

3

Facteurs de risque périnataux

Le fait que des facteurs de risque périnataux puissent avoir un impact délétère sur le développement psychique est suspecté depuis le XIX^e siècle, sans toutefois faire réellement l'objet d'études systématisées. Depuis une quinzaine d'années, les études épidémiologiques évaluant l'existence d'associations entre facteurs de risque périnataux et survenue ultérieure d'un trouble psychiatrique se sont multipliées. Différents facteurs de risque périnataux susceptibles d'augmenter la vulnérabilité pour la survenue ultérieure de troubles psychiatriques ont ainsi été identifiés. Nous nous proposons de passer en revue les résultats des études s'intéressant à ces différents facteurs de risque et leurs limites méthodologiques.

Saison et lieu de naissance

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence de différents troubles psychiatriques varie en fonction de la saison ou du lieu de naissance.

Schizophrénie

De nombreuses enquêtes ont été conduites à travers le monde pour étudier la relation entre schizophrénie, saison et lieu de naissance.

Excès de naissances hivernales

Des dizaines d'études portant sur des dizaines de milliers de patients ont confirmé l'existence d'une variation saisonnière des naissances chez les schizophrènes, avec un excès de 10 % à 15 % de naissances hivernales (Bradbury et Miller, 1985 ; d'Amato et Verdoux, 1995 ; Torrey et coll., 1997a). La période hivernale au cours de laquelle cet excès est mis en évidence est relativement variable d'une étude à l'autre, mais est généralement comprise entre les mois de décembre et d'avril. Des études conduites dans l'hémisphère sud ont également montré, avec toutefois une moindre reproductibilité, l'existence d'un excès (moins marqué que dans l'hémisphère nord) de naissances pendant la période hivernale, correspondant donc dans ce cas au deuxième trimestre de l'année civile (McGrath et Welham, 1999). Il n'a pas été mis en

évidence de relation reproductible entre naissance hivernale et âge de début des troubles (Torrey et coll., 1997a).

Il a été suggéré que ces variations saisonnières des naissances étaient artificielles, et étaient liées à l'effet dit « âge d'incidence ». Selon Lewis (1989), qui a été le plus ardent défenseur de l'hypothèse artificielle, la mise en évidence d'un excès de naissances hivernales est liée au fait que la schizophrénie est une pathologie dont l'incidence croît avec l'âge. Si l'on collecte à un moment donné les dates de naissance de patients schizophrènes, les patients nés en janvier sont donc plus nombreux que ceux nés en décembre du simple fait que les premiers sont plus âgés que les seconds. Cet artefact permettrait de rendre compte selon Lewis du fait que les variations saisonnières des naissances sont plus marquées dans des cohortes de schizophrènes jeunes. Il est toutefois actuellement admis que, si l'effet « âge d'incidence » peut contribuer à accentuer les différences entre les distributions saisonnières des naissances des sujets schizophrènes par rapport aux sujets de la population générale, ces différences ne peuvent être réduites à un artefact. L'effet « âge d'incidence » peut être aisément contrôlé par une technique simple, dite « test de déplacement », qui consiste à déplacer le début de l'année civile de janvier à juillet. Les études ayant appliqué cette technique ont confirmé l'existence d'un excès de naissances hivernales chez les schizophrènes (Torrey et coll., 1997a).

Variations saisonnières des naissances et densité de population

Plusieurs études ont rapporté l'existence d'une association entre naissance hivernale et densité de population dans le lieu de naissance. La première étude a été conduite au Danemark (Machón et coll., 1983), sur une cohorte de 207 enfants à haut risque génétique pour la schizophrénie (au moins un des parents schizophrène) et de 104 enfants à faible risque (pas d'antécédents familiaux de schizophrénie). Près d'un quart (23 %) des enfants de parents schizophrènes nés à Copenhague en hiver ont développé une schizophrénie, contre 8 % si la naissance a eu lieu lors d'une autre période. Pour les enfants à risque nés à la campagne, 6 % des enfants nés en dehors de la période hivernale sont devenus schizophrènes, et aucun des 16 enfants nés en hiver. Ce taux est de 9 % pour l'ensemble des enfants à haut risque, quel que soit le lieu de naissance et la saison de naissance, et de 1 % des enfants n'ayant pas d'antécédents familiaux de schizophrénie. Cette première étude avait pour limite principale de porter sur une population très spécifique de schizophrènes, la majorité des patients n'ayant pas d'antécédents familiaux. L'extrapolation de ces résultats à des schizophrènes indemnes de vulnérabilité génétique était donc difficile, et ce d'autant que les effectifs étaient faibles.

D'autres études européennes portant sur des groupes moins sélectionnés ont obtenu des résultats comparables. L'association entre saison et lieu de naissance a été explorée chez 6 553 patients schizophrènes nés en Angleterre et au Pays de Galles, et 18 305 sujets témoins présentant des troubles psychiatriques non psychotiques (Takei et coll., 1992). Un diagnostic de schizophrénie est

plus fréquent (+ 14 %) chez les sujets nés dans les zones urbaines. Lorsque la saison de naissance est prise en considération, seuls les sujets nés en hiver dans les agglomérations urbaines sont plus fréquemment (+ 23 %) schizophrènes que les sujets nés en zone rurale. En revanche, l'association entre schizophrénie et naissance en zone urbaine disparaît pour les sujets nés en été. Une étude conduite en Irlande a montré que les sujets schizophrènes (n = 3 253) nés dans les grandes villes irlandaises étaient plus susceptibles (+ 13 %) d'être nés en hiver que les sujets de la population générale irlandaise nés dans la même zone géographique, alors que la distribution saisonnière des naissances est similaire chez les schizophrènes et les sujets de la population générale nés dans les zones rurales (O'Callaghan et coll., 1995). Une étude portant sur les données collectées sur 4 139 patients schizophrènes auprès des secteurs de psychiatrie adulte de France métropolitaine a mis en évidence un excès de 24 % de naissances hivernales dans les départements à forte densité de population par rapport aux départements à faible densité de population (Verdoux et coll., 1997a).

L'association entre lieu et saison de naissance est considérée comme un argument indirect en faveur du fait que l'exposition pendant la gestation à des agents infectieux pourrait être un facteur de risque pour les schizophrénies, du fait de la plus grande contagiosité des maladies infectieuses dans les zones où la densité de population est élevée (Machón et coll., 1983 ; Takei et coll., 1992 ; Torrey et coll., 1997b). Il ne peut toutefois être exclu que l'association entre naissance hivernale et densité urbaine ne soit pas liée à d'autres facteurs saisonniers, tels des facteurs toxiques, nutritionnels ou climatiques.

Naissance en zone urbaine

La mise en évidence d'une association entre variations saisonnières des naissances et densité de population permet de reconsidérer sous un nouvel angle les liens entre schizophrénie et zones urbaines. Le fait que la prévalence des schizophrénies soit plus élevée dans les villes que dans les zones rurales est une donnée épidémiologique classique (Freeman, 1994). Cette association était traditionnellement interprétée en termes sociologiques. L'hypothèse traditionnelle est celle dite du « *geographical drift* » ou « *social drift* », selon laquelle les schizophrènes viennent vivre dans les quartiers pauvres des centres-ville, du fait de la dégradation des capacités d'insertion socio-professionnelles secondaires à leur trouble. Une hypothèse inverse est celle dite du « résidu social », selon laquelle les sujets ayant un niveau socio-économique élevé quittent les centres-ville, où ne résident plus que les sujets socialement défavorisés (parmi lesquels sont inclus les schizophrènes). Selon ces deux hypothèses, l'excès de résidence urbaine est donc une conséquence du trouble. Les études épidémiologiques qui ont exploré ces hypothèses migratoires n'ont guère été concluantes (Torrey et coll., 1997b).

Une étude conduite en Suède (Lewis et coll., 1992) a marqué un tournant dans l'étude des relations entre zone urbaine et schizophrénie, en montrant

que l'incidence de la schizophrénie était 1,65 fois supérieure chez les hommes ayant passé leur enfance en ville par rapport à ceux élevés à la campagne (les auteurs ont utilisé comme données celles fournies par un questionnaire rempli au moment du service militaire, l'étude ne porte donc que sur les sujets de sexe masculin). L'association est atténuée, mais reste significative après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, tels que les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, les caractéristiques socio-économiques familiales, ou la consommation de toxiques. De plus, une relation dose-réponse est mise en évidence entre incidence de la schizophrénie et taille de la ville dans laquelle le sujet a été élevé, l'incidence étant d'autant plus élevée que la ville est de grande taille. Les auteurs n'ont toutefois pas différencié « résidence en ville pendant l'enfance » et « lieu de naissance », ne permettant donc pas de déterminer l'existence d'une période à risque spécifique.

Cette distinction a été étudiée dans une étude néerlandaise (Marcelis et coll., 1999), qui a investigué les relations entre schizophrénie et « naissance » *versus* « résidence urbaine » au moment de la première hospitalisation. Le risque de schizophrénie est augmenté spécifiquement chez les sujets nés dans la zone la plus densément peuplée (RR = 2,05 pour les sujets nés dans cette zone et résidant dans des zones moins peuplées au début de l'âge adulte ; RR = 1,96 pour les sujets nés et résidant dans la zone urbaine). Il n'existe pas d'augmentation de risque chez les sujets nés dans des zones non urbaines, quel que soit leur lieu de résidence au début de l'âge adulte. Une étude conduite sur cette même population a montré que l'association entre naissance urbaine et schizophrénie était plus marquée chez les sujets dont la maladie débutait avant 21 ans (Marcelis et coll., 1998).

Une étude conduite à partir du registre de patients danois (Mortensen et coll., 1999) a également montré que les sujets nés dans la zone à plus haute densité urbaine (Copenhague) avaient un risque multiplié par 2,4 de développer une schizophrénie par rapport à ceux nés dans les zones les moins densément peuplées. Le risque est également augmenté chez les sujets nés pendant la période hivernale. Cette étude ne met toutefois pas en évidence d'interaction entre naissance urbaine et naissance hivernale. La fraction étiologique (c'est-à-dire le pourcentage de cas attribuables à un facteur de risque dans la population générale) pour le lieu de naissance seul est de 34,6 %, et de 41,4 % pour le lieu et la saison de naissance combinés.

Troubles de l'humeur

Une vingtaine d'études ont recherché les relations entre saison de naissance et trouble de l'humeur (Torrey et coll., 1997a), incluant au total plus de 80 000 sujets avec un diagnostic de maladie maniaco-dépressive (dont certains seraient diagnostiqués comme souffrant de dépression majeure selon les nosographies actuelles) ou de trouble bipolaire. Les résultats sont moins consistants que ceux obtenus dans la schizophrénie. La plupart des études

concluent toutefois à un excès de naissances hivernales-printanières, généralement plus modeste (< 10 %) que celui mis en évidence dans la schizophrénie.

Autisme et psychoses infantiles

Les 9 études publiées portent sur des effectifs modestes (Torrey et coll., 1997a ; Landau et coll., 1999). Aucune de ces études n'est fondée sur la population, les cas ont été recrutés soit par le biais d'associations d'autistes, soit dans des échantillons cliniques uni- ou multicentriques. Le résultat le plus reproductible (7 études) est un excès de naissances au printemps et/ou en été par rapport aux sujets de la population générale, avec un pic en mars dans 3 études, et un deuxième pic en août dans 2 études. Une étude conduite sur un échantillon français de 208 enfants présentant des troubles psychotiques a mis en évidence un excès de naissances en décembre (Fombonne, 1989). Une seule étude conclut à l'absence de variations saisonnières des naissances dans l'autisme, il s'agit aussi de la seule étude prenant comme groupe de comparaison des sujets présentant un retard mental (Landau et coll., 1999).

Troubles des conduites alimentaires

Deux études récentes (Nielsen, 1992 ; Rezaul et coll., 1996) ont mis en évidence un excès de naissances printanières chez les sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires, plus particulièrement marqué dans l'étude danoise chez les patientes souffrant d'anorexie mentale à début précoce (avant 15 ans) (Nielsen, 1992).

Implications étiopathogéniques

Plusieurs hypothèses suggérant l'implication de facteurs saisonniers ont été proposées : exposition à des agents infectieux saisonniers ; carences nutritionnelles saisonnières pendant la grossesse ; exposition du fœtus ou du nouveau-né à des agents toxiques ou chimiques dont la concentration varie en fonction des saisons ; facteurs thermiques ; influence de la photopériode ; facteurs hormonaux saisonniers ; voire résistance accrue des futurs schizophrènes au froid ou aux infections, entraînant un taux de survie plus important que dans la population générale (d'Amato et Verdoux, 1995 ; Torrey et coll., 1997a). Aucune de ces hypothèses n'a pu être définitivement infirmée ou confirmée.

Exposition au virus de la grippe pendant la grossesse

L'exposition au virus de la grippe pendant la grossesse pourrait augmenter la vulnérabilité pour différents troubles psychiatriques.

Schizophrénie

Durant la grande pandémie de grippe de 1918, les complications psychiatriques de l'encéphalite virale de Von Economo ont été à l'origine de l'hypothèse selon laquelle des agents infectieux pourraient être impliqués dans l'étiologie de la démence précoce. Depuis lors, l'hypothèse virale de la schizophrénie connaît des phases cycliques d'oubli et de réémergence.

Épidémies de grippe A et schizophrénie

Un tournant dans l'hypothèse virale a suivi la publication en 1988 d'une étude conduite en Finlande (Mednick et coll., 1988) portant sur les patients nés dans la région d'Helsinki, et hospitalisés en psychiatrie à l'âge adulte. Un diagnostic de schizophrénie est plus fréquemment posé chez les sujets dont le deuxième trimestre de grossesse s'est déroulé durant le pic de la grande pandémie de grippe A2 de 1957, que pour les sujets appariés pour le mois de naissance et nés au cours des six ans précédant l'épidémie grippale. Au cours des années suivantes ont été publiées une dizaine d'études évaluant les conséquences de la pandémie de 1957, avec des résultats contradictoires (tableau 3.I). Dans la plupart des études concluant à l'existence d'une association entre exposition *in utero* au virus de la grippe et schizophrénie, cette association est mise en évidence essentiellement chez les sujets de sexe féminin.

