



**HAL**  
open science

# Épigénétique, maltraitements infantiles et pathologies mentales : mécanismes et revue de la littérature

Jean Semette

► **To cite this version:**

Jean Semette. Épigénétique, maltraitements infantiles et pathologies mentales : mécanismes et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03266126

**HAL Id: dumas-03266126**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03266126>**

Submitted on 30 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**EPIGENETIQUE, MALTRAITANCES INFANTILES  
ET  
PATHOLOGIES MENTALES**  
-  
**MECANISMES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Jean SEMETTE

*[Données à caractère personnel]*

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 décembre 2020

Président du jury :

Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres du jury :

Madame le Docteur Nathalie COULON, directrice de thèse

Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	QINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU L Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-la ryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-la ryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAQUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale

**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

**PR Ass. Méd.** : Professeur des Universités Associé de Médecine

**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale

**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous suis reconnaissant pour votre aide, votre soutien et votre bienveillance tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le docteur Nathalie COULON,

Je te suis reconnaissant de diriger cette thèse.

Ce fut un plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés.

A Messieurs les Professeurs Mircea POLOSAN et Dominique PLANTAZ,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, je vous en suis profondément reconnaissant.

## **Remerciements**

A Madame le Docteur Giovanna VENTURI,

J'ai fait mes premiers pas d'interne à vos côtés et vous m'avez encouragé et donné envie de poursuivre en psychiatrie.

A Madame le Docteur Annie LAURENT,

A Monsieur le Docteur Pierre AUSSEDAT,

A Madame le Professeur Virginie SCOLAN,

A Madame le Docteur Isabelle NAHMANI,

A Madame le Docteur Isabelle PAGNIER,

A mes collègues internes de psychiatrie,

Audrey, Céline, Christophe, Gérald, Maud, Maxime, Nicolas, Véra.

A toute l'équipe de l'unité Tony Lainé.

## **Remerciements**

A mes parents, à ma sœur,

Pour votre soutien depuis toutes ces années.

A la mémoire de mon grand-père, le Docteur Jean BOUCHE.

# Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>I. PREAMBULE A L'EPIGENETIQUE : D'ARISTOTE A WADDINGTON</b> .....	<b>17</b>
<b>II. PRINCIPAUX MECANISMES EPIGENETIQUES</b> .....	<b>23</b>
<b>A. La méthylation de l'ADN</b> .....	<b>24</b>
1. Les sites de méthylation .....	25
2. La méthylation de novo : rôles de DNMT3A, DNMT3B et DNMT3L .....	27
3. La méthylation de maintenance : rôles de DNMT1 et UHRF1 .....	31
4. La déméthylation de l'ADN.....	33
a. Déméthylation passive de l'ADN .....	33
b. Déméthylation active de l'ADN .....	34
<b>B. Modifications post-traductionnelles des histones</b> .....	<b>36</b>
1. Acétylation des histones .....	38
2. Phosphorylation des histones .....	39
3. Méthylation des histones .....	39
4. Autres modifications des histones.....	40
<b>C. Les variants d'histones</b> .....	<b>43</b>
<b>D. Le remodelage de la chromatine</b> .....	<b>44</b>
1. Le remodelage via des complexes protéiques ATP-dépendants .....	44
2. Le remodelage via les protéines du groupe Polycomb .....	46
<b>E. Les ARN non-codants</b> .....	<b>47</b>
1. Les micro-ARN .....	47
2. Les long ARN non-codants (lncARN).....	49
<b>III. EPIGENETIQUE, STRESS PRECOCE ET PSYCHOPATHOLOGIE</b> .....	<b>51</b>
<b>A. Stress précoce et psychopathologie : études épidémiologiques et cliniques</b> .....	<b>51</b>
<b>B. Stress précoces et conséquences neurobiologiques</b> .....	<b>55</b>
1. Système endocrinien .....	55
2. Le système nerveux autonome (SNA) .....	59
3. Système immunitaire .....	62
4. Développement cérébral.....	63
<b>C. Stress précoces et épigénétique</b> .....	<b>68</b>

1.	Liens entre stress précoces et programmation épigénétique .....	70
2.	Réactions physiologiques à un stress précoce.....	72
3.	Evénements de stress chez la mère durant la grossesse .....	73
4.	Stress durant l'enfance .....	75
<b>D.</b>	<b>Maltraitements infantiles, épigénétique et psychose.....</b>	<b>76</b>
1.	Association entre épigénétique, expression génique et traumatismes durant l'enfance chez des patients présentant un premier épisode psychotique : .....	77
2.	Association entre épigénétique, expression de gènes cibles et traumatisme durant l'enfance chez des patients présentant un premier épisode psychotique : .....	78
<b>E.</b>	<b>Maltraitements infantiles, épigénétique et dépression .....</b>	<b>81</b>
1.	Modification des histones.....	83
c.	Acétylation des histones.....	83
d.	Méthylation des histones.....	86
e.	Les variants d'histones.....	89
2.	Remodelage de la chromatine .....	91
3.	Méthylation de l'ADN .....	94
4.	ARN non-codants .....	99
f.	Les microARN.....	99
g.	MicroARN spermatiques.....	106
h.	Long ARN non-codants (LncARN).....	109
<b>IV.</b>	<b>TRAITEMENTS PSYCHOTROPES ET EPIGENETIQUE.....</b>	<b>111</b>
<b>A.</b>	<b>Les antidépresseurs .....</b>	<b>111</b>
<b>B.</b>	<b>Antipsychotiques et thymorégulateurs .....</b>	<b>113</b>
<b>C.</b>	<b>De nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ? .....</b>	<b>116</b>
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>117</b>
	<b>ABREVIATION.....</b>	<b>118</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>125</b>
	<b>ANNEXE 1 - QUESTIONNAIRE ETISR-SF (BREMNER ET AL., 2000).....</b>	<b>161</b>
	<b>ANNEXE 2 - QUESTIONNAIRE CECA.....</b>	<b>163</b>
	<b>ANNEXE 3 – QUESTIONNAIRE CTQ (BERNSTEIN ET FINK, 1998) .....</b>	<b>171</b>
	<b>ANNEXE 4 – SCORE ACE .....</b>	<b>174</b>

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Dessin du processus de mitose par Walther Flemming.....	19
<u>Figure 2</u> : Paysage épigénétique.....	22
<u>Figure 3</u> : Structure de la chromatine et régulation épigénétique de l'expression des gènes.....	24
<u>Figure 4</u> : Méthylation de l'ADN.....	25
<u>Figure 5</u> : Reprogrammation épigénétique.....	29
<u>Figure 6</u> : Différentes enzymes intervenant dans la méthylation de novo et dans la méthylation de maintenance.....	31
<u>Figure 7</u> : Protéines TET et mécanismes de déméthylation de l'ADN.....	35
<u>Figure 8</u> : Schéma d'un nucléosome.....	36
<u>Figure 9</u> : Modifications post-traductionnelle des histones.....	37
<u>Figure 10</u> : Exemple de protéines qui interagissent spécifiquement avec l'histone modifié.....	42
<u>Figure 11</u> : Cross-talk .....	42
<u>Figure 12</u> : Complexes de remodelage ATP-dépendant.....	45
<u>Figure 13</u> : effets des complexes de remodelage de la chromatine sur le nucléosome.....	46
<u>Figure 14</u> : Biogenèse des miARN.....	48

<u>Figure 15</u> : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	56
<u>Figure 16</u> : Interactions réciproques entre HHS et axe HHG.....	58
<u>Figure 17</u> : Facteurs influençant le développement du SNA.....	60
<u>Figure 18</u> : Voie métabolique de la kynurénine.....	61
<u>Figure 19</u> : Polymorphisme de FKBP5 et interactions entre sites amplificateurs et site d'initiation de la transcription.....	71
<u>Figure 20</u> : Episode psychotique et méthylation.....	78
<u>Figure 21</u> : Epigénétique et séparation maternelle précoce.....	85
<u>Figure 22</u> : Three-hit concept .....	88
<u>Figure 23</u> : Variant d'histone H3.3.....	91
<u>Figure 24</u> : Structure du complexe p11/Annexine A2/SMARCA3.....	92
<u>Figure 25</u> : Liens entre miARN placentaires et environnement, développement foetal et complications de la grossesse.....	105
<u>Figure 26</u> : Mécanismes épigénétiques et traitements thymorégulateurs.....	115

## **LISTE DES TABLEAUX**

<u>Tableau 1</u> : Conséquences épigénétiques de stress précoces chez l'Homme.....	76
<u>Tableau 2</u> : Epigénétique et premier épisode psychotique.....	79
<u>Tableau 3</u> : Altération de la méthylation de l'ADN et de l'expression de gènes en lien avec des événements de stress précoce.....	98
<u>Tableau 4</u> : Epigénétique, micro-ARN et dépression.....	103

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Questionnaire ETISR-SF.....	162
Annexe 2 : Questionnaire CECA.....	164
Annexe 3 : Questionnaire CTQ.....	172
Annexe 4 : Score ACE.....	175

## **INTRODUCTION**

La maltraitance infantile est un phénomène dont l'ampleur est mal connue en France. L'OMS la définit comme « *les violences et la négligence envers toute personne de moins de 18 ans. Elle s'entend de 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. Parfois, on considère aussi comme une forme de maltraitance le fait d'exposer l'enfant au spectacle de violences entre partenaires intimes* ».

On estime qu'environ 30 % des personnes, en population générale, en Europe, ont subi des négligences ou maltraitements durant l'enfance, à des degrés divers et qu'environ 10 % auraient été victime d'abus sexuels (Afifi et al., 2011).

En France, les services départementaux de l'Aide Sociale à l'Enfance (ASE) mettent en œuvre diverses actions dans le cadre de la politique de protection de l'enfance, à des fins de prévention, de repérage des situations de danger ou de risque de danger et de protection. Environ 300 000 mineurs sont suivis dans le cadre de la protection de l'enfance en France. En 2016, il fut recensé 53 270 mineurs victimes de violences physiques dont 39 % dans la sphère familiale et 19 700 mineurs victimes de violences sexuelles dont 31 % dans la sphère familiale, cependant moins de 10 % des violences sexuelles font l'objet d'un dépôt de plainte selon l'enquête de victimation « Cadre de vie et sécurité ».

Les maltraitements et négligences durant l'enfance constituent un facteur de risque majeur pour le développement de pathologies mentales au cours de la vie. De plus, cela favorise l'apparition précoces des troubles associée à une moins bonne réponse au traitement et à un pronostic souvent plus sévère.

Ces dernières décennies, de nombreuses études se sont intéressées aux différentes conséquences, cliniques, biologiques et développementales, des événements de stress précoces durant l'enfance. L'émergence de l'épigénétique a ouvert de nouvelles voies de recherche permettant de comprendre un peu mieux les mécanismes en jeu. L'épigénétique désigne l'ensemble des modifications de l'ADN, héritables lors des divisions cellulaires, sans altération ou modification de la séquence génomique. L'influence de l'environnement prénatal et postnatal joue un rôle essentiel dans la régulation épigénétique de l'expression génique. Différents mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones ou l'action d'ARN non-codants, assurent la répression ou l'activation de la transcription de gènes cibles permettant à la cellule différenciée d'acquérir son identité propre, ce qui permet d'expliquer qu'un même génotype peut conduire à différentes expressions phénotypiques cellulaires.

Ces nouvelles perspectives apportées par l'épigénétique permettent de mieux comprendre les liens entre environnement et expression phénotypique, et pourraient contribuer au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

## **I. Préambule à l'épigénétique : d'Aristote à Waddington**

La première mention de l'épigénétique dans la littérature est apparue au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle. Cependant, il est possible de faire remonter l'origine de ce concept au philosophe grec Aristote (384 – 322 av. J.-C.) qui allait à l'encontre des théories d'Hippocrate en réfutant notamment la panspermie et qui croyait en une **épigenèse**, c'est-à-dire un processus par lequel l'embryon, masse initialement indifférenciée, se développe et acquiert progressivement ses différentes « parties » en commençant par le cœur puis les vaisseaux et enfin les organes.

Bien plus tard, au XVI<sup>ème</sup> et XVII<sup>ème</sup> siècle, certains scientifiques - tels que William Harvey (1578 – 1657), physicien anglais et Girolamo Fabrici (1533 – 1619), anatomiste italien - ont repris ce concept d'épigenèse, soutenant et complétant l'hypothèse d'Aristote.

Les XVII<sup>ème</sup> et XVIII<sup>ème</sup> siècles furent l'avènement de **la théorie de la préformation**. Ce concept suggère que l'organisme est déjà « préformé » dans l'œuf et que son développement ne consiste qu'en un simple agrandissement. Marcello Malpighi (1628 – 1694) et Jan Swammerdam (1637 – 1680), deux pionniers dans le développement de la microscopie, pensaient qu'ils seraient en mesure de voir l'être microscopique replié au sein de l'œuf. Cette doctrine oviste est alors communément admise dans le monde scientifique.

La théorie de l'épigenèse, quant à elle, ne trouve que peu de partisans. C'est Pierre-Louis de Maupertuis (1698-1759) qui, en se référant aux acquis de William Harvey, prend le parti de l'épigenèse afin de réfuter les systèmes préformationnistes. En effet, la préformation ne permet pas de rendre compte de la ressemblance de l'enfant à ses parents. Il pense que l'embryon est formé à partir du mélange des deux semences de l'homme et de la femme.

Le physiologiste **Kaspar Friedrich Wolff** (1733 – 1794), considéré comme l'un des pères de l'embryologie moderne défendra cette thèse de l'épigenèse. Dans sa « théorie de la génération » (1759), Wolff soutient que les différents organes du corps n'existent pas au

début de la gestation mais se développent à partir d'un matériau indifférencié à travers une série d'étapes, appelée « morphogenèse ». Cette théorie est finalement très proche du concept initial d'Aristote.

Le XIX<sup>ème</sup> siècle, la « **théorie cellulaire** » voit le jour. Cette théorie, proposée par Matthias Schleiden et Theodor Schwann en 1839 et complétée par Rudolf Virchow en 1855 repose sur trois points :

- Tout être vivant est constitué de cellules.
- La cellule est l'unité de base de la structure, du fonctionnement et de la physiologie au sein des êtres vivants.
- Une cellule vivante ne peut provenir que d'une autre cellule préexistante.

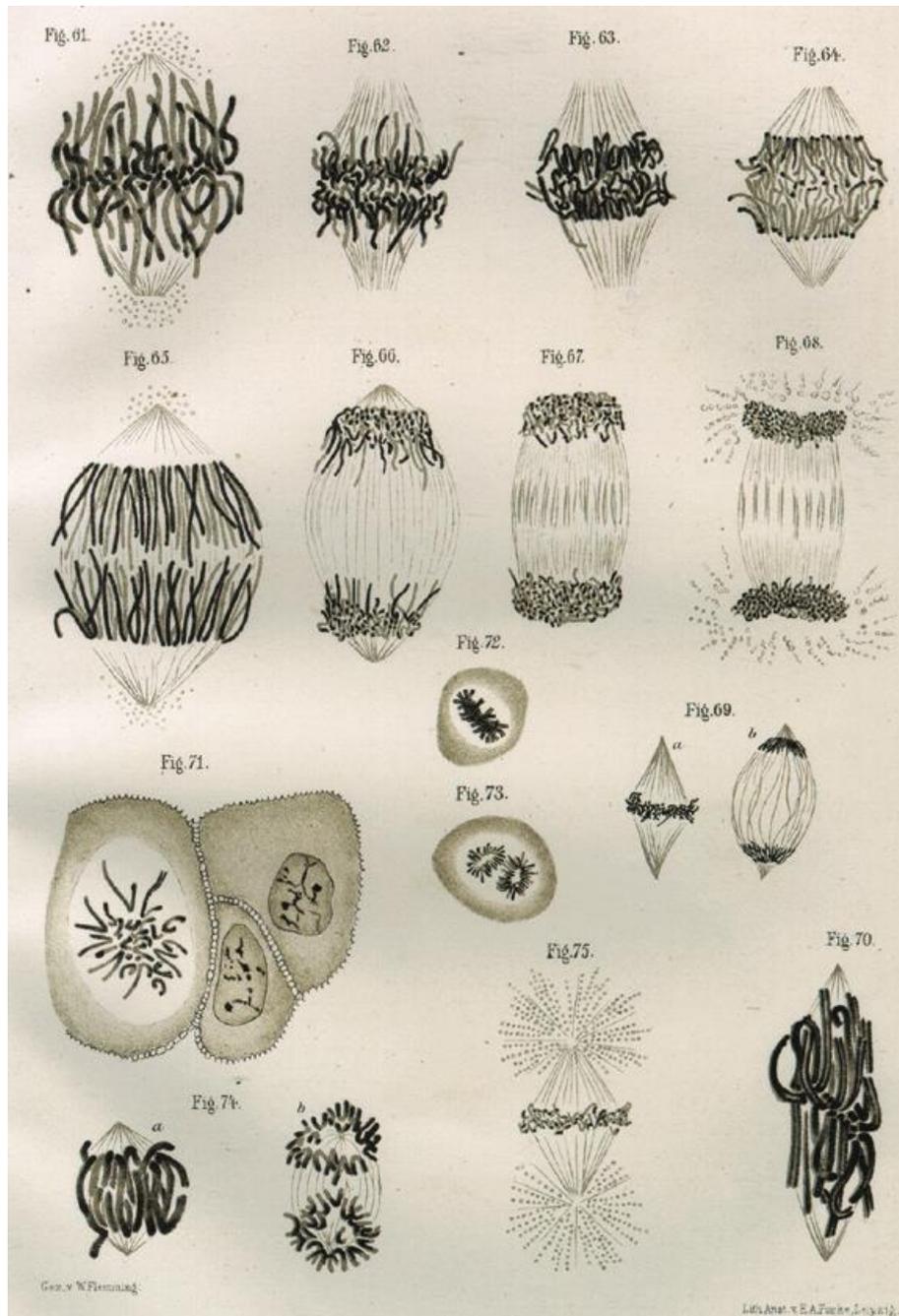
Cette théorie n'est pas sans conséquences sur les études concernant les gamètes mâles et femelles. En 1843, Theodor Bischoff admet avec Karl Ernst von Baer et d'autres que l'ovule correspond sans aucun doute à une cellule.

La fécondation proprement dite est observée pour la toute première fois par Oscar Hertwig (1849 – 1922), embryologiste allemand et élève d'Ernst Haeckel, en 1875, à partir de l'œuf d'oursin dont la transparence facilite l'analyse au microscope.

En 1884 et 1885, Oscar Hertwig, Strasburger, Kölliker et d'autres démontrent que l'ovule et le spermatozoïde sont des cellules uniques dont les noyaux fusionnent lors de la fécondation et à la suite de leur fusion, le développement constitue en de multiples étapes de divisions cellulaires. Il fut alors proposé que le noyau cellulaire porterait l'hérédité. Walter Flemming (1843 – 1906) affirmera « *Omnis nucleus e nucleo* » (tout noyau provient d'un noyau).

En 1882, Walter Flemming, en examinant des noyaux de larves d'amphibiens, remarque que la substance colorable du noyau, la « chromatine », se divise longitudinalement. Chacune des parties, après s'être séparée, va migrer vers les pôles opposés de la cellule, pour se retrouver une fois le processus terminé, dans les cellules filles. Cette division cellulaire d'une

cellule mère en deux cellules filles est nommée la « **mitose** ». Il identifiera vingt-trois paires de chromosomes.



*Figure 1 : Dessin du processus de mitose par Walther Flemming. (Source : <https://www.nature.com/scitable/content/drawing-of-mitosis-by-walther-flemming-43904>, consulté le 05/09/2020)*

Édouard Van Beneden (1846 – 1910), quant à lui, découvre que l'ovule et le spermatozoïde apportent chacun exactement le même nombre de chromosomes à l'œuf et établit que ces « cellules germinales » possèdent deux fois moins de chromosomes que les cellules dont ils sont issus. Ce phénomène de réduction sera nommé : la « **méiose** ».

A partir de 1890 commence l'ère de l'**embryologie expérimentale**.

Le début du XX<sup>ème</sup> siècle est marqué par la mise en lumière des travaux de Grégor Mendel (1822 – 1884), brillant biologiste, qui découvrit les **lois de transmission de l'hérédité**.

Theodore Boveri (1862 – 1915) et Walter Sutton (1877 – 1916) proposeront l'existence de facteurs d'hérédité portés par les chromosomes qui influent sur le phénotype.

Le terme de « **gène** » fut évoqué pour la première fois en 1909 par Wilhelm Johannsen (1857 – 1927), « *il désigne un principe contenu dans les chromosomes de l'œuf fécondé, à appréhender comme une unité de calcul, et qui influence le phénotype de la progéniture* », inspiré par la pangenèse, théorie de Charles Darwin pour expliquer l'hérédité.

Thomas Hunt Morgan (1866 – 1945), généticien, embryologiste et zoologiste, parvint à démontrer, à partir des hypothèses de Mendel, que les chromosomes sont le support de l'hérédité. En 1933, il reçut le prix Nobel de physiologie ou médecine.

Au début du XX<sup>ème</sup>, deux points de vue s'opposent :

- Certains embryologistes, tel que Weismann, pensent que le développement conduit à la perte progressive de matériel génétique. Seul le matériel génétique portant les fonctions spécifiques des cellules différenciées est conservé.
- Certains généticiens pensent, au contraire, que le matériel nucléaire hérité (gènes et chromosomes) est le même dans toutes les cellules mais est, d'une certaine façon, différemment exploité.

La preuve que le matériel génétique est en fait conservé au cours de la différenciation cellulaire et que le développement dépend de variation dans l'expression de ce matériel génétique (et non dans le seul contenu du génome) sera apporté par Briggs et King en 1952 ainsi que par Gurdon en 1962.

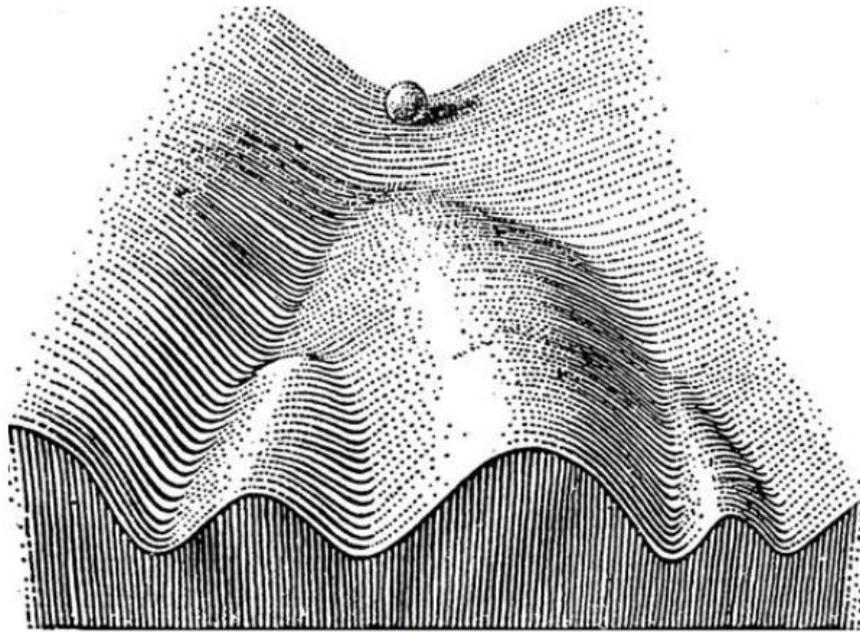
### Naissance de l'épigénétique moderne

Comment l'information génétique est-elle différemment exploitée durant la différenciation cellulaire ?

L'épigénétique moderne est née avec les recherches de **Conrad H. Waddington** (1905 – 1975) qui était généticien et embryologiste (ainsi que paléontologue, zoologiste, et philosophe). Il fut le premier à définir le concept d'épigénétique dans un article de 1942, *The Epigenotype*, avant même la découverte de la molécule d'ADN qui est le support de l'information génétique.

L'épigénétique correspond donc aux mécanismes développementaux par lesquels les gènes conduisent aux diverses expressions phénotypiques. C'est donc ce qui relie le génotype au phénotype.

Il évoqua également en 1957, dans son article « *The Strategy of the Genes* », le concept de « **paysage épigénétique** ». Il suggère que l'épigénétique est un paysage dans lequel une cellule peut prendre différents chemins et donc avoir différents destins en fonction des interactions entre les gènes et l'environnement.



Waddington, C.H. (1957). The strategy of the genes, p31.

*Figure 2 : « Paysage épigénétique » La bille représente une cellule indifférenciée. Cette cellule peut s'engager dans différentes voies de différenciation (vallées), qui donneront lieu à différent types cellulaires (foie, muscle, neurone, ...) (Waddington, 1957, The strategy of the genes).*

En 1953, Francis Crick et James Watson décrivent pour la première fois la structure moléculaire de l'ADN. Puis Barbara McClintock développera des théories expliquant la répression ou l'expression d'informations génétiques.

Dans les années 1970 et 1980, les concepts de **transmission** et d'**héritabilité** de l'expression des gènes sont venus compléter la définition de l'épigénétique.

En 1975, **Robin Holliday** et **Art Riggs** ont découvert, indépendamment l'un de l'autre, que l'activité des gènes pouvait être modulée par des modifications chimiques de l'ADN dues à l'introduction de groupes méthyles (-CH<sub>3</sub>) et appelées « méthylation ». Il est alors postulé que la méthylation de l'ADN pourrait expliquer l'extinction ou l'activation de certains gènes et

qu'il existe donc des régions spécifiques de l'ADN contenant des séquences spécifiques qui sont le lieu de cette méthylation. Il s'agit du premier mécanisme épigénétique mis en évidence. On leur attribue la définition moderne de la régulation épigénétique : **variations phénotypiques héritables (au cours des mitoses ou entre générations) et réversibles qui ne résultent pas d'une modification de la séquence primaire de l'ADN.**

Plus récemment, une équipe américaine (Berger et al., 2009) a proposé une définition moderne de l'épigénétique en prenant en compte celle de Waddington.

« L'épigénétique correspond à un phénotype stable et héritable résultant de modifications de l'ADN au sein d'un chromosome, sans altération de la séquence d'ADN ».

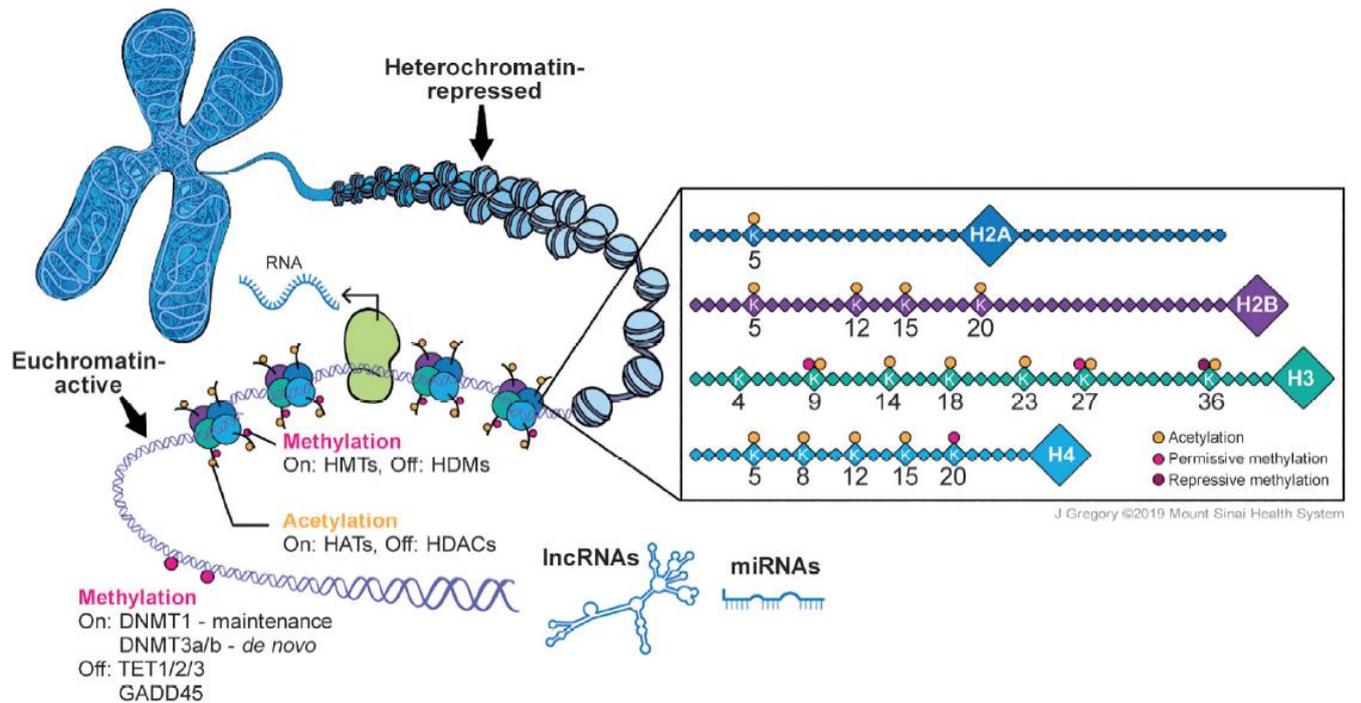
## II. Principaux mécanismes épigénétiques

Les différentes modifications épigénétiques permettent de réguler l'expression des gènes sans affecter la séquence génétique de l'ADN. Différents mécanismes tels que la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, les ARN non-codants, sont impliqués et interconnectés dans l'initiation, la maintenance et l'héritabilité des caractères épigénétiques.

Dans les cellules eucaryotes, l'ADN est présent sous forme d'une structure nucléoprotéique appelée chromatine qui joue un rôle essentiel dans de nombreux processus cellulaires tels que la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN, mais également en servant de support à l'information épigénétique, la chromatine est essentielle dans la modulation de l'expression des gènes.

L'euchromatine active peut être « empaquetée » sous forme d'hétérochromatine, alors inaccessible à la transcription, grâce notamment aux protéines histones. L'unité de base de l'hétérochromatine est le nucléosome, formé de l'assemblage de huit protéines histones

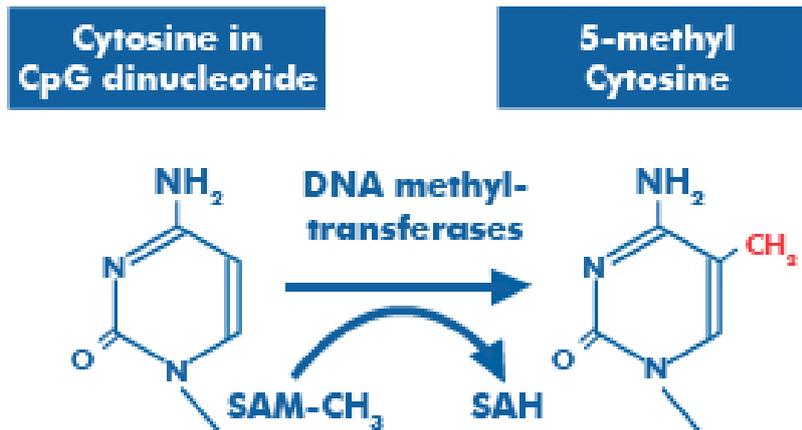
(octamère d'histone) autour duquel l'ADN s'enroule de 1.7 tour. Cette conformation rend alors inaccessible l'ADN à la transcription.



*Figure 3 : Structure de la chromatine et régulation épigénétique de l'expression des gènes (Torres-Berrio et al., 2019).*

### A. La méthylation de l'ADN

Il s'agit d'un mécanisme clé de la régulation épigénétique de l'expression des gènes. La méthylation de l'ADN est une modification post-réplivative qui se produit exclusivement sur le carbone 5 du cycle pyrimidine de résidus cytosines. Cette réaction de méthylation est catalysée par une enzyme méthyltransférase de l'ADN (DNMT) (Rottach et al., 2009).



*Figure 4 : Méthylation de l'ADN sur le carbone 5 d'un résidu cytosine. Le groupement méthyle provient du co-facteur S-adénosylméthionine (SAM). Il en résulte la formation de 5-méthylcytosine et de S-adénosylhomocystéine (SAH). (Sources : <https://www.novusbio.com/research-areas/epigenetics/epigenetic-machinery>, consulté le 05/09/2020).*

L'ADN méthylé, associé aux autres modifications épigénétiques, constitue l'épigénome et joue un rôle crucial dans l'identité et la différenciation cellulaire.

La méthylation de l'ADN nécessite deux processus distincts afin d'assurer d'une part la création des profils de méthylation, via la méthylation de novo, lors de la gamétogenèse et de l'embryogenèse et d'autre part d'assurer la transmission de l'épigénome au cours des divisions cellulaires, via la méthylation de maintenance.

### 1. Les sites de méthylation

Ce mécanisme de méthylation de résidus cytosines a lieu au niveau d'un dinucléotide CpG (dinucléotide cytosine-phosphate-guanine sur un même brin d'ADN). On retrouve environ 29 millions de dinucléotides CpG dans le génome humain, qui sont distribués de façon

hétérogène dans l'ADN, avec des régions riches, appelées îlots CpG (environ 30 à 40 000 îlots CpG dans le génome humain), et des régions pauvres en CpG.

Une partie de ces schémas de méthylations serait établie durant le développement embryonnaire puis fidèlement transmis au cours des mitoses successives, au sein des cellules somatiques, grâce à des mécanismes de maintenance (Probst et al., 2009 ; Jones et al., 2009).

Tous les sites CpG ne sont pas méthylés. Les îlots CpG, qui sont des régions riches en dinucléotides CpG, sont retrouvés au niveau des régions promotrices et/ou du premier exon de 60 % de l'ensemble des gènes. Dans les cellules somatiques, la plupart de ces îlots CpG ne sont pas méthylés. Ces îlots CpG seraient impliqués essentiellement dans la répression à long terme de certains gènes tels que les gènes soumis à l'empreinte parentale, l'inactivation de gènes du chromosome X, des gènes spécifiques de cellules germinales ou dans la répression tissu-spécifique.

D'autre part, les dinucléotides CpG localisés dans les régions des séquences répétées comme les transposons (séquences d'ADN mobiles), les régions intergéniques et certains gènes spécifiques, qui sont des régions de faible densité en sites CpG, sont habituellement hyperméthylées.

L'hyperméthylation de ces régions permettrait d'éviter l'initiation de transcriptions aberrantes, préviendrait l'instabilité chromosomique, les translocations et la disruption génique (qui correspond à la discontinuité de la séquence d'un gène par introduction d'une autre séquence d'ADN).

C'est le profil de méthylation de ces régions de faible densité en CpG qui est généralement cellule et/ou tissu-dépendant, notamment au niveau de régions appelé « CpG island shores » qui sont des régions régulatrices situées en amont de plus de 2 kb des sites d'initiation de la transcription.

La caractérisation des profils de méthylation de ces régions de faible densité en CpG permet d'établir une carte des cytosines méthylées, appelé méthylome, et qui constitue l'empreinte d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme.

Les mécanismes par lesquels les schémas de méthylation seraient transmis aux générations successives de cellules somatiques ont été évoqués pour la première fois dès 1975 par Holliday et Pugh d'une part et Riggs d'autre part. Ces hypothèses suggèrent que la méthylation de l'ADN altère l'expression de gènes en influençant l'affinité de liaison des facteurs de transcription à l'ADN. Ces schémas de méthylation varient selon les différents types cellulaires. La clé de cette héritabilité de profile de méthylation serait l'existence d'enzymes qui catalysent préférentiellement la méthylation au niveau de l'hémi-brin d'ADN qui est généré lors de la réplication. Lorsqu'un dinucléotide CpG est répliqué, il est initialement non méthylé sur le brin d'ADN naissant. Ces enzymes vont alors reproduire le schéma de méthylation du brin d'ADN parental.

Cela implique l'hypothèse d'au moins deux types d'activité catalytique : une activité de méthylation *de novo* pour l'établissement initial de profil de méthylation et une activité de méthylation de maintenance qui assure la méthylation de l'hémi-brin d'ADN naissant lors de la réplication.

Par la suite, des travaux ont démontré l'existence de méthyltransférases de l'ADN, appelées DNMT, ainsi que leurs cofacteurs (UHRF1 et DNMT3L) (Chen et Li, 2004).

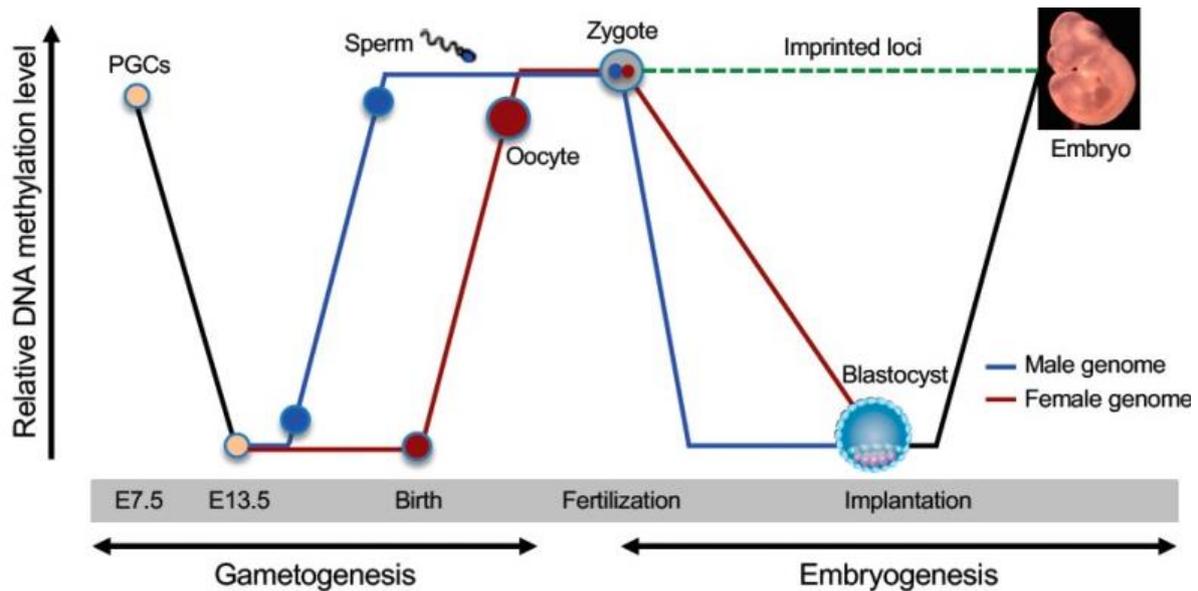
## **2. La méthylation de novo : rôles de DNMT3A, DNMT3B et DNMT3L**

L'épigénome, et donc les différentes modifications épigénétiques de l'ADN, nécessite d'être reprogrammé afin d'assurer un état totipotent aux cellules germinales primordiales.

Il y a deux vagues de reprogrammation épigénétique (déméthylation globale puis re-méthylation) durant le cycle de vie des mammifères. La première vague a lieu lors du développement des cellules germinales primordiales et de leur différenciation en spermatozoïdes ou ovocytes (gamétogenèse) et la deuxième vague intervient au début de l'embryogenèse.

Cette reprogrammation épigénétique nécessite l'effacement des schémas de méthylation somatique dans les cellules germinales primordiales, puis, par la suite, l'établissement de profils de méthylation sexe-spécifiques lors de la gamétogenèse (spermatozoïde ou ovocyte). Ensuite une deuxième reprogrammation intervient assez tôt dans la vie de l'embryon et consiste en l'effacement des schémas de méthylation hérités des gamètes (à l'exception de la méthylation de certains gènes soumis à l'empreinte parentale et de certains rétrotransposons) à la phase de pré-implantation puis au rétablissement de schémas de méthylation de l'ADN au moment de l'implantation.

Cette deuxième vague de reprogrammation épigénétique assure un état de pluripotente des cellules du zygote. Il est ainsi observé au sein du zygote une déméthylation quasi-complète du génome. Cependant, certaines régions, appelées gDMR (*germline Differentially Methylated Regions*), échappent à cette vague de déméthylation. Ces régions différenciellement méthylées (DMR), spécifiques des cellules germinales mâles et femelles conservent leur méthylation tout au long du développement et contrôlent l'expression mono-allélique des gènes soumis à l'empreinte génomique parentale.



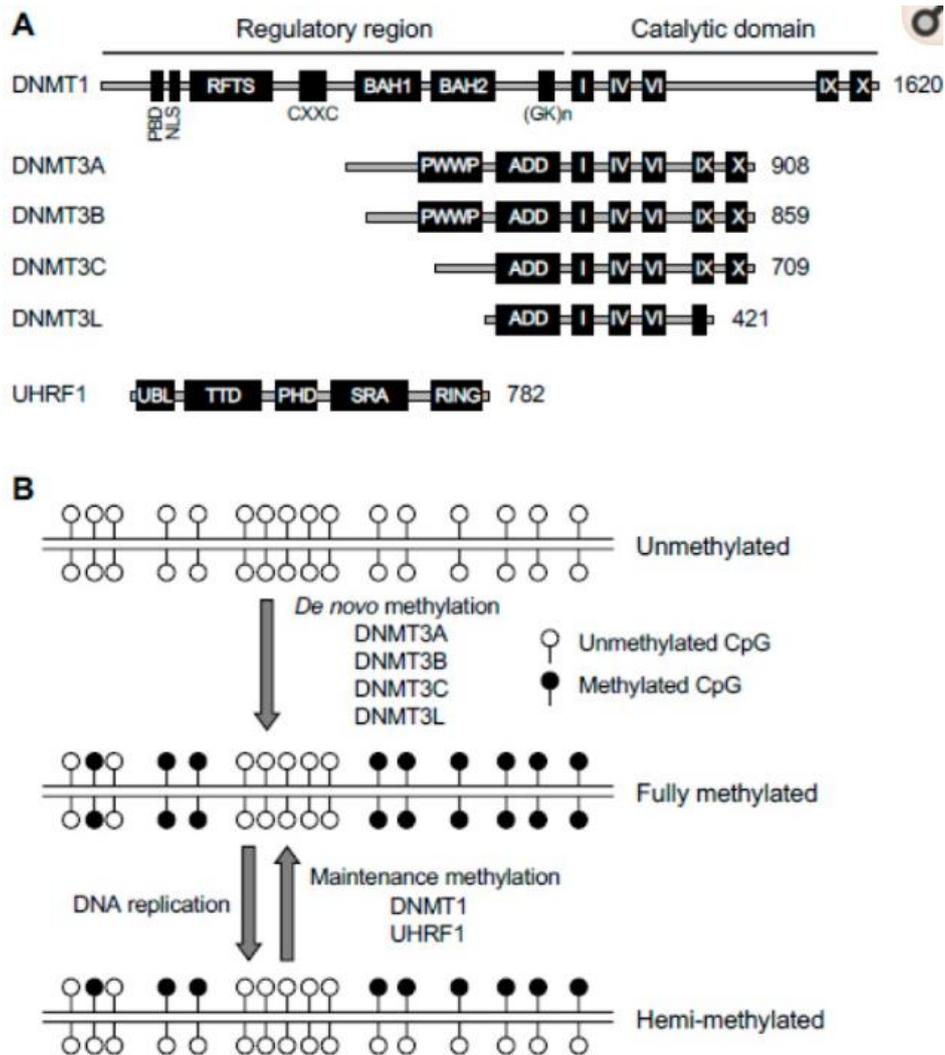
*Figure 5 : Reprogrammation épigénétique. Schéma des deux vagues de déméthylation et reméthylation. PGC : Primordial Germ Cell. (Zeng et Chen, 2019).*

Les enzymes DNMT3A et DNMT3B interviennent dans la méthylation de novo. DNMT3A et DNMT3B ont des structures similaires, comprenant une région catalytique C-terminale identique à celle de DNMT1 et une région régulatrice N-terminale. Cette région régulatrice comprend deux domaines interagissant avec la chromatine. Un domaine PWWP qui reconnaît une modification spécifique de l'histone 3 – la triméthylation de la lysine 36 de l'extrémité N-terminale de l'histone H3 (H3K36me3) – et se lie à l'ADN via des charges positives de surface (Qiu et al., 2002 ; Chen et al., 2004 ; Dhayalan et al., 2010 ; Baubec et al., 2015 ; Rondelet et al., 2016). Un domaine ADD qui se lie à l'extrémité N-terminale de l'histone H3 en reconnaissant la lysine 4 non-méthylée (H3K4me0) (Otani et al., 2009). Ce domaine ADD de DNMT3A interagit avec sa propre région catalytique pour inhiber sa propre activité enzymatique, réalisant une auto-inhibition. Le peptide H3K4me0, et non H3K4me3, peut lever cette auto-inhibition du domaine ADD sur le site catalytique de DNMT3A (Guo et

al., 2015). Le marquage post-traductionnel des histones ne constitue pas seulement un site de liaison pour DNMT3A/3B mais a donc la faculté de stimuler l'activité catalytique.

