

Supplément à *Neurone* 2010; Vol 15 (N°10)

# Le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition de la psychose schizophrénique

F Vandendriessche, D Lecompte, M De Hert, J Hulselmans,  
C Mertens, J Peuskens, E De Bleeker, F Janssen, M Wampers

## Table des matières

1.	Introduction	3
2.	Facteurs environnementaux	3
2.1.	Facteurs pré- et périnataux	3
2.1.1.	Complications obstétriques associées à une hypoxie	3
2.1.2.	Infections prénatales	3
2.1.3.	Stress	4
2.1.4.	Alimentation	4
2.2.	Traumatisme	5
2.3.	Urbanisation	5
2.4.	Virus	6
2.5.	Age du père	6
2.6.	Cannabis	6
2.7.	Événements de vie stressants, petits facteurs de stress de la vie quotidienne ( <i>stressful life events, small daily life stressors</i> )	7
2.8.	Environnement social	7
3.	Modèles explicatifs de l'influence de l'environnement	7
3.1.	Sensibilisation	7
3.2.	Epigénétique	7
3.3.	Perturbation du fonctionnement du système immunitaire	8
3.4.	Système dopaminergique (cannabis)	8
3.5.	Interactions gènes-environnement	8
4.	Conclusion	9

## 1. Introduction

Il est désormais admis que plusieurs facteurs interviennent dans le développement de la psychose schizophrénique, mais la contribution relative des différents facteurs et leurs interactions mutuelles ne sont toujours pas établies avec certitude.

La schizophrénie présente incontestablement une forte composante génétique. En effet, le fait d'avoir un membre de sa famille atteint de psychose schizophrénique constitue le plus important facteur de risque connu. Toutefois, seulement la moitié des jumeaux monozygotes dont 1 individu souffre de psychose schizophrénique s'avère concorder avec l'affection.

Par ailleurs, les tentatives visant à identifier des gènes directement liés à des troubles psychotiques ont souvent produit des résultats incohérents. Les gènes candidats individuels se sont avérés augmenter le risque de schizophrénie d'un facteur inférieur à 2: de 1 cas sur 100 à 1,5 cas sur 100.

Les facteurs environnementaux semblent avoir un effet légèrement plus puissant; ils augmentent le risque de schizophrénie de 1 sur 100 à 2 à 4 sur 100 (1).

Les études ont révélé que la schizophrénie résulte d'une interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux. Ainsi, Mäki et al. (2) ont constaté que chez les enfants dont un parent est schizophrène, le risque de psychose schizophrénique est 2,6 fois plus élevé que chez les enfants sans parent schizophrène. Par ailleurs, si la mère de ces enfants a subi une dépression pendant sa grossesse, ce risque est 9 fois plus élevé. En revanche, chez les enfants sans vulnérabilité génétique, la dépression de la mère pendant la grossesse ne s'est pas avérée augmenter le risque de schizophrénie. L'association d'un risque génétique et d'un facteur environnemental apparaît donc avoir un effet plus fort que l'effet attendu sur la base de ces deux facteurs pris séparément. La psychose schizophrénique résulterait donc d'une interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux. On distingue actuellement deux théories axées sur le risque génétique. D'une part, nous aurions des interactions poly-génétiques entre de nombreuses variantes de – probablement – milliers de gènes, chacun étant doté d'un effet limité; d'autre part, il y aurait des anomalies génétiques rares (délétions, variations du nombre de copies [*copy number variations*]) mais à l'effet puissant (3).

Ce texte examinera plus particulièrement les facteurs environnementaux intervenant dans le développement de la psychose schizophrénique. Dans la mesure où – contrairement aux facteurs génétiques – les facteurs environnementaux peuvent éventuellement être influencés, une meilleure compréhension du rôle de ces facteurs dans le développement de la schizophrénie pourrait peut-être permettre la mise en place de stratégies préventives.

## 2. Facteurs environnementaux

### 2.1. Facteurs pré- et périnataux

L'hypothèse selon laquelle il existerait un lien entre les complications de grossesse et de naissance et le développement ultérieur d'une psychose schizophrénique a été avancée pour la première fois en 1934 par Rosanoff et al. (4). Depuis lors, les nombreuses études réalisées montrent que certains facteurs pré- et périnataux pourraient être responsables d'une petite partie des cas de psychose schizophrénique (5). Le **tableau 1** énumère les complications de grossesse et de naissance qui se sont avérées être associées à la psychose schizophrénique dans la méta-analyse de Cannon et al. (6).

**Tableau 1: Complications de grossesse et de naissance.**

Complication	Odds ratio	Intervalle de confiance
Diabète de grossesse	7,76	1,37-43,90
Poids à la naissance < 2.000g	3,89	1,40-10,84
Césarienne en urgence	3,24	1,40-7,5
Anomalies congénitales	2,35	1,21-4,57
Atonie utérine	2,29	1,51-3,50
Variables du rhésus	2,0	1,01-3,96
Asphyxie	1,74	1,15-2,62
Pertes de sang pendant la grossesse	1,69	1,14-2,52
Poids à la naissance < 2.500g	1,67	1,22-2,29

La psychose schizophrénique résulte d'une interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux.

Le risque accru de développement d'une schizophrénie associé à ces facteurs de risque n'a pas présenté de différence en fonction du sexe, de l'âge lors du premier diagnostic ou de la présence d'antécédents de psychose chez la mère (7).

#### 2.1.1. Complications obstétriques associées à une hypoxie

Plusieurs études et revues ont conclu que les complications obstétriques telles qu'une césarienne d'urgence, des saignements pendant la grossesse et une pré-éclampsie sont associées à un risque accru de psychose schizophrénique (6, 8-10). Une perturbation de la croissance du fœtus, se manifestant par un faible poids de naissance, un périmètre crânien plus petit et une taille plus petite qu'escompté par rapport à la phase de grossesse, a été mise en relation avec un risque accru de psychose schizophrénique (9, 11, 12). Le mécanisme sous-jacent à cette relation entre complications obstétriques et déve-

loppement d'une schizophrénie serait l'hypoxie foetale.

En résumé, il est à présent établi que les complications ou les événements obstétriques augmentent le risque de psychose schizophrénique. Il s'agit toutefois d'un effet léger [*odds ratio* ≈ 2 (intervalle de confiance à 95%: 1,6-2,4)] (6, 13, 14). Il apparaît clairement que les complications obstétriques ne sont ni une condition nécessaire, ni une condition suffisante pour le développement d'une psychose schizophrénique. De fait, 25% à 30% de la population générale est confrontée à des complications obstétriques, mais la majorité des membres de ce groupe ne développent pas

de schizophrénie. Inversement, la majorité des personnes atteintes de psychose schizophrénique n'ont pas d'antécédents de complications obstétriques. Pour certains individus, mais pas pour tous, les complications obstétriques relèvent donc probablement du mécanisme causal ('*component cause*') qui conduit à l'apparition de la psychose schizophrénique (9).

L'implication des complications obstétriques dans le développement de la psychose schizophrénique donne à penser que l'octroi de soins de qualité pré- et périnataux aux mères à risque pourrait constituer une mesure de prévention utile.

