

ÉPIGÉNÉTIQUE

Maltraitance infantile et mécanismes épigénétiques

Nader Perroud

RÉSUMÉ

Dans une tentative de mieux cerner l'impact que peuvent avoir les maltraitances dans l'enfance sur le développement de troubles psychiatriques, des études se sont récemment centrées sur les mécanismes de régulation de l'expression des gènes : l'épigénétique. Elles ont mis en évidence des modifications tant quantitatives (plus grand nombre de modifications épigénétiques) que qualitatives chez les personnes ayant vécu des maltraitances dans l'enfance. Au niveau qualitatif, les résultats les plus prometteurs concernent avant tout des gènes impliqués dans la régulation de l'axe du stress comme *NR3C1* ou *FKBP5*. D'autres gènes comme *BDNF* ou certains microARN semblent également prometteurs. Des études ultérieures sont toutefois nécessaires afin de déterminer à quel point ces modifications épigénétiques pourraient servir d'éventuels biomarqueurs non seulement de la maladie mais également de la réponse au traitement.

Mots clés : psychiatrie, enfant maltraité, développement de l'enfant, pathologie psychiatrique, psychiatrie, marqueur biologique, ADN, stress

ABSTRACT

Child abuse and epigenetic mechanisms. In an attempt to better understand the potential impact of childhood abuse on the development of psychiatric disorders, studies have recently focused on the mechanisms regulating gene expression: epigenetics. These studies have shown both quantitative changes (greater number of epigenetic changes) and qualitative changes in people who had experienced abuse in childhood. Qualitatively, the most promising results primarily concerned the genes involved in the regulation of the stress axis i.e. *NR3C1* or *FKBP5*. Other genes such as *BDNF* or certain microRNAs also appear promising. However, further studies are required to determine how these epigenetic changes may serve as potential biomarkers not only for the disease but also regarding the response to treatment.

Key words: psychiatry, abused child, child development, mental illness, psychiatry, biological marker, DNA, stress

Hôpitaux universitaires de Genève, Département de santé mentale et de psychiatrie, Service des spécialités psychiatriques, Programme TRE,
rue de Lausanne-20-bis, 1201 Genève, Suisse
<nader.perroud@hcuge.ch>

Tirés à part : N. Perroud

RESUMEN

Maltrato infantil y mecanismos epigenéticos. En un intento de delimitar mejor el impacto que pueden tener los maltratos en la niñez sobre el desarrollo de los trastornos psiquiátricos, varios estudios recientemente se han centrado en los mecanismos de regulación de la expresión de los genes : la epigenética. Han evidenciado unas modificaciones tanto cuantitativas (mayor número de modificaciones epigenéticas) como cualitativas en las personas que han sufrido maltratos en la niñez. A nivel cualitativo, los resultados más prometedores conciernen ante todo unos genes implicados en la regulación del eje del estrés como *NR3C1* o *FKBP5*. Otros genes como *BDNF* o algunos microARNs parecen también prometedores. Son necesarios sin embargo más estudios para determinar hasta qué punto estas modificaciones epigenéticas podrían servir de eventuales biomarcadores no sólo de la enfermedad sino también de la respuesta al tratamiento.

Palabras claves : psiquiatría, niño maltratado, desarrollo del niño, patología psiquiátrica, psiquiatría, marcador biológico, ADN, estrés

Introduction

La maltraitance infantile se réfère à : « toutes les formes de mauvais traitements physiques et/ou affectifs, de sévices sexuels, de négligence ou de traitement négligent ou d'exploitation commerciale ou autre, entraînant un préjudice réel ou potentiel pour la santé de l'enfant, sa survie, son développement ou sa dignité dans le contexte d'une relation de responsabilité, de confiance ou de pouvoir » [1]. Les spécialistes dans le domaine reconnaissent deux types de mauvais traitement :

- le passif : comprenant la négligence émotionnelle ou le fait de ne pas offrir à l'enfant le support émotionnel nécessaire pour son développement, comme par exemple ne pas aider son enfant lors de difficultés scolaires, et la négligence physique ou le fait de ne pas subvenir aux besoins physiques de l'enfant comme le nourrir, l'habiller, l'emmener chez le docteur, etc. ;
- l'actif : comprenant toutes les formes d'abus, l'abus physique (toutes formes d'atteintes corporelles), sexuelles (de l'attouchement aux pénétrations) et émotionnelles (agressivité verbale, la participation directe ou indirecte aux violences domestiques, la manipulation de l'enfant par l'entourage).

