

# Apport de la recherche en génétique dans la compréhension des TCA

J. Clarke, N. Ramoz, P. Gorwood

## PLAN DU CHAPITRE

---

- Introduction
  - Études familiales
  - Études de jumeaux
- Génétique moléculaire dans les TCA : localiser et identifier les gènes de susceptibilité
  - Études de liaison
  - Études d'association pour des gènes candidats
  - Études d'association pangénomiques
- Voies biologiques impliquées dans les TCA : apport de la génétique
  - Systèmes neuroendocriniens de régulation de l'appétit, de la satiété et de la balance énergétique
  - Facteurs neurotrophiques et en particulier le BDNF
  - Hormones de féminisation : les œstrogènes
  - Voies neurobiologiques impliquées dans les systèmes de neurotransmission
- Conclusion et perspectives

## Introduction

La plupart des maladies psychiatriques sont des maladies dites complexes, faisant intervenir des facteurs à la fois génétiques et environnementaux. Il est établi que l'origine des TCA est plurifactorielle, associant plusieurs facteurs et mettant en jeu de nombreux gènes. Les facteurs étiologiques pourraient à la fois être impliqués dans la survenue des comportements pathologiques mais aussi dans le maintien de ces comportements pathologiques, et donc favoriser la chronicisation des troubles [1].

## Études familiales

Les études familiales ont pour objectif d'estimer si une composante génétique est possiblement impliquée dans un trouble. Plusieurs travaux ont rapporté l'existence d'une agrégation familiale pour l'AM et la BN, soit une fréquence significativement plus élevée de la maladie chez les apparentés de sujets atteints par rapport aux apparentés de contrôles sains. D'autres études ont démontré la coagrégation de l'AM et de la BN, indiquant que les vulnérabilités familiales pourraient être partagées en partie dans les différents TCA. Dans l'AM, la composante génétique contribuerait à près de 70 % dans l'étiologie de la maladie. Cependant, les études familiales ne peuvent distinguer les composantes génétiques des composantes environnementales communes, qui sont toutes deux plus souvent partagées que ne le voudrait le hasard au sein des mêmes familles.

## Études de jumeaux

Les études de jumeaux permettent de préciser cela. Les différences observées entre des jumeaux monozygotes (MZ) résultent en effet de facteurs environnementaux – les MZ partageant le même génome – alors que les différences observées entre les jumeaux dizygotes (DZ) peuvent être dues à des facteurs génétiques comme environnementaux. La comparaison de paires de jumeaux MZ et DZ fournit ainsi des informations pertinentes sur l'influence respective des facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie des maladies. Les études de jumeaux ont permis de mesurer l'héritabilité de l'AM et de la BN qui est estimée varier autour de 70 %. L'héritabilité estimée dans le BED serait d'environ 50 %.

## Génétique moléculaire dans les TCA : localiser et identifier les gènes de susceptibilité

Alors qu'une forte composante génétique a donc été montrée dans les TCA, différentes approches en génétique moléculaire sont utilisées afin d'identifier les gènes de vulnérabilité impliqués.

### Études de liaison

Les études de liaison reposent sur une approche sans hypothèse a priori des gènes potentiellement impliqués dans la maladie. La méthode consiste en un criblage de l'ensemble du génome humain, avec des marqueurs génétiques, chez des membres de familles comportant plusieurs sujets atteints. La transmission et la ségrégation de marqueurs polymorphes sont examinées afin d'identifier les régions chromosomiques – plutôt que des gènes spécifiques – susceptibles d'être liées à la maladie. Les limites de cette stratégie sont la nécessité d'effectuer un recrutement exhaustif des familles (sujet malade, mais aussi apparentés atteints et non atteints), ce qui est difficile pour les maladies rares, et l'obligation d'attribuer le phénotype « atteint »/« non atteint » à chaque sujet dans les familles (stratégie difficile lorsque les limites de la pathologie sont mal connues).

