-0,022	0,054	6,82E-01	0,047	0,053	3,76E-01
rs79780963	T/C	-0,027	0,072	7,08E-01	-0,044	0,073	5,44E-01	0,012	0,055	8,30E-01	-0,092	0,061	1,30E-01
rs7903146	C/T	0,061	0,080	4,44E-01	-0,011	0,059	8,49E-01	0,026	0,053	6,20E-01	0,009	0,038	8,23E-01
rs2257791	G/A	-0,058	0,048	2,25E-01	0,026	0,050	5,94E-01	-0,046	0,051	3,59E-01	-0,018	0,040	6,53E-01
rs845084	A/G	-0,059	0,045	1,92E-01	-0,001	0,046	9,90E-01	-0,046	0,035	1,93E-01	0,001	0,038	9,69E-01
rs17636031	C/T	Exclu pour RM											
rs4880341	C/T	0,004	0,041	9,20E-01	0,044	0,042	2,96E-01	0,012	0,032	7,19E-01	0,062	0,049	2,02E-01
rs11246136	C/A	Exclu pour RM											
rs12421848	G/A	-0,005	0,043	9,03E-01	0,019	0,044	6,58E-01	0,014	0,035	6,89E-01	-0,009	0,040	8,20E-01
rs4256980	G/C	-0,038	0,041	3,53E-01	0,008	0,043	8,54E-01	-0,026	0,042	5,44E-01	-0,036	0,035	3,00E-01
rs900144	T/C	-0,009	0,056	8,72E-01	0,024	0,054	6,53E-01	0,056	0,033	8,67E-02	-0,004	0,044	9,32E-01
rs2074314	T/C	-0,044	0,044	3,07E-01	-0,030	0,043	4,85E-01	-0,009	0,033	7,88E-01	-0,044	0,035	2,15E-01
rs6265	C/T	0,060	0,052	2,46E-01	-0,012	0,052	8,17E-01	0,039	0,040	3,30E-01	0,023	0,043	5,88E-01
rs570463	C/A	-0,016	0,044	7,11E-01	-0,052	0,044	2,38E-01	-0,021	0,034	5,44E-01	-0,003	0,036	9,41E-01
rs11030618	T/C	0,011	0,041	7,96E-01	0,024	0,041	5,59E-01	0,013	0,032	6,73E-01	-0,002	0,034	9,45E-01
rs2065418	T/G	-0,013	0,043	7,62E-01	-0,001	0,043	9,81E-01	0,026	0,033	4,31E-01	-0,035	0,035	3,23E-01
rs2862996	G/T	0,059	0,045	1,90E-01	0,096	0,075	1,98E-01	0,060	0,047	2,07E-01	0,038	0,049	4,41E-01
rs10742752	C/T	0,021	0,041	6,13E-01	-0,031	0,043	4,72E-01	0,021	0,047	6,56E-01	0,010	0,035	7,74E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs118081010	T/C	-0,047	0,166	7,78E-01	-0,094	0,164	5,66E-01	-0,010	0,126	9,38E-01	0,084
rs7124681	A/C	0,046	0,042	2,69E-01	<0,001	0,041	9,94E-01	0,027	0,032	4,11E-01	0,049	0,036	1,73E-01
rs6591407	C/A	<b>-0,139</b>	<b>0,051</b>	<b>6,87E-03</b>	0,051	0,052	3,27E-01	-0,018	0,040	6,55E-01	-0,079	0,042	6,31E-02
rs562664	C/T	-0,041	0,054	4,50E-01	-0,015	0,069	8,25E-01	-0,024	0,041	5,66E-01	-0,021	0,044	6,30E-01
rs7102454	C/T	0,026	0,048	5,85E-01	0,059	0,044	1,78E-01	0,027	0,041	5,05E-01	0,020	0,036	5,82E-01
rs592483	C/T	0,049	0,043	2,47E-01	-0,060	0,043	1,66E-01	0,015	0,033	6,43E-01	-0,003	0,035	9,23E-01
rs12282785	C/A	<b>-0,093</b>	<b>0,047</b>	<b>4,80E-02</b>	0,018	0,048	7,11E-01	-0,036	0,037	3,33E-01	-0,050	0,040	2,07E-01
rs349088	C/A	-0,040	0,049	4,14E-01	-0,093	0,048	5,25E-02	-0,063	0,034	6,19E-02	-0,041	0,035	2,37E-01
rs10741329	A/G	-0,002	0,059	9,68E-01	-0,022	0,044	6,17E-01	-0,005	0,034	8,79E-01	-0,022	0,048	6,45E-01
rs3019466	C/T	-0,022	0,055	6,86E-01	<b>0,145</b>	<b>0,058</b>	<b>1,20E-02</b>	0,061	0,044	1,68E-01	0,054	0,047	2,48E-01
rs2605603	G/A	-0,039	0,040	3,36E-01	-0,032	0,041	4,30E-01	-0,004	0,032	8,98E-01	<b>-0,082</b>	<b>0,034</b>	<b>1,45E-02</b>
rs2513999	G/A	-0,115	0,095	2,25E-01	-0,022	0,075	7,73E-01	-0,082	0,045	6,92E-02	-0,071	0,048	1,40E-01
rs12286929	G/A	0,012	0,041	7,67E-01	<b>-0,106</b>	<b>0,041</b>	<b>1,03E-02</b>	-0,058	0,032	7,01E-02	-0,007	0,037	8,46E-01
rs76942203	A/G	-0,049	0,086	5,70E-01	<b>-0,254</b>	<b>0,086</b>	<b>3,31E-03</b>	<b>-0,156</b>	<b>0,068</b>	<b>2,21E-02</b>	-0,045	0,072	5,29E-01
rs3825061	T/C	0,064	0,043	1,35E-01	-0,006	0,043	8,89E-01	0,046	0,033	1,65E-01	-0,006	0,036	8,74E-01
rs11218510	G/A	-0,043	0,042	3,12E-01	-0,012	0,042	7,70E-01	-0,019	0,033	5,55E-01	0,010	0,035	7,82E-01
rs35483388	T/C	0,026	0,042	5,43E-01	-0,022	0,043	6,08E-01	0,032	0,033	3,27E-01	-0,028	0,035	4,23E-01
rs7944782	G/T	0,036	0,062	5,60E-01	-0,026	0,042	5,41E-01	-0,016	0,032	6,20E-01	0,004	0,044	9,26E-01
rs2007518	G/A	0,007	0,041	8,59E-01	-0,027	0,059	6,50E-01	-0,008	0,032	8,11E-01	-0,062	0,034	7,14E-02
rs1941213	A/C	0,019	0,047	6,94E-01	0,002	0,063	9,71E-01	0,026	0,051	6,08E-01	0,005	0,045	9,19E-01
rs329651	T/G	-0,061	0,050	2,19E-01	-0,103	0,069	1,36E-01	<b>-0,098</b>	<b>0,039</b>	<b>1,18E-02</b>	-0,060	0,042	1,56E-01
rs12364470	G/T	Exclu pour RM											
rs11611246	T/G	-0,001	0,054	9,85E-01	-0,075	0,053	1,58E-01	-0,051	0,042	2,23E-01	-0,035	0,044	4,25E-01
rs765125	C/T	-0,019	0,043	6,61E-01	-0,022	0,042	5,99E-01	-0,023	0,032	4,74E-01	0,002	0,035	9,62E-01
rs10772983	C/T	0,114	0,070	1,06E-01	-0,017	0,049	7,26E-01	0,048	0,041	2,44E-01	0,018	0,043	6,74E-01
rs11044430	A/T	-0,041	0,089	6,41E-01	0,080	0,057	1,66E-01	0,032	0,057	5,77E-01	0,020	0,060	7,40E-01
rs11046972	T/C	-0,110	0,071	1,20E-01	0,050	0,073	4,95E-01	-0,032	0,056	5,69E-01	-0,023	0,060	6,98E-01
rs10842240	C/G	0,064	0,058	2,73E-01	-0,105	0,061	8,18E-02	-0,003	0,046	9,55E-01	-0,007	0,050	8,87E-01
rs11170468	A/C	-0,017	0,048	7,15E-01	-0,050	0,049	3,07E-01	-0,024	0,037	5,18E-01	-0,014	0,040	7,22E-01
rs1350430	C/T	-0,023	0,041	5,70E-01	0,081	0,041	5,06E-02	0,003	0,032	9,18E-01	0,062	0,034	6,58E-02
rs1126930	C/G	Exclu pour RM											
rs7138803	A/G	<b>0,106</b>	<b>0,052</b>	<b>4,07E-02</b>	0,067	0,042	1,11E-01	<b>0,074</b>	<b>0,033</b>	<b>2,53E-02</b>	<b>0,104</b>	<b>0,035</b>	<b>2,84E-03</b>
rs2271189	G/A	0,005	0,060	9,27E-01	0,004	0,043	9,26E-01	0,001	0,034	9,66E-01	0,012	0,036	7,34E-01
rs7975187	G/A	0,066	0,050	1,87E-01	0,071	0,051	1,60E-01	0,044	0,039	2,60E-01	<b>0,107</b>	<b>0,041</b>	<b>9,87E-03</b>
rs650198	C/T	-0,006	0,043	8,88E-01	-0,036	0,044	4,23E-01	-0,059	0,034	8,51E-02	0,049	0,037	1,85E-01
rs11115176	T/C	0,005	0,047	9,10E-01	-0,034	0,048	4,79E-01	<0,001	0,037	9,97E-01	<b>-0,081</b>	<b>0,039</b>	<b>3,71E-02</b>
rs10506971	G/A	0,041	0,042	3,34E-01	0,046	0,058	4,27E-01	0,037	0,033	2,55E-01	0,012	0,046	7,91E-01
rs11105839	T/A	-0,003	0,065	9,61E-01	-0,010	0,056	8,52E-01	-0,018	0,043	6,82E-01	-0,034	0,035	3,27E-01
rs2712665	C/T	0,006	0,045	8,90E-01	<b>0,098</b>	<b>0,045</b>	<b>2,79E-02</b>	0,043	0,035	2,17E-01	0,014	0,037	7,08E-01
rs6539064	C/G	0,048	0,045	2,92E-01	0,040	0,046	3,89E-01	0,041	0,035	2,40E-01	0,021	0,038	5,82E-01
rs1860561	A/G	0,064	0,053	2,31E-01	-0,054	0,053	3,06E-01	-0,007	0,042	8,60E-01	0,022	0,043	6,02E-01
rs11066188	G/A	<b>0,090</b>	<b>0,045</b>	<b>4,64E-02</b>	0,037	0,047	4,32E-01	0,033	0,036	3,61E-01	0,067	0,038	8,12E-02
rs2707183	G/T	-0,050	0,042	2,39E-01	0,038	0,043	3,69E-01	0,013	0,033	6,99E-01	-0,029	0,035	4,09E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs11615578	T/C	-0,022	0,065	7,38E-01	-0,052	0,063	4,06E-01	0,011	0,063	8,63E-01	-0,038
rs12369179	C/T	0,128	0,086	1,35E-01	-0,027	0,083	7,43E-01	0,058	0,066	3,82E-01	-0,029	0,066	6,58E-01
rs11060853	G/A	<b>0,122</b>	<b>0,041</b>	<b>3,35E-03</b>	0,047	0,042	2,61E-01	<b>0,101</b>	<b>0,032</b>	<b>1,93E-03</b>	<b>0,099</b>	<b>0,047</b>	<b>3,36E-02</b>
rs11614340	C/T	0,032	0,046	4,86E-01	0,054	0,047	2,47E-01	0,029	0,036	4,28E-01	0,026	0,038	4,95E-01
rs9512648	A/G	0,004	0,041	9,21E-01	-0,031	0,042	4,60E-01	-0,028	0,045	5,28E-01	-0,043	0,035	2,17E-01
rs7323	G/C	-0,056	0,047	2,38E-01	0,089	0,048	6,60E-02	0,009	0,037	8,00E-01	-0,050	0,038	1,95E-01
rs4771218	G/A	-0,036	0,042	3,99E-01	-0,003	0,045	9,44E-01	-0,031	0,033	3,57E-01	-0,018	0,035	6,13E-01
rs9595908	T/C	0,042	0,056	4,45E-01	-0,012	0,042	7,69E-01	-0,015	0,033	6,41E-01	0,044	0,035	2,13E-01
rs9603697	T/C	-0,023	0,044	5,99E-01	-0,055	0,064	3,85E-01	-0,029	0,037	4,35E-01	-0,019	0,037	6,00E-01
rs12429545	A/G	-0,036	0,062	5,62E-01	<b>-0,214</b>	<b>0,086</b>	<b>1,33E-02</b>	-0,035	0,070	6,17E-01	-0,059	0,052	2,51E-01
rs962796	T/C	0,033	0,063	5,98E-01	-0,011	0,052	8,31E-01	0,012	0,055	8,30E-01	0,082	0,042	5,39E-02
rs9569777	G/T	0,052	0,056	3,53E-01	0,004	0,057	9,43E-01	-0,020	0,043	6,35E-01	0,037	0,046	4,16E-01
rs9527895	C/T	-0,071	0,053	1,84E-01	0,046	0,055	4,06E-01	-0,055	0,043	2,03E-01	0,020	0,045	6,60E-01
rs8181823	C/A	-0,013	0,049	7,86E-01	-0,016	0,049	7,39E-01	0,015	0,053	7,81E-01	-0,013	0,040	7,52E-01
rs9599161	T/C	-0,015	0,042	7,14E-01	<b>0,089</b>	<b>0,042</b>	<b>3,59E-02</b>	0,032	0,032	3,24E-01	0,036	0,035	3,04E-01
rs1441264	A/G	-0,027	0,053	6,05E-01	-0,052	0,054	3,40E-01	-0,036	0,036	3,17E-01	-0,063	0,046	1,78E-01
rs9531786	G/C	0,029	0,061	6,28E-01	0,028	0,043	5,19E-01	-0,002	0,043	9,55E-01	0,033	0,036	3,49E-01
rs77432547	G/A	<b>-0,101</b>	<b>0,047</b>	<b>3,04E-02</b>	0,041	0,047	3,88E-01	-0,038	0,036	2,97E-01	0,018	0,052	7,25E-01
rs1927790	C/T	-0,042	0,067	5,30E-01	-0,050	0,054	3,55E-01	<b>-0,069</b>	<b>0,032</b>	<b>3,20E-02</b>	-0,027	0,035	4,41E-01
rs9168	C/A	-0,031	0,046	4,92E-01	0,036	0,045	4,23E-01	-0,028	0,035	4,26E-01	0,042	0,049	3,90E-01
rs9888533	T/C	Exclu pour RM											
rs9522183	G/T	0,036	0,043	3,92E-01	0,063	0,043	1,39E-01	<b>0,078</b>	<b>0,033</b>	<b>1,86E-02</b>	0,022	0,035	5,37E-01
rs12868881	A/T	0,010	0,041	8,13E-01	0,038	0,042	3,69E-01	<0,001	0,032	9,94E-01	0,041	0,035	2,36E-01
rs10132280	C/A	0,078	0,061	2,01E-01	-0,055	0,047	2,41E-01	-0,012	0,036	7,39E-01	-0,006	0,050	9,06E-01
rs4981693	A/G	0,098	0,051	5,35E-02	-0,035	0,050	4,85E-01	-0,004	0,044	9,30E-01	0,068	0,041	1,03E-01
rs225882	T/C	-0,002	0,062	9,72E-01	-0,020	0,045	6,58E-01	0,013	0,052	8,03E-01	0,008	0,037	8,22E-01
rs1958898	G/C	-0,020	0,052	7,05E-01	-0,034	0,053	5,13E-01	-0,016	0,041	6,89E-01	0,036	0,043	3,94E-01
rs61983990	A/G	-0,098	0,079	2,16E-01	-0,058	0,114	6,09E-01	-0,070	0,062	2,58E-01	0,056	0,065	3,90E-01
rs4900714	T/G	0,013	0,041	7,54E-01	0,016	0,041	6,95E-01	0,003	0,044	9,38E-01	-0,010	0,034	7,67E-01
rs217669	C/T	-0,055	0,048	2,49E-01	-0,007	0,048	8,87E-01	-0,020	0,037	5,99E-01	-0,026	0,039	5,13E-01
rs4430672	T/C	-0,041	0,051	4,22E-01	0,063	0,052	2,29E-01	0,054	0,056	3,35E-01	0,011	0,054	8,35E-01
rs3902951	G/T	-0,011	0,054	8,43E-01	0,027	0,054	6,23E-01	-0,016	0,042	7,02E-01	0,025	0,044	5,70E-01
rs17182027	G/A	-0,049	0,056	3,90E-01	-0,029	0,042	4,97E-01	-0,031	0,032	3,39E-01	-0,011	0,034	7,56E-01
rs7144011	T/G	-0,013	0,053	8,03E-01	-0,053	0,053	3,17E-01	-0,039	0,042	3,45E-01	0,031	0,043	4,67E-01
rs4517716	G/C	-0,009	0,049	8,63E-01	0,049	0,050	3,31E-01	<0,001	0,039	9,93E-01	0,066	0,041	1,11E-01
rs12888545	G/A	-0,054	0,065	4,07E-01	-0,043	0,049	3,75E-01	-0,043	0,038	2,63E-01	0,019	0,053	7,19E-01
rs1951455	C/T	0,024	0,045	5,90E-01	-0,085	0,046	6,35E-02	-0,012	0,035	7,38E-01	-0,011	0,037	7,60E-01
rs942066	G/A	0,051	0,044	2,44E-01	-0,014	0,043	7,40E-01	0,035	0,034	2,94E-01	-0,027	0,036	4,55E-01
rs7161194	A/G	ND dans Courage-PD											
rs10145749	T/C	-0,001	0,060	9,85E-01	0,006	0,061	9,25E-01	-0,008	0,047	8,62E-01	-0,036	0,049	4,67E-01
rs4906263	G/C	-0,067	0,043	1,19E-01	0,006	0,044	8,99E-01	0,002	0,033	9,44E-01	-0,065	0,036	7,08E-02
rs2273175	C/T	-0,050	0,076	5,15E-01	0,042	0,045	3,55E-01	0,010	0,046	8,34E-01	0,006	0,037	8,80E-01
rs12594043	C/G	Exclu pour RM											