Les études épidémiologiques montrent que les filles sont plus souvent victimes d'abus sexuels généralement perpétrés par des hommes proches de la famille (père, grand-père, parrain ou voisin), alors que les garçons sont le plus souvent victimes d'abus physiques ou émotionnels (généralement par la mère). La fréquence des maltraitances dans l'enfance est relativement élevée. On estime ainsi qu'environ 30 % des personnes en population générale, en Europe, ont subi, à un degré divers de sévérité, des abus et/ou des négligences dans l'enfance, et que plus de 10 % auraient été victimes d'abus sexuel [2]. Quel que soit le type de maltraitance, les études s'entendent sur le fait qu'elles accroissent significativement le risque de maladie psychiatrique à l'âge adulte tel que le trouble bipolaire, le trouble de la personnalité émotionnellement labile de type borderline, le trouble dépressif, les troubles anxieux, la dépendance aux substances, les

troubles psychotiques, et le syndrome de stress post-traumatique [3]. Ainsi plus de 50 % des personnes souffrant d'un trouble bipolaire rapportent avoir été victimes d'abus physiques ou sexuels dans leur enfance [4, 5]. Dans cette perspective, il est couramment admis que la fraction du risque attribuable en population générale pour les troubles psychiatriques s'élève pour la maltraitance dans l'enfance à 30-70 %, ce risque attribuable étant plus élevé pour certaines maladies comme le trouble de la personnalité borderline [6]. Par ailleurs, les traumatismes infantiles avec au premier plan la maltraitance infantile favorisent l'émergence de troubles psychiatriques plus sévères caractérisés par un âge de début précoce, une mauvaise réponse au traitement, des hospitalisations plus fréquentes, un moins bon fonctionnement prémorbide, de moins bonnes performances cognitives, et pour le trouble bipolaire et le trouble dépressif, plus de symptômes psychotiques et un plus grand nombre et une plus longue durée d'épisodes humoraux [7-9].

Les maltraitances pendant l'enfance sont donc un enjeu de santé publique majeur et ce en raison de l'impact qu'ont ces événements sur le développement ultérieur, surtout d'un point de vue psychique et psychiatrique des enfants victimes de ces abus. De plus en plus de chercheurs à travers le monde se sont donc récemment penchés sur ce sujet et ont essayé de déterminer tant dans une perspective clinique que biologique les facteurs associés à la maltraitance dans l'enfance. Les recherches dans ce domaine se sont vite penchées sur l'impact que pouvaient avoir ces maltraitances sur les mécanismes régulant l'expression des gènes ou l'épigénétique et se sont dans un premier temps essentiellement focalisées sur les gènes impliqués dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS). Les mécanismes moléculaires contrôlant la régulation épigénétique des gènes comprennent entre autres la méthylation de l'ADN, le remodelage de la chromatine et les modifications histoniques. La méthylation de l'ADN, mécanisme le plus étudié dans les recherches, se réfère au lien covalent d'un groupe méthyle sur une base de cytosine située sur un complexe dinucléotidique CpG et sert généralement à réduire l'activité d'un gène.

