

Genome-wide association study identifies 30 obsessive-compulsive disorder associated loci

Etude d'association à l'échelle du génome identifie 30 loci (*emplacement précis d'un gène sur le chromosome qui le porte*) associés au trouble obsessionnel-compulsif.

Résumé

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) affecte environ 1 % de la population et présente une héritabilité élevée du SNP. Pourtant, des études d'association pangénomiques antérieures (GWAS) ont fourni des informations limitées sur l'étiologie génétique et les mécanismes biologiques sous-jacents du trouble. Nous avons mené une méta-analyse GWAS combinant 53 660 cas de TOC et 2 044 417 témoins issus de 28 cohortes d'ascendance européenne, révélant 30 SNP significatifs indépendants à l'échelle du génome et une héritabilité basée sur les SNP de 6,7 %. Des GWAS distincts pour les sous-groupes cliniques, biobanques, comorbides et

d'auto-évaluation n'ont trouvé aucune preuve que la vérification des échantillons ait eu un impact sur nos résultats. Les approches fonctionnelles et positionnelles basées sur les gènes QTL ont identifié 249 gènes de risque candidats importants pour le TOC, dont 25 ont été identifiés comme potentiellement causals, mettant en évidence *WDR6*, *DALRD3*, *CTNND1* et les gènes de la région du CMH. Les analyses d'enrichissement tissulaire et unicellulaire ont mis en évidence les neurones excitateurs hippocampiques et corticaux, ainsi que les neurones épineux moyens contenant des récepteurs dopaminergiques de type D1 et D2, comme jouant un rôle dans le risque de TOC. Le TOC présentait des corrélations génétiques significatives avec 65 phénotypes sur 112 examinés. Notamment, elle a montré des corrélations génétiques positives avec tous les phénotypes psychiatriques inclus, en particulier l'anxiété, la dépression, l'anorexie mentale et le syndrome de Tourette, et des corrélations négatives avec un sous-ensemble

des maladies auto-immunes incluses, le niveau de scolarité et l'indice de masse corporelle. une étape importante vers la compréhension de son paysage génétique et fait progresser la compréhension de la génétique du TOC, fournissant ainsi une base pour de futures interventions visant à lutter contre ce trouble débilisant.

Déclaration d'intérêts concurrents

Chris German est employé et détient des actions ou des options d'achat d'actions chez 23andMe, Inc. Erika L. Nurmi est membre du conseil consultatif scientifique de Myriad Genetics et du conseil consultatif médical de la Tourette Association of America et a reçu un financement pour des essais cliniques d'Emalex et d'Octapharma Pharmaceuticals. Jeremy Veenstra-VanderWeele a siégé à des conseils consultatifs ou consulté Roche, Novartis et SynapDx ; a reçu un financement de recherche de Roche, Novartis, SynapDx, Seaside Therapeutics, Forest, Janssen, Acadia, Yamo et MapLight ; a reçu des allocations pour

le travail éditorial de Wiley et Springer. Jens R. Wendland est un employé et actionnaire actuel de Takeda Pharmaceuticals et un ancien employé et actionnaire de F. Hoffmann-La Roche, Pfizer et Nestlé Health Science. Cynthia M. Bulik rapporte : Pearson (auteur, bénéficiaire de redevances). Peter Falkai ne rapporte aucun conflit d'intérêt concernant cette étude et déclare avoir reçu un soutien financier et un conseil consultatif : Richter, Recordati, Boehringer-Ingelheim, Otsuka, Janssen et Lundbeck. Hans J. Grabe a reçu des bourses de voyage et des honoraires de conférencier de Fresenius Medical Care, Neuraxpharm, Servier et Janssen Cilag ainsi qu'un financement de recherche de Fresenius Medical Care. Ian B. Hickie est codirecteur de la santé et des politiques au Brain and Mind Center (BMC) de l'Université de Sydney, en Australie. Le BMC gère des services d'intervention précoce pour les jeunes à Camperdown sous contrat avec Headspace. Le professeur Hickie a déjà dirigé des projets

communautaires et soutenus par l'industrie pharmaceutique (Wyeth, Eli Lilly, Servier, Pfizer, AstraZeneca, Janssen Cilag) axés sur l'identification et une meilleure gestion de l'anxiété et de la dépression. Il est le conseiller scientifique en chef et actionnaire à hauteur de 3,2 % d'InnoWell Pty Ltd, qui vise à transformer les services de santé mentale grâce à l'utilisation de technologies innovantes. Benjamin M. Neale est membre du conseil consultatif scientifique de Deep Genomics et Neumora. Christopher Pittenger consulte et/ou reçoit un soutien de recherche de Biohaven Pharmaceuticals, Freedom Biosciences, Ceruvia Lifesciences, Transcend Therapeutics, UCB BioPharma et F-Prime Capital Partners. Il détient des actions dans Alco Therapeutics. Ces relations ne sont pas liées aux travaux en cours. Dan J. Stein a reçu des honoraires de conseil de Discovery Vitality, Johnson & Johnson, Kanna, L'Oréal, Lundbeck, Orion, Sanofi, Servier, Takeda et Vistagen. Eric A. Storch déclare avoir reçu un financement de