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs7172627	G/A	0,032	0,041	4,31E-01	-0,009	0,054	8,68E-01	0,017	0,032	5,86E-01	0,014
rs11636611	T/C	0,001	0,041	9,87E-01	-0,016	0,042	7,10E-01	-0,014	0,032	6,69E-01	-0,023	0,045	6,09E-01
rs9944219	G/A	<b>-0,086</b>	<b>0,042</b>	<b>4,09E-02</b>	0,036	0,059	5,44E-01	-0,068	0,044	1,18E-01	-0,007	0,035	8,32E-01
rs12912198	C/T	0,028	0,046	5,43E-01	0,010	0,047	8,29E-01	-0,003	0,036	9,27E-01	<0,001	0,039	9,96E-01
rs6493498	T/C	-0,009	0,041	8,30E-01	0,003	0,042	9,46E-01	-0,005	0,032	8,72E-01	-0,013	0,034	7,12E-01
rs10518694	A/C	-0,069	0,062	2,64E-01	0,037	0,083	6,60E-01	0,003	0,063	9,68E-01	-0,056	0,053	2,83E-01
rs12439632	C/G	<b>-0,234</b>	<b>0,066</b>	<b>3,97E-04</b>	-0,039	0,063	5,43E-01	<b>-0,117</b>	<b>0,051</b>	<b>2,02E-02</b>	-0,085	0,052	1,03E-01
rs339991	G/A	0,017	0,041	6,85E-01	-0,046	0,042	2,71E-01	-0,008	0,032	8,08E-01	-0,045	0,049	3,56E-01
rs1559673	A/C	0,158	0,145	2,74E-01	Exclu pour RM			0,188	0,113	9,43E-02	0,014	0,116	9,02E-01
rs2241423	G/A	-0,029	0,050	5,52E-01	0,078	0,049	1,12E-01	0,030	0,048	5,38E-01	-0,007	0,041	8,61E-01
rs7171864	A/G	-0,075	0,045	1,00E-01	0,043	0,067	5,21E-01	-0,068	0,035	5,39E-02	0,039	0,038	2,99E-01
rs2470893	T/C	-0,010	0,055	8,61E-01	0,031	0,059	6,02E-01	0,041	0,037	2,65E-01	0,014	0,048	7,74E-01
rs56151256	A/C	-0,055	0,047	2,46E-01	-0,019	0,048	7,00E-01	-0,010	0,051	8,46E-01	-0,070	0,039	7,56E-02
rs12914623	G/C	-0,051	0,046	2,68E-01	-0,061	0,047	1,93E-01	-0,041	0,036	2,59E-01	-0,061	0,051	2,31E-01
rs72757415	G/T	-0,017	0,054	7,59E-01	0,008	0,055	8,78E-01	-0,023	0,042	5,77E-01	0,046	0,044	2,98E-01
rs11633626	C/A	<0,001	0,062	9,95E-01	0,013	0,045	7,70E-01	0,020	0,034	5,62E-01	-0,019	0,037	5,97E-01
rs6496248	A/T	-0,019	0,042	6,55E-01	0,015	0,043	7,36E-01	-0,012	0,033	7,15E-01	0,025	0,035	4,85E-01
rs12591120	T/C	-0,022	0,049	6,53E-01	0,016	0,049	7,37E-01	-0,001	0,038	9,74E-01	0,024	0,059	6,78E-01
rs2715423	G/A	0,020	0,052	7,02E-01	-0,014	0,053	7,88E-01	-0,022	0,041	5,94E-01	0,039	0,042	3,62E-01
rs214249	T/G	-0,064	0,043	1,37E-01	0,004	0,043	9,18E-01	-0,026	0,033	4,32E-01	-0,007	0,035	8,43E-01
rs12448257	A/G	-0,072	0,051	1,62E-01	-0,069	0,052	1,86E-01	-0,048	0,040	2,32E-01	<b>-0,087</b>	<b>0,043</b>	<b>4,31E-02</b>
rs879620	T/C	-0,074	0,050	1,41E-01	-0,006	0,049	8,98E-01	-0,014	0,033	6,75E-01	<b>-0,088</b>	<b>0,035</b>	<b>1,11E-02</b>
rs2058527	G/T	0,022	0,076	7,73E-01	<0,001	0,047	9,94E-01	0,001	0,042	9,76E-01	-0,012	0,046	7,97E-01
rs9926784	T/C	0,001	0,058	9,89E-01	0,028	0,054	6,02E-01	0,045	0,043	2,91E-01	-0,025	0,044	5,68E-01
rs194809	A/G	0,067	0,052	2,02E-01	-0,095	0,069	1,69E-01	0,020	0,041	6,33E-01	-0,006	0,043	8,95E-01
rs2342892	T/G	-0,014	0,041	7,31E-01	0,071	0,042	9,01E-02	0,030	0,032	3,48E-01	0,020	0,034	5,60E-01
rs7498665	G/A	-0,073	0,043	9,45E-02	-0,006	0,044	8,89E-01	-0,061	0,034	7,31E-02	-0,055	0,036	1,25E-01
rs3814883	T/C	-0,010	0,061	8,75E-01	0,036	0,043	4,05E-01	0,014	0,033	6,67E-01	-0,028	0,035	4,21E-01
rs6500208	A/G	-0,097	0,055	7,73E-02	-0,015	0,054	7,77E-01	-0,045	0,054	4,02E-01	-0,034	0,044	4,33E-01
rs1477199	G/A	0,023	0,062	7,12E-01	0,025	0,065	7,04E-01	0,011	0,050	8,18E-01	0,064	0,052	2,16E-01
rs7206790	G/C	Exclu pour RM											
rs8057911	T/C	-0,001	0,050	9,80E-01	0,039	0,071	5,88E-01	0,017	0,039	6,74E-01	0,029	0,041	4,83E-01
rs889398	C/T	-0,025	0,072	7,28E-01	-0,099	0,084	2,37E-01	0,019	0,061	7,52E-01	0,019	0,060	7,47E-01
rs35949039	G/T	0,017	0,068	8,09E-01	-0,022	0,068	7,50E-01	-0,035	0,052	5,06E-01	-0,008	0,056	8,92E-01
rs12926250	T/G	-0,052	0,067	4,43E-01	Exclu pour RM			-0,048	0,053	3,66E-01	-0,067	0,056	2,31E-01
rs756717	G/A	-0,042	0,047	3,67E-01	-0,026	0,049	5,98E-01	-0,067	0,037	7,08E-02	-0,001	0,039	9,88E-01
rs4390583	C/A	0,065	0,043	1,30E-01	-0,043	0,044	3,24E-01	0,002	0,048	9,71E-01	<0,001	0,036	9,95E-01
rs12922346	C/G	-0,066	0,047	1,59E-01	-0,030	0,049	5,37E-01	-0,058	0,037	1,23E-01	-0,026	0,040	5,18E-01
rs7206608	G/C	-0,020	0,061	7,42E-01	0,026	0,045	5,61E-01	-0,004	0,035	9,04E-01	-0,016	0,037	6,57E-01
rs3923783	C/A	-0,022	0,056	7,02E-01	0,009	0,056	8,76E-01	-0,009	0,044	8,37E-01	-0,003	0,045	9,46E-01
rs11078883	G/C	-0,003	0,043	9,52E-01	-0,021	0,044	6,44E-01	-0,004	0,047	9,36E-01	0,035	0,036	3,36E-01
rs7774	A/C	0,045	0,045	3,20E-01	-0,001	0,045	9,89E-01	0,009	0,035	8,07E-01	0,036	0,038	3,32E-01
rs1075901	C/T	-0,031	0,043	4,71E-01	-0,060	0,042	1,55E-01	-0,053	0,033	1,06E-01	-0,017	0,035	6,21E-01

SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
		rs4986044	C/T	-0,016	0,043	7,11E-01	0,025	0,041	5,41E-01	-0,016	0,039	6,90E-01	<0,001
rs8065172	G/A	0,053	0,054	3,29E-01	0,014	0,047	7,71E-01	0,040	0,037	2,75E-01	0,063	0,049	1,97E-01
rs12150665	T/C	0,024	0,062	6,97E-01	0,006	0,042	8,91E-01	0,026	0,032	4,16E-01	0,032	0,034	3,45E-01
rs6607337	C/T	<b>-0,121</b>	<b>0,044</b>	<b>5,98E-03</b>	0,033	0,044	4,51E-01	<b>-0,076</b>	<b>0,034</b>	<b>2,59E-02</b>	-0,001	0,037	9,72E-01
rs56161855	T/A	-0,015	0,058	7,97E-01	0,038	0,058	5,09E-01	0,021	0,044	6,39E-01	-0,018	0,067	7,93E-01
rs9299	T/C	-0,025	0,043	5,57E-01	0,007	0,043	8,64E-01	-0,008	0,033	8,10E-01	0,012	0,035	7,30E-01
rs11655587	C/T	-0,029	0,044	5,08E-01	-0,058	0,045	2,03E-01	-0,055	0,053	3,00E-01	0,006	0,045	9,03E-01
rs11649864	A/G	-0,013	0,073	8,54E-01	0,075	0,074	3,13E-01	0,004	0,057	9,42E-01	0,066	0,059	2,58E-01
rs12602912	T/C	0,060	0,069	3,84E-01	Exclu pour RM			0,016	0,040	6,97E-01	0,016	0,043	7,02E-01
rs312750	A/G	-0,026	0,067	6,94E-01	0,023	0,053	6,62E-01	0,039	0,032	2,20E-01	-0,033	0,047	4,78E-01
rs12939549	A/G	-0,042	0,040	3,02E-01	0,046	0,041	2,66E-01	-0,006	0,032	8,43E-01	-0,014	0,034	6,70E-01
rs35867081	A/G	0,022	0,042	5,95E-01	0,017	0,043	6,93E-01	0,041	0,033	2,16E-01	0,035	0,035	3,18E-01
rs8097672	T/A	0,081	0,058	1,58E-01	-0,097	0,059	1,04E-01	0,003	0,045	9,39E-01	-0,035	0,048	4,59E-01
rs478707	C/T	0,029	0,050	5,67E-01	-0,005	0,051	9,17E-01	0,007	0,039	8,66E-01	0,039	0,053	4,68E-01
rs891387	T/C	-0,065	0,056	2,46E-01	0,007	0,054	9,02E-01	-0,033	0,041	4,29E-01	-0,016	0,034	6,45E-01
rs1945160	G/A	0,075	0,042	7,32E-02	-0,018	0,042	6,72E-01	0,034	0,033	2,92E-01	0,033	0,035	3,46E-01
rs1941696	A/G	0,043	0,041	2,91E-01	-0,015	0,041	7,19E-01	0,023	0,032	4,80E-01	0,008	0,034	8,09E-01
rs474605	G/A	0,062	0,045	1,67E-01	-0,034	0,046	4,58E-01	0,013	0,035	7,04E-01	-0,002	0,046	9,65E-01
rs1356506	T/C	-0,054	0,061	3,75E-01	-0,082	0,043	5,86E-02	<b>-0,105</b>	<b>0,050</b>	<b>3,46E-02</b>	<b>-0,108</b>	<b>0,046</b>	<b>1,74E-02</b>
rs2612576	T/A	-0,092	0,062	1,36E-01	0,080	0,046	8,49E-02	0,023	0,036	5,19E-01	-0,008	0,038	8,30E-01
rs9951619	G/T	0,091	0,081	2,65E-01	-0,042	0,065	5,17E-01	0,028	0,056	6,20E-01	-0,001	0,059	9,84E-01
rs6567160	C/T	-0,004	0,048	9,32E-01	-0,056	0,049	2,57E-01	-0,002	0,038	9,49E-01	-0,046	0,040	2,53E-01
rs17066856	T/C	0,004	0,071	9,51E-01	0,004	0,074	9,59E-01	-0,055	0,078	4,80E-01	0,032	0,059	5,83E-01
rs66595146	A/C	0,070	0,041	8,87E-02	0,041	0,042	3,36E-01	0,029	0,032	3,74E-01	0,067	0,034	5,18E-02
rs17783165	C/T	-0,040	0,045	3,69E-01	0,025	0,046	5,82E-01	0,008	0,035	8,24E-01	-0,029	0,038	4,48E-01
rs11150911	A/C	0,057	0,044	1,95E-01	-0,015	0,045	7,33E-01	0,015	0,035	6,75E-01	-0,019	0,050	7,02E-01
rs12981256	A/G	-0,042	0,042	3,23E-01	0,020	0,042	6,31E-01	-0,003	0,033	9,25E-01	0,009	0,035	7,94E-01
rs45486197	A/G	Exclu pour RM											
rs895330	C/G	-0,022	0,052	6,70E-01	-0,098	0,053	6,50E-02	-0,032	0,041	4,27E-01	-0,079	0,043	6,88E-02
rs273512	T/C	-0,009	0,041	8,33E-01	-0,028	0,042	5,04E-01	-0,042	0,032	1,86E-01	0,017	0,034	6,28E-01
rs17724992	A/G	0,006	0,064	9,23E-01	0,067	0,046	1,45E-01	0,031	0,036	3,97E-01	0,042	0,039	2,76E-01
rs7258722	T/A	0,049	0,042	2,45E-01	0,065	0,056	2,50E-01	<b>0,069</b>	<b>0,033</b>	<b>3,72E-02</b>	0,076	0,047	1,04E-01
rs12611148	C/A	-0,002	0,056	9,64E-01	-0,087	0,057	1,22E-01	-0,016	0,044	7,10E-01	<b>-0,097</b>	<b>0,046</b>	<b>3,50E-02</b>
rs12462975	A/G	0,006	0,045	8,92E-01	0,020	0,045	6,59E-01	0,018	0,035	6,00E-01	0,015	0,037	6,88E-01
rs7245985	T/G	0,007	0,049	8,83E-01	0,043	0,064	5,04E-01	0,015	0,039	6,98E-01	-0,015	0,042	7,15E-01
rs11882409	A/C	-0,011	0,060	8,61E-01	-0,003	0,047	9,53E-01	0,016	0,036	6,67E-01	0,001	0,058	9,92E-01
rs185350	T/C	-0,017	0,041	6,80E-01	-0,081	0,042	5,29E-02	-0,026	0,033	4,18E-01	<b>-0,083</b>	<b>0,034</b>	<b>1,57E-02</b>
rs429358	T/C	0,032	0,062	6,07E-01	-0,014	0,067	8,29E-01	-0,032	0,049	5,08E-01	0,021	0,051	6,88E-01
rs11672660	C/T	-0,043	0,052	4,03E-01	-0,022	0,053	6,71E-01	<b>-0,093</b>	<b>0,040</b>	<b>2,04E-02</b>	0,025	0,042	5,50E-01
rs9304665	A/T	Exclu pour RM											
rs3764625	T/G	0,045	0,042	2,87E-01	0,024	0,044	5,78E-01	0,032	0,033	3,39E-01	0,035	0,035	3,21E-01
rs1884389	C/T	0,020	0,043	6,33E-01	0,009	0,043	8,29E-01	0,024	0,033	4,75E-01	0,021	0,035	5,58E-01
rs4813619	G/T	0,028	0,042	5,03E-01	0,061	0,042	1,43E-01	<b>0,068</b>	<b>0,032</b>	<b>3,50E-02</b>	0,029	0,034	4,00E-01



SNP	EA/BA	Age ≤ 67ans (2878 cas ; 2944 témoins)			Age > 67ans (3208 cas ; 2728 témoins)			Durée de MP ≤ 7 ans (3633 cas ; 6836 témoins)			Durée de MP > 7 ans (3271 cas ; 6836 témoins)		
		Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur	Beta	ES	P-valeur
rs1884897	G/A	-0,026	0,043	5,44E-01	0,004	0,042	9,25E-01	0,026	0,036	4,70E-01	-0,034	0,035	3,29E-01
rs2423668	T/C	0,026	0,065	6,86E-01	0,003	0,044	9,37E-01	0,045	0,034	1,85E-01	-0,002	0,047	9,66E-01
rs852056	T/C	0,004	0,047	9,30E-01	0,012	0,049	8,07E-01	0,014	0,037	7,10E-01	-0,017	0,040	6,73E-01
rs1409818	T/C	-0,022	0,065	7,35E-01	0,086	0,069	2,09E-01	-0,015	0,052	7,80E-01	0,079	0,065	2,26E-01
rs8122855	A/G	0,044	0,044	3,24E-01	-0,009	0,062	8,84E-01	<b>0,116</b>	<b>0,054</b>	<b>3,27E-02</b>	-0,006	0,037	8,65E-01
rs4812405	C/A	Exclu pour RM											
rs742748	C/T	-0,004	0,042	9,16E-01	0,080	0,043	6,07E-02	0,033	0,033	3,11E-01	0,021	0,035	5,43E-01
rs79186842	A/G	-0,024	0,069	7,27E-01	0,099	0,066	1,33E-01	-0,005	0,052	9,31E-01	0,076	0,055	1,67E-01
rs17806224	G/A	0,011	0,053	8,30E-01	0,068	0,053	2,00E-01	0,036	0,042	3,91E-01	0,001	0,055	9,88E-01
rs1304549	G/A	-0,054	0,049	2,75E-01	<b>-0,112</b>	<b>0,050</b>	<b>2,52E-02</b>	<b>-0,085</b>	<b>0,038</b>	<b>2,75E-02</b>	-0,077	0,042	6,44E-02
rs6010784	T/C	-0,054	0,042	1,94E-01	0,023	0,047	6,29E-01	-0,018	0,032	5,84E-01	-0,057	0,034	9,54E-02
rs6512302	C/G	-0,060	0,066	3,59E-01	0,027	0,074	7,19E-01	0,015	0,041	7,23E-01	0,001	0,043	9,87E-01
rs2064044	C/A	Exclu pour RM											
rs2832283	A/G	-0,095	0,052	6,69E-02	-0,098	0,052	6,07E-02	<b>-0,103</b>	<b>0,040</b>	<b>1,03E-02</b>	-0,049	0,042	2,52E-01
rs13047416	C/G	0,050	0,062	4,20E-01	0,007	0,043	8,72E-01	0,068	0,047	1,47E-01	0,039	0,035	2,64E-01
rs8134638	C/T	0,067	0,042	1,14E-01	0,026	0,043	5,37E-01	0,050	0,033	1,31E-01	0,044	0,035	2,08E-01
rs8126575	T/G	-0,014	0,080	8,65E-01	-0,041	0,100	6,78E-01	-0,027	0,061	6,57E-01	<b>-0,143</b>	<b>0,060</b>	<b>1,74E-02</b>
rs427943	C/A	-0,021	0,041	6,09E-01	-0,059	0,063	3,48E-01	-0,042	0,032	1,90E-01	-0,057	0,045	2,05E-01
rs11538	G/A	0,061	0,072	3,93E-01	-0,045	0,057	4,33E-01	-0,015	0,045	7,39E-01	0,052	0,050	3,07E-01
rs2238799	A/G	0,055	0,042	1,89E-01	-0,014	0,043	7,45E-01	0,022	0,033	5,15E-01	0,018	0,035	6,17E-01
rs12628891	C/T	0,028	0,048	5,52E-01	0,010	0,049	8,32E-01	-0,025	0,037	5,02E-01	<b>0,082</b>	<b>0,040</b>	<b>3,86E-02</b>
rs12628051	T/C	-0,099	0,069	1,51E-01	-0,023	0,053	6,62E-01	-0,038	0,037	3,11E-01	-0,053	0,036	1,46E-01
rs28489620	G/A	0,006	0,047	8,90E-01	-0,030	0,068	6,60E-01	-0,062	0,036	8,70E-02	-0,003	0,039	9,30E-01
rs9615337	G/C	Exclu pour RM											

ND, non disponible ; EA/BA, allèle alternatif/allèle de référence (*effect allele/base allele*); EAF, fréquence de l'allèle alternatif (*effect allele frequency*) ; ES, erreur standard ; DS, déviation standard.

Les coefficients en **gras**, leur ES et p-valeurs correspondantes sont significatifs à  $p \leq 0,05$  ; ceux soulignés avec un trait plein sont négatifs et ceux soulignés en pointillés sont positifs.

Pour la consommation de produits laitiers, les effectifs sont différents de ceux présentés dans ce tableau : pour nos analyses principales, les individus iPDGC n'étaient pas exclus, en revanche, les études  $\leq 5$  cas ou témoins rs4988235-(TC+TT) ou (CC) étaient exclus (§5.3).

**Annexe 4 : Association entre les SNPs utilisés comme variables instrumentales et d'autres facteurs environnementaux associés à la maladie de Parkinson, identifiés à partir de la base PhenoScanner V2 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ )**

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité	
<b>Consommation d'alcool</b>									
GLGC 2013	rs1260326	Cholestérol total	C/T	-0,051	0,004	3,00E-42	-	-	
		Cholestérol total	C/T	-0,051	0,004	3,08E-42	187251	IVNT	
		Triglycérides	C/T	-0,115	0,003	2,29E-239	177765	IVNT	
	rs13107325	Triglycérides	C/T	-0,115	0,003	2,00E-239	-	mg/dL	
		HDL	T/C	-0,071	0,008	1,07E-15	179316	IVNT	
Kathiresan 2008	rs281379	Cholestérol total	A/G	0,031	0,006	1,49E-08	92979	IVNT	
	rs6460047	Triglycérides	C/T	-0,073	0,006	5,55E-34	86756	IVNT	
	rs1260326	Triglycérides	C/T	-0,120	0,010	2,00E-31	-	DS	
Neale 2017	rs1260326	Cholestérol total (élevé autodéclaré)	C/T	-0,010	0,001	3,17E-36	337159	Diff. risque	
	rs281379	Cholestérol total (élevé autodéclaré)	A/G	0,007	0,001	3,35E-16	337159	Diff. risque	
Surakka 2015	rs1260326	Cholestérol total	C/T	-0,045	0,006	3,00E-13	-	DS	
Sulem 2011	rs2472297	Triglycérides	C/T	-0,123	0,006	5,00E-88	-	DS	
		Consommation de café	C/T	-0,310	0,041	5,00E-14	-	tasse/jour	
GIANT 2013	rs11030084	Indice de masse corporelle	T/C	-0,042	0,006	8,21E-14	126576	IVNT	
	rs13107325	Poids	T/C	-0,036	0,006	6,71E-10	125943	IVNT	
		Indice de masse corporelle	T/C	0,058	0,010	4,66E-09	126058	IVNT	
GIANT 2015	rs2011092	Poids	T/C	-0,033	0,005	1,22E-12	125914	IVNT	
	rs11030084	Indice de masse corporelle	T/C	-0,042	0,005	2,57E-18	233665	IVNT	
GIANT 2017	rs13107325	Indice de masse corporelle	T/C	0,048	0,007	1,83E-12	321461	IVNT	
GIANT 2018	rs13107325	Indice de masse corporelle	T/C	0,051	0,008	2,00E-10	-	kg/m <sup>2</sup>	
	rs13107325	Indice de masse corporelle	T/C	0,055	0,004	2,80E-35	449889	IVNT	
	rs11030084	Indice de masse corporelle	T/C	-0,038	0,003	1,05E-35	336107	IVNT	
		Poids	T/C	-0,030	0,003	5,11E-28	336227	IVNT	
	rs1229984	Masse grasse corporelle	T/C	-0,045	0,008	1,40E-08	330762	IVNT	
	rs1260326	Poids	C/T	0,018	0,002	2,53E-16	336227	IVNT	
	rs13107325	Indice de masse corporelle	T/C	0,052	0,005	2,66E-30	336107	IVNT	
		Poids	T/C	0,028	0,004	3,24E-12	336227	IVNT	
	rs2011092	Poids	T/C	-0,030	0,002	1,65E-42	336227	IVNT	
		Masse grasse corporelle	T/C	-0,022	0,002	4,44E-19	330762	IVNT	
	Neale 2017	rs2472297	Taux de graisse (jambe gauche)	C/T	-0,010	0,002	3,25E-09	331278	IVNT
		rs2854334	Taux de graisse (jambe droite)	C/T	-0,010	0,002	6,74E-09	331296	IVNT
			Poids	A/G	0,013	0,002	1,66E-09	336227	IVNT
rs378421		Indice de masse corporelle	G/A	-0,026	0,002	6,75E-27	336107	IVNT	
		Poids	G/A	-0,027	0,002	1,17E-34	336227	IVNT	
rs4548913		Indice de masse corporelle	A/G	-0,014	0,003	4,34E-08	336107	IVNT	
rs56030824		Indice de masse corporelle	A/G	0,023	0,003	3,10E-19	336107	IVNT	
rs58107686	Masse grasse corporelle	A/G	0,019	0,003	4,10E-14	330762	IVNT		
	Poids	A/C	-0,018	0,002	1,95E-15	336227	IVNT		
	Indice de masse corporelle	A/G	0,017	0,002	2,60E-11	336107	IVNT		
rs62250685	Poids	A/G	0,016	0,002	4,51E-13	336227	IVNT		

