

# Génétique et épigénétique des troubles des conduites alimentaires

Nicolas Ramoz<sup>1</sup>, Julia Clarke<sup>1,2</sup> et Philip Gorwood<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences (CPN), Université Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>2</sup> Service de Pédiopsychiatrie, Hôpital Robert Debré (AP-HP), Paris, France

<sup>3</sup> Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME), Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France

Auteur correspondant : Nicolas Ramoz, [nicolas.ramoz@inserm.fr](mailto:nicolas.ramoz@inserm.fr)

Reçu le 23 mars 2017

**Résumé** – Les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des maladies psychiatriques complexes et multifactorielles qui induisent une perturbation pathologique importante et durable de la prise alimentaire. Le manuel de diagnostic et statistique des maladies mentales (DSM-5) décrit les critères cliniques des principaux troubles dont, l'anorexie mentale (AN), la boulimie (BN) et l'hyperphagie boulimique ou *binge eating disorder* (BED). Les bases neurobiologiques du comportement alimentaire sont bien caractérisées. Les études épidémiologiques mettent en évidence une héritabilité d'environ 70 % dans l'AN et 60 % dans la BN, ce qui suggère que des facteurs génétiques sont impliqués dans la vulnérabilité aux TCA. L'analyse de régions génétiques et de gènes candidats a permis d'identifier plusieurs gènes associés à l'AN dont le gène *BDNF*, codant un facteur neurotrophique et le gène *ESR1*, codant le récepteur  $\alpha$  aux œstrogènes. Les récentes études pan-génomiques (*Genome-Wide Association Study*, GWAS), réalisées sur plusieurs milliers de patients *versus* témoins, identifient de nouveaux gènes candidats. Des données préliminaires d'analyses des niveaux de méthylation, pour des gènes candidats ou sur l'ensemble du méthylome, suggèrent que des signatures épigénétiques seraient associées aux TCA.

**Mots clés** : Anorexie mentale / BDNF / dopamine / leptine / œstrogène

**Abstract** – Eating disorders (EDs) are complex and multifactorial psychiatric illnesses that induce significant and sustained pathological disruption of food intake. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illnesses (DSM-5) describes the clinical criteria of major disorders including anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) and binge eating disorder (BED). The neurobiological basis of food intake is well characterized. Epidemiological studies reported a heritability about 70% in AN and 60% in BN, suggesting that genetic factors are involved in the vulnerability to EDs. The analysis of genetic regions and candidate genes identified several genes associated with AN, including the *BDNF* gene, encoding a neurotrophic factor and the *ESR1* gene, encoding the  $\alpha$ -receptor to estrogens. Recent genome-wide association studies (GWAS), carried out on several thousand patients versus controls, identify new candidate genes. Preliminary analyses of methylation levels, for candidate genes or on the whole methylome, suggest that epigenetic signatures are associated with EDs.

**Key words**: Anorexia Nervosa / BDNF / dopamine / leptin / estrogen

## Abréviations

AN :	anorexie mentale
BDNF :	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BED :	<i>Binge Eating Disorder</i> ou hyperphagie boulimique
BN :	boulimie
DSM-5 :	Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales
DZ :	jumeaux dizygotes
GWAS :	<i>Genome-Wide Association Study</i>
MZ :	jumeaux monozygotes
SNP :	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> ou polymorphisme nucléotidique
TCA :	Troubles du Comportement Alimentaire

## 1 Introduction

Le comportement alimentaire représente l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de ses consommations d'aliments. C'est une fonction vitale apportant les nutriments et l'énergie qui sont indispensables à une bonne santé et donc à l'équilibre entre les métabolites nécessaires à l'organisme et à ses dépenses. Ce comportement est régulé principalement par le système nerveux central. Cependant, des facteurs physiologiques, psychologiques, familiaux, socio-culturels modifient ce comportement qui peut aller vers la pathologie.

Selon le manuel diagnostique et statistique des maladies mentales (DSM-5), les troubles du comportement alimentaire (TCA) sont des maladies psychiatriques complexes et multifactorielles qui induisent une perturbation pathologique importante et durable de la prise alimentaire (*American Psychiatric Association, 2013*). Dans plus de 90 % des cas, ce sont des femmes qui sont atteintes. Le DSM-5 décrit les critères cliniques permettant le diagnostic des principaux troubles dont, l'anorexie mentale (AN), la boulimie (BN) et l'hyperphagie boulimique ou *binge eating disorder* (BED). De la même manière, la classification internationale des maladies (CIM-10) classe les TCA dans les syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques, et on retrouve l'anorexie mentale (F50.0, dans cette classification) et la boulimie nerveuse (F50.2, dans cette classification). L'obésité et le surpoids ne sont pas des pathologies classées dans les troubles des conduites alimentaires mais dans les maladies endocriniennes. Enfin, l'orthorexie n'est pas encore classée.