D'autres études ont exploré les relations entre les épidémies successives de grippe au cours du XX^e siècle (estimées par le nombre de décès mensuels liés à la grippe) et la distribution mensuelle des naissances des patients schizophrènes (Barr et coll., 1990 ; Sham et coll., 1992 ; Adams et coll., 1993 ; Takei et coll., 1995a et b ; Morgan et coll., 1997). À l'exception de l'étude australienne (Morgan et coll., 1997), ces études mettent en évidence une augmentation de l'incidence de la schizophrénie chez les sujets exposés *in utero* à des épidémies de grippe, en particulier au cours du deuxième trimestre de grossesse. Par exemple, l'étude conduite aux Pays-Bas (Takei et coll., 1995a et b) permet d'estimer que le nombre de naissances de sujets schizophrènes augmente de 10 % pour 500 décès liés à l'épidémie de grippe dans les trois mois précédant la naissance.

Aspects méthodologiques

La plupart des études précédentes évaluant l'association entre exposition au virus de la grippe pendant la grossesse et schizophrénie reposent sur une méthode globalement similaire. La variable « exposition au virus » est déterminée à partir des données sur l'épidémie de grippe dans la population générale, le pic épidémique étant défini à partir de différentes méthodes (nombre de cas déclarés, nombre de décès liés à la grippe, données sérologiques, taux d'absentéisme scolaire et professionnel). Le risque de développer une schizophrénie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés est ensuite évalué par différentes méthodes. Par exemple, des auteurs ont utilisé comme

Tableau 3.1 : Études évaluant l'association entre schizophrénie (SZ) et exposition à la pandémie grippale de 1957

| Références | Pays | Critères diagnostiques | Année index | Années témoins | Principaux résultats |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|---|
| Mednick et coll., 1988 | Finlande | Diagnostic hospitalier ICD-7 ou 8 | novembre 1957 à août 1958 | 6 années précédentes | Excès de naissances SZ chez les sujets exposés au deuxième trimestre |
| Kendell et Kemp, 1989 | Écosse | Diagnostic hospitalier ICD-9 | septembre 1957 à septembre 1958 | 2 années précédentes | Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés |
| Torrey et coll., 1991 | 10 États des États-Unis | DSM-II et III | 1957/1958 | 1/50-12/59 | Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés |
| O'Callaghan et coll., 1991a | Angleterre et Pays de Galles | Diagnostic hospitalier ICD-8 ou 9 | septembre 1957 à août 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés |
| Selten et Slaets, 1994 | Pays-Bas | Diagnostic hospitalier ICD-9 | août 1957 à juin 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés |
| McGrath et coll., 1994 | Australie | Diagnostic hospitalier ICD-8 ou 9 | juillet 1957 à juin 1959 | 5 années précédentes et suivantes, sauf 1954 et 1959 | Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés de sexe féminin |
| Erlenmeyer-Kimling et coll., 1994 | Croatie | Diagnostic hospitalier ICD-7, 8 ou 9 | septembre 1957 à août 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés |
| Susser et coll., 1994 | Pays-Bas | Diagnostic hospitalier ICD-9 | décembre 1957 à mai 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés |
| Kunugi et coll., 1995 | Japon | Diagnostic clinique hospitalier | juin 1957 à mai 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés de sexe féminin |
| Izumoto et coll., 1999 | Japon | Diagnostic hospitalier ICD-9 | février 1957 à septembre 1958 | 2 années précédentes et suivantes | Excès de naissances SZ chez les sujets de sexe féminin exposés au deuxième trimestre de grossesse |

groupe témoin les patients nés pendant la même période et hospitalisés dans les mêmes hôpitaux psychiatriques que les schizophrènes (Mednick et coll., 1988 ; O'Callaghan et coll., 1991b ; Selten et coll., 1998). Il s'agissait donc dans cette étude de calculer une augmentation de la proportion de sujets schizophrènes chez les sujets exposés à l'épidémie de grippe. D'autres études se sont intéressées à une éventuelle augmentation de l'incidence de la schizophrénie dans les populations exposées en fonction du mois de naissance, en utilisant comme dénominateur le nombre de naissances mensuelles vivantes (McGrath et coll., 1994 ; Susser et coll., 1996 ; Takei et coll., 1996a et b).

La principale limite des études précédentes réside dans le fait qu'elles reposent sur une méthode dite « écologique ». L'exposition au risque est estimée de manière probabiliste, à partir des indicateurs de morbidité dans la population générale, mais on ignore à l'échelon individuel si les sujets schizophrènes dont le deuxième trimestre de grossesse s'est déroulé durant les pics épidémiques ont réellement été exposés au virus de la grippe, puisqu'on ne dispose pas de mesure directe de l'exposition. Par exemple, dans l'étude finlandaise (Mednick et coll., 1988), cette évaluation probabiliste repose sur des données épidémiologiques indiquant que l'épidémie de grippe de 1957 a affecté cliniquement 38 % des femmes enceintes de la population générale, et que 30 % supplémentaires ont présenté une atteinte subclinique. Mais on ne dispose pas d'informations permettant de déterminer si les mères enceintes des sujets ayant ultérieurement développé une schizophrénie font partie du groupe exposé au virus de la grippe.

Études de cohortes

Ces études ont pour objectif de pallier la limite méthodologique précédemment évoquée, en évaluant le risque de développer une schizophrénie chez des sujets dont le statut « exposé » ou « non exposé » au virus de la grippe pendant la grossesse est connu. La première étude est basée sur les données collectées prospectivement dans le cadre d'une des grandes études prospectives conduites au Royaume-Uni sur le développement infantile, la *British perinatal mortality survey*, dans laquelle ont été inclus tous les enfants nés du 3 au 9 mars 1958 en Angleterre, Écosse et Pays de Galles (Crow et Done, 1992). Les sujets ayant ultérieurement développé une schizophrénie ont été identifiés. Aucune association n'est mise en évidence entre exposition au virus de la grippe pendant le deuxième trimestre de grossesse, retrouvée chez 954 mères sur 16 268, et la survenue ultérieure d'une schizophrénie. Cette étude a été largement critiquée, d'une part du fait du petit nombre de sujets, et donc du manque de puissance statistique. Et surtout du fait que le statut exposé ou non exposé est déterminé de manière imprécise, puisque seules 11 % des femmes de cette cohorte sont définies comme exposées, ce qui est un taux très faible pour l'épidémie de 1957. Une étude comparable, effectuée sur des sujets nés à Dublin en 1958, pour lesquels l'exposition au virus de la grippe avait été documentée pendant la grossesse au moment de l'épidémie de 1957, ne met pas non plus en évidence d'augmentation du risque de schizophrénie chez les

sujets exposés (n = 238) par rapport aux non-exposés (n = 287) (Cannon et coll., 1996). Ces deux études négatives n'apportent donc pas d'arguments déterminants, puisque leur manque de puissance ne permet guère d'interpréter ces résultats négatifs.

Troubles de l'humeur

Les études sont peu nombreuses. L'étude de cohorte irlandaise (Cannon et coll., 1996) met en évidence une augmentation du risque de dépression (RR = 1,6) chez les sujets exposés *in utero* au virus de la grippe. L'étude australienne (Morgan et coll., 1997) ne trouve pas d'augmentation de l'incidence des troubles de l'humeur dans les cohortes exposées à des épidémies de grippe.

Autisme

Une étude conduite en Grande-Bretagne à partir des dates de naissance des sujets autistes identifiés par la *National autism society* (2 159 hommes, 462 femmes) nés entre janvier 1953 et décembre 1988 n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'autisme chez les sujets exposés *in utero* aux épidémies successives de grippe au cours du XX^e siècle (Dassa et coll., 1995).

Implications étiopathogéniques

L'association entre exposition *in utero* au virus de la grippe et schizophrénie, qui est la donnée la plus reproductible, a été identifiée par des études écologiques, avec une reproductibilité très peu satisfaisante. La plus grande prudence s'impose donc avant de considérer qu'il s'agit d'une association causale. Même si l'on fait l'hypothèse que cette association n'est pas artéfactuelle, on ignore à l'heure actuelle si l'exposition au virus de la grippe est un facteur causal direct, par le biais d'une atteinte virale neurotoxique fœtale liée à un effet cytopathique direct, ou par le biais de la neurotoxicité d'enzymes virales ou d'auto-anticorps (Wright et Murray, 1993). Il ne peut être exclu que l'association soit due à des facteurs non spécifiques liés à l'infection (fièvre, déshydratation, carences nutritionnelles, traitement antipyrétiques pouvant être à l'origine de microhémorragies cérébrales chez le fœtus...) (Morgan et coll., 1997).

Les études épidémiologiques sur l'exposition au virus de la grippe sont importantes pour élucider l'étiopathogénie de la schizophrénie. Les répercussions en termes de prévention primaire sont plus incertaines. Le nombre de cas de schizophrénie dans la population générale imputables au virus de la grippe est probablement très faible. La fraction étiologique du virus de la grippe pour la schizophrénie a été estimée à 1,4 % (Takei et coll., 1996a), c'est-à-dire que la survenue du trouble serait imputable à l'exposition au virus grippal pour moins de 2 schizophrènes sur 100.

Autres agents infectieux

Quelques études suggèrent que l'exposition périnatale à d'autres agents infectieux tels que le virus de la rubéole pourrait être un facteur de risque pour la schizophrénie ou l'autisme.

Schizophrénie

Une étude finlandaise conduite sur tous les sujets avec un diagnostic hospitalier de schizophrénie (CIM-8/9) ($n = 13\,559$) a mis en évidence une association entre le nombre mensuel de cas incidents de poliomyélite et une augmentation des naissances schizophréniques cinq mois plus tard (RR = 1,08, soit un excès de 8 % de naissances). Cette étude repose là encore sur une méthode écologique. Sur cette même cohorte, une association a également été montrée entre méningite à coxsackie B5 pendant la période néonatale et survenue ultérieure d'une schizophrénie (Rantakallio et coll., 1997). Ce résultat concerne toutefois un nombre limité de sujets, 2 des 16 enfants (12,5 %) exposés à cette épidémie ont développé une schizophrénie contre 74 des 11 001 (0,1 %) sujets non exposés. Plus généralement, cette étude montre que les enfants ayant eu une infection virale du système nerveux central pendant l'enfance (jusqu'à 14 ans) ont près de cinq fois plus de risques (OR = 4,8) de souffrir ultérieurement d'une schizophrénie.

Une étude récente a été effectuée sur une cohorte de sujets pour lesquels l'exposition *in utero* au virus de la rubéole était individuellement documentée cliniquement et sérologiquement (Brown et coll., 2000a). L'inclusion des sujets ($n = 243$) a débuté en 1964, avec plusieurs évaluations successives jusqu'à l'âge adulte. Sur les 137 sujets ne présentant pas d'autre handicap qu'une surdité, 70 ont pu être interviewés avec un entretien diagnostique structuré. La fréquence des troubles psychotiques non thymiques est nettement augmentée chez les sujets exposés à la rubéole (15,7 %) par rapport aux sujets non exposés (3 %), avec un risque relatif égal à 5,2. Cette association est mise en évidence indépendamment de l'existence ou non d'un handicap auditif lié à la rubéole. La majorité des sujets psychotiques ont été exposés au premier trimestre de grossesse. Du fait des conséquences neurodéveloppementales largement documentées du virus de la rubéole, les auteurs suggèrent que l'exposition *in utero*   ce virus peut être considérée comme un modèle étiopathogénique des troubles psychotiques induits par l'exposition *in utero*   des agents infectieux.

Autisme

Une étude conduite dans les années soixante-dix sur cette même cohorte de 243 enfants souffrant de rubéole congénitale a montré une prévalence élevée des syndromes autistiques chez ces sujets, avec 412 cas pour 10 000 pour le syndrome autistique complet, 329 cas pour 10 000 pour le syndrome autistique

partiel, soit un taux combiné de 741 cas pour 10 000 pour les deux types de syndromes (le taux de prévalence dans la population générale étant entre 1 et 4 cas pour 10 000) (Chess, 1977).

Une étude cas-témoins portant sur 163 sujets présentant un syndrome autistique et les membres de leur fratrie, avec recueil d'information auprès des parents et dans les dossiers médicaux sur les infections pendant la grossesse, a montré une plus grande fréquence d'exposition pendant la grossesse aux virus de la rubéole, de la rougeole et des oreillons chez les sujets autistes. Les limites de cette étude sont liées au caractère rétrospectif des informations, et au fait que l'augmentation de risque n'est mise en évidence que quand l'exposition est définie comme la présence d'un syndrome viral clinique chez la mère ou une exposition au virus par contact avec un proche affecté (Deykin et McMahon, 1979).

Un lien entre le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et autisme ayant été suspecté sur la base d'arguments sans caractère scientifique, une étude a été conduite au Royaume-Uni sur l'ensemble des enfants autistes (n = 498) nés après 1979 dans une zone géographique définie (Taylor et coll., 1999). Il n'a pas été mis en évidence de modification de l'incidence de l'autisme après la systématisation de la vaccination ROR en 1988, et pas de différence d'âge de début de l'autisme selon que la vaccination avait eu lieu avant ou après 18 mois.

Complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement

Des données convergentes suggèrent que les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement augmentent la vulnérabilité pour un large spectre de troubles psychiatriques.

Aspects méthodologiques

L'identification des antécédents obstétricaux pose différents problèmes méthodologiques.

Recueil des données obstétricales

De nombreuses études cas-témoins reposent sur une méthode rétrospective, basée sur un recueil des informations obstétricales auprès de la mère biologique des patients. Cette méthode se heurte à des biais de mémorisation du fait de l'intervalle temporel. Il pourrait également exister un biais plus spécifique de mémorisation chez des femmes dont l'enfant souffre d'un trouble psychiatrique, aussi bien dans le sens d'une surmémorisation d'événements anodins qui sont majorés, dans la quête d'une explication causale au trouble psychiatrique dont souffre leur enfant, que d'une amnésie de tous les événements

négatifs ayant pu survenir avant le début des troubles. La validité des informations fournies par les mères biologiques de schizophrènes sur les antécédents obstétricaux a été évaluée par 2 études. La première (O'Callaghan et coll., 1990) concluait que les mères constituent une source d'information fiable pour le recueil des antécédents obstétricaux, la seconde (Cantor-Graae et coll., 1998) concluait inversement à l'existence de discordances importantes entre les informations fournies par les mères et celles notifiées dans les dossiers obstétricaux.