#### 2.1.2. Infections prénatales

Mednick et al. (15) ont constaté que la schizophrénie était significativement plus fréquente chez les individus ayant été exposés pendant la période prénatale à l'épidémie de grippe de 1957 à Helsinki. Cette observation a été reproduite dans plusieurs études (p. ex. [16]). Les études ultérieures ont également établi un lien entre, notamment, l'infection par la rubéole, les infections des voies respiratoires supérieures, le virus de l'herpès, la toxoplasmose (*toxoplasma gondii*), etc. et l'apparition d'une psychose schizophrénique (16-21).

Des études animales menées sur la toxoplasmose ont montré que les virus sont capables

d'influencer le fonctionnement comportemental mais aussi cognitif: au cours de son cycle de vie, le parasite séjournent tour à tour chez les félins et chez les rongeurs. Les études ont démontré que les rats ou les souris infectés par ce parasite se mettent davantage à errer et présentent également un comportement différent, qui augmente le risque d'attirer l'attention des félins. Les rongeurs infectés seraient même attirés par l'odeur des félins. Cette attraction fatale peut cependant être contrecarrée par l'administration d'halopéridol (22). Ces données suggèrent que le parasite influence l'activité du système dopaminergique.

La contamination par le virus de la toxoplasmose pourrait également dérégler le système dopaminergique chez l'homme. Les études ont apporté des preuves convaincantes du fait que les personnes infectées par la toxoplasmose ont non seulement un risque accru de développer une schizophrénie, mais peuvent également présenter des modifications de comportement, notamment un temps de réaction plus long et un risque 6 fois plus élevé d'accidents de la route chez les hommes infectés (23).

Le virus de l'herpès a lui aussi été associé à des modifications cognitives. Schretlen et al. (24) ont ainsi constaté que les patients schizophrènes ayant des anticorps anti-herpétiques obtenaient des résultats significativement moins bons sur le plan du fonctionnement exécutif, de la mémoire verbale explicite et de la vitesse psychomotrice par rapport aux patients schizophrènes sans anticorps anti-herpétiques. En outre, les patients ayant des anticorps anti-herpétiques se sont avérés avoir un volume moins important de matière grise dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet.

Les études examinant l'association entre l'exposition prénatale à des infections et le développement ultérieur de schizophrénie ne produisent pas toujours des résultats cohérents. Ceci pourrait indiquer que l'exposition prénatale à des infections interagit avec d'autres facteurs de risque pour la schizophrénie. Dans ce cadre, Clarke et al. (25) ont examiné l'association entre le développement d'une psychose schizophrénique et l'exposition prénatale à la pyélonéphrite.

Il a été démontré que l'exposition prénatale à la pyélonéphrite n'accroît le risque de schizophrénie de façon significative que chez les personnes ayant des antécédents familiaux de psychose. Cette observation confirme l'importance des interactions gènes-environnement dans le développement de la schizophrénie.

Étant donné que la plupart des infections virales traversent rarement le placenta, l'exposition foetale aux infections doit s'effectuer par une autre voie, p. ex. par le biais de la réaction immunologique de la mère aux infections.

### 2.1.3. Stress

Il existe des preuves selon lesquelles le stress de la mère pendant la grossesse provoque des effets durables sur le développement neurologique de l'enfant (26). La schizophrénie est une maladie caractérisée par des troubles du développement neurologique et les études montrent effectivement que l'exposition à une guerre (27), au décès d'un membre de la famille ou d'un conjoint au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse (28), à une famine au cours du troisième trimestre de grossesse (29) et à une grossesse non désirée (30) sont autant de facteurs qui augmentent le risque de schizophrénie. Ces facteurs de stress déclencheraient la production d'hormones de stress chez la mère, hormones mises en relation avec une perturbation du développement foetal et du fonctionnement ultérieur de l'axe 'hypothalamo-hypophyso-surrénalien'(HPA). Cet axe HPA influence à son tour le comportement et la cognition. Il s'agit ici d'un mécanisme complexe, dans la mesure où l'effet dépend de la phase de grossesse.

### 2.1.4. Alimentation

La malnutrition au cours de la grossesse engendre non seulement du stress chez la mère, mais peut évidemment aussi provoquer une carence en certains nutriments essentiels.

#### Acides gras essentiels

Les acides gras essentiels pourraient éventuellement être impliqués dans l'association existant entre la famine au cours de la grossesse et la schizophrénie. Les acides gras essentiels sont d'une importance cruciale pour le développement cé-

rébral, mais ils doivent être obtenus par le biais de l'alimentation car ils ne peuvent être fabriqués par l'être humain lui-même. Les résultats en matière d'association entre le fonctionnement cognitif à un âge ultérieur et les concentrations d'acides gras essentiels à la naissance n'ont cependant pas été obtenus de manière constante; il convient donc de réaliser de nouvelles études afin de déterminer le rôle éventuel des acides gras essentiels dans l'étiologie de la schizophrénie (31, 32).

#### Acide folique

L'acide folique a également été cité comme une substance susceptible d'être impliquée dans l'étiologie de la psychose schizophrénique. L'association entre l'utilisation de suppléments d'acide folique pendant la période de conception et la réduction du risque d'anomalies du système nerveux central est l'un des résultats les plus régulièrement obtenus dans la littérature. L'utilisation d'acide folique réduirait de 80% le risque d'anomalies du système nerveux central. Au vu de cette donnée, on peut présumer que l'acide folique pourrait également jouer un rôle dans le développement de la psychose schizophrénique. Alors que les patients schizophrènes adultes présentent une concentration significativement plus faible d'acide folique que les personnes témoins (33), il est apparu que l'acide folique exerce, au cours de la phase foetale, un effet perturbateur sur le développement embryonnaire qui serait non pas direct mais indirect, par le biais d'une augmentation de la concentration d'homocystéine (34, 35). L'homocystéine influencerait le développement neurologique en déterminant la concentration de s-adénosyl-méthionine, qui influence à son tour l'expression de nombreux gènes, lipides et protéines intervenant dans le développement neurologique (36).

#### Fer

Sorensen et al. (37) ont constaté que les enfants dont les mères ont souffert d'une carence en fer pendant leur grossesse sont exposés à un risque 1,6 fois plus élevé (intervalle de confiance à 95%: 1,16-2,15) de développer une psychose schizophrénique. Il est effectivement avéré qu'une carence en fer observée chez la mère pendant la grossesse exerce un effet sur le développement cérébral du fœtus. Le mécanisme sous-jacent à cet effet n'est cependant pas établi (38).

#### Vitamine D

Selon McGrath (39), l'exposition prénatale à une carence en vitamine D augmenterait le risque de développement ultérieur d'une psychose schizophrénique. Le rôle joué par la vitamine D dans la différenciation et la croissance cellulaires rend cette hypothèse plausible. En outre, l'implication de la vitamine D pourrait expliquer une série de résultats obtenus de manière systématique. Ainsi, la prévalence mondiale de la schizophrénie est caractérisée par une forte variation géographi-

Tableau 2: (d'après [48]).