Les TCA constituent un problème de santé publique, ainsi près de 200 000 femmes en France sont diagnostiquées AN. Par ailleurs, le taux de mortalité par décade est de 10 %, dû à la dénutrition et

à un risque suicidaire multiplié par 23. Une des caractéristiques des TCA est l'existence de comorbidités psychiatriques communes telles que les troubles obsessionnels compulsifs ou la dépression. Enfin, il n'existe pas de traitement médicamenteux efficace pour soigner les TCA. Cependant, des hospitalisations pour installer une renutrition et des prises en charges psychologiques conduisent à la rémission pour un tiers des patientes AN.

Les bases neurobiologiques du comportement alimentaire sont bien caractérisées et font intervenir le système nerveux central avec de nombreux neuromédiateurs mais également des effecteurs, neurohormones et neuropeptides issus des organes périphériques (foie, intestin, pancréas) (Ramos *et al.*, 2007; Labarthe *et al.*, 2014; Gorwood *et al.*, 2016). Cela aboutit à une régulation de la balance énergétique de la faim et de la satiété pour activer ou stopper la prise alimentaire. Ainsi, la prise alimentaire est modulée par les signaux afférents (de la périphérie au cerveau) et efférents (du cerveau à la périphérie) qui agissent en interaction. 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 les signaux périphériques du foie et du tractus gastro-intestinal sont effectivement intégrés au niveau cérébral par le noyau du tractus solitaire qui régulera cette prise alimentaire. La motivation de la prise alimentaire est aussi régulée par les neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

L'anorexie mentale est donc un refus de maintenir un poids corporel au niveau minimal normal (Ramos *et al.*, 2007; *American Psychiatric Association, 2013*). Elle se caractérise également par une peur intense de prendre du poids ou de devenir gros alors que le poids est inférieur à la normale et par une altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps (dysmorphophobie). Il existe deux sous-types d'AN, la forme restrictive où le sujet va restreindre son apport calorique et la forme mixte qui se caractérise par des phases de frénésie alimentaire et de purges ou restrictions. C'est une pathologie qui peut apparaître dès l'âge de 6 ans et pour les femmes post-pubères, on observe une perte des cycles menstruels (aménorrhée).

## Facteurs génétiques dans les TCA

Au même titre que les maladies psychiatriques, les TCA sont des troubles complexes, faisant intervenir des facteurs à la fois génétiques et environnementaux (Gorwood *et al.*, 2016). Le modèle consensuel est qu'il existe des facteurs précipitants, un régime ou une restriction calorique, une insatisfaction de sa silhouette, des événements de vie, qui induisent une

vulnérabilité génétique et des facteurs pérennisants, tels que la dépression ou l'anxiété. L'origine multifactorielle des TCA associe plusieurs éléments et suggère que de nombreux gènes pourraient jouer un rôle.

Les études épidémiologiques permettent d'estimer l'implication d'une composante génétique dans les TCA et l'AN en particulier. Ainsi, plusieurs travaux constatent une fréquence significativement plus élevée de la maladie chez les apparentés de sujets atteints par rapport aux apparentés de contrôles sains, ce qui correspond à une agrégation familiale pour l'AN et la BN. Les études de jumeaux permettent de préciser cela. Les comparaisons entre des jumeaux monozygotes (MZ) qui partagent le même génome, et des jumeaux dizygotes (DZ) qui partagent au mieux 50 % du même génome, viennent confirmer l'existence d'une composante génétique. Ainsi, on mesure l'héritabilité de l'AN, de la BN et du BED, respectivement à 70 %, 60 % et 50 %. Ces travaux suggèrent donc l'existence de facteurs génétiques qui peuvent être identifiés par les outils classiques de la biologie moléculaire et de la génétique humaine.