NR3C1, NR3C2, FKBP5, AVP et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

L'axe HSS est le système principal de régulation du stress. Il est activé lorsque l'on est confronté à un stimulus environnemental et résulte en la libération de glucocorticoïdes. Ces derniers vont d'eux-mêmes, par le biais d'une boucle de rétroaction négative, en se fixant sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, éteindre cette activation de l'axe. Tant chez l'homme que chez l'animal, la plupart des études tendent à montrer que les personnes ou animaux maltraités ou stressés dans leur enfance ont une perturbation durable de cet axe essentiellement dans le sens d'une hyperactivité de ce dernier [10]. Cette perturbation durable de l'axe HSS est par ailleurs associée, chez l'animal, à des perturbations durables des comportements dans le sens d'une hyper-anxiété et d'une plus grande réactivité au stress [11, 12]. L'excès de glucocorticoïdes qui découlerait de cette hyperactivité de l'axe pourrait rendre compte des anomalies neuro-développementales observées chez les personnes victimes de maltraitances infantiles. En effet, pour exemple, plusieurs études ont montré une réduction de la taille de l'hippocampe et un nombre moins important de neurones dans cette structure chez les sujets maltraités ou ayant vécu des événements de vie stressants dans l'enfance que chez des sujets non maltraités [13, 14]. Les glucocorticoïdes ont un effet neurotoxique bien démontré dans les études animales et il est donc probable que l'excès de glucocorticoïdes puisse être en partie responsable des anomalies cérébrales observées chez les personnes maltraitées [15].

Récemment, des chercheurs ont pu corrélérer ces modifications durables de l'axe HSS à des modifications épigénétiques de gènes clés impliqués dans la régulation de cet axe. De façon remarquablement consistante, tant chez l'homme que chez l'animal, la maltraitance infantile a ainsi été associée à une plus grande méthylation de l'ADN d'une des régions promotrices du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes (*NR3C1*) [16, 17]. Plus la région promotrice de ce gène est méthylée moins ce dernier exprimera de récepteur aux glucocorticoïdes et plus l'axe HSS sera activé. Weaver *et al.* [18, 19] ont ainsi pu observer, chez le rat, que ces modifications épigénétiques étaient associées à la qualité du soin maternel donnée à son enfant. McGowan *et al.* [16] ont mis en évidence que les personnes décédées d'un suicide et ayant été abusées sexuellement dans leur enfance avaient une plus grande méthylation de la région promotrice du gène *NR3C1* et consécutivement moins d'ARN messagers de ce gène dans leur hippocampe que les personnes décédées n'ayant pas subi de tels abus. Nous avons quant à nous pu observer dans le sang périphérique, chez des personnes adultes souffrant d'un trouble de la personnalité borderline, que plus les traumatismes dans l'enfance étaient sévères, plus la région promotrice du gène *NR3C1* était méthylée [17]. Ces modifications

épigénétiques ont donc pu être observées non seulement dans le cerveau des personnes adultes ayant subi des maltraitances mais également, et cela fut une surprise, dans le sang périphérique de celles-ci. Ces modifications sont donc durables dans le temps, observables chez l'adulte, et facilement mesurables par une simple prise de sang ! Ainsi, plus la maltraitance infantile est sévère plus le gène *NR3C1*, dans sa région promotrice, sera méthylé et plus l'axe HSS sera activé secrétant ainsi plus de glucocorticoïdes. Leur effet neurotoxique va perturber le développement du cerveau ce qui va favoriser l'apparition de troubles psychiatriques à l'âge adulte [17].

À la suite de ces résultats prometteurs, les chercheurs se sont intéressés à d'autres gènes régulant l'axe HSS. Dans une étude portant sur l'impact que pouvait avoir un traumatisme important, l'exposition au génocide rwandais, sur les mécanismes régulant l'expression des gènes, nous avons ainsi pu observer que des mères exposées à ce traumatisme alors qu'elles étaient enceintes avaient non seulement une plus grande méthylation des régions promotrices du gène *NR3C1* mais également du gène codant le récepteur aux minéralocorticoïdes (*NR3C2*) dont la fonction est proche de celle de *NR3C1* [20]. Ces modifications étaient par ailleurs transmises à l'enfant *in utero* qui une fois adolescent souffrait plus volontiers de troubles psychiatriques dont en premier lieu un syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Ce résultat démontre non seulement que les traumatismes même très précocement vécus (avant la naissance) peuvent durablement [21, 22], par le biais de mécanismes épigénétiques, régir le devenir d'une personne mais aussi que certaines de ces modifications peuvent être transmises de génération en génération au même titre que les perturbations de l'axe HSS en lien avec un trauma peuvent être transmises à la génération suivante [23].