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité
Speliotes 2010 Nalls 2014	rs7950166	Indice de masse corporelle	C/T	-0,017	0,003	8,25E-12	336107	IVNT
		Poids	C/T	-0,014	0,002	7,70E-11	336227	IVNT
	rs823114	Poids	A/G	-0,012	0,002	4,47E-09	336227	IVNT
	rs9607814	Taux de graisse (tronc)	A/C	0,016	0,003	2,08E-08	331113	IVNT
	rs9838144	Indice de masse corporelle	C/G	0,019	0,003	2,08E-10	336107	IVNT
		Poids	C/G	0,016	0,003	3,58E-10	336227	IVNT
	rs13107325	Indice de masse corporelle	T/C	0,190	0,026	2,00E-13	-	kg/m <sup>2</sup>
	rs823114	Maladie de Parkinson	A/G	0,117	0,017	1,78E-13	108990	log OR
	rs13107325	Activité physique sports intenses (4 dernières semaines)	T/C	-0,008	0,001	3,73E-09	335599	Diff. risque
	rs378421	Activité physique légères (4 dernières semaines)	G/A	0,009	0,001	2,32E-13	335599	Diff. risque
Neale 2017	rs11030084	Ex fumeurs	T/C	0,024	0,004	1,83E-09	310749	-
	rs13383034	Ex fumeurs	C/T	-0,007	0,001	3,67E-08	336067	Diff. risque
	rs62250685	Fumeurs (actuels ou anciens)	A/G	0,009	0,001	1,10E-13	336067	Diff. risque
GUGC 2012	rs1260326	Taux d'acide urique	C/T	-0,077	0,006	1,31E-40	110195	mg/dL
<b>Consommation de café</b>								
Clarke 2017	rs1260326	Consommation d'alcool	C/T	-0,028	0,003	1,00E-21	-	-
Neale 2017	rs1260326	Fréquence de la consommation d'alcool	C/T	-0,048	0,004	7,60E-40	336965	-
	rs66723169	Fréquence de la consommation d'alcool	A/C	0,026	0,004	1,03E-09	336965	-
GLGC 2013	rs1260326	Cholestérol total	C/T	-0,051	0,004	3,00E-42	-	-
		Cholestérol total	C/T	-0,051	0,004	3,08E-42	187251	IVNT
	rs34060476	Triglycérides	C/T	-0,115	0,003	2,00E-239	-	mg/dL
Johansen 2010	rs1260326	Triglycérides	A/G	0,103	0,007	9,73E-46	86784	IVNT
	rs1260326	Triglycérides (Hypertriglycémie)	C/T	-0,560	0,097	7,00E-09	-	log OR
Kathiresan 2008	rs1260326	Triglycérides	C/T	-0,120	0,010	2,00E-31	-	DS
	rs1260326	Cholestérol total (élevé autodéclaré)	C/T	-0,010	0,001	3,17E-36	337159	Diff. risque
Neale 2017	rs1260326	Cholestérol total	C/T	-0,045	0,006	3,00E-13	-	DS
	rs1260326	Triglycérides	C/T	-0,123	0,006	5,00E-88	-	DS
GIANT 2013	rs574367	Indice de masse corporelle	G/T	-0,043	0,006	1,96E-14	126575	IVNT
		Poids	G/T	-0,044	0,006	5,29E-15	125915	IVNT
GIANT 2015	rs574367	Indice de masse corporelle	G/T	-0,047	0,004	4,64E-33	319081	IVNT
		Indice de masse corporelle	A/G	-0,051	0,003	6,00E-57	336107	IVNT
	rs10865548	Poids	A/G	-0,046	0,003	2,53E-61	336227	IVNT
	rs1260326	Poids	C/T	0,018	0,002	2,53E-16	336227	IVNT
	rs2472297	Taux de graisse (jambe gauche)	C/T	-0,010	0,002	3,25E-09	331278	IVNT
		Taux de graisse (jambe droite)	C/T	-0,010	0,002	6,74E-09	331296	IVNT
	rs34060476	Circonférence de la hanche	A/G	-0,020	0,004	1,09E-08	336601	IVNT
	rs574367	Indice de masse corporelle	G/T	-0,045	0,003	4,02E-54	336107	IVNT
		Poids	G/T	-0,041	0,003	1,67E-57	336227	IVNT
	rs66723169	Indice de masse corporelle	A/C	0,051	0,003	1,98E-71	336107	IVNT
GUGC 2012	rs1260326	Poids	A/C	0,056	0,003	1,67E-108	336227	IVNT
	rs1260326	Taux d'acide urique	C/T	-0,077	0,006	1,31E-40	110195	mg/dL
<b>Initiation au tabagisme</b>								
GUGC 2012	rs644740	Taux d'acide urique	T/C	-0,043	0,005	5,91E-14	109822	mg/dL

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité
Neale 2017	rs10233018	Consommation d'alcool (pendant repas)	A/G	0,009	0,002	2,25E-08	172454	Diff. risque
	rs11783093	Consommation d'alcool vs. 10 ans auparavant	C/T	0,015	0,003	5,78E-09	313248	-
	rs1549979	Fréquence de la consommation d'alcool	T/C	0,021	0,004	1,86E-08	336965	-
	rs1901477	Consommation d'alcool vs. 10 ans auparavant	G/A	0,011	0,002	3,95E-09	313248	-
	rs2901785	Consommation d'alcool (pendant repas)	A/G	0,009	0,002	1,26E-08	172454	Diff. risque
	rs62246017	Consommation d'alcool (pendant repas)	A/G	0,010	0,002	9,09E-09	172454	Diff. risque
GIANT 2013	rs6452785	Fréquence de la consommation d'alcool	C/T	0,021	0,004	7,95E-09	336965	-
	rs1514176	Indice de masse corporelle	G/A	0,029	0,004	1,15E-10	126564	IVNT
	rs6265	Indice de masse corporelle	T/C	-0,043	0,006	2,06E-14	126552	IVNT
		Poids	T/C	-0,036	0,006	5,08E-10	125919	IVNT
GIANT 2015	rs1514176	Indice de masse corporelle	G/A	0,023	0,003	3,81E-13	322048	IVNT
	rs6265	Indice de masse corporelle	T/C	-0,042	0,004	2,99E-27	322102	IVNT
GIANT 2018	rs1549979	Indice de masse corporelle	T/C	-0,014	0,002	1,30E-09	449889	IVNT
	rs2587507	Indice de masse corporelle	T/C	0,015	0,002	1,80E-11	449889	IVNT
	rs6265	Indice de masse corporelle	T/C	-0,041	0,003	1,20E-48	449889	IVNT
	rs10914684	Poids	A/G	-0,018	0,002	8,09E-16	336227	IVNT
	rs10953957	Poids	A/G	0,017	0,002	3,49E-14	336227	IVNT
	rs113230003	Indice de masse corporelle	A/G	-0,020	0,003	7,56E-13	336107	IVNT
		Poids	A/G	-0,014	0,002	8,02E-09	336227	IVNT
	rs11611651	Poids	A/G	0,020	0,004	4,91E-08	336227	IVNT
	rs117495226	Indice de masse corporelle	C/G	-0,041	0,007	1,17E-09	336107	IVNT
		Poids	C/G	-0,034	0,006	7,03E-09	336227	IVNT
	rs1187820	Indice de masse corporelle	C/T	0,015	0,002	8,26E-10	336107	IVNT
	rs12022778	Poids	A/C	-0,015	0,003	1,65E-08	336227	IVNT
	rs12244388	Poids	A/G	0,014	0,002	1,00E-09	336227	IVNT
	Neale 2017	rs13261666	Taux de graisse (jambe gauche)	G/T	0,009	0,002	9,24E-09	331278
		Taux de graisse (jambe droite)	G/T	0,009	0,002	8,46E-09	331296	IVNT
rs13437771		Indice de masse corporelle	A/G	0,023	0,003	1,58E-12	336107	IVNT
rs1514176		Indice de masse corporelle	G/A	0,016	0,002	1,51E-11	336107	IVNT
		Poids	G/A	0,013	0,002	3,28E-09	336227	IVNT
rs1549979		Indice de masse corporelle	T/C	-0,017	0,002	1,55E-11	336107	IVNT
		Poids	T/C	-0,016	0,002	3,19E-13	336227	IVNT
rs1889571		Poids	T/G	-0,018	0,003	1,34E-08	336227	IVNT
rs1901477		Indice de masse corporelle	G/A	0,013	0,002	4,10E-08	336107	IVNT
rs2526390		Indice de masse corporelle	T/C	0,023	0,003	2,41E-19	336107	IVNT
		Poids	T/C	0,018	0,002	4,12E-15	336227	IVNT
rs329124		Indice de masse corporelle	A/G	0,018	0,002	6,00E-13	336107	IVNT
		Poids	A/G	0,013	0,002	2,09E-09	336227	IVNT
rs3810496		Taux de graisse (jambe gauche)	C/T	0,009	0,002	4,38E-08	331278	IVNT
		Taux de graisse (jambe droite)	C/T	0,009	0,002	3,21E-08	331296	IVNT
rs4752018		Indice de masse corporelle	A/C	0,018	0,003	3,83E-10	336107	IVNT
		Poids	A/C	0,016	0,003	1,63E-10	336227	IVNT
rs4759229		Indice de masse corporelle	G/A	0,017	0,003	2,85E-11	336107	IVNT
	Poids	G/A	0,015	0,002	1,29E-11	336227	IVNT	
	rs6265	Indice de masse corporelle	T/C	-0,040	0,003	2,04E-39	336107	IVNT

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité
	rs644740	Poids	T/C	-0,031	0,003	1,23E-30	336227	IVNT
		Tour de taille	T/C	-0,012	0,002	1,75E-08	336639	IVNT
	rs6731872	Indice de masse corporelle	G/T	0,051	0,003	2,37E-57	336107	IVNT
		Poids	G/T	0,047	0,003	5,12E-62	336227	IVNT
	rs7072776	Indice de masse corporelle	A/G	0,022	0,003	4,05E-16	336107	IVNT
		Poids	A/G	0,017	0,002	4,59E-13	336227	IVNT
	rs72836318	Tour de taille	C/T	-0,018	0,003	2,27E-13	336639	IVNT
	rs9302604	Indice de masse corporelle	A/G	-0,014	0,002	7,46E-09	336107	IVNT
<b>Indice tabagique</b>								
	rs11783093	Consommation d'alcool vs. 10 ans auparavant	C/T	0,015	0,003	5,78E-09	313248	-
Neale 2017	rs1931263	Consommation d'alcool (pendant repas)	G/T	0,010	0,002	3,19E-10	172454	Diff. risque
	rs4571506	Fréquence de la consommation d'alcool	C/T	0,020	0,004	3,85E-08	336965	-
	rs8614	Fréquence de la consommation d'alcool	C/A	-0,026	0,005	1,04E-08	336965	-
Akiyama 2017	rs2867112	Indice de masse corporelle	G/T	-0,048	0,006	5,25E-16	173430	IVNT
	rs329120	Indice de masse corporelle	C/T	-0,019	0,003	4,00E-08	-	kg/m <sup>2</sup>
	rs17309874	Indice de masse corporelle	A/G	0,028	0,005	2,60E-08	126576	IVNT
		Indice de masse corporelle	G/T	-0,061	0,006	8,71E-26	126567	IVNT
GIANT 2013	rs2867112	Poids	G/T	-0,061	0,006	4,15E-25	125908	IVNT
	rs6935954	Poids	A/G	0,025	0,004	2,37E-08	125906	IVNT
		Indice de masse corporelle	G/A	0,029	0,004	1,88E-10	126474	IVNT
	rs7553348	Poids	G/A	0,025	0,005	4,93E-08	125814	IVNT
		Indice de masse corporelle	A/G	0,029	0,004	5,57E-17	321763	IVNT
		Indice de masse corporelle	A/G	0,029	0,003	1,82E-17	338833	IVNT
GIANT 2015	rs2867112	Indice de masse corporelle	G/T	-0,060	0,004	4,34E-50	322108	IVNT
		Indice de masse corporelle	G/T	-0,059	0,004	1,83E-53	339149	IVNT
	rs7553348	Indice de masse corporelle	G/A	0,024	0,003	2,24E-14	322039	IVNT
		Indice de masse corporelle	G/A	0,023	0,003	4,40E-15	339102	IVNT
	rs10226228	Leg fat mass left	A/G	-0,011	0,002	3,76E-08	331275	IVNT
		Taux de graisse (bras gauche)	A/G	-0,009	0,002	3,45E-08	331278	IVNT
	rs12708665	Tour de taille	A/G	-0,014	0,002	1,65E-09	336639	IVNT
		Poids	A/G	-0,017	0,002	2,27E-12	336227	IVNT
	rs136233	Taux de graisse (bras gauche)	G/A	0,011	0,002	1,24E-08	331278	IVNT
	rs17309874	Poids	A/G	0,028	0,002	8,82E-32	336227	IVNT
		Indice de masse corporelle	T/G	0,017	0,002	5,03E-12	336107	IVNT
	rs1933270	Tour de taille	T/G	0,015	0,002	4,16E-12	336639	IVNT
Neale 2017		Poids	T/G	0,016	0,002	8,36E-13	336227	IVNT
	rs202645	Taux de graisse (tronc)	A/G	0,016	0,003	7,10E-09	331113	IVNT
		Indice de masse corporelle	A/G	-0,020	0,003	6,23E-14	336107	IVNT
	rs245774	Tour de taille	A/G	-0,016	0,002	3,18E-11	336639	IVNT
		Poids	A/G	-0,015	0,002	1,67E-10	336227	IVNT
	rs2867112	Indice de masse corporelle	G/T	-0,051	0,003	3,75E-55	336107	IVNT
		Poids	G/T	-0,047	0,003	1,78E-59	336227	IVNT
		Indice de masse corporelle	C/T	0,018	0,002	4,57E-13	336107	IVNT
	rs329120	Poids	C/T	0,013	0,002	1,66E-09	336227	IVNT

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité
	rs35343344	Indice de masse corporelle	A/C	-0,019	0,003	9,44E-12	336107	IVNT
		Tour de taille	A/C	-0,017	0,002	9,81E-12	336639	IVNT
		Poids	A/C	-0,014	0,002	6,45E-09	336227	IVNT
	rs369230	Masse corporelle (corps entier)	T/G	0,014	0,003	3,96E-08	330762	IVNT
	rs4949465	Poids	C/T	0,018	0,003	8,43E-09	336227	IVNT
		Indice de masse corporelle	A/G	-0,018	0,002	5,27E-14	336107	IVNT
	rs57611503	Tour de taille	A/G	-0,015	0,002	8,94E-12	336639	IVNT
		Poids	A/G	-0,016	0,002	3,86E-14	336227	IVNT
	rs62155874	Indice de masse corporelle	A/G	-0,020	0,004	2,90E-08	336107	IVNT
	rs6935954	Poids	A/G	0,015	0,002	6,78E-13	336227	IVNT
	rs6962772	Indice de masse corporelle	A/G	0,023	0,003	1,93E-12	336107	IVNT
		Tour de taille	A/G	0,019	0,003	2,92E-10	336639	IVNT
	rs72674867	Indice de masse corporelle	A/T	0,016	0,003	3,38E-08	336107	IVNT
		Poids	A/T	0,014	0,003	1,11E-08	336227	IVNT
	rs7297175	Indice de masse corporelle	C/T	0,014	0,002	2,51E-08	336107	IVNT
	rs7528604	Indice de masse corporelle	A/G	-0,014	0,002	2,40E-08	336107	IVNT
		Poids	A/G	-0,013	0,002	1,96E-09	336227	IVNT
	rs7553348	Indice de masse corporelle	G/A	0,017	0,002	7,46E-13	336107	IVNT
		Poids	G/A	0,013	0,002	2,23E-09	336227	IVNT
	rs12244388	Poids	A/G	0,014	0,002	1,00E-09	336227	IVNT
<b>Indice de masse corporelle</b>								
Amin 2011	rs2470893	Consommation de café	T/C	0,068	0,010	2,00E-11	26105	-
Kottgen 2013	rs4148155	Taux d'acide urique	G/A	0,220	0,009	8,60E-116	110098	mg/dL
Nalls 2014	rs4988235	Maladie de Parkinson	A/G	0,117	0,020	7,41E-09	108990	log OR
	rs11713193	Consommation d'alcool	A/G	0,021	0,004	1,64E-09	336965	-
	rs11782074	Consommation d'alcool	G/T	-0,023	0,004	3,42E-10	336965	-
	rs13107325	Consommation d'alcool	T/C	0,051	0,007	7,88E-14	336965	-
	rs2051559	Consommation d'alcool	T/C	-0,030	0,005	1,32E-08	336965	-
	rs264941	Initiation du tabagisme	A/C	-0,007	0,001	2,21E-09	336067	Diff. risque
Neale 2017	rs3814883	Consommation d'alcool	T/C	0,020	0,004	1,34E-08	336965	-
	rs6567160	Consommation d'alcool	C/T	0,026	0,004	2,76E-10	336965	-
	rs7124681	Consommation d'alcool	A/C	0,024	0,004	1,92E-11	336965	-
	rs7498665	Consommation d'alcool	A/G	-0,033	0,004	2,02E-19	336965	-
	rs891387	Consommation d'alcool	T/C	0,029	0,004	1,52E-16	336965	-
	rs9320823	Consommation d'alcool	C/T	0,021	0,004	5,68E-09	336965	-
	rs9818122	Initiation du tabagisme	C/T	0,009	0,001	5,57E-09	336067	Diff. risque
Prins 2017	rs429358	LDL	C/T	0,200	0,020	2,97E-24	9961	IVNT
	rs10864728	Triglycérides	A/G	0,052	0,006	5,00E-16	62166	DS
Surakka 2015	rs1358980	Triglycérides	C/T	-0,039	0,007	4,00E-09	62166	DS
	rs429358	HDL	C/T	-0,066	0,009	1,00E-14	62166	DS
TAG consortium 2010	rs6265	Initiation du tabagisme	T/C	-0,061	0,011	1,84E-08	143023	log OR
Willer 2013	rs10761785	Triglycérides	G/T	0,024	0,003	9,85E-14	177823	IVNT
	rs11066188	HDL	A/G	-0,021	0,004	1,20E-08	185469	IVNT

Auteur date	SNP	Traits	EA/BA	Beta	ES	P-valeur	N individus	Unité
	rs11066188	LDL	A/G	-0,026	0,004	7,99E-11	170278	IVNT
	rs13107325	HDL	T/C	-0,071	0,008	1,07E-15	179316	IVNT
	rs1358980	HDL	C/T	0,025	0,004	6,77E-11	187057	IVNT
	rs1358980	Triglycérides	C/T	-0,026	0,004	6,02E-13	177761	IVNT
	rs2112347	LDL	G/T	0,044	0,004	4,43E-30	173034	IVNT
	rs2744974	HDL	T/C	-0,024	0,004	3,25E-11	185464	IVNT
	rs4988235	LDL	A/G	-0,028	0,004	3,22E-11	169531	IVNT
	rs6567160	HDL	C/T	-0,026	0,004	2,92E-09	185608	IVNT
	rs687339	HDL	C/T	0,032	0,004	7,11E-13	187105	IVNT
	rs687339	Triglycérides	C/T	-0,029	0,004	2,51E-12	177800	IVNT
	rs7124681	HDL	A/C	-0,034	0,004	6,16E-22	187053	IVNT
	rs742748	LDLX	T/C	0,024	0,004	8,25E-09	171470	IVNT

OR, *odds ratio* ; EA, allèle alternatif/de référence (*effect/base allele*) ; IVNT, *Inverse normally rank transformed phenotype* ; DS, déviation standard.

**Annexe 5 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne inversée : associations individuelles avec la maladie de Parkinson à partir d'une GWAS du consortium iPDGC**

SNP	Chr:Pos (GRCh37)	SNP-MP association				
		EA/BA	EAF	Beta	ES	P-valeur
rs35749011	1:155135036	A/G	0,01	0,545	0,044	2,59E-35
rs823118	1:205723572	T/C	0,56	0,117	0,012	1,12E-23
rs4653767	1:226916078	T/C	0,69	0,083	0,013	1,63E-11
rs10797576	1:232664611	T/C	0,14	0,113	0,016	8,41E-13
rs34043159	2:102413116	C/T	0,35	0,077	0,012	5,48E-11
rs6430538	2:135539967	C/T	0,55	0,117	0,012	8,24E-24
rs1474055	2:169110394	T/C	0,13	0,186	0,018	5,68E-26
rs4073221	3:18277488	G/T	0,13	0,095	0,017	1,57E-08
rs12497850	3:48748989	T/G	0,65	0,073	0,013	9,16E-09
rs115185635	3:87520857	C/G	0,04	0,191	0,052	1,22E-04
rs12637471	3:182762437	G/A	0,80	0,163	0,014	2,11E-30
rs34311866	4:951947	C/T	0,18	0,207	0,014	1,47E-50
rs11724635	4:15737101	A/C	0,55	0,105	0,012	1,22E-19
rs356182	4:90626111	G/A	0,35	0,285	0,012	5,21E-123
rs78738012	4:114360372	C/T	0,11	0,122	0,019	4,78E-11
rs2694528	5:60273923	C/A	0,12	0,14	0,018	4,84E-15
rs9468199	6:27681215	A/G	0,17	0,104	0,015	1,46E-12
rs9275326	6:32666660	C/T	0,90	0,163	0,022	1,26E-13
rs199347	7:23293746	A/G	0,59	0,094	0,011	3,51E-18
rs591323	8:16697091	G/A	0,73	0,094	0,014	2,38E-11
rs2280104	8:22525980	T/C	0,37	0,068	0,012	2,53E-08
rs13294100	9:17579690	G/T	0,63	0,083	0,012	4,84E-13
rs10906923	10:15569598	A/C	0,69	0,073	0,013	1,35E-08
rs117896735	10:121536327	A/G	0,02	0,501	0,056	2,23E-19
rs3793947	11:83544472	G/A	0,56	0,073	0,013	3,72E-09
rs329648	11:133765367	T/C	0,35	0,086	0,012	1,11E-13
rs11060180	12:123303586	A/G	0,55	0,105	0,011	2,05E-20
rs11158026	14:55348869	C/T	0,67	0,094	0,012	4,30E-16
rs1555399	14:67984370	T/A	0,51	Exclu pour RM inversée		
rs8005172	14:88472612	T/C	0,42	0,077	0,012	8,77E-11
rs2414739	15:61994134	A/G	0,73	0,094	0,013	3,94E-14
rs11343	16:19279464	T/G	0,45	0,068	0,011	9,13E-11
rs14235	16:31121793	A/G	0,38	0,077	0,011	5,44E-12
rs4784227	16:52599188	T/C	0,27	0,086	0,014	9,75E-11
rs17649553	17:43994648	C/T	0,78	0,248	0,014	1,26E-68
rs12456492	18:40673380	G/A	0,32	0,095	0,012	5,56E-16
rs62120679	19:2363319	T/C	0,31	0,077	0,016	6,64E-07
rs8118008	20:3168166	A/G	0,61	0,068	0,015	1,99E-06

EA/BA, allèle alternatif/allèle de référence (effect allele/base allele) ; EAF, fréquence de l'allèle alternatif (effect allele frequency) ; ES, erreur standard.