## Régions génétiques, gènes candidats et GWAS dans les TCA et l'AN

À la fin des années 1990, des travaux de criblage du génome humain à l'aide de marqueurs génétiques ont été publiés (Ramos *et al.*, 2007; Gorwood *et al.*, 2016). Cette stratégie de « la pêche à la ligne » n'est fondée sur aucun *a priori* quant aux mécanismes biologiques mis en jeu dans les TCA. Ces études ont montré des associations de la transmission et de la ségrégation dans des familles d'AN de certaines séquences polymorphes, en particulier au niveau de la région chromosomique 1p34. La difficulté de ces études est d'une part : (1) la capacité à recruter de manière exhaustive des familles, à savoir le proposant malade, ses parents mais aussi des frères et sœurs apparentés atteints ou non, et d'autre part (2) de réaliser l'évaluation clinique de tous les membres de la famille afin d'attribuer le phénotype « malade » ou « non malade ».

En parallèle, de nombreuses études d'associations portant sur des gènes candidats ont été réalisées, toujours à partir de familles multiplex ou nucléaires, ou en comparant des groupes de patients à des sujets dits témoins. Cette stratégie s'appuie donc sur la physiopathologie des TCA et des gènes qui y seraient associés. Ainsi, un séquençage du ou des gènes candidats ou le criblage de quelques polymorphismes nucléotidiques ou *single nucleotide polymorphisms* (SNP), fonctionnels ou pas, peuvent être analysés. La recherche clinique, les analyses de biologie moléculaire, les modèles animaux *in vivo* et *in vitro*, ont largement contribué à l'identification des voies

biologiques et neurobiologiques impliquées dans les TCA. Ainsi, plusieurs voies majeures ont été le sujet d'analyses génétiques qui ont abouti à plus de 200 publications. On y trouve : (1) les systèmes neuroendocriniens de régulation de l'appétit, de la faim, la satiété et de la balance énergétique, (2) les facteurs neurotrophiques, en particulier le BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), (3) les voies neurobiologiques impliquées dans les systèmes de neurotransmission, en particulier la voie sérotoninergique qui régule l'humeur et la voie dopaminergique qui régule la motivation, et (4) les hormones de féminisation, surtout les œstrogènes (Ramos *et al.*, 2007, 2013; Labarthe *et al.*, 2014).

La leptine est une hormone anorexigène produite par le tissu adipeux. Des mutations des gènes codant pour la leptine, gène *LEP*, ou son récepteur, gène *LEPR*, peuvent conduire à l'obésité. Dans l'AN, on observe une concentration de leptine circulante significativement réduite mais les associations génétiques ne sont pas concluantes pour les gènes *LEP* et *LEPR*. La ghréline est une hormone orexigène sécrétée par l'estomac et le tractus intestinal, codée par le gène *GHRL* (Labarthe *et al.*, 2014). Des niveaux élevés de ghréline totale et active sont observés chez les patientes AN du sous-type restrictif et le ratio ghréline active sur totale est diminué chez les patientes AN restrictives par comparaison avec d'autres groupes témoins et sous-type mixte. Là encore les associations génétiques sont divergentes dans leurs conclusions quant à un lien entre l'AN et des variants du gène *GHRL*. Le système opioïde serait un renforçateur motivationnel de la régulation de l'appétit. Le gène *OPRD1* localisé en 1p34, codant pour le récepteur aux opioïdes delta 1, a été associé à l'AN dans plusieurs études.

Le facteur neurotrophique BDNF a un effet anorexigène. C'est un des premiers facteurs à avoir été impliqué dans les TCA. Chez l'animal, le BDNF influe sur la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel, par l'intermédiaire d'un mécanisme central impliquant la voie de la sérotonine. Chez l'homme, le BDNF régule l'énergie homéostatique et non homéostatique. Le BDNF agit sur la plasticité synaptique, les processus de croissance et de différenciation neuronale. Plusieurs travaux génétiques convergent sur une association entre TCA, AN ou BN, et un variant fonctionnel Val66Met du gène *BDNF* (Ramos *et al.*, 2007). Néanmoins, une méta-analyse de huit populations différentes n'a pas confirmé l'association avec l'AN (Ribasés *et al.*, 2005). D'autres gènes impliqués dans la production des neurotrophines et de leurs récepteurs ont également été mis en évidence, dont le gène *NTRK2* codant le récepteur au BDNF (Gratacòs *et al.*, 2010).