Plusieurs arguments suggèrent que l'activité de méthylation *de novo* est assurée par DNMT3A et DNMT3B. Les gènes *dnmt3a* et *dnmt3b* sont fortement exprimés très tôt durant la vie embryonnaire et sont réprimés dans les cellules différenciées ; de plus, le gène *dnmt3a* est fortement exprimé dans les cellules germinales (Watanabe et al., 2002 ; Sakai et al., 2004 ; Ma et al., 2015). Par ailleurs, il a été montré que DNMT3A et DNMT3B ont une activité de méthylation sur les sites CpG de substrats d'ADN non-méthylés ou hémi-méthylés avec la même efficacité (Okano et al., 1998). La délétion des gènes *dnmt3a* et *dnmt3b* dans des cellules souches embryonnaires de souris n'affecte pas le taux de méthylation global mais bloque la méthylation *de novo* (Okano et al., 1999), et, de plus, il est observé une perte progressive des taux de méthylation de l'ADN au cours des divisions cellulaires successives (Chen et al., 2003), ce qui suggère que DNMT3A et DNMT3B sont également nécessaires pour assurer une maintenance fiable et stable de la méthylation de l'ADN.

La protéine DNMT3L ne possède pas d'activité catalytique propre mais peut moduler l'activité de DNMT3A et DNMT3B (Goll and Bestor, 2005). Elle contient un domaine ADD dans la région N-terminale mais pas de domaine PWWP (Aapola et al., 2000 ; Aapola et al., 2001 ; Hata et al., 2002). DNMT3A et DNMT3L forment un hétérotétramère, avec deux protéines DNMT3A au centre et deux protéines DNMT3L de chaque côté (Jia et al., 2007). Il est suggéré que DNMT3L stimule l'activité catalytique de DNMT3A et DNMT3B d'après des études *in vitro* (Chedin et al., 2002 ; Suetake et al., 2004 ; Gowher et al., 2005) et assure leur stabilité (Veland et al., 2019). Le domaine ADD de DNMT3L reconnaît la queue d'histone H3 dont la lysine 4 est non méthylée (H3K4me0) et induit la méthylation *de novo* par recrutement de DNMT3A (Ooi et al., 2007).



*Figure 6 : Différentes enzymes intervenant dans la méthylation de novo et dans la méthylation de maintenance (Zeng et Chen, 2019).*

### 3. La méthylation de maintenance : rôles de DNMT1 et UHRF1

La protéine DNMT1, issue de l'expression du gène *dnmt1*, est une enzyme de 1620 acides aminés. Elle possède une région catalytique C-terminale (constituée de motifs I à X), identique à toutes les DNMT et une région régulatrice N-terminale possédant différentes fonctions. La région régulatrice possède un domaine NLS (Nuclear Localization Signal) qui permet de recruter DNMT1 dans le noyau, un domaine PBD (PCNA binding domain) qui interagit avec les protéines impliquées dans la réplication, un domaine RFTS

(Replication Foci-Targeting Sequence) qui oriente DNMT1 vers le foyer de réplication de l'ADN, un domaine CXXC qui se fixe à l'ADN non-méthylé et deux domaines BAH (Bromo-Adjacent Homology) ainsi qu'une répétition Glycine-Lysine (GK) nécessaires pour l'activité catalytique de DNMT1. Le domaine RFTS bloque la région catalytique en l'absence de substrat d'ADN. La région régulatrice exerce donc une fonction d'auto-inhibition pour l'activité de DNMT1 (Takeshita et al., 2011).

L'expression du gène *dnmt1* dépend du cycle cellulaire et de la présence de facteur de transcription et donc est retrouvée à des taux élevés dans les cellules proliférantes (Kishikawa et al., 2003). Des études en immunofluorescence ont montré des taux de DNMT1 élevés dans les cellules en phase S du cycle cellulaire, ce qui suggère l'implication de DNMT1 dans la réplication de l'ADN (Leonhardt et al., 1992). Par ailleurs, l'extinction du gène *dnmt1* chez la souris conduit à une perte globale de méthylation (Li et al., 1992). Ces observations suggèrent que DNMT1 joue un rôle majeur dans la maintenance de la méthylation de l'ADN au cours des divisions cellulaires.

Le cofacteur UHRF1 est constitué de 782 acides aminés. Il forme avec DNMT1 un complexe protéique et permet ainsi de diriger DNMT1 vers les sites CpG hémi-méthylés. En l'absence de UHRF1, DNMT1 ne parvient pas à localiser ces régions.

UHRF1 est constitué de cinq domaines. Le domaine SRA se lie préférentiellement à l'ADN hémi-méthylé et joue un rôle important dans la liaison de DNMT1 au brin d'ADN naissant (Bostick et al., 2007 ; Sharif et al., 2007). Les domaines TDD et PHD interagissent avec l'extrémité N-terminale des histones H3 en reconnaissant un motif spécifique – la triméthylation de la lysine 9 (H3K9me3) et la déméthylation de l'arginine 2 (H3R2me0) (Liu et al., 2013 ; Rothbart et al., 2012 ; Rajakumara et al., 2011 ; Hu et al., 2011 ; Wang et al., 2011). Le domaine RING possède une activité d'ubiquitination sur certains résidus lysines de l'extrémité N-terminale des histones H3, créant ainsi des sites de fixation pour DNMT1 (Nishiyama et al., 2013 ; Qin et al., 2015 ; Harrison et al., 2016). Le domaine UBL interagit

avec l'enzyme UBE2D pour faciliter la mono-ubiquitination de l'histone H3 (Foster et al., 2018 ; DaRosa et al., 2018). UHFR1 possède donc les fonctions de « writer » et « reader » des modifications post-traductionnelles d'histones.

La méthylation de l'ADN est donc associée au processus épigénétique de modification post-traductionnelle des histones.

#### **4. La déméthylation de l'ADN**

La méthylation de l'ADN est un processus globalement stable au sein des cellules somatiques, cependant une perte de méthylation survient durant le développement, la différenciation cellulaire, le vieillissement, ainsi qu'au sein des cellules cancéreuses. On distingue deux mécanismes de déméthylation de l'ADN : la déméthylation passive dépendant de la réplication et la déméthylation active enzymatique (Wu et al., 2014).

##### **a. Déméthylation passive de l'ADN**

Lors de la réplication de l'ADN, la maintenance des profils de méthylation est assurée par l'action de DNMT1 avec l'aide de son cofacteur UHRF1. La méthylation de l'ADN est donc considérée comme une modification relativement stable car elle est transmise de cellule en cellule durant toute la vie de l'organisme. Cependant, il peut être observé une défaillance du mécanisme de méthylation de maintenance ce qui peut conduire à une perte progressive au cours de la réplication des profils de méthylation ; c'est ce que l'on appelle la déméthylation passive. Ce mécanisme permet d'assurer une déméthylation globale de l'ADN dans différents processus et témoigne de la nature dynamique de la méthylation de l'ADN.

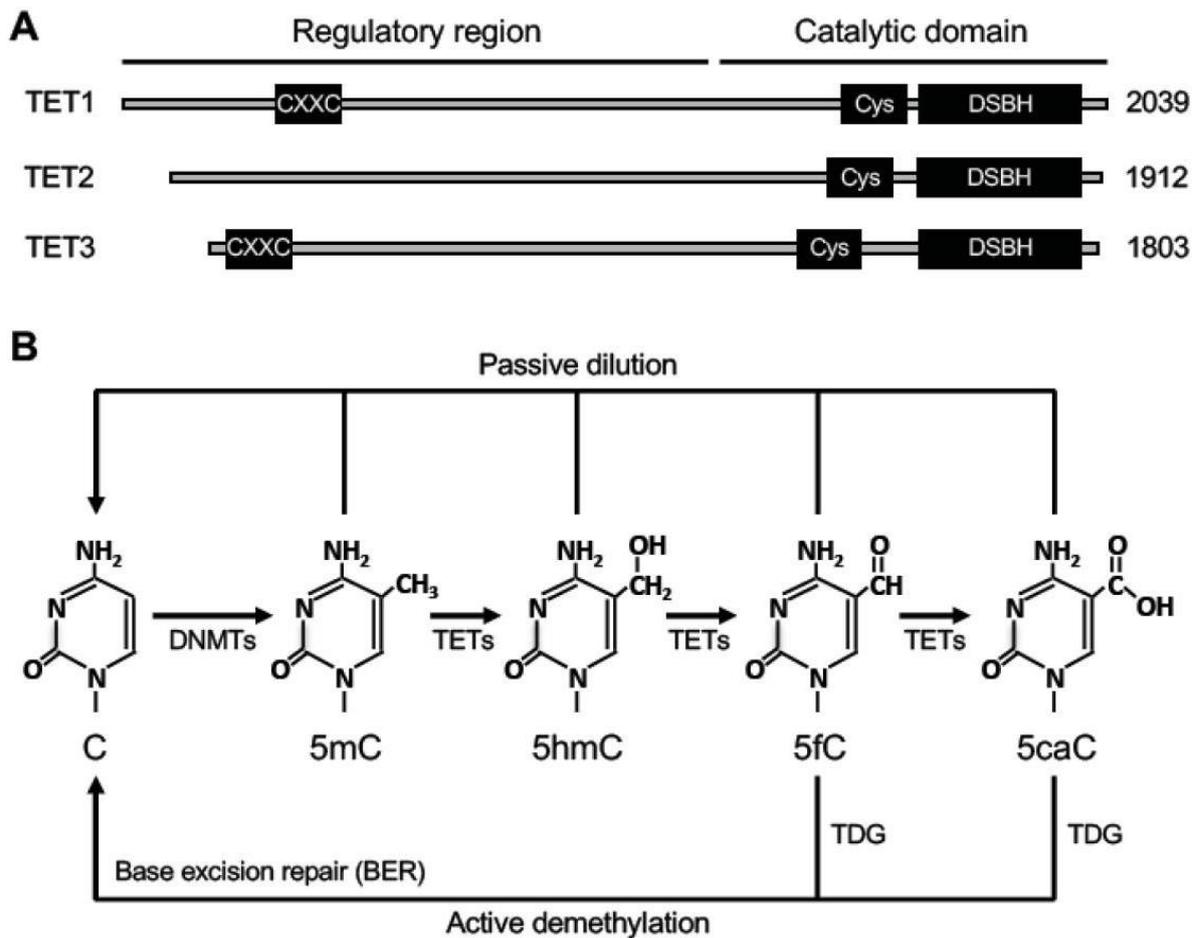
Ce mécanisme de déméthylation passive est impliqué dans les deux vagues de reprogrammation épigénétique. Lors de la première vague, dans les cellules germinales

primordiales, il est observé une déméthylation globale passive, résultant de l'extinction de différents gènes codant pour des protéines impliquées dans la méthylation de l'ADN telles que UHRF1 (Kagiyada et al., 2013). Lors de la seconde vague de reprogrammation épigénétique au sein de l'embryon en phase préimplantatoire, l'effacement des profils de méthylation hérités du génome maternel a lieu grâce à un mécanisme passif de déméthylation, possiblement lié à l'exclusion de DNMT1 du noyau (Smallwood et al., 2012 ; Messerschmidt et al., 2014).

#### b. Déméthylation active de l'ADN

Il peut être également observé une perte rapide des profils de méthylation au sein de cellules quiescentes, ce qui ne peut être expliqué par un mécanisme passif de déméthylation.

Le groupement méthyl est lié au résidu cytosine par une liaison carbone-carbone qui ne peut être directement rompue. La déméthylation active de l'ADN, qui est donc indépendante de la réplication, est un processus indirect qui nécessite une série de modifications enzymatiques de type oxydation pour aboutir au remplacement de 5mC par un résidu cytosine non méthylé. Le résidu cytosine méthylé (5mC) peut être oxydé par des enzymes de la famille TET (Ten-Eleven translocation) (Tahiliani et al., 2009 ; Ito et al. 2010). Cette famille est constituée de trois enzymes TET1, TET2 et TET3, qui sont capables d'oxyder un résidu cytosine méthylé (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC) et 5-carboxylcytosine (5caC) (Tahiliani et al., 2009 ; Ito et al. 2010 ; Ito et al., 2011).



*Figure 7 : Protéines TET et mécanismes de déméthylation de l'ADN (Zeng et Chen, 2019).*

Les trois protéines TET ont des structures similaires avec un domaine catalytique C-terminal et un domaine régulateur N-terminal. Le domaine catalytique est une région riche en cystéines associée à une hélice bêta double-brin (DSBH : Double-Stranded Beta-Helix). Ce domaine catalytique reconnaît la cytosine méthylée (5mC) ainsi que ses dérivés oxydés (Hu et al., 2015). TET1 et TET3 possèdent un domaine CXXC à doigt de zinc se liant à l'ADN dans la région régulatrice N-terminale. Au cours de l'évolution, le gène *Tet2* a été divisé en deux gènes distincts, *Idax* et l'actuel gène *Tet2*. IDAX, qui contient le site CXXC de liaison à l'ADN, interagit avec TET2 afin de l'adresser vers sa cible génomique (Ko et al., 2013).

5fC et 5caC peuvent être reconnues et excisées de l'ADN par l'enzyme TDG (Thymine DNA Glycosylase) (He et al., 2011 ; Maiti et al., 2011 ; Zhang et al., 2012). Ensuite, le site résiduel abasique peut être réparé grâce au mécanisme enzymatique de réparation par excision de base (BER : Base Excision Repair), ce qui finalise ce processus de déméthylation actif.

## B. Modifications post-traductionnelles des histones

Les histones (H2A, H2B, H3 et H4) sont des protéines qui constituent, avec l'ADN, l'unité de base de la chromatine qui est le nucléosome. Un nucléosome est constitué d'un octamère de protéines histones canoniques (association de 8 protéines histones) autour duquel s'enroule l'ADN (environ 1.7 tour et 146 paires de bases).

Les extrémités N-terminales des histones émergent à la surface des nucléosomes et sont la cible privilégiée de modifications post-traductionnelles telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, l'ubiquitination...

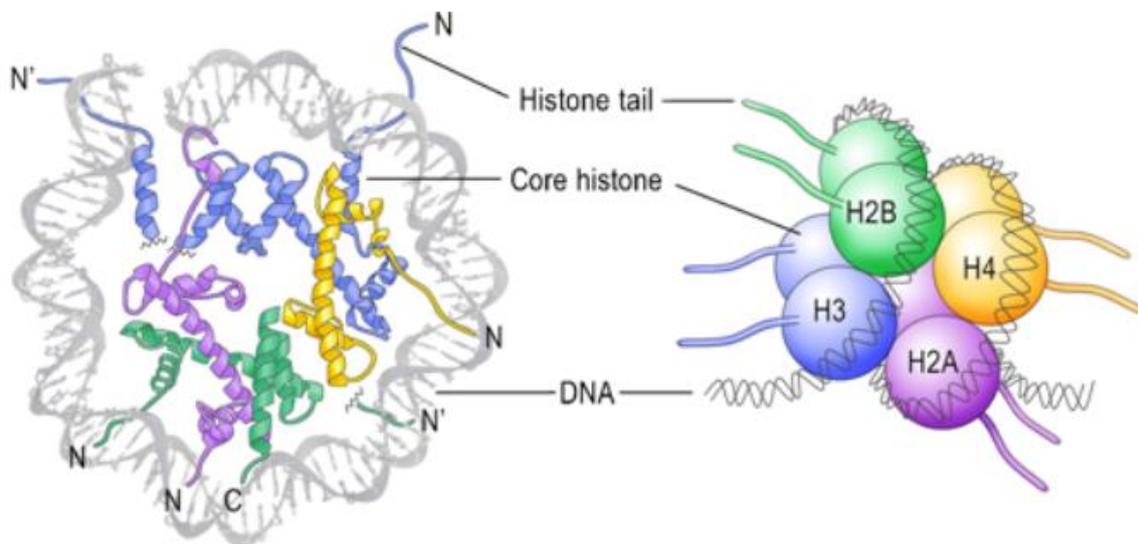
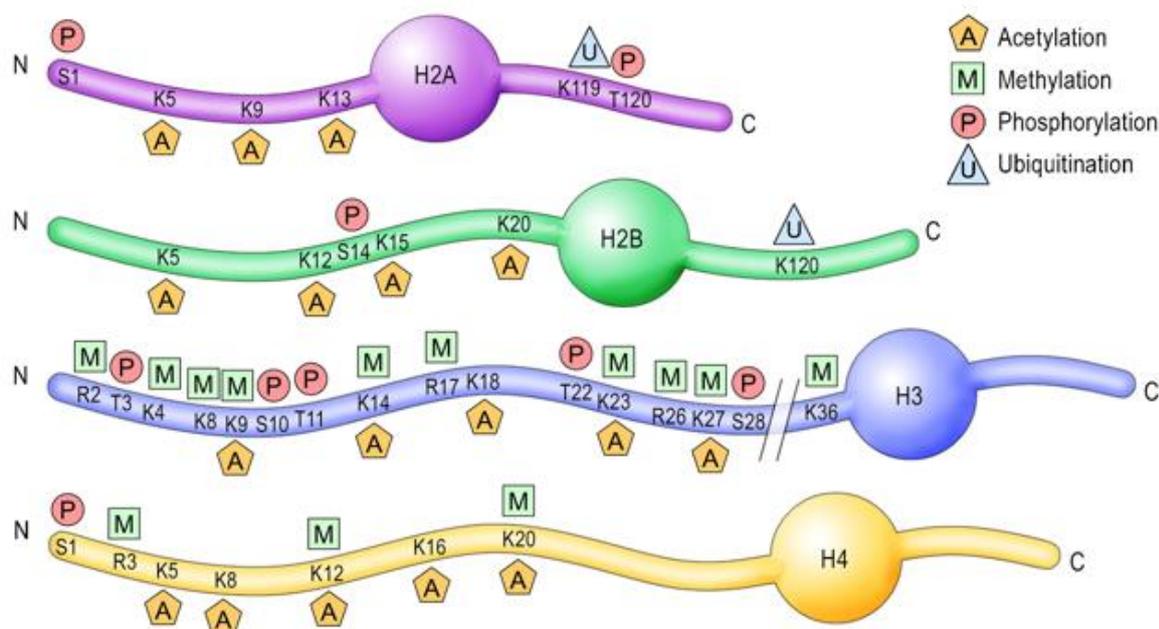


Figure 8 : Schéma d'un nucléosome. (Gräff et Mansuy, 2008).

Ces modifications constituent un processus clé de régulation épigénétique car elles vont permettre de moduler l'expression des gènes en influençant directement l'accessibilité de la chromatine ou en créant des sites de liaisons spécifiques pour d'autres protéines ou des complexes enzymatiques.

L'expression des gènes nécessite que l'ADN soit accessible aux facteurs de transcription et à l'ARN polymérase. L'une des stratégies pour rendre l'ADN accessible est la modification des protéines histones qui conduit à un relâchement local des liaisons covalentes entre l'ADN et l'extrémité C-terminale des histones. L'addition ou le retrait de divers groupements chimiques (méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitination...) au niveau de l'extrémité N-terminale conduit à des modifications dynamiques de l'activité transcriptionnelle en fonction du type de groupement chimique et selon la localisation de l'addition ou du retrait (Bannister et al., 2011 ; Kouzarides, 2007 ; Rando et al., 2009).



*Figure 9 : Modifications post-traductionnelles des histones. L'extrémité N-terminale de la chaîne polypeptidique des histones qui émerge des nucléosomes subit de nombreuses modifications post-traductionnelles (Gräff et Mansuy, 2008).*

Ces modifications post-traductionnelles des histones constituent une stratégie complexe de régulation dynamique de l'expression des gènes.

## 1. Acétylation des histones

L'acétylation des histones a été mise en évidence en 1964 (Allfrey et al., 1964). Ce processus, hautement dynamique, a lieu principalement au niveau des lysines de l'extrémité N-terminale des histones et est régulé par deux familles enzymatiques, histone-acétyltransférases (HAT) et histone-déacétylases (HDAC).

L'enzyme HAT utilise le cofacteur acétyl-CoA et catalyse le transfert d'un groupement acétyle au niveau d'un résidu lysine. Cette action neutralise la charge positive de la lysine et donc affaiblit l'interaction entre l'ADN et l'histone, ce qui permet de rendre accessible l'ADN à la machinerie de la transcription.

Il existe deux classes d'enzyme HAT : type A et type B. Les enzymes de type B se trouvent principalement au sein du cytoplasme et catalysent l'acétylation des histones libres nouvellement synthétisées, notamment les histones H4 au niveau des lysines K5 et K12, ce qui participe au processus d'assemblage de la chromatine (Parthun, 2007). Les enzymes HAT de type A peuvent être classées en trois groupes selon leurs homologues de séquence et leurs conformations : GNAT, MYST et CBP/p300 (Hodawadekar et al., 2007). Ces enzymes participent à l'acétylation de différents sites de l'extrémité N-terminale ainsi que certains sites au sein du cœur d'histone tel que H3K56 (Tjeertes et al., 2009), en association à de larges complexes multiprotéiques qui régulent le recrutement enzymatique, son activité et la spécificité au substrat (Yang et al., 2007 ; Grant et al., 1997).

Les enzymes HDAC ont un effet inverse aux enzymes HAT et donc restaurent la charge positive du résidu lysine, ce qui contribue localement à la stabilisation de l'architecture de la chromatine. HDAC a donc principalement un rôle de répression de la transcription en lien

avec le renforcement de la liaison entre l'ADN et l'histone. Il existe quatre classes d'enzyme HDAC (Yang et al., 2007). Tout comme les enzymes HAT, les enzymes HDAC agissent en association à des complexes protéiques.

## **2. Phosphorylation des histones**

La phosphorylation des histones est également un processus hautement dynamique qui a lieu au niveau des résidus sérines, thréonines, et tyrosines, principalement à l'extrémité N-terminale des histones mais également au sein du cœur d'histone comme par exemple la phosphorylation de H3Y41 par JAK2 (Dawson et al., 2009). Ce processus fait intervenir des enzymes kinases et phosphatases qui ajoutent ou retirent un groupement phosphoryle (Oki et al., 2007). La phosphorylation se fait à partir d'ATP sur l'acide aminé cible, ce qui ajoute une charge négative à l'histone et déstabilise la liaison à l'ADN.

## **3. Méthylation des histones**

Cette réaction a lieu principalement au niveau des résidus lysines et arginines de l'extrémité N-terminale des histones. Contrairement à l'acétylation et à la phosphorylation, la méthylation ne modifie pas la charge de l'histone et n'a donc pas d'action directe sur la structure de la chromatine. Les résidus lysines peuvent être mono-, di- ou tri-méthylés et les résidus arginines peuvent être mono- ou di-méthylés (Ng et al., 2009 ; Bedford et al., 2009 ; Lan et al., 2009).

La méthylation se fait par l'intermédiaire d'enzymes HMT (histone-methyltransferase) qui catalysent le transfert d'un groupe méthyl à partir de S-adénosylméthionine (SAM) sur un résidu lysine (protein lysine methyltransferase ou PKMT) ou un résidu arginine (enzyme protein arginine methyltransferase ou PRMT).

Le processus de déméthylation se fait grâce à deux familles d'enzyme : la famille Jumonji des déméthylases dépendantes du 2-oxoglutarate (Tsukada et al., 2006) et les déméthylases des lysines dépendantes des flavines (LSD : lysine-specific histone demethylase) (Arrowsmith et al., 2012 ; Shi et al., 2004).

Ainsi, la méthylation des histones, en créant des sites de fixation pour différents complexes protéiques (facteurs de transcription ou de répression), contribue à l'activation ou la répression des gènes. Par exemple, la tri-méthylation de la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4me3) est associée aux promoteurs transcriptionnellement actifs (Liang et al., 2004) alors que la tri-méthylation d'H3K9 et d'H3K27 est présente au niveau du promoteur de gènes réprimés (Arrowsmith et al., 2012 ; Bannister and Kouzarides, 2011 ; Kouzarides, 2007 ; Sharma et al., 2010).

#### **4. Autres modifications des histones**

D'autres types de modifications sont également observées au niveau des histones.

L'ubiquitination est une modification covalente qui permet l'ajout d'un ou plusieurs polypeptides aux résidus lysines grâce à l'action d'enzyme d'activation, de conjugaison et de ligation. Ce processus d'ubiquitination est réversible par l'action d'enzymes isopeptidases. La poly-ubiquitination destine généralement les protéines à la dégradation par le protéasome ; la mono-ubiquitination des histones est stable et participe à des fonctions régulatrices. Compte-tenu de l'importante taille de cette modification, l'ubiquitination induit une restructuration des nucléosomes. Elle peut influencer l'expression de gènes (Wang et al., 2004) ou jouer un rôle dans l'initiation de la transcription et l'élongation (Bannister and Kouzarides, 2011 ; Lee et al., 2007).

La sumoylation est une modification apparentée à l'ubiquitination qui implique la liaison covalente de petites molécules SUMO (small ubiquitin-like modifier). Cette réaction semble associée à la répression transcriptionnelle (Shiio and Eisenman, 2003).

La mono- et la poly-ADP-ribosylation constituent des modifications dynamiques des résidus glutamate et arginine gouvernées par l'action combinée de la mono-ADP-ribosyltransférase, des poly-ADP-ribose polymérase (PARP) et des poly-ADP-ribose39-glycohydrolases. Ces modifications sont corrélées à un état relaxé de la chromatine et semblent jouer un rôle dans la réponse aux dommages de l'ADN (Hassa et al., 2006).

La réaction de déimination consiste en la transformation d'un résidu arginine en résidu citrulline. Cette réaction est catalysée par l'enzyme PADI4 (peptidyl deiminase) (Cuthbert et al., 2004 ; Wang et al., 2004). Ce processus a pour effet de neutraliser la charge positive de l'arginine ce qui altère la structure du nucléosome.

D'autres réactions interviennent également dans la modification post-traductionnelle des histones et participent à la régulation de la transcription.

Toutes ses modifications post-traductionnelles des histones constituent un « code histone » permettant de définir localement la structure et la fonction de la chromatine (Strahl and Allis, 2000). De plus, certains facteurs protéiques reconnaissent et interagissent spécifiquement avec l'histone modifié.

Chaque modification des histones peut induire ou inhiber d'autres modifications post-traductionnelles (« Cross-talk »). Ces communications entre les différentes modifications des histones peuvent avoir lieu en *cis* (sur le même histone) ou en *trans* (sur un résidu d'une autre protéine histone (Duan et al., 2008 ; Wang et al., 2008 ; Nakanishi et al., 2009 ; Portela et Esteller, 2010). De plus, ces communications peuvent avoir lieu sur un même nucléosome ou entre deux nucléosomes différents (Lee et al., 2010).

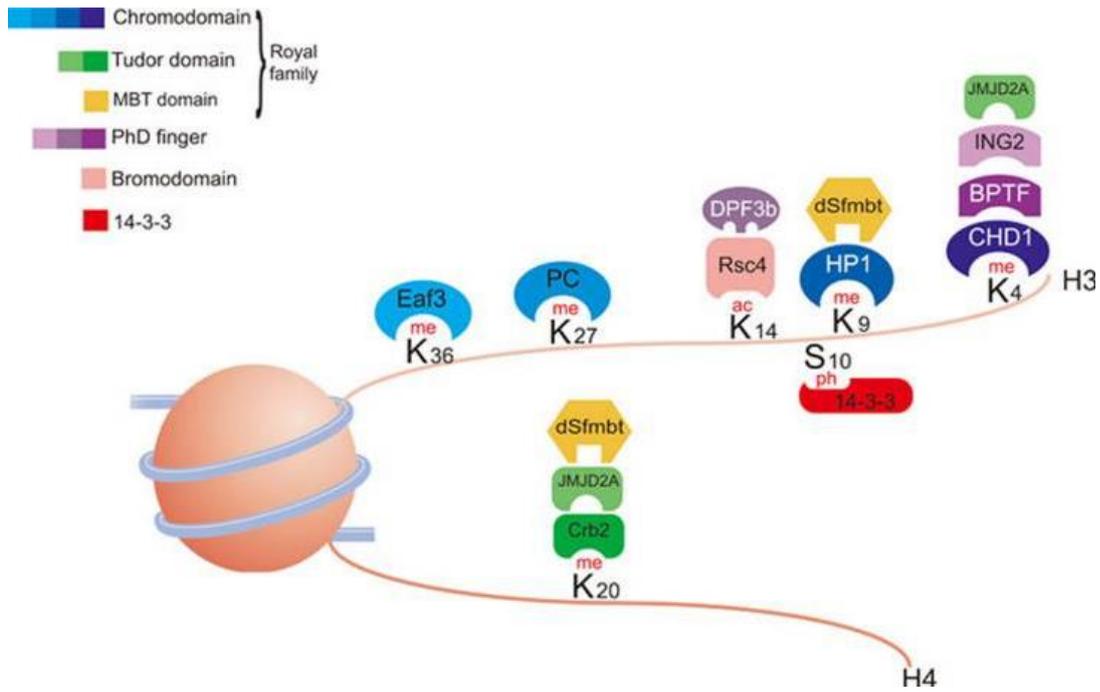


Figure 10 : Exemple de protéines qui interagissent spécifiquement avec l'histone modifié (Bannister et al., 2011).

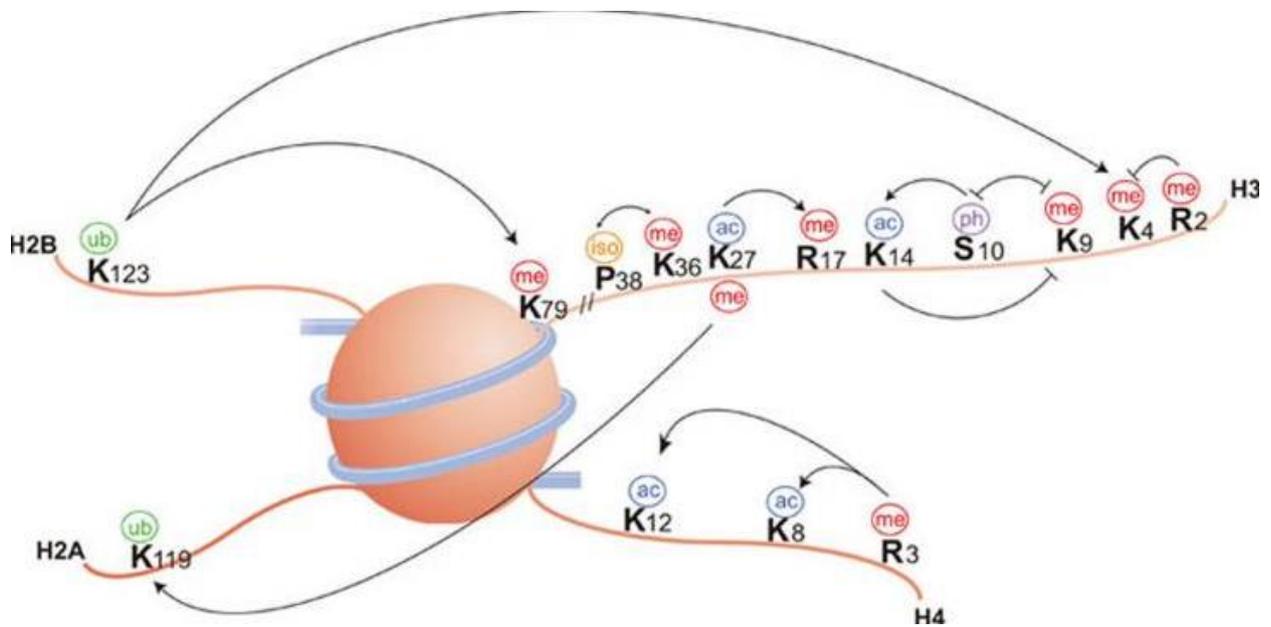


Figure 11 : « Cross-talk », ou « communication » entre les différentes modifications post-traductionnelles des histones (Bannister et al., 2011).

Ainsi, ces différentes combinaisons de modifications post-traductionnelles des histones des patterns d'informations épigénétiques lus et interprétés par des complexes multiprotéiques qui contribuent au remodelage de la chromatine et à l'établissement de la transcription (Arrowsmith et al., 2012 ; Sharma et al., 2010).

### C. Les variants d'histones

Il existe différents variants d'histones qui peuvent remplacer les quatre histones canoniques au sein du nucléosome. Ils diffèrent des histones canoniques par leur extrémité C-terminale, leur domaine « histone-fold » ou simplement de quelques résidus. Les variants d'histones, contrairement aux histones canoniques, sont exprimés en dehors de la phase S du cycle cellulaire et sont incorporés à la chromatine indépendamment de la réplication (Henikoff et al., 2015). L'incorporation des variants d'histones au sein de la chromatine induit une restructuration des nucléosomes qui modifie leur positionnement et influence l'expression des gènes (Portela and Esteller, 2010 ; Santenard and Torres-Padilla, 2009 ; Sharma et al., 2010). Les variants d'histones conservent la plupart des sites de modifications post-traductionnelles des histones canoniques, permettant la reconnaissance des nucléosomes par les protéines de régulation de la chromatine (Li et al., 2007).

Les variants d'histones sont impliqués dans divers processus biologiques et potentiellement dans certains mécanismes épigénétiques. Par exemple, le variant H3.3, qui intervient dans l'assemblage du nucléosome indépendamment de la réplication, est retrouvé au niveau des promoteurs de gènes activement transcrits et associé à cette activation de la transcription (Kamakaka and Biggins, 2005 ; Talbert and Henikoff, 2010). Il interagirait avec des facteurs de remodelage de la chromatine et favorise une conformation ouverte de la chromatine (Shi et al., 2017).

## D. Le remodelage de la chromatine

La modification des histones ou leur remplacement par des variants d'histones va réguler la structure de la chromatine et l'expression des gènes en entraînant le repositionnement des nucléosomes au sein de la chromatine. En effet, les nucléosomes constituent une barrière physique à la transcription et à l'élongation en empêchant la liaison des facteurs de transcription.

Les différentes modifications post-traductionnelles des histones peuvent être reconnues par des complexes protéiques ATP-dépendants qui vont assurer le remodelage de la chromatine par différents processus tels que le détachement et le déroulement de l'ADN autour du cœur d'histones, la mobilisation du nucléosome, l'échange ou l'éjection de nucléosomes, ce qui permet par la suite le recrutement de l'appareil transcriptionnel.

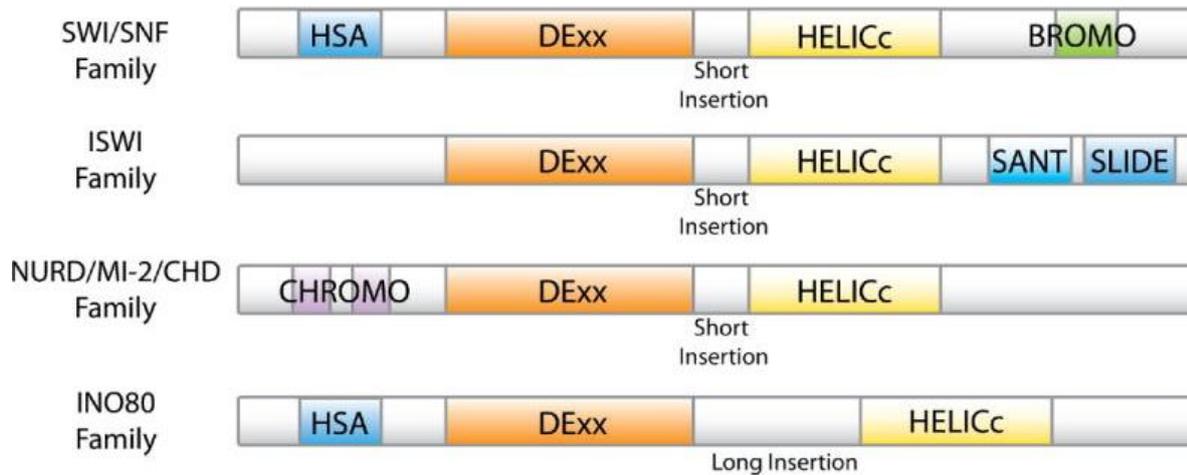
Le remodelage de la chromatine peut également se faire grâce à la combinaison de modifications covalentes de l'extrémité des histones par des protéines du groupe Polycomb.

Ces deux mécanismes sont interdépendants et assurent l'activation ou l'extinction de l'expression des gènes.

### 1. Le remodelage via des complexes protéiques ATP-dépendants

Ces complexes ATP-dépendants de remodelage de la chromatine sont de larges complexes (> 1 MDa) constitués de 4 à 17 sous-unités, et sont hautement conservés au sein des organismes eucaryotes. Ils contiennent un domaine ATPase constitué de deux parties, les régions DExx et HELICc, elles-mêmes séparées par une zone de liaison à l'ADN.

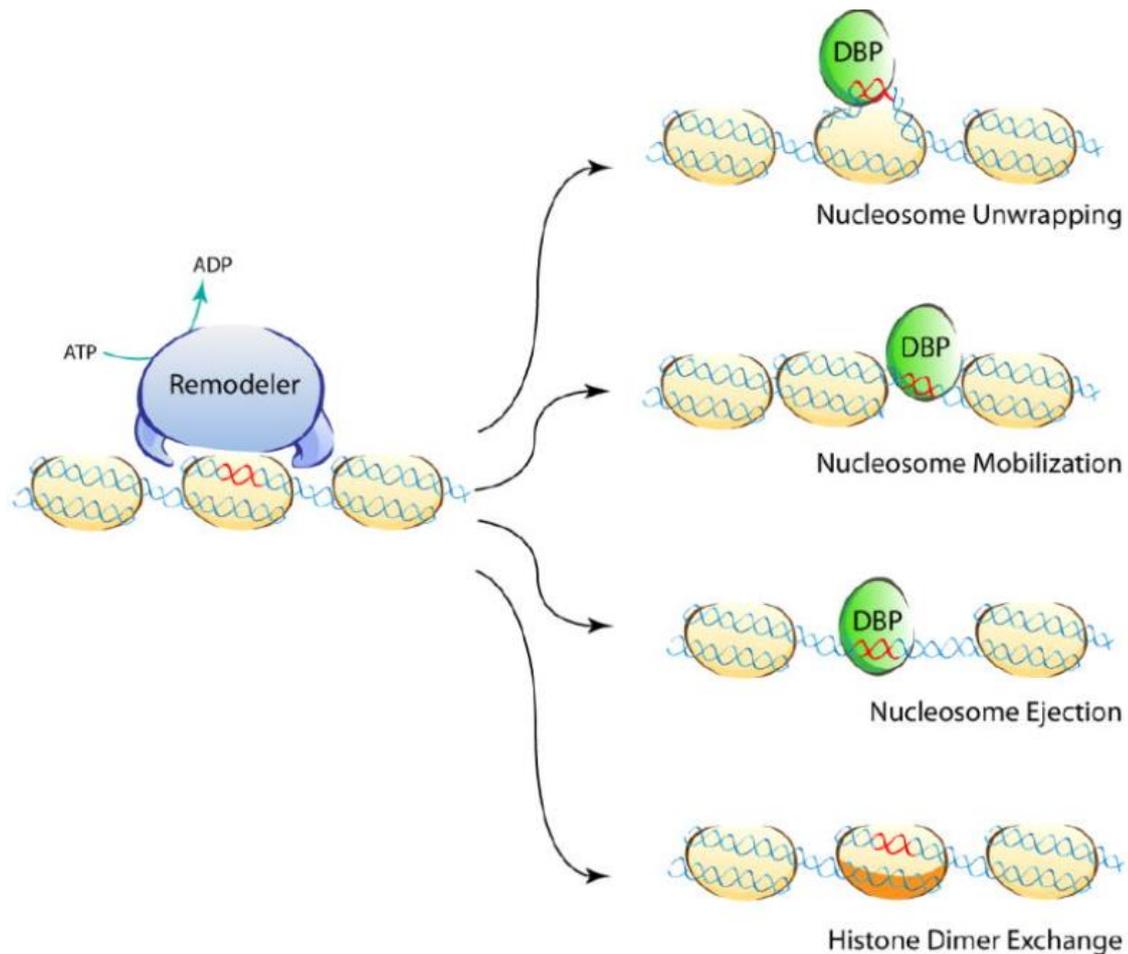
Il existe au moins quatre familles de complexes de remodelage de la chromatine ATP-dépendant (SWI/SNF, ISWI, NURD/Mi-2/CHD et INO 80) qui se distinguent par la présence de domaines spécifiques au sein ou adjacents au domaine ATPase.



*Figure 12 : Complexes de remodelage ATP-dépendant. Classification des différentes familles de complexes ATP-dépendants permettant le remodelage de la chromatine (Tang et al., 2010).*

Le complexe SWI/SNF (Switch/Sucrose Non Fermentable) est un complexe protéique ATP-dépendant permettant le remodelage de la chromatine chez les organismes eucaryotes. Ce complexe de remodelage se lie au nucléosome et détache l'ADN de l'histone, créant ainsi une boucle transitoire d'ADN accessible à la transcription (Havas et al., 2000).