### Études d'association pour des gènes candidats

Elles utilisent une approche différente, se fondant sur la physiopathologie du trouble et conduisant à l'analyse de gènes candidats spécifiques. Elles permettent la comparaison des fréquences des allèles de chaque marqueur génétique, entre un groupe de sujets atteints et un groupe de sujets contrôles sains. Une fréquence accrue ou diminuée chez les patients, par rapport aux témoins, suggère qu'un gène peut être associé à la maladie, en étant un facteur de vulnérabilité ou protecteur. L'approche du gène candidat a également sa place dans les familles où le déséquilibre de transmission d'un allèle pourrait être associé à la maladie.

### Études d'association pangénomiques

Les études d'association pangénomiques (GWAS) permettent l'analyse de 600 000 à 4 millions de variants génétiques couvrant l'ensemble du génome humain, dans des cohortes de plus en plus importantes, afin d'étudier leurs corrélations avec des traits phénotypiques. Elles permettent de mettre en évidence des gènes de susceptibilité aux maladies multifactorielles sans avoir de prérequis sur leur rôle ou leur fonction (criblage de tout le génome).

## Voies biologiques impliquées dans les TCA : apport de la génétique

Ces dernières années, couplées à la recherche sur des modèles in vitro, sur des modèles animaux et à la recherche clinique transversale, les analyses génétiques moléculaires ont largement contribué à l'identification de voies biologiques impliquées dans les TCA. Plusieurs voies ont été étudiées, parmi lesquelles on retrouve : les systèmes neuroendocriniens de régulation de l'appétit, de la satiété et de la

balance énergétique, les facteurs neurotrophiques, notamment le BDNF, les hormones de féminisation et en particulier les estrogènes, et les voies neurobiologiques impliquées dans les systèmes de neurotransmission (sérotoninergique et dopaminergique).

### Systèmes neuroendocriniens de régulation de l'appétit, de la satiété et de la balance énergétique

Il est démontré que les signaux centraux et périphériques du contrôle de la prise alimentaire sont altérés dans les TCA [14]. Ces modulations sont observées aussi bien sur les signaux afférents (de la périphérie au cerveau) qu'efférents (du cerveau à la périphérie), qui agissent en interaction pour moduler la prise alimentaire. Dans le cerveau, l'hypothalamus est le centre neuroendocrinien de la faim et de la satiété. Les signaux centraux du contrôle de la prise alimentaire en provenance de l'hypothalamus et ceux périphériques du foie et du tractus gastro-intestinal sont effectivement intégrés au niveau cérébral par le noyau du tractus solitaire qui régule cette prise alimentaire. De nombreux acteurs sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. La leptine est une hormone anorexigène, produite par le tissu adipeux. Chez l'homme, des mutations des gènes codant la leptine, gène *LEP*, ou son récepteur, codé par le gène *LEPR*, peuvent conduire à l'obésité [7]. Chez les patientes atteintes d'AM, on observe une concentration de leptine circulante significativement réduite. La ghréline est une hormone orexigène, sécrétée essentiellement par l'estomac et le tractus intestinal. Le gène codant la ghréline, le gène *GHRL*, exprime un précurseur qui est clivé et génère le peptide de la ghréline mais aussi le peptide de l'obéstatine, dont l'action pourrait balancer celle de la ghréline via des boucles de rétrocontrôle. Seule la forme active de la ghréline, à savoir la forme acétylée, se fixe à son récepteur. Il a été mis en évidence des niveaux élevés de ghréline totale et active chez les patientes anorexiques du sous-type restrictif, en comparaison aux sujets contrôles. À l'inverse, le ratio ghréline active sur ghréline totale est diminué chez les patientes anorexiques du sous-type restrictif en comparaison aux autres groupes. La première étude cas-témoins menée en 2006 auprès de patients européens AM et BN n'avait pas observé d'association entre les maladies et les variants du gène de la ghréline. Des polymorphismes du gène de la ghréline ont en revanche été retrouvés comme associés à la BN chez des patientes japonaises. Une étude portant sur des trios de famille a confirmé un excès de transmission d'un variant du gène de la ghréline chez les patients AM du sous-type avec conduites de purge [5]. Deux autres études n'ont pas confirmé l'association entre les polymorphismes de la ghréline et l'AM et la BN, mais une association était retrouvée dans le *binge eating disorder* [13]. Une étude cas-témoins a démontré à nouveau une association en population japonaise, entre le gène codant le récepteur de la ghréline et la BN.