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles primaires qui induisent la formation et le maintien des

caractères sexuels secondaires (Ramos *et al.*, 2013). Les modèles animaux montrent que les œstrogènes régulent également la prise alimentaire. Ainsi, une administration continue d'œstradiol diminue la prise alimentaire et de fortes concentrations en œstrogènes ont un effet anorexigène. Enfin, les récepteurs aux œstrogènes, codés par les gènes *ESR1* et *ESR2*, peuvent inhiber la satiété. Chez la femme, durant le cycle menstruel, l'augmentation de la concentration en œstrogènes induit une réduction de la prise alimentaire. Il a été observé que les TCA apparaissent à près de 90 % chez les jeunes femmes durant la puberté ou autour du pic œstrogénique. De plus, une exposition prénatale aux hormones sexuelles confère un risque plus élevé de développer un TCA. Enfin, une hypooestrogénie est observée chez les patientes. Des mutations dans le gène *ESR2* codant le récepteur bêta aux œstrogènes ont été identifiées dans les TCA et plus spécifiquement dans l'AN, ainsi que des polymorphismes associés à l'AN ou la BN (Ramos *et al.*, 2013). Une association spécifique avec le sous-type AN restrictif a été observée avec des variants du gène *ESR1* codant le récepteur alpha (Versini *et al.*, 2010).

Plus récemment, les études d'association pangénomiques (*genome-wide association study*, *GWAS*) permettent l'analyse de 600 000 à 2 millions de SNP couvrant l'ensemble du génome humain, dans des cohortes très importantes de plusieurs milliers de patients *versus* témoins pour avoir une puissance statistique suffisante, afin d'étudier leurs associations avec des traits phénotypiques. Là encore, ces travaux permettent de mettre en évidence des gènes de vulnérabilité aux maladies multifactorielles sans avoir d'hypothèse *a priori* quant aux mécanismes biologiques mis en jeu dans les TCA. Ces études GWAS, qui s'appuient sur de grandes cohortes issues de consortiums nationaux et internationaux, ont permis l'identification du gène *PPP3CA*, codant la sous-unité catalytique de la calneurine, associé à l'AN (Boraska *et al.*, 2014).

## Epigénétique dans les TCA et l'AN

Il existe plusieurs mécanismes épigénétiques qui ont été identifiés et pour lesquels la conséquence est de moduler l'expression des gènes sans modifier la séquence génétique. Très concrètement chez l'animal, il a été montré que la modification du niveau de méthylation du gène *Agouti* modifie l'expression et la production de sa protéine et que les conséquences étaient le développement d'une obésité et un pelage allant vers le jaune. Ainsi, la souris normale marron présente une hyperméthylation de la région promotrice du gène *Agouti*, ce qui induit une faible expression et production de la protéine. À l'inverse, lorsque le promoteur

de ce gène est hypométhylé, il y a une très forte production de la protéine Agouti qui va très fortement inhiber le récepteur 1 de la mélanocortine *Mcr1r* et donc réprimer la production d'eumélanine, ce qui va induire une obésité et un pelage jaune chez l'animal. Les données de la littérature chez l'animal ou l'homme en termes d'alimentation indiquent aussi que lorsqu'il y a des carences alimentaires ou des régimes alimentaires avec des nutriments surreprésentés, et plus particulièrement lorsque cela intervient dans l'enfance, cela entraîne des modifications épigénétiques.

Depuis 2010, plusieurs études ont analysé un des mécanismes de la régulation épigénétique, à savoir le niveau de méthylation de positions CpG dans des gènes candidats ou sur l'ensemble du génome (méthylome) à partir de prélèvements de sang périphérique de patients TCA et témoins. Ainsi, un niveau de méthylation élevé dans les promoteurs et le gène *DAT1*, codant le transporteur de la dopamine et du gène *DRD2* codant le récepteur D2 de la dopamine, a été observé chez des patientes AN et BN par comparaison avec des témoins (Frieling *et al.*, 2010). De plus cette différence était corrélée à une expression supérieure pour le *DAT1* et inférieure pour le *DRD2*. D'autres études portant sur d'autres gènes candidats (dont la leptine et le BDNF) ne constatent pas de différence.