Le gène codant l'arginine vasopressine (*AVP*) fut également le sujet de recherches dans le domaine de la maltraitance infantile, essentiellement chez l'animal. L'*AVP* est un activateur de l'axe HSS et il était donc attendu, selon l'hypothèse d'une hyperactivité chronique de cet axe chez les personnes abusées dans l'enfance, que le gène codant cette protéine soit hypométhylé dans sa région promotrice. C'est justement ce que Murgatroy *et al.* [24] ont pu mettre en évidence sur des cellules de souris exposées à des stress précoces dans leur vie. Cette hypométhylation du gène était associée à une hyper-expression du gène *AVP* dans l'hypothalamus de ces souris et à une hyperréactivité au stress en tant qu'adulte.

Dans un très bel article publié en 2013, Klengel *et al.* [25] ont pu démontrer que la maltraitance infantile était associée à un plus haut risque de développer un SSPT à l'âge adulte, uniquement chez les personnes porteuses d'un variant génétique particulier dans le gène codant une protéine régulant la fixation des glucocorticoïdes sur leur récepteur (*KPBP5* pour *FK506 binding protein 5*). Les

porteurs de ce variant génétique avaient plus de chance d'avoir une déméthylation d'une région importante du gène *FKPB5* que les personnes ne portant pas ce variant génétique, cela pouvant aboutir à une hyperactivité de l'axe HSS par perturbation de la boucle de rétroaction négative qu'ont les glucocorticoïdes sur leur récepteur. Ce papier fut le premier à suggérer que les processus de méthylation survenant sur l'ADN pourraient être dépendants du code génétique et donc que certaines personnes seraient naturellement moins vulnérables aux facteurs environnementaux que d'autres, ayant moins de chance que leurs gènes soient épigénétiquement modifiés.

BDNF

De nombreux autres systèmes ont été étudiés en lien avec les maltraitances infantiles et/ou les troubles psychiatriques. De part, l'impact qu'ont les événements de vie adverses vécus dans l'enfance sur le développement cérébral, quelques chercheurs se sont intéressés au rôle que pouvaient jouer certains facteurs neurotrophiques avec en tête de liste la protéine BDNF (pour *brain derived neurotrophic factor*). Par son rôle majeur dans la plasticité cérébrale et dans la migration et différenciation neuronale plus particulièrement lors du développement cérébral, BDNF est *de facto* un gène candidat majeur dans les études relatives aux maltraitances dans l'enfance. Ainsi, dans des modèles animaux de maltraitance infantile, une plus grande méthylation tant histonique qu'au niveau de l'ADN du gène *BDNF* ont été trouvés. Tsankova *et al.* [26] ont démontré qu'un stress chronique chez la souris était associé à une hyperméthylation de l'histone H3 lysine 27 (H3K27) dans la région promotrice du gène *BDNF* et à une diminution des niveaux de BDNF (protéines et ARN messagers). Roth *et al.* [27] ont trouvé qu'un stress psychosocial chez le rat augmentait la méthylation de BDNF au niveau de l'ADN dans la région promotrice du gène. À la suite de ces données, nous avons pu mettre en évidence, à nouveau chez des patients adultes souffrant d'un trouble de la personnalité borderline, que les maltraitances vécues dans l'enfance étaient associées à une plus grande méthylation de régions promotrice du gène *BDNF* [28]. Plus intéressant fut le fait qu'un traitement spécialisé de type psychothérapeutique était associé à une déméthylation des régions précédemment méthylées et à une amélioration des symptômes dont souffraient les patients. Ces résultats corroboraient les données d'une étude plus ancienne montrant qu'un traitement antidépresseur était associé à une diminution de la méthylation de l'histone (H3K27) et une augmentation consécutive des niveaux sanguins de BDNF [29]. Ces résultats suggèrent donc que bien que durable dans le temps, les traces épigénétiques des maltraitances dans l'enfance sont un processus dynamique et sujettes à modifications. Elles pourraient donc représenter un mar-

queur biologique de la réponse au traitement et des études futures vont certainement essayer de valider ces résultats préliminaires.