D'autres voies sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Ainsi, le système opioïde serait un modulateur de la régulation de l'appétit. Le gène *OPRD1*, codant le récepteur aux opioïdes delta 1, serait associé à l'AM pour certains travaux. Le système endocannabinoïde a été décrit comme pouvant jouer un rôle sur le contrôle de l'appétit, et il a été montré une transmission d'un variant spécifique du gène codant le récepteur cannabinoïde dans l'AM restrictive. D'autres associations de gènes impliqués dans la régulation du poids corporel, de la prise alimentaire, du métabolisme énergétique ont été explorées chez les personnes atteintes de TCA, parmi lesquelles le système mélanocortine, le neuropeptide Y et le gène *COMT* [14].

### Facteurs neurotrophiques et en particulier le BDNF

Le facteur neurotrophique BDNF est un des premiers facteurs de cette famille à avoir été impliqué dans les TCA avec un effet anorexigène. Chez l'homme, il a un rôle central dans la régulation de l'énergie homéostatique et non homéostatique [12]. Chez l'animal, il influe sur la régulation de la prise alimentaire et la régulation du poids corporel, en induisant une perte d'appétit et de poids, par l'intermédiaire d'un mécanisme central qui impliquerait la voie de la sérotonine. Le BDNF est également impliqué dans les processus de croissance et de différenciation neuronale, jouant un rôle majeur sur la plasticité synaptique. Plusieurs études génétiques réalisées chez des patientes avec TCA, que ce soit de l'AM ou de la BN, ont observé une association significative entre ces troubles et un variant fonctionnel du gène *BDNF* [14]. Une association positive a été démontrée entre l'allèle Met66 et l'AM restrictive. Dans une étude portant sur 481 adultes en bonne santé, il a été rapporté que les porteurs du génotype Met/Met avaient un indice de masse corporel plus faible que les porteurs Val/Met et Val/Val. Néanmoins, une étude cas-témoins ainsi qu'une méta-analyse – qui comprenait neuf populations différentes – ont montré que le variant Val66Met ne ressortait pas associé significativement à l'AM, ce qui a été plus récemment confirmé par Boraska et al. [2] dans une étude d'association pangénomique comparant 2907 patientes AM de 14 pays et 14860 témoins. Enfin, une association a été montrée entre le variant Val66Met chez des femmes atteintes de BN ou de BED seul. D'autres gènes impliqués dans la production du réseau des neurotrophines ont également été mis en évidence, dont le gène *NTRK2* codant le récepteur du BDNF [9].

### Hormones de féminisation : les œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles primaires impliquées dans la formation et le fonctionnement des caractères sexuels secondaires, mais aussi dans la modulation de la prise alimentaire. Les modèles animaux montrent que la prise alimentaire diminue après une administration continue d'œstradiol et que de fortes concentrations en œstrogènes ont un effet anorexigène. À l'opposé,