recherche pour son institution de la part de la Ream Foundation, de l'International OCD Foundation et du NIH. Il était auparavant consultant pour Brainsway et Biohaven Pharmaceuticals au cours des 12 derniers mois. Il possède un stock de moins de 5 000 \$ en NView/Proem pour la distribution liée aux balances YBOCS. Il reçoit des redevances sur les livres d'Elsevier, Wiley, Oxford, de l'American Psychological Association, Guildford, Springer, Routledge et Jessica Kingsley. Ole A. Andreasson déclare être consultant auprès de Cortechs.ai, Precision Health AS, les honoraires des conférenciers d'Otsuka, Lundbeck, Sunovion, Janssen. Anders D. Borglum a reçu des honoraires de conférencier de Lundbeck. David Mataix-Cols reçoit des redevances pour sa contribution à des articles dans UpToDate, Wolters Kluwer Health, ainsi que des honoraires personnels pour le travail éditorial d'Elsevier, le tout sans rapport avec le travail en cours. Murray B. Stein a reçu au cours des 3 dernières années

des revenus de conseil d'Acadia Pharmaceuticals, BigHealth, Biogen, Bionomics, Boehringer Ingelheim, Clexio, Eisai, EmpowerPharm, Engrail Therapeutics, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, NeuroTrauma Sciences, Otsuka, PureTech Health, Sage Therapeutics, Sumitomo Pharma et Roche/Genentech. Le Dr Stein détient des options d'achat d'actions sur Oxeia Biopharmaceuticals et EpiVario. Il a été rémunéré pour son travail éditorial sur la dépression et l'anxiété (rédacteur en chef), la psychiatrie biologique (rédacteur adjoint) et UpToDate (co-rédacteur en chef pour la psychiatrie). Joel Gelernter est rémunéré pour le travail éditorial de la revue Complex Psychiatry. Pino Alonso a reçu un financement de Biohaven, Boston Scientific et Medtronic. Tous les autres auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêts.

Déclaration de financement

EGOS a été soutenu par une subvention de la Fondation Beatrice et Samuel A. Seaver à la

DEG. Le génotypage de HUNT a été financé par l'Institut national de la santé (NIH), l'Université du Michigan, le Conseil norvégien de la recherche, l'Autorité régionale de la santé de la Norvège centrale et la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université norvégienne des sciences et technologies (NTNU). Cette recherche est basée en partie sur les données du Million Veteran Program, Office of Research and Development, Veterans Health Administration, et a été soutenue par les prix CSP575b, I01CX001849-01, 1P1HX002375 et le National Center for PTSD Research. MVP a été soutenu par un financement du Bureau de recherche et de développement du ministère des Anciens Combattants, USVA, des subventions CSP575B et I01CX001849, MVP-025 et de l'étude du programme d'études coopératives VA, no. 575B ; le Centre national VA pour la recherche sur le SSPT et le Centre de recherche, d'éducation et clinique sur les maladies mentales West Haven VA ; et par la subvention

NIH R01 AA026364 (JG). DFL est soutenu par une bourse de développement de carrière CDA-2 du Bureau de recherche et de développement des anciens combattants (1IK2BX005058-01A2) et est Aimee Mann Fellow en génétique psychiatrique. Cette publication ne représente pas les opinions du ministère des Anciens Combattants ou du gouvernement des États-Unis. L'étude EPOC a été financée par la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG ; KA815/6-1 et WA731/10-1). LifeGene a été soutenu par le Conseil suédois de la recherche, les subventions de recherche du Karolinska Institutet/Conseil du comté de Stockholm, l'AFA Insurance et la Fondation Torsten et Ragnar Soederbergs. Thomas V Fernandez : La recherche rapportée dans cette publication a été soutenue par l'Institut national de la santé mentale des National Institutes of Health sous le numéro de récompense R01MH114927. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement

les opinions officielles des National Institutes of Health. Ce travail (GENOS) a été soutenu par la Fondation allemande pour la recherche (GR 1912/1-1). L'étude OCD Collaborative Genetics Association (OCGAS) est une étude de recherche collaborative et a été financée par les numéros de subvention NIMH suivants : MH071507, MH079489, MH079487, MH079488 et MH079494. Ce travail (OCGAS et IOCDF) est soutenu par le projet de l'Organisation néerlandaise pour la recherche scientifique-Gravitation « BRAINSCAPES : a Roadmap from Neurogenetics to Neurobiology » (024.004.012) et la subvention avancée du Conseil européen de la recherche « From GWAS to Function » (ERC- 2018-ADG 834057). Les échantillons OCGAS et IOCDF sont pris en charge via les numéros de subvention NIMH : MH071507 (GN), MH079489 (DAG), MH079487 (JM), MH079488 (AF) et MH079494 (JK). L'équipe iPSYCH a été soutenue par des subventions de la Fondation Lundbeck (R102-A9118, R155-2014-1724 et

R248-2017-2003), du NIH/NIMH (1R01MH124851-01 à ADB) et des universités et hôpitaux universitaires d'Aarhus et de Copenhague. . La ressource de la biobanque nationale danoise a été soutenue par la Fondation Novo Nordisk. Une capacité informatique haute performance pour le traitement et l'analyse statistique des données iPSYCH sur l'installation GenomeDK HPC a été fournie par le Centre de génomique et de médecine personnalisée et le Centre de séquençage intégrateur, iSEQ, Université d'Aarhus, Danemark (subvention à la BAD). La BAD a également été soutenue par le programme HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01 de l'UE, numéro de projet 101057385 : Risque et résilience dans la diversité développementale et la santé mentale (R2D2-MH). NORDiC a été soutenu par le Conseil suédois de la recherche (subventions 2012-07111 et 2018-02487), le Conseil suédois de la recherche pour la santé, la vie professionnelle et le bien-être 2018-00221 et le Centre de

médecine innovante - CIMED. Nicholas G Martin a reçu un financement grâce à une subvention de projet du NHMRC australien. L'AGDS a été principalement financé par la subvention 1086683 du Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) d'Australie. Ce travail a également été soutenu par les subventions 1145645, 1078901 et 1087889 du NHMRC. Le LCC est soutenu par une bourse de l'Institut QIMR Berghofer. NORDiC est financé par NIMH R01 MH110427 (PI Crowley), NIMH R01 MH105500 (PI Crowley) et le numéro de subvention 2015-02271 du Conseil suédois de la recherche (PI Mataix-Cols). Les travaux effectués par l'équipe EstBB ont reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention 847776 (CoMorMent). Ce travail (Mental-Cat et INSchool) a été soutenu par l'Agencia de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017SGR-1461, 2021SGR-00840),

l'Instituto de Salud Carlos III (PI20/00041, PI23/00404 et PI23/00026), le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.). BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus

surnuméro de projet 101057385 : Risque et résilience dans la diversité développementale et la santé mentale (R2D2-MH). NORDiC a été soutenu par le Conseil suédois de la recherche (subventions 2012-07111 et 2018-02487), le Conseil suédois de la recherche pour la santé, la vie professionnelle et le bien-être 2018-00221 et le Centre de médecine innovante - CIMED. Nicholas G Martin a reçu un financement grâce à une subvention de projet du NHMRC australien. L'AGDS a été principalement financé par la subvention 1086683 du Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) d'Australie. Ce travail a également été soutenu par les subventions 1145645, 1078901 et 1087889 du NHMRC. Le LCC est soutenu par une bourse de l'Institut QIMR Berghofer. NORDiC est financé par NIMH R01 MH110427 (PI Crowley), NIMH R01 MH105500 (PI Crowley) et le numéro de subvention 2015-02271 du Conseil suédois de la recherche (PI Mataix-Cols). Les travaux effectués par l'équipe EstBB ont reçu un

financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention 847776 (CoMorMent). Ce travail (Mental-Cat et INSchool) a été soutenu par l'Agencia de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017SGR-1461, 2021SGR-00840), l'Instituto de Salud Carlos III (PI20/00041, PI23/00404 et PI23/00026), le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.). BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se

trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles, financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention d'instrumentation partagée S10RR025141 financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées sur numéro de projet 101057385 : Risque et résilience dans la

diversité développementale et la santé mentale (R2D2-MH). NORDiC a été soutenu par le Conseil suédois de la recherche (subventions 2012-07111 et 2018-02487), le Conseil suédois de la recherche pour la santé, la vie professionnelle et le bien-être 2018-00221 et le Centre de médecine innovante - CIMED. Nicholas G Martin a reçu un financement grâce à une subvention de projet du NHMRC australien. L'AGDS a été principalement financé par la subvention 1086683 du Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) d'Australie. Ce travail a également été soutenu par les subventions 1145645, 1078901 et 1087889 du NHMRC. Le LCC est soutenu par une bourse de l'Institut QIMR Berghofer. NORDiC est financé par NIMH R01 MH110427 (PI Crowley), NIMH R01 MH105500 (PI Crowley) et le numéro de subvention 2015-02271 du Conseil suédois de la recherche (PI Mataix-Cols). Les travaux effectués par l'équipe EstBB ont reçu un financement du programme de recherche et

d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention 847776 (CoMorMent). Ce travail (Mental-Cat et INSchool) a été soutenu par l'Agencia de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017SGR-1461, 2021SGR-00840), l'Instituto de Salud Carlos III (PI20/00041, PI23/00404 et PI23/00026), le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.). BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for

Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Les ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles, financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention d'instrumentation partagée S10RR025141 financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées sur L'AGDS a été principalement financé par la subvention 1086683 du Conseil national de la santé et de

la recherche médicale (NHMRC) d'Australie. Ce travail a également été soutenu par les subventions 1145645, 1078901 et 1087889 du NHMRC. Le LCC est soutenu par une bourse de l'Institut QIMR Berghofer. NORDiC est financé par NIMH R01 MH110427 (PI Crowley), NIMH R01 MH105500 (PI Crowley) et le numéro de subvention 2015-02271 du Conseil suédois de la recherche (PI Mataix-Cols). Les travaux effectués par l'équipe EstBB ont reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention 847776 (CoMorMent). Ce travail (Mental-Cat et INSchool) a été soutenu par l'Agencia de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017SGR-1461, 2021SGR-00840), l'Instituto de Salud Carlos III (PI20/00041, PI23/00404 et PI23/00026), le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la

recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.).

BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles, financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention d'instrumentation partagée S10RR025141

financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées sur L'AGDS a été principalement financé par la subvention 1086683 du Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) d'Australie. Ce travail a également été soutenu par les subventions 1145645, 1078901 et 1087889 du NHMRC. Le LCC est soutenu par une bourse de l'Institut QIMR Berghofer. NORDiC est financé par NIMH R01 MH110427 (PI Crowley), NIMH R01 MH105500 (PI Crowley) et le numéro de subvention 2015-02271 du Conseil suédois de la recherche (PI Mataix-Cols). Les travaux effectués par l'équipe EstBB ont reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union

européenne dans le cadre de la convention de subvention 847776 (CoMorMent). Ce travail (Mental-Cat et INSchool) a été soutenu par l'Agencia de Gestio d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR, 2017SGR-1461, 2021SGR-00840), l'Instituto de Salud Carlos III (PI20/00041, PI23/00404 et PI23/00026), le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.). BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1

TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles. financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention d'instrumentation partagée S10RR025141 financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées sur le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et

202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.).

BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles, financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention

d'instrumentation partagée S10RR025141 financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées sur le Fonds européen de développement régional (FEDER) ; le réseau ECNP « TDAH tout au long de la vie » ; "la Marato de TV3" (202228-30 et 202228-31). Le Conseil norvégien de la recherche a soutenu H. Ask, A. Havdahl et T. Reichborn-Kjennerud (274611). A. Havdahl a également été soutenu par l'autorité sanitaire du sud-est de la Norvège (2020022). Un soutien financier à l'équipe MoBa a également été fourni par RCN (273291, 262656, 248778, 223273) et par le KG Jebsen Stiftelsen.). BioVU : CTSA (SD, Vanderbilt Resources) a été soutenu par le National Center for Research

Resources, Grant UL1 RR024975-01, et se trouve maintenant au National Center for Advancing Translational Sciences, Grant 2 UL1 TR000445-06. Le contenu relève de la seule responsabilité des auteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIH. Le ou les ensembles de données utilisés pour les analyses (BioVU) décrites ont été obtenus auprès du BioVU du centre médical de l'université Vanderbilt, soutenu par de nombreuses sources : institutionnelles, financement, agences privées et subventions fédérales. Il s'agit notamment de la subvention d'instrumentation partagée S10RR025141 financée par le NIH ; et CTSA accorde UL1TR002243, UL1TR000445 et UL1RR024975. Les données génomiques sont également soutenues par des projets dirigés par des chercheurs, notamment U01HG004798, R01NS032830, RC2GM092618, P50GM115305, U01HG006378, U19HL065962, R01HD074711 ; et des sources de financement supplémentaires répertoriées