La régulation de la transcription des gènes implique un équilibre dynamique entre l'empaquetage des séquences régulatrices au sein de la chromatine et la libération de l'accès à des régulateurs de la transcription au niveau de ses séquences. Cet équilibre est donc régulé par ces complexes de remodelage de la chromatine ATP-dépendants qui modifient l'accessibilité aux sites de régulation en éjectant ou en mobilisant le nucléosome (Tammen et al., 2013).



*Figure 13 : Schéma des différents effets des complexes de remodelage de la chromatine sur le nucléosome : grâce à l'hydrolyse d'ATP, une région initialement inaccessible de l'ADN devient accessible aux différents complexes protéiques se liant à l'ADN tels que les facteurs de transcription (en vert) (Tang et al., 2010).*

## **2. Le remodelage via les protéines du groupe Polycomb**

Les protéines du groupe Polycomb sont impliquées dans la répression de gènes à travers le remodelage de la chromatine en maintenant un état d'hétérochromatine inaccessible à la transcription, ce qui est accompli par la formation de complexes multiprotéiques appelés Polycomb repressor complexes (PRC) (Tammen et al., 2013).

## **E. Les ARN non-codants**

Seul 1.2 % du génome humain code pour des protéines. Près de 98 % des produits de la transcription sont des ARN non-codants (ARNnc).

Parmi ces ARN non-codants, on distingue les petits ARN non-codants (19 à 300 nucléotides) et les longs ARN non-codants (300 à 100 000 nucléotides).

Ces ARN non-codants semblent impliqués dans différents processus cellulaires tels que le développement, la différenciation cellulaire et le métabolisme (Mattick and Makunin, 2005 ; Wang and Chang, 2011 ; Zhang et al., 2012). De plus, ils semblent jouer un rôle important dans la régulation dynamique des chromosomes, la modification de la chromatine et la mémoire épigénétique (empreinte génomique parentale, méthylation de l'ADN et répression transcriptionnelle).

Le groupe des petits ARN non-codants contient les petits ARN nucléolaires (snoARN), les ARN interagissant avec PIWI (piARN), les petits ARN interférents (siARN) et les micro-ARN (miARN). Ces petits ARN non-codants présentent un haut degré de conservation de leur séquence à travers les espèces et sont impliqués dans l'extinction transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de gènes par l'intermédiaire de leur appariement spécifique avec leur cible.

Les longs ARN non-codants (lncARN) présentent quant à eux un faible taux de conservation de leur séquence à travers les espèces et leur mécanisme d'action de régulation de la transcription est plus variable. Ils jouent un rôle important au niveau de la chromatine (Wang et Chang, 2011).

### **1. Les micro-ARN**

Les micro-ARN (miARN) sont de petites molécules d'ARN simple brin non-codant de 18 à 25 nucléotides, découvert pour la première fois en 1993 en tant que régulateur négatif post-

transcriptionnel au sein de *Caenorhabditis elegans* (un nématode de la famille des Rhabditidae).

Durant la biogenèse de ces miARN, un micro-ARN primaire (pri-miARN) présentant une structure en épingle à cheveux est d'abord transcrit au sein du noyau par une ARN polymérase de type II. Ce micro-ARN primaire est ensuite exporté vers le cytoplasme grâce à XPO5 et l'enzyme DICER clive la boucle du pri-miARN afin de générer un duplex de miARN double-brin. L'un des deux brins interagit avec une protéine Argonaute (AGO) pour former le complexe RISC (RNA-Induced Silencing Complex) qui va moduler l'expression de gènes par inhibition de la traduction ou déadénylation d'un ARNm cible ou bien entraîner sa dégradation.

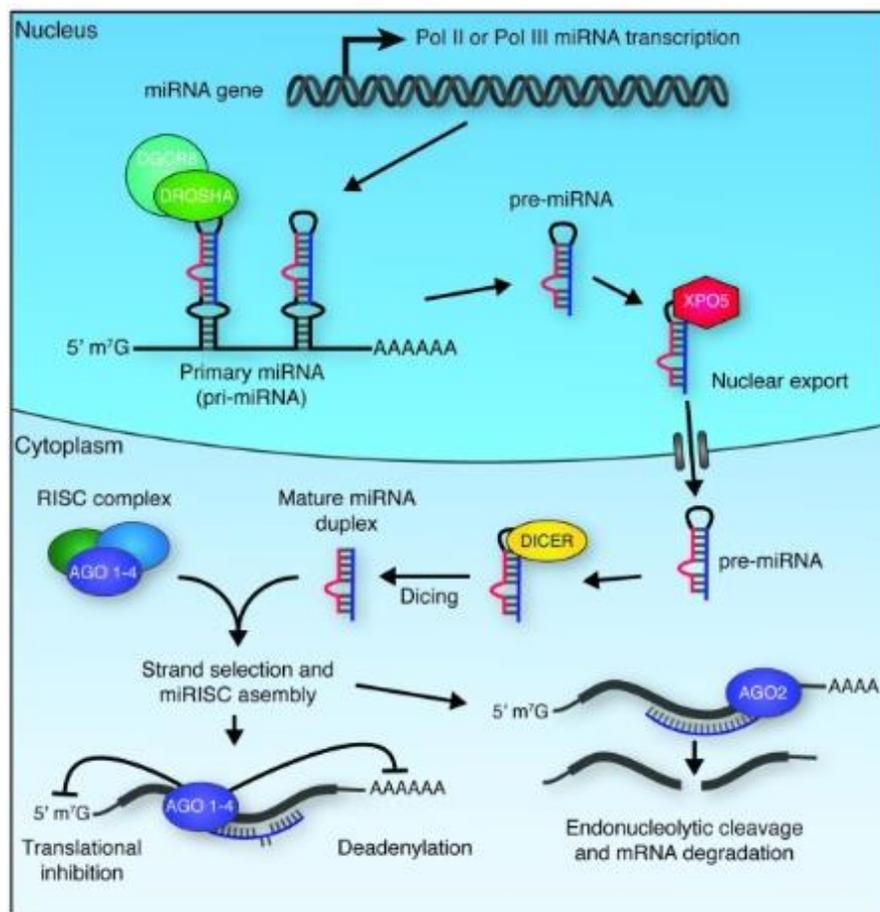


Figure 14 : Biogenèse des miARN (Tollervey and Lunyak, 2012).

Les miARN participent activement à la régulation épigénétique en modulant l'expression de certains gènes impliqués dans différents mécanismes épigénétiques tels que les gènes codant pour les DNMT (Braconi et al., 2010 ; Duursma et al., 2008 ; Fabbri et al., 2007 ; Garzon et al., 2009), les histones déacétylases (Noonan et al., 2009). De plus, il est retrouvé une association complémentaire dans la régulation épigénétique entre la méthylation de l'ADN (régulation transcriptionnelle) et l'action des miARN (régulation post-transcriptionnelle) (Su et al., 2011).

Les miARN peuvent également reconnaître certains sites au niveau de promoteurs de gènes cible et en moduler l'expression en recrutant des facteurs de remodelage de la chromatine (Malumbres, 2013).

## **2. Les long ARN non-codants (lncARN)**

Les lncARN sont impliqués à la fois dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes, en contrôlant certains processus comme la synthèse protéique, la maturation de l'ARN et son transport, mais également en intervenant durant la transcription en participant à la régulation de la structure de la chromatine (Bernstein et Allis, 2005 ; Whitehead et al., 2009). L'expression des lncARN est cellule-spécifique. Ils sont impliqués dans divers processus tels que le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, l'inactivation du chromosome X, l'établissement de l'empreinte génomique parentale.

Il est possible d'identifier quatre types de mécanismes impliquant les lncARN (Wang et Chang, 2011) :

- Signal :

Les lncARN peuvent servir de signaux moléculaires, leur transcription intervient à des moments et endroits très spécifiques en fonction du développement cellulaire et en réponse à certains stimuli. Ils interviennent alors à différentes étapes de la transcription (initiation, élongation ou terminaison). Ils peuvent notamment se lier à la chromatine et permettre le recrutement de facteur de modification de la chromatine.

- Leurre :

Les lncARN peuvent constituer des leurres. Ils vont alors se lier à des protéines cibles telles que des facteurs de transcription ou des protéines de remodelage de la chromatine, les empêchant d'agir sur leur cible et d'exercer leur fonction.

- Guide :

Les lncARN peuvent se lier à certaines protéines et les diriger vers leur cible spécifique.

- Plateforme :

Les lncARN peuvent servir de plateforme de centralisation sur laquelle différents composants moléculaires sont assemblés au niveau d'un même site génomique. Ils possèdent alors différents domaines sur lesquels se lient différentes molécules effectrices ce qui permet l'activation ou la répression de la transcription.

Tous ces mécanismes épigénétiques coexistent et participent à la régulation de l'expression des gènes. Ils interviennent ainsi dans l'expression phénotypique cellulaire. Ces différents mécanismes épigénétiques peuvent être affectés par l'environnement et notamment par des expériences de stress précoces comme les maltraitances durant l'enfance.

### III. **Épigénétique, stress précoce et psychopathologie**

Il est observé que l'exposition à des événements de stress précoces, tels que des maltraitances et des négligences durant l'enfance, est associée à une vulnérabilité vis-à-vis de pathologies psychiatriques telles que les troubles de l'humeur, le syndrome de stress post-traumatique, les addictions, les troubles de la personnalité ainsi que certaines pathologies somatiques maladies cardiovasculaires ou le diabète. Cette vulnérabilité peut être associée à un retentissement des traumatismes précoces au niveau épigénétique conduisant à divers changements physiopathologiques, notamment en ce qui concerne la régulation de la réponse au stress.

#### **A. Stress précoce et psychopathologie : études épidémiologiques et cliniques**

Sur plusieurs décennies, les observations cliniques ont permis la réalisation d'un grand nombre d'études épidémiologiques qui mènent à une conclusion commune : les violences physiques, sexuelles ou psychiques durant l'enfance conduisent à une nette majoration du risque à l'âge adulte de troubles psychiques ainsi que de certaines pathologies somatiques (Nemeroff, 2016).

Une première étude épidémiologique d'envergure (Anda et al., 2006) réalisée à San Diego à partir d'une base de données de 17 337 personnes, fournie par une compagnie d'assurance maladie, montre une relation dose-effet entre événements de stress précoce et pathologies à l'âge adulte. Notamment, un score supérieur ou égal à 4 ACE (Adverse Childhood Experience) est associé à un risque significativement plus élevé de dépression, de trouble anxieux, de tentatives de suicide, de consommation de toxiques, de troubles du sommeil ou de certaines pathologies somatiques (obésité, BPCO, pathologies cardiaques...).

De même, une étude en Nouvelle-Zélande portant sur 2144 individus de 16 à 27 ans (Scott et al., 2010) retrouve une forte corrélation entre événement de stress précoce et trouble de l'humeur, trouble anxieux, syndrome de stress post-traumatique ou consommation de toxiques. Green et al. (2010) retrouve également un relation dose-effet entre événement de stress précoce et certaines pathologies mentales (trouble de l'humeur, trouble anxieux, troubles des conduites...).

Widom et al. (2007) retrouve un risque accru de dépression à l'âge adulte en cas de maltraitance physique ou de négligences graves durant l'enfance (avant l'âge de 11 ans) (OR 1.51 ; IC 95% 1.06-2.14 ;  $p \leq 0.05$ ), associé à d'avantage de comorbidités telles qu'un syndrome de stress post-traumatique ou des consommations de toxiques. Également, Putnam et al. (2013) retrouvent que des antécédents de maltraitance durant l'enfance sont associés à des pathologies plus complexes avec d'avantage de symptômes. Un score supérieur ou égal à quatre ACE est associé à un risque accru de pathologie mentale (OR 7.3 ; IC 95% 4.7-11.7). On retrouve également un risque accru de chronicité de la dépression en cas de traumatisme durant l'enfance (OR 3.26 ; IC 95% 1.86-5.72) (Wiersma et al., 2009), d'atypicité des symptômes (Withers et al., 2013), ainsi qu'une plus faible réponse au traitement pharmacologique et psychothérapeutique (OR 1.43 ; IC 95% 1.11-1.83) (Nanni et al., 2012).

Une méta-analyse (Chen et al., 2010) regroupant 37 études et plus de trois millions de sujets, hommes et femmes, retrouve une nette corrélation entre abus sexuel durant l'enfance et trouble anxieux (OR 3.09 ; IC 95% 2.43-3.94), dépression (OR 2.66 ; IC 95% 2.14-3.30), trouble du comportement alimentaire (OR 2.72 ; IC 95% 2.04-3.63), syndrome de stress post-traumatique (OR 2.34 ; IC 95% 1.59-3.43), troubles du sommeil (OR 16.17 ; IC 95% 2.06-126.76) et tentatives de suicide (OR 4.14 ; IC 95% 2.98-5.76). De même, une revue systématique de la littérature (Maniglio, 2010) incluant 160 études retrouve un risque significatif de dépression en cas d'antécédents d'abus sexuel durant l'enfance.

Le harcèlement scolaire peut être considéré comme un stress durant l'enfance. Teicher et al. (2010) retrouve une corrélation dose-dépendante entre harcèlement verbal à l'école et trouble anxieux (OR 3.7 ; IC 95% 1.8-7.5), dépression (OR 2.3 ; IC 95% 1.1-4.8) ou symptômes dissociatifs (OR 10.5 ; IC 95% 2.1-51.4) à l'âge adulte. Ces corrélations sont d'autant plus importantes que le harcèlement a lieu durant le primaire. Ces résultats sont similaires en cas de violence verbale durant l'enfance de la part des parents (Teicher et al., 2006). De même, Copeland et al. (2013) retrouve chez des jeunes adultes aux antécédents de harcèlement scolaire un risque accru d'agoraphobie (OR 4.6 ; IC 95% 1.7-12.5), de trouble anxieux généralisé (OR 2.7 ; 1.1-6.3) et de trouble panique (OR 3.1 ; IC 95% 1.5-6.5). Les « harceleurs-harcelés » ont également un risque augmenté de dépression (OR 4.8 ; IC 95% 1.2-19.4), de trouble panique (OR 14.5 ; IC 95% 5.7-36.6), d'agoraphobie chez les femmes (OR 26.7 ; IC 95% 4.3-52.5) et de comportements suicidaires chez les hommes (OR 18.5 ; IC 95% 6.2-55.1). Les sujets harceleurs, quant à eux, présente une forte prévalence de trouble de la personnalité de type antisociale (OR 4.1 ; IC 95% 1.1-15.8).

Les maltraitances infantiles sont également un facteur de risque de suicide à l'âge adulte. Les violences sexuelles durant l'enfance constituent un risque significatif de suicide, d'auto-agressivité (Maniglio, 2011) et de tentative de suicide (Bebbington et al., 2009). Une étude portant sur 587 patients de psychiatrie en France et en Italie retrouve une corrélation significative entre traumatisme durant l'enfance et comportements suicidaires (Sarchiapone et al., 2009).

Les antécédents d'événements de stress précoce sont également plus fréquents chez les patients présentant un trouble bipolaire. Gilman et al. (2015) retrouve une association significative entre maltraitance physique et sexuelle durant l'enfance et premier épisode maniaque (OR 2.23 et 2.10 respectivement ; IC 95% 1.71-2.91 et 1.55-2.83 respectivement). Une revue de la littérature (Daruy-Filho et al., 2011) retrouve une corrélation significative entre maltraitance infantile et début précoce, risque suicidaire et abus de substances chez des patients présentant un trouble bipolaire. De plus, les patients bipolaires aux antécédents

de traumatismes précoces présentent un plus grand nombre d'épisodes dépressifs ( $t = -2.38$ ,  $p = 0.019$ ), d'épisodes totaux ( $t = -2.25$ ,  $p = 0.026$ ) et de tentatives de suicide ( $\chi(2) = 18.12$ ,  $p = 0.003$ ) (Erten et al., 2014). Les patients bipolaires ayant des antécédents d'abus durant l'enfance présentent un taux significativement plus élevé de tentatives de suicide ainsi qu'une évolution plus sévère des troubles en comparaison à des patients bipolaires sans antécédent d'abus durant l'enfance (Carballo et al., 2008).

Concernant les troubles psychotiques, les données de la littérature sont moins abondantes. Une revue de la littérature (Bendall et al., 2008), portant sur 46 études, retrouve d'importants biais et défauts méthodologiques, ainsi que des résultats discordants. Bebbington et al. (2011) retrouve une forte association entre violence sexuelle avant l'âge de 16 ans et psychose (OR 10.14 ; IC 95% 4.8-21.3). Heins et al. (2011) retrouve un lien dose-dépendant entre traumatisme durant l'enfance et psychose (OR 4.53 ; IC 95% 2.79-7.35).

De plus, la maltraitance et la négligence durant l'enfance sont associées à un risque accru de boulimie (Sanci et al., 2008), d'abus de substance (Shin et al., 2010) et de grossesse non désirée à l'adolescence (Bellis et al., 2014).

Les différentes études cliniques et épidémiologiques sont donc clairement en faveur de liens étroits entre maltraitance et négligence durant l'enfance et divers troubles psychiatriques. Les antécédents de stress précoces sont un facteur essentiel à prendre en compte dans la prise en charge de ces patients et peut constituer un facteur de mauvais pronostic, de sévérité des troubles ou de moindre réponse au traitement.

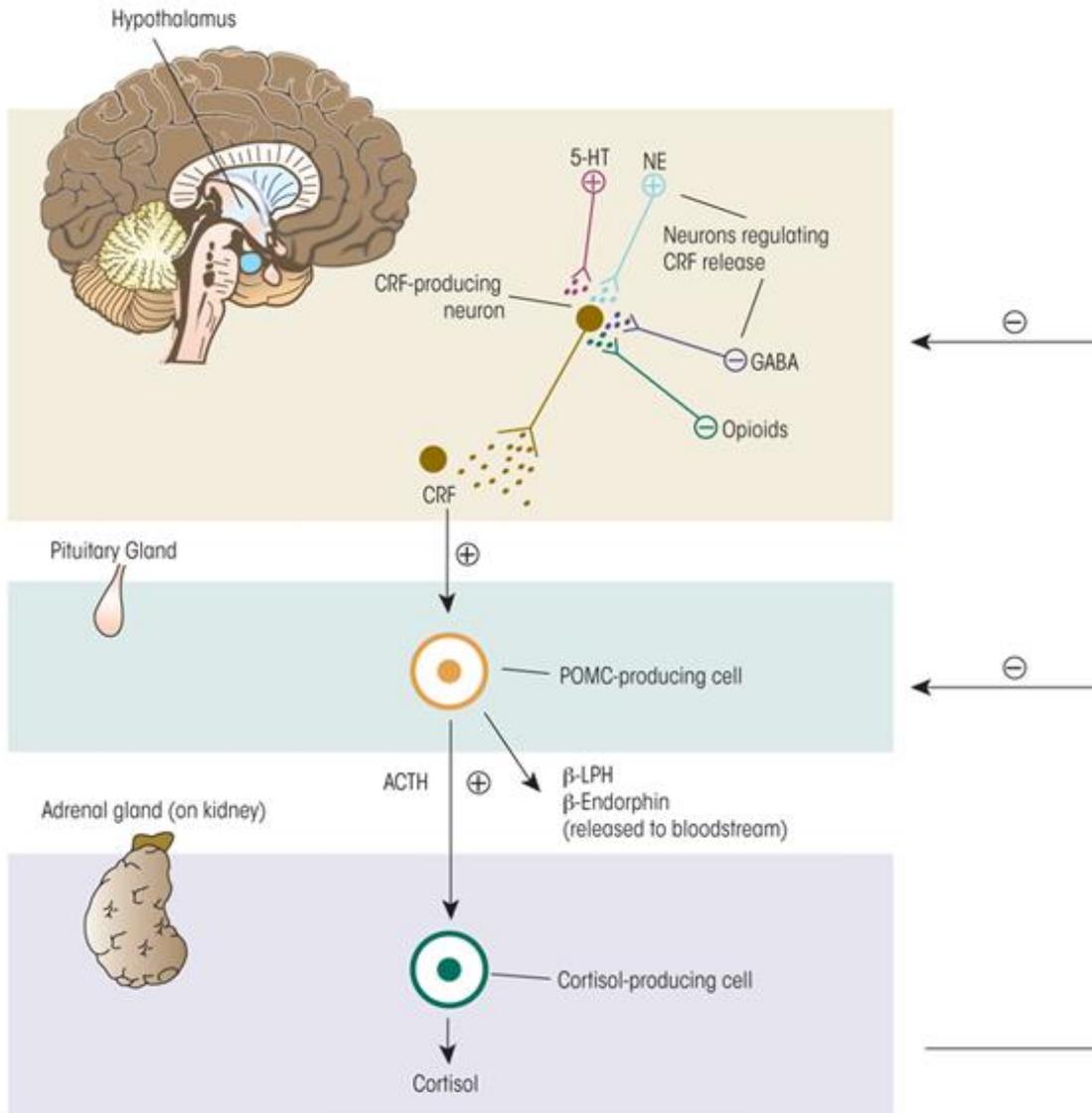
## **B. Stress précoces et conséquences neurobiologiques**

Un traumatisme précoce peut potentiellement entraîner une dérégulation de différents systèmes physiologiques (endocrinien, système nerveux autonome, système immunitaire) ainsi qu'une altération fonctionnelle et structurelle de certaines régions cérébrales.

Différents facteurs vont influencer l'impact d'un traumatisme infantile sur l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) tels que la nature de l'événement de stress précoce, la qualité du soutien psychosocial de l'enfant, la présence d'événements traumatiques à l'âge adulte, les antécédents familiaux de troubles psychiatriques ainsi que des facteurs génétiques et épigénétiques (Nemeroff, 2016).

### **1. Système endocrinien**

L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien joue un rôle prédominant dans la régulation de la réponse au stress, et peut être affecté durablement à la suite d'événements traumatiques durant l'enfance et contribuer ainsi au développement de certaines pathologies psychiques. Différentes études sont en faveur d'une hyperactivité de l'axe HHS chez des sujets aux antécédents de stress précoces et développant à l'âge adulte un trouble anxieux ou dépressif.

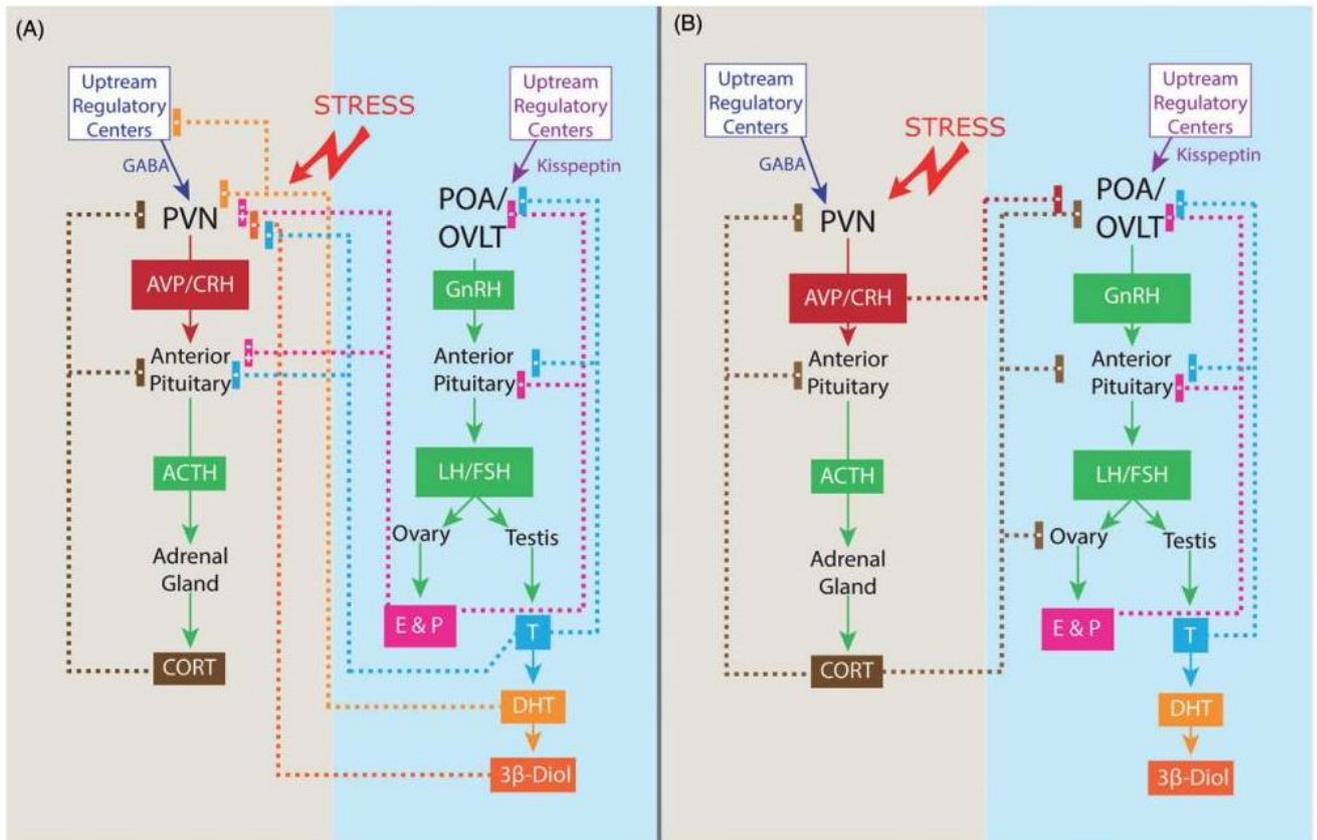


*Figure 15 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, acteur majeur dans la régulation de la réponse au stress. Un stress induit la sécrétion de CRF (Corticotropin-Releasing Factor) au niveau de l'hypothalamus, ce qui induit la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, ce qui stimule la production de cortisol par les surrénales. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRF et d'ACTH (Stephens et Wand, 2012).*

Heim et al. (2000) retrouve, chez des femmes adultes présentant un épisode dépressif et ayant des antécédents de maltraitements physiques ou sexuelles durant l'enfance, une élévation six fois plus importante du taux d'ACTH en réponse à un stress en comparaison au groupe contrôle. De même, les sujets ayant des antécédents de maltraitance sans épisode dépressif, présentent malgré tout une élévation significativement plus importante en réponse à un stress que le groupe contrôle. En 2001, la même équipe met en évidence une hyperréactivité de l'axe HHS en réponse à l'administration de CRF chez des femmes adultes victimes d'abus durant l'enfance mais ne présentant pas d'épisode dépressif (Heim et al., 2001). Heim et al. (2002) mettent en évidence une corrélation entre pic d'ACTH et de cortisol plasmatique en réponse à un stress et antécédents de maltraitements durant l'enfance, le nombre d'événements traumatiques durant l'enfance, le nombre de traumatismes à l'âge adulte et le degré de sévérité des symptômes de dépression. Fernando et al. (2012) retrouvent des taux plasmatiques de cortisol (basaux et après administration de dexaméthasone) plus élevés chez des patients présentant un épisode dépressif ou un trouble de personnalité de type borderline, associés à des antécédents de traumatismes durant l'enfance. Il est également retrouvé une corrélation entre la sévérité des symptômes et les taux de cortisol.

Quelques études retrouvent cependant des résultats contradictoires (Carpenter et al., 2009 ; Voellmin et al., 2015 ; Koch et al., 2010 ; Lee et al., 2012).

L'axe HHS est influencé par certaines hormones gonadiques, ainsi l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (HHG) permet de moduler de manière sexe-spécifique la réponse au stress et peut potentiellement contribuer à la dérégulation de l'axe HHS en cas de stress précoce (Zik et Berkowitz, 2019). Notamment, Cheetham-Blake et al. (2019) retrouve des variations de la réponse physiologique au stress en fonction du sexe et en fonction d'expériences de stress antérieures et selon la capacité de résilience du sujet.



*Figure 16 : Interactions réciproques entre HHS et axe HHG (Oyola et al., 2017)*

D'autres perspectives ont été découvertes avec la mise en évidence du rôle de l'ocytocine dans différents processus tels que certains comportements sociaux, l'attachement, la confiance, les réactions comportementales maternelles. Heim et al. (2009b) retrouvent des taux d'ocytocine, au niveau du liquide céphalorachidien (LCR), significativement plus faibles chez les sujets ayant des antécédents de maltraitance durant l'enfance, en particulier des maltraitements émotionnelles/psychologiques. Il est retrouvé une corrélation inverse entre les taux d'ocytocine dans le LCR et le nombre de type de maltraitance, la durée de la période de maltraitance et le niveau d'anxiété à l'âge adulte.

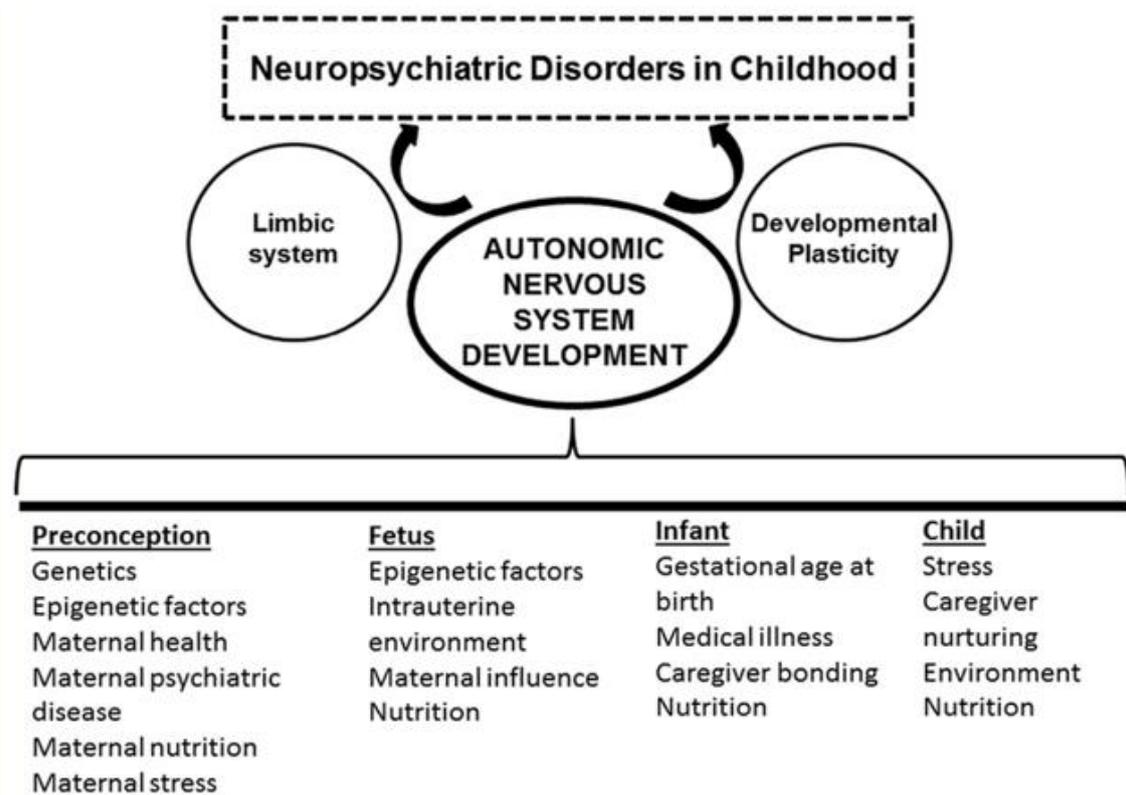
Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) semble également intervenir dans la réponse au stress. Terock et al. (2019) retrouvent une augmentation des taux de rénine chez

des sujets aux antécédents de maltraitance durant l'enfance et d'autant plus élevés en cas de syndrome de stress post-traumatique associé. Un taux élevé de rénine plasmatique chez des sujets maltraités durant l'enfance pourrait être un facteur de risque de syndrome de stress post-traumatique.

L'altération de ces différents systèmes endocriniens peut retentir sur la régulation de la réponse au stress et peut contribuer au développement de troubles psychiques.

## **2. Le système nerveux autonome (SNA)**

Le développement du SNA dépend de nombreux facteurs et notamment de facteurs épigénétiques prénataux. Il interagit avec le système limbique et peut être impliqué dans certains troubles psychiques en cas de mauvais développement (Mulkey et al., 2019). Le SNA joue également un rôle important dans la réponse au stress (Won et Kim, 2016).

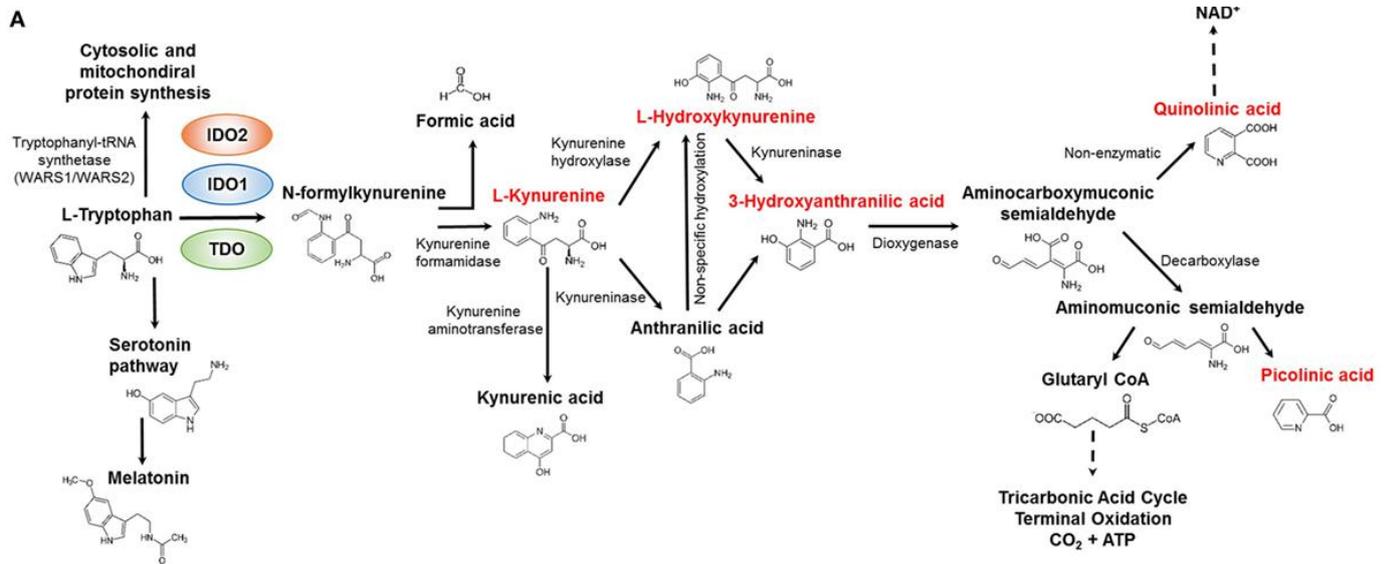


*Figure 17 : différents facteurs influencent le développement du SNA de la préconception à l'enfance. Associé à la plasticité développementale du système limbique, ces facteurs peuvent favoriser le développement de troubles neuropsychiatriques durant l'enfance (Mulkey et al., 2019).*

Une étude prospective avec groupe contrôle (Heim et al., 2000) retrouvent une hyperréactivité du SNA ainsi que de l'axe HHS, possiblement en lien avec l'hypersecretion de CRF, associée à des maltraitances durant l'enfance et pouvant contribuer au développement de pathologies psychiatriques à l'âge adulte.

Won et Kim, (2016) suggèrent qu'une situation de stress chronique, comme un trouble anxieux ou un état dépressif, conduit à un déséquilibre entre système nerveux sympathique et parasympathique avec une hyperactivité du système sympathique. Il en résulte l'activation du système immunitaire qui va alors sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF, IL-

1 et IL-6. Cet état pro-inflammatoire favoriserait la déplétion en tryptophane et en sérotonine par l'activation de la voie de la kynurénine (Lapin et Oxenkrug, 1969 ; Maes et al., 2002) par l'intermédiaire de l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO).



*Figure 18 : Voie métabolique de la kynurénine (Hornýák et al., 2018).*

Cette activation de la voie de la kynurénine, en plus d'entraîner une déplétion en sérotonine, aboutit à la formation de composés neurotoxiques (hydroxykynurénine, l'acide hydroxyanthranilique et l'acide quinolinique) qui génèrent des radicaux libres et favorise l'apoptose et la dégénérescence cérébrale.

L'altération du fonctionnement du système nerveux autonome par un état chronique de stress peut ainsi contribuer au développement de troubles neurodéveloppementaux.

### 3. Systeme immun

L'inflammation et la stimulation du système immunitaire jouent un rôle important dans la réponse et l'adaptation à un événement de stress précoce (Danese et al., 2017). L'exposition à un état pro-inflammatoire chronique durant la vie fœtale peut conduire à une altération du développement cérébral avec notamment une atteinte du circuit fronto-limbique, essentiel dans le développement cognitif et émotionnel (Rudolph et al., 2018 ; Rasmussen et al., 2019).

Un état d'inflammation chronique peut être lié à un stress oxydatif, c'est-à-dire à l'excès de production de radicaux libres, ce qui altère la longueur des télomères, marqueur biologique d'âge et de longévité (Shay, 2018). Tsamou et al. (2018) ont mis en évidence un lien sexe-dépendant entre longueur des télomères et expression de certains miARN au sein du placenta. L'expression de ses miARN peut être influencée par différents facteurs environnementaux prénataux et postnataux, ce qui influe sur la longueur des télomères à la naissance et constitue un potentiel déterminisme épigénétique.

Pace et al. (2006) ont mis en évidence, chez des patients hommes présentant un épisode dépressif majeur et ayant des antécédents de stress précoce, une forte réponse inflammatoire à une épreuve de stress. Par la suite, Danese et al. (2007, 2008), à partir d'une cohorte de près de 1 000 sujets, ont retrouvé une corrélation entre maltraitance durant l'enfance et élévation du taux de protéine-C réactive (CRP) à l'âge adulte (OR 1.80 ; IC 95% 1.08-2.31). De plus, cet effet était indépendant de stress ultérieurs ou de l'état de santé général des sujets. La même équipe (Danese et al., 2011) retrouve une augmentation significative de la CRP chez des enfants de 12 ans, présentant un syndrome dépressif et ayant des antécédents de maltraitance physique en comparaison au groupe contrôle, ainsi qu'aux sujets « uniquement déprimés » ou « uniquement maltraités ». De même, une équipe anglaise (Lacey et al., 2013), dans une étude regroupant plus de 7 000 sujets, a retrouvé une corrélation entre séparation parentale durant l'enfance et élévation de la CRP à l'âge

adulte ( $\beta = 0.16$ , IC 95 % : 0.06-0.27), ce qui semble en lien avec l'environnement post-séparation (facteurs psychosociaux et matériels). Une étude prospective (Slopen et al., 2013) met en évidence un lien entre événements de stress avant l'âge de 8 ans et augmentation des marqueurs plasmatiques de l'inflammation (CRP et IL-6), avec le surpoids comme potentiel médiateur de l'inflammation. Slopen et al. (2015) retrouvent également une corrélation entre stress prénatal, basé sur un score composite évaluant l'environnement socio-économique, et augmentation des taux de CRP à l'âge adulte.

#### **4. Développement cérébral**

Les avancées en matière d'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence certaines conséquences d'événements de stress précoces tels que des maltraitances durant l'enfance sur le système nerveux central. Les différentes études dans ce domaine permettent de révéler les conséquences structurelles et fonctionnelles des traumatismes précoces sur les structures cérébrales.

Une étude (Hanson et al., 2012) portant sur l'examen d'IRM structurelles de 61 enfants retrouve un lien entre exposition à un stress cumulé durant l'enfance et évaluée par le questionnaire YLSI (à l'exception des maltraitances) et réduction du volume du cortex préfrontal, en particulier la substance grise et blanche se trouvant entre le cortex cingulaire antérieur et le pôle frontal. Ce résultat est associé à une altération des fonctions exécutives.

Une autre étude (Heim et al., 2013) retrouve une corrélation spécifique entre violences sexuelles durant l'enfance et amincissement du cortex somatosensoriel de la zone associée à la sensibilité génitale (aire de Brodmann 3). De même, les victimes de violences psychologiques/émotionnelles présentent une atrophie corticale des zones régulant les processus émotionnels et la conscience de soi (cortex cingulaire antérieur, précuneus et gyrus parahippocampique).

L'hippocampe, acteur majeur du système limbique, a été largement étudié dans différentes études d'imageries structurales et notamment pour son implication dans la psychopathologie et son rôle dans la cognition. Une étude (Vythilingam et al., 2002), portant sur des femmes présentant un épisode dépressif majeur associé à des antécédents de maltraitements physiques ou sexuelles avant la puberté, retrouve une diminution du volume de l'hippocampe gauche en comparaison au groupe contrôle ( $p = 0.06$ , Tukey) et au groupe de sujets déprimés sans antécédent de maltraitance ( $p = 0.007$ , Tukey). D'autres études retrouvent des résultats comparables (Frodl et al., 2010 ; Buss et al., 2007). Opel et al. (2014) suggèrent qu'il existe un lien étroit entre maltraitance durant l'enfance et morphologie de l'hippocampe, à la fois chez les sujets déprimés et chez les sujets sains.

L'amygdale, autre acteur essentiel du système limbique et impliquée notamment dans la régulation de la réponse au stress, a également fait l'objet d'études d'imagerie, en particulier en ce qui concerne les troubles anxieux et les troubles de l'humeur. Une étude d'imagerie structurale et fonctionnelle (Dannlowski et al., 2012) retrouve une forte corrélation entre maltraitance durant l'enfance évaluée par le questionnaire CTQ (Childhood trauma questionnaire) et hyperréactivité de l'amygdale. De plus, l'analyse structurale retrouve une diminution du volume de l'hippocampe, de l'insula, du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire antérieur et du noyau caudé chez les sujets présentant un score élevé de traumatisme durant l'enfance. De même, une étude (Swartz et al., 2015) portant sur 232 adolescents âgés de 11 à 15 ans, retrouve également une hyperréactivité de l'amygdale en réaction à des stimuli de menace chez les sujets présentant des antécédents familiaux de dépression ainsi qu'en lien à la sévérité d'événements de stress durant l'année écoulée, en l'absence de trouble psychique. Tottenham et al. (2010) ont montré que des enfants ayant grandi en orphelinat avant leur adoption présentaient une augmentation du volume de l'amygdale associée à une mauvaise régulation des émotions et à un taux plus élevé d'anxiété.