l'absence d'œstrogènes conduit l'animal à augmenter sa prise alimentaire. Chez la femme, l'élévation de la concentration en œstrogène durant le cycle menstruel s'accompagne d'une réduction de la prise alimentaire. Cet effet anorexigène de l'œstradiol pourrait être direct via l'hypothalamus, en régulant les fonctions homéostatiques de la reproduction, de la température corporelle et de la balance énergétique, ou indirect via la voie sérotoninergique. De nombreux auteurs rapportent que les TCA apparaissent essentiellement chez les jeunes femmes durant la puberté, au moment où se produit le pic œstrogénique. Il a également été montré que l'exposition prénatale aux hormones sexuelles confère un risque plus élevé de développer un TCA. Les récepteurs aux œstrogènes, codés par les gènes *ESR1* et *ESR2*, sont connus pour inhiber la satiété chez l'animal et pourraient moduler l'axe surrénalien hypothalamohypophysaire, perturbé chez les patientes AM. Dans l'AM, une hypoœstrogénie est paradoxalement observée chez les patientes. Les études convergent néanmoins vers l'hypothèse que, durant la puberté, une réponse cérébrale anormale aux œstrogènes prédisposerait à l'apparition de l'AM. Des mutations dans le gène codant le récepteur bêta aux œstrogènes ont été identifiées dans les TCA et plus spécifiquement dans l'AM. Une association spécifique a été observée entre des variants du gène codant le récepteur alpha et le sous-type restrictif de l'AM [15]. Des études ont retrouvé une association entre le gène *ESR2* et l'AN et la BN, association non retrouvée dans d'autres travaux.

## Voies neurobiologiques impliquées dans les systèmes de neurotransmission

Les systèmes sous-tendant la transmission neuronale ont été étudiés chez les sujets atteints d'AM à l'état de maladie et après rémission. Le dysfonctionnement – non spécifique – des systèmes régulateurs monoaminergiques de type sérotoninergique, dopaminergique, d'une part, et des systèmes régulateurs bêtaendorphiniques, d'autre part, pourrait être largement impliqué dans la survenue et le maintien de la maladie.

### Voie sérotoninergique

Parmi les voies monoaminergiques potentiellement impliquées dans la physiopathologie des TCA, il a été démontré que la voie sérotoninergique était perturbée chez les patientes atteintes d'AM, en phase aiguë du trouble ou après rémission. Une diminution de la concentration de sérotonine dans le liquide cébrospinal est observée chez les patientes atteintes d'AM [11]. Cette diminution pourrait être due à la réduction de leur prise alimentaire et donc à la baisse de l'assimilation de tryptophane, acide aminé précurseur pour la synthèse de sérotonine. La diminution de sérotonine aurait un rôle potentiel de suppresseur de l'appétit et une implication dans la répétition de comportements obsessionnels et perfectionnistes.

De nombreuses études ont tenté d'identifier les gènes de la voie sérotoninergique potentiellement impliqués dans l'AM, en particulier pour les gènes codant les récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> et le transporteur 5-HTT/SLC6A4. Elles suggèrent l'implication de plusieurs gènes modulateurs de la voie sérotoninergique dans l'AM, parmi lesquels le gène codant le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> (association du polymorphisme -1438G/A), du gène codant le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> et du gène codant le transporteur de la sérotonine 5-HTT/SLC6A4. Le gène *HTR2A* est localisé dans la région du chromosome 13q14, où un pic de liaison génétique a été observé pour le phénotype « recherche de minceur ». Plusieurs études semblent montrer l'implication du gène 5-HT<sub>2A</sub> dans l'étiologie de l'AM, résultats non répliqués dans d'autres travaux. L'hétérogénéité des résultats pourrait être expliquée par le recrutement de populations cliniquement hétérogènes et d'origines géographiques différentes. Une autre étude suggère que le polymorphisme 5-HTTLPR du transporteur de la sérotonine pourrait contribuer à la susceptibilité génétique du BED. D'autres associations avec des gènes de la voie de la sérotonine (*5-HT1B*, *TPH*, *MAOA*) ont été recherchées, sans résultat probant. Les différents travaux de recherche suggèrent que la sérotonine n'interviendrait pas dans la physiopathologie des TCA en tant qu'état mais plutôt en tant que trait. Ainsi, des traits comportementaux fréquemment retrouvés dans les TCA, tels que l'anxiété, la dépression, mais aussi le perfectionnisme, la rigidité et l'évitement du danger représenteraient des *endophénotypes* des troubles et seraient modulés par les voies monoaminergiques (parmi lesquelles la voie sérotoninergique joue un rôle majeur).