[surhttps://victr.vumc.org/biovu-funding/](https://victr.vumc.org/biovu-funding/)Zachary F. Gerring est soutenu par NIH/NIA AG068026. Marco Galimberti a reçu le soutien des subventions suivantes (Joel Gelernter) : CSP575b, I01CX001849-01, 1P1HX002375, Centre national de recherche sur le SSPT, 5R01DA054869-01. Abdel Abdellaoui a été soutenu par la Fondation Volksbond Rotterdam. Tim Bigdeli est soutenu par la subvention NIMH 7R01MH103657 (GPC-OCD). Jonathan Coleman : Cette étude représente une recherche indépendante financée en partie par le Maudsley Biomedical Research Centre du National Institute for Health Research (NIHR) du sud de Londres, le Maudsley NHS Foundation Trust et le King's College de Londres. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et pas nécessairement celles du NHS, du NIHR ou du ministère de la Santé et des Affaires sociales. Christina Barlassina a été soutenue par la subvention EU FP7-HEALTH-2007-A-201550 et la subvention MIUR-CNR PB05. Enda Byrne a été soutenue

par la subvention de projet NHMRC 1145645 ; Programme d'accélération de la recherche en santé de l'Université du Queensland (HeRA). Carolina Cappi a été soutenue par la subvention K99MH128540-01A1. Valentina Ciullo a reçu le soutien de la subvention RC-18-19-20-21/A du ministère italien de la Santé. Richard Delorme : L'INSERM @ APHP a accordé l'étude. Marco A. Grados a été pris en charge par NIMH K23 MH066284. Jan Haavik était soutenu par Stiftelsen KG Jebsen (SKGJ MED-02). Kristen Hagen a été soutenue par la Fondation Trond Mohn. Elinor K. Karlsson a été prise en charge par NIH R21 MH109938. Paul S. Nestadt a été soutenu par R01MH071507. Fabrizio et Federica Piras bénéficient du soutien de la subvention RC18-19-20-21/A du ministère italien de la Santé. Ce travail a été en partie financé par les subventions de la Fondation allemande pour la recherche (DFG) : [RA1971/8-1], [RA1971/7-1] ; et par la subvention du Bundesministerium fuer Bildung und Forschung (BMBF) :

01ED2007A à Alfredo Ramirez. Stephan Ripke a été soutenu par la subvention de recherche 1R01MH124873-01. Maria Soler Artigas a reçu le soutien de l'Instituto de Salud Carlos III (P19/01224, PI22/00464 et CP22/00128) et du Fonds européen de développement régional (FEDER). Arpana Agrawal a reçu le soutien de la subvention U10AA008401. Pino Alonso a reçu le soutien du ministère espagnol des Sciences, de l'Innovation et des Universités (ISCIII PI22/00752) et de la Fundacio La Marato 202201-30. Cynthia M. Bulik a été prise en charge par R01 MH124871 (Sullivan/Bulik) PGC4. Howard Edenberg a été soutenu par la subvention U10AA008401. Dan A. Geller a été soutenu par NIMH (OCGAS et OCGS). Gregory L Hanna a été soutenu par l'Institut national de la santé mentale (R01 MH58376), l'Institut national de la santé mentale (K20 MH01065), l'Institut national de la santé mentale (R01 MH101493), l'Institut national de la santé mentale (R01 MH085321) Norbert Kathmann a reçu financement de la Deutsche

Forschungsgemeinschaft (DFG) KA815/6-1. Sarah E. Medland est soutenue par une subvention de chercheur australienne du NHMRC (APP1172917). Benjamin M. Neale est financé par la subvention R01MH124851. Michele Pato et Carlos Pato ont reçu le soutien des R01MH103657 et R01MH079494 des National Institutes of Mental Health (NIMH) et de la Della Martin Foundation, Los Angeles CA. John Piacentini a reçu le soutien de l'Institut national de la santé mentale : R01MH50214 : étude collaborative sur la génétique des TOC (G. Nestadt, PI ; J. McCracken, UCLA PI). Margaret A. Richter a bénéficié du soutien financier des Instituts de recherche en santé du Canada et de la Fondation ontarienne pour la santé mentale. David R. Rosenberg a été soutenu par NIMH R01MH059299. Jack F. Samuels a été soutenu par le numéro de subvention NIMH : MH071507. Gianfranco Spalletta est soutenu par la subvention RC18-19-20-21/A du ministère italien de la Santé. Eric A. Storch a

collecté des données dans le cadre de la subvention suivante du NIH : 1R01MH093381. Ole A. Andreassen (MoBa) a reçu une subvention du RCN (324499,273291,262656,248778,223273), KG Jebsen Stiftelsen, NordForsk #164218. Jaakko Kaprio a été soutenu par l'Académie de Finlande (subvention 336823). Paul D. Arnold est soutenu par la Chaire Alberta Innovates Translational Health en santé mentale des enfants et des adolescents. Dorothy E. Grice est soutenue par la subvention MH124679-01. James A. Knowles est soutenu par les subventions suivantes : R01MH103657 et R01MH079494 des National Institutes of Mental Health (NIMH) et de la Della Martin Foundation, Los Angeles CA. Karin JH Verweij est soutenue par la Fondation Volksbond Rotterdam. Lea K. Davis a été soutenue par des subventions des National Institutes of Health, notamment R01NS102371, R01MH113362, R01MH118223, R01NS105746 et R56MH120736. JS a été soutenu par une