**Annexe 6 : SNPs utilisés comme variables instrumentales dans nos analyses de randomisation mendélienne inversées : associations individuelles avec les facteurs environnementaux étudiés**

SNP	EA/BA	Initiation du tabagisme				Indice tabagique				Consommation d'alcool				Consommation de café				IMC								
		EAF	Beta	ES	P-value	EAF	Beta	ES	P-value	EAF	Beta	ES	P-value	EAF	Beta	ES	P-value	EAF	Beta	ES	P-value					
rs35749011	A/G	0,01	0,011	0,015	4,50E-01	0,01	-0,005	0,006	4,10E-01	0,01	-0,002	0,008	7,80E-01	0,01	<0,001	0,007	9,60E-01	0,01	<u>0,017</u>	<b>0,008</b>	<b>3,96E-02</b>					
rs823118	T/C	0,55	<u>0,011</u>	<b>0,004</b>	<b>2,75E-03</b>	0,55	<u>0,004</u>	<b>0,001</b>	<b>6,50E-03</b>	0,55	<u>0,008</u>	<b>0,002</b>	<b>3,00E-05</b>	0,55	-0,001	0,002	3,79E-01	0,54	<u>-0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>6,12E-04</b>					
rs4653767	T/C	0,70	0,002	0,004	5,68E-01	0,72	-0,001	0,002	3,60E-01	0,70	<0,001	0,002	9,60E-01	0,72	<0,001	0,002	8,75E-01	0,72	0,001	0,002	6,38E-01					
rs10797576	T/C	0,14	0,009	0,005	9,08E-02	0,12	<u>0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>8,50E-03</b>	0,14	0,001	0,003	7,80E-01	0,12	-0,002	0,002	3,16E-01	0,12	<u>-0,006</u>	<b>0,003</b>	<b>3,23E-02</b>					
rs34043159	C/T	0,34	0,007	0,004	7,10E-02	0,34	<u>0,004</u>	<b>0,001</b>	<b>6,30E-03</b>	0,34	0,002	0,002	3,05E-01	0,34	<0,001	0,002	7,93E-01	0,34	0,002	0,002	3,30E-01					
rs6430538	C/T	0,50	<u>-0,008</u>	<b>0,004</b>	<b>2,34E-02</b>	0,62	-0,002	0,001	1,60E-01	0,50	0,001	0,002	7,23E-01	0,63	0,003	0,002	6,75E-02	0,60	<u>0,008</u>	<b>0,002</b>	<b>6,57E-06</b>					
rs1474055	T/C	0,13	<u>0,013</u>	<b>0,006</b>	<b>1,86E-02</b>	0,12	0,004	0,002	6,00E-02	0,13	0,004	0,003	2,29E-01	0,12	0,003	0,002	2,51E-01	0,12	<u>0,009</u>	<b>0,003</b>	<b>2,90E-03</b>					
rs4073221	G/T	0,12	-0,005	0,005	3,59E-01	0,12	<0,001	0,002	9,10E-01	0,12	0,004	0,003	2,20E-01	0,13	<0,001	0,002	9,26E-01	0,12	<u>0,012</u>	<b>0,003</b>	<b>5,98E-05</b>					
rs12497850	T/G	0,64	<u>-0,012</u>	<b>0,004</b>	<b>1,76E-03</b>	0,65	<u>-0,006</u>	<b>0,001</b>	<b>1,50E-05</b>	0,64	-0,001	0,002	5,16E-01	0,65	<u>0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>6,44E-03</b>	0,63	0,001	0,002	4,88E-01					
rs115185635	C/G	0,04	<0,001	0,009	9,65E-01	0,04	-0,004	0,004	2,60E-01	0,04	0,001	0,005	8,74E-01	0,04	-0,001	0,004	7,62E-01	0,04	-0,006	0,005	2,06E-01					
rs12637471	G/A	0,79	0,003	0,004	4,73E-01	0,81	<u>0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>3,60E-02</b>	0,79	0,003	0,002	1,87E-01	0,81	<0,001	0,002	9,35E-01	0,80	<u>0,008</u>	<b>0,002</b>	<b>5,59E-04</b>					
rs34311866	C/T	0,18	0,002	0,005	6,04E-01	0,18	<0,001	0,002	8,90E-01	0,18	-0,004	0,003	1,03E-01	0,18	0,001	0,002	6,12E-01	0,18	-0,002	0,002	4,65E-01					
rs11724635	A/C	0,54	0,002	0,004	6,44E-01	0,55	-0,002	0,001	2,60E-01	0,54	0,003	0,002	1,84E-01	0,55	<0,001	0,002	8,38E-01	0,53	-0,003	0,002	7,34E-02					
rs356182	G/A	0,35	<0,001	0,004	9,27E-01	0,34	-0,001	0,001	6,20E-01	0,35	0,002	0,002	4,42E-01	0,34	<0,001	0,002	8,71E-01	0,34	<u>-0,007</u>	<b>0,002</b>	<b>4,25E-04</b>					
rs78738012	C/T	0,10	-0,004	0,006	5,12E-01	0,11	<0,001	0,002	9,50E-01	0,10	-0,006	0,003	5,89E-02	0,11	<0,001	0,003	8,96E-01	0,10	0,003	0,003	3,83E-01					
rs2694528	C/A	0,09	-0,003	0,006	6,69E-01	0,08	0,001	0,003	7,50E-01	0,09	-0,001	0,004	8,08E-01	0,08	<u>0,006</u>	<b>0,003</b>	<b>2,67E-02</b>	0,08	-0,002	0,003	5,21E-01					
rs9468199	A/G	0,20	<u>-0,011</u>	<b>0,005</b>	<b>2,44E-02</b>	0,17	-0,003	0,002	9,00E-02	0,20	-0,005	0,003	5,35E-02	0,17	-0,003	0,002	2,05E-01	0,18	-0,002	0,002	3,13E-01					
rs9275326	C/T	0,90	-0,002	0,006	6,97E-01	0,90	0,001	0,002	5,80E-01	0,90	<u>-0,007</u>	<b>0,003</b>	<b>3,59E-02</b>	0,90	0,004	0,003	1,64E-01	0,90	0,004	0,003	2,17E-01					
rs199347	A/G	0,57	-0,003	0,004	3,58E-01	0,59	-0,002	0,001	2,90E-01	0,57	<0,001	0,002	9,82E-01	0,59	-0,001	0,002	5,62E-01	0,59	-0,003	0,002	6,61E-02					
rs591323	G/A	0,72	0,003	0,004	3,86E-01	0,72	<0,001	0,002	7,70E-01	0,72	-0,002	0,002	3,04E-01	0,72	-0,002	0,002	3,09E-01	0,71	<u>0,005</u>	<b>0,002</b>	<b>6,12E-03</b>					
rs2280104	T/C	0,35	-0,006	0,004	1,04E-01	0,35	<u>-0,004</u>	<b>0,001</b>	<b>1,10E-02</b>	0,35	-0,004	0,002	5,44E-02	0,35	-0,001	0,002	4,61E-01	0,35	<u>-0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>2,41E-02</b>					
rs13294100	G/T	0,63	<u>0,009</u>	<b>0,004</b>	<b>1,65E-02</b>	0,65	<u>0,005</u>	<b>0,001</b>	<b>2,00E-03</b>	0,63	0,001	0,002	6,44E-01	0,65	0,001	0,002	6,77E-01	0,64	-0,003	0,002	1,42E-01					
rs10906923	A/C	0,66	0,006	0,004	1,11E-01	0,67	0,001	0,001	7,10E-01	0,66	-0,003	0,002	2,03E-01	0,67	0,002	0,002	2,88E-01	0,67	<0,001	0,002	7,60E-01					
rs117896735	A/G	0,01	0,007	0,013	5,92E-01	0,02	-0,007	0,005	2,20E-01	0,01	0,003	0,007	6,47E-01	0,02	-0,002	0,006	7,05E-01	0,02	-0,011	0,008	1,41E-01					
rs3793947	G/A	0,55	-0,003	0,004	4,38E-01	0,57	-0,001	0,001	3,50E-01	0,55	-0,001	0,002	5,17E-01	0,57	<0,001	0,002	7,97E-01	0,57	<u>-0,005</u>	<b>0,002</b>	<b>4,76E-03</b>					
rs329648	T/C	0,36	-0,001	0,004	8,94E-01	0,35	-0,001	0,001	5,50E-01	0,36	0,003	0,002	1,50E-01	0,35	<0,001	0,002	9,52E-01	0,36	<u>-0,010</u>	<b>0,002</b>	<b>1,02E-08</b>					
rs11060180	A/G	0,58	0,003	0,004	3,67E-01	0,56	<0,001	0,001	9,30E-01	0,58	0,002	0,002	2,50E-01	0,56	<0,001	0,002	9,90E-01	0,56	<u>0,012</u>	<b>0,002</b>	<b>5,85E-12</b>					
rs11158026	C/T	0,66	-0,001	0,004	8,68E-01	0,66	-0,002	0,001	2,50E-01	0,66	-0,001	0,002	7,35E-01	0,66	0,002	0,002	2,33E-01	0,65	<u>0,007</u>	<b>0,002</b>	<b>9,84E-04</b>					
rs1555399	T/A	0,55	Exclu pour RM inversée				0,50	Exclu pour RM inversée				0,55	Exclu pour RM inversée				0,50	Exclu pour RM inversée				0,51	Exclu pour RM inversée			
rs8005172	T/C	0,44	<u>0,007</u>	<b>0,004</b>	<b>4,62E-02</b>	0,42	<0,001	0,001	9,40E-01	0,44	<u>0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>2,47E-02</b>	0,42	-0,001	0,002	4,68E-01	0,42	-0,002	0,002	2,01E-01					
rs2414739	A/G	0,73	0,006	0,004	1,49E-01	0,74	-0,001	0,002	5,90E-01	0,73	<u>0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>4,70E-03</b>	0,74	<u>0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>3,29E-02</b>	0,73	0,001	0,002	5,38E-01					
rs11343	T/G	0,42	-0,002	0,004	6,54E-01	0,44	<u>-0,004</u>	<b>0,001</b>	<b>2,50E-03</b>	0,42	-0,004	0,002	6,25E-02	0,44	<0,001	0,002	9,57E-01	0,44	<u>-0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>2,28E-04</b>					
rs14235	A/G	0,39	<u>-0,013</u>	<b>0,004</b>	<b>5,46E-04</b>	0,36	<u>-0,007</u>	<b>0,001</b>	<b>1,60E-06</b>	0,39	0,004	0,002	5,85E-02	0,36	<0,001	0,002	7,93E-01	0,36	<u>-0,021</u>	<b>0,002</b>	<b>7,30E-35</b>					
rs4784227	T/C	0,25	-0,006	0,004	1,76E-01	0,24	<0,001	0,002	7,70E-01	0,25	-0,002	0,002	2,82E-01	0,24	<u>-0,005</u>	<b>0,002</b>	<b>1,26E-02</b>	0,24	0,003	0,002	1,65E-01					
rs17649553	C/T	ND dans GWAS				0,77	<u>0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>2,10E-04</b>	ND dans GWAS				0,77	-0,001	0,002	6,15E-01	0,79	<u>-0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>4,38E-02</b>					
rs12456492	G/A	0,32	-0,006	0,004	1,16E-01	0,31	<u>-0,003</u>	<b>0,001</b>	<b>2,80E-02</b>	0,32	<u>0,007</u>	<b>0,002</b>	<b>9,10E-04</b>	0,31	<u>-0,005</u>	<b>0,002</b>	<b>1,98E-03</b>	0,33	<u>-0,006</u>	<b>0,002</b>	<b>4,30E-04</b>					
rs62120679	T/C	0,31	-0,003	0,004	4,97E-01	0,31	-0,001	0,002	6,40E-01	0,31	-0,001	0,002	7,75E-01	0,31	-0,001	0,002	6,04E-01	0,31	<u>0,004</u>	<b>0,002</b>	<b>3,81E-02</b>					
rs8118008	A/G	ND dans GWAS				ND dans GWAS				ND dans GWAS				ND dans GWAS				ND dans GWAS								

ND, non disponible ; EA/BA, allèle alternatif/allèle de référence (*effect allele/base allele*); EAF, fréquence de l'allèle alternatif (*effect allele frequency*) ; ES, erreur standard ; IMC, Indice de masse corporelle. Les coefficients en **gras** et leur ES et p-valeurs correspondantes sont significatifs à  $p \leq 0,05$  ; ceux soulignés avec un trait plein sont négatifs et ceux soulignés en pointillés sont positifs.

## Annexe 7 : Distribution des génotypes du rs4988235 chez les cas et chez les témoins de chaque étude du consortium Courage-PD

Investigateurs	rs4988235	Total		Hommes		Femmes		Age ≤ 67ans		Age > 67ans		Durée MP ≤ 7ans		Durée MP > 7ans	
		Cas (N=10198)	Témoins (N=8686)	Cas (N=6290)	Témoins (N=3915)	Cas (N=3908)	Témoins (N=4771)	Cas (N=3523)	Témoins (N=3734)	Cas (N=3878)	Témoins (N=3047)	Cas (N=4503)	Cas (N=4353)		
Aasly	N	463	487	276	264	187	223					20	443		
	EAF (%)	79,5	78,3	78,8	77,1	80,5	79,8					85,0	79,2		
	CC	15 (3,2)	23 (4,7)	8 (2,9)	14 (5,3)	7 (3,7)	9 (4)					0 (0)	15 (3,4)		
	TC	160 (34,6)	165 (33,9)	101 (36,6)	93 (35,2)	59 (31,6)	72 (32,3)					6 (30)	154 (34,8)		
	TT	288 (62,2)	299 (61,4)	167 (60,5)	157 (59,5)	121 (64,7)	142 (63,7)					14 (70)	274 (61,9)		
	TC+TT	448 (96,8)	464 (95,3)	268 (97,1)	250 (94,7)	180 (96,3)	214 (96)					20 (100)	428 (96,6)		
Annesi	N	89	93	58	43	31	50	42	45	47	48	51	38		
	EAF (%)	9,6	10,2	6,9	9,3	14,5	11,0	7,1	7,8	11,7	12,5	11,8	6,6		
	CC	73 (82)	76 (81,7)	50 (86,2)	35 (81,4)	23 (74,2)	41 (82)	37 (88,1)	38 (84,4)	36 (76,6)	38 (79,2)	40 (78,4)	33 (86,8)		
	TC	15 (16,9)	15 (16,1)	8 (13,8)	8 (18,6)	7 (22,6)	7 (14)	4 (9,5)	7 (15,6)	11 (23,4)	8 (16,7)	10 (19,6)	5 (13,2)		
	TT	1 (1,1)	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	2 (4)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	1 (2)	0 (0)		
	TC+TT	16 (18)	17 (18,3)	8 (13,8)	8 (18,6)	8 (25,8)	9 (18)	5 (11,9)	7 (15,6)	11 (23,4)	10 (20,8)	11 (21,6)	5 (13,2)		
Bardien/Carr	N	117	80	70	46	47	34	43	73	74	7	64	53		
	EAF (%)	65,4	58,8	60,0	62	73,4	54,4	72,1	58,9	61,5	57,1	68,0	62,3		
	CC	16 (13,7)	16 (20)	12 (17,1)	7 (15,2)	4 (8,5)	9 (26,5)	5 (11,6)	15 (20,5)	11 (14,9)	1 (14,3)	10 (15,6)	6 (11,3)		
	TC	49 (41,9)	34 (42,5)	32 (45,7)	21 (45,7)	17 (36,2)	13 (38,2)	14 (32,6)	30 (41,1)	35 (47,3)	4 (57,1)	21 (32,8)	28 (52,8)		
	TT	52 (44,4)	30 (37,5)	26 (37,1)	18 (39,1)	26 (55,3)	12 (35,3)	24 (55,8)	28 (38,4)	28 (37,8)	2 (28,6)	33 (51,6)	19 (35,8)		
	TC+TT	101 (86,3)	64 (80)	58 (82,9)	39 (84,8)	43 (91,5)	25 (73,5)	38 (88,4)	58 (79,5)	63 (85,1)	6 (85,7)	54 (84,4)	47 (88,7)		
Brice/Corvol/ Lesage	N	745	275	444	155	301	120	507	182	213	93	332	388		
	EAF (%)	50,1	48,2	49,6	45,8	50,8	51,3	49,8	48,4	51,2	47,9	49,0	51,3		
	CC	205 (27,5)	73 (26,5)	123 (27,7)	48 (31)	82 (27,2)	25 (20,8)	143 (28,2)	48 (26,4)	53 (24,9)	25 (26,9)	96 (28,9)	100 (25,8)		
	TC	334 (44,8)	139 (50,5)	202 (45,5)	72 (46,5)	132 (43,9)	67 (55,8)	223 (44)	92 (50,5)	102 (47,9)	47 (50,5)	147 (44,3)	178 (45,9)		
	TT	206 (27,7)	63 (22,9)	119 (26,8)	35 (22,6)	87 (28,9)	28 (23,3)	141 (27,8)	42 (23,1)	58 (27,2)	21 (22,6)	89 (26,8)	110 (28,4)		
	TC+TT	540 (72,5)	202 (73,5)	321 (72,3)	107 (69)	219 (72,8)	95 (79,2)	364 (71,8)	134 (73,6)	160 (75,1)	68 (73,1)	236 (71,1)	288 (74,2)		
Carmine Belin/ Ran	N	214	611	136	335	78	276					111	103		
	EAF (%)	74,8	71,4	76,1	72,1	72,4	70,7					74,8	74,8		
	CC	15 (7)	54 (8,8)	10 (7,4)	29 (8,7)	5 (6,4)	25 (9,1)					7 (6,3)	8 (7,8)		
	TC	78 (36,4)	241 (39,4)	45 (33,1)	129 (38,5)	33 (42,3)	112 (40,6)					42 (37,8)	36 (35)		
	TT	121 (56,5)	316 (51,7)	81 (59,6)	177 (52,8)	40 (51,3)	139 (50,4)					62 (55,9)	59 (57,3)		
	TC+TT	199 (93)	557 (91,2)	126 (92,6)	306 (91,3)	73 (93,6)	251 (90,9)					104 (93,7)	95 (92,2)		
Chartier-Harlin/ Mutez	N	285	217	159	84	126	133	176	147	109	70	68	217		
	EAF (%)	62,5	59,9	62,6	60,7	62,3	59,4	59,9	59,5	66,5	60,7	53,7	65,2		
	CC	50 (17,5)	38 (17,5)	29 (18,2)	15 (17,9)	21 (16,7)	23 (17,3)	35 (19,9)	27 (18,4)	15 (13,8)	11 (15,7)	19 (27,9)	31 (14,3)		
	TC	114 (40)	98 (45,2)	61 (38,4)	36 (42,9)	53 (42,1)	62 (46,6)	71 (40,3)	65 (44,2)	43 (39,4)	33 (47,1)	25 (36,8)	89 (41)		
	TT	121 (42,5)	81 (37,3)	69 (43,4)	33 (39,3)	52 (41,3)	48 (36,1)	70 (39,8)	55 (37,4)	51 (46,8)	26 (37,1)	24 (35,3)	97 (44,7)		
	TC+TT	235 (82,5)	179 (82,5)	130 (81,8)	69 (82,1)	105 (83,3)	110 (82,7)	141 (80,1)	120 (81,6)	94 (86,2)	59 (84,3)	49 (72,1)	186 (85,7)		