### Voies impliquées dans le système de la récompense

Dans l'hypothèse neurobiologique de l'existence d'anomalies perturbant les systèmes de la récompense chez les patientes atteintes de TCA, l'AM s'envisage comme une forme d'addiction de type comportemental. Elle résulte de comportements visant la persistance d'une maigreur et de stratégies de contrôle du poids. Les voies neurobiologiques communes entre les TCA et les addictions font intervenir à la fois les mécanismes de régulation homéostatique (systèmes neuroendocriniens de la faim et de la satiété) et non homéostatique de la prise alimentaire (voies biologiques de l'effet récompense, impliquant les régions cérébrales de l'amygdale, de l'insula, du striatum, du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale, via les neurotransmetteurs dopaminergiques et opioïdes notamment).

### Voie opioïde

La voie opioïde joue un rôle majeur dans la vulnérabilité aux troubles addictifs. Par conséquent, il a été proposé d'appliquer à l'AM le modèle d'une addiction aux opioïdes endogènes. Ce modèle suggère que les opioïdes endogènes soutiennent le processus de jeûne, en favorisant l'utilisation des ressources internes et en facilitant la baisse du métabolisme basal. Les anomalies de ce système pourraient ainsi provoquer une « dépendance au jeûne » dans l'anorexie mentale, en accord

avec le rôle majeur des opioïdes dans les phénomènes d'addiction et de récompense. De plus, ce modèle est conforté par l'existence d'une activité endogène opioïde accrue dans le système nerveux central des patientes souffrant d'AM. Ce modèle montre ainsi qu'il existe une augmentation de la sécrétion des opioïdes endogènes dans le liquide cébrospinal en situation de famine. Or, une augmentation du niveau d'opiacés dans l'aire tegmentale ventrale s'accompagne d'une libération accrue de dopamine dans le striatum ventral. Comme nous l'avons évoqué précédemment, plusieurs polymorphismes du gène codant le récepteur opioïde OPRD1 sont associés à l'AM [3], et plus spécifiquement aux patientes présentant un sous-type clinique restrictif.

### Système dopaminergique

Le système dopaminergique est, quant à lui, impliqué dans les processus de motivation et de récompense, et notamment associé à la prise de nourriture et à certaines fonctions exécutives (attribution de la saillance d'un stimulus, prise de décision) [11]. Les études de la littérature suggèrent une altération du fonctionnement dopaminergique striatal dans les TCA [11]. En ce sens, il a été mesuré une diminution des métabolites de la dopamine (*homovanillic acid* – HVA) dans le liquide cébrospinal des patientes atteintes d'AM et dénutries. Cette diminution persisterait après restauration pondérale et en comparaison avec des femmes atteintes de BN et à des sujets contrôles sains [10]. Enfin, la transmission dopaminergique est modulée par les polymorphismes fonctionnels pour le transporteur de la dopamine *dopamine transporter* (DAT1) (variation par le nombre de répétitions du polymorphisme) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). L'étude de Dreher [6] avait permis de montrer une influence des polymorphismes de ces gènes d'intérêt sur la modulation de la réponse des régions cérébrales impliquées dans l'anticipation et le gain de la récompense. D'autres études associent aussi ce gène à l'AM, sur deux séries de trios et dans une série de cas où les sujets porteurs de l'allèle Met avaient des scores de mesure de psychopathologie spécifique du trouble alimentaire (*Eating Disorder Inventory 2*) plus élevés. Plusieurs polymorphismes du gène *DRD2* ont été associés à l'AM [4], tandis qu'un allèle spécifique d'un nombre variable de répétitions en tandem dans le locus du gène *DAT1/SLC6A3* transporteur de la dopamine a été associé au BED.