Expérience traumatique	OR (intervalle de confiance à 95%)
Abus sexuels	15,5 (8,2-29,2)
Harcèlement	4,2 (2,3-7,8)
Violence domestique	9 (4,8-16,6)
Fugue	11,5 (6,2-21,2)
Mise en institution	11,9 (6,1-23,2)
Statut de sans-abri	11,3 (6,0-21,3)
Victime d'une lésion grave, de maladie, de violence	5,2 (3,0-9,1)
Violence au travail	3,7 (1,4-9,5)

que: la schizophrénie est en effet plus fréquente dans les pays développés que dans les pays en développement (40, 41). L'augmentation de la prévalence de la psychose schizophrénique avec le degré de latitude pourrait s'expliquer par une exposition moindre à la lumière solaire, la principale source naturelle de vitamine D. Kinney et al. (42) ont en outre constaté qu'une consommation plus faible de poisson et une peau plus foncée sont des facteurs associés à un risque plus élevé de développer une psychose schizophrénique. Ces observations semblent également indiquer que la vitamine D serait impliquée dans le développement de la psychose schizophrénique, dans la mesure où le poisson constitue la principale source alimentaire de vitamine D et où les personnes de peau foncée produisent moins de vitamine D à partir de lumière solaire.

Diverses méta-analyses confirment que les complications obstétriques, l'âge élevé du père, l'urbanisation, la consommation de cannabis et la migration représentent les principaux facteurs environnementaux qui majorent le risque de développement d'une psychose schizophrénique.

Eyles et al. (43) ont développé un modèle animal examinant l'effet de la carence en vitamine D sur le développement cérébral. Les chercheurs ont supprimé la vitamine D de l'alimentation de rates avant qu'elles soient gravides. Après la mise bas, on a à nouveau rajouté de la vitamine D à l'alimentation des rates mères. Les jeunes des rates qui n'avaient pas reçu de vitamine D pendant la grossesse étaient caractérisés par des anomalies légères de la forme cérébrale, une augmentation du volume des ventricules latéraux ainsi qu'une différenciation et une expression réduites des facteurs neurotropes. A l'âge adulte, les jeunes présentaient toujours des modifications du volume des ventricules, et des modifications sont apparues au niveau de l'expression des protéines et des gènes cérébraux. Par ailleurs, ces rats ont présenté à l'âge adulte une sensibilité comportementale vis-à-vis de substances induisant une psychose ainsi qu'une diminution de la fonction de l'attention. Dans le cadre d'une étude comparable, Eyles et al. (44) ont également montré qu'une carence en vitamine D pendant la grossesse induit une modification de l'activité du système dopaminergique.

#### Rétinoïdes

Le rétinol (vitamine A) et d'autres rétinoïdes sont indispensables à l'expression des gènes et à la

différenciation, la migration et la prolifération cellulaires chez le fœtus. Des études animales ont observé qu'une carence en vitamine A donne lieu à des malformations graves du système nerveux central (45-47). Ces résultats semblent indiquer que la signalisation des rétinoïdes (*'retinoid signaling'*) intervient dans la morphogenèse du système nerveux central. Puisque les rétinoïdes agissent également en tant qu'antioxydants, ils peuvent aussi protéger le cerveau contre divers traumatismes et lésions éventuels qui provoquent la libération de radicaux libres.

Conclusion relative aux nutriments: l'implication des nutriments dans le développement de la psychose schizophrénique repose encore sur des suppositions. Nous manquons toujours d'études longitudinales prospectives bien conçues.

#### 2.2. Traumatisme

Le traumatisme est un concept vaste qui comprend notamment la négligence, le harcèlement et la violence psychique et physique. Les études semblent indiquer que de nombreuses personnes souffrant de psychose schizophrénique ont été confrontées à un traumatisme avant de développer leur affection. Ainsi, Bebbington et al. (48) ont par exemple constaté que diverses formes de traumatisme, telles que le harcèlement, les abus sexuels, la violence domestique, etc., s'étaient produites significativement plus fréquemment chez les personnes atteintes d'une maladie psychotique que chez les personnes d'un groupe témoin ne présentant pas de troubles psychiques. Pour autant, l'effet du traumatisme ne s'est pas révélé spécifique des personnes atteintes d'un trouble psychotique. Les personnes présentant une maladie 'névrotique', une dépendance à l'alcool ou un abus de substances ont également rapporté significativement plus d'expériences traumatiques que les personnes sans troubles psychiques. La prévalence de traumatismes était malgré tout la plus élevée chez les personnes atteintes de troubles psychotiques (Tableau 2).

Une autre étude qui avance l'hypothèse d'une relation éventuelle entre traumatisme et psychose est celle menée par Goff et al. (49). Cette étude a constaté que la présence d'abus au cours de l'enfance est associée à un âge plus précoce lors de la première manifestation de la psychose, à un nombre plus élevé de symptômes dissociatifs et à une fréquence plus élevée de récurrences. Whitfield et al. (50) ont observé qu'il existait une corrélation entre le nombre d'expériences négatives vécues pendant l'enfance (p. ex. négligence, toxicomanie de l'un des parents, etc.) et l'apparition d'hallucinations: les individus ayant eu au moins 7 expériences traumatiques pendant l'enfance avaient un risque 5 fois plus élevé de faire état d'hallucinations que ceux qui n'avaient pas connu d'expériences traumatiques. Janssen et al. (51) ont formulé une conclusion similaire: les expériences traumatiques dans l'enfance s'avèrent prédire la survenue de symptômes po-

sitifs, même après correction pour les variables démographiques, les facteurs de risque rapportés et la présence d'un diagnostic psychiatrique au cours de la vie. Spauwen et al. (52) ont fait savoir que le traumatisme rapporté par les patients était associé à des symptômes psychotiques (OR = 1,89, intervalle de confiance à 95%: 1,16-3,08). La différence de risque de développement de symptômes psychotiques entre les personnes ayant rapporté un traumatisme et celles n'en ayant pas rapporté était de 7% pour les personnes ayant une tendance à la psychose et de 1,8% seulement pour les personnes sans sensibilité à la psychose. L'exposition à un traumatisme psychologique peut donc accroître le risque de développement d'une psychose chez les personnes déjà sensibles à la psychose. L'association entre le traumatisme et la psychose augmente de façon dose-dépendante: l'association est plus forte lorsqu'un plus grand nombre d'événements traumatiques est rapporté. L'OR en présence d'un seul événement traumatique était de 1,78 (intervalle de confiance à 95%: 1,05-3,03), contre 2,30 (intervalle de confiance à 95%: 1,02-5,18) en présence de 2 événements traumatiques.

Ces résultats suggèrent que les expériences traumatiques subies pendant l'enfance ou l'adolescence peuvent conduire à des modifications psychologiques et biologiques susceptibles d'accroître la sensibilité à la psychose.