Investigateurs Principaux	rs4988235 N (%)	Total		Hommes		Femmes		Age ≤ 67ans		Age > 67ans		Durée MP ≤ 7ans	Durée MP > 7 ans
		Cas (N=10198)	Témoins (N=8686)	Cas (N=6290)	Témoins (N=3915)	Cas (N=3908)	Témoins (N=4771)	Cas (N=3523)	Témoins (N=3734)	Cas (N=3878)	Témoins (N=3047)	Cas (N=4503)	Cas (N=4353)
Deutschlander	N	264	40	163	13	101	27	101	22	163	18	131	133
	EAF (%)	58,1	66,3	62,3	57,7	51,5	70,4	60,4	65,9	56,8	66,7	55,3	60,9
	CC	56 (21,2)	4 (10)	27 (16,6)	2 (15,4)	29 (28,7)	2 (7,4)	19 (18,8)	2 (9,1)	37 (22,7)	2 (11,1)	33 (25,2)	23 (17,3)
	TC	109 (41,3)	19 (47,5)	69 (42,3)	7 (53,8)	40 (39,6)	12 (44,4)	42 (41,6)	11 (50)	67 (41,1)	8 (44,4)	51 (38,9)	58 (43,6)
	TT	99 (37,5)	17 (42,5)	67 (41,1)	4 (30,8)	32 (31,7)	13 (48,1)	40 (39,6)	9 (40,9)	59 (36,2)	8 (44,4)	47 (35,9)	52 (39,1)
	TC+TT	208 (78,8)	36 (90)	136 (83,4)	11 (84,6)	72 (71,3)	25 (92,6)	82 (81,2)	20 (90,9)	126 (77,3)	16 (88,9)	98 (74,8)	110 (82,7)
Duga/Cilia	N	1340	1328	795	455	545	873	665	883	675	445	872	468
	EAF (%)	19,5	20,0	20,6	17,8	17,9	21,2	18,7	19,4	20,3	21,2	19,2	20,1
	CC	879 (65,6)	859 (64,7)	512 (64,4)	311 (68,4)	367 (67,3)	548 (62,8)	443 (66,6)	581 (65,8)	436 (64,6)	278 (62,5)	578 (66,3)	301 (64,3)
	TC	400 (29,9)	406 (30,6)	239 (30,1)	126 (27,7)	161 (29,5)	280 (32,1)	196 (29,5)	261 (29,6)	204 (30,2)	145 (32,6)	254 (29,1)	146 (31,2)
	TT	61 (4,6)	63 (4,7)	44 (5,5)	18 (4)	17 (3,1)	45 (5,2)	26 (3,9)	41 (4,6)	35 (5,2)	22 (4,9)	40 (4,6)	21 (4,5)
	TC+TT	461 (34,4)	469 (35,3)	283 (35,6)	144 (31,6)	178 (32,7)	325 (37,2)	222 (33,4)	302 (34,2)	239 (35,4)	167 (37,5)	294 (33,7)	167 (35,7)
Elbaz	N	387	998	234	589	153	409	116	309	271	689	299	88
	EAF (%)	48,5	48,4	49,4	49,8	47,1	46,3	50,0	49,0	47,8	48,1	50,2	42,6
	CC	99 (25,6)	276 (27,7)	62 (26,5)	157 (26,7)	37 (24,2)	119 (29,1)	27 (23,3)	88 (28,5)	72 (26,6)	188 (27,3)	70 (23,4)	29 (33)
	TC	201 (51,9)	478 (47,9)	113 (48,3)	277 (47)	88 (57,5)	201 (49,1)	62 (53,4)	139 (45)	139 (51,3)	339 (49,2)	158 (52,8)	43 (48,9)
	TT	87 (22,5)	244 (24,4)	59 (25,2)	155 (26,3)	28 (18,3)	89 (21,8)	27 (23,3)	82 (26,5)	60 (22,1)	162 (23,5)	71 (23,7)	16 (18,2)
	TC+TT	288 (74,4)	722 (72,3)	172 (73,5)	432 (73,3)	116 (75,8)	290 (70,9)	89 (76,7)	221 (71,5)	199 (73,4)	501 (72,7)	229 (76,6)	59 (67)
Farrer	N	262	394	174	122	88	272	125	151	136	243	94	167
	EAF (%)	64,3	63,2	65,2	66,0	62,5	62,0	67,6	61,9	61,0	64,0	60,6	66,2
	CC	40 (15,3)	46 (11,7)	28 (16,1)	15 (12,3)	12 (13,6)	31 (11,4)	15 (12)	18 (11,9)	25 (18,4)	28 (11,5)	16 (17)	24 (14,4)
	TC	107 (40,8)	198 (50,3)	65 (37,4)	53 (43,4)	42 (47,7)	145 (53,3)	51 (40,8)	79 (52,3)	56 (41,2)	119 (49)	42 (44,7)	65 (38,9)
	TT	115 (43,9)	150 (38,1)	81 (46,6)	54 (44,3)	34 (38,6)	96 (35,3)	59 (47,2)	54 (35,8)	55 (40,4)	96 (39,5)	36 (38,3)	78 (46,7)
	TC+TT	222 (84,7)	348 (88,3)	146 (83,9)	107 (87,7)	76 (86,4)	241 (88,6)	110 (88)	133 (88,1)	111 (81,6)	215 (88,5)	78 (83)	143 (85,6)
Ferreira	N	313	53	183	14	130	39	125	43	188	10	129	184
	EAF (%)	40,7	41,5	40,7	42,9	40,8	41,0	39,6	41,9	41,5	40,0	39,2	41,9
	CC	119 (38)	16 (30,2)	67 (36,6)	4 (28,6)	52 (40)	12 (30,8)	49 (39,2)	13 (30,2)	70 (37,2)	3 (30)	51 (39,5)	68 (37)
	TC	133 (42,5)	30 (56,6)	83 (45,4)	8 (57,1)	50 (38,5)	22 (56,4)	53 (42,4)	24 (55,8)	80 (42,6)	6 (60)	55 (42,6)	78 (42,4)
	TT	61 (19,5)	7 (13,2)	33 (18)	2 (14,3)	28 (21,5)	5 (12,8)	23 (18,4)	6 (14)	38 (20,2)	1 (10)	23 (17,8)	38 (20,7)
	TC+TT	194 (62)	37 (69,8)	116 (63,4)	10 (71,4)	78 (60)	27 (69,2)	76 (60,8)	30 (69,8)	118 (62,8)	7 (70)	78 (60,5)	116 (63)
Gasser/ Sharma	N	1074	746	683	386	391	360	540	587	534	159	767	307
	EAF (%)	59,0	54,2	59,4	53,1	58,3	55,3	57,7	54,6	60,4	52,5	58,2	61,1
	CC	176 (16,4)	159 (21,3)	109 (16)	83 (21,5)	67 (17,1)	76 (21,1)	95 (17,6)	127 (21,6)	81 (15,2)	32 (20,1)	130 (16,9)	46 (15)
	TC	528 (49,2)	366 (49,1)	336 (49,2)	196 (50,8)	192 (49,1)	170 (47,2)	267 (49,4)	279 (47,5)	261 (48,9)	87 (54,7)	381 (49,7)	147 (47,9)
	TT	370 (34,5)	221 (29,6)	238 (34,8)	107 (27,7)	132 (33,8)	114 (31,7)	178 (33)	181 (30,8)	192 (36)	40 (25,2)	256 (33,4)	114 (37,1)
	TC+TT	898 (83,6)	587 (78,7)	574 (84)	303 (78,5)	324 (82,9)	284 (78,9)	445 (82,4)	460 (78,4)	453 (84,8)	127 (79,9)	637 (83,1)	261 (85)

Investigateurs Principaux	rs4988235 N (%)	Total		Hommes		Femmes		Age ≤ 67ans		Age > 67ans		Durée MP ≤ 7ans	Durée MP > 7 ans
		Cas (N=10198)	Témoins (N=8686)	Cas (N=6290)	Témoins (N=3915)	Cas (N=3908)	Témoins (N=4771)	Cas (N=3523)	Témoins (N=3734)	Cas (N=3878)	Témoins (N=3047)	Cas (N=4503)	Cas (N=4353)
Hadjigeorgiou	N	256	310	124	147	132	163	98	129	158	181	198	58
	EAF (%)	20,9	16,5	23,0	14,3	18,9	18,4	18,4	16,3	22,5	16,6	19,4	25,9
	CC	162 (63,3)	219 (70,6)	74 (59,7)	106 (72,1)	88 (66,7)	113 (69,3)	66 (67,3)	90 (69,8)	96 (60,8)	129 (71,3)	128 (64,6)	34 (58,6)
	TC	81 (31,6)	80 (25,8)	43 (34,7)	40 (27,2)	38 (28,8)	40 (24,5)	28 (28,6)	36 (27,9)	53 (33,5)	44 (24,3)	63 (31,8)	18 (31)
	TT	13 (5,1)	11 (3,5)	7 (5,6)	1 (0,7)	6 (4,5)	10 (6,1)	4 (4,1)	3 (2,3)	9 (5,7)	8 (4,4)	7 (3,5)	6 (10,3)
	TC+TT	94 (36,7)	91 (29,4)	50 (40,3)	41 (27,9)	44 (33,3)	50 (30,7)	32 (32,7)	39 (30,2)	62 (39,2)	52 (28,7)	70 (35,4)	24 (41,4)
Koks/Taba	N	210	163	84	67	126	96	44	54	166	109	140	70
	EAF (%)	41,7	45,4	39,9	48,5	42,9	43,2	44,3	47,2	41,0	44,5	43,2	38,6
	CC	71 (33,8)	48 (29,4)	29 (34,5)	16 (23,9)	42 (33,3)	32 (33,3)	14 (31,8)	17 (31,5)	57 (34,3)	31 (28,4)	47 (33,6)	24 (34,3)
	TC	103 (49)	82 (50,3)	43 (51,2)	37 (55,2)	60 (47,6)	45 (46,9)	21 (47,7)	23 (42,6)	82 (49,4)	59 (54,1)	65 (46,4)	38 (54,3)
	TT	36 (17,1)	33 (20,2)	12 (14,3)	14 (20,9)	24 (19)	19 (19,8)	9 (20,5)	14 (25,9)	27 (16,3)	19 (17,4)	28 (20)	8 (11,4)
	TC+TT	139 (66,2)	115 (70,6)	55 (65,5)	51 (76,1)	84 (66,7)	64 (66,7)	30 (68,2)	37 (68,5)	109 (65,7)	78 (71,6)	93 (66,4)	46 (65,7)
Kruger	N	285	283	198	162	87	121	115	213	170	70	184	101
	EAF (%)	59,0	49,3	60,1	49,4	56,3	49,2	61,3	50,0	57,4	47,1	56,3	63,9
	CC	53 (18,6)	71 (25,1)	38 (19,2)	38 (23,5)	15 (17,2)	33 (27,3)	21 (18,3)	52 (24,4)	32 (18,8)	19 (27,1)	36 (19,6)	17 (16,8)
	TC	128 (44,9)	145 (51,2)	82 (41,4)	88 (54,3)	46 (52,9)	57 (47,1)	47 (40,9)	109 (51,2)	81 (47,6)	36 (51,4)	89 (48,4)	39 (38,6)
	TT	104 (36,5)	67 (23,7)	78 (39,4)	36 (22,2)	26 (29,9)	31 (25,6)	47 (40,9)	52 (24,4)	57 (33,5)	15 (21,4)	59 (32,1)	45 (44,6)
	TC+TT	232 (81,4)	212 (74,9)	160 (80,8)	124 (76,5)	72 (82,8)	88 (72,7)	94 (81,7)	161 (75,6)	138 (81,2)	51 (72,9)	148 (80,4)	84 (83,2)
Mellick	N	399	399	259	193	140	206	171	192	228	207	191	208
	EAF (%)	71,2	73,4	71,2	72,5	71,1	74,3	70,8	74,5	71,5	72,5	70,7	71,6
	CC	46 (11,5)	27 (6,8)	26 (10)	18 (9,3)	20 (14,3)	9 (4,4)	23 (13,5)	9 (4,7)	23 (10,1)	18 (8,7)	21 (11)	25 (12)
	TC	138 (34,6)	158 (39,6)	97 (37,5)	70 (36,3)	41 (29,3)	88 (42,7)	54 (31,6)	80 (41,7)	84 (36,8)	78 (37,7)	70 (36,6)	68 (32,7)
	TT	215 (53,9)	214 (53,6)	136 (52,5)	105 (54,4)	79 (56,4)	109 (52,9)	94 (55)	103 (53,6)	121 (53,1)	111 (53,6)	100 (52,4)	115 (55,3)
	TC+TT	353 (88,5)	372 (93,2)	233 (90)	175 (90,7)	120 (85,7)	197 (95,6)	148 (86,5)	183 (95,3)	205 (89,9)	189 (91,3)	170 (89)	183 (88)
Morris/Wood	N	1307	559	886	139	421	420						
	EAF (%)	75,1	73,4	74,9	71,6	75,4	73,9						
	CC	85 (6,5)	45 (8,1)	56 (6,3)	13 (9,4)	29 (6,9)	32 (7,6)						
	TC	482 (36,9)	208 (37,2)	333 (37,6)	53 (38,1)	149 (35,4)	155 (36,9)						
	TT	740 (56,6)	306 (54,7)	497 (56,1)	73 (52,5)	243 (57,7)	233 (55,5)						
	TC+TT	1222 (93,5)	514 (91,9)	830 (93,7)	126 (90,6)	392 (93,1)	388 (92,4)						
Pastor/ Diez-Fairen	N	336	325	199	131	137	194	141	178	195	147	193	143
	EAF (%)	49,0	47,4	47,2	42,0	51,5	51,0	45,4	48,3	51,5	46,3	49,7	47,9
	CC	87 (25,9)	99 (30,5)	54 (27,1)	47 (35,9)	33 (24,1)	52 (26,8)	45 (31,9)	51 (28,7)	42 (21,5)	48 (32,7)	50 (25,9)	37 (25,9)
	TC	169 (50,3)	144 (44,3)	102 (51,3)	58 (44,3)	67 (48,9)	86 (44,3)	64 (45,4)	82 (46,1)	105 (53,8)	62 (42,2)	94 (48,7)	75 (52,4)
	TT	80 (23,8)	82 (25,2)	43 (21,6)	26 (19,8)	37 (27)	56 (28,9)	32 (22,7)	45 (25,3)	48 (24,6)	37 (25,2)	49 (25,4)	31 (21,7)
	TC+TT	249 (74,1)	226 (69,5)	145 (72,9)	84 (64,1)	104 (75,9)	142 (73,2)	96 (68,1)	127 (71,3)	153 (78,5)	99 (67,3)	143 (74,1)	106 (74,1)

Investigateurs Principaux	rs4988235 N (%)	Total		Hommes		Femmes		Age ≤ 67ans		Age > 67ans		Durée MP ≤ 7ans	Durée MP > 7 ans
		Cas (N=10198)	Témoins (N=8686)	Cas (N=6290)	Témoins (N=3915)	Cas (N=3908)	Témoins (N=4771)	Cas (N=3523)	Témoins (N=3734)	Cas (N=3878)	Témoins (N=3047)	Cas (N=4503)	Cas (N=4353)
Puschmann	N	50	105	35	31	15	74	21	50	29	55	30	20
	EAF (%)	80,0	78,6	81,4	69,4	76,7	82,4	88,1	79,0	74,1	78,2	83,3	75,0
	CC	2 (4)	5 (4,8)	0 (0)	2 (6,5)	2 (13,3)	3 (4,1)	0 (0)	1 (2)	2 (6,9)	4 (7,3)	1 (3,3)	1 (5)
	TC	16 (32)	35 (33,3)	13 (37,1)	15 (48,4)	3 (20)	20 (27)	5 (23,8)	19 (38)	11 (37,9)	16 (29,1)	8 (26,7)	8 (40)
	TT	32 (64)	65 (61,9)	22 (62,9)	14 (45,2)	10 (66,7)	51 (68,9)	16 (76,2)	30 (60)	16 (55,2)	35 (63,6)	21 (70)	11 (55)
TC+TT	48 (96)	100 (95,2)	35 (100)	29 (93,5)	13 (86,7)	71 (95,9)	21 (100)	49 (98)	27 (93,1)	51 (92,7)	29 (96,7)	19 (95)	
Rogaeva/ Lang	N	159	149	105	58	54	91	90	33	64	116	51	103
	EAF (%)	61,6	67,5	59,1	71,6	66,7	64,8	64,4	59,1	60,9	69,8	58,8	65,1
	CC	25 (15,7)	20 (13,4)	20 (19)	8 (13,8)	5 (9,3)	12 (13,2)	10 (11,1)	7 (21,2)	12 (18,8)	13 (11,2)	10 (19,6)	12 (11,7)
	TC	72 (45,3)	57 (38,3)	46 (43,8)	17 (29,3)	26 (48,1)	40 (44)	44 (48,9)	13 (39,4)	26 (40,6)	44 (37,9)	22 (43,1)	48 (46,6)
	TT	62 (39)	72 (48,3)	39 (37,1)	33 (56,9)	23 (42,6)	39 (42,9)	36 (40)	13 (39,4)	26 (40,6)	59 (50,9)	19 (37,3)	43 (41,7)
TC+TT	134 (84,3)	129 (86,6)	85 (81)	50 (86,2)	49 (90,7)	79 (86,8)	80 (88,9)	26 (78,8)	52 (81,3)	103 (88,8)	41 (80,4)	91 (88,3)	
Stefanis/ Simitsi	N	174	178	108	64	66	114	72	91	102	87	122	52
	EAF (%)	12,4	12,6	12	11,7	12,9	13,2	9,7	11	14,2	14,4	11,5	14,4
	CC	134 (77)	135 (75,8)	84 (77,8)	50 (78,1)	50 (75,8)	85 (74,6)	58 (80,6)	72 (79,1)	76 (74,5)	63 (72,4)	97 (79,5)	37 (71,2)
	TC	37 (21,3)	41 (23)	22 (20,4)	13 (20,3)	15 (22,7)	28 (24,6)	14 (19,4)	18 (19,8)	23 (22,5)	23 (26,4)	22 (18)	15 (28,8)
	TT	3 (1,7)	2 (1,1)	2 (1,9)	1 (1,6)	1 (1,5)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,1)	3 (2,9)	1 (1,1)	3 (2,5)	0 (0)
TC+TT	40 (23)	43 (24,2)	24 (22,2)	14 (21,9)	16 (24,2)	29 (25,4)	14 (19,4)	19 (20,9)	26 (25,5)	24 (27,6)	25 (20,5)	15 (28,8)	
Toft	N	407	426	260	236	147	190	220	303	187	123	183	224
	EAF (%)	81,3	77,2	82,7	78,2	78,9	76,1	79,6	77,1	83,4	77,6	81,2	81,5
	CC	15 (3,7)	13 (3,1)	9 (3,5)	6 (2,5)	6 (4,1)	7 (3,7)	11 (5)	11 (3,6)	4 (2,1)	2 (1,6)	7 (3,8)	8 (3,6)
	TC	122 (30)	168 (39,4)	72 (27,7)	91 (38,6)	50 (34)	77 (40,5)	68 (30,9)	117 (38,6)	54 (28,9)	51 (41,5)	55 (30,1)	67 (29,9)
	TT	270 (66,3)	245 (57,5)	179 (68,8)	139 (58,9)	91 (61,9)	106 (55,8)	141 (64,1)	175 (57,8)	129 (69)	70 (56,9)	121 (66,1)	149 (66,5)
TC+TT	392 (96,3)	413 (96,9)	251 (96,5)	230 (97,5)	141 (95,9)	183 (96,3)	209 (95)	292 (96,4)	183 (97,9)	121 (98,4)	176 (96,2)	216 (96,4)	
Tolosa	N	278	66	174	11	104	55					177	101
	EAF (%)	39,9	36,4	39,1	31,8	41,4	37,3					40,1	39,6
	CC	106 (38,1)	29 (43,9)	66 (37,9)	6 (54,5)	40 (38,5)	23 (41,8)					68 (38,4)	38 (37,6)
	TC	122 (43,9)	26 (39,4)	80 (46)	3 (27,3)	42 (40,4)	23 (41,8)					76 (42,9)	46 (45,5)
	TT	50 (18)	11 (16,7)	28 (16,1)	2 (18,2)	22 (21,2)	9 (16,4)					33 (18,6)	17 (16,8)
TC+TT	172 (61,9)	37 (56,1)	108 (62,1)	5 (45,5)	64 (61,5)	32 (58,2)					109 (61,6)	63 (62,4)	
Valente	N	223	54	134	21	89	33	101	8	118	46	67	152
	EAF (%)	12,6	13,0	12,7	16,7	12,4	10,6	13,4	18,8	11,9	12,0	9,7	13,8
	CC	169 (75,8)	42 (77,8)	102 (76,1)	15 (71,4)	67 (75,3)	27 (81,8)	75 (74,3)	5 (62,5)	91 (77,1)	37 (80,4)	55 (82,1)	111 (73)
	TC	52 (23,3)	10 (18,5)	30 (22,4)	5 (23,8)	22 (24,7)	5 (15,2)	25 (24,8)	3 (37,5)	26 (22)	7 (15,2)	11 (16,4)	40 (26,3)
	TT	2 (0,9)	2 (3,7)	2 (1,5)	1 (4,8)	0 (0)	1 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (0,8)	2 (4,3)	1 (1,5)	1 (0,7)
TC+TT	54 (24,2)	12 (22,2)	32 (23,9)	6 (28,6)	22 (24,7)	6 (18,2)	26 (25,7)	3 (37,5)	27 (22,9)	9 (19,6)	12 (17,9)	41 (27)	

Investigateurs	rs4988235	Total		Hommes		Femmes		Age ≤ 67ans		Age > 67ans		Durée MP ≤ 7ans	Durée MP > 7 ans
		Cas (N=10198)	Témoins (N=8686)	Cas (N=6290)	Témoins (N=3915)	Cas (N=3908)	Témoins (N=4771)	Cas (N=3523)	Témoins (N=3734)	Cas (N=3878)	Témoins (N=3047)	Cas (N=4503)	Cas (N=4353)
Wirdefeldt	N	61	165	34	76	27	89	10	41	51	124	29	32
	EAF (%)	82,0	79,7	82,4	77,0	81,5	82,0	85,0	78,1	81,4	80,2	84,5	79,7
	CC	1 (1,6)	6 (3,6)	0 (0)	4 (5,3)	1 (3,7)	2 (2,2)	0 (0)	3 (7,3)	1 (2)	3 (2,4)	0 (0)	1 (3,1)
	TC	20 (32,8)	55 (33,3)	12 (35,3)	27 (35,5)	8 (29,6)	28 (31,5)	3 (30)	12 (29,3)	17 (33,3)	43 (34,7)	9 (31)	11 (34,4)
	TT	40 (65,6)	104 (63)	22 (64,7)	45 (59,2)	18 (66,7)	59 (66,3)	7 (70)	26 (63,4)	33 (64,7)	78 (62,9)	20 (69)	20 (62,5)
	TC+TT	60 (98,4)	159 (96,4)	34 (100)	72 (94,7)	26 (96,3)	87 (97,8)	10 (100)	38 (92,7)	50 (98)	121 (97,6)	29 (100)	31 (96,9)
Zimprich	N	500	182	315	73	185	109						
	EAF (%)	54,5	57,1	54,4	51,4	54,6	61,0						
	CC	114 (22,8)	35 (19,2)	77 (24,4)	17 (23,3)	37 (20)	18 (16,5)						
	TC	227 (45,4)	86 (47,3)	133 (42,2)	37 (50,7)	94 (50,8)	49 (45)						
	TT	159 (31,8)	61 (33,5)	105 (33,3)	19 (26)	54 (29,2)	42 (38,5)						
	TC+TT	386 (77,2)	147 (80,8)	238 (75,6)	56 (76,7)	148 (80)	91 (83,5)						

EAF, Fréquence de l'allèle étudié (allèle T ; *effect allele frequency*).