subvention de formation du NIH en génétique humaine, 2T32GM080178. James Crowley a été soutenu par les subventions R01MH105500 et R01MH110427 du NIH. Murray B. Stein a été financé par la Veterans Affairs Administration (États-Unis VA).R01NS105746 et R56MH120736. JS a été soutenu par une subvention de formation du NIH en génétique humaine, 2T32GM080178. James Crowley a été soutenu par les subventions R01MH105500 et R01MH110427 du NIH. Murray B. Stein a été financé par la Veterans Affairs Administration (États-Unis VA).R01NS105746 et R56MH120736. JS a été soutenu par une subvention de formation du NIH en génétique humaine, 2T32GM080178. James Crowley a été soutenu par les subventions R01MH105500 et R01MH110427 du NIH. Murray B. Stein a été financé par la Veterans Affairs Administration (États-Unis VA).

Déclarations de l'auteur

Je confirme que toutes les directives éthiques pertinentes ont été suivies et que toutes les approbations nécessaires de l'IRB et/ou du comité d'éthique ont été obtenues.

Oui

Les détails de l'IRB/organisme de surveillance qui a accordé l'approbation ou l'exemption pour la recherche décrite sont indiqués ci-dessous :

23andMe : Les participants ont donné leur consentement éclairé et se sont portés volontaires pour participer à la recherche en ligne, dans le cadre d'un protocole approuvé par les services externes d'examen éthique et indépendant (E&I) accrédités par l'AAHRPP.

Depuis 2022, E&I Review Services fait partie de Salus IRB

(<https://www.versiticlinicaltrials.org/salusirb>).

AGDS : Tous les protocoles d'étude ont été approuvés par le comité d'éthique de la recherche humaine du QIMR Berghofer Medical Research Institute. Le protocole permettant d'approcher les participants via

l'EDS, de les inscrire à l'étude, de consentir à toutes les phases de l'étude (y compris l'invitation à de futures études connexes) et d'accéder aux dossiers MBS et PBS a été approuvé par le département d'éthique du département des services sociaux. BioVU : Le comité d'examen institutionnel du centre médical de l'université Vanderbilt supervise BioVU et a approuvé ce projet (IRB201609). COGA : Les comités d'examen institutionnels de tous les sites ont approuvé l'étude et tous les participants ont donné leur consentement éclairé. EGOS : Les approbations éthiques ont été obtenues auprès du comité d'examen institutionnel (IRB) de l'école de médecine Icahn de Mount Sinai, à New York, NY, et du comité régional d'examen éthique de Stockholm. EPOC : L'étude était conforme à la Déclaration révisée d'Helsinki et approuvée par les comités d'éthique locaux de la Charité University Medicine Berlin et de l'hôpital universitaire de Bonn. EstBB : lors du recrutement, les participants ont signé un

consentement permettant le suivi du couplage de leurs dossiers de santé électroniques (DSE), fournissant ainsi une collecte longitudinale de leurs informations phénotypiques. FinnGen : Le comité d'examen éthique du district hospitalier d'Helsinki et d'Uusimaa a approuvé le protocole d'étude FinnGen Nr. HUS/990/2017. Le projet FinnGen a été approuvé par l'Institut finlandais pour la santé et le bien-être (THL), numéros d'approbation THL/2031/6.02.00/2017, amendements THL/341/6.02.00/2018, THL/2222/6.02.00/2018 et THL/283/6.02.00/2019. HUNT : L'étude HUNT a été approuvée par le Comité régional d'éthique de la recherche médicale et sanitaire de Norvège (2015/575). IOCDF/OCGAS : ce travail a été approuvé par les IRB concernés sur tous les sites participants, et tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit. iPSYCH : L'étude a été approuvée par le comité régional d'éthique scientifique du Danemark et l'Agence danoise de

protection des données. MVP : Le programme Million Veteran (MVP) du Département américain des Anciens Combattants (VA) collecte des données génétiques et des dossiers de santé électroniques (DSE) aux États-Unis avec l'approbation éthique donnée par le Central VA Institutional Review Board (IRB) et les IRB spécifiques au site. . Toutes les règles éthiques pertinentes pour le travail avec des sujets humains ont été respectées lors de la conduite de l'étude et le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants.