Les méthylomes et les autres gènes

Bien que *NR3C1* et *BDNF* soient de toute évidence les gènes les plus étudiés en lien avec les maltraitances dans l'enfance, de nombreuses études s'intéressent de plus en plus à d'autres gènes avec des résultats plus ou moins convaincants quand l'existence de modifications épigénétiques en lien avec les stress précoces et/ou des troubles psychiatriques dont les maltraitances dans l'enfance représentent un facteur étiologique majeur. Parmi ces gènes, on notera entre autre *HTR2A*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2* et *COMT* [30-33].

Très récemment, des analyses en génome entier ont été lancées et ont mis en évidence des modifications épigénétiques non seulement qualitatives mais aussi quantitatives en lien avec les maltraitances infantiles. En effet, ces études ont pu trouver une reprogrammation générale de la méthylation de l'ADN en lien avec les stress environnementaux [34] suggérant donc que l'approche gène candidat utilisée jusqu'ici est très certainement trop restrictive et ne rend pas compte de la complexité des systèmes touchés par les maltraitances infantiles. Dans une étude utilisant la technologie « *Illumina 450k Human Methylation* » chez des personnes souffrant d'un SSPT, Metha *et al.* [35] ont pu observer de plus nombreux changements de méthylation de l'ADN (hypo- ou hyperméthylation) chez des personnes exposées à des maltraitances dans l'enfance en comparaison de personnes non exposées. Ces modifications étaient par ailleurs associées à des changements dans l'expression des gènes [36]. Teschler *et al.* dans une analyse de méthylation du génome chez des sujets souffrant d'une trouble de la personnalité borderline, trouble dont le facteur étiologique principal est la maltraitance dans l'enfance, ont également trouvé plusieurs gènes dont les sites CpGs montraient des aberrations de méthylation en comparaison de sujets contrôles ; ces gènes comprenaient entre autre : *APBA2*, *APBA3*, *KCNQ1*, *MCF2*, *NINJ2*, *GATA4* and *HLCS* [37].

L'émergence des microARN

Bien qu'habituellement non directement considérés dans les mécanismes dits épigénétiques, les microARN (miARN) méritent ici quelques considérations. Les miARN sont de petits ARN non codant, d'une longueur allant de 21 à 23 nucléotides, régulant la synthèse des protéines au travers de l'inactivation ou de la dégradation des ARN messagers. Ils jouent donc un rôle clé dans l'expression des gènes au même titre que les autres facteurs épigénétiques et pourraient être par conséquent des acteurs importants dans la médiation des effets environnementaux sur l'homme [38].

Cela semble d'autant plus probable que plusieurs études ont trouvé des altérations de l'expression de ces miARN dans le sang et le cerveau de personnes souffrants de troubles psychiatriques ; ces altérations de l'expression des miARN pourraient elles-mêmes être la résultante de modifications épigénétiques [39-41]. Un miARN en particulier, le miARN 137, est un des gènes les plus fortement associé au développement de la schizophrénie [42-44]. Ce trouble résulte entre autre, comme le trouble bipolaire, de l'exposition à des facteurs environnementaux précoces dont la maltraitance dans l'enfance. Par ailleurs, les miARN sont exprimés de façon différentielle aux différents stades développementaux, ils sont donc d'un grand intérêt dans la compréhension de l'impact des stress précoces sur le développement cérébral et donc sur le devenir psychiatrique ou non des sujets exposés à de tels stress [39].