#### 2.3. Urbanisation

Un domicile urbain est non seulement associé à une augmentation du nombre de maladies somatiques, mais aussi à une augmentation du nombre de maladies psychiques (53), telles que dépression (54), névrose (55), etc. Plusieurs études ont également observé une corrélation entre la psychose schizophrénique et l'urbanisation. Dans une étude de cohorte à grande échelle menée au Danemark, Mortensen et al. (56) ont ainsi constaté que le risque de schizophrénie était associé au degré d'urbanisation du lieu de naissance. Ainsi, par exemple, par rapport aux habitants des régions rurales, le risque relatif de schizophrénie pour les habitants de la capitale était de 2,4 (intervalle de confiance à 95%: 2,13-2,70). Le risque relatif de schizophrénie par rapport aux régions rurales diminuait à mesure que le degré d'urbanisation se réduisait. Cette relation dose-effet entre le degré d'urbanisation et le risque de développer une psychose schizophrénique a également été rapportée par Sundquist et al. (54). Ces chercheurs ont défini 5 niveaux d'urbanisation et ont constaté, entre autres, que le risque de développer une psychose schizophrénique dans les régions les plus urbanisées était 68 à 77% plus élevé que dans les régions les plus rurales. Une méta-analyse de 10 études réalisée par Krabbendam et al. (57) a révélé que la psychose schizophrénique est environ deux fois plus fréquente dans les zones urbaines que dans les régions rurales (*odds ratio* ≈ 2).

Le risque de schizophrénie et de maladies apparentées semble donc augmenter de manière linéaire en fonction du degré d'urbanisation de l'environnement au sein duquel les enfants grandissent.

#### 2.4. Virus (58)

L'idée selon laquelle les virus pourraient intervenir dans le développement de la psychose schizophrénique est une idée ancienne. De très nombreuses infections sont rapportées comme provoquant de manière sporadique des symptômes psychotiques, dont la rubéole, la rougeole, le CMV, la polio, la variole, l'herpès, etc. Différents aspects de la schizophrénie semblent par ailleurs pointer vers une origine infectieuse. Ainsi, on a remarqué depuis longtemps que des individus présentent parfois des symptômes psychotiques pendant ou peu après avoir contracté une maladie infectieuse.

Toutefois, les caractéristiques épidémiologiques de la psychose schizophrénique font qu'il est peu probable qu'un nombre élevé de microbes puissent être considérés comme la cause majeure de nombreux cas de schizophrénie. Etant donné que la schizophrénie se rencontre dans le monde entier, il est peu probable que des infections sévissant à l'échelon local jouent un rôle causal dans le développement de la schizophrénie. De même, le fait que des agents infectieux récents (comme le VIH) joueraient un rôle est tout aussi improbable, car le diagnostic de schizophrénie est décrit depuis au moins 200 ans. Par ailleurs, l'incidence de la schizophrénie n'a pas diminué ces derniers temps, alors que l'incidence de la rubéole, de la rougeole, de la syphilis, de la varicelle, etc. a été réduite sous l'effet de la vaccination et de l'amélioration des traitements.

#### 2.5. Age du père

Ces derniers temps, une attention croissante a été portée à la relation entre l'âge du père lors de la conception et la survenue de diverses affections, dont la schizophrénie (59). Johanson (60) a été le premier à décrire une association entre l'âge du père et l'apparition d'une psychose schizophrénique. Plus récemment, Malaspina et al. (61) ont fait état d'une augmentation monotone du risque de développement d'une schizophrénie pour chaque augmentation de 5 ans de l'âge du père. Sur la base des résultats de leur étude, Wohl et Gorwood (62) ont affirmé qu'il est impossible de déterminer avec exactitude une limite d'âge critique, mais que l'*odds ratio* pour le développement d'une schizophrénie en cas de pères âgés de plus de 35 ans est supérieur à 1, par rapport aux pères plus jeunes.

Les mutations *de novo* ont entre autres été citées comme la cause de la relation existant entre l'âge du père et le risque accru de psychose schizophrénique. En vertu de cette théorie, il a été avancé que l'association entre l'âge du père et la schizophrénie serait plus forte dans les cas isolés

de schizophrénie que dans les cas où il existe une tare familiale évidente. L'étude de Sipos et al. (63) a confirmé cette hypothèse; dans cette étude, les chercheurs ont constaté que le *hazard ratio* était de 1,47 pour chaque augmentation de 10 ans de l'âge du père (IC à 95%: 1,23-1,76) après ajustement pour les facteurs socioéconomiques, notamment. Cette relation entre l'âge du père et la schizophrénie était présente dans les cas ne présentant pas de tare familiale, mais absente dans les cas caractérisés par des antécédents familiaux de psychose.

Les cellules souches spermatogoniales se divisent en permanence et se répliquent des centaines de fois. Crow a affirmé que le nombre de mutations ponctuelles est plus élevé chez les hommes et que ce nombre augmente avec l'âge. D'autres types de mutations (p. ex. les variations du nombre de copies, ou *copy number variations*) touchent également les spermatozoïdes masculins et ont été associés dans certaines études à l'âge croissant. En outre, plusieurs études ont associé l'âge élevé du père à des anomalies congénitales (64-66).

#### 2.6. Cannabis

On sait depuis longtemps que chez des sujets en bonne santé, la consommation de cannabis est susceptible d'induire des symptômes similaires aux symptômes de la schizophrénie (67, 68). La prévalence de la consommation de cannabis chez des patients schizophrènes qui se présentent pour la première fois dans un centre de soins de santé mentale est deux fois plus élevée que dans la population générale, et l'évolution de la maladie chez les patients schizophrènes qui poursuivent leur consommation de cannabis se caractérise par des périodes de rechute plus fréquentes (69, 70).

On dispose actuellement de nombreuses preuves attestant du fait que la consommation régulière de cannabis pendant l'adolescence est associée à un risque accru de développer une schizophrénie ultérieure (71-74). En Suède, une grande étude historique a attiré beaucoup d'attention sur ce sujet (75). Dans cette étude, tous les hommes suédois de 18-20 ans accomplissant leur service militaire ont été interrogés sur leur consommation de cannabis. Ensuite, au cours de la période de quinze ans suivant le service militaire, l'étude a examiné ceux qui avaient été hospitalisés en raison d'une schizophrénie. Les chercheurs ont observé une relation dose-effet: les individus ayant rapporté plus de 50 prises de cannabis avaient six fois plus de risque d'être hospitalisés en raison d'une schizophrénie que les non-consommateurs. Même après correction pour d'autres facteurs de risque, le risque accru de développer une schizophrénie chez les consommateurs de cannabis restait présent (*odds ratio* = 2,3). Une nouvelle analyse et une extension de cette étude (76) ont confirmé que les gros consommateurs de cannabis de 18 ans avaient un risque 6,7 fois

plus élevé d'être hospitalisés pour une schizophrénie au cours de la période de 27 ans suivant l'interview. Cette fois-ci aussi, le risque de développer une psychose schizophrénique était accru (OR = 1,2) après correction pour d'autres facteurs de risque. Ces études historiques sont complétées par une série d'études de cohorte prospectives récentes. Une étude d'Arseneault et al. (77) a rapporté que la consommation de cannabis à 15 et 18 ans est associée à un risque accru de développer des symptômes schizophréniformes à 27 ans par rapport aux non-consommateurs. Van Os et al. (78) ont examiné 4.045 individus sans psychose et 59 sujets atteints d'un trouble psychotique lors de l'inclusion et au terme d'un suivi de 1 an ou de 3 ans. Les sujets qui consommaient du cannabis à l'inclusion avaient pratiquement trois fois plus de risque de développer des symptômes psychotiques lors du suivi. Plus la consommation de cannabis était élevée, plus le risque de développer des symptômes psychotiques était important. Les individus présentant des symptômes psychotiques à l'inclusion avaient un plus grand risque de développer une schizophrénie s'ils consommaient du cannabis. Stefanis et al. (79) ont rapporté que la consommation de cannabis peut induire des symptômes tant positifs que négatifs et que ces symptômes sont indépendants les uns des autres. Plusieurs chercheurs ont identifié des preuves de la relation dose-effet entre le taux de consommation de cannabis et le risque accru d'une psychose (80-82).