La deuxième méthode consiste à étudier les dossiers remplis pendant la grossesse et à l'accouchement par les sages-femmes ou les obstétriciens. Cette méthode fournit des informations fiables, puisque collectées prospectivement, et donc en insu par rapport au statut du patient. Mais encore faut-il que ces dossiers existent et puissent être retrouvés, ce qui est loin d'être évident dans tous les pays et pour des périodes remontant à plusieurs décennies. Les pays pour lesquels existent des registres collectant les informations périnatales pour l'ensemble des naissances hospitalières (Hultman et coll., 1999) sont très rares. D'autre part, la représentativité des patients pour lesquels des dossiers obstétricaux peuvent être obtenus après plusieurs décennies n'est pas établie. Même si l'accouchement en milieu hospitalier est la règle plus que l'exception dans les cohortes d'âge les plus récentes, cela n'est pas toujours vrai pour des cohortes incluant des patients plus âgés. Il n'est donc pas exclu que cette méthode entraîne une sélection des patients ayant des antécédents de grossesse compliquée. La dernière limite est que les dossiers obstétricaux remplis de manière routinière en dehors de tout protocole de recherche standardisé ne sont pas forcément exhaustifs, et que des complications ou événements obstétricaux peuvent n'avoir pas fait l'objet d'une notification au moment de leur survenue.

Définition des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement

Le problème essentiel posé par l'étude des antécédents obstétricaux des sujets souffrant de troubles psychiatriques est qu'il n'existe pas de consensus pour déterminer quels événements survenant pendant la grossesse ou la période périnatale peuvent être considérés comme des complications potentiellement délétères. Une des échelles les plus utilisées a été celle de Lewis et Murray (Owen et coll., 1988) (tableau 3.II) qui évalue 15 complications de la grossesse et de l'accouchement avec, pour 10 d'entre elles, 2 niveaux de sévérité, selon que la complication est certaine ou équivoque.

Le problème est que d'une méthode à l'autre existent des divergences remarquables dans l'appréciation des complications, et qu'un même type de complications peut être jugé comme « équivoque » dans un système de cotation et avoir le score maximal de sévérité dans un autre système. McNeil et Sjöström (1994) ont récemment développé une nouvelle méthode d'évaluation, basée sur une liste exhaustive de tous les événements susceptibles de survenir pendant la grossesse, l'accouchement et la période périnatale, affectés d'un

Tableau 3.II : Échelle de complications lors de la grossesse et de l'accouchement selon Lewis et Murray (Owen et coll., 1988)

| Complications « certaines » | Complications « équivoques » |
|---|--|
| Grossesse | |
| 1. Rubéole ou syphilis | |
| 2. Incompatibilité rhésus | |
| 3. Pré-éclampsie : sévère et/ou entraînant un déclenchement prématuré et/ou une hospitalisation | 3. Pré-éclampsie NS |
| 4. Hémorragie ou menace d'accouchement prématuré | |
| Accouchement | |
| 5. Rupture prématurée des membranes > 24 h | |
| 6. Travail > 36 h ou < 3 h | 6. Travail > 24 h ou « long »/difficile/précipité NS |
| 7. Grossesse gémellaire, compliquée | 7. Grossesse gémellaire NS |
| 8. Prolapsus du cordon | 8. Nœud ou circulaire du cordon |
| 9. Age gestationnel < 37 ou > 42 semaines | 9. « prémature » / « postmature » NS |
| 10. Césarienne, compliquée ou en urgence | 10. Césarienne NS |
| 11. Siège ou présentation anormale | |
| 12. Forceps « hauts » ou « difficiles » | 12. Forceps ou autre manœuvre instrumentale NS |
| 13. Poids de naissance < 2 000 g | 13. < 2 500 g ou « petit » NS |
| 14. Couveuse > 4 semaines | 14. Couveuse/réanimation/ »bleu » NS |
| | 15. Anomalie physique importante |

NS : non spécifié

score de sévérité allant de 1 à 6. Cette méthode permet donc de ne pas sélectionner *a priori* certains types de complications.

Schizophrénie

L'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie est à l'heure actuelle la mieux documentée.

Études cas-témoins

Les rares études publiées avant 1990 concluaient toutes à l'existence d'une association entre complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie (Geddes et Lawrie, 1995). Les études publiées les plus récentes ont, à une exception près, confirmé cette association (tableau 3.III).

Une méta-analyse des données de la littérature (Geddes et Lawrie, 1995), à partir des données publiées dans 20 études cas-témoins et 2 études de cohortes (Done et coll., 1991 ; Buka et coll., 1993), a montré que les sujets exposés à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ont deux fois plus de risques de développer une schizophrénie que ceux non exposés.

Tableau 3.III : Principales études cas-témoins évaluant l'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie

| Références | Source d'information | Cas | Témoins | Diagnostic | Principaux résultats |
|------------------------------|-----------------------|---|---|------------|---|
| Eagles et coll., 1990 | Dossiers obstétricaux | 27 SZ, hôpital d'Aberdeen (Ecosse), âge début < 45 ans | 27 membres fratrie non SZ | DSM-III | Excès de complications chez les SZ (rupture prématurée des membranes) (OR = 4) |
| McCreadie et coll., 1992 | Mères biologiques | 35 SZ vivant à Nithsdale (Ecosse) | 96 membres fratrie non SZ | DSM-III-R | Pas de différence entre les groupes (OR = 0,9) |
| O'Callaghan et coll., 1992 | Dossiers obstétricaux | 65 SZ St John hospital, Dublin (Irlande) | 65 naissances précédentes de même sexe même maternité | ICD-9 | Excès de complications chez les SZ (souffrance fœtale) Association âge début précoce et complications (OR = 2,4) |
| Verdoux et Bourgeois, 1993 | Mères biologiques | 23 SZ âge < 50 ans, service universitaire, Hôpital Bordeaux | 23 témoins normaux 23 BIP | DSM-III-R | Excès de complications chez les SZ par rapport aux témoins normaux (OR = 4,4) |
| Heun et Maier, 1993 | Mères biologiques | 47 SZ service universitaire, hôpital Mainz (Allemagne) | 70 membres fratrie | RDC | Excès de complications chez les SZ (OR = 2,2) |
| Stöber et coll., 1993 | Mères biologiques | 80 SZ hôpital universitaire de Wurzburg, hôpital de Lorh, Allemagne | 80 témoins normaux sans antécédents familiaux SZ | DSM-III-R | Pas de différence entre les groupes (OR = 1,5) |
| Günther-Genta et coll., 1994 | Dossiers obstétricaux | 23 SZ Clinique universitaire Lausanne, Suisse | 40 membres fratrie non SZ | RDC | Excès de complications chez les SZ (anomalies du cordon, présentation anormale) (OR = 3,0) |
| Rifkin et coll., 1994 | Dossiers obstétricaux | 100 SZ, 3 hôpitaux londoniens | 67 TH à caractère psychotique | DSM-III | Excès de complications chez les SZ (petit poids) (OR = 2,5) |
| Guruje et coll., 1994 | Mères biologiques | 26 SZ hôpital universitaire Ibadan, Niger | 12 BIP | RDC | Excès de complications chez les SZ (OR = 17,6) |
| Kendell et coll., 1996 | Dossiers obstétricaux | 115 SZ nés en Ecosse | 115 témoins non SZ même maternité | ICD-9 | Excès de complications chez les SZ (pré-éclampsie) Hommes (OR = 4,2) Femmes (OR = 14) |

Tableau 3.III (suite)

| Références | Source d'information | Cas | Témoins | Diagnostic | Principaux résultats |
|------------------------|--|--|---|------------|---|
| Kunugi et coll., 1996 | Carnets de santé | 59 SZ hôpital universitaire Teikyo, Japon | 31 membres fratrie non SZ 108 témoins normaux | DSM-III-R | Excès de complications chez les SZ (femmes) par rapport aux 2 autres groupes Hommes : score moyen SZ 1,2 vs 1,5 témoins normaux Femmes : score moyen SZ 2,6 vs 1,2 témoins normaux |
| Hultman et coll., 1997 | Dossiers obstétricaux | 107 psychotiques (82 SZ) hôpital d'Upsala, Suède | Naissance consécutive même maternité | DSM-III | Excès de complications chez les psychotiques (OR = 4,6) chez les SZ (OR = 3,7) |
| Hultman et coll., 1999 | Dossiers obstétricaux Registre de naissance suédois | Registre de patients suédois nés entre 1973 et 1978 163 SZ, 193 TH à caractère psychotique, 281 psychose réactive | 5 témoins par patients appariés année et maternité de naissance, sexe | ICD-9 | Association SZ et Multiparité (OR = 2) Saignements (OR = 5,5) Naissance hivernale (OR = 1,4) Association TH à caractère psychotique et Atonie utérine (OR = 2,2) Naissance hivernale (OR = 1,5) Association psychose réactive et multiparité (OR = 2,1) Pas d'association complications et SZ ou TH à caractère psychotique chez les femmes |

SZ = sujets souffrant de schizophrénie ; BIP = sujets souffrant de trouble bipolaire ; TH = sujets souffrant de trouble de l'humeur

Cette estimation pourrait être surévaluée du fait d'un probable biais favorisant la publication de résultats positifs.

La plupart des études portant sur de petits effectifs, la mise en évidence d'associations spécifiques entre certains types de complications et la survenue ultérieure d'une schizophrénie est donc difficile du fait d'un manque de puissance. Aussi, les associations spécifiques identifiées par chaque étude ne sont guère reproductibles. Afin d'identifier les complications les plus spécifiquement associées à la schizophrénie, les données individuelles collectées dans 12 études cas-témoins ont fait l'objet d'une méta-analyse (Geddes et coll., 1999). Par rapport aux témoins (n = 835), les sujets souffrant de schizophrénie (n = 700) présentent un excès de rupture prématurée des membranes (OR = 3,1, fraction étiologique 7 %), de prématurité (OR = 2,4, fraction étiologique 5 %), de réanimation à la naissance/mise en couveuse (OR = 2,2, fraction étiologique 6 %). Une association à la limite du seuil de significativité était également mise en évidence pour un poids de naissance < 2 500 g (OR = 1,5) et une naissance par forceps (OR = 1,4). La caractéristique commune à toutes ces complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement est qu'elles sont susceptibles d'induire une hypoxie fœtale.

Études de cohortes

Les données obstétricales recueillies prospectivement à la naissance ont pu être exploitées pour 4 cohortes dont l'objectif initial était d'évaluer les facteurs de risque périnataux dans la population générale (tableau 3.IV).

Une autre étude (Dalman, et coll., 1999a) a été incluse dans ce tableau, même s'il ne s'agit pas *stricto sensu* d'une étude de cohorte, mais d'une étude basée sur la population à partir de données notifiées dans les registres périnataux et psychiatriques suédois. Les deux premières études (Done, et coll., 1991 ; Buka et coll., 1993) ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque de schizophrénie chez les sujets exposés à des complications, même si l'étude de Buka suggère que l'hypoxie fœtale (regroupant différentes complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement telles que prééclampsie, hypertension artérielle, hypotension, anémie, diabète...) est un possible facteur de risque pour la survenue de troubles psychotiques. Une deuxième analyse des données collectées sur cette cohorte nord-américaine a permis de confirmer cette association (Zornberg et coll., 2000). Les auteurs ont spécifiquement testé l'hypothèse selon laquelle les sujets exposés à des complications inductrices d'hypoxie/ischémie auraient un risque accru de schizophrénie.

Les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ont été classées en conditions compromettant la croissance et le développement fœtal (faible poids pour l'âge gestationnel, méconium dans le liquide amniotique, prééclampsie, saignements, naissance post-terme) et en signes néonataux non spécifiques de dysfonction neurologique d'intensité légère/modérée (hypotonie/hyperexcitabilité). L'équipe de Crow (Sacker et coll., 1995) a également réanalysé les données de la *British perinatal mortality survey*, en

Tableau 3.IV : Études de cohortes évaluant l'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et troubles psychiatriques

| Références | Cohorte | Identification des cas | Principaux résultats* |
|-----------------------|--|--|---|
| Done et coll., 1991 | <i>British perinatal mortality survey</i> 16 980 naissances vivantes du 3 au 9 mars 1958 au Royaume-Uni | Registres hospitaliers : sujets de la cohorte hospitalisés en psychiatrie 1974-1986 Diagnostics CATEGO à partir des dossiers hospitaliers 35 SZ strictement définie 57 SZ largement définie 32 TH à caractère psychotique 75 trouble névrotique | Associations entre SZ et poids maternel plus faible (54,6 kg vs 57,2 kg) TH à caractère psychotique et temps de gestation plus court (273,9 j vs 281,2 j), prescription vitamine K à la naissance (19 % vs 5 %) |
| Sacker et coll., 1995 | Idem | | Associations supplémentaires SZ et mauvais suivi prénatal (OR = 2,6) saignements pendant la grossesse (OR = 3) accouchement par personne non qualifiée (OR = 4,9) poids naissance < 2 500 g (OR = 3,9) TH à caractère psychotique et grippe (OR = 1,9) ou fièvre (OR = 4,2) pendant grossesse naissance par césarienne ou forceps (OR = 2,4) poids de naissance < 2 500 g (OR = 5,2) |
| Buka et coll., 1993 | <i>National collaborative perinatal project</i> , États-Unis 1 068 naissances entre 1960 et 1966 | 693 sujets entre 18 et 27 ans évalués par interview diagnostique structuré (DIS) Diagnostic DSM-III | Risque accru de troubles cognitifs en cas de prématurité (OR = 2,8) de trouble psychotique en cas d'hypoxie fœtale chronique (OR = 1,7, association non significative) Diminution du risque de trouble anxieux en cas de prématurité (OR = 0,5) d'abus de substance en cas d'hypoxie fœtale chronique (OR = 0,7) |

Tableau 3.IV (suite)

| Références | Cohorte | Identification des cas | Principaux résultats* |
|--------------------------|--|--|---|
| Hollister et coll., 1996 | <i>Danish perinatal project</i> 1 867 enfants mâles nés entre 1959 et 1961 à Copenhague avec typage Rhésus | Registre de patients danois 21 SZ ICD-8 identifiés en 1992-1993 | 2,1 % SZ quand incompatibilité Rhésus vs 0,8 % quand compatibilité Si incompatibilité Excès de SZ plus marqué quand rang de naissance > 1 Pas d'excès SZ chez les premiers nés |
| Jones et coll., 1998 | 1966 <i>North Finland birth cohort</i> 11 017 naissances vivantes Finlande 1966 | Registres hospitaliers finlandais Cas âgés de 27 ans à l'identification 76 SZ DSM-III-R | Association entre SZ et poids < 2 500 g (OR = 2,4), poids < 2 000 (OR = 5,7) poids < 2 500 g et prématurité (OR = 3,5) SZ chez 4,8 % des 125 sujets ayant survécu à des lésions cérébrales périnatale sévères (fraction étiologique 7 %) |
| Dalman et coll., 1999a | Registre naissance suédois, 507 516 naissances entre 1973 et 1977 | Registre de patients suédois 238 SZ ICD-9 âgés au max, de 22 ans | RR = 2,5 si exposition à prééclampsie RR = 1,7 si naissance instrumentale RR = 2,4 si malformation néonatale |
| Zornberg et coll., 2000 | <i>National collaborative perinatal project</i> , États-Unis (voir Buka et coll., 1993) | 693 sujets entre 18 et 27 ans évalués par interview diagnostique structuré (DIS) Diagnostic DSM-III | RR = 5 pour SZ et trouble psychotique non affectif si exposition à des complications génératrices d'hypoxie/ischémie Risque accru quand antécédents familiaux psychose/trouble humeur Pas d'augmentation du risque trouble humeur |

* Les résultats présentés sont issus des analyses multivariées prenant en compte les facteurs de confusion pour les études ayant utilisé ces méthodes statistiques. TH = sujets souffrant de trouble de l'humeur.