Une analyse de plus de 450 000 îlots CpG répartis sur l'ensemble du génome ou du méthylome a permis d'identifier des différences de méthylation entre patientes AN et contrôles, pour différentes régions et gènes candidats qui, pour certains, sont impliqués dans le développement et la plasticité cérébrale (Booji *et al.*, 2015). Notre laboratoire a également réalisé une étude comparable et nous observons une hypométhylation globale chez les patientes *versus* témoins, ainsi que des différences de méthylation dans des gènes qui pour certains sont impliqués dans des voies biologiques du développement et de la plasticité cérébrale.

## Conclusions et perspectives

Les outils de biologie moléculaire qui sont classiquement utilisés pour les maladies génétiques mendéliennes sont maintenant largement utilisés pour l'analyse de maladies génétiques complexes comme c'est le cas pour les TCA et en particulier l'AN, afin d'identifier des voies physiopathologiques majeures. Néanmoins, bien que le déterminisme génétique existe dans ces troubles, ses effets seraient modestes et dilués, d'une part, par le caractère polygénique et multifactoriel de ces pathologies et, d'autre part, par une expression multiple qui ne peut se résumer à une anomalie spécifique de la régulation de l'appétit. Ainsi, l'importante hétérogénéité des phénotypes cliniques pourrait

expliquer le manque de réplification des différentes associations. Mais cela ouvre également des perspectives cliniques à des évaluations complémentaires, telles que neurocognitives et neurophysiologiques, *via* des mesures à partir de paradigmes d'évaluation de poids de silhouettes et du désir et de la motivation que procurent ces dernières ou de l'activité de la conductance cutanée. Ainsi, ces stratégies permettent de définir des sous-groupes de patients, vraisemblablement plus homogènes, afin d'identifier des facteurs génétiques plus prédominants (Clarke *et al.*, 2016).

Les recherches génétiques sont maintenant couplées à d'autres approches techniques dites « omiques » telles que l'étude de l'expression des gènes (transcriptomique), des modifications épigénétiques, en particulier la méthylation des gènes (méthylomique), et du dosage des protéines (protéomique). L'environnement des patients, ainsi que les conséquences de la dénutrition ou de la suralimentation sur les modifications épigénétiques sont aussi davantage pris en compte. Ces nouvelles analyses sont sources d'espoirs pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu mais surtout pour le développement de biomarqueurs de diagnostic et de pronostic, ainsi qu'une meilleure prise en charge en fonction d'un sous-type ou tableau clinique du TCA.