Une étude australienne (Cohen et al., 2006) portant sur 256 sujets sains retrouve une corrélation entre événements de stress précoces évalués par le questionnaire ELSQ et réduction du volume du cortex cingulaire antérieur et du noyau caudé. De même, Thomaes et al. (2010) retrouvent, chez des patients présentant un syndrome de stress post-traumatique (PTSD) en lien avec de la maltraitance durant l'enfance, une réduction significative du volume du cortex cingulaire antérieur ainsi que du cortex orbitofrontal et de l'hippocampe, en comparaison à un groupe contrôle. La sévérité de la maltraitance et des symptômes du PTSD sont corrélés négativement avec le volume du cortex cingulaire antérieur.

Une méta-analyse (Lim et al., 2014) d'études d'imageries structurales portant sur 331 sujets ayant des antécédents de maltraitance durant l'enfance retrouve une diminution significative du volume de substance grise au niveau du cortex orbitofrontal, de l'amygdale, de l'insula et du cortex parahippocampique.

Une étude (Edmiston et al., 2011) portant sur 42 adolescents sans pathologie psychiatrique et aux antécédents de maltraitance durant l'enfance évalués par le questionnaire CTQ, retrouve des résultats dépendants du type de maltraitance. Le score total au questionnaire est négativement corrélé au volume de la substance grise au niveau du cortex préfrontal, du striatum, de l'amygdale, du cortex somatosensoriel et du cervelet. La maltraitance physique ainsi que les négligences physiques et émotionnelles/psychologiques sont associées à une diminution du cortex préfrontal rostral. Les maltraitements physiques sont associées à une réduction du volume du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex orbitofrontal, de l'insula et du striatum ventral. La négligence physique est associée à la diminution du volume du cervelet. La négligence émotionnelle/psychologique est associée à une diminution du cortex préfrontal (orbitofrontal, dorsolatéral et ventro-médial), du striatum, de l'amygdale, de l'hippocampe et du cervelet.

Une autre étude (Sheffield et al., 2013) portant sur un groupe de 60 patients présentant une pathologie psychotique et dont les antécédents de maltraitance durant l'enfance ont été évalués par le questionnaire CTQ, met en évidence une corrélation négative entre le volume total de substance grise et la sévérité des abus sexuels durant l'enfance ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.008$ ). De plus, la comparaison des deux groupes de patients psychotiques (avec et sans antécédents de maltraitements sexuelles) retrouve une réduction significative du volume de substance grise en association aux maltraitements sexuelles durant l'enfance ( $t(45) = 2.4$ ,  $p = 0.02$ ; Cohen's  $d = 0.71$ ), en particulier au niveau du cortex préfrontal.

Oshri et al. (2019) ont montré un lien entre événement de stress précoce, volume de l'amygdale et psychopathologie. 116 sujets adultes ont participé à l'étude. Des antécédents de maltraitance ont été évalués par le questionnaire ACE et une recherche de trouble anxieux et dépressif par les questionnaires GAD-7 et PHQ-9. De plus, la consommation d'alcool a été évaluée par le test AUDIT. Il est retrouvé une corrélation entre maltraitance durant l'enfance et diminution de la taille de l'amygdale basolatérale droite ( $\beta = -0.190$ ,  $p = 0.026$ ) et centro-médiale droite ( $\beta = -0.144$ ,  $p = 0.049$ ). La diminution de taille de l'amygdale basolatérale droite est associée à une plus grande sévérité des symptômes d'anxiété ( $\beta = -0.255$ ,  $p = 0.026$ ) et de dépression ( $\beta = -0.227$ ,  $p = 0.026$ ) ainsi qu'un mésusage d'alcool ( $\beta = -0.321$ ,  $p = 0.026$ ).

Des études d'imagerie fonctionnelle (IRMf) ont également permis d'explorer le fonctionnement de certains circuits cérébraux en association aux maltraitements durant l'enfance.

Zhu et al. (2019) ont réalisé une étude rétrospective d'une cohorte de 202 sujets adultes. Des antécédents de traumatisme durant l'enfance ont été recherchés grâce au questionnaire MACE (Maltreatment and Abuse Chronology of Exposure). Les patients sont soumis à une IRM fonctionnelle, ce qui permet l'exploration de la réactivité de l'amygdale en réponse à différentes expositions (menace, neutre, figures géométriques). Certains types de

maltraitements, en fonction de l'âge, sont associés à une variabilité de réponse de l'amygdale. Les maltraitements physiques entre 3 et 4 ans ainsi que les violences physiques de la part des pairs à l'âge de 6 ans ( $\beta = -0.17$  ;  $P < 0.001$ ), sont associées à une hypo-réactivité de l'amygdale. Au contraire, le harcèlement psychologique/émotionnel par les pairs entre 13 et 15 ans est associé à une hyperréactivité de l'amygdale ( $\beta = 0.16$ ,  $P < 0.001$ ). Plus globalement, l'exposition à différents types de maltraitements, entre les âges de 3 et 9 ans, est associée à une hypo-réactivité de l'amygdale et entre 11 et 18 ans, à une hyperréactivité de l'amygdale.

Une autre étude d'imagerie fonctionnelle (Hart et al., 2018) montre que des sujets ayant des antécédents de maltraitements durant l'enfance ont une majoration de la perception de la peur, sur un plan comportemental et neuro-fonctionnel, avec une augmentation de l'activation du cortex préfrontal ventro-médial et du cortex cingulaire antérieur, associée à une altération fonctionnelle de la connectivité avec les régions du système limbique (insula).

Une étude (Peverill et al., 2019) portant sur 24 sujets adolescents ayant des antécédents de maltraitance et 33 sujets contrôles retrouve une altération de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex préfrontal ventro-médial chez les sujets exposés à des maltraitements physiques, sexuelles ou psychologiques.

Ces différentes études permettent de mettre en évidence l'impact de différents types de maltraitements durant l'enfance sur l'organisme, tant au niveau endocrinien, métabolique qu'au niveau du système nerveux central. Les maltraitements ont ainsi un impact structurel et fonctionnel sur le développement cérébral et peuvent constituer un facteur de vulnérabilité pour diverses pathologies mentales.

### **C. Stress précoces et épigénétique**

En ce qui concerne le développement cérébral, une hypothèse principale serait que des mécanismes épigénétiques transmettent les expériences environnementales en changements au long cours, voire même intergénérationnels, dans l'expression des gènes. Un stress prolongé ou récurrent devient alors toxique et entraîne des modifications durables au niveau épigénomique ainsi qu'au niveau de la structure cérébrale et qui conduisent à une altération des apprentissages, de la réponse comportementale et physiologique.

L'exposition à un stress chronique semble particulièrement impacter les différentes structures du système méso-cortico-limbique qui régule entre autres certains processus cognitifs et réponses comportementales.

L'exposition à un stress chronique durant l'enfance altère le réseau synaptique au sein du cortex préfrontal, ce qui impacte sur différentes fonctions cérébrales telles que la régulation des comportements, les relations sociales, le mode de vie (Garner et al., 2013 ; Garner et al., 2015).

L'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien est le principal système de régulation de la réponse au stress. Une hyperactivité de l'axe HHS est liée à une atténuation du rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes, ce qui est couramment observé chez les patients déprimés et les victimes de maltraitances durant l'enfance.

Les maltraitances durant l'enfance ont également un impact sur l'ensemble de l'épigénome. Yang et al. (2013) ont montré une différence significative dans le profil de méthylation de l'ADN au niveau de 2 868 sites CpG chez des enfants ayant subi divers types de maltraitances et retirés de la garde de leurs parents, en comparaison à un groupe contrôle. De plus, Suderman et al. (2014) ont cherché à établir un lien entre maltraitance infantile et profil de méthylation au niveau des promoteurs de gènes. L'étude portait sur des hommes adultes avec ou sans antécédents de maltraitance. Plus de 20 000 gènes ont été étudiés et il

a été retrouvé 997 promoteurs de gènes différentiellement méthylés associés aux maltraitances infantiles. Parmi ces gènes différentiellement méthylés, 15 gènes hypométhylés, impliqués dans la voie de signalisation WNT, ont été identifiés. Cette voie de signalisation joue un rôle important dans différents processus tels que la prolifération cellulaire, et est dérégulée dans certaines pathologies comme le diabète, le syndrome métabolique, les cancers et certains processus inflammatoires.

Le stress durant l'enfance chez les parents peut également avoir un impact épigénétique sur leur enfants (Essex et al., 2014). Un stress excessif chez la mère durant la première année de vie de l'enfant est associé à une hyperméthylation de l'ADN à l'adolescence.

De nombreuses études à partir de modèles animaux ont étudié l'impact de l'environnement au niveau épigénétique.

Dans une étude chez le rat (Francis et al., 1999), il a été mis en évidence que la méthylation de l'ADN influence la programmation de l'expression génique au long cours selon l'environnement postnatal. La différence de soins et d'attention apportés par la mère induit des variations dans la réponse ultérieure à des événements de stress et plus globalement dans la sensibilisation au stress. Ces différences de réponse comportementale ne sont pas déterminées génétiquement car ces phénotypes sont reproductibles avec des parents adoptifs (Francis et al., 1999). L'environnement précoce et notamment l'attention et les soins apportés par la mère ont un impact épigénétique sur la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et la fixation de facteur de transcription au niveau du promoteur du gène NR3C1 codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes, ce qui influence son expression au sein de l'hippocampe à l'âge adulte (Weaver et al., 2004).

## 1. Liens entre stress précoces et programmation épigénétique

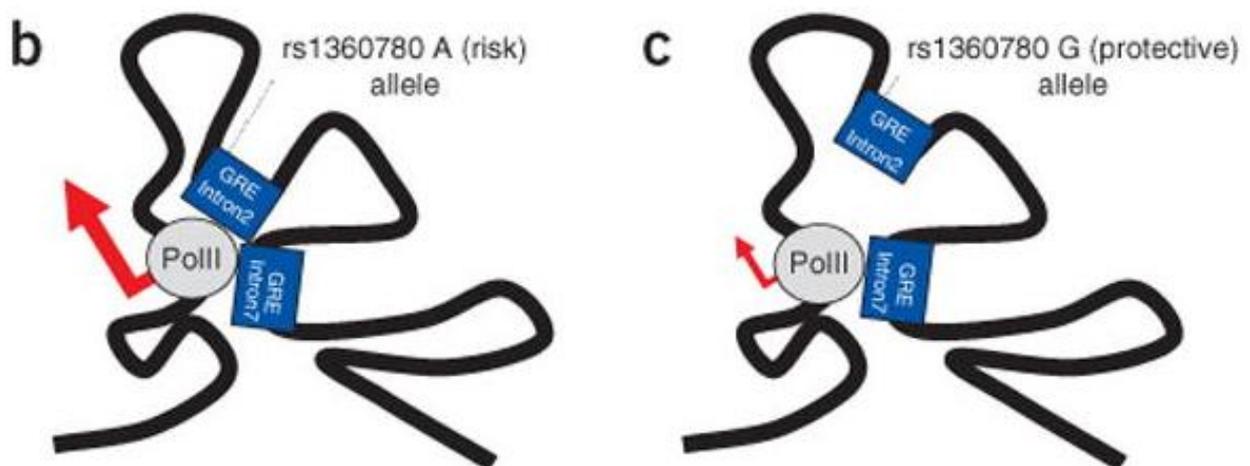
En comparaison au modèle animal, il est plus difficile d'étudier les relations entre stress précoce et épigénétique chez l'Homme. La plupart des données se limitent à des études post-mortem ou à l'examen de prélèvements périphériques tels que la salive ou le sang.

Une première approche consiste à rechercher des similitudes entre les données retrouvées à partir de modèles animaux et l'étude post-mortem de tissus cérébraux humains. McGowan et al. (2009) ont répliqué chez l'Homme des résultats obtenus à partir d'une étude chez le rat qui retrouvait alors une altération de la méthylation de l'exon I<sub>7</sub>, site de liaison du facteur de transcription NGF1-A, au niveau du promoteur du gène NR3C1 codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes au sein de l'hippocampe (Weaver et al., 2007). Chez l'homme, l'homologue de l'exon I<sub>7</sub> est l'exon I<sub>F</sub> au niveau du promoteur du gène NR3C1. L'étude a porté sur des sujets décédés par suicide avec ou sans antécédents de maltraitance durant l'enfance. Il est retrouvé un lien entre maltraitance durant l'enfance et diminution de l'expression du gène NR3C1 au sein de l'hippocampe ce qui est en accord avec l'étude à partir d'un modèle animal.

Les études post-mortem chez l'Homme ne permettent pas de mettre en évidence l'évolution dynamique de la programmation épigénétique, ce qui est malgré tout possible à partir de tissus périphériques. Cicchetti et Handley (2017) ont mené une étude chez des enfants maltraités, à partir de prélèvements salivaires. Il ressort de cette étude qu'une maltraitance infantile est associée à une hyperméthylation significative de l'exon I<sub>F</sub> du gène NR3C1 en comparaison au groupe d'enfants non-maltraités. De plus, la chronicité de la maltraitance et l'exposition à plusieurs types de maltraitance sont associées à un taux plus élevé de méthylation de NR3C1. Cette hyperméthylation du gène NR3C1 est associée à une plus grande labilité émotionnelle ( $r = 0.10$  ;  $p = 0.02$ ), à l'externalisation de comportements symptomatiques ( $r = 0.09$  ;  $p = 0.04$ ) et d'avantage de symptômes dépressifs ( $r = 0.10$  ;  $p = 0.03$ ).

FKBP5 est un facteur de régulation important du récepteur aux glucocorticoïdes, élément clé du système hormonal de réponse au stress. FKBP5 inhibe l'activité du récepteur aux glucocorticoïdes en diminuant sa capacité de liaison au cortisol et en inhibant sa translocation vers le noyau. L'activation du récepteur aux glucocorticoïdes induit la transcription de FKBP5 qui exerce un rétrocontrôle négatif.

Klengel et al., (2013) ont mis en évidence un polymorphisme du gène codant pour FKBP5, altérant la conformation de la chromatine, ce qui favorise l'interaction entre une séquence amplificatrice (GRE) de l'intron 2 et le site d'initiation de la transcription du gène.



*Figure 19 : Polymorphisme de FKBP5 et interactions entre sites amplificateurs et site d'initiation de la transcription (Klengel et al., 2013).*

Ce polymorphisme génétique, associé au mécanisme épigénétique de déméthylation de l'ADN au niveau du site amplificateur GRE de l'intron 7 secondaire à un stress précoce durant l'enfance, entraîne une augmentation de la transcription de FKBP5, ce qui altère au long cours le système de réponse au stress et favorise ainsi diverses pathologies psychiatriques tels que la dépression ou le syndrome de stress post-

traumatique. Ce polymorphisme génétique constitue donc un facteur de vulnérabilité au stress durable lorsqu'il est associé à des modifications épigénétiques secondaires à des traumatismes précoces durant la petite enfance.

## **2. Réactions physiologiques à un stress précoce**

La régulation épigénétique de l'expression des gènes semblent jouer un rôle important entre environnement, événements de vie précoces et développement neurocomportemental à l'âge adulte (Szyf et al., 2016 ; Cowan et al., 2016). L'épigénome serait particulièrement sensible à l'environnement avant la naissance, durant la gamétogenèse et l'embryogenèse puis durant les premiers mois de vie (Hochberg et al., 2011). Des événements de stress précoces, en particulier des stress sévères ou traumatiques comme la maltraitance, peuvent entraîner des modifications épigénétiques au long cours ce qui influencera durablement l'expression phénotypique de l'organisme (Feil et Fraga, 2012 ; Boyce et Kobor, 2015). De nombreuses études chez l'animal ont montré que des événements de stress précoces entraînent des modifications épigénétiques associées à une altération de la plasticité synaptique et à une altération de la réponse comportementale, ce qui aboutit à diverses dysfonctions cognitives et comportementales associées à de potentiels troubles psychiatriques à l'âge adulte (McGowan et Roth, 2015 ; Provençal et Binder, 2015 ; Isles, 2015 ; Halldorsdottir et Binder, 2017). Dans le modèle animal, différentes altérations épigénétiques ont été rapportées en association à un stress précoce (stress prénatal, séparation maternelle, mauvais soins maternels...), en particulier une grande variation dans la méthylation de l'ADN ou la modification post-traductionnelles des histones (Champagne, 2012 ; Doherty et Roth, 2016 ; Curley et Champagne, 2016 ; Kim et al., 2015). Dans une étude chez la souris, Mueller et Bale (2008) ont mis en évidence que l'exposition à différents stress durant la vie fœtale conduit à une sensibilisation accrue au stress à l'âge adulte avec une hypersensibilité de l'axe HHS et une altération de l'expression du récepteur aux

glucocorticoïdes et de l'hormone CRF associée à des modifications de la méthylation de l'ADN. La période de gestation précoce semble être une période particulièrement sensible à l'influence de l'environnement et aux remaniements épigénétiques.

L'exposition postnatale à différentes situations de stress chez l'animal a également montré un fort impact au niveau épigénétique. O'donnell et al. (1994) ont montré qu'un stress postnatal (neonatal handling) induit une augmentation persistante de la transcription du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes. L'environnement précoce et notamment l'attention et les soins apportés par la mère ont un impact épigénétique sur la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et la fixation de facteur de transcription au niveau du promoteur du gène NR3C1 codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes, ce qui influence son expression au sein de l'hippocampe à l'âge adulte (Weaver et al., 2004). De même, l'expression du gène codant pour BDNF, facteur impliqué dans la plasticité neurale et comportementale, est impactée par des événements de stress précoces, associée à une altération de la méthylation de l'ADN.

### **3. Événements de stress chez la mère durant la grossesse**

L'exposition à divers stress durant la grossesse, tels qu'un faible niveau socio-économique, de l'anxiété, de la dépression ou de la malnutrition, a potentiellement un effet sur la programmation épigénétique du fœtus et est associée à différents troubles cognitifs et comportementaux à l'âge adulte ainsi que de possibles troubles psychiatriques (Monk et al., 2012 ; Lewis et al., 2015 ; Newman et al., 2016 ; Babenko et al., 2015).

Dans une étude portant sur l'ensemble du méthylome (Nemoda et al., 2015), la dépression chez la mère durant la grossesse induit des altérations de la méthylation de l'ADN, mises en évidence durant la période néonatale sur prélèvement de sang au niveau du cordon (Lymphocytes T). 145 sites différenciellement méthylés ont été trouvés. Ces résultats se

recouper avec l'étude post-mortem d'hippocampes de sujets aux antécédents de dépression maternelle, suggérant la persistance à l'âge adulte des altérations épigénétiques induites par la dépression maternelle durant la grossesse. Braithwaite et al. (2015) retrouve une forte association entre dépression maternelle durant la grossesse et augmentation du taux de méthylation de l'exon I<sub>F</sub> du gène NR3C1 chez les garçons à l'âge de deux mois, ainsi qu'une diminution de la méthylation de l'exon IV du promoteur du gène codant pour BDNF chez les enfants des deux sexes à l'âge de 2 mois. De même, Oberlander et al. (2008), retrouvent une augmentation de la méthylation au niveau de l'exon I<sub>F</sub> du gène NR3C1 à partir d'un prélèvement de sang au cordon chez des nouveau-nés exposés à la dépression ou à l'anxiété maternelle durant la grossesse. Ces altérations de la méthylation étaient persistantes durant l'enfance et n'étaient pas retrouvées chez la mère. L'exposition de la mère à la violence de son conjoint durant la grossesse affecte également la méthylation du gène NR3C1 chez les enfants. Ces altérations ne sont également pas retrouvées chez la mère (Radtko et al., 2011). Des résultats similaires sont également retrouvés dans le cas de mère présentant un trouble anxieux durant la grossesse (Hompey et al., 2013).

Des études portant sur le gène SLC6A4 codant pour le transporteur de la sérotonine ont montré également une altération de la méthylation en lien avec différents stress prénataux et postnataux tels que la dépression maternelle durant la grossesse ou des maltraitances durant la jeune enfance (Provenzi et al., 2016 ; Devlin et al. 2010).

De même, il est observé une hyperméthylation du gène 11 $\beta$ -HSD2 (11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2) associé à une dérégulation de son expression et à des perturbations hormonales impliquant l'axe HHS au niveau du placenta de mères soumises à la dépression ou à l'anxiété durant la grossesse (Conradt et al., 2013 ; Ponder et al., 2011 ; O'Donnell et al., 2012 ; Appleton et al., 2013).

#### 4. Stress durant l'enfance

La petite-enfance est également une période importante de plasticité épigénétique. Un environnement défavorable durant cette période, comme la présence de maltraitance ou divers abus, la perte d'un parent ou la présence de troubles psychiatriques chez les parents, peut conduire à différents troubles neurocomportementaux à l'âge adulte (Varese et al., 2012 ; Brent et Silverstein, 2013 ; Strüber et al., 2014). Des événements de stress précoces sont associés à une altération du développement du système cortico-méso- limbique, du système nerveux autonome et de l'axe HHS, accompagné d'une augmentation de médiateurs de l'inflammation (Chiang et al., 2015 ; Ehrlich et al., 2016).

Les sujets adultes, ayant des antécédents de stress durant l'enfance présentent globalement une diminution du volume du cortex préfrontal et de l'hippocampe, associée à une hypersensibilité de l'axe HHS en réponse au stress ainsi qu'une élévation du taux de médiateurs de l'inflammation (Danese et McEwen, 2012).

<u>Etude</u>	<u>Stress précoce (SP)</u>	<u>Tissu</u>	<u>Gènes</u>	<u>Effets épigénétiques</u>
McGowan et al. (2009) Post-mortem, 24 sujets décédés par suicide (12 avec SP vs 12 sans SP)	Abus sexuels, violences physiques ou négligences graves	Hippocampe	NR3C1, exon 1F	↑ méthylation de l'ADN
Labonté et al. (2012) Post-mortem, 41 sujets décédés par suicide (25 avec SP vs. 16 sans SP)	Abus sévère durant l'enfance – questionnaire CECA	Hippocampe	Ensemble du génome	↑↓ méthylation de l'ADN 362 DMG (248↑ et 114↓)
Tyrka et al. (2012) 99 sujets adultes sains	Maltraitance « Childhood trauma questionnaire »  Négligence « parental bonding index »	Sang - leucocytes	NR3C1, région promotrice	↑ méthylation de l'ADN

	Perte d'un parent			
Naumova et al. (2012) 28 enfants de 7 à 10 ans – 14 enfants institutionalisés à la naissance vs. 14 contrôles	Orphelinat en Russie	Sang	Ensemble du génome	↑↓ méthylation de l'ADN 914 DMG (744↑ et 94↓)
Suderman et al. (2014) 40 sujets hommes de 45 ans – 12 avec SP et 28 sans SP	Maltraitance : violences verbales, physiques, sexuelles	Sang	Ensemble du génome	↑↓ méthylation de l'ADN 997 DMG (331↑ et 686↓)

*Tableau 1 : Conséquences épigénétiques de stress précoces chez*

*l'Homme. DMG : differentially methylated genes*

#### **D. Maltraitements infantiles, épigénétique et psychose**

Les traumatismes durant l'enfance tels que des violences physiques ou sexuelles, des négligences ou la perte des parents sont un facteur de risque de schizophrénie bien documenté (Alvarez et al., 2011 ; Bonoldi et al., 2013 ; Varese et al., 2012) avec un risque relatif évalué entre 1.7 et 15 (Sideli et al., 2012). Les traumatismes durant l'enfance sont deux fois plus fréquents chez les personnes ayant présenté un premier épisode psychotique en comparaison aux sujets sains (Mondelli et al., 2010) et sont associés à une symptomatologie plus sévère (Aas et al., 2016 ; Uçok et Bikmaz, 2007) et à un retard d'instauration de traitement (Aas et al., 2016). Il a été démontré que l'épigénétique joue un rôle important dans l'influence de l'environnement sur le génome ainsi que sur la structure cérébrale, ce qui pourrait sous-tendre les liens entre traumatisme durant l'enfance et le développement d'une psychose (Heim et Nemeroff, 2001). Des événements traumatiques telles que des maltraitements durant l'enfance pourraient influencer l'expression génique et la capacité d'adaptation à travers des modifications épigénétiques (Korosi et al., 2012).

Une revue de la littérature s'est intéressée aux liens entre épigénétique et modification de l'expression des gènes associés aux traumatismes durant l'enfance chez des sujets présentant un premier épisode psychotique (Tomassi et Tosato, 2017) et dont nous allons présenter les conclusions.

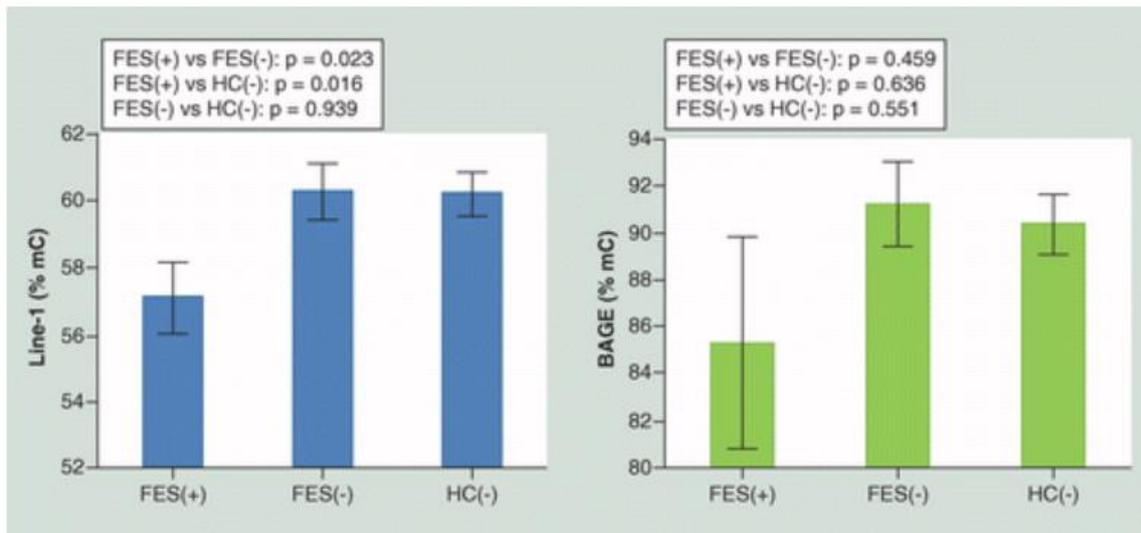
**1. Association entre épigénétique, expression génique et traumatismes durant l'enfance chez des patients présentant un premier épisode psychotique :**

Une étude s'est intéressée aux profils de méthylation de l'ensemble du génome chez des patients présentant un premier épisode psychotique associé à des antécédents de traumatismes durant l'enfance (Misiak et al., 2015). Le questionnaire ETISR-SF (Early Trauma Inventory Self-Report – Short Form, Cf. annexe 1) (Bremner et al., 2000) fut utilisé pour identifier les antécédents de traumatismes précoces.

Le taux de méthylation de deux séquences répétées de l'ADN – LINE-1 (Long interspersed nuclear element-1) et BAGE (B-melanoma antigen) – ont été étudiées à partir d'un prélèvement sanguin périphérique.

Les maltraitances psychologiques et le score total du questionnaire ETISR-SF sont corrélés à un plus faible taux de méthylation de LINE-1 chez les patients présentant un premier épisode psychotique avec antécédents de maltraitance en comparaison aux patients présentant un premier épisode psychotique sans antécédents de maltraitance ainsi qu'aux sujets sains sans antécédents de maltraitance (figure).

Par ailleurs, aucune différence significative des profils de méthylation de BAGE n'a été identifiée entre les différents groupes.



*Figure 20 : Taux de méthylation de LINE-1 et BAGE chez des patients présentant un premier épisode psychotique en comparaison aux sujets sain et en fonction des antécédents de traumatismes durant l'enfance. FES(+) : First-episode schizophrenia patients with childhood trauma; FES(-): First-episode schizophrenia patients without childhood trauma; HC(-): Healthy controls without childhood trauma (Misiak et al., 2015).*

## **2. Association entre épigénétique, expression de gènes cibles et traumatisme durant l'enfance chez des patients présentant un premier épisode psychotique :**

Deux études (Di Nicola et al., 2013 ; Mondelli et al., 2011) se sont intéressées au profil d'expression de gènes cibles chez des patients présentant un premier épisode psychotique. Le recueil d'antécédents de traumatismes durant l'enfance a été réalisé en utilisant le questionnaire CECA (Childhood experience of care and abuse) (Bifulco et al., 2005). L'isolement d'ARN a été réalisé à partir de prélèvements sanguins périphériques.

La première étude (Di Nicola et al., 2013) n'a pas mis en évidence de différence significative de l'expression des gènes IL1a, IL1b, IL6, IL8, MCP-1, VEGF, EGF, INF- $\gamma$  et TNF $\alpha$  entre les

patients présentant un premier épisode psychotique avec des antécédents de traumatisme durant l'enfance et les patients n'ayant pas d'antécédent de maltraitance infantile.

La deuxième étude (Mondelli et al., 2011) retrouve une corrélation négative entre l'expression d'ARNm du gène BDNF et la présence d'antécédents de traumatisme durant l'enfance (Spearman's rho = -0.42, p = 0.006).

<b>Etude</b>	<b>Type d'analyse</b>	<b>Gènes</b>	<b>Résultats</b>
Misiak et al. (2015)	Taux de méthylation de LINE-1 et BAGE	Ensemble du génome	<b>Hypo-méthylation</b> de LINE-1 associée aux traumatismes infantiles.
Di Nicola et al. (2013)	Expression de l'ARNm de gènes cibles	IL1a, IL1b, IL6, IL8, MCP-1, VEGF, EGF, INF-γ et TNFα	Pas de différence significative
Mondelli et al. (2011)	Expression de l'ARNm de gènes cibles	BDNF, IL-6 et TNFα	<b>Diminution de l'expression de BDNF</b> associée aux traumatismes infantiles.

*Tableau 2 : Traumatisme infantile et modifications épigénétiques/expression génique chez des patients présentant un premier épisode psychotique.*

Le facteur neurotrophique BDNF joue un rôle crucial dans la prolifération, la régénération et la survie des neurones. Des études ont montré l'existence de modifications du volume cérébral lors du développement d'une pathologie psychotique, ce qui suggère un rôle important de la neuroplasticité, notamment au sein de l'hippocampe (Koolschijn et al. 2010 ;

Cahn et al., 2009 ; Takahashi et al., 2009). De plus, BDNF est impliqué dans certains processus complexes tel que la régulation des fonctions cognitives qui est très fréquemment impactée chez les patients schizophrènes. BDNF joue également un rôle important dans le système de réponse au stress. Le modèle animal a montré qu'un stress chronique entraîne une régulation négative de l'expression de l'ARNm de BDNF au niveau de l'hippocampe et altère les processus de branchements neuronaux et de neurogenèse (Murakami et al., 2005). Des taux élevés d'hormone glucocorticoïde et de cytokines pro-inflammatoires, deux éléments essentiels dans le système de réponse au stress, sont associés à une diminution des taux de BDNF (Schaaf et al., 2000 ; Lapchak et al., 1993) ainsi qu'à des changements fonctionnels des neurones hippocampiques tels que l'atrophie dendritique, la mort neuronale et la diminution de la neurogenèse (Sousa et al., 1998 ; Marsland et al., 2008 ; Ekstrand et al., 2008 ; Monje et al., 2003).

Seul trois études se sont intéressées aux modifications spécifiques en lien avec les traumatismes précoces chez des patients présentant un premier épisode psychotique. Il est alors observé une hypométhylation globale de l'ADN et une diminution de l'expression du gène codant pour BDNF. Cette hypométhylation en lien avec des traumatismes infantiles a probablement un rôle important dans la régulation génique et peut être responsable d'une instabilité génomique, ce qui a été observé dans la schizophrénie (Shimabukuro et al., 2007 ; Smith et al., 2010).

Une hypométhylation globale de l'ADN a également été retrouvée chez les patients présentant un premier épisode psychotique en comparaison au groupe contrôle, sans que les antécédents de traumatisme infantile ne soient pris en compte. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer si l'hypométhylation globale de l'ADN est une conséquence épigénétique de maltraitance infantile ou bien une caractéristique propre à la schizophrénie.

De même, la diminution de l'expression de BDNF associée aux traumatismes précoces chez les patients présentant un premier épisode psychotique pourrait induire une altération de la neuroplasticité ; ce qui expliquerait le plus faible volume hippocampique gauche chez ces patients. De plus, il n'a pas été retrouvé de lien entre traumatisme infantile et expression du gène codant pour BDNF chez des sujets sains (Mondelli et al., 2011), ce qui ne permet pas de déterminer si cette diminution de l'expression de BDNF est spécifique des antécédents de traumatisme infantile, indépendamment de la pathologie psychotique.

### **E. Maltraitements infantiles, épigénétique et dépression**

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques sont en faveur d'une forte association entre événements de stress précoces et symptômes dépressifs au cours de la vie.

L'exposition à diverses expériences traumatisantes durant l'enfance augmenterait par quatre le risque de dépression à l'âge adulte (Felitti et al., 1998). De même, Chapman et al. (2004) ont mis en évidence une corrélation entre sévérité de l'expérience traumatique durant l'enfance et la présence d'un épisode dépressif récent ou d'une dépression chronique. De plus, l'exposition à un stress précoce augmente par deux à cinq fois le risque de tentative de suicide (Dube et al., 2001). Une autre étude (McCauley et al., 1997) portant sur plus de 1900 femmes hospitalisées dans des services de médecine ont montré une association entre violence physique et sexuelle durant l'enfance et présence de symptômes dépressifs ou anxieux à l'âge adulte. La perte d'un parent par décès ou séparation est également associée à une majoration du risque de développer un épisode dépressif (Agid et al., 1999).

L'environnement familial caractérisé par de mauvaises relations avec le père ou une mère surprotectrice est également corrélé à un risque accru de dépression à l'âge adulte (Lizardi et al., 1995).

Les événements de stress précoces tels que les maltraitances infantiles, la négligence parentale, la dénutrition ou les abus sexuels augmentent le risque relatif de dépression et d'autres troubles associés par 2 à 4 au cours de la vie (Norman et al., 2012 ; Scott et al., 2012). La susceptibilité à la dépression est en partie liée à des facteurs génétiques avec une héritabilité estimée à 35 % (Sullivan et al., 2000). Cette prédisposition génétique, associée à l'exposition à des événements de stress dans la petite enfance peut conduire au développement d'épisodes dépressifs sous l'influence de mécanismes épigénétiques ou de variations dans l'expression de gènes sans altération de la séquence d'ADN (Jaenisch et al., 2003). Des altérations fonctionnelles au niveau du système méso-cortico-limbique – comprenant le cortex préfrontal, l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, l'hippocampe et l'amygdale – sont associées aux troubles de l'humeur (Russo et al., 2013). Ce système méso-cortico-limbique est impliqué dans la régulation des fonctions cognitives, des émotions, de la motivation et de l'humeur. Ces modifications épigénétiques secondaires à l'exposition à des stress précoces peut conduire à des variations sur le long terme dans l'expression de gènes et ainsi impacter la plasticité et la structure cérébrale (McEwen et al., 2016).

L'utilisation de modèle animal permet de comprendre les liens entre la vulnérabilité à la dépression induite par des événements de stress précoces et les modifications épigénétiques associées. Les événements de stress précoces peuvent être modélisés chez l'animal de différentes façons telles que la séparation maternelle, la variation de l'attention maternelle, l'exposition à l'isolement social ou l'exposition à une situation de « défaite sociale ». Ces manipulations ont un impact fonctionnel sur certaines régions cérébrales, notamment sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, conduisant à une exacerbation de la vulnérabilité au stress à l'âge adulte.

## 1. Modification des histones

### c. Acétylation des histones

L'exposition à un stress durant l'enfance peut affecter l'acétylation des histones ainsi que l'expression des enzymes HDAC (histone deacetylase) conduisant à des modifications transcriptionnelles, structurales et physiologiques de certaines régions cérébrales.

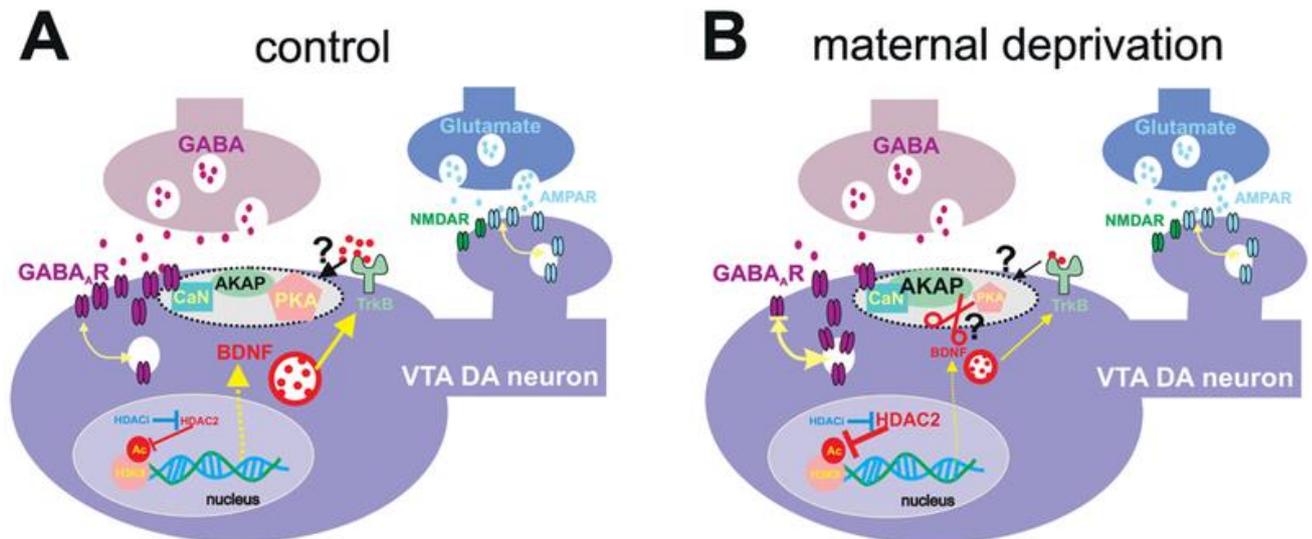
Ainsi, il a été observé que des souris soumises à une séparation maternelle associée à un isolement social présentent une augmentation rapide de l'acétylation des histones H3 et H4 au niveau de l'hippocampe associée à des taux élevés de corticostérone. Cet effet est associé à une augmentation rapide de l'expression des gènes *Arc* (*Activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) et *Egr1* (*Early growth response 1*), impliqués dans la plasticité neuronale, au niveau de l'hippocampe avec une augmentation de l'acétylation de l'histone H4 au niveau du promoteur de ces deux gènes. Ces modifications épigénétiques rapides sont associées à une augmentation du développement dendritique et du nombre d'épines dendritiques au niveau des neurones pyramidaux de l'aire CA3 de l'hippocampe. Ces résultats pourraient représenter les étapes précoces de l'adaptation du réseau neuronal à des événements de stress (Xie et al., 2013).

Un stress précoce tel que la séparation maternelle induit, au niveau de l'amygdale des souris, une augmentation de l'expression du gène codant pour le récepteur de l'ocytocine associée à une augmentation de l'acétylation de l'histone H3 au niveau de la région promotrice du gène, ce qui induit chez ces souris une augmentation de la réponse au stress (Litvin et al., 2016).

Par ailleurs, il est observé une diminution de l'acétylation de l'exon IV du gène codant pour BDNF au niveau du cortex préfrontal médial chez le rat soumis à un défaut de soins maternels (Blaze et al., 2015).

Dans le modèle animal, les sujets adultes ayant bénéficié de soins maternels adaptés montrent de meilleures capacités d'apprentissage, une moindre sensibilité au stress et à la peur en comparaison aux sujets ayant bénéficié de mauvais soins maternels. Ces différences, en fonction de la qualité des soins maternels, sont corrélées à l'acétylation des histones H3 dans l'hippocampe au niveau de gènes impliqués dans la plasticité neuronale et la gestion du stress, tels que le gène *Nr3c1* régulant le taux de récepteurs glucocorticoïdes ou les gènes codants pour les protocadherines impliquées dans la synaptogenèse et les récepteurs métabotropique du glutamate (Curley et al., 2016 ; McGowan et al., 2011 ; Bagot et al., 2012).

La plasticité synaptique du système dopaminergique au sein de l'aire tegmentale ventrale est sensible aux modifications de l'acétylation des histones induites par des événements de stress précoces (Authement et al., 2015 ; Shepard et al., 2018). Chez la souris, la séparation maternelle conduit à la diminution du taux d'acétylation de l'histone H3 au niveau de la lysine 9 (H3K9ac) et à l'augmentation de l'expression de HDAC2 (Shepard et al., 2018). Ces modifications épigénétiques sont corrélées à une forte expression de l'enzyme AKAP150 (A-kinase anchoring protein 150) et à une diminution du taux de BDNF, ce qui conduit à une diminution du taux de récepteur GABA<sub>a</sub> au sein des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. L'expérience de séparation maternelle produit une répression à long terme des synapses GABAergiques, ce qui affecte donc l'excitabilité de ces neurones dopaminergiques ainsi que la libération de dopamine dans les zones de projection de l'aire tegmentale ventrale. *In vivo*, l'injection d'un inhibiteur sélectif d'HDAC de classe I permet de corriger l'hypo-acétylation induite par la séparation maternelle et normalise le taux d'AKAP150 et de BDNF.



*Figure 21 : Mécanismes épigénétiques expliquant les modifications synaptiques induites par une expérience de séparation maternelle au sein de l'aire tegmentale ventrale (Shepard et al., 2018).*

Les événements de stress précoces peuvent également altérer l'acétylation au niveau de cellules non-neuronales. Une étude chez le rat a montré que la séparation maternelle précoce induit une diminution de l'expression d'HDAC 1 et 2 et altère la myélinisation au niveau du cortex préfrontal médial au cours de la vie. Ces altérations morphologiques induisent une défaillance des fonctions cognitives chez le rat adulte. Cet événement de stress précoce entraîne une diminution du nombre d'oligodendrocytes mature via l'inhibition de la voie de signalisation WNT (Yang et al., 2017).

Une étude *post mortem* chez l'homme, chez des sujets ayant des antécédents de maltraitance durant l'enfance, de dépression à l'âge adulte et décédés par suicide, a montré une hyperméthylation de l'ADN au niveau de gènes impliqués dans la production de la myéline et le fonctionnement des oligodendrocytes au sein du cortex cingulaire antérieur (Lutz et al., 2017). Il est constaté une augmentation du nombre d'oligodendrocytes matures et une diminution du nombre de cellules immatures de la lignée des oligodendrocytes au

sein du cortex préfrontal ventro-médial, associées à une augmentation de l'expression du facteur de transcription MASH1 qui est impliqué dans l'étape terminale de différenciation des oligodendrocytes ; ce qui suggère que des événements de maltraitance infantile peuvent stimuler la maturation des oligodendrocytes ou orienter la population de cellules de la lignée des oligodendrocytes vers un phénotype plus mature. Ces résultats, qui sont absents chez les sujets ne présentant pas d'antécédent de maltraitance infantile, suggèrent que ces variations dans l'équilibre des cellules de la lignée des oligodendrocytes reflètent un mécanisme d'adaptation provoqué par des expériences de stress précoces qui conduisent à un remodelage de la myélinisation et des modifications sur le long terme de connectivités neuronales au sein du système limbique (Tanti et al., 2018).