élargissant le nombre de complications investiguées, limitées dans la première étude (Done et coll., 1991) à celles associées à un excès de mortalité périnatale. Cette deuxième étude retrouve un excès de complications chez les sujets souffrant de schizophrénie. Toutes les autres études concluent à un risque accru de schizophrénie chez les sujets exposés à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement. Là encore, même si les complications associées à la schizophrénie sont diverses d'une étude à l'autre, celles génératrices d'hypoxie paraissent être des facteurs de risque relativement spécifiques.

Âge de début des troubles

Murray et ses collaborateurs (Castle et Murray, 1991 ; Murray et coll., 1992) ont proposé une subdivision des schizophrénies en trois sous-types en fonction de l'âge de début des troubles. Ils différencient ainsi les schizophrénies « congénitales » à âge de début précoce, les troubles psychotiques débutant à l'âge adulte, et les psychoses à début tardif, en émettant l'hypothèse que les anomalies précoces du neurodéveloppement seraient plus fréquentes dans les schizophrénies « congénitales ». Les données individuelles des antécédents obstétricaux de 854 sujets souffrant de schizophrénie collectées dans 12 centres de recherche européens ont fait l'objet d'une méta-analyse visant à explorer les relations entre âge de début des troubles et exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (Verdoux et coll., 1997b). Les antécédents de complications sont d'autant plus fréquents que l'âge de début était précoce ; les sujets dont l'âge de début du trouble était (18 ans ayant été exposés à des complications « certaines » dans 35,8 % des cas, entre 19 et 21 ans dans 33,8 % des cas, entre 22 et 25 ans dans 32,8 % des cas, et > 25 ans dans 17,9 % des cas. La quasi-totalité des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement évaluées par l'échelle de Lewis et Murray sont plus fréquentes dans les schizophrénies à début précoce, avec une association significative entre âge de début précoce et complications pour deux complications de l'accouchement (césarienne compliquée OR = 10 et présentation anormale OR = 2,7).

L'existence d'une relation dose-effet entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et âge de début est un argument épidémiologique en faveur d'une relation causale. Toutefois, l'association entre âge de début précoce et complications peut être liée au fait que des facteurs génétiques favorisent de manière indépendante la survenue des complications ; ou encore, les complications pourraient être sur la voie causale entre facteurs de risque génétique et âge de début précoce. Autrement dit, les facteurs génétiques pourraient entraîner une plus grande vulnérabilité du système nerveux en développement aux complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, lesquelles favorisent un âge de début précoce.

Seules deux études ont exploré les antécédents obstétricaux dans les schizophrénies infantiles. Une première étude (Matsumoto et coll., 1999) a comparé

les antécédents obstétricaux, obtenus auprès des mères biologiques, de 32 sujets ayant débuté une schizophrénie avant l'âge de 14 ans, et de 63 témoins psychiatriques non psychotiques hospitalisés avant 14 ans. Les sujets souffrant de schizophrénie infantile ont été exposés plus fréquemment à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (OR = 3,5), et en particulier à une asphyxie néonatale (OR = 6,8). Une deuxième étude a porté sur 36 sujets dont la schizophrénie (DSM-III-R) avait débuté avant 12 ans, avec comme témoins 20 frères et sœurs de ces sujets, plus 15 frères et sœurs de patients ayant une psychose atypique à début infantile (Nicolson et coll., 1999). Les antécédents obstétricaux ont été collectés dans les dossiers obstétricaux. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes quant à la fréquence des complications, ni d'association entre ces dernières et l'âge de début.

Sexe

Selon l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, la surreprésentation masculine dans les schizophrénies strictement définies serait liée à la plus grande vulnérabilité du système nerveux central à des événements délétères précoces chez les hommes, dont la latéralisation cérébrale est plus marquée que celle des femmes, avec comme prix à payer une maturation cérébrale plus lente, et donc une période à risque plus longue (Castle et Murray, 1991). L'hypothèse selon laquelle les antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement seraient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes souffrant de schizophrénie n'a pas été confirmée de manière reproductible. Un excès de complications a même été mis en évidence chez les femmes souffrant de schizophrénie dans certaines études (Verdoux et coll., 1997b).

Antécédents familiaux de schizophrénie

La dichotomie entre schizophrénie « familiale » et schizophrénie « sporadique » est une stratégie de recherche étiologique basée sur l'hypothèse selon laquelle les patients ayant des antécédents familiaux de schizophrénie présentent un trouble de déterminisme génétique, tandis que les patients dont l'histoire familiale est négative souffrent d'une schizophrénie à déterminisme épigénétique, liée à l'exposition à des facteurs environnementaux délétères précoces (Murray et coll., 1992). Les études ayant testé l'hypothèse selon laquelle les antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement sont plus fréquents dans les schizophrénies « sporadiques » ont donné lieu à des résultats contradictoires. Une méta-analyse des données individuelles n'a pas permis de mettre en évidence d'excès de complications dans les formes « sporadiques » (Verdoux et coll., 1997b). Une interaction entre facteurs de risque génétiques et facteurs environnementaux est plus plausible. Une étude prospective conduite chez des enfants de mères schizophrènes, donc à haut risque génétique, met en évidence un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets pour

lesquels un trouble schizophrénique a émergé lors du suivi, par rapport à ceux qui ont présenté à l'âge adulte un trouble de la personnalité de type schizotypique (Parnas et coll., 1982). Dans le modèle stress-diathèse proposé par cette équipe de recherche (Cannon et coll., 1993), les auteurs suggèrent que l'interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs de stress environnementaux, en l'occurrence ici les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, augmenterait le risque de schizophrénie.

Troubles de l'humeur

Les études de cohorte conduites à partir de la *British perinatal mortality survey* (Done et coll., 1991 ; Sacker et coll., 1995) et des registres de périnatalité suédois (Hultman et coll., 1999) mettent en évidence un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets souffrant de troubles de l'humeur dépressifs à caractère psychotique par rapport aux sujets témoins (tableau 3.IV). En revanche, l'étude menée à partir de la cohorte nord-américaine ne confirme pas l'existence d'une telle association (Zornberg et coll., 2000).

Une étude a comparé les antécédents obstétricaux de sujets traités pour trouble de l'humeur (24 troubles bipolaires et 23 dépressions majeures) avant l'âge de 17 ans à des sujets dont le trouble de l'humeur avait débuté après 21 ans (Guth et coll., 1993). Un résultat comparable à celui mis en évidence chez les sujets schizophrènes est obtenu, à savoir que les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (identifiées à partir des notes contenues dans les dossiers psychiatriques hospitaliers) sont plus fréquentes dans les troubles à début précoce (OR = 12).

Les études explorant plus spécifiquement les relations entre complications et trouble bipolaire ont été récemment passées en revue (Buka et Fan, 1999). Parmi les 4 études cas-témoins explorant les antécédents obstétricaux de patients bipolaires par rapport à des témoins normaux, 3 mettent en évidence un excès de complications chez les bipolaires, les OR allant de 1 à 12. À une exception près (Lewis et Murray, 1987), ces études portent sur de petits effectifs, et les données obstétricales ont été obtenues le plus souvent de manière rétrospective. Une étude récente (Browne et coll., 2000) portant sur les dossiers obstétricaux de 76 sujets bipolaires et 76 témoins appariés sur l'année et la maternité de naissance n'a pas mis en évidence d'excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les bipolaires.

Ces rares études suggèrent donc l'existence d'une possible association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et troubles de l'humeur. Cette association pourrait être restreinte aux sujets souffrant de troubles de l'humeur dépressifs à caractère psychotique et/ou à début précoce. Les études sont difficilement comparables, la population de sujets souffrant de troubles de l'humeur étant hétérogène d'une étude à

l'autre, la polarité des troubles de l'humeur et/ou l'existence de caractéristiques psychotiques n'étant pas toujours prises en considération. On ne dispose pas, pour le trouble bipolaire, de données issues de cohortes ou d'études basées sur la population, ce qui limite l'interprétation des résultats des rares études ciblées sur ce trouble.

Autisme

Seules sont disponibles les données de quelques études cas-témoins. Une étude cas-témoin a porté sur 78 sujets âgés de 5 à 36 ans, avec un diagnostic CIM-10 d'autisme, 27 témoins présentant une trisomie 21 appariés sur l'âge, le sexe, la catégorie sociale, le rang de naissance et l'âge maternel, et les frères et sœurs de ces sujets (144 pour les autistes, 51 pour la trisomie 21) (Bolton et coll., 1997). Les données obstétricales ont été recueillies auprès des mères biologiques avec, dans 111 cas, vérification dans les dossiers obstétricaux. Les scores de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement sont plus élevés chez les sujets présentant un trouble envahissant du développement que chez leurs frères et sœurs, ou que chez les frères et sœurs de sujets trisomiques. La plus grande fréquence des complications concerne celles d'intensité modérée, et pas les complications sévères. Dans les familles où au moins un enfant souffre d'autisme, le score des complications dans la fratrie est prédit par l'existence d'antécédents familiaux de trouble envahissant du développement et par le score de complications chez le *propositus*. Ce résultat amène les auteurs à conclure, par une démonstration un peu confuse et quelque peu spéculative, que les complications ne sont pas un facteur causal pour l'autisme, mais un épiphénomène, lié à un tiers facteur augmentant indépendamment la vulnérabilité pour l'autisme et la survenue de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement.

Dans une étude basée sur la population, incluant tous les enfants autistes (DSM-III-R) d'Aberdeen (Écosse), âgés de 5 à 19 ans ($n = 61$), les dossiers obstétricaux ont pu être consultés pour 36 sujets et 30 de leurs frères et sœurs, et cotés avec l'échelle de Parnas et coll. (Deb et coll., 1997). Quel que soit le paramètre obstétrical (fréquence, sévérité, score total, poids de naissance), aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.

Une étude a été conduite dans le Dakota du Nord, avec tentative d'identification de tous les sujets autistes de cet État par le biais de registres hospitaliers et par contact auprès des professionnels et institutions (Burd et coll., 1999). Sur les 144 sujets identifiés, les dossiers obstétricaux ont pu être retrouvés pour 78. Les dossiers obstétricaux de 5 témoins par cas, appariés sur le sexe, l'année et le mois de naissance, ont été sélectionnés. Les caractéristiques obstétricales discriminant de manière indépendante les cas des témoins sont un poids de naissance plus faible, un score d'Apgar plus bas à 1 et 5 min, un bas niveau d'éducation maternelle, un début tardif de la surveillance prénatale, et l'interruption d'une grossesse précédente.

Troubles des conduites alimentaires

Les études sont peu nombreuses, la plupart portent sur de petits effectifs. Un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement est mis en évidence pour la plupart d'entre elles. Ainsi, une des premières études cas-témoins sur les antécédents obstétricaux des sujets schizophrènes (Lewis et Murray, 1987) trouve que les complications sont plus fréquentes chez les schizophrènes (17 % des cas), mais que cette fréquence est également élevée chez les anorexiques mentales (16 %). Une étude suédoise basée sur la population a utilisé les données des registres hospitaliers de naissances et des registres de patients psychiatriques (Cnattingius et coll., 1999). Les sujets nés entre 1973 et 1984 (âgés de 10 à 21 ans au moment de l'étude), avec un diagnostic hospitalier (CIM-9) d'anorexie mentale ont été identifiés, soit au total 781 filles et 64 garçons. Seules les filles ont été incluses dans l'étude. Pour chaque cas, ont été sélectionnés 5 témoins appariés sur l'année et l'hôpital de naissance ($n = 3\,905$), en vie et sans diagnostic d'anorexie mentale au moment où le diagnostic était posé chez les cas. Les sujets prématurés (≤ 32 semaines) ont un risque multiplié par trois de développer une anorexie mentale, avec une fraction étiologique égale à 2 % (soit 2 % des anorexies mentales dans la population générale seraient attribuables à ce facteur de risque). Une association entre anorexie mentale et hématome céphalique dans la période néonatale est mise en évidence (OR = 2,4, fraction étiologique 2 %), médiée par un excès de naissances instrumentales chez les futures anorexiques. La limite de cette étude est qu'elle porte uniquement sur les cas hospitalisés, donc les plus sévères.

Déficit de l'attention et/ou hyperactivité

Quelques rares études cas-témoins ont été publiées, reposant toutes sur un recueil rétrospectif des informations obstétricales auprès des mères biologiques. Une première étude a comparé les antécédents obstétricaux de 73 sujets présentant un trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité (DSM-III) recrutés dans un service de psychiatrie infantile, 26 témoins psychiatriques avec le même lieu de recrutement (incluant des sujets avec troubles envahissants du développement et syndrome de Gilles de la Tourette), 26 témoins normaux recrutés dans un service de pédiatrie (Sprich-Buckminster et coll., 1993). Les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et les complications néonatales (petit poids de naissance et chirurgie pendant le premier mois de vie) sont plus fréquentes chez les sujets avec TDA et chez les témoins psychiatriques que chez les témoins normaux. Les auteurs ont ensuite procédé à des analyses stratifiées selon l'existence ou non d'une comorbidité (troubles anxieux, dépressifs, troubles des conduites) et d'antécédents familiaux de TDA, qui les amène à conclure à un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets

avec comorbidité ou sans antécédents familiaux. La stratégie d'analyse statistique adoptée dans cette étude paraît relativement contestable, cette stratification ayant été faite sans que l'existence d'interactions ait été testée au préalable.