Etant donné que la schizophrénie évolue généralement très lentement, il est souvent difficile de vérifier la relation temporelle entre la consommation de cannabis et l'apparition de symptômes prodromaux. Toutefois, quelques études ont examiné systématiquement la relation temporelle entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une schizophrénie. Ainsi, Allebeck et al. (83) ont rapporté que dans un échantillon portant sur 112 patients, la consommation de cannabis avait eu lieu dans 69% des cas au moins un an avant l'apparition d'une schizophrénie. Hambrecht et Häfner (84) ont constaté que la consommation de cannabis précédait d'au moins un an l'apparition d'une psychose schizophrénique chez 27,5% des patients examinés présentant un premier épisode. Dans 37,9% des cas, la consommation de drogues avait eu lieu après l'apparition des premiers symptômes psychotiques et, dans 34,6% des cas, le début de la consommation de drogues et l'apparition de la schizophrénie se produisaient au cours du même mois. La consommation de cannabis avancerait le moment auquel se produit le premier épisode psychotique (85).

Le cannabis est susceptible de provoquer des symptômes psychotiques aigus et, chez certains individus, il peut également provoquer une psychose cannabique. Toutefois, l'existence d'une

telle psychose cannabique est controversée (86, 87). En outre, le cannabis peut aggraver la psychose chez des individus qui souffrent déjà d'un trouble psychotique. Les facteurs qui rendent un individu vulnérable à la psychose liée au cannabis n'ont pas été établis avec certitude. De même, on ignore si le cannabis est susceptible de provoquer une psychose *de novo*. La consommation de cannabis satisfait à de nombreux critères de causalité, mais pas à tous. Etant donné que la plupart des individus qui consomment du cannabis ne développent pas de symptômes psychotiques/psychose, il est plus probable que la consommation de cannabis constitue une 'composante causale' interagissant avec d'autres facteurs, tels que le fardeau génétique.

Que l'effet du cannabis puisse être éventuellement modulé par des facteurs génétiques ressort de l'étude de Caspi et al. (88). Cette étude a permis de constater qu'un polymorphisme fonctionnel VAL/MET du gène catéchol-O-méthyltransférase (COMT) influence la sensibilité à la consommation de cannabis durant l'adolescence. Cependant, Zammit et al. (89) n'ont pas été en mesure de répliquer une telle interaction. Par analogie aux constats de Caspi et al. (88), van Winkel et al. (90) ont rapporté qu'un polymorphisme fonctionnel du gène AKT1 influence la sensibilité aux effets psychotiques de la consommation de cannabis.

### 2.7. Événements de vie stressants, petits facteurs de stress de la vie quotidienne

Plusieurs lignes de recherche suggèrent que le stress psychosocial pourrait déclencher l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques chez des patients schizophrènes. C'est ainsi qu'une étude longitudinale prospective a enregistré une fréquence accrue d'événements stressants majeurs indépendants (échappant au contrôle de l'individu) durant la période précédant l'aggravation des symptômes (91-93). De même, les petits facteurs de stress et les soucis de la vie quotidienne seraient annonciateurs d'une aggravation des symptômes et d'une 'détresse' chez les individus exposés à un risque de psychose (94, 95).

### 2.8. Environnement social

Une observation marquante qui ressort des études épidémiologiques consacrées à la psychose schizophrénique a trait à l'incidence élevée de schizophrénie au sein des groupes de minorité ethnique, principalement en Europe occidentale. Dans une méta-analyse récente de Canton-Graae et al. (96), le risque relatif de psychose schizophrénique est estimé à respectivement 2,7 et 4,5 chez les immigrants de première et deuxième génération, par rapport à la population générale. Le risque relatif est également plus élevé chez les immigrants originaires de pays en développement (RR = 3,3, intervalle de confiance à 95%: 2,9-3,9) et de pays où la majorité de la population est noire (RR = 4,8, IC: 3,7-6,2).

Les modèles explicatifs suivants ont mis en rapport des facteurs environnementaux avec le développement d'une psychose schizophrénique: sensibilisation, modification du statut épigénétique de certains gènes, perturbation du système immunitaire, dérèglement du système dopaminergique et interactions gènes-environnement.

Il est surprenant de constater que le risque accru de schizophrénie diffère à la fois au sein des minorités ethniques et entre ces minorités. Ainsi, Fearon et al. (97) ont par exemple observé qu'au Royaume-Uni, le rapport des taux d'incidence ('incidence rate ratio') par rapport à la population blanche variait, pour toutes les psychoses, de 1,5 (IC: 0,9-2,4) pour les immigrants asiatiques à 6,7 (IC: 5,4-8,3) pour les immigrants noirs des Caraïbes. Ceci laisse supposer qu'il pourrait exister différents facteurs de risque et facteurs protecteurs dans différents groupes ethniques.

Ce risque accru de psychose schizophrénique chez les immigrants n'a pas pu être imputé à une migration sélective, à une incidence plus élevée de psychose schizophrénique dans le pays d'origine, à un biais diagnostique ou à une variation de la fréquence des facteurs de risque possibles, tels que des complications obstétriques, la consommation de cannabis et l'exposition à des virus. Un statut socioéconomique faible et la présence d'une discrimination ont été avancés comme des causes éventuelles. L'étude de Morgan et al. (98) a mis en évidence une association entre les indicateurs d'un statut socioéconomique défavorable (cadre de vie, instabilité familiale, situation professionnelle, etc.) et l'apparition d'une psychose. Tous ces indicateurs d'un statut socioéconomique faible étaient plus souvent observés chez les individus atteints de psychose que chez ceux ne présentant pas de psychose. Lors du calcul d'un index global de statut socioéconomique faible, le risque de développer une psychose augmentait de façon linéaire en fonction du nombre d'indicateurs présents. Cette corrélation se maintenait après correction pour les facteurs de confusion. Veling et al. (99) ont constaté que l'incidence plus élevée de psychose parmi les immigrants à La Haye était étroitement liée à la composition ethnique du quartier de résidence. Par rapport aux Néerlandais, l'incidence de la psychose parmi les immigrants était significativement plus élevée s'ils résidaient dans un quartier où leur groupe ethnique ne constituait qu'une petite partie de la population totale (rapport ajusté des taux d'incidence = 2,36, intervalle de confiance à 95%: 1,89-2,95). L'incidence de la psychose n'était pas significativement accrue chez les immigrants résidant dans un quartier caractérisé par une densité élevée de leur groupe ethnique.

Le contexte social pourrait donc représenter un facteur causal dans le développement de la psychose.

## **3. Modèles explicatifs de l'influence de l'environnement**

Différents modèles explicatifs ont été élaborés pour mettre en relation les résultats et observations présentés à la rubrique 2 avec le développement de la schizophrénie. Nous présenterons quelques-uns de ces modèles explicatifs dans le présent article.