MoBa : La création de MoBa et la collecte initiale de données reposaient sur une licence de l'Agence norvégienne de protection des données et sur l'approbation des comités régionaux d'éthique de la recherche médicale et sanitaire. La cohorte MoBa est désormais basée sur les réglementations liées à la loi norvégienne sur le registre de la santé.

NORDiC-SWE : Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique régional de Stockholm (EPN Stockholm) et l'Institutional Review

Board (IRB) de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill et tous les sujets ont donné leur consentement éclairé. NORDiC-NOR :L'étude NORDiC-NOR a été approuvée par le Comité régional norvégien d'éthique de la recherche médicale et sanitaire (IRB00001872 REK West) sous le numéro de projet 2018/52 REKVest (PI : Bjarne Hansen) et le numéro de projet : 2014/75 REKVest (PI : Jan Haavik) et tous les sujets ont donné leur consentement éclairé. OCGAS-all : les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine, du comité d'examen institutionnel de Butler, des comités d'examen institutionnel de l'UCLA, du comité de recherche humaine Mass General Brigham, des comités d'examen institutionnel de l'université de Columbia et du National Conseil d'examen institutionnel des instituts de santé (NIH IRB). OCGAS-nestadt : les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine.

OCGAS-ab : L'étude a été approuvée par le CER de l'Hospital for Sick Children. Les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine. OCGAS-gh : Un consentement écrit éclairé a été obtenu dans tous les cas par les participants ou leurs parents. L'étude a été approuvée par les commissions d'éthique de toutes les universités impliquées conformément à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki, y compris une autorisation éthique accordée par les comités d'éthique d'Aix-la-Chapelle, de Wurtzbourg, de Marbourg, de Fribourg et de la Commission cantonale d'éthique de Zurich (Réf. Nr. 39/97, 140/3 et EK : KEK-ZHNr. OCD-WWF : L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université de Wuerzburg, en Allemagne et a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit avant de participer. Psych_Broad : Les deux études ont été

approuvées par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CREC) de l'Hôpital Universitaire Vall d'Hebron. Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur et un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents participants avant leur inclusion dans l'étude. UKBB : la recherche sur la biobanque britannique est menée dans le cadre d'une approbation générique de banque de tissus de recherche du comité d'éthique de la recherche multicentrique du nord-ouest du Royaume-Uni (MREC). Cette recherche a été approuvée pour être menée sous cette approbation par le comité d'éthique de la recherche en vigueur de la biobanque britannique. Les analyses présentées dans cet article ont été réalisées dans le cadre d'une extension approuvée du projet 16577. Yale-Penn : les participants ont été recrutés sur des sites de l'est des États-Unis et ont fourni un consentement éclairé écrit tel qu'approuvé par le comité d'examen institutionnel de chaque site.les comités

d'examen institutionnel de l'Université de Columbia et le comité d'examen institutionnel des National Institutes of Health (NIH IRB). OCGAS-nestadt : les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine. OCGAS-ab : L'étude a été approuvée par le CER de l'Hospital for Sick Children. Les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine. OCGAS-gh : Un consentement écrit éclairé a été obtenu dans tous les cas par les participants ou leurs parents. L'étude a été approuvée par les commissions d'éthique de toutes les universités impliquées conformément à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki, y compris une autorisation éthique accordée par les comités d'éthique d'Aix-la-Chapelle, de Wurtzbourg, de Marbourg, de Fribourg et de la Commission cantonale d'éthique de Zurich (Réf. Nr. 39/97, 140/3 et EK : KEK-ZH Nr. OCD-WWF : L'étude a

été approuvée par le comité d'éthique de l'Université de Wuerzburg, en Allemagne et a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit avant de participer. Psych_Broad : Les deux études ont été approuvées par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CREC) de l'Hôpital Universitaire Vall d'Hebron. Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur et un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents participants avant leur inclusion dans l'étude. UKBB : la recherche sur la biobanque britannique est menée dans le cadre d'une approbation générique de banque de tissus de recherche du comité d'éthique de la recherche multicentrique du nord-ouest du Royaume-Uni (MREC). Cette recherche a été approuvée pour être menée sous cette approbation par le comité d'éthique de la recherche de la biobanque britannique. Les analyses présentées dans cet article ont été réalisées

dans le cadre d'une extension approuvée du projet 16577. Yale-Penn : les participants ont été recrutés sur des sites de l'est des États-Unis et ont fourni un consentement éclairé écrit tel qu'approuvé par le comité d'examen institutionnel de chaque site. les comités d'examen institutionnel de l'Université de Columbia et le comité d'examen institutionnel des National Institutes of Health (NIH IRB). OCGAS-nestadt : les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine. OCGAS-ab : L'étude a été approuvée par le CER de l'Hospital for Sick Children. Les approbations éthiques pour l'étude OCGAS ont été obtenues auprès des comités d'examen institutionnels de Hopkins Medicine. OCGAS-gh : Un consentement écrit éclairé a été obtenu dans tous les cas par les participants ou leurs parents. L'étude a été approuvée par les commissions d'éthique de toutes les universités impliquées conformément à la dernière version de la