L'ensemble de ses résultats suggère que l'environnement précoce a une influence au niveau de gènes impliqués dans la plasticité neuronale, ce qui peut altérer le développement normal de certaines structures cérébrales, au moins en partie lié à des mécanismes épigénétiques tel que l'acétylation des histones. De plus, des interventions pharmacologiques telles que l'utilisation d'inhibiteurs d'HDAC, seul ou en association à la fluoxétine, régulent les profils d'acétylation ainsi que les comportements associés au stress dans le modèle animal exposé à un événement de stress précoce (Levine et al., 2012 ; Doherty et al., 2019).

#### d. Méthylation des histones

La méthylation des histones est influencée par l'environnement à un âge précoce et est corrélée à la sensibilité au stress.

Dans le modèle animal, les rats hyper-sensibles au stress, qui manifestent des comportements évocateurs d'anxiété ou de dépression, présentent un taux élevé de triméthylation des lysines 9 des histones H3 (H3K9me3), associé à une réduction de cette

marque épigénétique à proximité de gènes impliqués dans la réaction au stress tels que les gènes codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes et le Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2) au sein de l'hippocampe, de l'amygdale et du noyau accumbens (Chaudhury et al., 2014). De même, les souris BALB/C sensibles au stress présentent de plus faibles taux de triméthylation des lysines 4 des histones H3 (H3K4me3) au sein du noyau accumbens après exposition à un stress chronique (Uchida et al., 2011). L'altération de la méthylation de H3K9 et H3K4 semble être un élément clé dans la régulation de la vulnérabilité au stress au cours de la vie.

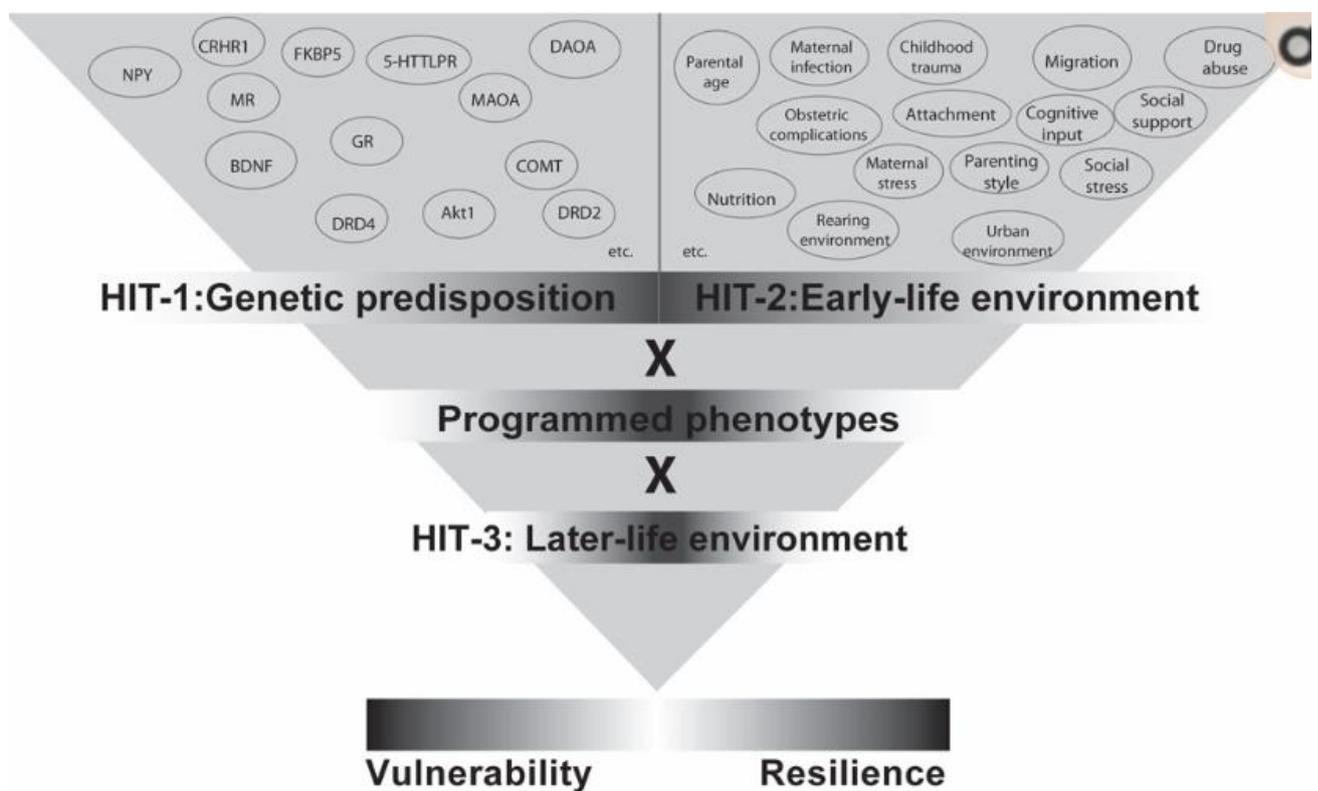
Une étude chez l'animal (Suri et al., 2014) révèle que la séparation maternelle précoce induit, chez le sujet jeune, une augmentation de la neurogenèse au niveau de l'hippocampe, une diminution du taux de méthylation (H3K9me2) du promoteur du gène *bdnf IV* associée à une augmentation des taux de BDNF, et de meilleures performances sur certaines tâches associées au stress. A un âge adulte plus avancé, les sujets présentent au contraire une réduction de la neurogenèse ainsi que des modifications épigénétiques associées à une faible expression de *bdnf IV* et ce, associés à de mauvaises performances sur certaines tâches mettant à l'épreuve la mémoire ou la gestion du stress. Cette étude met en évidence les conséquences à court terme et à long terme d'un stress précoce avec dans un premier temps un potentiel d'adaptation transitoire à l'événement de stress, puis, à plus long terme apparaissent des effets délétères.

Dans le modèle animal, la séparation maternelle précoce entraîne également une dérégulation de certaines enzymes *histone méthyltransférases* (HMT) telles que SMYD3 ou SUV420H1 au sein du cortex préfrontal médial et qui perdure à l'âge adulte et pourrait expliquer l'altération structurelle et fonctionnelle de la plasticité neuronale induite par un stress précoce (Pusalkar et al., 2016).

Une autre étude (Karen et Rajan, 2019) retrouve une corrélation entre pauvreté des comportements sociaux chez des rats adultes aux antécédents de stress précoces et des

taux élevés de méthylation des histones H3 (H3K4me2/me3 et H3K9me2/me3) au sein de l'amygdale.

Par ailleurs, les conséquences des événements de stress dans l'enfance ne sont pas systématiquement délétères. Certains événements de stress modéré durant l'enfance peuvent permettre de favoriser la résilience à l'âge adulte tel que le conçoit le concept exposé par Daskalakis et al. (2014) de « Three-hit concept ».



*Figure 22 : « Three-hit concept » (Daskalakis et al. 2014). Des prédispositions génétiques associées à des facteurs environnementaux durant la petite enfance conditionnent par la suite la sensibilité du sujet à de potentielles expériences à l'âge adulte et aura une influence sur la vulnérabilité du sujet ou sa capacité de résilience.*

Gapp et al. (2014) ont montré que des souris exposées à une expérience de stress lors de la petite enfance présentent de meilleures performances dans des épreuves liées au stress à l'âge adulte et des épreuves de comportement dirigé vers un but ainsi qu'une meilleure flexibilité comportementale. Cette amélioration de performance est associée à une diminution du taux de méthylation de l'histone H3 (H3K4me2 et H3K36me3) au niveau d'un intron du gène codant pour le récepteur aux minéralocorticoïdes au sein de l'hippocampe.

#### e. Les variants d'histones

La substitution d'une histone canonique par un variant d'histone joue un rôle important au sein de la chromatine.

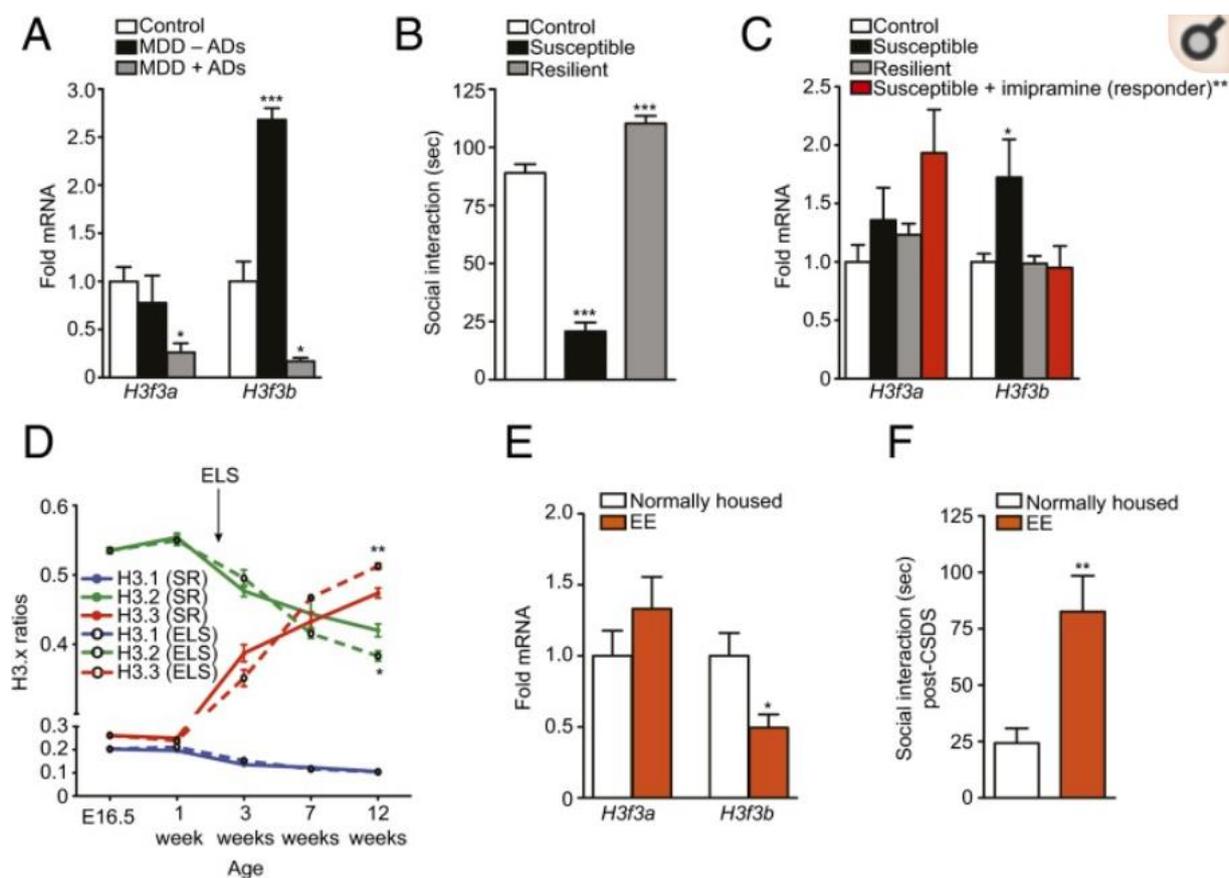
Une étude post-mortem chez l'Homme (Lepack et al., 2016) a mis en évidence une augmentation significative de l'expression du gène *H3f3b*, codant pour le variant d'histone H3.3 et corrélée au taux de turnover des histones, au sein du noyau accumbens, chez des sujets présentant une dépression sévère non-traitée par antidépresseur en comparaison au groupe contrôle. Cette augmentation de l'expression du gène *H3f3b* est réversible chez les sujets déprimés et traités par antidépresseur. De plus, l'expression du gène *H3f3a*, codant également pour H3.3, est significativement diminuée chez les sujets déprimés et traités par antidépresseurs. Ces résultats sont en faveur d'une corrélation entre la diminution du turnover des histones au sein du noyau accumbens et la diminution de la symptomatologie dépressive ou bien qu'une forte expression des gènes codants pour H3.3, évocatrice d'un important turnover des histones est associée à une symptomatologie dépressive.

Un modèle animal de dépression (CSDS : Chronic Social Defeat Stress) permet de sélectionner des sujets vulnérables au stress. Chez ces sujets, l'expression du gène *H3f3b*, mais pas de *H3f3a*, tout comme dans l'étude post-mortem chez l'Homme, est significativement plus élevée au sein du noyau accumbens en comparaison aux sujets

résilients (non vulnérables au stress). Cette augmentation de l'expression du gène *H3f3b* est également réversible après traitement par imipramine, un antidépresseur tricyclique.

De même, l'étude du modèle animal permettant de simuler un stress précoce post-natal permet de mettre en évidence une augmentation de l'expression de gènes codant pour H3.3 et une accumulation plus rapide de ce variant d'histone au sein du noyau accumbens, évocateur d'une cinétique plus importante du turnover des histones.

Il a ensuite été examiné si des expériences positives pouvaient inverser cette dynamique des histones. Dans un modèle animal, un protocole d'enrichissement de l'environnement (EE : Environmental Enrichment) qui a déjà mis en évidence une augmentation de la plasticité synaptique, de la cognition et pouvant potentiellement prévenir un état de dépression ou d'anxiété (Fischer et al., 2007 ; Vega-Rivera et al., 2016 ; Koe et al., 2016) permet d'observer une diminution significative de l'expression du gène *H3f3b* au sein du noyau accumbens, associée à un potentiel de résilience pour des événements de stress à venir.



*Figure 23 : Dynamiques du variant d'histone H3.3 au sein du noyau accumbens chez l'homme présentant une dépression majeure et en réponse à un stress chronique dans le modèle animal (Lepack et al., 2016).*

Il a également été montré que cette dynamique des variants d'histones H3.3, influencée par un stress chronique, contribue à une dérégulation de la transcription de gènes impliqués dans la plasticité neuronale (Lepack et al., 2016).

## 2. Remodelage de la chromatine

Les facteurs intervenants dans le remodelage de la chromatine peuvent avoir un lien avec la symptomatologie dépressive.

La protéine p11, qui intervient dans le transport de neurotransmetteurs, est impliquée dans la régulation de l'humeur. Notamment, p11 augmente la localisation du récepteur sérotoninergique 5-HT1B à la surface cellulaire. Dans le modèle animal, l'expression de p11 est augmentée au niveau cérébral par un traitement inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine et est diminuée dans le modèle animal de dépression mais également chez l'homme déprimé. La protéine p11 est donc impliquée dans la réponse cellulaire et comportementale au traitement antidépresseur (Svenningsson et al., 2006 ; Oh et al., 2013).

La protéine p11 se lie à l'Annexine A2 pour former un hétérotétramère p11/Annexine A2. Le facteur de remodelage de la chromatine SMARCA3 se lie à cet hétérotétramère, ce qui augmente l'affinité de liaison de SMARCA3 à l'ADN. En réponse à un traitement par ISRS, il est observé une augmentation de la formation du complexe p11/Annexine A2/SMARCA3. Dans le modèle animal de souris SMARCA3-knockout, il est observé une abolition de la réponse comportementale ainsi que de la neurogenèse induites par un traitement antidépresseur ISRS. Le complexe p11/Annexine A2/SMARCA3 semble donc jouer un rôle central dans le modèle de dépression et dans la réponse au traitement antidépresseur et la neurogenèse (Oh et al., 2013).

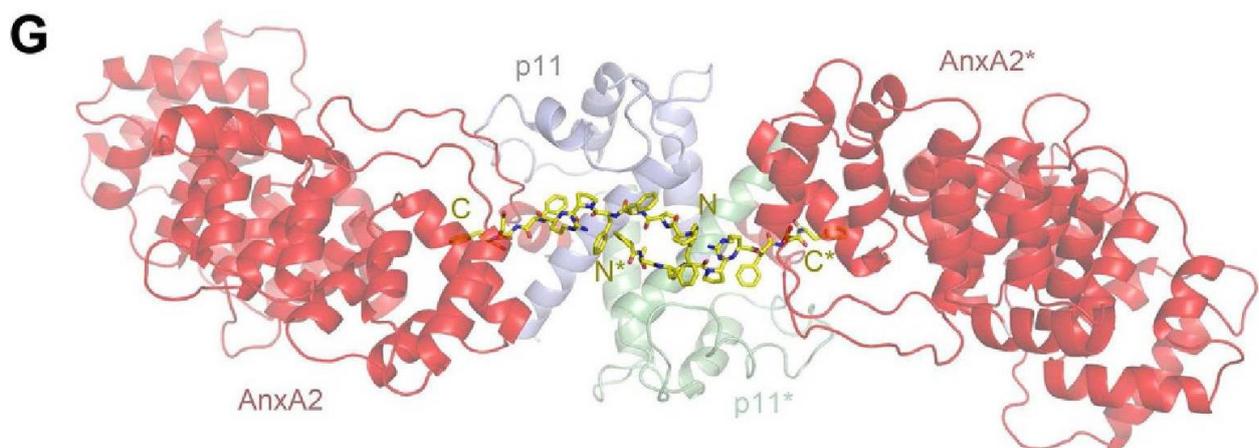


Figure 24 : Structure du complexe p11/Annexine A2/SMARCA3 (Oh et al., 2013).

Une autre étude (Sun et al., 2015) a mis en évidence une dérégulation de l'expression du gène *Baz1a*, codant pour la sous-unité BAZ1A (également appelée ACF1) du facteur de remodelage de la chromatine ACF (ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor) appartenant à la famille ISWI, au sein du noyau accumbens, à partir d'un modèle animal validé de dépression.

La sous-unité BAZ1A se lie à l'enzyme ATPase SMARCA5 pour former le complexe de remodelage de la chromatine ACF qui intervient dans la régulation de la transcription.

Cette étude retrouve une augmentation du taux d'ARNm BAZ1A et du taux de protéine BAZ1A au sein du noyau accumbens dans le modèle animal de dépression. Cette dérégulation semble persister dans le temps et traduit un mécanisme stable d'adaptation à un stress chronique. Cette augmentation serait médiée par l'accroissement des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens associée à la libération de BDNF. La suppression de cette surexpression d'ACF au sein du noyau accumbens a un effet antidépresseur chez des souris précédemment sensibilisées par une épreuve de stress.

L'augmentation du taux d'ACF se liant à certains gènes cibles, associée à une altération de l'architecture du nucléosome au niveau du promoteur de ces gènes cibles, exerce un rôle de répression de la transcription.

Deux gènes cibles du complexe ACF ont pu être identifiés : les gènes codants pour RAB3B et AGTR1B. La répression de ces gènes par le complexe ACF contribue aux comportements évocateurs de dépression chez la souris préalablement sensibilisée au stress. Ces résultats ont également été validés dans une étude post-mortem chez l'Homme dans laquelle il a été retrouvé une diminution des taux d'ARNm de RAB3B et AGTR1 chez les sujets déprimés en comparaison au groupe contrôle (Sun et al., 2015).

Cette étude conclue qu'une surexpression du complexe de remodelage de la chromatine ACF, au sein du noyau accumbens, est liée à une vulnérabilité au stress dans le modèle animal, ainsi que chez l'homme souffrant de dépression (Sun et al., 2015).

De plus, une altération de la régulation de certains facteurs de remodelage de la chromatine ATP-dépendants, notamment SNF2H au sein de l'amygdale et CHD3 et CHD5 au sein de la partie ventrale de l'hippocampe, a été retrouvée chez des souris fortement sensibilisées au stress (Wille et al., 2016).

### 3. **Méthylation de l'ADN**

Des événements de stress précoces peuvent influencer sur les profils de méthylation de l'ADN, ce qui peut altérer le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et d'autres structures cérébrales impliquées dans la régulation de la réponse au stress (Vaiserman, 2015).

Un modèle animal de dépression, provoqué par une séparation maternelle précoce chez la souris, induit une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire au long cours associée à une hypométhylation de l'ADN au niveau d'une région amplificatrice du gène codant pour l'arginine-vasopressine, ce qui entraîne une hyper-expression de ce gène au sein du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cet effet persiste un an après la séparation maternelle (Murgatroyd et al., 2009).

Toda et al, (2014) ont montré que la séparation maternelle précoce entraîne une réduction de l'expression de NTSR1 (neurotensin receptor 1) au sein de l'amygdale de rats adulte. Cet effet est lié à une hyperméthylation de l'ADN au niveau du promoteur du gène *Ntsr1*, ce qui participe à l'hyperréactivité au stress. Ces résultats suggèrent qu'un événement de stress

précoce peut laisser une « trace épigénétique » qui influence l'expression de gènes tout au long de la vie. Ce gène intervient dans différents processus physiologiques comme la régulation de la pression artérielle, la glycémie, la température, la perception de la douleur ou la motilité intestinale.

La qualité des soins et de l'attention maternelle précoce est également cruciale dans le développement psychique. Le modèle animal montre que de mauvais soins maternels (LMC : Low Maternal Care) sont associés à une hyperméthylation de l'ADN au niveau du gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes au sein de l'hippocampe, et corrélée à une réduction de l'expression de l'ARNm associé. De même, des aberrations de la méthylation au niveau du promoteur du gène *Nr3c1*, au sein de l'hippocampe, sont retrouvées chez des sujets humains présentant des antécédents de traumatismes dans l'enfance (McGowan et al., 2009 ; Suderman et al., 2012 ; Weaver et al., 2004).

Deux études (Niwa et al., 2013 ; Niwa et al., 2016) ont montré l'influence du stress durant la période de l'adolescence associée à des altérations de la méthylation de l'ADN au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Un modèle de souris vulnérables au stress par mutation du gène *Disc1* et soumis à un stress à l'adolescence par isolement social développe des comportements évocateurs de dépression, ce qui est associé à une diminution des taux de dopamine corticale ainsi qu'une hyperméthylation de l'ADN au niveau du promoteur du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (TH) au sein de l'aire tegmentale ventrale. Ces modifications épigénétiques persistent 12 semaines après l'épisode de stress et sont spécifiques des neurones dopaminergiques se projetant vers le cortex préfrontal. De plus, il est observé une hyperméthylation au niveau de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes (GRE : Glucocorticoid Response Element) du gène codant pour BDNF et une hypométhylation au niveau du site GRE intronique du gène *Fkbp5*, ce qui suggère l'implication des récepteurs aux glucocorticoïdes comme facteur de transcription. L'administration d'un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes lors de l'épisode d'isolement social limite ces modifications épigénétiques.

Différentes études ont montré l'association entre événement de stress précoce et altération des profils de méthylation de certains gènes, au niveau du système méso-cortico- limbique, impliqués dans le neurodéveloppement, la neurogenèse et la plasticité synaptique tels que les gènes codant pour BDNF et GDNF (Daskalakis et al., 2015 ; Roth et al., 2009 ; Doherty et al., 2016).

Des événements de stress peuvent avoir des effets spécifiques sur certains régulateurs de la méthylation de l'ADN, telles que les enzymes DNMT. Urb et al. (2019) retrouve, en lien avec la séparation maternelle précoce, une augmentation du taux plasmatique de corticostérone, associée à une augmentation de l'expression et de l'activité de DNMT au sein du cortex préfrontal. De plus, il est mis en évidence une augmentation de la liaison du récepteur aux glucocorticoïdes au niveau du promoteur du gène codant pour DNMT3B ce qui suggère l'implication de la voie de signalisation des glucocorticoïdes comme mécanisme de régulation de l'expression et de l'activité de DNMT3B.

Blaze et Roth (2013) retrouve des résultats dépendants à la fois de l'âge et du sexe des sujets en ce qui concerne l'expression de régulateurs de la méthylation de l'ADN. A l'adolescence, les sujets males, ayant des antécédents de maltraitance, présentent une diminution des taux d'ARNm codant pour MeCP2 (methyl CpG binding protein 2), au sein du cortex préfrontal médial, en comparaison au groupe contrôle. MeCP2 est un facteur important de répression ou d'activation de la transcription et est également impliqué dans la lecture des profils de méthylation. A l'âge adulte, chez les sujets males, il est observé une diminution de l'expression des gènes *Dnmt1*, *Dnmt3a*, *MeCP2*, *Gadd45b*, and *Hdac1* ; alors que les sujets femelles présentent seulement une diminution de l'expression de *Gadd45b* (*Growth arrest and DNA-damage-inducible beta*, enzyme déméthylase). Le gène *Gadd45b* est fortement régulé par les interactions maternelles précoces (Kalpachidou et al., 2016). De plus, il a été montré, à partir d'un modèle animal de dépression, l'implication de *Gadd45b* dans la voie de signalisation de BDNF au niveau du noyau accumbens (Labonté et al.,

2019). Une augmentation des taux d'ARNm codant pour Gadd45b a été observé chez les sujets sensibles présentant des comportements évocateurs de dépression.

Au sein de l'hippocampe, l'expression de DNMT1 est augmentée en réaction à une séparation maternelle précoce, ce qui est associé à une augmentation de la méthylation du promoteur du gène codant pour RAR $\alpha$  (Retinoic acid receptor- $\alpha$ ) et donc d'une diminution de son expression. Ce mécanisme épigénétique conduit à une réduction de la neurogenèse en altérant la capacité de différenciation des cellules précurseurs neurales en neurones (Boku et al., 2015).

Rowson et al. 2019 ont également mis en évidence des spécificités dépendantes du sexe et ont notamment montré qu'un stress chronique à l'adolescence induit une hypométhylation globale de l'ADN au sein de l'hippocampe chez les sujets femelles en comparaison au groupe contrôle ainsi qu'un profil particulier d'expression génique. Cette régulation sexe-spécifique pourrait être en partie liée à l'expression du gène *Esr1* (estrogen receptor 1). De plus, la qualité des soins et de l'attention maternelle précoce influe sur la méthylation de l'ADN, en particulier au niveau de l'aire pré-optique médiane de l'hypothalamus, en ce qui concerne les gènes codant pour les récepteurs aux œstrogènes (Peña et al., 2013). Un haut niveau d'attention et de soins de la part de la mère entraîne une hypométhylation au niveau du promoteur du gène *Esr1*. Également, la surexpression du récepteur aux œstrogènes  $\alpha$  (E $\alpha$ ) au sein du noyau accumbens favorise la résilience au stress (Lorsch et al., 2018).

Des études sont en faveur d'altération de la méthylation décelable sur un prélèvement sanguin. Kundakovic et al. (2015) ont montré que l'exposition prénatale au bisphénol A (BPA) induit une altération au long cours de la méthylation de l'ADN, dépendante du sexe, au niveau du gène codant pour BDNF. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés chez l'Homme.

Kaufman et al. (2018) ont mis en évidence le lien entre la méthylation de l'ADN au niveau du gène codant pour OTX2 (orthodenticle homebox 2), la maltraitance précoce et la dépression

chez l'enfant. Le degré de méthylation du gène Otx2 est positivement corrélé au risque de dépression dans l'enfance et aux antécédents de maltraitements.

<u>Etude</u>	<u>Modèle</u>	<u>Conséquences</u>	<u>Gène</u>	<u>Localisation</u>
Murgatroyd et al. (2009)	MS	↓ méthylation de l'ADN d'une région amplificatrice	↑ Avp	NPV
Toda et al. (2014)	MS	↑ méthylation du promoteur	↓ NTSR1	Amygdale
Bagot et al. (2012) Weaver et al. (2004) McGowan et al. (2009)	Low MC Homme*	↑ méthylation ↑ méthylation exon 1 <sub>F</sub> associé aux antécédents de maltraitance infantile	↓ NR3C1 ↓ NR3C1	Hippocampe Hippocampe
Niwa et al. (2013)	AS	↑ méthylation du promoteur	↓ Th	ATV
Niwa et al. (2016)	AS – SI Souris Disc-1	↓ méthylation site GRE de Fkbp5 ↑ méthylation du promoteur de Th ↑ méthylation site GRE de Bdnf	Fkbp5 ↓ Th ↓ BDNF	ATV
Roth et al. (2009)	Stress post-natal	↑ méthylation exon IV et IX	↓ BDNF	Cortex préfrontal
Doherty et al. (2016)	Stress post-natal	↑ méthylation exon IV – sujets femelles	↓ BDNF	Amygdale et hippocampe
Zhang et al. (2019)	MS	↑ méthylation du promoteur	↓ GDNF	ATV
Blaze et al. (2013)	MC, stress post-natal	↓ méthylation exon I de Bdnf – sujets mâles et femelles adultes ↑ méthylation exon IV de Bdnf – sujets femelles adultes	Bdnf ↓ Reelin	Cortex préfrontal

		Altération de la méthylation du promoteur sexe-dépendant et âge-dépendant		
Kundakovic et al. (2013)	MS	↑ méthylation espèce- et sexe-dépendant de Nr3c1 et Bdnf exon IX	↑↓ Bdnf	Hippocampe
Kalpachidou et al. (2016)	RMC	A l'âge adulte : ↑ GADD45b, ↓ méthylation du promoteur de ADRB1	↑ Adrb1 (syst. NA)	Cortex préfrontal
Labonté et al. (2019)	CSDS	Altération de la méthylation	↑ Gadd45b chez les sujets sensibilisés	Noyau accumbens
Peña et al. (2013)	High MC	↓ méthylation du promoteur	↑ Esr1	Aire pré-optique médiane

**Tableau 3** : Altération de la méthylation de l'ADN et de l'expression de gènes en lien avec des événements de stress précoce.

*MS : Maternal Separation ; MC : Maternal Care ; AS : Adolescence Stress ; SI : Social Isolation ; RMC : reward through maternal contact ; CSDS : chronic social defeat stress ; ATV : aire tegmentale ventrale ; NPV : noyau paraventriculaire.*

#### 4. **ARN non-codants**

##### f. **Les microARN**

Durant la dernière décennie, un intérêt croissant a été porté dans la compréhension du rôle des miARN en ce qui concerne la régulation de l'humeur et d'autres troubles associés au stress. Des avancés ont été rendues possibles grâce à la très grande conservation des miARN au cours de l'évolution.

Uchida et al. (2010) ont constaté, dans un modèle animal de stress, que la séparation maternelle précoce conduit à une augmentation des taux de plusieurs miARN – miR-132,

miR-124, miR-212, miR-9 et miR-29 – au sein du cortex préfrontal médial. L'élévation des taux de ces trois premiers miARN (miR-132, miR-124 et miR-212) persiste à l'âge adulte. Cette étude suggère que cette dérégulation est liée à l'expression de REST4 (Repressor Element-1 Silencing Transcription factor splice variant 4). Chez le rat, quand REST4 est surexprimé au sein du cortex préfrontal médial, il est observé également une surexpression de ces miARN, associée à une augmentation des comportements évocateurs de dépression.

La protéine REST, également appelé « Neuron-Restrictive Silencer Factor » (NRSF), est une protéine qui agit en tant que répresseur de la transcription en se liant au « repressor element-1 » (RE-1) de gènes cibles, principalement exprimés au niveau neuronal (Chong et al., 1995 ; Schoenherr and Anderson, 1995 ; Tapia-Ramírez et al., 1997). En particulier, les gènes codants pour l'hormone CRH (Corticotropin Releasing Hormone), le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), and le récepteur sérotoninergique 5-HT1A possèdent un site RE-1 au niveau de leur région promotrice (Otto et al., 2007) et leur expression est altérée en cas d'événement de stress précoce (Francis et al., 2002 ; Roceri et al., 2002 ; Lippmann et al., 2007 ; Goodfellow et al., 2009).

L'étude d'Uchida et al. (2010) a permis de mettre en évidence que la séparation maternelle précoce augmente la vulnérabilité au stress lors de l'exposition à un stress répété à l'âge adulte. Au niveau moléculaire, la séparation maternelle précoce augmente l'expression de REST4 ainsi que l'expression de plusieurs miARN et de certains gènes contenant RE-1 dans leur région promotrice au sein du cortex préfrontal médial. De plus, une surexpression transitoire de REST4 au sein du cortex préfrontal médial durant la période néonatale conduit, à l'âge adulte, à des comportements évocateurs de dépression à la suite de l'exposition à un stress répété. Cela suggère le rôle crucial de REST4 dans le développement de la vulnérabilité au stress.

Une autre étude (O'Connor et al., 2013) a exploré les effets de la séparation maternelle précoce et de certains traitements antidépresseurs sur l'expression de miARN au sein de

l'hippocampe. Il a été retrouvé une diminution de l'expression de miR-451 en association à une situation de stress précoce, ce qui est réversible par traitement antidépresseur par fluoxétine (ISRS). Ce miARN, miR-451, serait impliqué dans la régulation de certains gènes tels que CREB5, ainsi que des gènes impliqués dans la neurotransmission GABAergique (GABA<sub>A</sub> receptor associated protein) et cholinergique (muscarinic cholinergic receptor 5). De plus, la kétamine et l'électroconvulsivothérapie (ECT), traitements potentiellement efficaces dans les dépressions résistantes, peuvent agir positivement sur des modifications de l'expression d'autres miARN (miR-217, miR-203, miR-211, miR-152, miR-1 et miR-204) induites par un stress précoce, ce qui n'est pas retrouvé avec la fluoxétine.

Dans le modèle animal, la séparation maternelle précoce entraîne également une surexpression de miR-16 au sein de l'hippocampe, associée à une dérégulation de BDNF (Bai et al., 2012) et possiblement due à une interaction entre miR-16 et le gène codant pour BDNF. Cette dérégulation de BDNF peut conduire à une réduction de la neurogenèse au sein de l'hippocampe associée à des comportements évocateurs de dépression. De plus, miR-16 semble intervenir dans la régulation du système sérotoninergique. Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (SERT) est une cible de miR-16. Ce miARN est exprimé à des taux plus élevés au sein du système noradrénergique qu'au sein du système sérotoninergique. Sa réduction au sein des neurones noradrénergiques entraîne une augmentation de l'expression de SERT. Chez la souris, un traitement par fluoxétine augmente le taux de miR-16, ce qui diminue l'expression de SERT au niveau des noyaux du raphé. L'exposition du raphé à la fluoxétine entraîne une libération du facteur neurotrophique S100 $\beta$  qui va agir sur les cellules noradrénergiques du locus cœruleus. Le facteur neurotrophique S100 $\beta$  entraîne alors une diminution de miR-16 et une augmentation de SERT au sein des neurones noradrénergiques. Le miARN miR-16 semble donc contribuer à l'action thérapeutique des antidépresseurs ISRS au sein des neurones monoaminergiques (Baudry et al., 2010).

Zhang et al. (2015) ont mis en évidence dans le modèle animal que la séparation maternelle précoce associée à une situation de stress chronique imprévisible augmente le taux de récepteurs dopaminergiques D2 (DRD2) associée à une diminution de l'expression du miARN miR-9 au sein du striatum et du noyau accumbens. De plus, il est également retrouvé une dérégulation de miR-326 au sein du striatum, associée à la séparation maternelle précoce, et qui est réversible avec un traitement par escitalopram.

Une situation de stress à l'adolescence peut également altérer l'expression de miARN. Il est notamment retrouvé une dérégulation de miR-135a, associée à un stress à l'adolescence, au sein du cortex préfrontal médial, ce qui est corrélé à l'augmentation du taux de récepteurs sérotoninergiques 1A (5-HT1A-R). Cette dérégulation est réversible par traitement par paroxétine (ISRS) ou par antagoniste de CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) (Liu et al., 2017). Une étude précédente (Issler et al., 2014) retrouvait déjà ces résultats concernant miR-135a. De plus, cette étude retrouve également chez l'Homme, des taux significativement plus faibles de miR-135a chez des patients déprimés.

Une autre étude (Xu et al., 2017) s'est intéressée à l'expression de miARN au sein de l'amygdale basolatérale dans un modèle animal de stress à l'adolescence. La voie impliquant FKBP5, protéine chaperonne du récepteur aux glucocorticoïde (GR), joue un rôle crucial dans la réponse au stress. Par ailleurs, les miARN miR-18a et miR-124a entraînent une régulation négative du récepteur aux glucocorticoïdes (Vreugdenhil et al., 2009).

L'exposition à un stress à l'adolescence augmente l'expression de miR-124a au sein de l'amygdale basolatérale à l'adolescence et persiste à l'âge adulte. L'expression de miR-18a est également augmenté mais uniquement à l'adolescence. Des comportements évocateurs de dépression sont positivement corrélés aux taux de miR-124a et négativement corrélés aux taux de GR et FKBP5. Ces résultats suggèrent que la voie impliquant FKBP5/GR et

miR-124a au sein de l'amygdale basolatérale joue un rôle important dans la susceptibilité au stress et à la dépression (Xu et al., 2017).

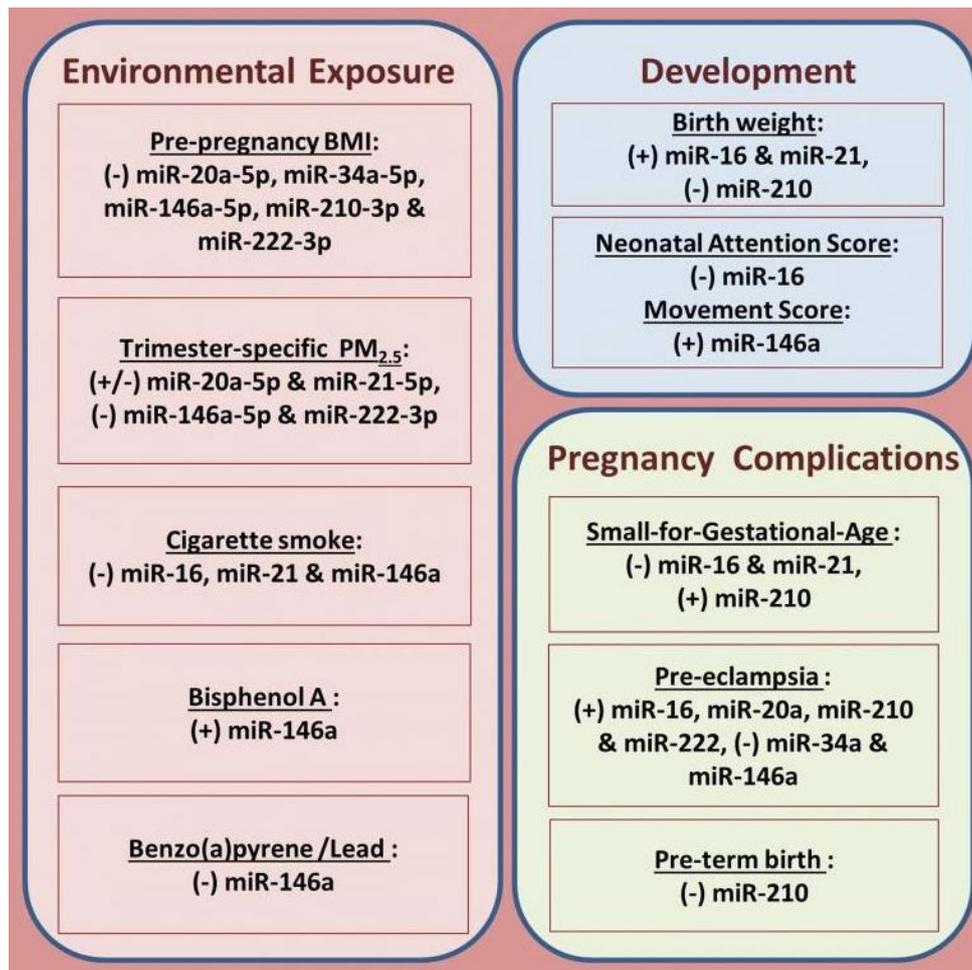
Chez la souris, un stress chronique conduit à une augmentation de l'expression de miR-15a au sein de l'amygdale (Volk et al., 2016). Le miARN miR-15a cible FKBP51, protéine impliquée dans l'activation de la transcription du récepteur aux glucocorticoïdes, entraînant une diminution de l'expression du gène codant pour FKBP51, associée à une diminution du taux de FKBP51 au sein de l'amygdale. Chez l'Homme, l'administration de dexaméthasone, un agoniste du récepteur aux glucocorticoïdes entraîne une augmentation significative du taux de miR-15a à 3 et 6 heures après la prise du traitement, ce qui suggère que miR-15a est régulé par le système de réponse au stress. De plus, une analyse des taux sanguins de miR-15a retrouve des taux significativement plus élevés chez les sujets ayant des antécédents de traumatisme durant l'enfance en comparaison au groupe contrôle n'ayant pas d'antécédents de traumatisme. Ces résultats suggèrent que l'altération de l'expression de miR-15a est impliquée dans la sensibilité au stress et associée à la réponse comportementale à un stress chronique ou répété (Volk et al., 2016).

<b><u>Etude</u></b>	<b><u>Modèle</u></b>	<b><u>Micro-ARN</u></b>	<b><u>Gènes cibles</u></b>	<b><u>Localisation</u></b>
Uchida et al. (2010)	MS	↑ miR-132, miR-124, miR-212, miR-9 et miR-29	↑ REST4	Cortex préfrontal médial
O'Connor et al. (2013)	MS	↓ miR-451 réversible par fluoxétine. miR-217, miR-203, miR-211, miR-152, miR-1 et miR-204	Gabarap Chrm5	Hippocampe
Bai et al. (2012)	MS	↑ miR-16	↓ Bdnf ↓ Sert	Hippocampe Noyaux du raphé
Zhang et al. (2015)	MS + CUS  MS	↓ miR-9  ↓ miR-326 réversible par escitalopram	↑ Drd2	Striatum et noyau accumbens  Striatum
Liu et al. (2017)	AS	↓ miR-135a réversible par paroxétine ou antagoniste CRH	↑ 5HT1A-R	Cortex préfrontal médial
Issler et al. (2014)	Souris  Homme	↓ miR-135a  ↓ miR-135a	SERT ↑ 5HT1A	Noyaux du raphé
Xu et al. (2017)	AS	↑ miR-124a persistant à l'âge adulte  ↑ miR-18a	GR et FKBP5	Amygdale basolatérale
Volk et al. (2016)	Souris : Stress chronique  Homme : Stress aigu ou trauma dans l'enfance	↑ miR-15a  ↑ miR-15a	↓ FKBP51	Amygdale  Sanguin

Tableau 4 : Epigénétique, micro-ARN et dépression. MS : Maternal Separation ;  
CUS : Chronic Unpredictable Stress ; AS : Adolescent Stress.