## Références

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed.
- Booij, L., Casey, K.F., Antunes, J.M., Szyf, M., Jooper, R., Israël, M., Steiger, H. (2015). DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls : A genome-wide study. *Int J Eat Disord*, 48, 874-882.
- Boraska, V., Franklin C.S., Floyd J.A., Thornton L.M., Huckins L.M., Southam L., Rayner N.W., Tachmazidou I., Klump K.L., Treasure J., Lewis C.M., Schmidt U., Tozzi F., Kiezebrink K., Hebebrand J., Gorwood P., Adan R.A., Kas M.J., Favaro A., Santonastaso P., Fernández-Aranda F., Gratacos M., Rybakowski F., Dmítrzak-Weglarz M., Kaprio J., Keski-Rahkonen A., Raevuori A., Van Furth E.F., Slof-Op 't Landt M.C., Hudson J.I., Reichborn-Kjennerud T., Knudsen G.P., Monteleone P., Kaplan A.S., Karwautz A., Hakonarson H., Berrettini W.H., Guo Y., Li D, Schork N.J., Komaki G., Ando T., Inoko H., Esko T., Fischer K., Männik K., Metspalu A., Baker J.H., Cone R.D., Dackor J., DeSocio J.E., Hilliard C.E., O'Toole JK, Pantel J., Szatkiewicz J.P., Taico C., Zerwas S., Trace S.E., Davis O.S., Helder S, Bühren K., Burghardt R., de Zwaan M., Egberts K., Ehrlich S., Herpertz-Dahlmann B., Herzog W., Imgart H., Scherag A., Scherag S., Zipfel S., Boni C., Ramoz N., Versini A., Brandys M.K., Danner U.N., de Kovel C., Hendriks J., Koeleman B.P., Ophoff R.A., Strengman E., van Elburg A.A., Bruson A., Clementi M., Degortes D., Forzan M., Tenconi E., Docampo E., Escaramís G., Jiménez-Murcia S., Lissowska J., Rajewski A., Szeszenia-Dabrowska N., Slopian A., Hauser J., Karhunen L., Meulenbelt I., Slagboom P.E., Tortorella A., Maj M., Dedoussis G., Dikeos D., Gonidakis F., Tziouvas K., Tsitsika A., Papezova H., Slachtova L., Martaskova D., Kennedy J.L., Levitan R.D., Yilmaz Z., Huemer J., Koubek D., Merl E., Wagner G., Lichtenstein P., Breen G., Cohen-Woods S., Farmer A, McGuffin P., Cichon S., Giegling I., Herms S., Rujescu D., Schreiber S., Wichmann H.E., Dina C., Sladek R., Gambaro G., Soranzo N., Julia A., Marsal S., Rabionet R., Gaborieau V., Dick D.M., Palotie A., Ripatti S., Widén E., Andreassen O.A., Espeseth T., Lundervold A., Reinvang I., Steen V.M., Le Hellard S., Mattingsdal M., Ntalla I., Bencko V., Foretova L., Janout V., Navratilova M., Gallinger S., Pinto D., Scherer S.W., Aschauer H., Carlberg L., Schosser A., Alfredsson L., Ding B., Klareskog L., Padyukov L., Courtet P., Guillaume S., Jaussent I., Finan C., Kalsi G., Roberts M., Logan D.W., Peltonen L., Ritchie G.R., Barrett JC; Wellcome Trust Case Control Consortium 3, Estivill X., Hinney A., Sullivan P.F., Collier D.A., Zeggini E., Bulik CM. (2014). A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*, 19, 10851094.
- Clarke, J., Ramoz, N., Fladung, A.K., Gorwood, P. (2016). Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry*, 6, e829.
- Frieling, H., Römer, K.D., Scholz, S., Mittelbach, F., Wilhelm, J., De Zwaan, M., Jacoby, G.E., Kornhuber, J., Hillemacher, T., Bleich S. (2010). Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord*, 43, 577-583.
- Gorwood, P., Blanchet-Collet, C., Chartrel, N., Duclos, J., Déchelotte, P., Hanachi, M., Fetissoff, S., Godart, N., Melchior, J.C., Ramoz, N., Rovère-Jovène, C., Tolle, V., Viltart, O., Epelbaum, J. (2016). New insights in anorexia nervosa. *Front Neurosci*, 10, 256.
- Gratacòs, M., Escaramís, G., Bustamante, M., Saus, E., Agüera, Z., Bayés, M., Cellini, E., de Cid, R., Fernández-Aranda, F., Forcano, L., González, J.R., Gorwood, P., Hebebrand, J., Hinney, A., Mercader, J.M., Nacmias, B., Ramoz, N., Ribasés, M., Ricca, V., Romo, L., Sorbi, S., Versini, A., Estivill, X. (2010). Role of the neurotrophin network in eating disorders' subphenotypes : body mass index and age at onset of the disease. *J Psychiatr Res*, 44, 834-840.
- Labarthe, A., Fiquet, O., Hassouna, R., Zizzari, P., Lanfumey, L., Ramoz, N., Grouselle, D., Epelbaum, J., Tolle V. (2014). Ghrelin-Derived Peptides : A Link between Appetite/Reward, GH Axis, and Psychiatric Disorders? *Front Endocrinol*, 27, 163.

- Ramoz, N., Versini, A., Gorwood, P. (2007). Eating disorders : an overview of treatment responses and the potential impact of vulnerability genes and endophenotypes. *Expert Opin Pharmacother*, 8, 20292044.
- Ramoz, N., Versini, A., Gorwood, P. (2013). Anorexia nervosa and estrogen receptors. *Vitam Horm*, 92, 141-163.
- Ribasés, M., Gratacòs, M., Fernández-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderlueh, M., Cristina Cavallini, M., Cellini, E., Di Bella, D., Erzegovesi, S., Foulon, C., Gabrovsek, M., Gorwood, P., Hebebrand, J., Hinney, A., Holliday, J., Hu, X., Karwautz, A., Kipman, A., Komel, R., Nacmias, B., Remschmidt, H., Ricca, V., Sorbi, S., Tomori, M., Wagner, G., Treasure, J., Collier, D.A., Estivill, X. (2005). Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index : a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet*, 13, 428434.
- Versini, A., Ramoz, N., Le Strat, Y., Scherag, S., Ehrlich, S., Boni, C., Hinney, A., Hebebrand, J., Romo, L., Guelfi, J.D., Gorwood, P. (2010). Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1818-1825.