Déclaration d'Helsinki, y compris une autorisation éthique accordée par les comités d'éthique d'Aix-la-Chapelle, de Wurtzbourg, de Marbourg, de Fribourg et de la Commission cantonale d'éthique de Zurich (Réf. Nr. 39/97, 140/3 et EK : KEK-ZH Nr. OCD-WWF : L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université de Wuerzburg, en Allemagne et a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit avant de participer. Psych_Broad : Les deux études ont été approuvées par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CREC) de l'Hôpital Universitaire Vall d'Hebron. Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur et un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents participants avant leur inclusion dans l'étude. UKBB : la recherche sur la biobanque britannique est menée dans le cadre d'une approbation générique de banque de tissus de recherche du comité d'éthique de la recherche

multicentrique du nord-ouest du Royaume-Uni (MREC). Cette recherche a été approuvée pour être menée sous cette approbation par le comité d'éthique de la recherche de la biobanque britannique. Les analyses présentées dans cet article ont été réalisées dans le cadre d'une extension approuvée du projet 16577. Yale-Penn : les participants ont été recrutés sur des sites de l'est des États-Unis et ont fourni un consentement éclairé écrit tel qu'approuvé par le comité d'examen institutionnel de chaque site. Allemagne et a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit avant de participer. Psych_Broad : Les deux études ont été approuvées par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CREC) de l'Hôpital Universitaire Vall d'Hebron. Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur et un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents participants avant leur inclusion dans

l'étude. UKBB : la recherche sur la biobanque britannique est menée dans le cadre d'une approbation générique de banque de tissus de recherche du comité d'éthique de la recherche multicentrique du nord-ouest du Royaume-Uni (MREC). Cette recherche a été approuvée pour être menée sous cette approbation par le comité d'éthique de la recherche de la biobanque britannique. Les analyses présentées dans cet article ont été réalisées dans le cadre d'une extension approuvée du projet 16577. Yale-Penn : les participants ont été recrutés sur des sites de l'est des États-Unis et ont fourni un consentement éclairé écrit tel qu'approuvé par le comité d'examen institutionnel de chaque site. Allemagne et a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit avant de participer. Psych_Broad : Les deux études ont été approuvées par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CREC) de l'Hôpital Universitaire Vall d'Hebron. Toutes les

méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur et un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents participants avant leur inclusion dans l'étude. UKBB : la recherche sur la biobanque britannique est menée dans le cadre d'une approbation générique de banque de tissus de recherche du comité d'éthique de la recherche multicentrique du nord-ouest du Royaume-Uni (MREC). Cette recherche a été approuvée pour être menée sous cette approbation par le comité d'éthique de la recherche de la biobanque britannique. Les analyses présentées dans cet article ont été réalisées dans le cadre d'une extension approuvée du projet 16577. Yale-Penn : les participants ont été recrutés sur des sites de l'est des États-Unis et ont fourni un consentement éclairé écrit tel qu'approuvé par le comité d'examen institutionnel de chaque site.

Je confirme que tous les consentements nécessaires des patients/participants ont été obtenus et que les formulaires institutionnels

appropriés ont été archivés, et que les identifiants des patients/participants/échantillons inclus n'étaient connus de personne (par exemple, le personnel hospitalier, les patients ou les participants eux-mêmes) en dehors de la recherche. groupe et ne peut donc pas être utilisé pour identifier des individus.

Oui

Je comprends que tous les essais cliniques et toute autre étude interventionnelle prospective doivent être enregistrés auprès d'un registre approuvé par l'ICMJE, tel que ClinicalTrials.gov. Je confirme que toute étude de ce type rapportée dans le manuscrit a été enregistrée et que l'ID d'enregistrement de l'essai est fourni (remarque : si vous publiez une étude prospective enregistrée rétrospectivement, veuillez fournir une déclaration dans le champ ID de l'essai expliquant pourquoi l'étude n'a pas été enregistrée à l'avance) .

Oui

J'ai suivi toutes les directives appropriées en matière de rapports de recherche, telles que toute liste de contrôle pertinente pour les rapports de recherche du Réseau EQUATOR et tout autre document pertinent, le cas échéant.
Oui