Certains miARN pourraient également intervenir dans la régulation épigénétique prénatale de la longueur des télomères. Les télomères protègent les extrémités des chromosomes et l'information génétique portée par l'ADN. Les télomères raccourcissent après chaque division cellulaire jusqu'à un stade critique ne permettant plus à l'ADN polymérase de répliquer le brin d'ADN. Cependant, la longueur des télomères est entretenue par différents complexes protéiques (Smogorzewska et de Lange, 2004). La longueur des télomères est influencée par différents facteurs tels que des facteurs génétiques, socio-économiques, environnementaux. La longueur des télomères à la naissance indique un « âge biologique » du nouveau-né (Jylhävä et al., 2017) et pourrait être corrélé à la durée de vie (Heidinger et al., 2012). Un raccourcissement des télomères au niveau du placenta peut être associé à certains stress durant la grossesse comme l'exposition à la pollution (Martens et al., 2017) ou l'indice de masse corporelle (Martens et al., 2016).

Tsamou et al. (2018) ont retrouvé une corrélation sexe-spécifique significative entre certains miARN placentaires (miR-34a, miR-146, miR-210 et miR-222) et la longueur des télomères.



*Figure 25 : Liens entre miARN placentaires et environnement, développement foetal et complications de la grossesse (Tsamou et al., 2018).*

#### g. MicroARN spermatiques

Certaines études évoquent un concept encore assez controversé suggérant qu'un phénotype anxieux est potentiellement transmissible à la génération suivante par des mécanismes épigénétiques (Dietz et al., 2011 ; Rodgers et al., 2013 ; Gapp et al., 2014). Ces études se sont intéressées à la transmission paternelle par l'intermédiaire de miARN spermatiques. Les petits ARN non-codants (sncARN) tels que les microARN sont abondants au sein des spermatozoïdes des mammifères et peuvent intervenir dans la transmission transgénérationnelle (Krawetz et al., 2011 ; Kawano et al., 2012). Il est estimé à environ

24 000, le nombre de sncARN, dont 7 % de miARN, au sein d'un spermatozoïde humain (Krawetz et al., 2011).

Gapp et al. (2014) ont montré que des souris aux antécédents de stress précoces transmettent certains traits comportementaux à leur progéniture tels qu'une altération dans la réponse comportementale au stress et davantage de comportements évocateurs de dépression. De plus, une évaluation du métabolisme du glucose a été effectuée étant donné que l'exposition à un stress précoce peut contribuer à une dérégulation métabolique (Rose et al., 2013). Le taux plasmatique d'insuline était normal chez les souris de première génération (souris F1) soumises à une épreuve de stress (MSUS : Maternal Separation combined with Unpredictable maternal Stress) mais plus faible chez les descendants (souris de deuxième génération : souris F2) en comparaison au groupe contrôle. De même, le taux de glucose était normal chez les souris de première génération mais plus faible chez les descendants (glycémie basale et après un stress aigu). De plus, les souris F2 présentent des anomalies au test de tolérance au glucose évocatrices d'une hypersensibilité à l'insuline, contrairement aux souris F1, ainsi qu'un poids plus faible en comparaison au groupe contrôle malgré des apports supérieurs, ce qui évoque un hypermétabolisme. Ces altérations, présentes chez les souris F2 peuvent potentiellement être dues aux effets du stress présents dès la conception via des mécanismes épigénétiques transmissibles (Gapp et al., 2014).

Des analyses de séquençages montrent une surexpression de certains miARN dans les spermatozoïdes des souris de première génération et notamment 73 potentielles cibles impliquées dans la régulation de l'ADN et l'ARN, dans la régulation épigénétique et dans la liaison aux ARN. Des analyses par RT-PCR quantitative confirment une surexpression de miR-375-3p and -5p, miR-200b-3p, miR-672-5p and miR-466-5p. Une altération de l'expression de miARN est également mise en évidence dans le plasma, l'hippocampe et l'hypothalamus – structures impliquées dans la réponse au stress – des souris adultes F1. Les souris adultes F2 présentent une altération de l'expression de miARN au sein du plasma et de l'hippocampe mais pas au niveau des spermatozoïdes. La progéniture des souris F2

(souris F3) ne présentent pas d'altération de l'expression de miARN au niveau de l'hippocampe.

Les souris F3 présentent des comportements similaires aux souris F1 et F2 évocateurs de sensibilisation au stress et à la dépression, la transmission de réponses comportementales à un stress précoce ayant déjà été observée (Franklin et al., 2010), cependant les taux de miARN spermatiques chez les souris F2 étant normaux, il est possible que les altérations initiales des miARN spermatiques soient transférées et portées par d'autres mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN ou les modifications post-traductionnelles des histones, dans un processus de maintenance et pour une transmission future (Sharma, 2013 ; Drake et al., 2011).

La simulation d'un stress *in vivo* par injection de corticostérone augmente l'expression de miR-375 au sein de l'hippocampe (Gapp et al., 2014). Or, miR-375 est impliqué dans la réponse au stress et la régulation métabolique (El Ouaamari et al., 2008 ; Zhang et al., 2013) en ciblant notamment le gène *ctnmb1* codant pour la protéine caténine  $\beta$ 1 (Maguschak et al., 2012). Au sein de l'hippocampe des souris F2, il est observé une diminution de l'expression du gène *ctnmb1*, suggérant la transmission d'altérations épigénétiques aux conséquences fonctionnelles dans la descendance (Gapp et al., 2014).

L'injection d'ARN purifiés de souris males MSUS dans des ovocytes suffit à produire des souris exposant un phénotype anxieux/déprimé, ce qui suggère que les miARN spermatiques interviennent dans la transmission transgénérationnelle du stress (Gapp et al., 2014).

Rodgers et al. (2013) retrouvent une augmentation significative de l'expression de neuf miARN spermatiques (miR-193-5p, miR-204, miR-29c, miR-30a, miR-30c, miR-32, miR-375, miR-532-3p et miR-698), dans le groupe de souris adultes de première génération exposées

à une situation de stress ainsi que chez les descendants présentant une altération de la réponse au stress, en comparaison au groupe contrôle. Certains gènes, comme étant de potentielles cibles de ces miARN ont été identifiés, dont des gènes impliqués dans la régulation de la chromatine, la méthylation de l'ADN ou le processus des miARN, tels que *Dnmt3a*, *Tnrc6b* ou *Mtdh*.

La même équipe (Rodgers et al., 2015) a montré que l'injection de ces neuf miARN au sein du zygote provoque l'expression d'un phénotype anxieux par la progéniture à l'âge adulte. Le taux de corticostérone dosé après l'exposition à un stress aigu était significativement plus faible dans le groupe issu de zygotes ayant reçu les neuf miARN en comparaison au groupe contrôle, ce qui suggère une plus faible réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

#### h. Long ARN non-codants (LncARN)

L'intérêt porté à l'implication des lncARN dans la réponse au stress et dans la dépression est plus récente. L'étude de ces lncARN est également plus difficile du fait de leur non-conservation entre les espèces.

Li et al. (2018) ont étudié un modèle animal validé de dépression « learned helplessness (LH) » et ont comparé les taux d'expressions, au niveau de l'hippocampe, de lncARN et de transcrits d'ARNm chez les souris LH, les souris résilientes (NLH) et un groupe contrôle. Chez les souris LH, 340 lncARN et 3559 ARNm sont différenciellement exprimés en comparaison au souris NLH et groupe contrôle. Il est retrouvé globalement une dérégulation de l'expression des transcrits d'ARNm ainsi que de l'expression des lncARN différenciellement exprimés au sein de l'hippocampe chez les souris LH. 17 % de ces lncARN sont corrélés significativement aux transcrits d'ARNm différenciellement exprimés et associés à différents mécanismes cellulaires impliqués dans la neurobiologie du stress et de la dépression, notamment certaines fonctionnalités synaptiques (morphologie dendritique,

transmission et plasticité synaptique, morphogénèse, transport vésiculaire...), la modification de la chromatine, la survie et la différenciation cellulaire.

Une autre étude (Roy et al., 2018) basée également sur la mise en évidence de lncARN et ARNm différenciellement exprimés, au sein de l'hippocampe, retrouve une dérégulation de 56 lncARN exclusivement liée au souris LH. Il est également montré qu'un traitement par fluoxétine permet de corriger la plupart de ces modifications induites en réponse au stress.

Quelques études chez l'Homme ont exploré la régulation des lncARN chez des sujets déprimés.

Liu et al. (2014) ont mené une étude chez des patients déprimés selon les critères du DSM-IV et ont analysé l'expression de lncARN et d'ARNm à partir de prélèvements sanguins. 2007 lncARN et 1667 ARNm étaient différenciellement exprimés en comparaison au groupe contrôle. Il est mis en évidence un processus global d'inhibition de l'expression et de la régulation de différents gènes connus pour être impliqués dans le développement de la dépression. De plus, trois lncARN – chr10:874695-874794, chr10:75873456-75873642 et chr3:47048304-47048512 – interviennent dans la régulation de quatre gènes différenciellement exprimés et impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

Zhou et al. (2018) se sont intéressés à l'expression de lncARN au niveau de la zone rostrale du cortex cingulaire antérieur chez des sujets déprimés, décédés par suicide. Comme dans le modèle animal de dépression, il est retrouvé, chez ces sujets, la présence de lncARN différenciellement exprimés (23 lncARN différenciellement exprimés ont été mis en évidence) et associés à certains gènes impliqués notamment dans le développement et la morphologie dendritique.

#### IV. Traitements psychotropes et épigénétique

Les avancées dans la compréhension des mécanismes épigénétiques et du contrôle de l'expression des gènes au sein du système nerveux central et de leurs implications dans le développement de certains troubles neuropsychiatriques ouvre une voie pour de potentielles nouvelles approches thérapeutiques (Szyf, 2015). En effet, l'administration postnatale de méthionine, source de groupements méthyles nécessaires à la méthylation de l'ADN, modifie le comportement des rats qui exhibent alors un phénotype comparable aux rats ayant reçu de mauvais soins maternels. A l'inverse, l'administration de trichostatine A, un inhibiteur de l'enzyme histone déacétylase (HDACi), augmente le taux d'acétylation des histones et stimule la déméthylation de l'ADN (Cervoni et al., 2001).

##### A. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques (imipramine et amitriptyline) ainsi que la paroxétine ont montré leur action sur la diminution de la méthylation de l'ADN, possiblement par inhibition de l'activité de DNMT1, au niveau d'astrocytes chez le rat (Zimmermann et al., 2012 ; Perisic et al., 2010). De plus, Tsankova et al. (2006) ont montré qu'un traitement par imipramine augmente l'acétylation des histones au niveau des exons III et VI des promoteurs du gène codant pour BDNF au sein de l'hippocampe et est associé à une diminution de l'expression de l'enzyme HDAC5.

Il semble exister une relation entre dépression, traitement antidépresseur et taux plasmatique de BDNF. Il est observé qu'un traitement antidépresseur efficace entraîne une augmentation du taux de BDNF (Nibuya et al., 1995-1996 ; Brunoni et al., 2008). De plus, une absence d'augmentation de BDNF est prédictive d'une non-réponse au traitement (Tadić et al., 2011).

Lopez et al. (2013) ont montré, chez l'Homme, qu'une réponse à un traitement antidépresseur est corrélée à une diminution de triméthylation de l'histone H3 (H3K27me3) au niveau de l'exon IV du promoteur du gène codant pour BDNF, ce qui est associé à une augmentation de l'expression du gène et à une augmentation du taux plasmatique de BDNF.

De plus, l'augmentation du taux de BDNF serait associée à une augmentation de l'activité des neurones sérotoninergiques (Martinowich et al., 2008) en diminuant la recapture de la sérotonine par dérégulation de l'expression du récepteur 5-HT2a (Trajkovska et al., 2009).

Les antidépresseurs jouent également un rôle important dans la régulation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes par le biais du facteur de transcription NGF1-A. Les traitements antidépresseurs participent à l'augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui permet un meilleur rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La protéine p11, codée par le gène S100A10 et ayant montrée son implication dans la dépression (Svenningsson et al., 2013), augmente l'expression du récepteur sérotoninergique 5-HT1B. Différents traitements antidépresseurs permettent l'augmentation de l'expression de p11, possiblement via l'action de BDNF sur les récepteurs TrkB et via la voie de signalisation MAPK (Warner-Schmidt et al., 2010). L'escitalopram joue un rôle dans la déméthylation du promoteur et l'augmentation de l'expression de p11 ainsi que la réduction de l'expression de DNMT1 et DNMT3a dans le modèle animal (Melas et al., 2012).

Certains antidépresseurs comme les IMAO non sélectifs (tranylcypromine) auraient un effet inhibiteur de la déméthylation au niveau de la lysine 4 de l'histone H3, ce qui pourrait être en partie corrélé à l'effet antidépresseur (Lee et al., 2006).

## **B. Antipsychotiques et thymorégulateurs**

Des études récentes ont montré que les traitements antipsychotiques peuvent avoir des effets épigénétiques. Une dysfonction du système GABAergique au niveau du cortex préfrontal, caractérisé par la réduction de l'expression des gènes GAD67 et Reelin, a été mise en évidence dans la schizophrénie et le trouble bipolaire à partir d'études *post-mortem* (Simonini et al., 2006). Cette dysfonction du système GABAergique serait associée à l'altération de mécanismes épigénétiques conduisant à l'hyperméthylation et à la diminution de l'expression de ces gènes (Abdolmaleky et al., 2005 ; Grayson et al., 2005).

Dong et al. (2008) retrouve, à partir d'un modèle animal, que la clozapine et le sulpiride augmentent la déméthylation des promoteurs hyperméthylés des gènes RELN et GAD1, impliqués dans le système GABAergique, au sein du cortex frontal et du striatum après sept jours de traitement par méthionine. De plus, l'association de la clozapine ou du sulpiride avec le valproate a un effet synergique sur l'augmentation de la déméthylation des promoteurs de ces gènes. Cette action est liée à l'augmentation de l'activité des enzymes nucléaires déméthylases de l'ADN. Cette association de traitement agit également de manière synergique en augmentant significativement l'acétylation des lysines des histones H3 au niveau du promoteur du gène RELN. Cependant cet effet n'est pas retrouvé avec certains antipsychotiques comme l'halopéridol ou l'olanzapine.

Une autre étude à partir d'un modèle animal (Seo et al., 2018) montre que l'olanzapine permet de réduire les effets épigénétiques d'un stress chronique au niveau du gène codant pour BDNF au sein de l'hippocampe. En effet, un stress chronique entraîne une réduction des taux de BDNF associée à une diminution de l'acétylation des histones H3, une augmentation de la liaison de MeCP2 au niveau de l'exon IV du promoteur de BDNF et une augmentation de l'expression de HDAC5 et DNMT. L'olanzapine atténue ces modifications induites par un stress chronique, ce qui n'est pas retrouvé avec l'halopéridol. L'enzyme HDAC5 pourrait être impliquée dans la régulation de l'acétylation des histones induite par un

stress. L'olanzapine pourrait ainsi agir comme inhibiteur de HDAC5. Il est suggéré que la différence dans le degré de blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques par olanzapine et halopéridol sous-tend l'action de modification épigénétique des histones.

Les antipsychotiques dérivés de dibenzazépine, tels que la clozapine et l'olanzapine, pourraient agir via des mécanismes épigénétiques et réguler la transmission GABAergique et glutamatergique en limitant l'hyperméthylation de promoteurs de certains gènes, retrouvée dans la schizophrénie ou le trouble bipolaire (Seo et al., 2018. ; Dong et al., 2016).

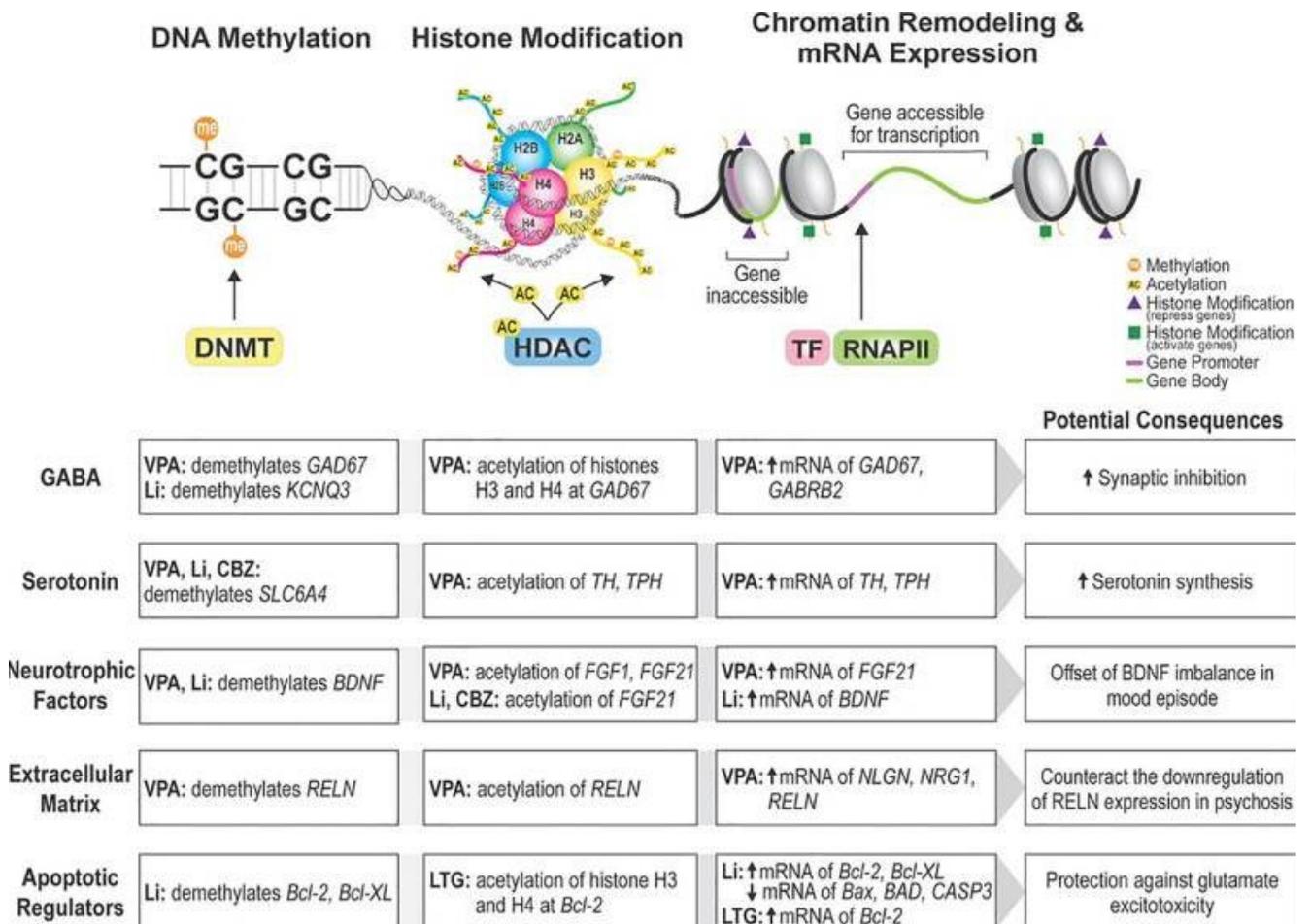
Les traitements thymorégulateurs tels que le lithium et le valproate entraînent une augmentation de l'activité du gène codant pour BDNF. Le lithium et le valproate sont respectivement des inhibiteurs de GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) et de HDAC et ont donc une action épigénétique qui aboutit à l'activation de l'exon IV du promoteur du gène codant pour BDNF (Yasuda et al., 2009).

Le valproate entraîne une augmentation de la transmission GABAergique en stimulant l'expression de certains gènes tels que GAD1 et Reelin. Le valproate inhibe l'action des enzymes HDAC, ce qui peut modifier le « code histone ». Le valproate peut également diminuer la méthylation de l'ADN au niveau de certains gènes impliqués dans le système GABAergique (Dong et al., 2007) ce qui contribue au remodelage de la chromatine.

Le valproate a également une action de déméthylation du promoteur du gène CHRNA7 codant pour le récepteur nicotinique de l'acétylcholine  $\alpha$  7 (nAChR) et impliqué notamment dans les troubles cognitifs associés à la schizophrénie (Dyrvig et al., 2019).

Le système sérotoninergique peut également être la cible de modifications épigénétiques par certains traitements thymorégulateurs. Le valproate, le lithium et le carbamazépine favorisent la déméthylation du gène SLC6A4 codant pour le transporteur de la sérotonine. De plus, le valproate, par son action inhibitrice de l'enzyme HDAC, favorise l'acétylation et ainsi

l'expression des gènes codants pour la tyrosine hydroxylase (TH) et la tryptophane hydroxylase (TPH).



*Figure 26 : Mécanismes épigénétiques et traitements thymorégulateurs. Les modifications épigénétiques induites par les thymorégulateurs ont un effet neuroprotecteur par différentes voies d'action. VPA : valproate ; Li : lithium ; CBZ : carbamazépine ; LTG : lamotrigine. (Gardea-Resendez et al., 2020).*

Au total, certains traitements psychotropes ont un effet neuroprotecteur par le biais de mécanismes épigénétiques dans le cadre de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou le trouble bipolaire, ce qui ouvre de nouvelles perspectives de compréhension et de thérapeutiques.

### **C. De nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ?**

L'association de valproate, qui est un inhibiteur de l'enzyme HDAC, à un antipsychotique est devenue une stratégie courante dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire. L'action inhibitrice de l'enzyme HDAC du valproate demeure cependant assez faible.

La molécule MS-275 est un puissant inhibiteur de l'enzyme HDAC, qui permet une augmentation trente à cent fois plus importante que le valproate, de l'acétylation de l'histone H3 au sein du cortex frontal et de l'hippocampe. La molécule MS-275 permet une augmentation de l'acétylation de l'histone H3 au niveau des promoteurs des gènes RELN et GAD67. De plus, MS-275 semble spécifique de l'acétylation de l'histone H3 car l'acétylation de l'histone H4 ainsi que les autres modifications covalentes des histones ne sont pas affectées (Simonini et al., 2006).

D'autres molécules inhibitrices de l'enzyme HDAC comme le vorinostat (SAHA), le sodium butyrate ou le trichostatine A (TSA), modulent l'expression de gènes impliqués dans la morphogénèse neuronale et la plasticité synaptique tels que *Tbkbp1*, *Adam8*, *Cxcr3*, *Cdkn2c* et *Zdhhc12* et pourraient avoir un effet positif sur les fonctions cognitives (de la Fuente Revenga et al., 2018).

## **CONCLUSION**

Les avancées dans le domaine de l'épigénétique ont permis d'ouvrir de nouvelles voies de compréhension de l'impact de l'environnement précoce sur l'expression des gènes. Les événements de stress précoces, tels que les maltraitances ou négligences durant l'enfance, influencent la programmation épigénétique, ce qui peut altérer durablement certains processus physiologiques comme la régulation de la réponse au stress et constituer ainsi le lit de pathologies mentales.

Différents mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, la modification post-traductionnelle des histones ou l'action des ARN non codants, sous l'influence de l'environnement, interviennent dans la régulation de l'expression des gènes, et contribuent aux diverses expressions phénotypiques cellulaires et comportementales.

Ces dernières années, différentes études ont montré que certains traitements psychotropes jouent un rôle au niveau épigénétique, ce qui pourrait permettre d'expliquer certains effets de ces traitements.

Les avancées dans la compréhension de ces mécanismes épigénétiques et leurs implications dans diverses pathologies psychiatriques ouvre une voie pour de potentielles nouvelles approches thérapeutiques telles que les inhibiteurs de l'enzyme histone déacétylase.

## **ABREVIATION**

11 $\beta$ -HSD2	Gène 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2
5caC	5-carboxylcytosine
5fC	5-formylcytosine
5-HT1B	5-hydroxytryptamine receptor 1B
5hmC	5-hydroxyméthylcytosine
5mC	5-méthyl-cytosine
ACE	Adverse childhood experience
ACF	ATP-utilizing Chromatin assembly and remodeling Factor
ACTH	Adreno corticotropic hormone
Adam8	ADAM metallopeptidase domain 8
ADD	Domaine ATRX-Dnmt3-Dnmt3L
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGO	Protéine argonaute
AGTR1B	Angiotensin II receptor type 1
AKAP150	Enzyme A-kinase anchoring protein 150
ARC	Activity regulated cytoskeleton-associated protein
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ARNnc	ARN non-codant
ATP	Adénosine tri-phosphate
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test

BAGE	B-melanoma antigen
BAH	Domaine Bromo-Adjacent Homology
BAZ1A	Bromodomain adjacent to zinc finger domain 1A
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BER	Base Excision Repair
CBP/p300	HAT type A
Cdkn2c	Cyclin dependant kinase inhibitor 2C
CECA	Childhood Experience of Care and Abuse
CHRNA7	Cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit
CpG	Dinucléotide cytosine-phosphate-guanine
CREB5	cAMP responsive element binding protein 5
CRF	Corticotropin-Releasing Factor
CRP	Protéine-C réactive
CSDS	Chronic Social Defeat Stress
Ctnnb1	Cateninn beta 1
CTQ	Childhood trauma questionnaire
Cxcr3	C-X-Cmotif chemokine receptor 3
Disc1	Disrupted in schizophrenia 1
DMG	Differentially methylated genes
DMR	Differentially Methylated Regions
DNMT	DNA methyltransferase
DRD2	Dopamine receptor D2

DSBH	Double-Stranded Beta-Helix
ECT	Electroconvulsivothérapie
EGR1	Early growth response 1
ELSQ	Early life stress questionnaire
<i>Esr1</i>	Estrogen receptor 1
ETISR-SF	Early Trauma Inventory Self-Report – Short Form
FGF2	Fibroblast Growth Factor 2
FKBP5	FK506 binding protein 5
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GAD67 (ou GAD1)	Glutamate decarboxylase 1
GAD-7	Questionnaire Generalized Anxiety Disorder-7
Gadd45b	Growth arrest and DNA-damage-inducible beta
gDMR	Germline Differentially Methylated Regions
GNAT	HAT type A
GR	Récepteur aux glucocorticoïdes
GRE	Glucocorticoïd Response Element
GSK-3	Glycogen synthase kinase-3
HAT	Enzyme histone-acétyltransférases
HDAC	Enzyme histone-déacétylases
HDACi	Inhibiteur de l'enzyme histone déacétylase
HHG	Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique
HHS	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HMT	Enzyme histone-methyltransferase
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IDO	Enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase
IL	Interleukine
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
INF $\gamma$	Interféron gamma
INO 80	Inositol requiring 80
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
ISRS	Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
ISWI	Imitation SWI
JAK2	Enzyme de type tyrosine kinase
Kb	Kilobase
LCR	Liquide céphalorachidien
LINE-1	Long interspersed nuclear element-1
lncARN	Longs ARN non-codants
LSD	Enzyme lysine-specific histone demethylase
MACE	Questionnaire Maltreatment and Abuse Chronology of Exposure
MASH-1	Mammalian achaete scute homologue 1 (facteur de transcription)
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
MDa	Méga Daltons
MeCP2	Methyl CpG binding protein 2

miARN	Micro ARN
MS-275	Inhibiteur d'HDAC
MSUS	Maternal Separation - Unpredictable maternal Stress
Mtdh	Metadherin
MYST	HAT type A
NGF1-A	Nerve growth factor-induced protein A
NLS	Domaine Nuclear Localization Signal
NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1
NRSF	Neuron-Restrictive Silencer Factor
NTSR1	Neurotensin receptor 1
NURD/Mi-2/CHD	Nucleosome remodeling and deacetylation/Mi-2/chomodomain helicase DNA-binding
OR	Odd ratio
OTX2	Orthodenticle homebox 2
PADI4	Enzyme peptidyl deiminase
PARP	Ezyme poly-ADP-ribose polymérase
PBD	Domaine PCNA binding domain
PGC	Domaine Primordial Germ Cell
PHD	Plant homeodomain
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9 items
piARN	ARN interagissant avec PIWI
PKMT	Enzyme protein lysine methyltransferase
PRC	Polycomb repressor complex

PRMT	Enzyme protein arginine methyltransferase
PTSD	Posttraumatic stress disorder
PWWP	Domaine de 70 acides aminés, séquence centrale Pro-Trp-Trp-Pro. Chromatin methylation reader.
RAR $\alpha$	Retinoic acid receptor- $\alpha$
RAB3B	Member RAS oncogene family
RE-1	Repressor element-1
RELN	Reelin
REST4	Repressor Element-1 Silencing Transcription factor splice variant 4
RFTS	Domaine Replication Foci-Targeting Sequence
RING	Domaine Really Interesting New Gene
RISC	RNA-Induced Silencing Complex
S100A10	S100 calcium-binding protein A10
S100 $\beta$	S100 calcium-binding protein B
SAH	S-adénosylhomocystéine
SAM	S-adénosylméthionine
SERT	Transporteur de la sérotonine
siARN	Petits ARN interférants
SLC6A4	Solute Carrier Family 6 Member 4, transporteur de la sérotonine
SMYD3	SET et MYND domain containing 3
SNA	Système nerveux autonome
snoARN	Petits ARN nucléolaires
SRA	SET and RING Associated domain

SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SUMO	Small ubiquitin-like modifier
SUV420H1	Suppressor of variegation 4-20 homolog 1
SWI/SNF	Switching defective/sucrose nonfermenting, complexe de remodelage de la chromatine ATP-dépendant.
Tbkbp1	TBK1 binding protein 1
TDG	Enzyme Thymine DNA Glycosylase
TET	Ten-Eleven translocation (TET1, TET2, TET3), famille enzymatique
TH	Tyrosine hydroxylase
TNF	Tumor necrosis factors
Tnrc6b	Trinucleotide repeat containing adaptator 6B
TrkB	Récepteur tropomyosine related kinase B
TSA	Trichostatine A
UBE2D	Gène codant l'enzyme Ubiquitin-conjugating enzyme E2 D4
UHRF1	Ubiquitin-like containing PHD and RING finger domains 1. Cofacteur de DNMT1.
VEGF	Vascular endothelial growth factor
XPO5	Exportin 5
YLSI	Questionnaire Youth Life Stress Interview
Zdhhc	Zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 12

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Aapola U, Kawasaki K, Scott HS, et al. Isolation and initial characterization of a novel zinc finger gene, DNMT3L, on 21q22.3, related to the cytosine-5-methyltransferase 3 gene family. *Genomics*. 2000;65(3):293-298. doi:10.1006/geno.2000.6168
- Aapola U, Lyle R, Krohn K, Antonarakis SE, Peterson P. Isolation and initial characterization of the mouse Dnmt3l gene. *Cytogenet Cell Genet*. 2001;92(1-2):122-126. doi:10.1159/000056881
- Aas, M., Andreassen, O. A., Aminoff, S. R., Færden, A., Romm, K. L., Nesvåg, R., Berg, A. O., Simonsen, C., Agartz, I., & Melle, I. (2016). A history of childhood trauma is associated with slower improvement rates: Findings from a one-year follow-up study of patients with a first-episode psychosis. *BMC psychiatry*, 16, 126. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0827-4>
- Abdolmaleky, H. M., Cheng, K. H., Russo, A., Smith, C. L., Faraone, S. V., Wilcox, M., Shafa, R., Glatt, S. J., Nguyen, G., Ponte, J. F., Thiagalingam, S., & Tsuang, M. T. (2005). Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 134B(1), 60–66. <https://doi.org/10.1002/ajmq.b.30140>
- Afifi, T. O., Mather, A., Boman, J., Fleisher, W., Enns, M. W., Macmillan, H., & Sareen, J. (2011). Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. *Journal of psychiatric research*, 45(6), 814–822. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.008>
- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., & Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 4(2), 163–172. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000473>
- ALLFREY, V. G., FAULKNER, R., & MIRSKY, A. E. (1964). ACETYLATION AND METHYLATION OF HISTONES AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE REGULATION OF RNA SYNTHESIS. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 51(5), 786–794. <https://doi.org/10.1073/pnas.51.5.786>
- Alvarez, M. J., Roura, P., Osés, A., Foguet, Q., Solà, J., & Arrufat, F. X. (2011). Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 199(3), 156–161. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31820c751c>
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology.

*European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(3), 174–186.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>

Appleton, A. A., Armstrong, D. A., Lesseur, C., Lee, J., Padbury, J. F., Lester, B. M., & Marsit, C. J. (2013). Patterning in placental 11-B hydroxysteroid dehydrogenase methylation according to prenatal socioeconomic adversity. *PloS one*, 8(9), e74691.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074691>

Arrowsmith, C. H., Bountra, C., Fish, P. V., Lee, K., & Schapira, M. (2012). Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(5), 384–400. <https://doi.org/10.1038/nrd3674>

Authement, M. E., Kodangattil, J. N., Gouty, S., Rusnak, M., Symes, A. J., Cox, B. M., & Nugent, F. S. (2015). Histone Deacetylase Inhibition Rescues Maternal Deprivation-Induced GABAergic Metaplasticity through Restoration of AKAP Signaling. *Neuron*, 86(5), 1240–1252. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.024>

Babenko, O., Kovalchuk, I., & Metz, G. A. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 48, 70–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.013>

Bagot, R. C., Zhang, T. Y., Wen, X., Nguyen, T. T., Nguyen, H. B., Diorio, J., Wong, T. P., & Meaney, M. J. (2012). Variations in postnatal maternal care and the epigenetic regulation of metabotropic glutamate receptor 1 expression and hippocampal function in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl 2(Suppl 2), 17200–17207.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1204599109>

Bai, M., Zhu, X., Zhang, Y., Zhang, S., Zhang, L., Xue, L., Yi, J., Yao, S., & Zhang, X. (2012). Abnormal hippocampal BDNF and miR-16 expression is associated with depression-like behaviors induced by stress during early life. *PloS one*, 7(10), e46921.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046921>

Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research*, 21(3), 381–395. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>

Baubec T, Colombo DF, Wirbelauer C, et al. Genomic profiling of DNA methyltransferases reveals a role for DNMT3B in genic methylation. *Nature*. 2015;520(7546):243-247.  
doi:10.1038/nature14176

Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., Launay, J. M., & Kellermann, O. (2010). miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science (New York, N.Y.)*, 329(5998), 1537–1541.  
<https://doi.org/10.1126/science.1193692>

Bebbington, P. E., Cooper, C., Minot, S., Brugha, T. S., Jenkins, R., Meltzer, H., & Dennis, M. (2009). Suicide attempts, gender, and sexual abuse: data from the 2000 British

- Psychiatric Morbidity Survey. *The American journal of psychiatry*, 166(10), 1135–1140.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030310>
- Bebbington, P., Jonas, S., Kuipers, E., King, M., Cooper, C., Brugha, T., Meltzer, H., McManus, S., & Jenkins, R. (2011). Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 199(1), 29–37.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.083642>
- Bedford, M. T., & Clarke, S. G. (2009). Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Molecular cell*, 33(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.12.013>
- Bellis, M. A., Hughes, K., Leckenby, N., Perkins, C., & Lowey, H. (2014). National household survey of adverse childhood experiences and their relationship with resilience to health-harming behaviors in England. *BMC medicine*, 12, 72.  
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-72>
- Bendall, S., Jackson, H. J., Hulbert, C. A., & McGorry, P. D. (2008). Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophrenia bulletin*, 34(3), 568–579. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm121>
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhhattar, R., & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & development*, 23(7), 781–783.  
<https://doi.org/10.1101/gad.1787609>
- Bernstein, E., & Allis, C. D. (2005). RNA meets chromatin. *Genes & development*, 19(14), 1635–1655. <https://doi.org/10.1101/gad.1324305>
- Bick, J., Naumova, O., Hunter, S., Barbot, B., Lee, M., Luthar, S. S., Raefski, A., & Grigorenko, E. L. (2012). Childhood adversity and DNA methylation of genes involved in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system: whole-genome and candidate-gene associations. *Development and psychopathology*, 24(4), 1417–1425.  
<https://doi.org/10.1017/S0954579412000806>
- Bifulco, A., Bernazzani, O., Moran, P. M., & Jacobs, C. (2005). The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA.Q): validation in a community series. *The British journal of clinical psychology*, 44(Pt 4), 563–581.  
<https://doi.org/10.1348/014466505X35344>
- Blaze, J., & Roth, T. L. (2013). Exposure to caregiver maltreatment alters expression levels of epigenetic regulators in the medial prefrontal cortex. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(8), 804–810.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.10.001>
- Blaze, J., Asok, A., & Roth, T. L. (2015). Long-term effects of early-life caregiving experiences on brain-derived neurotrophic factor histone acetylation in the adult rat mPFC. *Stress*

- (Amsterdam, Netherlands), 18(6), 607–615.  
<https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1071790>
- Boku, S., Toda, H., Nakagawa, S., Kato, A., Inoue, T., Koyama, T., Hiroi, N., & Kusumi, I. (2015). Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic acid receptor gene promoter. *Biological psychiatry*, 77(4), 335–344. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.008>
- Bonoldi, I., Simeone, E., Rocchetti, M., Codjoe, L., Rossi, G., Gambi, F., Balottin, U., Caverzasi, E., Politi, P., & Fusar-Poli, P. (2013). Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry research*, 210(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.003>
- Bostick M, Kim JK, Estève PO, Clark A, Pradhan S, Jacobsen SE. UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells. *Science*. 2007;317(5845):1760-1764. doi:10.1126/science.1147939
- Boyce, W. T., & Kobor, M. S. (2015). Development and the epigenome: the 'synapse' of gene-environment interplay. *Developmental science*, 18(1), 1–23.  
<https://doi.org/10.1111/desc.12282>
- Braconi, C., Huang, N., & Patel, T. (2010). MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(3), 881–890.  
<https://doi.org/10.1002/hep.23381>
- Braithwaite, E. C., Kundakovic, M., Ramchandani, P. G., Murphy, S. E., & Champagne, F. A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, 10(5), 408–417.  
<https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1039221>
- Bremner, J. D., Vermetten, E., & Mazure, C. M. (2000). Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the Early Trauma Inventory. *Depression and anxiety*, 12(1), 1–12.  
[https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W)
- Brent, D. A., & Silverstein, M. (2013). Shedding light on the long shadow of childhood adversity. *JAMA*, 309(17), 1777–1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4220>
- Buss, C., Lord, C., Wadiwalla, M., Hellhammer, D. H., Lupien, S. J., Meaney, M. J., & Pruessner, J. C. (2007). Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(10), 2592–2595.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-06.2007>
- Cahn, W., Rais, M., Stigter, F. P., van Haren, N. E., Caspers, E., Hulshoff Pol, H. E., Xu, Z., Schnack, H. G., & Kahn, R. S. (2009). Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of*

*the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(2), 147–151.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.10.006>

- Carballo, J. J., Harkavy-Friedman, J., Burke, A. K., Sher, L., Baca-Garcia, E., Sullivan, G. M., Grunebaum, M. F., Parsey, R. V., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2008). Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness?. *Journal of affective disorders*, 109(1-2), 57–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.225>
- Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., McDougale, C. J., Malison, R. T., Owens, M. J., Nemeroff, C. B., & Price, L. H. (2004). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(4), 777–784. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300375>
- Cecil, C. A., Smith, R. G., Walton, E., Mill, J., McCrory, E. J., & Viding, E. (2016). Epigenetic signatures of childhood abuse and neglect: Implications for psychiatric vulnerability. *Journal of psychiatric research*, 83, 184–194.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.010>
- Cervoni, N., & Szyf, M. (2001). Demethylase activity is directed by histone acetylation. *The Journal of biological chemistry*, 276(44), 40778–40787.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M103921200>
- Champagne F. A. (2012). Interplay between social experiences and the genome: epigenetic consequences for behavior. *Advances in genetics*, 77, 33–57.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387687-4.00002-7>
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of affective disorders*, 82(2), 217–225.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.12.013>
- Chaudhury, S., Aurbach, E. L., Sharma, V., Blandino, P., Jr, Turner, C. A., Watson, S. J., & Akil, H. (2014). FGF2 is a target and a trigger of epigenetic mechanisms associated with differences in emotionality: partnership with H3K9me3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(32), 11834–11839.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1411618111>
- Chedin F, Lieber MR, Hsieh CL. The DNA methyltransferase-like protein DNMT3L stimulates de novo methylation by Dnmt3a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):16916-16921. doi:10.1073/pnas.262443999
- Cheetham-Blake, T. J., Turner-Cobb, J. M., Family, H. E., & Turner, J. E. (2019). Resilience characteristics and prior life stress determine anticipatory response to acute social stress in children aged 7-11 years. *British journal of health psychology*, 24(2), 282–297.  
<https://doi.org/10.1111/bjhp.12353>

- Chen, L. P., Murad, M. H., Paras, M. L., Colbenson, K. M., Sattler, A. L., Goranson, E. N., Elamin, M. B., Seime, R. J., Shinozaki, G., Prokop, L. J., & Zirakzadeh, A. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 85(7), 618–629. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0583>
- Chen T, Ueda Y, Dodge JE, Wang Z, Li E. Establishment and maintenance of genomic methylation patterns in mouse embryonic stem cells by Dnmt3a and Dnmt3b. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5594-5605. doi:10.1128/mcb.23.16.5594-5605.2003
- Chen T, Tsujimoto N, Li E. The PWWP domain of Dnmt3a and Dnmt3b is required for directing DNA methylation to the major satellite repeats at pericentric heterochromatin. *Mol Cell Biol*. 2004;24(20):9048-9058. doi:10.1128/MCB.24.20.9048-9058.2004
- Chiang, J. J., Taylor, S. E., & Bower, J. E. (2015). Early adversity, neural development, and inflammation. *Developmental psychobiology*, 57(8), 887–907. <https://doi.org/10.1002/dev.21329>
- Chong, J. A., Tapia-Ramírez, J., Kim, S., Toledo-Aral, J. J., Zheng, Y., Boutros, M. C., Altshuler, Y. M., Frohman, M. A., Kraner, S. D., & Mandel, G. (1995). REST: a mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons. *Cell*, 80(6), 949–957. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90298-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90298-8)
- Cicchetti, D., & Handley, E. D. (2017). Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing symptoms. *Development and psychopathology*, 29(5), 1795–1806. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001407>
- Cohen, R. A., Grieve, S., Hoth, K. F., Paul, R. H., Sweet, L., Tate, D., Gunstad, J., Stroud, L., McCaffery, J., Hitsman, B., Niaura, R., Clark, C. R., McFarlane, A., Bryant, R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2006). Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biological psychiatry*, 59(10), 975–982. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.016>
- Conradt, E., Lester, B. M., Appleton, A. A., Armstrong, D. A., & Marsit, C. J. (2013). The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11β-HSD2 and exposure to maternal mood disorder in utero on newborn neurobehavior. *Epigenetics*, 8(12), 1321–1329. <https://doi.org/10.4161/epi.26634>
- Copeland, W. E., Wolke, D., Angold, A., & Costello, E. J. (2013). Adult psychiatric outcomes of bullying and being bullied by peers in childhood and adolescence. *JAMA psychiatry*, 70(4), 419–426. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.504>
- Cowan, C. S., Callaghan, B. L., Kan, J. M., & Richardson, R. (2016). The lasting impact of early-life adversity on individuals and their descendants: potential mechanisms and hope for intervention. *Genes, brain, and behavior*, 15(1), 155–168. <https://doi.org/10.1111/gbb.12263>