Dans cette perspective, une étude récente a pu mettre en évidence, chez la souris, qu'un stress précoce de type maltraitance, altérait l'expression de nombreux miARN et que cela résultait en des problèmes comportementaux et métaboliques à l'âge adulte, mais aussi chez la progéniture de ces souris confirmant comme pour les autres mécanismes épigénétiques qu'une transmission transgénérationnelle est à l'œuvre [45].

Discussion et conclusion

Les maltraitances infantiles de même que les autres formes de stress vécus dans l'enfance ou même *in utero* augmentent le risque de souffrir à l'âge adulte de troubles psychiatriques. Pour la maltraitance infantile, elle semble également favoriser l'émergence de troubles psychiatriques plus sévères tant en intensité qu'en durée. Certains auteurs ont même proposé de considérer les sujets maltraités dans leur enfance comme un sous-groupe clinique distinct au travers de différentes affections psychiatriques [6]. Pour ces chercheurs, les « maltraités » se caractériseraient non seulement par un « phénotype » plus sévère du trouble psychiatrique qui les concerne (âge de début précoce de la maladie, moins bonne réponse au traitement, plus grande vulnérabilité aux conduites suicidaires) mais aussi par des anomalies neurobiologiques spécifiques non retrouvées chez les « non-maltraités » comme une plus petite taille de l'hippocampe, une hyperactivité relative de l'amygdale, une réduction de l'activité des régions antérieures du cerveau dont le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbito-frontal et le cortex préfrontal dorso-latéral ou encore une diminution des télomères, et une espérance de vie réduite [46, 47]. Parmi les anomalies spécifiques aux « maltraités » il s'agit donc, comme proposé par Teicher et Samson [6], de considérer également la perturbation de l'axe HSS et surtout les modifications de l'expression des gènes. En effet, de façon relativement convaincante la plupart des études s'intéressant à l'épigénétique et à la maltraitance

infantile ont trouvé des modifications épigénétiques chez les sujets ayant vécus des maltraitances dans leur enfance corroborant ainsi ce qui avait été premièrement observé chez l'animal. Bien que le gène *NR3C1* ait été le sujet des premières études, de nombreux autres gènes ont petit à petit émergé et ont montré des modifications épigénétiques en lien avec l'adversité vécue dans l'enfance comme *BDNF*, *FKBP5* ou encore plus récemment les miARN. Toutefois, ces recherches n'en sont qu'à leur balbutiement et des études futures devront déterminer plus précisément la part réelle (en termes de variance expliquée) que joue l'épigénétique dans la médiation de l'impact environnemental sur l'émergence de troubles psychiatriques à l'âge adulte. Il est plus que probable que nous fassions face, comme pour la génétique classique, à un système très complexe où un variant donné n'explique au final que 2 à 3 % de la variance d'un trait étudié, en tout cas dans le domaine de la psychiatrie. Il n'en demeure pas moins que l'épigénétique ouvre, dans le champ de la psychiatrie, de nouvelles perspectives quant à la potentialité de découvrir des biomarqueurs non seulement de la maladie mais aussi de la réponse au traitement. Les personnes maltraitées dans leur enfance, quel que soit leur trouble psychiatrique, sont généralement de moins bon réponders au traitement surtout si ces derniers sont psychopharmacologiques [6, 48]. Coupler cette donnée aux modifications épigénétiques et à leurs modifications en cours de traitement tel qu'observées pour *BDNF* pourrait grandement améliorer la médecine personnalisée, plus particulièrement en psychiatrie où le taux de réponse est extrêmement aléatoire et parfois très faible [49]. Dans l'expectative, il est important, pour tout psychiatre, d'un point de vue clinique, de connaître l'existence d'un trauma chez un patient et donc de s'enquérir de l'existence ou non d'un tel trauma, car ce dernier a indéniablement un impact sur l'expression du trouble et donc sur le traitement qu'il faudra administrer.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. OMS. *Rapport mondial sur la violence et la santé*. 1999 [cited; Available from: www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/full_fr.pdf].
2. Afifi TO, Mather A, Boman J, *et al*. Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. *J Psychiatr Res* 2011 ; 45 : 814-22.
3. Scott KM, Smith DR, Ellis PM. Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010 ; 67 : 712-9.
4. Goldberg JF, Garno JL. Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res* 2005 ; 39 : 595-601.

5. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, *et al.* Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118 bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania. *Bipolar Disord* 2010 ; 12 : 244-52.
6. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 2013 ; 170 : 1114-33.
7. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005 ; 186 : 121-5.
8. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, *et al.* Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002 ; 51 : 288-97.
9. Bifulco A, Moran PM, Baines R, *et al.* Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull Menninger Clin* 2002 ; 66 : 241-58.
10. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 2010 ; 39 : 66-72.
11. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001 ; 49 : 1023-39.
12. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 434-45.
13. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 ; 34 : 1181-8.
14. Vythilingam M, Heim C, Newport J, *et al.* Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 2072-80.
15. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, *et al.* A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 1271-84.
16. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 342-8.
17. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, *et al.* Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* 2011 ; 1 : e59.
18. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics* 2007 ; 2 : 22-8.
19. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, *et al.* Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 847-54.
20. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, *et al.* The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014 ; 15 : 334-45.
21. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, *et al.* Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008 ; 3 : 97-106.
22. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, *et al.* Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011 ; 1 : e21.
23. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 2008 ; 167 : 121-35.
24. Murgatroyd C, Spengler D. Polycomb binding precedes early-life stress responsive DNA methylation at the Avp enhancer. *PLoS One* 2014 ; 9 : e90277.
25. Klengel T, Mehta D, Anacker C, *et al.* Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013 ; 16 : 33-41.
26. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, *et al.* Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 519-25.
27. Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2011 ; 45 : 919-26.
28. Perroud N, Salzmann A, Prada P, *et al.* Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry* 2013 ; 3 : e207.
29. Lopez JP, Mamdani F, Labonte B, *et al.* Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry* 2013 ; 18 : 398-9.
30. Dammann G, Teschler S, Haag T, *et al.* Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder. *Epigenetics* 2011 ; 6 : 1454-62.
31. Steiger H, Labonte B, Groleau P, *et al.* Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *Int J Eat Disord* 2013 ; 46 : 246-55.
32. Thaler L, Gauvin L, Joobor R, *et al.* Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014 ; 54C : 43-9.
33. Groleau P, Joobor R, Israel M, Zeramdini N, DeGuzman R, Steiger H. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res* 2014 ; 48 : 121-7.
34. Labonte B, Suderman M, Maussion G, *et al.* Genome-wide methylation changes in the brains of suicide completers. *Am J Psychiatry* 2013 ; 170 : 511-20.
35. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, *et al.* Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 8302-7.
36. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, *et al.* Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic

- profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 8302-7.
37. Teschler S, Bartkuhn M, Kunzel N, *et al.* Aberrant methylation of gene associated CpG sites occurs in borderline personality disorder. *PLoS One* 2013 ; 8 : e84180.
 38. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J* 2011 ; 278 : 1598-609.
 39. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2014 ; 16 : 43-61.
 40. Smalheiser NR, Lugli G, Zhang H, *et al.* Expression of microRNAs and other small RNAs in prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and depressed subjects. *PLoS One* 2014 ; 9 : e86469.
 41. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007 ; 61(5 Pt 2) : 24R-9R.
 42. Yin J, Lin J, Luo X, *et al.* miR-137: a new player in schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 3262-71.
 43. Ripke S, Sanders A, Kendler K, *et al.* Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 969-76.
 44. Pinto D, Delaby E, Merico D, *et al.* Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 677-94.
 45. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, *et al.* Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 667-9.
 46. van Harmelen AL, van Tol MJ, Demenescu LR, *et al.* Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013 ; 8 : 362-9.
 47. Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, *et al.* Early life stress and morphology of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry* 2006 ; 59 : 975-82.
 48. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, *et al.* Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 14293-6.
 49. Kosel M, Perroud N, Bondolfi G. [Treating depression: decision analysis for the general practitioner]. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 2346-63.