Les antécédents obstétricaux de 140 sujets de sexe masculin, âgés de 6 à 17 ans, présentant un TDAH (trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité selon les critères du DSM-III-R) et recrutés en milieu psychiatrique et pédiatrique, ont été comparés à ceux de 120 témoins normaux (Milberger et coll., 1996). Les données obstétricales (incluant à la fois des complications somatiques et des variables psychosociales) ont été collectées de manière rétrospective auprès des mères biologiques. Chez les enfants avec TDAH sont plus souvent retrouvés des saignements pendant la grossesse, des accidents maternels, des interventions chirurgicales au cours du premier mois de vie. Les mères des enfants avec TDAH ont été confrontées à des « problème sérieux dans la famille », ou à des « problèmes émotionnels ». Enfin, les changements fréquents de lait maternisé (> 3) se retrouvaient plus souvent chez les enfants avec TDAH. Ces associations étaient indépendantes de l'existence ou non d'une comorbidité (trouble des conduites, dépression, anxiété), ou d'antécédents familiaux de TDAH.

Aspects étiopathogéniques

Il semble probable que des antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement n'aient pas de réelle spécificité diagnostique. Pasamanick et coll. (1956) suggéraient que les conséquences des complications sur le développement psycho-affectif infantile se situaient sur un continuum allant des conséquences les plus dramatiques (mort, arriération profonde, infirmité motrice cérébrale...) à celles, plus discrètes, se manifestant dans l'enfance par des troubles cognitifs ou comportementaux. De même, il est possible que l'exposition à des complications soit un facteur de risque augmentant avec une relative aspécificité la vulnérabilité pour plusieurs types de troubles psychiatriques, et que l'interaction avec d'autres facteurs de risque, tels les facteurs de risque génétique, détermine la typologie du trouble.

Les mécanismes par l'intermédiaire desquels des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement peuvent jouer un rôle étiologique dans la survenue ultérieure de troubles psychiatriques ne sont pas connus. Pour les troubles psychotiques, l'hypothèse étiopathogénique la plus fréquemment évoquée est celle selon laquelle des lésions cérébrales hémorragiques-ischémiques augmenteraient la vulnérabilité pour ces troubles (Geddes et coll., 1999). Des hypothèses plus spécifiques ont été proposées, telles que celle postulant que des lésions ischémiques striatales périnatales pourraient être un facteur de risque pour le TDAH (Toft, 1999). Pour les troubles du comportement alimentaire, diverses hypothèses ont été suggérées : perturbation du neurodéveloppement liée à des lésions cérébrales ; problèmes précoces d'alimentation liés à l'immaturité neuromotrice de la sphère orale ; perturbation

précoce du fonctionnement hypothalamique, la prématurité entraînant un sevrage en hormones placentaires nécessaires à la maturation hypothalamique ; troubles précoces des interactions mère-enfant liés à la prématurité (Cnattingius et coll., 1999).

Carences nutritionnelles

Des études menées à partir des registres de patients néerlandais suggèrent l'existence d'un possible lien entre carences nutritionnelles et risque ultérieur de schizophrénie ou de trouble de l'humeur.

Schizophrénie

Les carences nutritionnelles pendant la grossesse augmentent le risque de survenue d'anomalies du système nerveux central, l'exemple le plus documenté étant les anomalies de la fermeture du tube neural en cas de carence en acide folique. Des facteurs de risque nutritionnels prénataux pourraient, en générant des anomalies du neurodéveloppement plus subtiles, accroître le risque d'émergence ultérieure d'une schizophrénie. Cette hypothèse a été testée à partir des données sur la famine qui a sévi aux Pays-Bas d'octobre 1944 à mai 1945, du fait d'un blocus alimentaire (Susser et Lin, 1992). Des données très documentées sur l'apport calorique par ville et par semaine ont été conservées. Dans les régions affectées par cette famine, la ration calorique moyenne était inférieure à 4 200 KJ/j, essentiellement fournis par du pain et des pommes de terre. Ce seuil a été utilisé pour définir l'exposition à une famine sévère. Les sujets non exposés étant ceux dont la ration calorique était supérieure à 6 300 KJ/j. Le risque de schizophrénie chez les sujets exposés pendant le premier trimestre de gestation à la famine a été évalué à partir du registre national psychiatrique, qui recense tous les patients hospitalisés, avec leurs date et lieu de naissance et leur diagnostic. L'incidence cumulative a été calculée pour chaque cohorte mensuelle de naissances, par le rapport entre le nombre de patients hospitalisés entre 1978 et 1989 avec un diagnostic de schizophrénie et le nombre de sujets de la population générale ayant vécu au moins jusqu'à l'âge de 18 ans. Cette première étude mettait en évidence un risque de schizophrénie multiplié par plus de deux chez les femmes (RR = 2,2 pour des critères diagnostiques larges de schizophrénie ; RR = 2,6 pour les critères restrictifs) en cas d'exposition à une famine sévère au premier trimestre de grossesse. En revanche, aucune augmentation significative n'était trouvée chez les sujets de sexe masculin. Une étude complémentaire a été effectuée par le même groupe de recherche sur un échantillon plus large, incluant tous les patients hospitalisés entre 1970 et 1992 (Susser et coll., 1996). Une définition plus stricte du statut exposé/non exposé a été utilisée, fondée sur trois critères : ration alimentaire < 4 200KJ/j, conception à la phase de famine la plus sévère (donc avec des mères carencées avant la conception), excès

d'anomalies congénitales du tube neural dans la cohorte de naissances. Avec cette méthode, les différences liées au sexe mises en évidence dans la première étude disparaissent, le risque relatif pour la schizophrénie est augmenté aussi bien chez les hommes (RR = 1,9) que chez les femmes (RR = 2,2). Une autre étude effectuée par ce même groupe de recherche a également identifié un risque accru (RR = 2) de troubles de la personnalité schizoïde (diagnostics obtenus à partir des données collectées lors de l'évaluation psychiatrique effectuée à l'incorporation) dans les cohortes de sujets de sexe mâle exposés à des carences nutritionnelles lors du premier trimestre de grossesse (Hoeck et coll., 1996).

Cette étude écologique souffre de limites comparables à celles évoquées pour l'exposition au virus de la grippe, liées aux incertitudes quant à la réalité du statut exposé/non exposé, évalué à partir des rations moyennes dans la population générale, sans que les différences individuelles d'accès à la nourriture soient prises en compte. D'autre part, comme le soulignent les auteurs, l'exposition à des privations alimentaires peut coïncider avec l'exposition à d'autres facteurs de risque environnementaux, tels que des facteurs infectieux, les prises de toxiques (liés à l'ingestion de substituts nutritionnels comme les bulbes de tulipes), voire à des événements de vie tels que des deuils multiples. Une relation de causalité directe entre exposition à des carences nutritionnelles et schizophrénie doit donc être envisagée avec prudence, puisque ces facteurs de confusion potentiels n'ont pu être contrôlés. De plus, les carences nutritionnelles peuvent n'être impliquées qu'indirectement dans l'étiopathogénie de la schizophrénie, par exemple en augmentant la vulnérabilité vis-à-vis des infections. Enfin, les carences étant massives, il est impossible de déterminer quel est le ou les facteur(s) en cause : carence calorique, protéique, vitaminique... Les autres biais possibles, liés à des particularités de reproduction des femmes, ou à une survie sélective des enfants génétiquement prédisposés à la schizophrénie, ne peuvent être définitivement exclus, mais paraissent nettement moins plausibles.

Cette étude est exemplaire du fait de la précision géographique et temporelle de l'exposition au facteur de risque, et de la complexité de l'évaluation rétrospective pour des facteurs alimentaires. Elle nécessite toutefois d'être confirmée par des études conduites sur d'autres populations afin de confirmer l'implication de facteurs de risque nutritionnels dans l'étiopathogénie de la schizophrénie.

Troubles de l'humeur

Le groupe de recherche de Susser a également évalué par une méthode comparable les relations entre exposition à des carences nutritionnelles sévères et trouble de l'humeur. Une première étude (Brown et coll., 1995) a montré un risque accru de trouble de l'humeur dépressif à caractère psychotique (RR = 1,6) chez les sujets exposés à des carences nutritionnelles sévères au deuxième trimestre de grossesse. Cette association était mise en évidence

spécifiquement chez les hommes (RR = 2,3), et pas chez les femmes (RR = 1,3). Aucune association n'était identifiée entre trouble de l'humeur « névrotique » et exposition à des carences nutritionnelles chez celles-ci. Les auteurs ont procédé à une nouvelle analyse des données sur un échantillon plus exhaustif (Brown et coll., 2000b). Le risque de trouble de l'humeur est augmenté chez les sujets exposés au deuxième (RR = 1,5) et au troisième trimestre (RR = 1,4) de grossesse. Pour les cohortes exposées, la fraction étiologique est estimée à 33,6 % pour une exposition au deuxième trimestre et à 30,3 % pour une exposition au troisième trimestre. Ce risque accru est identifié dans les deux sexes, les RR relatifs étant plus importants chez les hommes (RR = 1,9 et 1,7) que chez les femmes (RR = 1,3 et 1,3). Une augmentation du risque de trouble de l'humeur est mise en évidence quelle que soit la polarité du trouble (bipolaire ou unipolaire).

L'interprétation de ces résultats se heurte aux mêmes limites méthodologiques évoquées pour la schizophrénie, à savoir qu'il s'agit d'une étude écologique, et que les possibles facteurs de confusion sont difficilement contrôlables. L'impact des carences nutritionnelles sévères sur le neurodéveloppement tardif est moins bien documenté que celui des carences lors du premier trimestre de grossesse. De manière spéculative, un possible impact sur la migration neuronale et l'établissement des connexions synaptiques est évoqué par les auteurs, ainsi qu'un possible mécanisme indirect *via* les conséquences neurotoxiques sur le fœtus d'un stress maternel intense. Le fait que les (possibles) conséquences psychiatriques des carences nutritionnelles diffèrent en fonction du trimestre d'exposition pourrait être en faveur d'un continuum de vulnérabilité entre schizophrénie et trouble de l'humeur, l'expression clinique de cette vulnérabilité variant selon la période d'exposition à des facteurs de risque environnementaux intra-utérins, une exposition plus précoce ayant des conséquences plus sévères. À noter qu'une autre étude, toujours conduite par le même groupe de recherche, a également mis en évidence une augmentation du risque de trouble de la personnalité de type antisocial dans les cohortes exposées au premier et deuxième trimestre de grossesse à la famine hollandaise (Neugebauer et coll., 1999). Ce facteur de risque paraît donc avoir une faible spécificité diagnostique, et pourrait augmenter de manière aspécifique la vulnérabilité pour un large spectre de troubles psychiatriques.

Exposition à des substances psychoactives

On dispose de peu de données épidémiologiques sur les conséquences de l'exposition intra-utérine à des substances psychoactives.

Exposition intra-utérine au tabac

Une étude portant sur 140 enfants présentant un déficit de l'attention/hyperactivité (THADA, selon les critères du DSM-III-R), 120 sujets témoins, et les frères et sœurs des cas et des témoins (Milberger et coll., 1996). Les données sur l'exposition au tabac pendant la grossesse ont été collectées de manière rétrospective. Après ajustement sur les caractéristiques socio-économiques, le QI maternel et paternel, les antécédents maternels et paternels de THADA, les sujets présentant un THADA ont été exposés *in utero* au tabac près de trois fois plus souvent que les témoins (22 % vs 8 %, OR = 2,7). Dans l'étude de Weissman (Weissman et coll., 1999), les données suggèrent un excès de THADA chez les sujets exposés au tabac (RR = 2,2), bien que l'association ne soit pas statistiquement significative, probablement du fait d'un manque de puissance lié aux petits effectifs d'enfants avec THADA.

Toutefois, des arguments issus de l'expérimentation animale étayaient l'hypothèse selon laquelle le tabac, et plus spécifiquement la nicotine, pourrait être un agent tératogène comportemental. La nicotine, outre ses effets hypoxiants sur le fœtus, modifie durablement le fonctionnement des systèmes de neurotransmission (Wakschlag et coll., 1997). En particulier, elle entraîne une diminution de la transmission sérotoninergique. L'association entre exposition *in utero* au tabac et troubles externalisés des conduites pourrait être médiée par une diminution du contrôle des impulsions, et une augmentation de la recherche des sensations. Ces traits comportementaux seraient favorisés par une hypoactivité des systèmes de transmission sérotoninergiques. Cette hypothèse neurobiologique reste bien évidemment spéculative.

Une étude de Fergusson et coll. (1998) menée sur des enfants dont la mère a fumé pendant sa grossesse suggère que la fréquence de la dépression est plus élevée chez les enfants dont la mère a fumé durant sa grossesse que chez les témoins. Ce taux serait d'autant plus élevé que le nombre de cigarettes consommées par jour est important. Cependant, les résultats montrent que les mères ayant fumé plus de dix cigarettes par jour durant la grossesse ont un niveau socio-économique plus bas et un plus grand nombre de troubles psychologiques (consommation d'autres substances psychoactives, maltraitance durant l'enfance, divorce, délinquance) que les mères-témoins. Les troubles psychiatriques des enfants pourraient ne pas avoir pour origine l'exposition au tabac, mais plutôt les problèmes financiers et psychologiques surreprésentés chez les mères fumeuses.

Autres toxiques

Les études sur les conséquences neurocomportementales de l'exposition intra-utérine aux autres toxiques sont en nombre extrêmement restreint. Les études ont essentiellement porté sur l'identification de troubles cognitifs et attentionnels chez les enfants exposés *in utero* aux toxiques, avec des résultats

relativement contradictoires pour le cannabis et les psychostimulants, plus convergents pour l'alcool. Aucune ne répond à des critères méthodologiques permettant de garantir la validité des résultats obtenus, en particulier du fait de l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, et de la sélection de groupes témoins inadéquats (Walker et coll., 1999). Par exemple, Steinhauser et Spohr (1998) ont évalué de manière prospective le devenir psychiatrique et cognitif de 158 enfants souffrant d'un syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). Les auteurs rapportent que 63 % de ces enfants présentent au moins un trouble psychiatrique, le plus fréquent étant l'hyperkinésie, et que ces troubles persistent au cours du temps. En l'absence de groupe témoin, il n'est pas pertinent comme le font les auteurs de comparer cette prévalence à celle mise en évidence dans la population générale. Les enfants présentant un SAF sont issus de familles déstructurées, seul un quart d'entre eux ont vécu de manière continue chez les parents biologiques. La prévalence des troubles psychiatriques chez les enfants avec un SAF devrait donc être comparée à celle d'enfants présentant des caractéristiques familiales similaires. De plus, les enfants avec un SAF présentent par définition des anomalies neurologiques et cognitives marquées, et la prévalence des troubles psychiatriques chez ces enfants devrait être comparée à celle d'enfants présentant des anomalies neurologiques liées à d'autres causes. Quel que soit le déterminisme des troubles psychiatriques chez les enfants avec SAF, il est néanmoins probable que ces enfants doivent être considérés comme un groupe à haut risque. Les conséquences neurologiques et morphologiques du SAF sont suffisamment étayées pour que la prévention de l'exposition *in utero* à l'alcool soit considérée comme une priorité de santé publique.