- Curley, J. P., & Champagne, F. A. (2016). Influence of maternal care on the developing brain: Mechanisms, temporal dynamics and sensitive periods. *Frontiers in neuroendocrinology*, *40*, 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.11.001>
- Cuthbert, G. L., Daujat, S., Snowden, A. W., Erdjument-Bromage, H., Hagiwara, T., Yamada, M., Schneider, R., Gregory, P. D., Tempst, P., Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2004). Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell*, *118*(5), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.08.020>
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(4), 1319–1324. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610362104>
- Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of general psychiatry*, *65*(4), 409–415. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.409>
- Danese, A., Caspi, A., Williams, B., Ambler, A., Sugden, K., Mika, J., Werts, H., Freeman, J., Pariante, C. M., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2011). Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Molecular psychiatry*, *16*(3), 244–246. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.5>
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior*, *106*(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 99–114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., Lindner, C., Postert, C., Konrad, C., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T., & Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*, *71*(4), 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.021>
- DaRosa PA, Harrison JS, Zelter A, et al. A Bifunctional Role for the UHRF1 UBL Domain in the Control of Hemi-methylated DNA-Dependent Histone Ubiquitylation. *Mol Cell*. 2018;72(4):753-765.e6. doi:10.1016/j.molcel.2018.09.029
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *124*(6), 427–434. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>

- Daskalakis, N. P., De Kloet, E. R., Yehuda, R., Malaspina, D., & Kranz, T. M. (2015). Early Life Stress Effects on Glucocorticoid-BDNF Interplay in the Hippocampus. *Frontiers in molecular neuroscience*, 8, 68. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00068>
- Dawson, M. A., Bannister, A. J., Göttgens, B., Foster, S. D., Bartke, T., Green, A. R., & Kouzarides, T. (2009). JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin. *Nature*, 461(7265), 819–822. <https://doi.org/10.1038/nature08448>
- De la Fuente Revenga, M., Ibi, D., Saunders, J. M., Cuddy, T., Ijaz, M. K., Toneatti, R., Kurita, M., Holloway, T., Shen, L., Seto, J., Dozmorov, M. G., & González-Maeso, J. (2018). HDAC2-dependent Antipsychotic-like Effects of Chronic Treatment with the HDAC Inhibitor SAHA in Mice. *Neuroscience*, 388, 102–117. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.010>
- Devlin, A. M., Brain, U., Austin, J., & Oberlander, T. F. (2010). Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PloS one*, 5(8), e12201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012201>
- Dhayalan A, Rajavelu A, Rathert P, et al. The Dnmt3a PWWP domain reads histone 3 lysine 36 trimethylation and guides DNA methylation. *J Biol Chem*. 2010;285(34):26114-26120. doi:10.1074/jbc.M109.089433
- Di Nicola, M., Cattaneo, A., Hepgul, N., Di Forti, M., Aitchison, K. J., Janiri, L., Murray, R. M., Dazzan, P., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2013). Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.010>
- Dietz, D. M., Laplant, Q., Watts, E. L., Hodes, G. E., Russo, S. J., Feng, J., Oosting, R. S., Vialou, V., & Nestler, E. J. (2011). Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biological psychiatry*, 70(5), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.005>
- Doherty, T. S., Chajes, J. R., Reich, L., Duffy, H., & Roth, T. L. (2019). Preventing epigenetic traces of caregiver maltreatment: A role for HDAC inhibition. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 78, 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.05.002>
- Doherty, T. S., Forster, A., & Roth, T. L. (2016). Global and gene-specific DNA methylation alterations in the adolescent amygdala and hippocampus in an animal model of caregiver maltreatment. *Behavioural brain research*, 298(Pt A), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.028>
- Doherty, T. S., & Roth, T. L. (2016). Insight from animal models of environmentally driven epigenetic changes in the developing and adult brain. *Development and psychopathology*, 28(4pt2), 1229–1243. <https://doi.org/10.1017/S095457941600081X>
- Dong, E., Guidotti, A., Grayson, D. R., & Costa, E. (2007). Histone hyperacetylation induces demethylation of reelin and 67-kDa glutamic acid decarboxylase promoters.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(11), 4676–4681. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700529104>
- Dong, E., Nelson, M., Grayson, D. R., Costa, E., & Guidotti, A. (2008). Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(36), 13614–13619. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805493105>
- Dong, E., Tueting, P., Matrisciano, F., Grayson, D. R., & Guidotti, A. (2016). Behavioral and molecular neuroepigenetic alterations in prenatally stressed mice: relevance for the study of chromatin remodeling properties of antipsychotic drugs. *Translational psychiatry*, 6(1), e711. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.191>
- Drake, A. J., & Seckl, J. R. (2011). Transmission of programming effects across generations. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 9(2), 566–578.
- Duan, Q., Chen, H., Costa, M., & Dai, W. (2008). Phosphorylation of H3S10 blocks the access of H3K9 by specific antibodies and histone methyltransferase. Implication in regulating chromatin dynamics and epigenetic inheritance during mitosis. *The Journal of biological chemistry*, 283(48), 33585–33590. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803312200>
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA*, 286(24), 3089–3096. <https://doi.org/10.1001/jama.286.24.3089>
- Duursma, A. M., Kedde, M., Schrier, M., le Sage, C., & Agami, R. (2008). miR-148 targets human DNMT3b protein coding region. *RNA (New York, N.Y.)*, 14(5), 872–877. <https://doi.org/10.1261/rna.972008>
- Dyrvig, M., Mikkelsen, J. D., & Lichota, J. (2019). DNA methylation regulates CHRNA7 transcription and can be modulated by valproate. *Neuroscience letters*, 704, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.015>
- Edmiston, E. E., Wang, F., Mazure, C. M., Guiney, J., Sinha, R., Mayes, L. C., & Blumberg, H. P. (2011). Corticostriatal-limbic gray matter morphology in adolescents with self-reported exposure to childhood maltreatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(12), 1069–1077. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.565>
- Ehrlich, K. B., Ross, K. M., Chen, E., & Miller, G. E. (2016). Testing the biological embedding hypothesis: Is early life adversity associated with a later proinflammatory phenotype?. *Development and psychopathology*, 28(4pt2), 1273–1283. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000845>
- Ekstrand, J., Hellsten, J., & Tingström, A. (2008). Environmental enrichment, exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Neuroscience letters*, 442(3), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.085>

- El Ouaamari, A., Baroukh, N., Martens, G. A., Lebrun, P., Pipeleers, D., & van Obberghen, E. (2008). miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, *57*(10), 2708–2717. <https://doi.org/10.2337/db07-1614>
- Erten, E., Funda Uney, A., Saatçioğlu, Ö., Özdemir, A., Fıstıkçı, N., & Çakmak, D. (2014). Effects of childhood trauma and clinical features on determining quality of life in patients with bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*, *162*, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.046>
- Fabbri, M., Garzon, R., Cimmino, A., Liu, Z., Zanesi, N., Callegari, E., Liu, S., Alder, H., Costinean, S., Fernandez-Cymering, C., Volinia, S., Guler, G., Morrison, C. D., Chan, K. K., Marcucci, G., Calin, G. A., Huebner, K., & Croce, C. M. (2007). MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(40), 15805–15810. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707628104>
- Feil, R., & Fraga, M. F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature reviews. Genetics*, *13*(2), 97–109. <https://doi.org/10.1038/nrg3142>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine*, *14*(4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8)
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, *447*(7141), 178–182. <https://doi.org/10.1038/nature05772>
- Foster BM, Stolz P, Mulholland CB, et al. Critical Role of the UBL Domain in Stimulating the E3 Ubiquitin Ligase Activity of UHRF1 toward Chromatin. *Mol Cell*. 2018;72(4):739-752.e9. doi:10.1016/j.molcel.2018.09.028
- Francis, D. D., Diorio, J., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2002). Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *22*(18), 7840–7843. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-07840.2002>
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., & Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science (New York, N. Y.)*, *286*(5442), 1155–1158. <https://doi.org/10.1126/science.286.5442.1155>
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., & Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, *68*(5), 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.036>

- Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., & Meisenzahl, E. M. (2010). Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *Journal of psychiatric research*, *44*(13), 799–807. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.01.00652>
- Gapp, K., Jawaid, A., Sarkies, P., Bohacek, J., Pelczar, P., Prados, J., Farinelli, L., Miska, E., & Mansuy, I. M. (2014). Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nature neuroscience*, *17*(5), 667–669. <https://doi.org/10.1038/nn.3695>
- Gardea-Resendez, M., Kucuker, M. U., Blacker, C. J., Ho, A. M., Croarkin, P. E., Frye, M. A., & Veldic, M. (2020). Dissecting the Epigenetic Changes Induced by Non-Antipsychotic Mood Stabilizers on Schizophrenia and Affective Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 467. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00467>
- Garzon, R., Liu, S., Fabbri, M., Liu, Z., Heaphy, C. E., Callegari, E., Schwind, S., Pang, J., Yu, J., Muthusamy, N., Havelange, V., Volinia, S., Blum, W., Rush, L. J., Perrotti, D., Andreeff, M., Bloomfield, C. D., Byrd, J. C., Chan, K., Wu, L. C., ... Marcucci, G. (2009). MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*, *113*(25), 6411–6418. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170589>
- Gilman, S. E., Ni, M. Y., Dunn, E. C., Breslau, J., McLaughlin, K. A., Smoller, J. W., & Perlis, R. H. (2015). Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. *Molecular psychiatry*, *20*(3), 329–336. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.36>
- Goodfellow, N. M., Benekareddy, M., Vaidya, V. A., & Lambe, E. K. (2009). Layer II/III of the prefrontal cortex: Inhibition by the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor in development and stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(32), 10094–10103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1960-09.2009>
- Gowher H, Liebert K, Hermann A, Xu G, Jeltsch A. Mechanism of stimulation of catalytic activity of Dnmt3A and Dnmt3B DNA-(cytosine-C5)-methyltransferases by Dnmt3L. *J Biol Chem*. 2005;280(14):13341-13348. doi:10.1074/jbc.M413412200
- Gräff, J., & Mansuy, I. M. (2008). Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behavioural brain research*, *192*(1), 70–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.021>
- Grant, P. A., Duggan, L., Côté, J., Roberts, S. M., Brownell, J. E., Candau, R., Ohba, R., Owen-Hughes, T., Allis, C. D., Winston, F., Berger, S. L., & Workman, J. L. (1997). Yeast Gcn5 functions in two multisubunit complexes to acetylate nucleosomal histones: characterization of an Ada complex and the SAGA (Spt/Ada) complex. *Genes & development*, *11*(13), 1640–1650. <https://doi.org/10.1101/gad.11.13.1640>
- Grayson, D. R., Jia, X., Chen, Y., Sharma, R. P., Mitchell, C. P., Guidotti, A., & Costa, E. (2005). Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proceedings of the*

*National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9341–9346.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0503736102>

- Guo X, Wang L, Li J, et al. Structural insight into autoinhibition and histone H3-induced activation of DNMT3A. *Nature*. 2015;517(7536):640-644. doi:10.1038/nature13899
- Halldorsdottir, T., & Binder, E. B. (2017). Gene × Environment Interactions: From Molecular Mechanisms to Behavior. *Annual review of psychology*, 68, 215–241.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044053>
- Hanson, J. L., Chung, M. K., Avants, B. B., Rudolph, K. D., Shirtcliff, E. A., Gee, J. C., Davidson, R. J., & Pollak, S. D. (2012). Structural variations in prefrontal cortex mediate the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(23), 7917–7925. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0307-12.2012>
- Harrison JS, Cornett EM, Goldfarb D, et al. Hemi-methylated DNA regulates DNA methylation inheritance through allosteric activation of H3 ubiquitylation by UHRF1. *Elife*. 2016;5:e17101. Published 2016 Sep 6. doi:10.7554/eLife.17101
- Hart, H., Lim, L., Mehta, M. A., Simmons, A., Mirza, K., & Rubia, K. (2018). Altered fear processing in adolescents with a history of severe childhood maltreatment: an fMRI study. *Psychological medicine*, 48(7), 1092–1101.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291716003585>
- Hassa, P. O., Haenni, S. S., Elser, M., & Hottiger, M. O. (2006). Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going?. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 70(3), 789–829.  
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00040-05>
- Hata K, Okano M, Lei H, Li E. Dnmt3L cooperates with the Dnmt3 family of de novo DNA methyltransferases to establish maternal imprints in mice. *Development*. 2002;129(8):1983-1993.
- He YF, Li BZ, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*. 2011;333(6047):1303-1307.  
doi:10.1126/science.1210944
- Heidinger, B. J., Blount, J. D., Boner, W., Griffiths, K., Metcalfe, N. B., & Monaghan, P. (2012). Telomere length in early life predicts lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(5), 1743–1748.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1113306109>
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592–597.  
<https://doi.org/10.1001/jama.284.5.592>

- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *The American journal of psychiatry*, *158*(4), 575–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.575>
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, *49*(12), 1023–1039. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01157-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01157-x)
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological psychiatry*, *49*(12), 1023–1039. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01157-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01157-x)
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2002). Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, *7*(2), 147–159. <https://doi.org/10.1053/scnp.2002.33127>
- Heim, C., Newport, D. J., Wagner, D., Wilcox, M. M., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2002). The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depression and anxiety*, *15*(3), 117–125. <https://doi.org/10.1002/da.10015>
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 693–710. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
- Heim, C., Young, L. J., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2009). Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Molecular psychiatry*, *14*(10), 954–958. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.112>
- Heim, C. M., Mayberg, H. S., Mletzko, T., Nemeroff, C. B., & Pruessner, J. C. (2013). Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *The American journal of psychiatry*, *170*(6), 616–623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070950>
- Heins, M., Simons, C., Lataster, T., Pfeifer, S., Versmissen, D., Lardinois, M., Marcelis, M., Delespaul, P., Krabbendam, L., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *The American journal of psychiatry*, *168*(12), 1286–1294. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101531>
- Henikoff, S., & Smith, M. M. (2015). Histone variants and epigenetics. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *7*(1), a019364. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019364>
- Hochberg, Z., Feil, R., Constancia, M., Fraga, M., Junien, C., Carel, J. C., Boileau, P., Le Bouc, Y., Deal, C. L., Lillycrop, K., Scharfmann, R., Sheppard, A., Skinner, M., Szyf, M., Waterland, R. A., Waxman, D. J., Whitelaw, E., Ong, K., & Albertsson-Wikland, K.

- (2011). Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocrine reviews*, 32(2), 159–224. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0039>
- Hodawadekar, S. C., & Marmorstein, R. (2007). Chemistry of acetyl transfer by histone modifying enzymes: structure, mechanism and implications for effector design. *Oncogene*, 26(37), 5528–5540. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210619>
- Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187(4173):226-232.
- Hompes, T., Izzi, B., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., Schops, G., Dom, M., Van Bree, R., Freson, K., Verhaeghe, J., Spitz, B., Demyttenaere, K., Glover, V., Van den Bergh, B., Allegaert, K., & Claes, S. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of psychiatric research*, 47(7), 880–891. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.009>
- Hornyák, L., Dobos, N., Koncz, G., Karányi, Z., Páll, D., Szabó, Z., Halmos, G., & Székvölgyi, L. (2018). The Role of Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Cancer Development, Diagnostics, and Therapy. *Frontiers in immunology*, 9, 151. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00151>
- Hu L, Li Z, Wang P, Lin Y, Xu Y. Crystal structure of PHD domain of UHRF1 and insights into recognition of unmodified histone H3 arginine residue 2. *Cell Res*. 2011;21(9):1374-1378. doi:10.1038/cr.2011.124
- Hu L, Lu J, Cheng J, et al. Structural insight into substrate preference for TET-mediated oxidation. *Nature*. 2015;527(7576):118-122. doi:10.1038/nature15713
- Isles A. R. (2015). Neural and behavioral epigenetics; what it is, and what is hype. *Genes, brain, and behavior*, 14(1), 64–72. <https://doi.org/10.1111/gbb.12184>
- Issler, O., Haramati, S., Paul, E. D., Maeno, H., Navon, I., Zwang, R., Gil, S., Mayberg, H. S., Dunlop, B. W., Menke, A., Awatramani, R., Binder, E. B., Deneris, E. S., Lowry, C. A., & Chen, A. (2014). MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*, 83(2), 344–360. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.042>
- Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature*. 2010;466(7310):1129-1133. doi:10.1038/nature09303
- Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*. 2011;333(6047):1300-1303. doi:10.1126/science.1210597

- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature genetics*, 33 Suppl, 245–254. <https://doi.org/10.1038/ng1089>
- Jia D, Jurkowska RZ, Zhang X, Jeltsch A, Cheng X. Structure of Dnmt3a bound to Dnmt3L suggests a model for de novo DNA methylation. *Nature*. 2007;449(7159):248-251. doi:10.1038/nature06146
- Jones PA, Liang G. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained. *Nat Rev Genet*. 2009;10(11):805-811. doi:10.1038/nrg2651
- Jylhävä, J., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2017). Biological Age Predictors. *EBioMedicine*, 21, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>
- Kagiyada S, Kurimoto K, Hirota T, Yamaji M, Saitou M. Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice. *EMBO J*. 2013;32(3):340-353. doi:10.1038/emboj.2012.331
- Kalpachidou, T., Raftogianni, A., Melissa, P., Kollia, A. M., Stylianopoulou, F., & Stamatakis, A. (2016). Effects of a Neonatal Experience Involving Reward Through Maternal Contact on the Noradrenergic System of the Rat Prefrontal Cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 26(9), 3866–3877. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv192>
- Karen, C., & Rajan, K. E. (2019). Social Behaviour and Epigenetic Status in Adolescent and Adult Rats: The Contribution of Early-Life Stressful Social Experience. *Cellular and molecular neurobiology*, 39(3), 371–385. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00655-x>
- Kaufman, J., Wymbs, N. F., Montalvo-Ortiz, J. L., Orr, C., Albaugh, M. D., Althoff, R., O'Loughlin, K., Holbrook, H., Garavan, H., Kearney, C., Yang, B. Z., Zhao, H., Peña, C., Nestler, E. J., Lee, R. S., Mostofsky, S., Gelernter, J., & Hudziak, J. (2018). Methylation in OTX2 and related genes, maltreatment, and depression in children. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(11), 2204–2211. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0157-y>
- Kawano, M., Kawaji, H., Grandjean, V., Kiani, J., & Rassoulzadegan, M. (2012). Novel small noncoding RNAs in mouse spermatozoa, zygotes and early embryos. *PloS one*, 7(9), e44542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044542>
- Kim, D. R., Bale, T. L., & Epperson, C. N. (2015). Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Current psychiatry reports*, 17(2), 5. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0546-9>
- Kishikawa S, Murata T, Ugai H, Yamazaki T, Yokoyama KK. Control elements of Dnmt1 gene are regulated in cell-cycle dependent manner. *Nucleic Acids Res Suppl*. 2003;(3):307-308. doi:10.1093/nass/3.1.307

- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, *16*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Ko M, An J, Bandukwala HS, et al. Modulation of TET2 expression and 5-methylcytosine oxidation by the CXXC domain protein IDAX. *Nature*. 2013;497(7447):122-126. doi:10.1038/nature12052
- Koe, A. S., Ashokan, A., & Mitra, R. (2016). Short environmental enrichment in adulthood reverses anxiety and basolateral amygdala hypertrophy induced by maternal separation. *Translational psychiatry*, *6*(2), e729. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.217>
- Koolschijn, P. C., van Haren, N. E., Cahn, W., Schnack, H. G., Janssen, J., Klumpers, F., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2010). Hippocampal volume change in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(6), 737–744. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04574yel>
- Korosi A, Naninck EF, Oomen CA, Schouten M, Krugers H, Fitzsimons C, Lucassen PJ. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior. *Behav Brain Res*. 2012 Feb 14;227(2):400-9. doi: 10.1016/j.bbr.2011.07.037. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21821065.
- Kouzarides T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, *128*(4), 693–705. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005>
- Krawetz, S. A., Kruger, A., Lalancette, C., Tagett, R., Anton, E., Draghici, S., & Diamond, M. P. (2011). A survey of small RNAs in human sperm. *Human reproduction (Oxford, England)*, *26*(12), 3401–3412. <https://doi.org/10.1093/humrep/der329>
- Kumsta, R., Marzi, S. J., Viana, J., Dempster, E. L., Crawford, B., Rutter, M., Mill, J., & Sonuga-Barke, E. J. (2016). Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Translational psychiatry*, *6*(6), e830. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.95>
- Kundakovic, M., Gudsnuk, K., Herbstman, J. B., Tang, D., Perera, F. P., & Champagne, F. A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(22), 6807–6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>
- Lacey, R. E., Kumari, M., & McMunn, A. (2013). Parental separation in childhood and adult inflammation: the importance of material and psychosocial pathways. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(11), 2476–2484. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.05.007>

- Lan, F., & Shi, Y. (2009). Epigenetic regulation: methylation of histone and non-histone proteins. *Science in China. Series C, Life sciences*, 52(4), 311–322. <https://doi.org/10.1007/s11427-009-0054-z>
- Lapchak PA, Araujo DM, Hefti F. Systemic interleukin-1 beta decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*. 1993 Mar;53(2):297-301. doi: 10.1016/0306-4522(93)90196-m. PMID: 8492907.
- Lapin, I. P., & Oxenkrug, G. F. (1969). Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet (London, England)*, 1(7586), 132–136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)91140-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)91140-4)
- Lee, J. S., Shukla, A., Schneider, J., Swanson, S. K., Washburn, M. P., Florens, L., Bhaumik, S. R., & Shilatifard, A. (2007). Histone crosstalk between H2B monoubiquitination and H3 methylation mediated by COMPASS. *Cell*, 131(6), 1084–1096. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.046>
- Lee, J. S., Smith, E., & Shilatifard, A. (2010). The language of histone crosstalk. *Cell*, 142(5), 682–685. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.011>
- Levine, A., Worrell, T. R., Zimnisky, R., & Schmauss, C. (2012). Early life stress triggers sustained changes in histone deacetylase expression and histone H4 modifications that alter responsiveness to adolescent antidepressant treatment. *Neurobiology of disease*, 45(1), 488–498. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.09.005>
- Lewis, A. J., Austin, E., Knapp, R., Vaiano, T., & Galbally, M. (2015). Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 3(4), 1212–1227. <https://doi.org/10.3390/healthcare3041212>
- Li E, Bestor TH, Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*. 1992;69(6):915-926. doi:10.1016/0092-8674(92)90611-f
- Li, C., Cao, F., Li, S., Huang, S., Li, W., & Abumaria, N. (2018). Profiling and Co-expression Network Analysis of Learned Helplessness Regulated mRNAs and lncRNAs in the Mouse Hippocampus. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 454. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00454>
- Liang, G., Lin, J. C., Wei, V., Yoo, C., Cheng, J. C., Nguyen, C. T., Weisenberger, D. J., Egger, G., Takai, D., Gonzales, F. A., & Jones, P. A. (2004). Distinct localization of histone H3 acetylation and H3-K4 methylation to the transcription start sites in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19), 7357–7362. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401866101>
- Lim, L., Radua, J., & Rubia, K. (2014). Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: a voxel-wise meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 171(8), 854–863. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101427>

- Lippmann, M., Bress, A., Nemeroff, C. B., Plotsky, P. M., & Monteggia, L. M. (2007). Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *The European journal of neuroscience*, *25*(10), 3091–3098. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05522.x>
- Litvin, Y., Turner, C. A., Rios, M. B., Maras, P. M., Chaudhury, S., Baker, M. R., Blandino, P., Jr, Watson, S. J., Jr, Akil, H., & McEwen, B. (2016). Fibroblast growth factor 2 alters the oxytocin receptor in a developmental model of anxiety-like behavior in male rat pups. *Hormones and behavior*, *86*, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.09.009>
- Liu X, Gao Q, Li P, et al. UHRF1 targets DNMT1 for DNA methylation through cooperative binding of hemi-methylated DNA and methylated H3K9. *Nat Commun*. 2013;4:1563. doi:10.1038/ncomms2562
- Liu, Y., Liu, D., Xu, J., Jiang, H., & Pan, F. (2017). Early adolescent stress-induced changes in prefrontal cortex miRNA-135a and hippocampal miRNA-16 in male rats. *Developmental psychobiology*, *59*(8), 958–969. <https://doi.org/10.1002/dev.21558>
- Liu, Z., Li, X., Sun, N., Xu, Y., Meng, Y., Yang, C., Wang, Y., & Zhang, K. (2014). Microarray profiling and co-expression network analysis of circulating lncRNAs and mRNAs associated with major depressive disorder. *PloS one*, *9*(3), e93388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093388>
- Lizardi, H., Klein, D. N., Ouimette, P. C., Riso, L. P., Anderson, R. L., & Donaldson, S. K. (1995). Reports of the childhood home environment in early-onset dysthymia and episodic major depression. *Journal of abnormal psychology*, *104*(1), 132–139. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.104.1.132>
- Lorsch, Z. S., Loh, Y. E., Purushothaman, I., Walker, D. M., Parise, E. M., Sallery, M., Cahill, M. E., Hodes, G. E., Pfau, M. L., Kronman, H., Hamilton, P. J., Issler, O., Labonté, B., Symonds, A. E., Zucker, M., Zhang, T. Y., Meaney, M. J., Russo, S. J., Shen, L., Bagot, R. C., ... Nestler, E. J. (2018). Estrogen receptor  $\alpha$  drives pro-resilient transcription in mouse models of depression. *Nature communications*, *9*(1), 1116. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03567-4>
- Lutz, P. E., Tanti, A., Gasecka, A., Barnett-Burns, S., Kim, J. J., Zhou, Y., Chen, G. G., Wakid, M., Shaw, M., Almeida, D., Chay, M. A., Yang, J., Larivière, V., M'Boutchou, M. N., van Kempen, L. C., Yerko, V., Prud'homme, J., Davoli, M. A., Vaillancourt, K., Thérout, J. F., ... Turecki, G. (2017). Association of a History of Child Abuse With Impaired Myelination in the Anterior Cingulate Cortex: Convergent Epigenetic, Transcriptional, and Morphological Evidence. *The American journal of psychiatry*, *174*(12), 1185–1194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111286>
- Ma P, de Waal E, Weaver JR, Bartolomei MS, Schultz RM. A DNMT3A2-HDAC2 Complex Is Essential for Genomic Imprinting and Genome Integrity in Mouse Oocytes. *Cell Rep*. 2015;13(8):1552-1560. doi:10.1016/j.celrep.2015.10.031

- Maes, M., Verkerk, R., Bonaccorso, S., Ombélet, W., Bosmans, E., & Scharpé, S. (2002). Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life sciences*, 71(16), 1837–1848. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01853-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01853-2)
- Maguschak, K. A., & Ressler, K. J. (2012). A role for WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the neural mechanisms of behavior. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 7(4), 763–773. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9350-7>
- Maiti A, Drohat AC. Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine: potential implications for active demethylation of CpG sites. *J Biol Chem*. 2011;286(41):35334-35338. doi:10.1074/jbc.C111.284620
- Malumbres M. (2013). miRNAs and cancer: an epigenetics view. *Molecular aspects of medicine*, 34(4), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.005>
- Maniglio R. (2010). Child sexual abuse in the etiology of depression: A systematic review of reviews. *Depression and anxiety*, 27(7), 631–642. <https://doi.org/10.1002/da.20687>
- Maniglio R. (2011). The role of child sexual abuse in the etiology of suicide and non-suicidal self-injury. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 124(1), 30–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01612.x>
- Marsland, A. L., Gianaros, P. J., Abramowitch, S. M., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2008). Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biological psychiatry*, 64(6), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.016>
- Martens, D. S., Plusquin, M., Gyselaers, W., De Vivo, I., & Nawrot, T. S. (2016). Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC medicine*, 14(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0689-0>
- Martens, D. S., Cox, B., Janssen, B. G., Clemente, D., Gasparrini, A., Vanpoucke, C., Lefebvre, W., Roels, H. A., Plusquin, M., & Nawrot, T. S. (2017). Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *JAMA pediatrics*, 171(12), 1160–1167. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3024>
- Mattick JS, Makunin IV. Small regulatory RNAs in mammals. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec No 1:R121-R132. doi:10.1093/hmg/ddi101
- McCauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A. F., DeChant, H. K., Ryden, J., Derogatis, L. R., & Bass, E. B. (1997). Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA*, 277(17), 1362–1368.

- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- McGowan, P. O., & Roth, T. L. (2015). Epigenetic pathways through which experiences become linked with biology. *Development and psychopathology*, 27(2), 637–648. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000206>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- McGowan, P. O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T. C., Hallett, M., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2011). Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PloS one*, 6(2), e14739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014739>
- Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D. DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev*. 2014;28(8):812-828. doi:10.1101/gad.234294.113
- Misiak, B., Szmida, E., Karpiński, P., Loska, O., Sąsiadek, M. M., & Frydecka, D. (2015). Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma. *Epigenomics*, 7(8), 1275–1285. <https://doi.org/10.2217/epi.15.68>
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T. R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K. J., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.013>
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., Miorelli, A., Navari, S., Papadopoulos, A. S., Aitchison, K. J., Morgan, C., Murray, R. M., Dazzan, P., & Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(12), 1677–1684. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06745>
- Monje, M. L., Toda, H., & Palmer, T. D. (2003). Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science (New York, N. Y.)*, 302(5651), 1760–1765. <https://doi.org/10.1126/science.1088417>
- Monk, C., Spicer, J., & Champagne, F. A. (2012). Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Development and psychopathology*, 24(4), 1361–1376. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000764>

- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(36), 9055–9065.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1424-08.2008>
- Mulkey, S. B., & du Plessis, A. J. (2019). Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatric research*, 85(2), 120–126.  
<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0155-0>
- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C., & Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience research*, 53(2), 129–139.  
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.06.008>
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Almeida, O. F., & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature neuroscience*, 12(12), 1559–1566. <https://doi.org/10.1038/nn.2436>
- Nakanishi, S., Lee, J. S., Gardner, K. E., Gardner, J. M., Takahashi, Y. H., Chandrasekharan, M. B., Sun, Z. W., Osley, M. A., Strahl, B. D., Jaspersen, S. L., & Shilatifard, A. (2009). Histone H2BK123 monoubiquitination is the critical determinant for H3K4 and H3K79 trimethylation by COMPASS and Dot1. *The Journal of cell biology*, 186(3), 371–377.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.200906005>
- Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 169(2), 141–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>
- Naumova, O. Y., Lee, M., Kuposov, R., Szyf, M., Dozier, M., & Grigorenko, E. L. (2012). Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents. *Development and psychopathology*, 24(1), 143–155. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000605>
- Nemeroff C. B. (2016). Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*, 89(5), 892–909.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.019>
- Nemoda, Z., Massart, R., Suderman, M., Hallett, M., Li, T., Coote, M., Cody, N., Sun, Z. S., Soares, C. N., Turecki, G., Steiner, M., & Szyf, M. (2015). Maternal depression is associated with DNA methylation changes in cord blood T lymphocytes and adult hippocampi. *Translational psychiatry*, 5(4), e545. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.32>
- Newman, L., Judd, F., Olsson, C. A., Castle, D., Bousman, C., Sheehan, P., Pantelis, C., Craig, J. M., Komiti, A., & Everall, I. (2016). Early origins of mental disorder - risk factors in the perinatal and infant period. *BMC psychiatry*, 16, 270.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0982-7>

- Ng, S. S., Yue, W. W., Oppermann, U., & Klose, R. J. (2009). Dynamic protein methylation in chromatin biology. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 66(3), 407–422. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8303-z>
- Nishiyama A, Yamaguchi L, Sharif J, et al. Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. *Nature*. 2013;502(7470):249-253. doi:10.1038/nature12488
- Niwa, M., Jaaro-Peled, H., Tankou, S., Seshadri, S., Hikida, T., Matsumoto, Y., Cascella, N. G., Kano, S., Ozaki, N., Nabeshima, T., & Sawa, A. (2013). Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science (New York, N. Y.)*, 339(6117), 335–339. <https://doi.org/10.1126/science.1226931>
- Niwa, M., Lee, R. S., Tanaka, T., Okada, K., Kano, S., & Sawa, A. (2016). A critical period of vulnerability to adolescent stress: epigenetic mediators in mesocortical dopaminergic neurons. *Human molecular genetics*, 25(7), 1370–1381. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw019>
- Noonan, E. J., Place, R. F., Pookot, D., Basak, S., Whitson, J. M., Hirata, H., Giardina, C., & Dahiya, R. (2009). miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer. *Oncogene*, 28(14), 1714–1724. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.19>
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 9(11), e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
- O'Connor, R. M., Grenham, S., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(8), 1885–1892. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000448>
- O'Donnell, K. J., Bugge Jensen, A., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2012). Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 $\beta$ -HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818–826. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>
- O'Donnell, D., Larocque, S., Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (1994). Postnatal handling alters glucocorticoid, but not mineralocorticoid messenger RNA expression in the hippocampus of adult rats. *Brain research. Molecular brain research*, 26(1-2), 242–248. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90096-5)
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>

- Oh, Y. S., Gao, P., Lee, K. W., Ceglia, I., Seo, J. S., Zhang, X., Ahn, J. H., Chait, B. T., Patel, D. J., Kim, Y., & Greengard, P. (2013). SMARCA3, a chromatin-remodeling factor, is required for p11-dependent antidepressant action. *Cell*, *152*(4), 831–843. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.014>
- Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet.* 1998;19(3):219-220. doi:10.1038/890
- Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell.* 1999;99(3):247-257. doi:10.1016/s0092-8674(00)81656-6
- Oki, M., Aihara, H., & Ito, T. (2007). Role of histone phosphorylation in chromatin dynamics and its implications in diseases. *Sub-cellular biochemistry*, *41*, 319–336.
- Ooi SK, Qiu C, Bernstein E, et al. DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Nature.* 2007;448(7154):714-717. doi:10.1038/nature05987
- Opel, N., Redlich, R., Zwanzger, P., Grotegerd, D., Arolt, V., Heindel, W., Konrad, C., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2014). Hippocampal atrophy in major depression: a function of childhood maltreatment rather than diagnosis?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(12), 2723–2731. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.145>
- Oshri, A., Gray, J. C., Owens, M. M., Liu, S., Duprey, E. B., Sweet, L. H., & MacKillop, J. (2019). Adverse Childhood Experiences and Amygdalar Reduction: High-Resolution Segmentation Reveals Associations With Subnuclei and Psychiatric Outcomes. *Child maltreatment*, *24*(4), 400–410. <https://doi.org/10.1177/1077559519839491>
- Otani J, Nankumo T, Arita K, Inamoto S, Ariyoshi M, Shirakawa M. Structural basis for recognition of H3K4 methylation status by the DNA methyltransferase 3A ATRX-DNMT3-DNMT3L domain. *EMBO Rep.* 2009;10(11):1235-1241. doi:10.1038/embor.2009.218
- Otto, S. J., McCorkle, S. R., Hover, J., Conaco, C., Han, J. J., Impey, S., Yochum, G. S., Dunn, J. J., Goodman, R. H., & Mandel, G. (2007). A new binding motif for the transcriptional repressor REST uncovers large gene networks devoted to neuronal functions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(25), 6729–6739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0091-07.2007>
- Oyola, M. G., & Handa, R. J. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *20*(5), 476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
- Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients

- with major depression and increased early life stress. *The American journal of psychiatry*, 163(9), 1630–1633. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1630>
- Parthun M. R. (2007). Hat1: the emerging cellular roles of a type B histone acetyltransferase. *Oncogene*, 26(37), 5319–5328. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210602>
- Peña, C. J., Neugut, Y. D., & Champagne, F. A. (2013). Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression and epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats. *Endocrinology*, 154(11), 4340–4351. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1595>
- Peverill, M., Sheridan, M. A., Busso, D. S., & McLaughlin, K. A. (2019). Atypical Prefrontal-Amygdala Circuitry Following Childhood Exposure to Abuse: Links With Adolescent Psychopathology. *Child maltreatment*, 24(4), 411–423. <https://doi.org/10.1177/1077559519852676>
- Ponder, K. L., Salisbury, A., McGonnigal, B., Laliberte, A., Lester, B., & Padbury, J. F. (2011). Maternal depression and anxiety are associated with altered gene expression in the human placenta without modification by antidepressant use: implications for fetal programming. *Developmental psychobiology*, 53(7), 711–723. <https://doi.org/10.1002/dev.20549>
- Portela, A., & Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 28(10), 1057–1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
- Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3):192-206. doi:10.1038/nrm2640
- Provencal, N., & Binder, E. B. (2015). The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Current opinion in neurobiology*, 30, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.007>
- Provenzi, L., Giorda, R., Beri, S., & Montirosso, R. (2016). SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 71, 7–20. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.021>
- Pusalkar, M., Suri, D., Kelkar, A., Bhattacharya, A., Galande, S., & Vaidya, V. A. (2016). Early stress evokes dysregulation of histone modifiers in the medial prefrontal cortex across the life span. *Developmental psychobiology*, 58(2), 198–210. <https://doi.org/10.1002/dev.21365>
- Putnam, K. T., Harris, W. W., & Putnam, F. W. (2013). Synergistic childhood adversities and complex adult psychopathology. *Journal of traumatic stress*, 26(4), 435–442. <https://doi.org/10.1002/jts.21833>

- Qin W, Wolf P, Liu N, et al. DNA methylation requires a DNMT1 ubiquitin interacting motif (UIM) and histone ubiquitination. *Cell Res.* 2015;25(8):911-929. doi:10.1038/cr.2015.72
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A., & Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational psychiatry*, 1(7), e21. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.21>
- Rajakumara E, Wang Z, Ma H, et al. PHD finger recognition of unmodified histone H3R2 links UHRF1 to regulation of euchromatic gene expression. *Mol Cell.* 2011;43(2):275-284. doi:10.1016/j.molcel.2011.07.006
- Rando, O. J., & Chang, H. Y. (2009). Genome-wide views of chromatin structure. *Annual review of biochemistry*, 78, 245–271. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.071107.134639>
- Rasmussen, J. M., Graham, A. M., Entringer, S., Gilmore, J. H., Styner, M., Fair, D. A., Wadhwa, P. D., & Buss, C. (2019). Maternal Interleukin-6 concentration during pregnancy is associated with variation in frontolimbic white matter and cognitive development in early life. *NeuroImage*, 185, 825–835. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.020>
- Roceri, M., Hendriks, W., Racagni, G., Ellenbroek, B. A., & Riva, M. A. (2002). Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Molecular psychiatry*, 7(6), 609–616. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001036>
- Rodgers, A. B., Morgan, C. P., Bronson, S. L., Revello, S., & Bale, T. L. (2013). Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(21), 9003–9012. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0914-13.2013>
- Rondelet G, Dal Maso T, Willems L, Wouters J. Structural basis for recognition of histone H3K36me3 nucleosome by human de novo DNA methyltransferases 3A and 3B. *J Struct Biol.* 2016;194(3):357-367. doi:10.1016/j.jsb.2016.03.013
- Rose, A. J., & Herzig, S. (2013). Metabolic control through glucocorticoid hormones: an update. *Molecular and cellular endocrinology*, 380(1-2), 65–78. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.007>
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological psychiatry*, 65(9), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028>
- Rothbart SB, Krajewski K, Nady N, et al. Association of UHRF1 with methylated H3K9 directs the maintenance of DNA methylation. *Nat Struct Mol Biol.* 2012;19(11):1155-1160. doi:10.1038/nsmb.2391

- Rottach A, Leonhardt H and Spada F (2009) DNA methylation-mediated epigenetic control. *Journal of cellular biochemistry* 108:43-51
- Rowson, S. A., Bekhbat, M., Kelly, S. D., Binder, E. B., Hyer, M. M., Shaw, G., Bent, M. A., Hodes, G., Tharp, G., Weinshenker, D., Qin, Z., & Neigh, G. N. (2019). Chronic adolescent stress sex-specifically alters the hippocampal transcriptome in adulthood. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1207–1215. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0321-z>
- Roy, B., Wang, Q., & Dwivedi, Y. (2018). Long Noncoding RNA-Associated Transcriptomic Changes in Resiliency or Susceptibility to Depression and Response to Antidepressant Treatment. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 21(5), 461–472. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy010>
- Rudolph, M. D., Graham, A. M., Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Rasmussen, J. M., Nardos, R., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Buss, C., & Fair, D. A. (2018). Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nature neuroscience*, 21(5), 765–772. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0128-y>
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9), 609–625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Sakai Y, Suetake I, Shinozaki F, Yamashina S, Tajima S. Co-expression of de novo DNA methyltransferases Dnmt3a2 and Dnmt3L in gonocytes of mouse embryos. *Gene Expr Patterns*. 2004;5(2):231-237. doi:10.1016/j.modgep.2004.07.011
- Sanci, L., Coffey, C., Olsson, C., Reid, S., Carlin, J. B., & Patton, G. (2008). Childhood sexual abuse and eating disorders in females: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(3), 261–267. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.58>
- Santenard, A., & Torres-Padilla, M. E. (2009). Epigenetic reprogramming in mammalian reproduction: contribution from histone variants. *Epigenetics*, 4(2), 80–84. <https://doi.org/10.4161/epi.4.2.7838>
- Sarchiapone, M., Jaussent, I., Roy, A., Carli, V., Guillaume, S., Jollant, F., Malafosse, A., & Courtet, P. (2009). Childhood trauma as a correlative factor of suicidal behavior - via aggression traits. Similar results in an Italian and in a French sample. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(1), 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.07.005>
- Schaaf, M. J., De Kloet, E. R., & Vreugdenhil, E. (2000). Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 3(3), 201–208. <https://doi.org/10.3109/10253890009001124>

- Schoenherr, C. J., & Anderson, D. J. (1995). The neuron-restrictive silencer factor (NRSF): a coordinate repressor of multiple neuron-specific genes. *Science (New York, N. Y.)*, 267(5202), 1360–1363. <https://doi.org/10.1126/science.7871435>
- Scott, K. M., Smith, D. R., & Ellis, P. M. (2010). Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Archives of general psychiatry*, 67(7), 712–719. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.71>
- Scott, K. M., McLaughlin, K. A., Smith, D. A., & Ellis, P. M. (2012). Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 200(6), 469–475. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103267>
- Seo, M. K., Kim, Y. H., McIntyre, R. S., Mansur, R. B., Lee, Y., Carmona, N. E., Choi, A. J., Kim, G. M., Lee, J. G., & Park, S. W. (2018). Effects of Antipsychotic Drugs on the Epigenetic Modification of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Expression in the Hippocampi of Chronic Restraint Stress Rats. *Neural plasticity*, 2018, 2682037. <https://doi.org/10.1155/2018/2682037>
- Sharma A. (2013). Transgenerational epigenetic inheritance: focus on soma to germline information transfer. *Progress in biophysics and molecular biology*, 113(3), 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.12.003>
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27–36. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
- Sharif J, Muto M, Takebayashi S, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature*. 2007;450(7171):908-912. doi:10.1038/nature06397
- Shay J. W. (2018). Telomeres and aging. *Current opinion in cell biology*, 52, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.12.001>
- Sheffield, J. M., Williams, L. E., Woodward, N. D., & Heckers, S. (2013). Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophrenia research*, 143(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.032>
- Shepard, R. D., Gouty, S., Kassis, H., Berenji, A., Zhu, W., Cox, B. M., & Nugent, F. S. (2018). Targeting histone deacetylation for recovery of maternal deprivation-induced changes in BDNF and AKAP150 expression in the VTA. *Experimental neurology*, 309, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.08.002>
- Shi, Y., Lan, F., Matson, C., Mulligan, P., Whetstine, J. R., Cole, P. A., Casero, R. A., & Shi, Y. (2004). Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 119(7), 941–953. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.012>