*En italique* : Etudes non incluses dans les analyses principales car elles comprennent ≤5 cas ou témoins porteurs des génotypes (TC+TT) ou (CC).

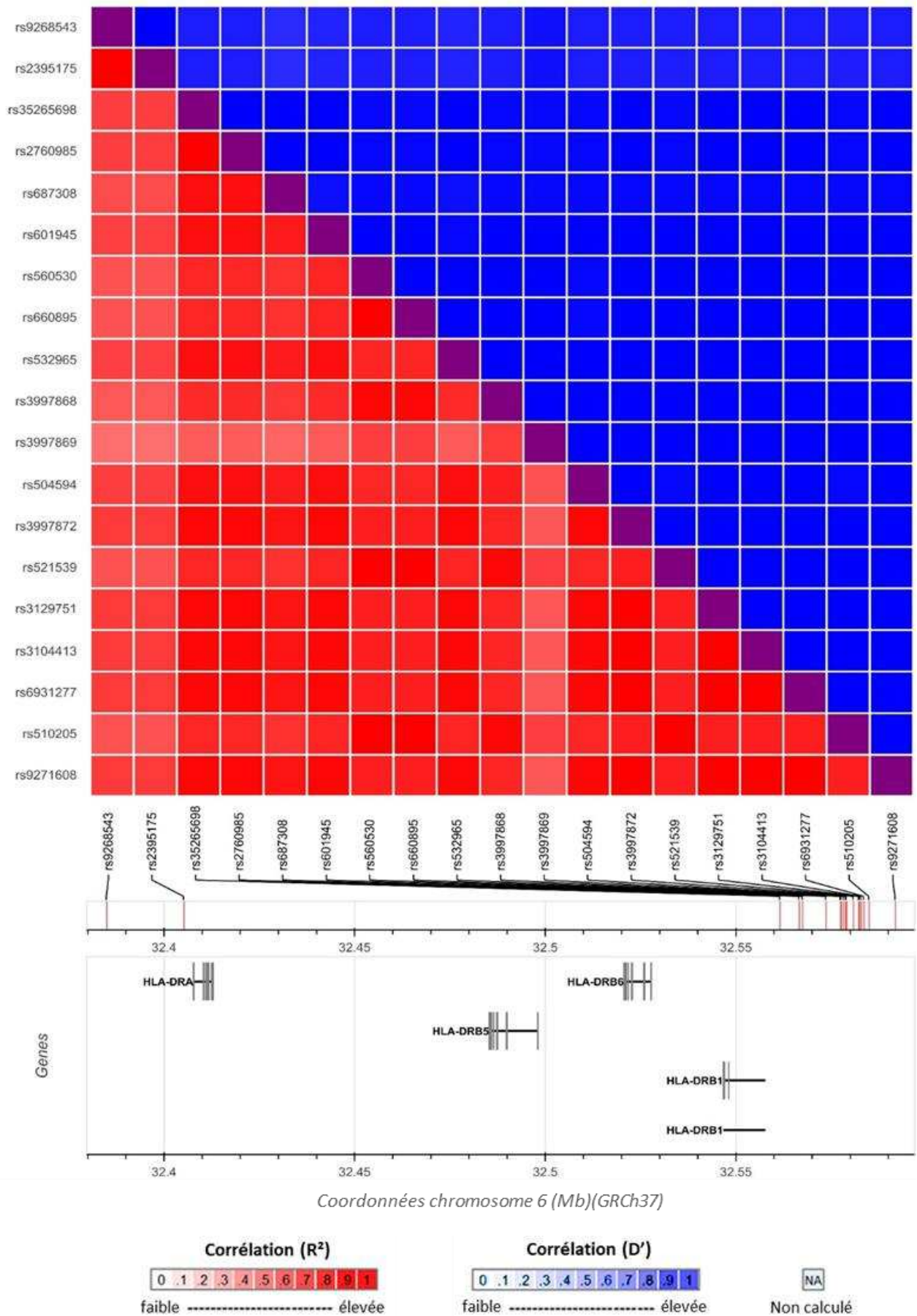
**Annexe 8 : Déséquilibre de liaison ( $R^2$ ) entre les SNPs de la région *HLA* associés à la maladie de Parkinson**

	rs9268543	rs2395175	rs35265698	rs2760985	rs687308	rs601945	rs560530	rs660895	rs532965	rs3997868	rs3997869	rs504594	rs3997872	rs521539	rs3129751	rs3104413	rs6931277	rs510205	rs9271608	
rs9268543	1,00																			
rs2395175	<b>1,00</b>	1,00																		
rs35265698	0,75	0,75	1,00																	
rs2760985	0,75	0,75	<b>1,00</b>	1,00																
rs687308	0,71	0,71	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	1,00															
rs601945	0,75	0,75	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,90</b>	1,00														
rs560530	0,68	0,68	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	<b>0,81</b>	<b>0,86</b>	1,00													
rs660895	0,68	0,68	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	<b>0,81</b>	<b>0,86</b>	<b>1,00</b>	1,00												
rs532965	0,75	0,75	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,90</b>	<b>0,95</b>	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	1,00											
rs3997868	0,66	0,66	<b>0,83</b>	<b>0,83</b>	0,79	<b>0,84</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>0,84</b>	1,00										
rs3997869	0,57	0,57	0,64	0,64	0,61	0,65	0,75	0,75	0,65	0,77	1,00									
rs504594	0,75	0,75	<b>0,95</b>	<b>0,95</b>	<b>0,90</b>	<b>0,95</b>	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	<b>0,95</b>	0,88	0,68	1,00								
rs3997872	0,78	0,78	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,97</b>	0,86	0,66	<b>0,97</b>	1,00							
rs521539	0,68	0,68	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	<b>0,81</b>	<b>0,86</b>	1,00	1,00	<b>0,86</b>	<b>0,98</b>	0,75	<b>0,86</b>	<b>0,88</b>	1,00						
rs3129751	0,78	0,78	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,97</b>	<b>0,86</b>	0,66	<b>0,97</b>	<b>1,00</b>	<b>0,88</b>	1,00					
rs3104413	0,78	0,78	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,97</b>	<b>0,86</b>	0,66	<b>0,97</b>	<b>1,00</b>	<b>0,88</b>	<b>1,00</b>	1,00				
rs6931277	0,78	0,78	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,97</b>	<b>0,86</b>	0,66	<b>0,97</b>	<b>1,00</b>	<b>0,88</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	1,00			
rs510205	0,68	0,68	<b>0,86</b>	<b>0,86</b>	<b>0,81</b>	<b>0,86</b>	1,00	1,00	<b>0,86</b>	<b>0,98</b>	0,75	<b>0,86</b>	<b>0,88</b>	1,00	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	1,00		
rs9271608	0,78	0,78	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92</b>	<b>0,97</b>	<b>0,88</b>	<b>0,88</b>	<b>0,97</b>	<b>0,86</b>	0,66	<b>0,97</b>	<b>1,00</b>	<b>0,88</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0,88</b>	1,00	

DL calculé à partir de l'application web LDlink (<https://ldlink.nci.nih.gov/>).

Les valeurs en **gras** sont  $\geq 0,80$ .

# Annexe 8 (suite)





## Annexe 9 : Association entre les allèles des gènes *HLA* de classe II et la maladie de Parkinson

Allèle	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DPB1*01:01</i>	26	854	1123	0,045	0,046	1,00 (0,91-1,11)	0,9476
<i>DPB1*02:01</i>	26	2371	3172	0,140	0,144	1,02 (0,96-1,09)	0,5384
<i>DPB1*03:01</i>	26	1652	2060	0,090	0,086	0,96 (0,89-1,03)	0,2739
<i>DPB1*04:01</i>	26	6173	8068	0,437	0,434	1,02 (0,96-1,08)	0,5726
<i>DPB1*04:02</i>	26	2125	2839	0,123	0,127	1,01 (0,95-1,08)	0,7215
<i>DPB1*05:01</i>	24	367	456	0,019	0,018	0,97 (0,83-1,12)	0,6769
<i>DPB1*09:01</i>	20	120	137	0,006	0,005	0,78 (0,60-1,01)	0,0784
<i>DPB1*10:01</i>	26	389	467	0,019	0,017	0,86 (0,74-1,00)	0,0784
<i>DPB1*11:01</i>	22	359	494	0,018	0,022	1,04 (0,90-1,21)	0,6060
<i>DPB1*13:01</i>	25	405	487	0,020	0,019	0,87 (0,75-1,01)	0,0784
<i>DPB1*14:01</i>	23	269	348	0,013	0,014	1,05 (0,88-1,24)	0,6082
<i>DPB1*15:01</i>	24	127	169	0,006	0,006	1,08 (0,85-1,39)	0,5232
<i>DPB1*16:01</i>	20	106	121	0,005	0,005	0,92 (0,69-1,21)	0,5342
<i>DPB1*17:01</i>	25	268	424	0,012	0,016	1,12 (0,95-1,32)	0,1757
<i>DPB1*19:01</i>	23	125	148	0,006	0,005	0,94 (0,73-1,22)	0,6551
<i>DPB1*104:01</i>	26	355	446	0,017	0,018	0,92 (0,79-1,08)	0,3068
<i>DQA1*01:01</i>	26	1782	2470	0,101	0,105	1,07 (1,00-1,15)	0,0784
<i>DQA1*01:02</i>	26	3364	4411	0,199	0,206	1,04 (0,98-1,11)	0,1828
<i>DQA1*01:03</i>	26	1363	1766	0,075	0,075	0,98 (0,90-1,06)	0,5738
<i>DQA1*01:04</i>	26	670	828	0,032	0,032	0,95 (0,85-1,06)	0,3621
<i>DQA1*01:05</i>	25	188	204	0,009	0,007	0,79 (0,64-0,98)	0,0683
<i>DQA1*02:01</i>	26	2158	3003	0,122	0,126	1,00 (0,94-1,07)	0,9013
<b><i>DQA1*03:01</i></b>	<b>26</b>	<b>1567</b>	<b>1774</b>	<b>0,089</b>	<b>0,076</b>	<b>0,86 (0,80-0,93)</b>	<b>0,0048</b>
<i>DQA1*03:02</i>	18	162	212	0,009	0,008	1,05 (0,85-1,31)	0,6428
<b><i>DQA1*03:03</i></b>	<b>25</b>	<b>924</b>	<b>1061</b>	<b>0,050</b>	<b>0,042</b>	<b>0,86 (0,78-0,95)</b>	<b>0,0117</b>
<i>DQA1*04:01</i>	26	556	713	0,028	0,027	1,02 (0,90-1,15)	0,7996
<i>DQA1*05:01</i>	26	1922	2580	0,107	0,109	1,02 (0,95-1,10)	0,5190
<i>DQA1*05:05</i>	26	2663	3660	0,158	0,165	1,05 (0,98-1,12)	0,1804
<i>DQB1:02:01</i>	26	1923	2583	0,106	0,109	1,02 (0,95-1,10)	0,5155
<i>DQB1:02:02</i>	26	1688	2317	0,093	0,095	0,98 (0,91-1,05)	0,5297
<i>DQB1:03:01</i>	26	3481	4574	0,208	0,206	0,98 (0,92-1,04)	0,5299
<b><i>DQB1:03:02</i></b>	<b>26</b>	<b>1642</b>	<b>1905</b>	<b>0,093</b>	<b>0,082</b>	<b>0,87 (0,81-0,94)</b>	<b>0,0048</b>
<i>DQB1:03:03</i>	26	681	976	0,036	0,038	1,09 (0,98-1,21)	0,1395
<i>DQB1:04:02</i>	26	585	756	0,030	0,029	1,01 (0,90-1,14)	0,8845
<i>DQB1:05:01</i>	26	1995	2716	0,113	0,116	1,04 (0,97-1,12)	0,2410
<i>DQB1:05:02</i>	24	582	781	0,029	0,032	1,08 (0,95-1,22)	0,2305
<i>DQB1:05:03</i>	26	679	838	0,032	0,033	0,95 (0,85-1,06)	0,3666
<i>DQB1:06:01</i>	21	137	198	0,007	0,008	1,05 (0,83-1,32)	0,6893
<i>DQB1:06:02</i>	26	2020	2652	0,109	0,116	1,03 (0,96-1,10)	0,4266
<i>DQB1:06:03</i>	26	1286	1660	0,070	0,069	0,98 (0,90-1,06)	0,6033
<i>DQB1:06:04</i>	26	678	897	0,035	0,036	1,06 (0,95-1,18)	0,3343
<i>DQB1:06:09</i>	21	178	207	0,009	0,008	0,90 (0,72-1,11)	0,3222
<i>DRB1*01:01</i>	26	1427	1948	0,083	0,087	1,08 (0,99-1,16)	0,0880
<i>DRB1*01:02</i>	26	251	389	0,012	0,016	1,03 (0,87-1,23)	0,7429
<i>DRB1*03:01</i>	26	1877	2524	0,113	0,115	1,02 (0,95-1,09)	0,6138
<b><i>DRB1*04:01</i></b>	<b>26</b>	<b>1210</b>	<b>1400</b>	<b>0,069</b>	<b>0,060</b>	<b>0,89 (0,81-0,97)</b>	<b>0,0271</b>
<i>DRB1*04:02</i>	24	163	193	0,008	0,008	0,78 (0,62-0,98)	0,0683
<b><i>DRB1*04:04</i></b>	<b>26</b>	<b>452</b>	<b>459</b>	<b>0,026</b>	<b>0,020</b>	<b>0,80 (0,70-0,93)</b>	<b>0,0117</b>
<i>DRB1*04:05</i>	20	98	172	0,005	0,007	1,22 (0,94-1,60)	0,1446
<i>DRB1*04:07</i>	22	126	121	0,007	0,004	0,73 (0,56-0,96)	0,0683
<i>DRB1*07:01</i>	26	2095	2923	0,128	0,132	1,00 (0,94-1,08)	0,9199
<i>DRB1*08:01</i>	25	497	636	0,028	0,026	1,01 (0,89-1,15)	0,8521

Allèle	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DRB1*09:01</i>	18	148	196	0,009	0,008	1,05 (0,84-1,33)	0,6476
<i>DRB1*10:01</i>	25	206	224	0,011	0,009	0,80 (0,65-0,98)	0,0683
<i>DRB1*11:01</i>	26	1374	1958	0,079	0,084	1,08 (1,00-1,18)	0,0784
<i>DRB1*11:04</i>	26	429	581	0,021	0,025	1,02 (0,89-1,17)	0,7840
<i>DRB1*12:01</i>	24	282	389	0,016	0,016	1,07 (0,91-1,27)	0,4016
<i>DRB1*13:01</i>	26	1181	1532	0,069	0,068	0,98 (0,90-1,07)	0,7056
<i>DRB1*13:02</i>	26	847	1070	0,049	0,047	0,99 (0,89-1,09)	0,7829
<i>DRB1*13:03</i>	25	190	265	0,010	0,011	0,97 (0,79-1,19)	0,7747
<i>DRB1*14:01</i>	26	641	803	0,033	0,034	0,96 (0,85-1,08)	0,4671
<i>DRB1*15:01</i>	26	2066	2764	0,124	0,132	1,04 (0,97-1,12)	0,2337
<i>DRB1*15:02</i>	21	132	191	0,007	0,008	1,06 (0,83-1,34)	0,6481
<i>DRB1*16:01</i>	24	457	620	0,023	0,027	1,09 (0,95-1,25)	0,2157
<i>DRB1*04</i>	26	2032	2329	0,127	0,109	0,84 (0,78-0,91)	<0,0001

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

## Annexe 10 : Déséquilibre de liaison entre les allèles des gènes *HLA* de classe II chez les témoins

Allèle	rs660895			rs35265698		
	<i>r</i>	<i>D'</i>	P-valeur	<i>r</i>	<i>D'</i>	P-valeur
<i>DPB1*01:01</i>	-0,0657	-0,3187	<0,0001	-0,0534	-0,2938	<0,0001
<i>DPB1*02:01</i>	-0,0227	-0,0604	0,03019	-0,0068	-0,0205	0,51649
<i>DPB1*03:01</i>	0,1179	0,1615	<0,0001	0,0815	0,1019	<0,0001
<i>DPB1*04:01</i>	0,0762	0,1071	<0,0001	0,0663	0,0927	<0,0001
<i>DPB1*04:02</i>	-0,0629	-0,1816	<0,0001	-0,0511	-0,1675	<0,0001
<i>DPB1*05:01</i>	-0,0065	-0,0490	0,53335	0,0031	0,0058	0,76912
<i>DPB1*09:01</i>	-0,0251	-0,3343	0,01660	-0,0252	-0,3814	0,01612
<i>DPB1*10:01</i>	-0,0342	-0,2504	0,00109	-0,0324	-0,2696	0,00195
<i>DPB1*11:01</i>	-0,0458	-0,3470	0,00001	-0,0390	-0,3354	0,00019
<i>DPB1*13:01</i>	-0,0324	-0,2314	0,00196	-0,0299	-0,2432	0,00421
<i>DPB1*14:01</i>	-0,0190	-0,1683	0,06873	-0,0191	-0,1913	0,06857
<i>DPB1*15:01</i>	0,0043	0,0119	0,68079	0,0058	0,0141	0,57888
<i>DPB1*16:01</i>	0,0123	0,0368	0,24155	0,0118	0,0312	0,25963
<i>DPB1*17:01</i>	-0,0313	-0,2763	0,00276	-0,0298	-0,2982	0,00445
<i>DPB1*19:01</i>	-0,0224	-0,2925	0,03242	-0,0217	-0,3213	0,03853
<i>DPB1*104:01</i>	-0,0140	-0,1070	0,18074	-0,0148	-0,1285	0,15680
<i>DQA1*01:01</i>	-0,1645	-0,5339	<0,0001	-0,1428	-0,5261	<0,0001
<i>DQA1*01:02</i>	-0,2280	-0,4954	<0,0001	-0,1962	-0,4840	<0,0001
<i>DQA1*01:03</i>	-0,1308	-0,4969	<0,0001	-0,1188	-0,5122	<0,0001
<i>DQA1*01:04</i>	-0,0896	-0,5029	<0,0001	-0,0825	-0,5261	<0,0001
<i>DQA1*01:05</i>	-0,0485	-0,5243	<0,0001	-0,0381	-0,4675	0,00024
<i>DQA1*02:01</i>	-0,1781	-0,5182	<0,0001	-0,1538	-0,5083	<0,0001
<b><i>DQA1*03:01</i></b>	<b>0,7046</b>	<b>0,9540</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,7873</b>	<b>0,9770</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>DQA1*03:02</i>	-0,0377	-0,4371	0,00027	-0,0379	-0,4985	0,00026
<b><i>DQA1*03:03</i></b>	<b>0,5167</b>	<b>0,8252</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,5906</b>	<b>0,9082</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>DQA1*04:01</i>	0,3998	0,6904	<0,0001	-0,0589	-0,4125	<0,0001
<i>DQA1*05:01</i>	-0,1643	-0,5128	<0,0001	-0,1421	-0,5035	<0,0001
<i>DQA1*05:05</i>	-0,2135	-0,5390	<0,0001	-0,1919	-0,5503	<0,0001
<i>DQB1*02:01</i>	-0,1638	-0,5100	<0,0001	-0,1411	-0,4989	<0,0001
<i>DQB1*02:02</i>	-0,1564	-0,5242	<0,0001	-0,1328	-0,5056	<0,0001
<i>DQB1*03:01</i>	0,0713	0,0777	<0,0001	0,1043	0,1270	<0,0001
<b><i>DQB1*03:02</i></b>	<b>0,7129</b>	<b>0,9576</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,7945</b>	<b>0,9740</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>DQB1*03:03</i>	-0,0751	-0,4154	<0,0001	-0,0688	-0,4325	<0,0001
<i>DQB1*04:02</i>	0,4011	0,6974	<0,0001	-0,0374	-0,2546	0,0003
<i>DQB1*05:01</i>	-0,1737	-0,5262	<0,0001	-0,1508	-0,5190	<0,0001
<i>DQB1*05:02</i>	-0,1135	-0,6742	<0,0001	-0,1005	-0,6780	<0,0001
<i>DQB1*05:03</i>	-0,0901	-0,5009	<0,0001	-0,0832	-0,5255	<0,0001
<i>DQB1*06:01</i>	-0,0579	-0,7304	<0,0001	-0,0537	-0,7686	<0,0001
<i>DQB1*06:02</i>	-0,1393	-0,4208	<0,0001	-0,1168	-0,4009	<0,0001
<i>DQB1*06:03</i>	-0,1207	-0,4716	<0,0001	-0,1092	-0,4848	<0,0001
<i>DQB1*06:04</i>	-0,0966	-0,5362	<0,0001	-0,0829	-0,5225	<0,0001
<i>DQB1*06:09</i>	-0,0529	-0,5844	<0,0001	-0,0481	-0,6036	<0,0001
<i>DRB1*01:01</i>	-0,1417	-0,5210	<0,0001	-0,1223	-0,5150	<0,0001
<i>DRB1*01:02</i>	-0,0663	-0,6135	<0,0001	-0,0584	-0,6190	<0,0001
<i>DRB1*03:01</i>	-0,1609	-0,5068	<0,0001	-0,1379	-0,4974	<0,0001
<b><i>DRB1*04:01</i></b>	<b>0,6736</b>	<b>0,9341</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,7698</b>	<b>0,9732</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>DRB1*04:02</i>	0,2343	0,5165	<0,0001	0,2658	0,5113	<0,0001
<b><i>DRB1*04:04</i></b>	<b>0,3850</b>	<b>0,6777</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,4412</b>	<b>0,7866</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<i>DRB1*04:05</i>	0,1706	0,4948	<0,0001	0,2008	0,5084	<0,0001
<i>DRB1*04:07</i>	0,1954	0,4975	<0,0001	0,2265	0,5033	<0,0001
<i>DRB1*07:01</i>	-0,1709	-0,5034	<0,0001	-0,1463	-0,4936	<0,0001
<i>DRB1*08:01</i>	0,4095	0,7167	<0,0001	-0,0541	-0,4052	<0,0001