Une autre composante qui peut refléter indirectement l'héritabilité est l'épigénétique, qui étudie les mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique. Dans l'AM, un pourcentage significativement plus élevé du promoteur méthylé des gènes *DAT1* et *DRD2* a été observé en comparaison avec des sujets témoins. Ces méthylations étaient associées à une augmentation de l'expression du gène *DAT1* et à une diminution de l'expression du gène *DRD2* [8]. Ainsi, on retrouve des spécificités génétiques et épigénétiques portant sur les voies de la récompense dans l'AM.



## Conclusion et perspectives

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis de réaliser de multiples analyses génétiques [14] et de contribuer à l'identification de voies majeures impliquées dans la physiopathologie des TCA. Alors que le génome humain a été entièrement séquencé, l'identification des gènes impliqués dans la prédisposition et le développement de TCA reste difficile. Comme nous l'avons vu, l'AM s'intègre dans un modèle de trouble mental à expression multiple et l'on ne peut donc la résumer à une anomalie spécifique de la régulation de l'appétit. Elle répond ainsi à un modèle de maladie génétique dite complexe, associé à un déterminisme génétique polygénique. Malgré la publication de nombreux articles et la réalisation d'un grand nombre d'études d'associations génétiques, peu de gènes associés ont pu être répliqués. L'importante hétérogénéité des phénotypes cliniques pourrait expliquer le manque de réplification des résultats. La définition de sous-groupes de patients en fonction des caractéristiques spécifiques (endophénotypes cliniques ou biologiques) des TCA permettra de prendre en compte l'importante hétérogénéité phénotypique de la maladie, comme cela vient d'être montré entre le gène *BDNF*, le plaisir de minceur et des variations de réaction cutanée (transpiration) dans l'AM [4].

Le criblage entier du génome par GWAS s'appuie sur la constitution d'une cohorte issue d'un consortium international GCAN de plusieurs milliers de patientes versus contrôles, qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche [2]. Les recherches génétiques sont maintenant couplées à des approches transversales de l'étude de l'expression des gènes, des modifications épigénétiques des gènes et du dosage des protéines, qui soulève beaucoup d'espoir pour une compréhension plus fine des facteurs en jeu.

## Références

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>e</sup> édition; 2013 (DSM-V).
- [2] Boraska V, Franklin CS, Floyd JAB, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2014; 19(10) : 1085–94.
- [3] Brown KMO, Bujac SR, Mann ET, et al. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2007; 61(3) : 367–73.
- [4] Clarke J, Ramoz N, Fladung AK, et al. Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry* 2016; 6(6).
- [5] Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V, et al. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa : association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(2) : 106–13.
- [6] Dreher J-C, Kohn P, Kolachana B, et al. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(2) : 617–22.
- [7] Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie* 2012; 94(10) : 2111–5.
- [8] Frieling H, Römer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2010; 43(7) : 577–83.

- [9] Gratacòs M, Escaramís G, Bustamante M, et al. Role of the neurotrophin network in eating disorders' subphenotypes : body mass index and age at onset of the disease. *J Psychiatr Res* 2010; 44(13) : 834–40.
- [10] Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(8) : 573–84.
- [11] Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, et al. Does a shared neurobiology for foods and drugs of abuse contribute to extremes of food ingestion in anorexia and bulimia nervosa? *Biol Psychiatry* 2013; 73(9) : 836–42.
- [12] Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, and endocannabinoids in eating disorders : beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(3) : 312–30.
- [13] Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, et al. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is significantly associated with binge eating disorder. *Psychiatr Genet* 2007; 17(1) : 13–6.
- [14] Ramoz N, Versini A, Gorwood P. Eating disorders : an overview of treatment responses and the potential impact of vulnerability genes and endophenotypes. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(13) : 2029–44.
- [15] Versini A, Ramoz N, Le Strat Y, et al. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(8) : 1818–25.