Un autre exemple d'étude dont les résultats sont difficilement interprétables du fait de limites méthodologiques est une étude rétrospective conduite sur 70 enfants exposés *in utero* à la cocaïne adressés pour évaluation dans un hôpital de Harlem (Davis et coll., 1992). Les informations sur l'exposition ont été obtenues dans les dossiers médicaux des enfants, auprès des mères ou des médecins traitants. La fréquence et la période d'exposition ne sont pas connues. Dans la plupart des cas, la consommation de cocaïne s'inscrit dans un contexte de polytoxicomanie, par exemple, dans près de la moitié des cas, elle s'associe à une consommation d'alcool abusive. Les enfants sont évalués selon la « procédure habituelle », et un diagnostic d'autisme est posé dans 11 % des cas. Ce chiffre peut apparaître très élevé, mais le groupe évalué est constitué d'enfants adressés à un centre spécialisé du fait de l'existence de troubles. En l'absence de groupe témoin d'enfants adressés à ce même centre, dont les mères n'ont pas consommé de cocaïne ou d'autres toxiques pendant la grossesse, avec prise en compte des autres facteurs de confusion, ce chiffre de 11 % est ininterprétable.

Du fait des limites méthodologiques des études actuellement disponibles, il est donc indispensable que des études prospectives reposant sur une méthode

rigoureuse explorent les conséquences neurodéveloppementales et psychiatriques de l'exposition *in utero* à des toxiques. Il n'est cependant pas nécessaire d'attendre le résultat de telles études pour préconiser que toutes les mesures soient prises afin d'éviter la consommation d'alcool et de toxiques illicites pendant la grossesse, les conséquences délétères à court terme pour la santé de la mère et de l'enfant étant suffisamment bien établies pour justifier ces mesures préventives, indépendamment de l'existence d'un possible risque accru ultérieur de troubles psychiatriques chez l'enfant.

Exposition à des substances médicamenteuses

Les études évaluant la tératogenèse comportementale de substances médicamenteuses telles que les psychotropes sont également très rares, avec les mêmes problèmes méthodologiques que ceux évoqués pour l'exposition aux toxiques (Walker et coll., 1999). Concernant d'autres substances comme les œstrogènes de synthèse, la plupart des études ont porté sur les conséquences potentielles de l'exposition au diéthylstilbestrol (DES, Distilbène®).

Psychotropes

À ce jour, les seules associations identifiées concernent les possibles déficits cognitifs chez les sujets exposés aux anticonvulsivants. Aucune association n'a été mise en évidence entre exposition *in utero* à des psychotropes et troubles comportementaux, avec la réserve que ces études négatives ne permettent pas, du fait de leur rareté et de leur faiblesse méthodologique, de conclure de manière définitive à l'absence de tout impact délétère des psychotropes.

Œstrogènes de synthèse

L'étude la plus satisfaisante méthodologiquement a été conduite sur les enfants de femmes ayant participé à une étude en double-insu avec tirage au sort pour l'exposition au DES *versus* placebo. Ce travail a été mené au début des années cinquante au *University college hospital* de Londres (Vessey et coll., 1983). Plus de 1 000 femmes primipares ont été incluses dans cet essai thérapeutique. Grâce au système britannique d'enregistrement chez les généralistes dans le cadre du NHS (*National health service*), des informations ont pu être fournies par les généralistes sur 650 femmes incluses dans l'étude en double-insu, puis dans un deuxième temps, toujours par l'intermédiaire des généralistes, sur 660 enfants exposés *in utero* au DES ou au placebo. Cette étude montre que les « maladies psychiatriques », tous diagnostics confondus, sont deux fois plus fréquentes chez les « enfants DES » que chez les « enfants placebo ». Les diagnostics rapportés par les généralistes sont très variés, les différences les plus marquées entre les deux groupes étant surtout mises en évidence pour les diagnostics de « dépression », « anxiété », et « anorexie mentale ». La fréquence plus élevée des troubles psychiatriques est retrouvée aussi bien chez les filles que chez les garçons DES. Si les premières ont plus d'anomalies génitales et plus de grossesses compliquées que les filles du groupe placebo, il n'est pas

mis en évidence d'excès d'anomalies génito-urinaires ou de difficultés de procréation dans le groupe des garçons DES. L'augmentation de fréquence des troubles psychiatriques ne peut donc être simplement considérée comme une conséquence des anomalies génitales et de leur retentissement sur la capacité à procréer. L'intérêt de cette étude réside dans le fait que la prescription de DES a été effectuée après tirage au sort, ce qui permet ainsi de minimiser les biais et les facteurs de confusion liés aux caractéristiques de la mère, et dans le fait que l'exposition au DES est documentée par les dossiers obstétricaux. De plus, les enfants DES ne sont pas forcément au courant de leur statut d'exposés, les résultats de cette étude suggèrent donc que la plus forte morbidité psychiatrique chez les enfants DES n'est pas uniquement imputable à la connaissance du statut d'exposé et des complications génitales.

Les limites méthodologiques des autres études sont nettement plus marquées (Verdoux, 2000). La plupart d'entre elles portent sur des effectifs restreints, et ont été menées par le même groupe de recherche, sans qu'il soit clairement précisé dans les publications successives si les échantillons étudiés sont ou non indépendants. La plupart de ces études concluent à un excès de troubles dépressifs chez les garçons et filles DES. Les données concernant les autres troubles psychiatriques sont très parcellaires. Des publications isolées ont ainsi suggéré l'existence d'un lien entre exposition intra-utérine au DES et troubles des conduites alimentaires ou troubles dépressifs à caractère psychotique à l'âge adulte (Verdoux, 2000).

Les hormones sexuelles jouent un rôle essentiel au cours du neurodéveloppement, en particulier dans le déterminisme des phénotypes neuronaux et des processus de latéralisation hémisphérique. La concentration d'œstrogène atteignant le système nerveux central fœtal détermine en particulier son degré de féminisation/masculinisation. La testostérone exerce ses effets masculinisants au niveau du système nerveux central fœtal après transformation en œstradiol. Les œstrogènes de synthèse comme le diéthylstilbestrol, au contraire des œstrogènes maternels et placentaires, ne sont pas transformés en œstrone, qui est un métabolite moins actif, et ont une demi-vie plus longue que celle des hormones naturelles. De ce fait, le cerveau fœtal est exposé à une imprégnation œstrogénique massive lorsque des œstrogènes de synthèse sont administrés à la mère.

Facteurs de risque psychoaffectifs

Une des premières études ayant évalué le rôle de tels facteurs de risque a été effectuée par Huttunen et Niskanen (1978) qui ont montré que le décès du père pendant la grossesse était associé à un risque accru de schizophrénie (par rapport à un décès survenant après la naissance). Dans l'étude sur la cohorte finlandaise (Jones et coll., 1998), il était demandé aux femmes enceintes entre le sixième et le septième mois de grossesse si elles considéraient être dans leur

état psychologique habituel, ou bien si elles se sentaient déprimées ou très déprimées. Les mères des futurs schizophrènes étaient deux fois plus susceptibles de se considérer comme déprimées que celles dont les enfants n'ont pas souffert de schizophrénie, et cette association persiste après prise en compte de la présence ou non de complications physiques de la grossesse (elles aussi associées à la survenue ultérieure d'une schizophrénie). L'existence d'une « dépression » maternelle et la survenue de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement pourraient donc être des facteurs de risque indépendants pour la schizophrénie. Toujours sur cette même cohorte, il a été montré que le risque de survenue ultérieure d'une schizophrénie est deux fois plus élevé lorsque la grossesse n'était pas désirée une association a été mise en évidence entre grossesse non désirée et schizophrénie (après prise en compte des facteurs de confusion potentiels tels que les caractéristiques socio-démographiques, la survenue de complications anté- et périnatales, la dépression maternelle pendant la grossesse) (Myrham et coll., 1996). Plusieurs types de variables intermédiaires seraient susceptibles d'expliquer l'association entre grossesse non désirée et schizophrénie. Les conduites à risque pourraient être plus fréquentes pendant les grossesses non désirées, comme par exemple la prise de toxiques ou de médicaments. La grossesse non planifiée est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une dépression du post partum, laquelle pourrait augmenter le risque de schizophrénie *via* des effets délétères sur le développement de l'enfant. Une hypothèse alternative est toutefois avancée par les auteurs, à savoir que chez des sujets présentant une vulnérabilité pour les troubles psychotiques, le fait d'être désiré pourrait être un facteur protecteur, diminuant la probabilité d'expression de cette vulnérabilité.

Van Os et Selten (1998) ont évalué à partir du registre de cas psychiatriques néerlandais les conséquences de l'exposition maternelle à un stress intense, limité dans le temps, et ayant *a priori* affecté l'ensemble de la population, à savoir l'invasion des Pays-Bas par l'armée allemande entre le 10 et le 14 mai 1940, qui a causé des milliers de morts et généré une panique collective. Il s'agit d'une étude écologique, l'exposition au stress ne pouvant pas être documentée à l'échelon individuel chez les cas. Les cohortes de sujets exposés pendant la grossesse à ce stress ont un risque augmenté de survenue ultérieure d'une schizophrénie, en particulier si l'exposition a eu lieu lors du premier trimestre de grossesse (OR = 1,3). Lors du deuxième trimestre, l'augmentation de risque ne concerne que les sujets de sexe masculin. Aucune association n'est mise en évidence avec le risque ultérieur de trouble de l'humeur. À noter qu'une autre étude également conduite à partir du registre de patients psychiatriques néerlandais n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de schizophrénie chez les sujets exposés *in utero* à l'inondation du 31 janvier 1953, dans laquelle sont décédées plus de 1 800 personnes (le RR est augmenté à 1,8, mais l'association n'est pas significative) (Selten et coll., 1999).

Les mécanismes intermédiaires expliquant l'association entre exposition *in utero* au stress et schizophrénie pourraient être des effets directs du stress, *via* des mécanismes hormonaux (par exemple vasoconstriction utérine induite par les augmentations des taux de catécholamines maternelles, induisant une hypoxie fœtale), ou indirects, *via* un accouchement prématuré, ou une dépression maternelle... Ces résultats peuvent être rapprochés de données issues de l'expérimentation animale, montrant que le stress prénatal a des conséquences à long terme sur le neurodéveloppement de l'enfant (Glover, 1997).

Facteurs de risque périnataux : questions en suspens

De nombreuses questions restent en suspens concernant le lien entre facteurs de risque périnataux et vulnérabilité pour les troubles psychiatriques.

Facteurs de risque précoces : quelle spécificité ?

La question de la spécificité se pose à plusieurs niveaux. Le premier, déjà évoqué, est celui de la spécificité diagnostique. Pour la quasi-totalité des facteurs de risque précoces, des associations ont été mises en évidence avec un spectre relativement large de troubles psychiatriques. Inversement, pour un trouble psychiatrique donné, une série de facteurs de risque périnataux potentiels ont été identifiés. Il existe donc probablement un réseau de causes entre les différents types de facteurs de risque précoces et un trouble donné, de même que l'exposition à chaque type de facteur de risque paraît être associée à un réseau de conséquences. Il est probable que ces facteurs de risque précoces augmentent de manière aspécifique le risque de survenue de différents types de troubles psychiatriques, la typologie du trouble étant déterminée par l'interaction avec d'autres facteurs de risque, tels des facteurs de risque génétiques ou des facteurs de risque environnementaux plus tardifs, comme par exemple l'exposition à des toxiques. Les interactions entre facteurs de risque environnementaux précoces et facteurs de risque génétiques doivent ainsi être clarifiées (Van Os et Verdoux, 1998). Il est en particulier nécessaire de préciser si les facteurs de risque environnementaux peuvent favoriser l'émergence ultérieure d'un trouble psychiatrique en l'absence de vulnérabilité génétique, et inversement.

Variations séculaires de la fréquence des facteurs de risque environnementaux. Devenir psychiatrique des enfants de petit ou très petit poids de naissance

La première question concerne les possibles relations entre des variations séculaires de la fréquence de certains facteurs de risque et la diminution de l'incidence de la schizophrénie au cours des dernières décennies. Par exemple, 131

il a été suggéré que cette baisse d'incidence pourrait être liée à l'amélioration des soins obstétricaux, et donc la moindre fréquence des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (Eagles et coll., 1996). Si ces deux variables sont effectivement liées, se pose alors l'inquiétante question de l'évolution de l'incidence de la schizophrénie dans les décennies à venir. En effet, l'amélioration des soins obstétricaux permet actuellement la survie d'enfants ayant été exposés à des complications sévères, en particulier de prématurés de très faible poids de naissance. Si la relation étiologique entre complications et vulnérabilité augmentée pour les troubles psychiatriques est confirmée, une des priorités en termes de prévention primaire sera paradoxalement d'évaluer si ces progrès ne favorisent pas une augmentation de l'incidence des troubles mentaux sévères de l'enfant et de l'adolescent, en permettant la survie d'enfants à haut risque de perturbations neurodéveloppementales. Une étude par résonance magnétique nucléaire (RMN) sur 72 sujets prématurés (< 33 semaines) à l'âge de 14-15 ans, et 22 témoins nés à terme dans le même hôpital, a mis en évidence l'existence de fréquentes anomalies neuroradiologiques chez les prématurés : sur les 72 sujets, 40 ont une RMN anormale, 15 ont une RMN équivoque, contre une seule RMN anormale chez les témoins. Les anomalies les plus fréquentes sont une dilatation ventriculaire, une atrophie du corps calleux et des lésions de la substance blanche (Stewart et coll., 1999).