Allèle	rs660895			rs35265698		
	<i>r</i>	<i>D'</i>	P-valeur	<i>r</i>	<i>D'</i>	P-valeur
<i>DRB1</i> *09:01	-0,0366	-0,4435	0,0007	-0,0364	-0,5059	0,00074
<i>DRB1</i> *10:01	-0,0535	-0,5519	<0,0001	-0,0432	-0,5100	0,00006
<i>DRB1</i> *11:01	-0,1548	-0,5917	<0,0001	-0,1445	-0,6324	<0,0001
<i>DRB1</i> *11:04	-0,0874	-0,6135	<0,0001	-0,0780	-0,6276	<0,0001
<i>DRB1</i> *12:01	-0,0528	-0,4614	<0,0001	-0,0467	-0,4680	<0,0001
<i>DRB1</i> *13:01	-0,1138	-0,4651	<0,0001	-0,1038	-0,4860	<0,0001
<i>DRB1</i> *13:02	-0,1126	-0,5553	<0,0001	-0,0951	-0,5376	<0,0001
<i>DRB1</i> *13:03	-0,0464	-0,4982	<0,0001	-0,0431	-0,5302	<0,0001
<i>DRB1</i> *14:01	-0,0913	-0,5243	<0,0001	-0,0836	-0,5499	<0,0001
<i>DRB1</i> *15:01	-0,1433	-0,4248	<0,0001	-0,1192	-0,4049	<0,0001
<i>DRB1</i> *15:02	-0,0613	-0,7908	<0,0001	-0,0558	-0,8240	<0,0001
<i>DRB1</i> *16:01	-0,1002	-0,6790	<0,0001	-0,0905	-0,7025	<0,0001
<b><i>DRB1</i>*04</b>	0,8444	0,9898	<0,0001	0,9656	0,9989	<0,0001

**Annexe 11 : Association entre les haplotypes *DRB1-DQB1* des gènes *HLA* de classe II et la maladie de Parkinson**

<i>DRB1-DQB1</i>	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
01:01-05:01	26	1263	1714	0,082	0,085	1,08 (0,99-1,17)	0,0844
01:02-05:01	26	235	358	0,013	0,017	1,05 (0,88-1,25)	0,5992
03:01-02:01	26	1781	2356	0,116	0,118	1,02 (0,95-1,10)	0,5443
<b>04:01-03:01</b>	<b>23</b>	<b>490</b>	<b>557</b>	<b>0,031</b>	<b>0,025</b>	<b>0,86 (0,75-0,98)</b>	<b>0,0275</b>
04:01-03:02	24	676	776	0,044	0,035	0,91 (0,81-1,02)	0,0952
<b>04:02-03:02</b>	<b>24</b>	<b>140</b>	<b>165</b>	<b>0,009</b>	<b>0,008</b>	<b>0,76 (0,60-0,96)</b>	<b>0,0187</b>
<b>04:04-03:02</b>	<b>26</b>	<b>423</b>	<b>426</b>	<b>0,027</b>	<b>0,020</b>	<b>0,81 (0,70-0,94)</b>	<b>0,0095</b>
<b>04:07-03:01</b>	<b>22</b>	<b>122</b>	<b>117</b>	<b>0,007</b>	<b>0,005</b>	<b>0,73 (0,56-0,96)</b>	<b>0,0241</b>
07:01-02:01	26	1511	2031	0,099	0,100	0,95 (0,88-1,03)	0,2210
07:01-03:03	26	471	701	0,029	0,033	1,10 (0,97-1,25)	0,1352
08:01-04:02	25	437	563	0,027	0,025	1,01 (0,89-1,16)	0,8319
09:01-03:03	18	128	172	0,008	0,008	1,03 (0,81-1,32)	0,7813
10:01-05:01	24	181	198	0,011	0,009	0,84 (0,68-1,04)	0,1110
11:01-03:01	26	1160	1656	0,076	0,079	1,06 (0,97-1,16)	0,1844
11:04-03:01	26	373	507	0,021	0,025	1,02 (0,88-1,17)	0,8045
12:01-03:01	24	242	342	0,015	0,016	1,13 (0,95-1,35)	0,1666
13:01-06:03	26	1026	1290	0,065	0,064	0,97 (0,88-1,06)	0,5277
13:02-06:04	26	592	778	0,037	0,038	1,06 (0,94-1,19)	0,3252
13:02-06:09	21	151	185	0,009	0,008	0,95 (0,76-1,19)	0,6599
13:03-03:01	25	176	237	0,010	0,011	0,96 (0,78-1,18)	0,6858
14:01-05:03	26	542	675	0,032	0,034	0,96 (0,85-1,09)	0,5425
15:01-06:02	26	1814	2414	0,114	0,123	1,04 (0,97-1,12)	0,2793
15:02-06:01	21	128	175	0,008	0,008	1,04 (0,82-1,32)	0,7723
16:01-05:02	24	377	521	0,021	0,026	1,09 (0,95-1,26)	0,2267

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

**Annexe 12 : Association entre les acides aminés des gènes *DRB1* et *DQB1* et la maladie de Parkinson**

Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DQB1</i> _-24_S	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DQB1</i> _-18_D	26	5258	6930	0,42923	0,43484	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1</i> _-18_G	26	6340	8326	0,56965	0,56425	0,97 (0,89-1,05)	0,4104
<i>DQB1</i> _-15_A	26	5039	6729	0,40975	0,41456	1,01 (0,94-1,07)	0,8788
<i>DQB1</i> _-15_V	26	6436	8427	0,58905	0,58449	1,05 (0,97-1,14)	0,3123
<i>DQB1</i> _-14_P	22	129	175	0,00776	0,00804	0,98 (0,77-1,25)	0,8625
<i>DQB1</i> _-7_A	26	7382	9736	0,78002	0,77598	1,13 (0,98-1,30)	0,1936
<i>DQB1</i> _-7_S	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _-6_I	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DQB1</i> _-6_M	26	7495	9842	0,81434	0,81046	0,99 (0,84-1,17)	0,9271
<i>DQB1</i> _-3_S	26	5258	6930	0,42923	0,43484	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1</i> _-3_T	26	6340	8326	0,56965	0,56425	0,97 (0,89-1,05)	0,4104
<i>DQB1</i> _-2_L	26	3318	4363	0,23786	0,24385	1,04 (0,97-1,11)	0,3109
<i>DQB1</i> _-2_P	26	6340	8326	0,56965	0,56425	0,97 (0,89-1,05)	0,4104
<i>DQB1</i> _-2_S	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DQB1</i> _-1_L	26	5258	6930	0,42923	0,43484	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1</i> _-1_V	26	6340	8326	0,56965	0,56425	0,97 (0,89-1,05)	0,4104
<i>DQB1</i> _6_P	22	129	175	0,00776	0,00804	0,98 (0,77-1,25)	0,8625
<i>DQB1</i> _12_F	26	2234	2959	0,14554	0,15435	1,05 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DQB1</i> _12_L	22	129	175	0,00776	0,00804	0,98 (0,77-1,25)	0,8625
<i>DQB1</i> _12_Y	26	7596	9947	0,84429	0,83585	0,85 (0,70-1,04)	0,2110
<i>DQB1</i> _16_A	26	2671	3526	0,18937	0,19111	0,98 (0,92-1,05)	0,5730
<i>DQB1</i> _16_G	26	7553	9884	0,81063	0,80889	0,96 (0,80-1,14)	0,6213
<i>DQB1</i> _17_L	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DQB1</i> _17_M	26	7499	9845	0,81555	0,81144	0,98 (0,84-1,16)	0,8496
<i>DQB1</i> _29_G	26	2966	3939	0,2155	0,21876	1,04 (0,97-1,11)	0,3178
<i>DQB1</i> _29_L	26	6473	8476	0,58913	0,58709	0,98 (0,90-1,07)	0,6400
<i>DQB1</i> _29_Y	26	2671	3526	0,18937	0,19111	0,98 (0,92-1,05)	0,5730
<i>DQB1</i> _31_S	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _31_T	26	7384	9738	0,78112	0,77691	1,13 (0,98-1,30)	0,1936
<i>DQB1</i> _33_H	26	3891	5114	0,29598	0,29835	1,03 (0,97-1,10)	0,3776
<i>DQB1</i> _33_S	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _33_Y	26	5695	7483	0,48193	0,47622	1,00 (0,93-1,07)	0,9800
<i>DQB1</i> _40_D	22	129	175	0,00776	0,00804	0,98 (0,77-1,25)	0,8625
<i>DQB1</i> _40_I	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _40_Y	26	7354	9693	0,77175	0,76701	1,11 (0,97-1,28)	0,2239
<i>DQB1</i> _41_A	26	6409	8411	0,58371	0,57617	1,01 (0,93-1,09)	0,8408
<i>DQB1</i> _41_V	26	5107	6851	0,41629	0,42383	1,04 (0,97-1,11)	0,3351
<i>DQB1</i> _48_E	26	2573	3392	0,1799	0,18104	0,98 (0,92-1,05)	0,5583
<i>DQB1</i> _48_G	26	7585	9925	0,8201	0,81896	0,93 (0,77-1,12)	0,4517
<i>DQB1</i> _49_E	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _49_V	26	7384	9738	0,78112	0,77691	1,13 (0,98-1,30)	0,1936
<i>DQB1</i> _50_F	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _50_Y	26	7384	9738	0,78112	0,77691	1,13 (0,98-1,30)	0,1936
<i>DQB1</i> _55_L	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _55_P	26	7384	9738	0,78112	0,77691	1,13 (0,98-1,30)	0,1936
<i>DQB1</i> _56_L	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
<i>DQB1</i> _56_Q	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1</i> _58_L	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
<i>DQB1</i> _58_P	26	4082	5269	0,30781	0,29948	0,95 (0,89-1,01)	0,1983
<i>DQB1</i> _58_R	26	5606	7362	0,46902	0,4745	1,06 (0,98-1,13)	0,2239
<i>DQB1</i> _59_L	26	472	615	0,0288	0,02814	1,02 (0,89-1,16)	0,7784
<i>DQB1</i> _59_P	26	7788	10221	0,9712	0,97186	0,97 (0,41-2,34)	0,9531

Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	Ftémoins	Fcas	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
DQB1_60_A	26	4112	5283	0,31144	0,30132	0,93 (0,88-1,00)	0,1752
DQB1_60_D	26	5767	7638	0,486	0,49183	1,03 (0,96-1,11)	0,4016
DQB1_60_S	25	475	646	0,02628	0,03304	1,08 (0,95-1,24)	0,3123
DQB1_60_V	26	2356	3158	0,16506	0,16795	1,05 (0,98-1,12)	0,2668
DQB1_69_D	26	3569	4785	0,26065	0,26401	1,00 (0,94-1,07)	0,8879
DQB1_69_E	26	7238	9524	0,73935	0,73599	1,07 (0,95-1,21)	0,3178
DQB1_70_I	26	3569	4785	0,26065	0,26401	1,00 (0,94-1,07)	0,8879
DQB1_70_V	26	7238	9524	0,73935	0,73599	1,07 (0,95-1,21)	0,3178
DQB1_73_E	26	493	636	0,03004	0,02905	1,00 (0,88-1,14)	0,9657
DQB1_73_G	26	4806	6343	0,37805	0,38469	1,05 (0,99-1,12)	0,2079
DQB1_73_R	26	6492	8491	0,58969	0,58452	0,96 (0,88-1,04)	0,3351
DQB1_74_A	26	2552	3424	0,18332	0,18777	1,05 (0,98-1,12)	0,2590
DQB1_74_D	26	493	636	0,03004	0,02905	1,00 (0,88-1,14)	0,9657
DQB1_74_K	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
DQB1_74_T	26	6288	8214	0,56231	0,55551	0,98 (0,91-1,06)	0,6665
DQB1_77_A	26	3083	4172	0,21888	0,22309	1,01 (0,95-1,08)	0,7087
DQB1_77_E	26	6288	8214	0,56231	0,55551	0,98 (0,91-1,06)	0,6665
DQB1_77_S	26	2966	3939	0,2155	0,21876	1,04 (0,97-1,11)	0,3178
DQB1_78_L	26	6288	8214	0,56231	0,55551	0,98 (0,91-1,06)	0,6665
DQB1_78_V	26	5337	7110	0,43769	0,44449	1,03 (0,96-1,10)	0,4730
DQB1_80_R	26	5039	6751	0,40676	0,41414	1,03 (0,97-1,11)	0,3351
DQB1_80_T	26	6471	8486	0,59324	0,58586	1,00 (0,92-1,09)	0,9158
DQB1_87_E	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
DQB1_87_Q	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_88_L	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_88_V	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
DQB1_89_A	26	4901	6474	0,38796	0,39513	1,05 (0,99-1,12)	0,2128
DQB1_89_E	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_89_G	26	748	957	0,04722	0,04691	1,02 (0,92-1,14)	0,6791
DQB1_90_F	26	2854	3754	0,19666	0,20393	1,03 (0,96-1,10)	0,4271
DQB1_90_L	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_90_Y	26	3180	4213	0,23516	0,23855	1,04 (0,98-1,11)	0,2883
DQB1_92_G	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
DQB1_92_T	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_93_I	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
DQB1_93_T	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_119_I	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
DQB1_119_V	26	7499	9845	0,81555	0,81144	0,98 (0,84-1,16)	0,8496
DQB1_128_A	26	6292	8261	0,56198	0,55566	0,97 (0,89-1,05)	0,4118
DQB1_128_G	26	3424	4495	0,24786	0,25365	1,03 (0,97-1,10)	0,3351
DQB1_128_S	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
DQB1_129_H	25	475	646	0,02628	0,03304	1,08 (0,95-1,24)	0,3123
DQB1_129_Q	25	7778	10212	0,97372	0,96696	0,84 (0,45-1,58)	0,5909
DQB1_133_Q	26	748	957	0,04722	0,04691	1,02 (0,92-1,14)	0,6791
DQB1_133_R	26	7780	10205	0,95278	0,95309	0,68 (0,36-1,28)	0,2995
DQB1_143_A	26	6922	9153	0,66118	0,67044	1,07 (0,97-1,18)	0,2883
DQB1_143_T	26	4386	5711	0,33882	0,32956	0,96 (0,91-1,03)	0,3123
DQB1_170_H	26	2671	3526	0,18937	0,19111	0,98 (0,92-1,05)	0,5730
DQB1_170_R	26	7553	9884	0,81063	0,80889	0,96 (0,80-1,14)	0,6213
DQB1_185_N	26	4386	5711	0,33882	0,32956	0,96 (0,91-1,03)	0,3123
DQB1_185_S	26	6922	9153	0,66118	0,67044	1,07 (0,97-1,18)	0,2883
DQB1_188_I	26	2241	2836	0,15855	0,14634	0,96 (0,89-1,03)	0,2924
DQB1_188_T	26	7562	9982	0,84145	0,85366	1,17 (0,96-1,42)	0,2079
DQB1_200_N	22	129	175	0,00776	0,00804	0,98 (0,77-1,25)	0,8625
DQB1_206_I	26	6340	8326	0,56965	0,56425	0,97 (0,89-1,05)	0,4104
DQB1_206_V	26	5258	6930	0,42923	0,43484	1,06 (0,99-1,14)	0,1905

Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	Ftémoins	Fcas	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
<i>DQB1_223_H</i>	26	6284	8253	0,56085	0,55477	0,97 (0,89-1,05)	0,4328
<i>DQB1_223_R</i>	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1_224_H</i>	26	6284	8253	0,56085	0,55477	0,97 (0,89-1,05)	0,4328
<i>DQB1_224_Q</i>	26	5332	7032	0,43802	0,44434	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
<i>DQB1_227_Q</i>	26	7495	9842	0,81434	0,81046	0,99 (0,84-1,17)	0,9271
<i>DQB1_227_R</i>	26	2571	3439	0,18445	0,18856	1,04 (0,98-1,12)	0,2883
<i>DRB1_25_K</i>	26	6176	8075	0,54536	0,54293	0,97 (0,90-1,05)	0,4407
<i>DRB1_25_R</i>	26	5447	7169	0,4544	0,45707	1,00 (0,94-1,08)	0,8953
<i>DRB1_24_F</i>	26	1892	2159	0,12822	0,11073	0,84 (0,78-0,91)	0,0001
<i>DRB1_24_L</i>	26	7637	10087	0,87147	0,88927	1,30 (1,02-1,65)	0,1654
<i>DRB1_17_A</i>	26	7203	9443	0,72693	0,71508	0,94 (0,84-1,06)	0,3351
<i>DRB1_17_T</i>	26	3667	4995	0,27289	0,28492	1,10 (1,03-1,17)	0,0310
<i>DRB1_16_A</i>	26	6176	8075	0,54536	0,54293	0,97 (0,90-1,05)	0,4407
<i>DRB1_16_V</i>	26	5447	7169	0,4544	0,45707	1,00 (0,94-1,08)	0,8953
<i>DRB1_1_A</i>	26	7645	10031	0,86711	0,85651	0,88 (0,70-1,10)	0,3123
<i>DRB1_1_S</i>	26	2012	2721	0,13259	0,14349	1,07 (0,99-1,15)	0,1905
<i>DRB1_4_Q</i>	26	2064	2827	0,13872	0,14216	1,00 (0,93-1,07)	0,8953
<i>DRB1_4_R</i>	26	7648	10019	0,86128	0,85784	0,96 (0,77-1,20)	0,7401
<i>DRB1_9_E</i>	26	6458	8354	0,585	0,56881	0,93 (0,85-1,01)	0,1905
<i>DRB1_9_W</i>	26	5054	6846	0,40698	0,42315	1,08 (1,01-1,15)	0,1654
<i>DRB1_10_E</i>	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
<i>DRB1_10_Q</i>	26	6176	8075	0,54536	0,54293	0,97 (0,90-1,05)	0,4407
<i>DRB1_10_Y</i>	26	5344	7071	0,44161	0,44633	1,03 (0,96-1,10)	0,4708
<i>DRB1_11_G</i>	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
<i>DRB1_11_L</i>	26	1566	2150	0,10561	0,11066	1,06 (0,98-1,15)	0,2329
<i>DRB1_11_P</i>	26	2364	3215	0,16302	0,17413	1,08 (1,01-1,16)	0,1353
<i>DRB1_11_S</i>	26	5344	7071	0,44161	0,44633	1,03 (0,96-1,10)	0,4708
<i>DRB1_11_V</i>	26	2051	2338	0,14147	0,12138	0,84 (0,78-0,90)	0,0001
<i>DRB1_12_K</i>	26	6256	8177	0,55839	0,55367	0,97 (0,90-1,05)	0,4419
<i>DRB1_12_T</i>	26	5344	7071	0,44161	0,44633	1,03 (0,96-1,10)	0,4708
<i>DRB1_13_F</i>	26	1834	2490	0,1257	0,12876	1,05 (0,98-1,13)	0,2883
<i>DRB1_13_G</i>	26	741	995	0,04719	0,04769	1,04 (0,93-1,16)	0,4687
<i>DRB1_13_H</i>	26	1892	2159	0,12822	0,11073	0,84 (0,78-0,91)	0,0001
<i>DRB1_13_R</i>	26	2364	3215	0,16302	0,17413	1,08 (1,01-1,16)	0,1353
<i>DRB1_13_S</i>	26	4888	6496	0,39175	0,39633	1,03 (0,97-1,10)	0,3708
<i>DRB1_13_Y</i>	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
<i>DRB1_14_E</i>	26	7665	10041	0,8688	0,866	0,95 (0,75-1,21)	0,6871
<i>DRB1_14_K</i>	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
<i>DRB1_16_H</i>	26	7771	10203	0,95281	0,95231	1,05 (0,61-1,82)	0,8550
<i>DRB1_16_Y</i>	26	741	995	0,04719	0,04769	1,04 (0,93-1,16)	0,4687
<i>DRB1_25_Q</i>	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
<i>DRB1_25_R</i>	26	7665	10041	0,8688	0,866	0,95 (0,75-1,21)	0,6871
<i>DRB1_26_F</i>	26	7248	9501	0,73729	0,73434	0,93 (0,83-1,05)	0,3148
<i>DRB1_26_L</i>	26	1935	2648	0,13363	0,1375	1,06 (0,99-1,14)	0,2058
<i>DRB1_26_Y</i>	26	1897	2516	0,12468	0,12671	1,02 (0,95-1,10)	0,5174
<i>DRB1_28_D</i>	26	7159	9395	0,72394	0,718	1,05 (0,94-1,18)	0,3833
<i>DRB1_28_E</i>	26	3582	4905	0,26839	0,27394	1,04 (0,98-1,11)	0,2883
<i>DRB1_30_C</i>	26	1566	2150	0,10561	0,11066	1,06 (0,98-1,15)	0,2329
<i>DRB1_30_H</i>	24	243	343	0,01495	0,01566	1,09 (0,91-1,31)	0,3360
<i>DRB1_30_L</i>	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
<i>DRB1_30_R</i>	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
<i>DRB1_30_Y</i>	26	7159	9395	0,7241	0,718	1,05 (0,94-1,18)	0,3833
<i>DRB1_31_F</i>	26	7649	10066	0,8743	0,87124	1,15 (0,91-1,45)	0,3123
<i>DRB1_31_I</i>	26	1679	2307	0,11385	0,11818	1,07 (0,99-1,15)	0,1936
<i>DRB1_31_V</i>	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905



Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	Ftémoins	Fcas	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
DRB1_32_H	26	4021	5201	0,30255	0,29782	0,99 (0,93-1,05)	0,7066
DRB1_32_Y	26	7073	9328	0,69745	0,70218	1,01 (0,91-1,13)	0,8236
DRB1_33_H	26	1892	2159	0,12822	0,11073	0,84 (0,78-0,91)	0,0001
DRB1_33_N	26	7637	10087	0,87178	0,88927	1,30 (1,02-1,65)	0,1654
DRB1_37_F	26	2420	3262	0,16691	0,1684	0,98 (0,92-1,05)	0,6013
DRB1_37_L	24	243	343	0,01495	0,01566	1,09 (0,91-1,31)	0,3360
DRB1_37_N	26	3378	4426	0,24392	0,24216	1,02 (0,95-1,08)	0,6255
DRB1_37_S	26	3669	5001	0,27301	0,28545	1,10 (1,03-1,17)	0,0310
DRB1_37_Y	26	3906	4977	0,29357	0,2794	0,93 (0,87-0,99)	0,1547
DRB1_38_A	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
DRB1_38_L	24	243	343	0,01495	0,01566	1,09 (0,91-1,31)	0,3360
DRB1_38_V	26	7789	10229	0,97411	0,97414	1,17 (0,41-3,31)	0,7649
DRB1_40_F	24	7796	10235	0,98893	0,9914	0,83 (0,06-11,11)	0,8874
DRB1_40_Y	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
DRB1_47_F	26	5830	7750	0,49904	0,51225	1,07 (0,99-1,15)	0,1905
DRB1_47_Y	26	5831	7550	0,50096	0,48775	0,92 (0,86-0,99)	0,1551
DRB1_57_A	26	547	677	0,03212	0,03323	0,95 (0,84-1,08)	0,4158
DRB1_57_D	26	7317	9608	0,7608	0,75547	1,07 (0,94-1,22)	0,3351
DRB1_57_S	26	728	994	0,04542	0,04782	1,02 (0,92-1,14)	0,6586
DRB1_57_V	26	2260	3116	0,15546	0,1605	1,02 (0,95-1,09)	0,6653
DRB1_58_A	26	7719	10103	0,89323	0,88733	0,76 (0,56-1,02)	0,1905
DRB1_58_E	26	1549	2164	0,10677	0,11267	1,05 (0,97-1,14)	0,3109
DRB1_60_H	26	547	677	0,03212	0,03323	0,95 (0,84-1,08)	0,4158
DRB1_60_S	26	2260	3116	0,15546	0,1605	1,02 (0,95-1,09)	0,6653
DRB1_60_Y	26	7497	9838	0,80888	0,80482	1,05 (0,89-1,23)	0,5727
DRB1_67_F	26	2339	3222	0,16831	0,17801	1,07 (0,99-1,14)	0,1905
DRB1_67_I	26	5322	7102	0,43777	0,44399	1,02 (0,96-1,10)	0,5038
DRB1_67_L	26	4946	6250	0,39244	0,37525	0,92 (0,86-0,98)	0,1353
DRB1_70_D	26	5485	7288	0,4708	0,47215	0,99 (0,92-1,06)	0,8207
DRB1_70_Q	26	5675	7339	0,47275	0,47453	0,97 (0,90-1,04)	0,3503
DRB1_70_R	26	839	1027	0,05202	0,05084	0,94 (0,85-1,04)	0,2924
DRB1_71_A	26	2012	2721	0,13259	0,14349	1,07 (0,99-1,15)	0,1905
DRB1_71_E	26	1961	2504	0,13495	0,13005	0,97 (0,90-1,04)	0,3776
DRB1_71_K	26	2912	3698	0,20031	0,19313	0,96 (0,90-1,03)	0,3178
DRB1_71_R	26	5882	7847	0,52693	0,52847	1,02 (0,95-1,10)	0,5396
DRB1_73_A	26	7294	9589	0,74914	0,74465	1,07 (0,94-1,22)	0,3178
DRB1_73_G	26	3474	4732	0,25086	0,25535	1,03 (0,96-1,09)	0,4103
DRB1_74_A	26	6868	9050	0,6612	0,66001	1,07 (0,97-1,18)	0,2578
DRB1_74_E	26	835	1011	0,05155	0,04971	0,93 (0,84-1,03)	0,2492
DRB1_74_L	26	506	666	0,03091	0,03055	1,02 (0,90-1,16)	0,7749
DRB1_74_Q	26	1951	2675	0,1312	0,134	0,99 (0,92-1,06)	0,7631
DRB1_74_R	26	1788	2365	0,11756	0,11887	1,02 (0,94-1,10)	0,6413
DRB1_77_N	26	1788	2365	0,11756	0,11887	1,02 (0,94-1,10)	0,6413
DRB1_77_T	26	7691	10093	0,88244	0,88113	0,97 (0,74-1,27)	0,8290
DRB1_78_V	26	2064	2827	0,13872	0,14216	1,00 (0,93-1,07)	0,8953
DRB1_78_Y	26	7648	10019	0,86128	0,85784	0,96 (0,77-1,20)	0,7401
DRB1_85_A	26	470	695	0,03046	0,03432	1,08 (0,95-1,23)	0,3123
DRB1_85_V	26	7779	10223	0,96954	0,96568	1,97 (0,94-4,15)	0,1905
DRB1_86_G	26	6165	8083	0,53941	0,53934	0,98 (0,91-1,06)	0,5668
DRB1_86_V	26	5533	7181	0,46059	0,46066	0,97 (0,91-1,04)	0,4641
DRB1_96_E	26	1566	2150	0,10561	0,11066	1,06 (0,98-1,15)	0,2329
DRB1_96_H	26	6405	8561	0,58482	0,5907	1,06 (0,97-1,15)	0,2883
DRB1_96_Q	26	2519	3378	0,1759	0,1845	1,06 (0,99-1,14)	0,1905
DRB1_96_Y	26	1892	2159	0,12822	0,11073	0,84 (0,78-0,91)	0,0001
DRB1_98_E	26	3667	4613	0,27141	0,25465	0,89 (0,84-0,95)	0,0070
DRB1_98_K	26	7199	9496	0,72859	0,74535	1,10 (0,98-1,24)	0,2079

Acide aminé	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	FDR q-valeur
DRB1_104_A	26	3667	4613	0,27141	0,25465	0,89 (0,84-0,95)	0,0070
DRB1_104_S	26	7199	9496	0,72859	0,74535	1,10 (0,98-1,24)	0,2079
DRB1_112_H	26	7788	10216	0,96788	0,96677	0,49 (0,21-1,12)	0,1936
DRB1_112_Y	26	547	677	0,03212	0,03323	0,95 (0,84-1,08)	0,4158
DRB1_120_N	26	2051	2338	0,14147	0,12138	0,84 (0,78-0,90)	0,0001
DRB1_120_S	26	7613	10066	0,85853	0,87862	1,34 (1,07-1,67)	0,1125
DRB1_133_L	26	2364	3215	0,16302	0,17413	1,08 (1,01-1,16)	0,1353
DRB1_133_R	26	7569	9950	0,83698	0,82587	0,96 (0,80-1,16)	0,6972
DRB1_140_A	26	5135	6951	0,415	0,43119	1,08 (1,01-1,15)	0,1551
DRB1_140_T	26	6458	8354	0,585	0,56881	0,93 (0,85-1,01)	0,1905
DRB1_142_M	26	2364	3215	0,16302	0,17413	1,08 (1,01-1,16)	0,1353
DRB1_142_V	26	7569	9950	0,83698	0,82587	0,96 (0,80-1,16)	0,6972
DRB1_149_H	26	5344	7071	0,44161	0,44633	1,03 (0,96-1,10)	0,4708
DRB1_149_Q	26	6256	8177	0,55839	0,55367	0,97 (0,90-1,05)	0,4419
DRB1_166_Q	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
DRB1_166_R	24	7796	10235	0,98893	0,9914	0,83 (0,06-11,11)	0,8874
DRB1_180_L	26	1892	2159	0,12822	0,11073	0,84 (0,78-0,91)	0,0001
DRB1_180_V	26	7637	10087	0,87178	0,88927	1,30 (1,02-1,65)	0,1654
DRB1_181_M	26	2219	2997	0,15109	0,15297	0,98 (0,91-1,05)	0,5768
DRB1_181_T	26	7620	9989	0,84891	0,84703	1,02 (0,83-1,25)	0,8589
DRB1_189_R	26	7784	10220	0,96909	0,96945	1,26 (0,58-2,76)	0,5558
DRB1_189_S	26	506	666	0,03091	0,03055	1,02 (0,90-1,16)	0,7749
DRB1_231_P	24	182	198	0,01107	0,0086	0,81 (0,65-1,01)	0,1905
DRB1_231_Q	24	7796	10235	0,98893	0,9914	0,83 (0,06-11,11)	0,8874
DRB1_233_R	26	5055	6697	0,40863	0,41446	1,02 (0,96-1,09)	0,4873
DRB1_233_T	26	6486	8486	0,59137	0,58554	0,97 (0,89-1,06)	0,4827

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les cas.

**Annexe 13 : Corrélation de Spearman entre les acides aminés associés à la maladie de Parkinson chez les témoins**

	<i>DRB1</i> _-24_F	<i>DRB1</i> _-17_T	<i>DRB1</i> _11_V	<i>DRB1</i> _13_H	<i>DRB1</i> _33_H	<i>DRB1</i> _37_S	<i>DRB1</i> _96_Y	<i>DRB1</i> _98_E	<i>DRB1</i> _104_A	<i>DRB1</i> _120_N	<i>DRB1</i> _180_L
<i>DRB1</i> _-24_F	1,00										
<i>DRB1</i> _-17_T	-0,24	1,00									
<i>DRB1</i> _11_V	0,96	-0,25	1,00								
<i>DRB1</i> _13_H	1,00	-0,24	0,96	1,00							
<i>DRB1</i> _33_H	1,00	-0,24	0,96	1,00	1,00						
<i>DRB1</i> _37_S	-0,24	1,00	-0,25	-0,24	-0,24	1,00					
<i>DRB1</i> _96_Y	1,00	-0,24	0,96	1,00	1,00	-0,24	1,00				
<i>DRB1</i> _98_E	0,63	-0,37	0,59	0,63	0,63	-0,37	0,63	1,00			
<i>DRB1</i> _104_A	0,63	-0,37	0,59	0,63	0,63	-0,37	0,63	1,00	1,00		
<i>DRB1</i> _120_N	0,96	-0,25	1,00	0,96	0,96	-0,25	0,96	0,59	0,59	1,00	
<i>DRB1</i> _180_L	1,00	-0,24	0,96	1,00	1,00	-0,24	1,00	0,63	0,63	0,96	1,00

Bleu foncé, ≥0,9 ; bleu clair, 0,50-0,89 ; jaune clair, -0,50-0,00.

**Annexe 14 : Effets indépendants et effets joints des acides aminés V11 et H13 du gène *HLA-DRB1***

<i>DRB1</i> _11_V	<i>DRB1</i> _13_H	Témoins	Cas	OR (IC 95%)	P-valeur
Non	Non	5746	7899	1,00 (ref.)	--
Oui	Non	159	179	0,82 (0,65-1,03)	0,0886
Non	Oui	0	0	--	--
Oui	Oui	1892	2159	0,84 (0,78-0,90)	<0,001

OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance.

**Annexe 15 : Allèles du gène *HLA-DRB1* observés dans Courage-PD, leur association avec la maladie de Parkinson, et la présence de l'EP et de la V11**

Allèle	N études	N témoins +	N cas +	F <sub>témoins</sub>	F <sub>cas</sub>	OR (IC 95%)	P-valeur	EP	V11
<b>DRB1*01:01</b>	26	1427	1948	<b>0,0832</b>	<b>0,0867</b>	<b>1,08 (0,99-1,16)</b>	<b>0,0747</b>	1	
<b>DRB1*01:02</b>	26	251	389	<b>0,0124</b>	<b>0,0159</b>	<b>1,03 (0,87-1,23)</b>	<b>0,7429</b>	1	
<i>DRB1*01:03</i>	17	74	97	0,0042	0,0044	0,97 (0,70-1,33)	0,8359		
<i>DRB1*03:01</i>	26	1877	2524	0,1129	0,1152	1,02 (0,95-1,09)	0,6138		
<i>DRB1*03:02</i>	2	2	2	0,0068	0,0018	0,35 (0,04-2,84)	0,3243		
<b>DRB1*04:01</b>	26	1210	1400	<b>0,0687</b>	<b>0,0595</b>	<b>0,89 (0,81-0,97)</b>	<b>0,0077</b>	1	1
<b>DRB1*04:02</b>	24	163	193	<b>0,0083</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,78 (0,62-0,98)</b>	<b>0,0301</b>		1
<b>DRB1*04:03</b>	18	51	50	<b>0,0023</b>	<b>0,0020</b>	<b>0,77 (0,51-1,16)</b>	<b>0,2129</b>		1
<b>DRB1*04:04</b>	26	452	459	<b>0,0262</b>	<b>0,0202</b>	<b>0,80 (0,07-0,93)</b>	<b>0,0025</b>	1	1
<b>DRB1*04:05</b>	20	98	172	<b>0,0051</b>	<b>0,0070</b>	<b>1,22 (0,94-1,60)</b>	<b>0,1392</b>	1	1
<b>DRB1*04:06</b>	2	2	5	<b>0,0005</b>	<b>0,0013</b>	<b>1,88 (0,31-11,43)</b>	<b>0,4933</b>		1
<b>DRB1*04:07</b>	22	126	121	<b>0,0067</b>	<b>0,0043</b>	<b>0,73 (0,56-0,96)</b>	<b>0,0234</b>		1
<b>DRB1*04:08</b>	9	12	10	<b>0,0009</b>	<b>0,0011</b>	<b>0,57 (0,24-1,38)</b>	<b>0,2162</b>	1	1
<i>DRB1*07:01</i>	26	2095	2923	0,1282	0,1322	1,00 (0,94-1,08)	0,9199		
<i>DRB1*08:01</i>	25	497	636	0,0278	0,0256	1,01 (0,89-1,15)	0,8521		
<i>DRB1*08:02</i>	5	8	8	0,0007	0,0005	1,00 (0,35-2,83)	0,9968		
<i>DRB1*08:03</i>	16	41	47	0,0023	0,0022	0,83 (0,53-1,31)	0,4253		
<i>DRB1*08:04</i>	14	24	47	0,0014	0,0022	1,41 (0,84-2,39)	0,1950		
<i>DRB1*08:10</i>	3	4	4	0,0007	0,0004	0,57 (0,13-2,46)	0,4524		
<i>DRB1*09:01</i>	18	148	196	0,0088	0,0079	1,05 (0,84-1,33)	0,6476		
<b>DRB1*10:01</b>	25	206	224	<b>0,0107</b>	<b>0,0089</b>	<b>0,80 (0,65-0,98)</b>	<b>0,0348</b>	1	1
<i>DRB1*11:01</i>	26	1374	1958	0,0790	0,0838	1,08 (1,00-1,18)	0,0517		
<i>DRB1*11:02</i>	12	50	72	0,0034	0,0030	0,90 (0,61-1,33)	0,5946		
<i>DRB1*11:03</i>	3	8	8	0,0026	0,0006	0,66 (0,24-1,82)	0,4202		
<i>DRB1*11:04</i>	26	429	581	0,0212	0,0247	1,02 (0,89-1,17)	0,7840		
<i>DRB1*12:01</i>	24	282	389	0,0158	0,0162	1,07 (0,91-1,27)	0,4016		
<i>DRB1*13:01</i>	26	1181	1532	0,0692	0,0682	0,98 (0,90-1,07)	0,7056		
<i>DRB1*13:02</i>	26	847	1070	0,0487	0,0470	0,99 (0,89-1,09)	0,7829		
<i>DRB1*13:03</i>	25	190	265	0,0096	0,0111	0,97 (0,79-1,19)	0,7747		
<i>DRB1*14:01</i>	26	641	803	0,0333	0,0343	0,96 (0,85-1,08)	0,4671		
<i>DRB1*15:01</i>	26	2066	2764	0,1238	0,1315	1,04 (0,97-1,12)	0,2337		
<i>DRB1*15:02</i>	21	132	191	0,0072	0,0079	1,06 (0,83-1,34)	0,6481		
<i>DRB1*16:01</i>	24	457	620	0,0228	0,0272	1,09 (0,95-1,25)	0,2157		
<i>DRB1*16:02</i>	13	45	39	0,0031	0,002	0,69 (0,44-1,09)	0,1102		

OR, *odds ratio* ; IC, intervalle de confiance ; EP, épitope partagé ; V11, valine en position 11.

Tous les allèles *HLA-DRB1* observés dans Courage-PD sont présentés, indépendamment de leur fréquence.

Les allèles en **gras** sont ceux qui portent l'EP ou la V11.

F<sub>témoins</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez les témoins ; F<sub>cas</sub>, fréquence poolée de l'allèle alternatif chez



**Titre : Randomisation mendélienne et interactions gène-environnement dans la maladie de Parkinson**

**Mots clés :** Epidémiologie, maladie de Parkinson, Randomisation mendélienne, interactions gène-environnement, facteurs environnementaux, *HLA*

**Résumé :** Les études épidémiologiques sur le rôle de facteurs environnementaux dans la maladie de Parkinson (MP) ont mis en évidence plusieurs associations, mais leur causalité est encore discutée, en particulier en raison d'un biais potentiel de causalité inverse lié à la longue phase prodromale de la MP. Notre travail a pour objectif d'apporter des arguments en faveur du rôle causal de différentes expositions (tabagisme, consommation d'alcool, de café et de produits laitiers, indice de masse corporelle [IMC]) dans la MP au travers d'analyses de randomisation mendélienne (RM) à deux échantillons dans le consortium international Courage-PD. Nos résultats sont en faveur d'une association causale inverse pour la consommation de tabac et l'IMC et positive pour la consommation de produits laitiers, avec une relation bidirectionnelle pour l'IMC. Ces associations ne sont pas expliquées par la causalité

inverse ni par un biais de survie ou d'incidence-prévalence. Aucune association n'a été mise en évidence pour la consommation d'alcool et de café, mais ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison d'une puissance statistique limitée pour ces expositions. Enfin, nous avons montré une interaction significative entre le tabagisme et le gène *HLA-DRB1*, et plus particulièrement une valine en position 11, apportant une preuve supplémentaire quant au rôle du tabac. Ce travail souligne l'intérêt d'utiliser des méthodes complémentaires d'inférence causale pour l'étude des maladies complexes et les difficultés rencontrées. Il contribue à ouvrir des pistes de recherche intéressantes dans le domaine des expositions impliquées dans la MP dans le but de développer des stratégies de prévention.

**Title: Mendelian randomization and gene-environment interactions in Parkinson's disease**

**Keywords:** Epidemiology, Parkinson's disease, Mendelian randomization, gene-environment interactions, environmental factors, *HLA*

**Abstract:** Epidemiological studies on the role of environmental factors in Parkinson's disease (PD) have shown several associations, but it is still debated whether they are causal, in particular because of a potential reverse causality bias due to the long prodromal phase of PD. The aim of our work is to provide evidence for the causal role of different exposures (smoking, alcohol, coffee and dairy consumption, body mass index [BMI]) in PD through two-sample Mendelian randomization (MR) analyses in the international Courage-PD consortium. Our results support an inverse causal association for smoking and BMI and a positive one for dairy consumption, with a bidirectional relationship for BMI. These associations were not explained by

reverse causation, survival bias or incidence-prevalence bias. No association was found for alcohol and coffee consumption, but these results should be interpreted with caution due to limited statistical power for these exposures. Finally, we showed a significant interaction between smoking and the *HLA-DRB1* gene, particularly a valine at position 11, providing further evidence for the role of smoking. This work highlights the interest and difficulties of using complementary causal inference methods for the study of complex diseases. It contributes to open interesting research avenues in the field of exposures involved in PD in order to develop prevention strategies.