- Shi, L., Wen, H., & Shi, X. (2017). The Histone Variant H3.3 in Transcriptional Regulation and Human Disease. *Journal of molecular biology*, 429(13), 1934–1945.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.11.019>
- Shiio, Y., & Eisenman, R. N. (2003). Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(23), 13225–13230. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735528100>
- Shimabukuro, M., Sasaki, T., Imamura, A., Tsujita, T., Fuke, C., Umekage, T., Tochigi, M., Hiramatsu, K., Miyazaki, T., Oda, T., Sugimoto, J., Jinno, Y., & Okazaki, Y. (2007). Global hypomethylation of peripheral leukocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 41(12), 1042–1046.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.08.006>
- Shin, S. H., Hong, H. G., & Hazen, A. L. (2010). Childhood sexual abuse and adolescent substance use: a latent class analysis. *Drug and alcohol dependence*, 109(1-3), 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.01.013>
- Sideli, L., Mule, A., La Barbera, D., & Murray, R. M. (2012). Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia?. *Psychiatry investigation*, 9(2), 87–99.  
<https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.2.87>
- Simonini, M. V., Camargo, L. M., Dong, E., Maloku, E., Veldic, M., Costa, E., & Guidotti, A. (2006). The benzamide MS-275 is a potent, long-lasting brain region-selective inhibitor of histone deacetylases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(5), 1587–1592.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0510341103>
- Slopen, N., Kubzansky, L. D., McLaughlin, K. A., & Koenen, K. C. (2013). Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 188–200. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.013>
- Slopen, N., Loucks, E. B., Appleton, A. A., Kawachi, I., Kubzansky, L. D., Non, A. L., Buka, S., & Gilman, S. E. (2015). Early origins of inflammation: An examination of prenatal and childhood social adversity in a prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 403–413. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.016>
- Smallwood SA, Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet.* 2012;28(1):33-42. doi:10.1016/j.tig.2011.09.004
- Smith, C. L., Bolton, A., & Nguyen, G. (2010). Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Current genomics*, 11(6), 447–469.  
<https://doi.org/10.2174/138920210793176001>
- Smogorzewska, A., & de Lange, T. (2004). Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annual review of biochemistry*, 73, 177–208.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.071403.160049>

- Sousa, N., Madeira, M. D., & Paula-Barbosa, M. M. (1998). Effects of corticosterone treatment and rehabilitation on the hippocampal formation of neonatal and adult rats. An unbiased stereological study. *Brain research*, 794(2), 199–210. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00218-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00218-2)
- Stephens, M. A., & Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol research : current reviews*, 34(4), 468–483.
- Strahl, B. D., & Allis, C. D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403(6765), 41–45. <https://doi.org/10.1038/47412>
- Strüber, N., Strüber, D., & Roth, G. (2014). Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 38, 17–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.015>
- Su, Z., Xia, J., & Zhao, Z. (2011). Functional complementation between transcriptional methylation regulation and post-transcriptional microRNA regulation in the human genome. *BMC genomics*, 12 Suppl 5(Suppl 5), S15. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-S5-S15>
- Suderman, M., Borghol, N., Pappas, J. J., Pinto Pereira, S. M., Pembrey, M., Hertzman, C., Power, C., & Szyf, M. (2014). Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC medical genomics*, 7, 13. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-13>
- Suderman, M., McGowan, P. O., Sasaki, A., Huang, T. C., Hallett, M. T., Meaney, M. J., Turecki, G., & Szyf, M. (2012). Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl 2(Suppl 2), 17266–17272. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121260109>
- Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshima H, Tajima S. DNMT3L stimulates the DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. *J Biol Chem*. 2004;279(26):27816-27823. doi:10.1074/jbc.M400181200
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Sun, H., Damez-Werno, D. M., Scobie, K. N., Shao, N. Y., Dias, C., Rabkin, J., Koo, J. W., Korb, E., Bagot, R. C., Ahn, F. H., Cahill, M. E., Labonté, B., Mouzon, E., Heller, E. A., Cates, H., Golden, S. A., Gleason, K., Russo, S. J., Andrews, S., Neve, R., ... Nestler, E. J. (2015). ACF chromatin-remodeling complex mediates stress-induced depressive-like behavior. *Nature medicine*, 21(10), 1146–1153. <https://doi.org/10.1038/nm.3939>
- Suri, D., Veenit, V., Sarkar, A., Thiagarajan, D., Kumar, A., Nestler, E. J., Galande, S., & Vaidya, V. A. (2013). Early stress evokes age-dependent biphasic changes in

- hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition. *Biological psychiatry*, 73(7), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.023>
- Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajolet, M., Zhang, X., El Yacoubi, M., Vaugeois, J. M., Nomikos, G. G., & Greengard, P. (2006). Alterations in 5-HT<sub>1B</sub> receptor function by p11 in depression-like states. *Science (New York, N.Y.)*, 311(5757), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1117571>
- Swartz, J. R., Williamson, D. E., & Hariri, A. R. (2015). Developmental change in amygdala reactivity during adolescence: effects of family history of depression and stressful life events. *The American journal of psychiatry*, 172(3), 276–283. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020195>
- Szyf M. (2015). Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions. *Nature reviews. Drug discovery*, 14(7), 461–474. <https://doi.org/10.1038/nrd4580>
- Szyf, M., Tang, Y. Y., Hill, K. G., & Musci, R. (2016). The dynamic epigenome and its implications for behavioral interventions: a role for epigenetics to inform disorder prevention and health promotion. *Translational behavioral medicine*, 6(1), 55–62. <https://doi.org/10.1007/s13142-016-0387-7>
- Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*. 2009;324(5929):930-935. doi:10.1126/science.1170116
- Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R., Soulsby, B., McGorry, P. D., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Phillips, L. J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Archives of general psychiatry*, 66(4), 366–376. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.12>
- Takeshita K, Suetake I, Yamashita E, et al. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9055-9059. doi:10.1073/pnas.1019629108
- Tammen, S. A., Friso, S., & Choi, S. W. (2013). Epigenetics: the link between nature and nurture. *Molecular aspects of medicine*, 34(4), 753–764. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.018>
- Tanti, A., Kim, J. J., Wakid, M., Davoli, M. A., Turecki, G., & Mechawar, N. (2018). Child abuse associates with an imbalance of oligodendrocyte-lineage cells in ventromedial prefrontal white matter. *Molecular psychiatry*, 23(10), 2018–2028. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.231>
- Tapia-Ramírez, J., Eggen, B. J., Peral-Rubio, M. J., Toledo-Aral, J. J., & Mandel, G. (1997). A single zinc finger motif in the silencing factor REST represses the neural-specific type II sodium channel promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(4), 1177–1182. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1177>

- Teicher, M. H., Samson, J. A., Polcari, A., & McGreenery, C. E. (2006). Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *The American journal of psychiatry*, *163*(6), 993–1000. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.993>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Sheu, Y. S., Polcari, A., & McGreenery, C. E. (2010). Hurtful words: association of exposure to peer verbal abuse with elevated psychiatric symptom scores and corpus callosum abnormalities. *The American journal of psychiatry*, *167*(12), 1464–1471. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10010030>
- Terock, J., Hannemann, A., Janowitz, D., Freyberger, H. J., Felix, S. B., Dörr, M., Nauck, M., Völzke, H., & Grabe, H. J. (2019). Associations of trauma exposure and post-traumatic stress disorder with the activity of the renin-angiotensin-aldosterone-system in the general population. *Psychological medicine*, *49*(5), 843–851. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001496>
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., de Ruiter, M. B., van Balkom, A. J., Smit, J. H., & Veltman, D. J. (2010). Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(12), 1636–1644. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04754blu>
- Tjeertes, J. V., Miller, K. M., & Jackson, S. P. (2009). Screen for DNA-damage-responsive histone modifications identifies H3K9Ac and H3K56Ac in human cells. *The EMBO journal*, *28*(13), 1878–1889. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.119>
- Tomassi, S., & Tosato, S. (2017). Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *83*, 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.018>
- Toda, H., Boku, S., Nakagawa, S., Inoue, T., Kato, A., Takamura, N., Song, N., Nibuya, M., Koyama, T., & Kusumi, I. (2014). Maternal separation enhances conditioned fear and decreases the mRNA levels of the neurotensin receptor 1 gene with hypermethylation of this gene in the rat amygdala. *PloS one*, *9*(5), e97421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097421>
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., Millner, A., Galvan, A., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Thomas, K. M., Freed, P. J., Booma, E. S., Gunnar, M. R., Altemus, M., Aronson, J., & Casey, B. J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental science*, *13*(1), 46–61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x>
- Tsamou, M., Martens, D. S., Cox, B., Madhloum, N., Vrijens, K., & Nawrot, T. S. (2018). Sex-specific associations between telomere length and candidate miRNA expression in placenta. *Journal of translational medicine*, *16*(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1627-z>

- Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience*, 9(4), 519–525. <https://doi.org/10.1038/nn1659>
- Tsukada, Y., Fang, J., Erdjument-Bromage, H., Warren, M. E., Borchers, C. H., Tempst, P., & Zhang, Y. (2006). Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. *Nature*, 439(7078), 811–816. <https://doi.org/10.1038/nature04433>
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Funato, H., Hobara, T., Otsuki, K., Yamagata, H., McEwen, B. S., & Watanabe, Y. (2010). Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15007–15018. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1436-10.2010>
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobara, T., Suzuki, T., Miyata, N., & Watanabe, Y. (2011). Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69(2), 359–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.023>
- Uçok, A., & Bikmaz, S. (2007). The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116(5), 371–377. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01079.x>
- Urb, M., Anier, K., Matsalu, T., Aonurm-Helm, A., Tasa, G., Koppel, I., Zharkovsky, A., Timmusk, T., & Kalda, A. (2019). Glucocorticoid Receptor Stimulation Resulting from Early Life Stress Affects Expression of DNA Methyltransferases in Rat Prefrontal Cortex. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 68(1), 99–110. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01286-z>
- Vaiserman A. M. (2015). Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 244(3), 254–265. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24211>
- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bentall RP. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012 Jun;38(4):661-71. doi: 10.1093/schbul/sbs050. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22461484; PMCID: PMC3406538.
- Vega-Rivera, N. M., Ortiz-López, L., Gómez-Sánchez, A., Oikawa-Sala, J., Estrada-Camarena, E. M., & Ramírez-Rodríguez, G. B. (2016). The neurogenic effects of an enriched environment and its protection against the behavioral consequences of chronic mild stress persistent after enrichment cessation in six-month-old female Balb/C mice. *Behavioural brain research*, 301, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.12.028>

- Veland N, Lu Y, Hardikar S, et al. DNMT3L facilitates DNA methylation partly by maintaining DNMT3A stability in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(1):152-167. doi:10.1093/nar/gky947
- Volk, N., Pape, J. C., Engel, M., Zannas, A. S., Cattane, N., Cattaneo, A., Binder, E. B., & Chen, A. (2016). Amygdalar MicroRNA-15a Is Essential for Coping with Chronic Stress. *Cell reports*, 17(7), 1882–1891. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.038>
- Vreugdenhil, E., Verissimo, C. S., Mariman, R., Kamphorst, J. T., Barbosa, J. S., Zweers, T., Champagne, D. L., Schouten, T., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., & Fitzsimons, C. P. (2009). MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology*, 150(5), 2220–2228. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1335>
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., Brummer, M., Staib, L., Vermetten, E., Charney, D. S., Nemeroff, C. B., & Bremner, J. D. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *The American journal of psychiatry*, 159(12), 2072–2080. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2072>
- Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell.* 2011;43(6):904-914. doi:10.1016/j.molcel.2011.08.018
- Wang C, Shen J, Yang Z, et al. Structural basis for site-specific reading of unmodified R2 of histone H3 tail by UHRF1 PHD finger. *Cell Res.* 2011;21(9):1379-1382. doi:10.1038/cr.2011.123
- Wang, H., Wang, L., Erdjument-Bromage, H., Vidal, M., Tempst, P., Jones, R. S., & Zhang, Y. (2004). Role of histone H2A ubiquitination in Polycomb silencing. *Nature*, 431(7010), 873–878. <https://doi.org/10.1038/nature02985>
- Wang, Y., Wysocka, J., Sayegh, J., Lee, Y. H., Perlin, J. R., Leonelli, L., Sonbuchner, L. S., McDonald, C. H., Cook, R. G., Dou, Y., Roeder, R. G., Clarke, S., Stallcup, M. R., Allis, C. D., & Coonrod, S. A. (2004). Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination. *Science (New York, N. Y.)*, 306(5694), 279–283. <https://doi.org/10.1126/science.1101400>
- Wang, Z., Zang, C., Rosenfeld, J. A., Schones, D. E., Barski, A., Cuddapah, S., Cui, K., Roh, T. Y., Peng, W., Zhang, M. Q., & Zhao, K. (2008). Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nature genetics*, 40(7), 897–903. <https://doi.org/10.1038/ng.154>
- Watanabe D, Suetake I, Tada T, Tajima S. Stage- and cell-specific expression of Dnmt3a and Dnmt3b during embryogenesis. *Mech Dev.* 2002;118(1-2):187-190. doi:10.1016/s0925-4773(02)00242-3

- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>
- Weaver, I. C., D'Alessio, A. C., Brown, S. E., Hellstrom, I. C., Dymov, S., Sharma, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2007). The transcription factor nerve growth factor-inducible protein a mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(7), 1756–1768. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4164-06.2007>
- Whitehead, J., Pandey, G. K., & Kanduri, C. (2009). Regulation of the mammalian epigenome by long noncoding RNAs. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(9), 936–947. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.10.007>
- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 49–56. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.49>
- Wiersma, J. E., Hovens, J. G., van Oppen, P., Giltay, E. J., van Schaik, D. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2009). The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(7), 983–989. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04521>
- Wille, A., Amort, T., Singewald, N., Sartori, S. B., & Lusser, A. (2016). Dysregulation of select ATP-dependent chromatin remodeling factors in high trait anxiety. *Behavioural brain research*, 311, 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.036>
- Withers, A. C., Tarasoff, J. M., & Stewart, J. W. (2013). Is depression with atypical features associated with trauma history?. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(5), 500–506. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07870>
- Won, E., & Kim, Y. K. (2016). Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Current neuropharmacology*, 14(7), 665–673. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208113006>
- Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*. 2014;156(1-2):45-68. doi:10.1016/j.cell.2013.12.019
- Xie, L., Korkmaz, K. S., Braun, K., & Bock, J. (2013). Early life stress-induced histone acetylations correlate with activation of the synaptic plasticity genes Arc and Egr1 in the mouse hippocampus. *Journal of neurochemistry*, 125(3), 457–464. <https://doi.org/10.1111/jnc.12210>
- Xu, J., Wang, R., Liu, Y., Liu, D., Jiang, H., & Pan, F. (2017). FKBP5 and specific microRNAs via glucocorticoid receptor in the basolateral amygdala involved in the susceptibility to depressive disorder in early adolescent stressed rats. *Journal of psychiatric research*, 95, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.010>

- Yang, X. J., & Seto, E. (2007). HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene*, *26*(37), 5310–5318. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210599>
- Yang, B. Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American journal of preventive medicine*, *44*(2), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.012>
- Yang, Y., Cheng, Z., Tang, H., Jiao, H., Sun, X., Cui, Q., Luo, F., Pan, H., Ma, C., & Li, B. (2017). Neonatal Maternal Separation Impairs Prefrontal Cortical Myelination and Cognitive Functions in Rats Through Activation of Wnt Signaling. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *27*(5), 2871–2884. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw121>
- Yang, B. Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., Gelernter, J., & Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American journal of preventive medicine*, *44*(2), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.012>
- Yasuda, S., Liang, M. H., Marinova, Z., Yahyavi, A., & Chuang, D. M. (2009). The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Molecular psychiatry*, *14*(1), 51–59. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002099>
- Zeng Y, Chen T. DNA Methylation Reprogramming during Mammalian Development. *Genes (Basel)*. 2019;10(4):257. Published 2019 Mar 29. doi:10.3390/genes10040257
- Zhang L, Lu X, Lu J, et al. Thymine DNA glycosylase specifically recognizes 5-carboxylcytosine-modified DNA. *Nat Chem Biol*. 2012;8(4):328-330. Published 2012 Feb 12. doi:10.1038/nchembio.914
- Zhang, N., Lin, J. K., Chen, J., Liu, X. F., Liu, J. L., Luo, H. S., Li, Y. Q., & Cui, S. (2013). MicroRNA 375 mediates the signaling pathway of corticotropin-releasing factor (CRF) regulating pro-opiomelanocortin (POMC) expression by targeting mitogen-activated protein kinase 8. *The Journal of biological chemistry*, *288*(15), 10361–10373. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.425504>
- Zheng, Y., He, J., Guo, L., Yao, L., Zheng, X., Yang, Z., Xia, Y., Wu, X., Su, Y., Xu, N., & Chen, Y. (2019). Transcriptome Analysis on Maternal Separation Rats With Depression-Related Manifestations Ameliorated by Electroacupuncture. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 314. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00314>
- Zhou, Y., Lutz, P. E., Wang, Y. C., Ragoussis, J., & Turecki, G. (2018). Global long non-coding RNA expression in the rostral anterior cingulate cortex of depressed suicides. *Translational psychiatry*, *8*(1), 224. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0267-7>
- Zhu, J., Lowen, S. B., Anderson, C. M., Ohashi, K., Khan, A., & Teicher, M. H. (2019). Association of Prepubertal and Postpubertal Exposure to Childhood Maltreatment With

Adult Amygdala Function. *JAMA psychiatry*, 76(8), 843–853. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0931>

Zik, J., & Berkowitz, S. (2019). Early life stress: update on neurophysiologic effects and treatment. *Current opinion in psychiatry*, 32(6), 528–533. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000546>

# **ANNEXE 1 - QUESTIONNAIRE ETISR-SF (BREMNER ET AL.,**

**2000)**

## **Early Trauma Inventory Self Report-Short Form (ETISR-SF)**

Version original: J. Douglas Bremner, Emory University School of Medicine, Atlanta GA  
Traduction Française: Sabina Vaccarino Bremner (2009).  
Révision de la traduction Française: Alexandra Cyr (2014).

Nom du participant ou numéro d'identification: \_\_\_\_\_ Date de naissance: \_\_\_\_\_

Âge: \_\_\_\_\_ Date de passation: \_\_\_\_\_

### **Première partie : Traumatismes d'ordre général, avant l'âge de 18 ans**

- |     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| T1  | Avez-vous déjà été exposé(e) à un désastre naturel mettant votre vie en danger?   | OUI | NON |
| T2  | Avez-vous été impliqué(e) dans un accident grave?   | OUI | NON |
| T3  | Avez-vous déjà souffert d'une blessure ou d'une maladie grave?  | OUI | NON |
| T4  | Avez-vous déjà été confronté(e) au décès de l'un de vos parents ou de votre tuteur légal (i.e. la personne qui avait votre garde)?                          | OUI | NON |
| T5  | Avez-vous vécu la séparation ou le divorce de vos parents?  | OUI | NON |
| T6  | Avez-vous été confronté(e) au décès ou à la maladie grave d'un frère ou d'une sœur?   | OUI | NON |
| T7  | Avez-vous déjà été confronté(e) au décès d'un ami?  | OUI | NON |
| T8  | Avez-vous déjà été témoin de violence envers quelqu'un, incluant les membres de votre famille?  | OUI | NON |
| T9  | Est-ce que quelqu'un dans votre famille a déjà souffert d'une maladie mentale ou psychiatrique ou de dépression?  | OUI | NON |
| T10 | Est-ce que vos parents ou votre tuteur légal (i.e. la personne qui avait votre garde) avaient un problème d'alcoolisme, d'abus de médicaments ou de drogue? | OUI | NON |
| T11 | Avez-vous déjà été témoin du meurtre de quelqu'un?  | OUI | NON |

### **Deuxième partie : Mauvais traitements physiques, avant l'âge de 18 ans**

- |    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| P1 | Avez-vous déjà été giflé(e) au visage?  | OUI | NON |
| P2 | Avez-vous déjà été brûlé(e) avec de l'eau chaude, une cigarette ou quelque chose d'autre? | OUI | NON |
| P3 | Avez-vous déjà reçu un coup de poing ou un coup de pied?                                  | OUI | NON |
| P4 | Avez-vous déjà été frappé(e) avec un objet que l'on vous a lancé?                         | OUI | NON |
| P5 | Avez-vous déjà été poussé(e) ou bousculé(e)?  | OUI | NON |

**Troisième partie : Maltraitance psychologique, avant l'âge de 18 ans**

- |    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| E1 | Étiez-vous souvent humilié(e) ou ridiculisé(e)?   | OUI | NON |
| E2 | Étiez-vous souvent ignoré(e) ou vous a-t-on souvent fait sentir que vous ne comptiez pas?   | OUI | NON |
| E3 | Vous disait-on souvent que vous étiez bon(ne) à rien?   | OUI | NON |
| E4 | La plupart du temps, étiez-vous traité(e) avec froideur, indifférence ou d'une manière vous faisant sentir que vous n'étiez pas aimé(e)?    | OUI | NON |
| E5 | Vos parents ou vos tuteurs légaux (i.e. les personnes qui avaient votre garde) échouaient-ils souvent à vous comprendre vous ou vos besoins | OUI | NON |

**Quatrième partie : Abus Sexuels, avant l'âge de 18 ans**

- |    |  |     |     |
|----|--|-----|-----|
| S1 | Avez-vous déjà été touché(e) sur une partie intime ou privée de votre corps (p.ex. seins, cuisses, parties génitales) d'une manière qui vous a surpris(e) ou fait sentir mal à l'aise? | OUI | NON |
| S2 | Est-ce que quelqu'un a déjà frotté ses parties génitales contre vous?  | OUI | NON |
| S3 | Avez-vous déjà été forcé(e) ou contraint(e) de toucher à des parties intimes ou privées du corps d'une autre personne?   | OUI | NON |
| S4 | Est-ce que quelqu'un a déjà eu des rapports sexuels génitaux avec vous contre votre volonté?   | OUI | NON |
| S5 | Avez-vous déjà été forcé(e) ou contraint(e) d'exécuter un rapport oral (i.e. fellation ou un cunnilingus) sur une autre personne contre votre volonté?                                 | OUI | NON |
| S6 | Avez-vous déjà été forcé(e) ou contraint(e) d'embrasser quelqu'un de façon sexuelle plutôt qu'affectueuse?   | OUI | NON |

Si vous avez répondu « OUI » pour l'un des événements ci-dessus, répondez aux questions suivantes en pensant à l'événement qui a eu le plus d'impact sur votre vie. En répondant, considérez comment vous vous sentiez au moment de l'événement.

- |    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| 1. | Avez-vous senti des émotions de peur intense, d'horreur ou d'impuissance?                                   | OUI | NON |
| 2. | Vous êtes-vous senti(e) comme si vous étiez à en dehors de votre corps ou comme si vous étiez dans un rêve? | OUI | NON |

## ANNEXE 2 - QUESTIONNAIRE CECA

CECA-Q

ID:

### **FAMILY RELATIONSHIPS IN CHILDHOOD**

CECA-Q

This questionnaire concerns aspects of childhood. We are equally interested in people with TYPICAL OR ATYPICAL experience.

We would be very grateful if you could fill in all of the following questions about yourself.

Your gender:  
(Please circle)      MALE/ FEMALE

Your current age:.....

Today's date:.....  
DD/MM/YY

©Bifulco, 2014 Middlesex University

**1A. WHO BROUGHT YOU UP BEFORE AGE 17?**

List the the **PARENT FIGURES** who brought you up in childhood for at least a year or longer. Circle any of those that apply:

Mother figure(s)	Father figure(s)
0. Birth mother	1. Birth father
1. Stepmother	2. Stepfather
2. Female relative.....	3. Male Relative
3. Family friend (incl godparent)	4. Family friend
4. Foster mother	5. Foster father
5. Adoptive mother	6. Adoptive father
6. Other.....	7. Other.....

**1B. Were you ever in a children's home or institution prior to age 17? YES/NO**

(Please circle) If yes:

What was the total length of time in the children's home? \_\_\_\_\_ years

(Loss)

<b>1C LOSS OF PARENT BEFORE AGE 17</b>	<b>MOTHER</b>	<b>FATHER</b>
Did either parent die before you were age 17?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
IF YES: What age were you?	<b>AGE.....</b>	<b>AGE.....</b>
Have you ever been separated from your parent for one year or more before age 17?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
<b>IF SEPARATED:</b>	<b>MOTHER</b>	<b>FATHER</b>
At what age were you first separated?	<b>AGE.....</b>	<b>AGE.....</b>
How long was this separation?	..... <b>YEARS</b>	..... <b>YEARS</b>
What was the reason for separation? (please circle)	1. Illness 2. Work 3. Divorce/ separation 4. Never knew parent 5. Abandoned 6. Other reason	1. Illness 2. Work 3. Divorce/ separation 4. Never knew parent 5. Abandoned 6. Other reason

Please describe your experience.....

**2. AS YOU REMEMBER YOUR MOTHER FIGURE IN YOUR FIRST 17 YEARS:**

Please circle the appropriate number. If you more than one mother figure, choose the one you were with longest, or the one you found most difficult to live with.

**WHICH MOTHER FIGURE ARE YOU DESCRIBING BELOW?**

1. Birth mother
2. Step-mother/father's live-in partner
3. Other relative e.g. aunty, grandmother
4. Other non-relative e.g. foster mother, godmother
5. Other (describe).....

<i>(Neg/Ant)</i>		<b>YES DEFINITELY</b>		<b>UNSURE</b>	<b>NO NOT AT ALL</b>	
1.	She was very difficult to please.....	5	4	3	2	1
2.	She was concerned about my worries.....	5	4	3	2	1
3.	She was interested in how I did at school.	5	4	3	2	1
4.	She made me feel unwanted.....	5	4	3	2	1
5.	She tried to make me feel better when I was upset.....	5	4	3	2	1
6.	She was very critical of me.....	5	4	3	2	1
7.	She would leave me unsupervised before I was 10 years old.....	5	4	3	2	1
8.	She would usually have time to talk to me	5	4	3	2	1
9.	At times she made me feel I was a nuisance	5	4	3	2	1
10.	She often picked on me unfairly.....	5	4	3	2	1
11.	She was there if I needed her.....	5	4	3	2	1
12.	She was interested in who my friends were	5	4	3	2	1
13.	She was concerned about my whereabouts..	5	4	3	2	1
14.	She cared for me when I was ill.....	5	4	3	2	1
15.	She neglected my basic needs (e.g. food and clothes) .....	5	4	3	2	1
16.	She did not like me as much as my brothers and sisters..... (Leave blank if no siblings)	5	4	3	2	1

Do you want to add anything else about your mother?.....

### 3. AS YOU REMEMBER YOUR FATHER FIGURE IN YOUR FIRST 17 YEARS

Please circle the appropriate number. If you had more than one father figure, choose the one you were with longest, or the one you found the most difficult to live with. If you had no father in the household then leave out this section.

#### WHICH FATHER FIGURE ARE YOU DESCRIBING BELOW?

1. Birth father
2. Step-father/ mother's live-in partner
3. Other relative e.g. uncle, grandfather
4. Other non-relative e.g. foster father, adoptive father
5. Other (describe).....

(Neg/Ant)	YES			NO	
	DEFINITELY	UNSURE		NOT AT ALL	
1. He was very difficult to please.....	5	4	3	2	1
2. He was concerned about my worries.....	5	4	3	2	1
3. He was interested in how I did at school..	5	4	3	2	1
4. He made me feel unwanted.....	5	4	3	2	1
5. He tried to make me feel better when I was upset.....	5	4	3	2	1
6. He was very critical of me.....	5	4	3	2	1
7. He would leave me unsupervised before I was 10 years old.....	5	4	3	2	1
8. He would usually have time to talk to me	5	4	3	2	1
9. At times he made me feel I was a nuisance	5	4	3	2	1
10. He often picked on me unfairly.....	5	4	3	2	1
11. He was there if I needed him.....	5	4	3	2	1
12. He was interested in who my friends were	5	4	3	2	1
13. He was concerned about my whereabouts..	5	4	3	2	1
14. He cared for me when I was ill.....	5	4	3	2	1
15. He neglected my basic needs (e.g. food and clothes) .....	5	4	3	2	1
16. He did not like me as much as my brothers and sisters..... (Leave blank if no siblings)	5	4	3	2	1

Do you want to add anything about your father?.....

**4. CLOSE RELATIONSHIPS IN CHILDHOOD**

(Please circle as appropriate)

(SUPP)

When you were a child or teenager, were there any **ADULTS** you could go to with your problems or to discuss your feelings? **YES/ NO**

**IF YES:** Who was that?

(Circle more than one if relevant)

1. Mother/ mother figure
2. Father/ father figure
3. Other relative
4. Family friend
5. Teacher, vicar, etc
6. Other (describe).....

Do you want to note anything about the relationship(s)?.....

Were there other **CHILDREN/TEENAGERS** your age that you could discuss your problems and feelings with? **YES/NO**

**IF YES:** Who was that?

(Circle more than one if relevant)

1. Sister
2. Brother
3. Other relative
4. Close friend
5. Other less close friend(s)
6. Other person (describe).....

Do you want to note anything about the relationship(s)?.....

Who would you describe as the **TWO CLOSEST** people to you as a child/teenager?

(Circle up to two)

1. Mother/ mother figure
2. Father/ father figure
3. Sister or brother
4. Other relative
5. Family friend (adult)
6. Friend your age
7. Other (describe).....

Do you want to note anything about the relationship(s)?.....

**5. PHYSICAL PUNISHMENT BEFORE AGE 17 BY PARENT FIGURE OR OTHER HOUSEHOLD MEMBER**

*(Phyab)*

When you were a child or teenager were you ever hit repeatedly with an implement (such as a belt or stick) or punched, kicked or burnt by someone in the household?  
**YES/ NO**

**IF NO THEN SKIP TO 6 OVERLEAF:**

<b>IF 'YES'</b>	<b>MOTHER FIGURE</b>	<b>FATHER FIGURE</b>
How old were you when it began?	<b>AGE.....</b>	<b>AGE.....</b>
Did the hitting happen on more than one occasion?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
How were you hit?	<b>1.Belt or stick 2.Punched/kicked 3.Hit with hand 4.Other</b>	<b>1.Belt or stick 2.Punched/kicked 3.Hit with hand 4.Other</b>
Were you ever injured e.g. bruises, black eyes, broken limbs?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Was this person so angry they seemed out of control?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>

Can you describe these experiences?.....

Did you experience this from anyone else in the household? **YES/ NO**

IF YES: DESCRIBE BELOW

**6. UNWANTED SEXUAL EXPERIENCES BEFORE AGE 17**

(Please circle as appropriate)

When you were a child or teenager did you ever have any unwanted sexual experiences? **YES/ NO/ UNSURE**

Did anyone force you or persuade you have sexual intercourse against your wishes before age 17? **YES/ NO/ UNSURE**

Can you think of any upsetting sexual experiences before age 17 with a related adult or someone in authority e.g.teacher? **YES/ NO/ UNSURE**

**IF NONE THEN SKIP TO END.****IF 'YES' OR 'UNSURE' TO ABOVE THEN COMPLETE THE FOLLOWING:***(Sxab)*

	<b>FIRST EXPERIENCE</b>	<b>OTHER EXPERIENCE</b>
How old were you when it began?	<b>AGE</b> .....	<b>AGE</b> .....
Was the other person someone you knew?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Was the other person a relative?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Did the other person live in your household?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Did this person do it to you on more than one occasion?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Did it involve touching private parts of your body?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Did it involve touching private parts of the other persons body?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>
Did it involve sexual intercourse?	<b>YES/ NO</b>	<b>YES/ NO</b>

Can you describe these experiences?.....

THANK YOU!

Thank you for your help with this questionnaire. We realise that it is difficult to give a true picture of your true childhood experience in a questionnaire, so if you have any comments you would like to add, please write them below.

Your response will be treated in the strictest confidence.

Any other comments:



## **ANNEXE 3 – QUESTIONNAIRE CTQ (BERNSTEIN ET FINK,**

**1998)**

### **Le questionnaire des traumatismes de l'enfance**

#### **PARTIE 1**

«Childhood Trauma Questionnaire » Bernstein & Fink, 1998

Traduit par

Carl Lacharité, Renèle Desaulniers et Diane St-Laurent, GREDEF, UQTR, 2002

*Les énoncés suivants concernent vos expériences vécues lors de votre enfance et de votre adolescence. Elles sont toutes de nature personnelle, intime, essayez d'y répondre le plus honnêtement possible. Pour chaque énoncé, cochez le choix de réponse qui décrit le mieux comment vous vous sentez. Si vous choisissez de changer votre réponse, mettre un X et encercler votre nouveau choix.*

<b>Quand j'étais jeune :</b>	<b>Jamais vrai</b>	<b>Raremen t vrai</b>	<b>Quelque s fois vrai</b>	<b>Souvent vrai</b>	<b>Très souvent vrai</b>
1. Je n'avais pas suffisamment à manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je savais qu'il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Des membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseux(se) », « laid(e) » ou d'autres noms semblables.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mes parents étaient trop saouls ou trop « gelés » pour prendre soin de la famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Il y avait quelqu'un dans ma famille qui m'aidait à sentir que j'étais important ou spécial.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je devais porter des vêtements sales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Je me sentais aimé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je pensais que mes parents souhaitaient que je ne sois jamais né(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. J'ai été frappé(e) tellement fort par un membre de la famille que j'ai dû voir un médecin ou aller à l'hôpital.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Il n'y avait rien que je voulais changer concernant ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Des membres de ma famille me frappaient si fort que cela laissait des bleus ou des marques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'étais puni(e) avec une ceinture, une planche, une corde ou un autre objet dur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Les membres de ma famille prenaient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- soin les uns des autres.
14. Des membres de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.
  15. Je pense que j'étais abusé(e) physiquement.
  16. J'avais une enfance parfaite.
  17. J'étais frappé(e) ou battu(e) si fort que cela a été remarqué par une personne comme un professeur, un voisin ou un médecin.
  18. Je sentais que quelqu'un dans la famille me haïssait.
  19. Les membres de ma famille se sentaient proches les uns des autres.
  20. Quelqu'un a tenté de me toucher de manière sexuelle ou a essayé me forcer à le toucher ainsi.
  21. Quelqu'un m'a menacé(e) de me faire mal ou de raconter des mensonges sur moi si je ne faisais pas d'activités sexuelles avec lui ou avec elle.
  22. J'avais la meilleure famille du monde.
  23. Quelqu'un a tenté de me faire faire ou de me faire regarder des activités sexuelles.
  24. Quelqu'un m'a abusé(e) sexuellement.
  25. Je crois que j'ai été abusé(e) psychologiquement.
  26. Il y avait quelqu'un pour m'amener chez le médecin si j'en avais besoin.
  27. Je crois que j'ai été abusé(e) sexuellement.
  28. Ma famille était une source de courage et de soutien.

## Le questionnaire des traumatismes de l'enfance

### PARTIE 2

«Childhood Trauma Questionnaire » Bernstein & Fink, 1998

Traduit et adapté par

Carl Lacharité, Renèle Desaulniers, et Diane St-Laurent, GREDEF, UQTR, 2002

*Maintenant, nous allons reprendre certains items. Il s'agit cette fois d'indiquer si vous avez été témoin de ces événements durant votre enfance et votre adolescence. Pour chaque énoncé, cochez le choix qui décrit le mieux ce dont vous avez été témoin dans votre famille.*

Quand j'étais jeune :	Jamais vrai	Rareme nt vrai	Quelque s fois vrai	Souvent vrai	Très souvent vrai
3. Un ou des membres de ma famille traitaient une personne de ma famille de « stupide », « paresseux(se) », « laid(e) » ou d'autres noms semblables.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Une personne de ma famille a été frappé(e) tellement fort par un ou d'autres membres de ma famille qu'elle a dû voir un médecin ou aller à l'hôpital.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Une ou des personnes de ma famille frappaient un autre membre de ma famille si fort que cela laissait des bleus ou des marques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Une personne de ma famille était puni(e) avec une ceinture, une planche, une corde ou un autre objet dur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Des personnes de ma famille disaient à un autre membre de ma famille des choses blessantes ou insultantes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je pense qu'un membre de ma famille a été abusé physiquement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Un membre de ma famille a été frappé ou battu si fort que cela a été remarqué par une personne comme un professeur, un voisin ou un médecin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Quelqu'un a tenté de toucher un membre de ma famille de manière sexuelle ou a essayé de le/la forcer à le/la toucher ainsi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Quelqu'un a menacé un membre de ma famille de lui faire mal ou de raconter des mensonges sur lui/elle si il/elle ne faisait pas d'activités sexuelles avec lui/elle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Quelqu'un a tenté de faire faire ou de faire regarder des activités sexuelles à un membre de ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Quelqu'un a abusé sexuellement d'un membre de ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je crois qu'un membre de ma famille a été abusé psychologiquement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je crois qu'un membre de ma famille a été abusé sexuellement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **ANNEXE 4 – SCORE ACE**

### **Les expériences traumatiques de l'enfance - Calcul de votre « ACE score »**

*Adverse Childhood Experiences*

Les "ACE studies" sont une série d'études américaines (la première publication date de 1998, par Felitti et al.) traitant des effets des maltraitances infantiles sur l'état de santé et la qualité de vie à l'âge adulte. (Pour en savoir plus : <http://www.cestudy.org/>) Deux remarques : d'une part, les résultats présentés à la fin de ce document concernent une population américaine et ne peuvent donc qu'être extrapolés à la population française. D'autre part, ils ne font pas figure de prédictions mais révèlent seulement une prévalence statistique (les maladies ou comportements décrits peuvent se produire ou non).

#### **Pendant vos 18 premières années :**

- 1.** Est-ce qu'un parent ou un autre adulte du ménage vous a souvent ou très souvent :

Insulté, rabaissé, humilié, crié dessus

**Ou** a agi d'une manière qui vous a fait craindre que vous puissiez être blessé physiquement ?

---

- 2.** Est-ce qu'un parent ou un autre adulte du ménage vous a souvent ou très souvent :

Poussé, empoigné, giflé ou jeté quelque chose dessus ?

**Ou** bien frappé si fort que vous en aviez des marques ou des blessures ?

---

- 3.** Est-ce qu'un adulte ou une personne d'au moins 5 ans votre aînée vous a :

Touché ou caressé ou fais toucher leur corps de manière sexuelle ?

**Ou** tenté ou obtenu un rapport sexuel (oral, anal ou vaginal) ?

---

- 4.** Avez-vous souvent ou très souvent eu l'impression que :

Personne dans votre famille ne vous aimait ou pensait que vous étiez importante ou spéciale ?

**Ou** les membres de votre famille ne faisaient pas attention les uns aux autres, ne se sentaient pas proches les uns des autres, ou ne se soutenaient pas mutuellement ?

---

**5.** Avez-vous souvent ou très souvent eu l'impression que :

Vous n'avez pas eu assez à manger, avez dû porter des vêtements sales, et n'aviez personne pour vous protéger ?

**Ou** vos parents étaient trop ivres ou trop drogués pour prendre soin de vous ou vous emmener chez le médecin si vous en aviez besoin ?

---

**6.** Vos parents se sont-ils séparés ou ont-ils divorcé ?

---

**7.** Est-ce que votre mère ou votre belle-mère :

a été souvent ou très souvent poussée, empoignée, giflée, ou reçu des objets jetés sur elle ?

**Ou** parfois, souvent, ou très souvent reçu des coups de pied, été mordue, frappée avec le poing ou un objet contondant ?

**Ou** frappé à plusieurs reprises au moins quelques minutes ou menacée avec un pistolet ou un couteau ?

---

**8.** Avez-vous vécu avec quelqu'un qui était alcoolique ou toxicomane ?

---

**9.** Est-ce qu'un membre du ménage a souffert de dépression ou de maladie mentale ?

**Ou** est-ce qu'un membre du ménage a tenté de se suicider ?

---

**10.** Est-ce qu'un membre du ménage est allé en prison ?

---

*Additionnez les cases cochées : vous obtenez votre score ACE.*

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

**THÈSE SOUTENUE PAR : SEMETTE Jean**

**TITRE :**

**EPIGENETIQUE, MALTRAITANCES INFANTILES ET PATHOLOGIES MENTALES –  
MECANISMES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

**CONCLUSION :**

Les avancées dans le domaine de l'épigénétique ont permis d'ouvrir de nouvelles voies de compréhension de l'impact de l'environnement précoce sur l'expression des gènes. Les événements de stress précoces, tels que les maltraitements ou négligences durant l'enfance, influencent la programmation épigénétique, ce qui peut altérer durablement certains processus physiologiques comme la régulation de la réponse au stress et constituer ainsi le lit de pathologies mentales.

Différents mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, la modification post-traductionnelle des histones ou l'action des ARN non codants, sous l'influence de l'environnement, interviennent dans la régulation de l'expression des gènes, et contribuent aux diverses expressions phénotypiques cellulaires et comportementales.

Ces dernières années, différentes études ont montré que certains traitements psychotropes jouent un rôle au niveau épigénétique, ce qui pourrait permettre d'expliquer certains effets de ces traitements.

Les avancées dans la compréhension de ces mécanismes épigénétiques et leurs implications dans diverses pathologies psychiatriques ouvre une voie pour de potentielles nouvelles approches thérapeutiques telles que les inhibiteurs de l'enzyme histone déacétylase.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

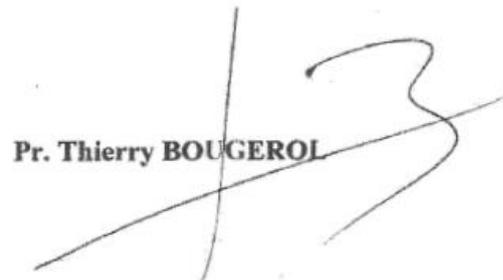
**Grenoble, le : 29/11/2020**

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**  
Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Thierry BOUGEROL**