Des études portant sur des cohortes d'enfants de petit poids de naissance et/ou prématurés montrent que ces sujets présentent plus de problèmes comportementaux (en particulier à type d'hyperactivité, évaluée de manière dimensionnelle), de moins bonnes compétences sociales et cognitives (Stjernqvist et Svenningsen, 1995 ; McCormick et coll., 1996 ; Schothorst et Van Engeland, 1996 ; Johnson et Breslau, 2000). Une des études les plus satisfaisantes sur un plan méthodologique est celle conduite par Withaker et coll. (1997) sur la cohorte *Neonatal brain hemorrhage study*, incluant 1 105 naissances consécutives de TPPN ou PPN (très petit poids de naissance ou petit poids de naissance soit : 501 g à 2 000 g) recrutés par trois services de néonatalogie d'hôpitaux du New Jersey. Des échographies cérébrales ont été pratiquées à 4 heures, 24 heures et 7 jours chez ces sujets. Sur les 685 survivants à 6 ans, un entretien psychiatrique structuré a pu être conduit auprès des parents de 564 d'entre eux. Au moins un trouble psychiatrique, quel que soit le diagnostic catégoriel, a été identifié chez 47 % des sujets avec lésions parenchymateuses et/ou élargissement ventriculaire (LP et/ou EV), contre 22 % chez les sujets avec hémorragie de la matrice germinale/hémorragie intraventriculaire (HMG/HIV) et 20 % en l'absence d'anomalie échographique. Pour le diagnostic spécifique de THADA, ces pourcentages sont respectivement de 31,3 %, 17 % et 14 %. Après ajustement, en particulier sur l'existence de complications prénatales, périnatales, et sur les caractéristiques sociales, les sujets présentant des LP/EV ont quatre fois plus de risques de présenter un trouble psychiatrique (OR = 4,4), et trois fois plus de risques de présenter un THADA (OR = 3,4). Les résultats sont similaires quand les analyses sont

restreintes aux sujets sans déficit intellectuel, avec de plus une association entre LP/EV et anxiété de séparation (OR = 5,3). Aucune association n'est mise en évidence entre trouble psychiatrique et HMG/HIV, les auteurs suggérant devant ce résultat inattendu que les conséquences psychiatriques de ces lésions pourraient ne pas être apparentes à 6 ans. Ces résultats suggèrent qu'il est donc indispensable de poursuivre des études longitudinales sur le devenir psychiatrique de ces sujets à haut risque de perturbation neurodéveloppementale.

Variations géographiques de la fréquence des facteurs de risque environnementaux

Un autre point obscur est celui lié aux variations géographiques d'exposition aux facteurs de risque environnementaux précoces, en particulier entre pays développés et en voie de développement. Par exemple, les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ou les carences nutritionnelles pendant la gestation sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement, sans que l'incidence de la schizophrénie strictement définie diffère notablement de celle trouvée dans les pays développés. Les conséquences immédiates de l'exposition aux facteurs de risque précoces pourraient toutefois ne pas être les mêmes pour les pays développés et en voie de développement. Un taux de mortalité infantile plus élevé dans les pays en voie de développement pourrait entraîner un taux de survie plus faible des enfants ayant subi des perturbations neurodéveloppementales par rapport aux pays industrialisés. D'autres hypothèses ont été proposées. Les femmes des pays non industrialisés pourraient être moins exposées à une disproportion céphalopelvienne pendant l'accouchement : les pratiques rituelles et/ou la pauvreté font que les apports protéiques sont réduits durant la grossesse, limitant la croissance fœtale (Warner, 1995). Des carences nutritionnelles concernant certains micronutriments, qui peuvent être aussi fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays non industrialisés, pourraient jouer un rôle plus déterminant pour l'émergence d'un trouble schizophrénique que la réduction globale de l'apport calorique (Susser et coll., 1996). Ces hypothèses restent pour le moment largement spéculatives.

Facteurs de risque périnataux : cause, conséquence, ou épiphénomène ?

La question a été essentiellement posée pour les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, mais peut être soulevée pour la quasi-totalité des associations mises en évidence entre facteurs de risque périnataux et trouble psychiatrique ultérieur. Les différentes hypothèses sont résumées dans la figure 3.1.

Il a été suggéré que des anomalies cérébrales préexistantes, quel qu'en soit le déterminisme, génétique et/ou épigénétique, pourraient favoriser la survenue

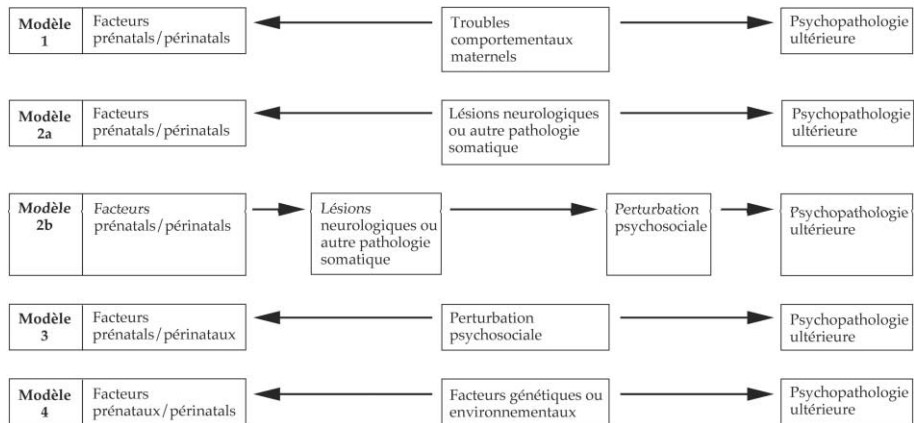


Figure 3.1 : Modèles explicatifs des associations entre facteurs périnataux et troubles psychiatriques (d'après Allen et coll., 1998)

de complications. Le fœtus joue un rôle actif dans le bon déroulement de l'accouchement, et des anomalies de la position fœtale, une mauvaise position du cordon, un accouchement dystocique pourraient être la conséquence d'anomalies motrices fœtales (Goodman, 1988). Cette hypothèse n'est toutefois pas confortée par une étude récente (McNeil et Cantor-Graae, 1999) qui ne montre pas d'association entre fréquence des complications et anomalies neurologiques du nouveau-né.

Une autre hypothèse, qui ne peut être définitivement exclue, est qu'un tiers facteur (caractéristiques comportementales et psychopathologiques maternelles et/ou parentales, facteur génétique...) pourrait favoriser à la fois et de manière indépendante la survenue de troubles psychiatriques et l'exposition à des facteurs périnataux, sans qu'il existe de relation de causalité directe entre les deux variables. Ainsi, des études ont montré que les femmes présentant une symptomatologie dépressive pendant la grossesse étaient exposées à un risque plus élevé de complications telles que prématurité ou complications de l'accouchement (Thalassinos et coll., 1988 ; Hedegaard et coll., 1993 ; Orr et Miller, 1995). Cette association n'a toutefois pas été confirmée par d'autres études (Perkin et coll., 1993). Des mécanismes indirects et/ou directs pourraient expliquer l'association entre troubles anxio-dépressifs gravidiques et complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement. Les mécanismes indirects seraient liés au fait que les femmes souffrant de troubles anxio-dépressifs pendant la grossesse seraient plus susceptibles d'avoir des conduites à risque (tabagisme, suivi obstétrical de mauvaise qualité...), ou une prise de poids insuffisante du fait de la dépression (Orr et Miller, 1995). Certains événements obstétricaux cotés comme des complications, tels que par exemple le déclenchement du travail, pourraient également être liés à une décision médicale motivée par l'état psychique maternel (Thalassinos et coll., 1988).

134 Des mécanismes directs sont plus hypothétiques. Il a ainsi été suggéré que des

modifications hormonales/biochimiques associées à la dépression pourraient avoir un impact sur le fonctionnement placentaire et utérin, et entraîner une hypoperfusion placentaire et/ou un accouchement prématuré, par exemple en modifiant la contractilité utérine. Inversement, la survenue de complications, en particulier lors de l'accouchement (césarienne, accouchement instrumental, travail prolongé...) pourrait être un facteur de risque pour la dépression du post partum (Verdoux et Sutter, 2000), qui est elle-même un facteur de risque potentiel pour la survenue de troubles du développement psychoaffectif de l'enfant.

Une question très spécifique concerne l'éventuel excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les femmes schizo-phrènes. Dans une méta-analyse, 14 études cas-témoins conduites entre 1954 et 1992 portant sur les enfants de parents schizo-phrènes, une association est mise en évidence entre diagnostic de schizo-phrénie chez un parent (père ou mère) et complications de la grossesse, de l'accouchement et néonatales (Sacker et coll., 1996). Cette association est plus forte pour les études n'incluant que les mères schizo-phrènes. Le résultat de cette méta-analyse est confirmé par une étude danoise conduite à partir du registre médical des naissances, et du registre de cas psychiatriques où sont recensés tous les enfants ($n = 2\ 212$) nés au Danemark entre 1973 et 1993 d'une mère hospitalisée en psychiatrie pour schizo-phrénie (Bennedsen et coll., 1999). Le croisement des données collectées dans ces deux registres a montré que les grossesses des femmes schizo-phrènes étaient plus fréquemment compliquées que celles des femmes de la population générale, avec en particulier un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et de retard de croissance. Cette association entre complications et schizo-phrénie maternelle peut là encore être indirecte, *via* une augmentation de conduites à risque et/ou des caractéristiques socio-économiques défavorables. Les facteurs génétiques impliqués dans le déterminisme de la schizo-phrénie maternelle pourraient également favoriser la survenue de ces mêmes complications. La grande majorité des sujets souffrant de schizo-phrénie n'ayant pas d'antécédents familiaux schizo-phréniques, l'excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les femmes schizo-phrènes ne permet toutefois de rendre compte que très partiellement du lien entre ces complications et l'augmentation du risque de schizo-phrénie chez l'enfant.

L'association entre facteurs périnataux et psychopathologie ultérieure pourrait aussi être médiée par des variables intermédiaires telles que des perturbations des relations mère-enfant ou intrafamiliales induites par les complications périnatales. Par exemple, la mise en couveuse prolongée du fait d'une prématurité pourrait perturber la mise en place des interactions précoces mère-enfant, ou des anomalies psychomotrices ou psychoaffectives secondaires à des lésions cérébrales pourraient perturber les interactions de l'enfant avec son entourage. La relation entre facteurs de risque périnataux et troubles psychiatriques ultérieurs de l'enfant et de l'adolescent ne peut donc pas en l'état

actuel des connaissances se résumer à une relation de causalité directe. Les interactions entre les perturbations neurodéveloppementales, génétiques et psychosociales doivent donc être mieux explorées.

En conclusion, la période périnatale est vraisemblablement une période critique où des événements perturbant le développement du système nerveux central augmentent la vulnérabilité pour un grand nombre de troubles mentaux, en particulier pour les troubles psychotiques. La ou les périodes à risque doivent être mieux définies, les données des études épidémiologiques étant à ce jour contradictoires. Les études anatomopathologiques et les travaux de recherche fondamentale sur l'animal jouent ici un rôle essentiel pour répondre à ces questions, en étudiant l'impact de facteurs environnementaux délétères sur le neurodéveloppement en fonction de la période d'exposition. Une autre priorité est de clarifier le rôle des interactions entre facteurs de risque génétiques et facteurs de risque environnementaux précoces dans le déterminisme de la vulnérabilité pour les troubles mentaux.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS W, KENDELL RE, HARE EH, MUNK-JURGENSEN P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 522-534

ALLEN NB, LEWINSOHN PM, SEELEY JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 1998, **10** : 513-529

ARMENTEROS JL, ADAMS PB, CAMPBELL M, EISENBERG ZW. Haloperidol-related dyskinesias and pre- and perinatal complications in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1995, **31** : 363-369

BARR CE, MEDNICK SA, MUNK-JORGENSEN P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 869-874

BENNESEN B, MORTENSEN PB, OLESEN AV, HENRIKSEN TB. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999, **175** : 239-245

BOLTON PF, MURPHY M, MACDONALD H, WHITLOCK B, PICKLES A, RUTTER M. Obstetric complications in autism : Consequences or causes of the condition ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1997, **36** : 272-281

BRADBURY TN, MILLER GA. Season of birth in schizophrenia : a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985, **98** : 569-594

BROWN AS, SUSSER ES, BUTLER PD, ANDREWS RR, KAUFMANN CA, GORMAN JM. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996, **184** : 71-85

136 BROWN AS, COHEN P, GREENWALD S, SUSSER E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000a, **157** : 438-443

- BROWN AS, VAN OS J, DRIEDSENS C, HOECK HW, SUSSER E. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000b, **157** : 190-195
- BROWNE R, BYRNE M, MULRYAN N, SCULLY A, MORRIS M et coll. Labour and delivery complications at birth and later mania. *Br J Psychiatry* 2000, **176** : 369-372
- BUKA SL, TSUANG MT, LIPSITT LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 151-156
- BUKA SL, FAN AP. Association of prenatal and perinatal complications with subsequent bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999, **39** : 113-119
- BURD L, SEVERUD R, KERBESHIAN J, KLUG MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med* 1999, **27** : 441-450
- CANNON TR, MEDNICK SA, PARNAS J, SCHULSINGER F, PRAESTHOLM J, VESTERGAARD A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 551-564
- CANNON M, COTTER D, COFFEY VP, SHAM PC, TAKEI N et coll. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia : a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 368-371
- CANTOR-GRAAE E, CARDENAL S, ISMAIL BT, MCNEIL TF. Recall of obstetric events by mothers of schizophrenic patients. *Psychol Med* 1998, **28** : 1239-1243
- CASTLE DJ, MURRAY RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991, **21** : 565-575
- CHESS S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977, **7** : 69-81
- CNATTINGIUS S, HULTMAN CM, DAHL M, SPARÉN P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 634-638
- CROW TJ, DONE DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 390-393
- D'AMATO T, VERDOUX H. Facteurs environnementaux saisonniers et risque de schizophrénie. Déséquilibre saisonnier des naissances et autres facteurs de risque. In : La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. D'AMATO T, ÉDS. Masson, Collection Médecine et Psychothérapie, 1995
- DALMAN C, ALLEBECK P, CULLBERG J, GRUNEWALD C, KUSTER M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia. A longitudinal study of a national cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999a, **56** : 234-240
- DASSA D, TAKEI N, SHAM PC, MURRAY RM. No association between prenatal exposure to influenza and autism. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 145-149
- DAVIS E, FENNOY I, LARAQUE D, KANEM N, BROWN G, MITCHELL J. Autism and developmental abnormalities in children with prenatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992, **84** : 315-319
- DEB S, PRASAD KB, SETH H, EAGLES JM. A comparison of obstetric and neonatal complications between children with autistic disorder and their siblings. *J Intellect Disabil Res* 1997, **41** : 81-86