### 3.1. Sensibilisation

On parle de sensibilisation lorsqu'un individu, exposé de manière répétée à un facteur de risque issu de l'environnement, présente progressivement une réponse plus forte à l'égard de ce facteur de risque. Ce processus conduit à terme à une modification permanente de l'amplitude de réponse (100). Un tel processus de sensibilisation pourrait expliquer la sensibilité des patients schizophrènes aux caractéristiques du stress induisant une psychose et aux agonistes dopaminergiques (notamment [101]).

Il s'avère que les personnes sensibles à la psychose présentent une réaction plus forte que la normale aux petits facteurs de stress quotidiens (102). Des études ont démontré que cet état de fait résulte au moins en partie d'un processus de sensibilisation, dans lequel une exposition à des formes sévères de stress durant l'enfance (p. ex. traumatisme, discrimination) accroît la sensibilité aux petits facteurs de stress quotidiens (103).

### 3.2. Epigénétique

Le terme épigénétique désigne la régulation de différentes fonctions génomiques (p. ex. l'expression génétique) qui ne sont pas régies par la séquence d'ADN elle-même, mais par des modifications chimiques héréditaires et éventuellement réversibles de l'ADN et/ou de la structure de la chromatine (104).

L'épigénétique peut éventuellement nous aider à comprendre la manière dont les facteurs environnementaux peuvent influencer le développement de la schizophrénie. Il existe en effet des preuves croissantes selon lesquelles les facteurs environnementaux peuvent modifier le statut épigénétique de certains gènes. Ainsi, la méthylation de l'ADN pourrait être modifiée sous l'effet de divers facteurs environnementaux, parmi lesquels le régime, le stress et les hormones. Certaines données prouvent que les enfants de mères ayant connu une famine durant la grossesse sont exposés à un risque accru de psychose schizophrénique (105, 106). Ce risque accru de

**Tableau 3: Preuves du rôle des facteurs environnementaux dans le développement de la psychose schizophrénique, selon une méta-analyse.**

Facteur environnemental	Confirmé par les résultats d'une méta-analyse	
	Oui	Non probant
Complications obstétriques	(6)	
Age du père	(123)	
Urbanisation	(124)	
Consommation de cannabis	(125)	
Migration	(96)	
Infections prénatales, carence en acide folique, stress prénatal chez la mère		(126, 127)
Traumatisme au cours de l'enfance		(128)
Événements stressants		(129)
Exposition prénatale à des substances chimiques	Pas de méta-analyse disponible	
Facteurs de stress quotidiens	Pas de méta-analyse disponible	
Fragmentation sociale et privation	Pas de méta-analyse disponible	
Lésions cérébrales traumatiques	Pas de méta-analyse disponible	
Qualité de l'environnement éducatif précoce	Pas de méta-analyse disponible	

schizophrénie pourrait résulter du dérèglement épigénétique des gènes sous l'effet de la malnutrition. Ce mécanisme pourrait rendre compte de l'augmentation du nombre de cas de naissances d'enfants schizophrènes après l'hiver de disette de 1944-45 aux Pays-Bas.

Les gènes dont nous disposons ne sont donc pas le seul aspect important, car certains gènes peuvent aussi être activés ou désactivés sous l'effet de facteurs environnementaux.

### 3.3. Perturbation du fonctionnement du système immunitaire

Kinney et al. (107) formulent l'hypothèse selon laquelle des anomalies du développement et du fonctionnement du système immunitaire interviendraient dans le développement de la psychose schizophrénique. L'exposition à des facteurs environnementaux négatifs au cours des périodes critiques de la grossesse peut perturber la programmation prénatale normale du système immunitaire. Il en résulte une vulnérabilité latente au niveau du système immunitaire, rendant l'individu plus vulnérable aux maladies infectieuses et/ou à la dérégulation des processus immunologiques influant sur le système nerveux central. Cette sensibilité ne se manifeste qu'à partir de la puberté, lorsque le système immunitaire subit de profondes modifications.

Kinney et al. (107) formulent une série de prédictions qui découlent de cette hypothèse. Ils prédisent notamment que les facteurs environnementaux majorant le risque de schizophrénie sont également associés à un risque accru d'infection

ou de mauvais fonctionnement du système immunitaire. Ils trouvent notamment confirmation de cette prédiction dans l'observation selon laquelle un degré plus élevé d'urbanisation est à la fois associé à un risque accru de schizophrénie et à un risque accru d'infection (108, 109). De même, la carence en vitamine D serait associée tant à la schizophrénie qu'à la survenue d'infections (110, 111).

### 3.4. Système dopaminergique (cannabis)

Selon une hypothèse de longue date, le dérèglement du système dopaminergique jouerait un rôle important dans le développement de la psychose schizophrénique. Les modèles animaux prouvent de façon croissante que les facteurs environnementaux peuvent influencer le fonctionnement du système dopaminergique (112, 113). Ainsi, il a été prouvé que le stress prénatal influence les réponses comportementales dopaminergiques chez le rat (114, 115). L'exposition prénatale à des substances toxiques conduit également à une augmentation des réponses comportementales dopaminergiques (116) et à une libération accrue de dopamine dans le striatum (117). De même, le stress postnatal augmente le métabolisme de la dopamine et la libération de dopamine dans le striatum (114, 118). Cette observation cadre avec le renforcement de la fonction dopaminergique présynaptique présumée dans la schizophrénie.

Toute une série de substances psychoactives augmentent le risque de schizophrénie. Une étude récente axée sur la tomographie par émission de positons a montré que même un nombre de do-

ses limité d'une substance stimulante peut 'sensibiliser' le système dopaminergique striatal et entraîner une augmentation durable de la libération de dopamine dans le striatum, même plusieurs mois après l'arrêt de la substance (119).

Le cannabis est un facteur de risque pour le développement d'une psychose schizophrénique (voir ci-dessus). La substance active du cannabis agit au niveau des récepteurs cannabinoïdes; des études animales ont montré que cette action est associée à une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum (120). Cet effet serait également observé chez l'homme (121). Ces résultats concordent avec l'observation selon laquelle le taux de métabolites de la dopamine est plus élevé chez les patients présentant un premier épisode psychotique lié à la consommation de cannabis.

D'autres substances psychoactives agissant sur d'autres systèmes pourraient également influencer indirectement la production de dopamine.

### 3.5. Interactions gènes-environnement

En tant que modèle explicatif, le modèle axé sur les interactions gènes-environnement semble rendre compte de manière idéale du développement de la psychose schizophrénique. De fait, le risque de développement d'une schizophrénie est associé à certains facteurs environnementaux, mais la réaction des individus à ces facteurs environnementaux est caractérisée par une forte hétérogénéité.

Les facteurs génétiques peuvent influencer la sensibilité à l'effet de certains facteurs environnementaux, ce qui expliquerait pourquoi les individus réagissent différemment à un même facteur environnemental. Pour qu'un résultat donné apparaisse – par exemple la schizophrénie –, il faut qu'à la fois le composant génétique et le facteur environnemental soient présents. La présence de l'un de ces deux éléments n'est pas suffisante. Clarke et al. (25) ont ainsi étudié la relation entre l'exposition prénatale à des infections, la présence d'antécédents familiaux positifs pour la psychose et l'apparition d'une schizophrénie. Ils ont constaté que l'exposition prénatale à des infections n'augmentait pas de façon significative le risque de schizophrénie dans la population totale. En revanche, ce risque était significativement accru chez les individus ayant des antécédents familiaux positifs pour la psychose.

Une autre forme d'interaction gènes-environnement concerne la modification par des facteurs environnementaux de la séquence d'ADN (mutations *de novo*) et/ou de la méthylation de l'ADN (ce qui modifie l'expression des gènes) (voir également rubrique 3.3. Epigénétique). Ainsi, par exemple, la relation entre le risque de psychose schizophrénique et l'âge du père à la



conception résulterait du fait que l'âge croissant du père est associé à une augmentation du risque de mutations génétiques *de novo* spontanées.

Outre une interaction gènes-environnement, il peut également exister une corrélation entre les gènes et l'environnement. En d'autres termes, le génotype d'un individu exerce un effet sur les facteurs environnementaux auxquels il est exposé. Par exemple, le penchant/la prédisposition d'un individu pour le sport ou l'art peut déterminer le milieu social dans lequel il se retrouve, et les individus introvertis ou extravertis de nature déclencheront différentes réactions dans leur environnement social.

Il est également possible que des interactions gènes-gènes interviennent (122), mais ce sujet dépasse le cadre de cet article.

#### 4. Conclusion

Alors que les études axées sur le fondement génétique de la schizophrénie ont souvent produit des résultats peu cohérents et ont été confrontées à de nombreux problèmes méthodologiques, les études épidémiologiques ont réalisé une série d'observations systématiques. Elles ont par exemple constaté que la schizophrénie s'observe plus fréquemment dans les zones urbaines, chez les immigrants et chez les consommateurs de cannabis. Ce constat a motivé la réalisation de nombreuses études examinant le rôle (causal) des facteurs environnementaux dans le développement de la schizophrénie. Les chercheurs n'ont pas obtenu pour tous les facteurs environnementaux étudiés des preuves également probantes de leur rôle éventuel dans le développement de la schizophrénie. Le **tableau 3** illustre dans quelle mesure les méta-analyses confirment le rôle des facteurs environnementaux les plus étudiés. La présence de ces facteurs environnementaux est en soi insuffisante pour induire un trouble psychotique: l'effet des facteurs environnementaux s'exercerait principalement en association avec une vulnérabilité innée.

#### Références

- Gilmore JH. Understanding what causes schizophrenia: a developmental perspective. *Am J Psychiatry* 2010;167:8-10.
- Maki P, Riekkari T, Miettunen J, et al. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the Northern Finland birth cohort: relationship to family history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2010;167:70-7.
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;45:237-41.
- Rosanoff A, Handy M, Plesset I, Brush S. The etiology of so-called schizophrenic psychoses: with special reference to their occurrence in twins. *Am J Psychiatry* 1934;91:247-86.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45.
- Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytical review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
- Thomas H, Dalman C, David A, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:409-14.
- Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton W, Mortensen P. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
- Clarke M, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:3-8.
- Mittal V, Ellman L, Cannon T. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia; the role of obstetric complications. *Schizophr Bull* 2008;34:1083-94.
- McNeil T, Cantor-Graae E, Weinberger D. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structure in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:203-12.
- Sacker A, Done D, Crow T. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996;26:279-86.
- Geddes J, Lawrie S. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
- Verdoux H, Geddes J, Takei N, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-7.
- Mednick S, Machon R, Huttunen M, Bonnett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
- Brown A, Begg M, Gravenstein S, et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen J, Strub K. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:331-5.
- Babulas V, Faktor-Litvak P, Goetz R, Schaefer C, Brown A. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:927-9.
- Brown A, Schaefer C, Wyatt R, et al. Maternal infection and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26:287-95.
- Brown A, Schaefer C, Quesenberry C, et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005;162:767-73.
- Buka S, Tsuang M, Torrey E, et al. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1032-7.
- Webster J, Lamberton P, Donnelly C, Torrey E. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc R Soc* 2006;273:1023-30.
- Flegr J, Klose J, Novotna M, Berenreiterova M, Havlicek J. Increased incidence of traffic accidents in toxoplasma-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infectious Disease* 2009;26:72.
- Schretlen D, Vannorsdall T, Winick J, et al. (2010). Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):224-31.
- Clarke M, Tanskanen A, Huttunen M, Whittaker J, Cannon M. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:1025-30.
- Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997;171:105-6.
- Van Os J, Selten J. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 1998;172:324-6.
- Khashan A, Abel K, McNamee R, et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:146-52.
- Susser E, Neugebauer R, Hoek H. Schizophrenia after prenatal famine. *Arch Gen Psychiatry* 1995;53:25-31.
- Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, Jones P, Partanen U. Unwantedness of pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 1996;169:637-40.
- Dijck-Brouwer D, Hadders-Algra M, Bouwstra A, et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essential Fatty Acids* 2005;72:21-8.
- Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M. Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 2002;69:83-90.
- Muntjewerff J, van der Put N, Eskes T, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatry Research* 2003;121:1-9.
- Lucock M, Daskalakis I, Hinkins M, Yates Z. An examination of polymorphic genes and folate metabolism in mothers affected by spina bifida pregnancy. *Mol Genet Metab* 2001;73:322-32.
- Wenstrom K, Johanning G, Johnston K, Dubard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-12.
- Abdolmaleky H, Smith C, Faraone S. Methylomins in psychiatry: modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *American Journal of Medical Genetics and Neuropsychiatric Genetics* 2004;127:51-9.
- Sorensen H, Nielsen P, Pedersen C, Mortensen P. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: Population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull* 2010 (in press).
- Brown A, Susser E. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:1054-63.
- McGrath J. Hypothesis: Is a low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173-7.
- Saha S, Chant D, Wellham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of the schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2:141.
- Torrey E. Prevalence studies in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;150:598-608.
- Kinney D, Teixeira P, Napoleon S, et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull* 2009;35:582-95.
- Eyles D, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:5:247-257.