- DEYKIN EY, MCMAHON B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 628-638
- DONE DJ, JOHNSTONE EC, FRITH CD, CROW TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life : data from the British perinatal mortality survey sample. *Br Med J* 1991, **302** : 1576-1580
- EAGLES JM, GIBSON I, BREMNER MH, CLUNIE F, EBMEIER KP, SMITH NC. Obstetric complications in DSM-III schizophrenics and their siblings. *Lancet* 1990, **335** : 1139-1141
- EAGLES JM, CAMPBELL DM, SMITH NC. Is there an obstetrical explanation for the decline in the incidence of schizophrenia ? *Schizophr Res* 1996, **19** : 221-222
- ERLENMEYER-KIMLING L, FOLNEGOVIC Z, HRABAK-ZERJAVIC V, BORCIC B, FOLNEGOVIC-SMALC V, SUSSER E. Schizophrenia and prenatal exposure to the 1957 A2 influenza epidemic in Croatia. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1496-1498
- FERGUSON DM, WOODWARD LJ, HORWOOD LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 721-727
- FOMBONNE E. Season of birth and childhood psychosis. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 655-661
- FREEMAN H. Schizophrenia and city residence. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 39-50
- GEDDES JR, LAWRIE SM. Obstetric complications and schizophrenia : a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 786-793
- GEDDES JR, VERDOUX H, TAKEI N, LAWRIE SM, BOVET P et coll. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor : an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999, **25** : 413-423
- GLOVER V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 105-106
- GOODMAN R. Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia ? *Dev Med Child Neurol* 1988, **30** : 391-406
- GUNTHER-GENTA F, BOVET P, HOHLFELD P. Obstetric complications and schizophrenia. A case-control study. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 165-170
- GURUJE O, BAMIDELE R, RAJI O. Early brain trauma and schizophrenia in Nigerian patients. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 368-371
- GUTH C, JONES P, MURRAY RM. Familial psychiatric illness and obstetric complications in early-onset affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 492-498
- HEDEGAARD M, HENRIKSEN TBV, SECHER NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Br Med J* 1993, **307** : 234-239
- HEUN R, MAIER W. The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993, **181** : 220-226
- HOECK HW, SUSSER E, BUCK KA, LUMEY LH, LIN S, GORMAN JM. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1637-1639
- HOLLISTER JM, LAING P, MEDNICK SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 19-24

- HULTMAN CM, OHMAN A, CNATTINGIUS S, WIESELGREN IM, LINDSTROM LH. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 128-133
- HULTMAN CM, SPAREN P, TAKEI N, MURRAY RM, CNATTINGIUS S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset : case-control study. *BMJ* 1999, **319** : 421-426
- HUTTUNEN MO, NISKANEN P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 429-431
- IZUMOTO Y, INOUE S, YASUDA N. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 119-124
- JOHNSON EO, BRESLAU N. Increased risk of learning disabilities in low weight boys at age 11 years. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 490-500
- JONES P, RANTAKALLIO P, HARTIKAINEN AL, ISOHANNI M, SIPILA P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications : a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 355-364
- KENDELL RE, KEMP IW. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 878-882
- KENDELL RE, JUSZCZAK E, COLE SK. Obstetric complications and schizophrenia : a case control study based on standardised obstetric records. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 556-561
- KUNUGI H, NANKO S, TAKEI N, SAITO K, HAYASHI N, KAZAMATSURI H. Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 450-452
- LANDAU EC, CICHETTI DV, KLIN A, VOLKMAR FR. Season of birth in autism : a fiction revisited. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 385-393
- LEWIS SW, MURRAY RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1987, **21** : 413-421
- LEWIS MS. Age incidence and schizophrenia : Part I. The season of birth controversy. *Schizophr Bull* 1989, **15** : 59-73
- LEWIS D, DAVID A, ANDREASSON S, ALLEBECK P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992, **340** : 137-140
- MACHON RA, MEDNICK SA, SCHULSINGER F. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. *Br J Psychiatry* 1983, **143** : 383-388
- MARCELIS M, VAN OS J, SHAM P, JONES P, GILVARRY C et coll. Obstetric complications and familial morbid risk of psychiatric disorders. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1998b, **81** : 29-36
- MARCELIS M, TAKEI N, VAN OS J. Urbanization and the risk of schizophrenia : does the effect operate before or around the time of illness onset ? *Psychol Med* 1999, **29** : 1197-1203
- MATSUMOTO H, TAKEI N, SAITO H, KACHI K, MORI N. Childhood-onset schizophrenia and obstetric complications : a case-control study. *Schizophr Res* 1999, **38** : 93-99

- MCCORMICK MC, WORKMAN DANIELS K, BROOKS GUNN J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics Evanston* 1996, **97** : 18-25
- MCCREADIE RG, HALL DJ, BERRY IJ, ROBERTSON LJ, EWING JI, GEALS MF. The Nithsdale schizophrenia surveys. X : Obstetric complications, family history and abnormal movements. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 799-805
- MCGRATH JJ, PEMBERTON MR, WELHAM JL, MURRAY RM. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959 : a southern hemisphere study. *Schizophr Res* 1994, **14** : 1-8
- MCGRATH JJ, WELHAM JL. Season of birth and schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of data from the southern hemisphere. *Schizophr Res* 1999, **35** : 237-242
- MCNEIL TF, SJÖSTRÖM k. The McNeil-Sjöström OC Scale. In : A Comprehensive Scale for Measuring Obstetric Complications. Malmö, Sweden, Lund University, 1994
- MCNEIL TF, CANTOR-GRAAE E. Does preexisting abnormality cause labor-delivery complications in fetuses who will develop schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, **25** : 425-435
- MEDNICK SA, MACHON RA, HUTTUNEN MO, BONETT D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 189-192
- MILBERGER S, BIEDERMAN J, FARAONE SV, CHEN L, JONES J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity in children ? *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1138-1142
- MORGAN V, CASTLE D, PAGE A, FAZIO S, GURRIN L et coll. Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia : no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997, **26** : 25-39
- MORTENSEN PB, PEDERSEN CB, WESTEGAARD T, WOHLFAHART J, EWALD H et coll. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999, **340** : 603-608
- MURRAY RM, O'CALLAGHAN E, CASTLE DJ, LEWIS SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992, **18** : 319-332
- MYRHAM A, RANTAKALLIO P, ISOHANNI M, JONES P, PARTANEN U. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 1996, **169** : 637-640
- NEUGEBAUER R, HOECK HW, SUSSER E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999, **282** : 455-462
- NICOLSON R, MALASPINA D, GIEDD JN, LENANE M, BEDWELL J et coll. Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1650-1652
- NIELSEN S. Seasonal variation in anorexia nervosa ? some preliminary findings from a neglected area of research. *Int J Eat Dis* 1992, **11** : 25-35
- O'CALLAGHAN E, LARKIN C, WADDINGTON JL. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med* 1990, **20** : 89-94
- O'CALLAGHAN E, SHAM P, TAKEI N, GLOVER G, MURRAY RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 1991a, **337** : 1248-1250

- O'CALLAGHAN E, LARKIN C, KINSELLA A, WADDINGTON JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991b, **148** : 479-483
- O'CALLAGHAN E, GIBSON T, COLOHAN HA, BUCKLEY P, WALSH DG et coll. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness : a controlled study. *Br Med J* 1992, **305** : 1256-1259
- O'CALLAGHAN E, COTTER D, COLGAN K, LARKIN C, WALSH D, WADDINGTON JL. Confinement of winter birth excess in schizophrenia to the urban-born and its gender specificity. *Br J Psychiatry* 1995, **66** : 51-54
- ORR ST, MILLER CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995, **17** : 165-171
- OWEN MJ, LEWIS SW, MURRAY RM. Obstetric complications and schizophrenia : a computed tomography study. *Psychol Med* 1988, **18** : 331-339
- PARNAS J, SCHULSINGER F, TEASDALE TW, SCHULSINGER H, FELDMAN PM, MEDNICK SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982, **140** : 416-420
- PASAMANICK B, ROGERS ME, LILIENFELD AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 1956, **112** : 613-618
- PERKIN MR, BLAND JM, PEACOCK JL, ANDERSON HR. The effects of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J Obst Gyn* 1993, **100** : 629-634
- RANTAKALLIO P, JONES PB, MORING J, VON WENDT L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses : a 28-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 837-843
- REZAUL I, PERSAUD R, TAKEI N, TREASURE J. Season of birth and eating disorders. *Int J Eat Dis* 1996, **19** : 53-61
- RIFKIN L, LEWIS S, JONES P, TOONE B, MURRAY R. Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 357-362
- SACKER A, DONE DJ, CROW TJ, GOLDING J. Antecedents of schizophrenia and affective illness. Obstetric complications. *Br J Psychiatry* 1995, **166** : 734-741
- SACKER A, DONE DJ, CROW TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia : a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996, **26** : 279-287
- SCHOTHORST PF, VAN ENGELAND H. Long-term behavioral sequelae of prematurity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996, **35** : 175-183
- SELTEN JP, SLAETS JP. Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 674-676
- SELTEN JP, SLAETS J, KAHN R. Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands. *Schizophr Res* 1998, **30** : 101-103
- SELTEN JP, VAN DER GRAAF Y, VAN DUURSEN R, GISPEN-DE WIED CC, KAHN R. Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch flood disaster. *Schizophr Res* 1999, **35** : 243-245

SHAM PC, O'CALLAGHAN E, TAKEI N, MURRAY GK, HARE EH, MURRAY RM. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 461-466

SPRICH-BUCKMINSTER S, BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE SV et coll. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD ? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1032-1037

STEINHAUSER HC, SPOHR HL. Long-term outcome of children with fetal alcohol Syndrome : psychopathology, behavior and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 334-338

STEWART AL, RIFKIN L, AMESS PN, KIRKBRIDE V, TOWNSEND JP et coll. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999, **353** : 1653-1657

STJERNQVIST K, SVENNINGSSEN NW. Extremely low-birth-weight infants less than 901 : development and behaviour after 4 years of life. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 500-506

STOBER G, FRANZEK E, BECKMANN H. Pregnancy and labor complications--their significance in the development of schizophrenic psychoses. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993, **61** : 329-337

SUSSER E, LIN S. Schizophrenia after prenatal exposure to Dutch hunger winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 983-988

SUSSER E, LIN SP, BROWN AS, LUMEY LH, ERLLENMEYER-KIMLING L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 922-924

SUSSER E, NEUGEBAUER R, HOECK HW, BROWN AS, LIN S et coll. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 25-31

TAKEI N, SHAM P, O'CALLAGHAN E, MURRAY RM. Cities, winter birth, and schizophrenia. *Lancet* 1992, **340** : 558-559

TAKEI N, VAN OS J, MURRAY RM. Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia : a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res* 1995a, **29** : 435-445

TAKEI N, MURRAY RM, SHAM P, O'CALLAGHAN E. Schizophrenia risk for women from in utero exposure to influenza. *Am J Psychiatry* 1995b, **152** : 150-151

TAKEI N, MORTENSEN PB, KLAENING U, MURRAY RM, SHAM PC et coll. Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 1996a, **40** : 817-824

TAKEI N, LEWIS S, JONES P, HARVEY I, MURRAY RM. Prenatal exposure to influenza and increased cerebrospinal fluid spaces in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996b, **22** : 521-534

TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOS MC, FAVOT-MAYAUD I et coll. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causal association *Lancet* 1999, **353** : 2026-2029

THALASSINOS M, ROUILLON F, ENGELMAN P, LEMPERIÈRE T. Etude des relations entre données gynéco-obstétricales et troubles psychiques de la grossesse et du post-partum.

- TOFT PB. Prenatal and perinatal striatal injury : a hypothetical cause of attention-deficit-hyperactivity disorder ? *Pediatr Neurol* 1999, **21** : 602-610
- TORREY FE, BOWLER AE, RAWLINGS R. An influenza epidemic and the seasonality of schizophrenic births. In : *Psychiatry and biological factors*. KURSTASKE, eds. Plenum Press, 1991 :
- TORREY FE, MILLER J, RAWLINGS R, YOLKEN RH. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder ; a review of the literature. *Schizophr Res* 1997a, **28** : 1-38
- TORREY FE, BOWLER AE, CLARK K. Urban birth and residence as risk factors for psychoses : an analysis of 1880 data. *Schizophr Res* 1997b, **25** : 169-176
- VAN OS J, VERDOUX H. Aspects environnementaux et psychosociaux de la recherche génétique en psychiatrie. *Encéphale* 1998, **24** : 125-131
- VAN OS J, SELTEN JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998, **172** : 324-326
- VERDOUX H, BOURGEOIS M. A comparative study of obstetric history in schizophrenics, bipolar patients and normal subjects. *Schizophr Res* 1993, **9** : 67-69
- VERDOUX H, TAKEI N, CASSOU DE SAINT-MATHURIN R, MURRAY RM, BOURGEOIS M. Seasonality of birth in schizophrenia : the effect of regional population density. *Schizophr Res* 1997a, **23** : 175-180
- VERDOUX H, GEDDES JR, TAKEI N, LAWRIE SM, BOVET P et coll. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997b, **154** : 1220-1227
- VERDOUX H, SUTTER AL. Psychopathologie maternelle, complications obstétricales et schizophrénie. Revue de la littérature. *Ann Med Psychol* 2000, **158** : 1-10
- VERDOUX H. Quelles sont les conséquences psychiatriques de l'exposition intra-utérine au Diéthylstilbestrol (DES, Distilbène) ? *Ann Med Psychol* 2000, **158** : 105-117
- VESSEY MP, FAIRWEATHER DVI, NORMAN-SMITH B, BUCKLEY. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy : long-term follow-up of mothers and their offspring. *Br J Obstet Gynaecol* 1983, **90** : 1007-1017
- WAKSCHLAG LS, LAHEY BB, LOEBER R, GREEN SM, GORDON RA, LEVENTHAL BL. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 670-676
- WALKER A, ROSENBERG M, BALABAN-GIL K. Neurodevelopmental and neurobehavioral sequelae of selected substances of abuse and psychiatric medications in utero. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999, **4** : 845-867
- WARNER R. Time trends in schizophrenia : changes in obstetric risk factors with industrialization. *Schizophr Bull* 1995, **21** : 483-500
- WEISSMAN MM, WARNER V, WICKRAMARATNE PJ, KANDEL DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 892-899
- WITHAKER AH, VAN ROSSEM R, FELDMAN JF, SCHONFELD IS et coll. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years : relations to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 847-856

WRIGHT P, MURRAY RM. Schizophrenia : prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med* 1993, **25** : 497-502

ZORNBERG GL, BUKA SL, TSUANG MT. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses : a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 196-202