44. Eyles D, Cui X, Pelekanos M, et al. Developmental vitamin D deficiency and brain dopamine ontogeny; 2010. Paper presented at SIRS, Venetië, 21-25 juni 2008.
45. Kalter H, Warkany J. Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. *Physiol Rev* 1959;39:69-115.
46. Dickman E, Thaller C, Smith S. Temporally regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development* 1997;124:3111-21.
47. Maden M. Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:843-53.
48. Bebbington P, Bhugra D, Brugha T, et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage. *Br J Psychiatry* 2004;185:220-6.
49. Goff D, Brotman A, Kindlon D, Amico E. The delusion of possession in chronically psychotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:567-71.
50. Whitfield C, Dube S, Felitti V, Anda R. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl* 2005;29:797-810.
51. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:38-45.
52. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H, van Os J. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry* 2006;188:s27-s33.
53. Lewis G, Booth M. Regional differences in mental health in Great Britain. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:608-11.
54. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
55. Blazer D, Hughes D, George L, Schwartz M, Boyer R. Generalised anxiety disorders. In: Robins L, Regier D, eds. *Psychiatric disorder in America: The epidemiologic Catchment Area study*. The Free Press, New York; 1991. pp.180-203.
56. Mortensen P, Pedersen C, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New Engl J Med* 1999;340:603-8.
57. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
58. Yolken R, Torrey E. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2008;13:470-9.
59. Toriello H, Meck J. Statement on guidance for genetic counselling in advanced paternal age. *Genetic Medicine* 2008;10:457-60.
60. Johanson E. A study of schizophrenia in the male. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1958;33(suppl.125).
61. Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, et al. Paternal age and intelligence: implications for a ge-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatr Genet* 2005;15:17-25.
62. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below and above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry* 2007;22:22-6.
63. Sips A, Rasmussen F, Harrison G, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *British Medical Journal* 2004;329:1070-5.
64. Lian Z, Zack M, Erickson J. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 1986;39:648-60.
65. Olshan A, Schnitzer P, Baird P. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology* 1994;50:80-4.
66. McIntosh G, Olshan A, Baird P. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995;6:282-8.
67. Morrison P, Zois V, McKeown A, et al. The acute effects of synthetic intravenous Δ9-tetrahydrocannabinoid psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009;39:1607-16.
68. Chopra G, Smith J. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:24-7.
69. Linzen D, Dingemans P, Lenior M. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
70. Greech A, van Os J, Jones P, Lewis S, Murray R. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry* 2005;20:349-53.
71. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-2.
72. Barnes T, Mutsatsa S, Hutton S, Watt H, Joyce E. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;188:237-42.
73. Murray R, Morrison P, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8:885-95.
74. Moore T, Zamit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
75. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
76. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal* 2002;325:1199.
77. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 2002;325:1212-3.
78. Van Os J, Bak M, Hanssens M, Bijl R, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
79. Stefanis N, Delepaule P, Henquet C, Bakola C, Stefanis C, van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:133-41.
80. Ferdinand R, Sondejker F, van der Ende J, et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
81. Henquet C, Murray R, Linzen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31:608-12.
82. Ferguson D, Horwood L, Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
83. Allebeck P, Adamsson C, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm county. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:21-4.
84. Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:468-75.
85. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, et al. Effects of cannabis on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2010 (epub ahead of print).
86. Hall W, Degenhardt L. Cannabis psychosis? In: Castle D, Murray R, eds. *Marihuana and madness*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2004. pp. 89-100.
87. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005;187:510-5.
88. Caspi A, Meffitt T, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x Environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-25.
89. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, O'Donovan M, Owen M. Genotype effect of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
90. Van Winkel R, Esquível G, Kenis G, et al. Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010 (epub ahead of print).
91. Brown G, Birley J. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav* 1968;9:203-14.
92. Day R, Nielsen J, Korten A, et al. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organisation. *Cult Med Psychiatry* 1987;11:123-205.
93. Ventura J, Nuechterlein K, Lukoff D, Hardesty J. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol* 1989;98:407-11.
94. Norman R, Malla A. A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994;29:244-9.
95. Norman R, Malla A. Family history of schizophrenia and the relationship of stress to symptoms: preliminary findings. *Aus N Z J Psychiatry* 2001;35:217-23.
96. Canton-Graae E, Seltén J. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
97. Fearon P, Kirkbride J, Morgan C, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP study. *Psychol Med* 2006;36:1541-50.
98. Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G, et al. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol Med* 2008;38:1701-15.
99. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach J, Seltén J, Hoek H. Ethnic density of neighborhood and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2007;165:66-73.
100. Collip D, Myin-Germeys I, van Os J. Does the concept of 'sensitization' provide a plausible mechanism for the putative link between environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.
101. Howes O, McDonald C, Cannon M, et al. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004;7:S7-S13.
102. Myin-Germeys I, van Os J, Schwartz J, Stone A, Delepaule P. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
103. Glaser J, van Os J, Portegijs J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *Journal of Psychometric Research* 2006;61:229-36.
104. Oh G, Petrouis A. Environmental studies of schizophrenia through the prism of epigenetics. *Schizophr Bull* 2008;34:1122-9.

105. Kyle U, Pichard C. The Dutch famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:388-94.
106. Xu M, Sun W, Liu B, et al. Prenatal malnutrition and adults schizophrenia; further evidence from the 1959-1961 chinese famine. *Schizophr Bull* 2009;35:568-76.
107. Kinney D, Hintz K, Shearer E, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: Abnormal immune-system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress genes, climate and brain dysfunction. *Med Hypotheses* 2010;74:555-63.
108. Brims F, Chauhan A. Air quality, tobacco smoke, urban-crowding, and day care: modern menaces and their effect on health. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S152-S156.
109. Harpham T, Stephens C. Urbanization and health in developing countries. *World Health Stat Q* 1991;44:62-9.
110. Cannell J, Vieth R, Umhau J. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:129-40.
111. Cannell J, Vieth R, Willett W, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;117:864-70.
112. Boksa P, El-Khodori B. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:91-101.
113. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:1-17.
114. Diaz R, Ogren S, Blum M, Fuxe K. Prenatal corticosterone increases spontaneous and d-amphetamine induced locomotor activity and brain dopamine metabolism in prepubertal male and female rats. *Neuroscience* 1995;66:467-73.
115. Henry C, Guegant G, Cador M, et al. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995;685:179-86.
116. Fortier M, Joobor R, Luteshi G, Boksa P. Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *J Psychiatr Res* 2004;38:335-45.
117. Watanabe M, Nonaka R, Hagino Y, Kodama Y. Effects of prenatal methylazoxymethanol treatment on striatal dopaminergic system in rat brain. *Neurosci Res* 1998;30:135-44.
118. Kehoe P, Shoemaker W, Triano L, Hoffman J, Arons C. Repeated isolation in the neonatal rat produces alterations in behaviour and ventral striatal dopamine release in the juvenile after amphetamine challenge. *Behav Neurosci* 1996;110:1435-44.
119. Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1386-95.
120. Cheer J, Wassum K, Heien M, Phillips P, Wughtman R. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004;24:4393-400.
121. Bossong M, Van Berckel B, Boellaard R, et al.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:759-66.
122. Van Winkel R, GROUPE Investigators. Genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: an at-risk analysis and follow-up case-only reproduction. 2010 (in press).
123. Miller B, Messias E, Miettunen J, et al. Meta-analysis of parental age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull* 2010 (epub ahead of print).
124. Torrey E, Bowler A, Clark K. Urban birth and residence as risk factors for psychoses: an analysis of 1880 data. *Schizophr Res* 1997;25:169-76.
125. Sempke D, McIntosh A, Lawne S. Cannabis as a risk factor for psychosis: a systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;18:187-94.
126. Sellen J, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan V. Schizophrenia and the 1957 pandemic of influenza; meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36(2):219-28.
127. Picker J, Coyle J. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:197-205.
128. Bendall S, Jackson H, Hulbert C, McGorry P. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008;34:568-79.
129. Norman R, Malla A. Stressful life events and schizophrenia: A review of the research. *Br J Psychiatry* 1993;162:161-6.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen-Cilag Academy.

