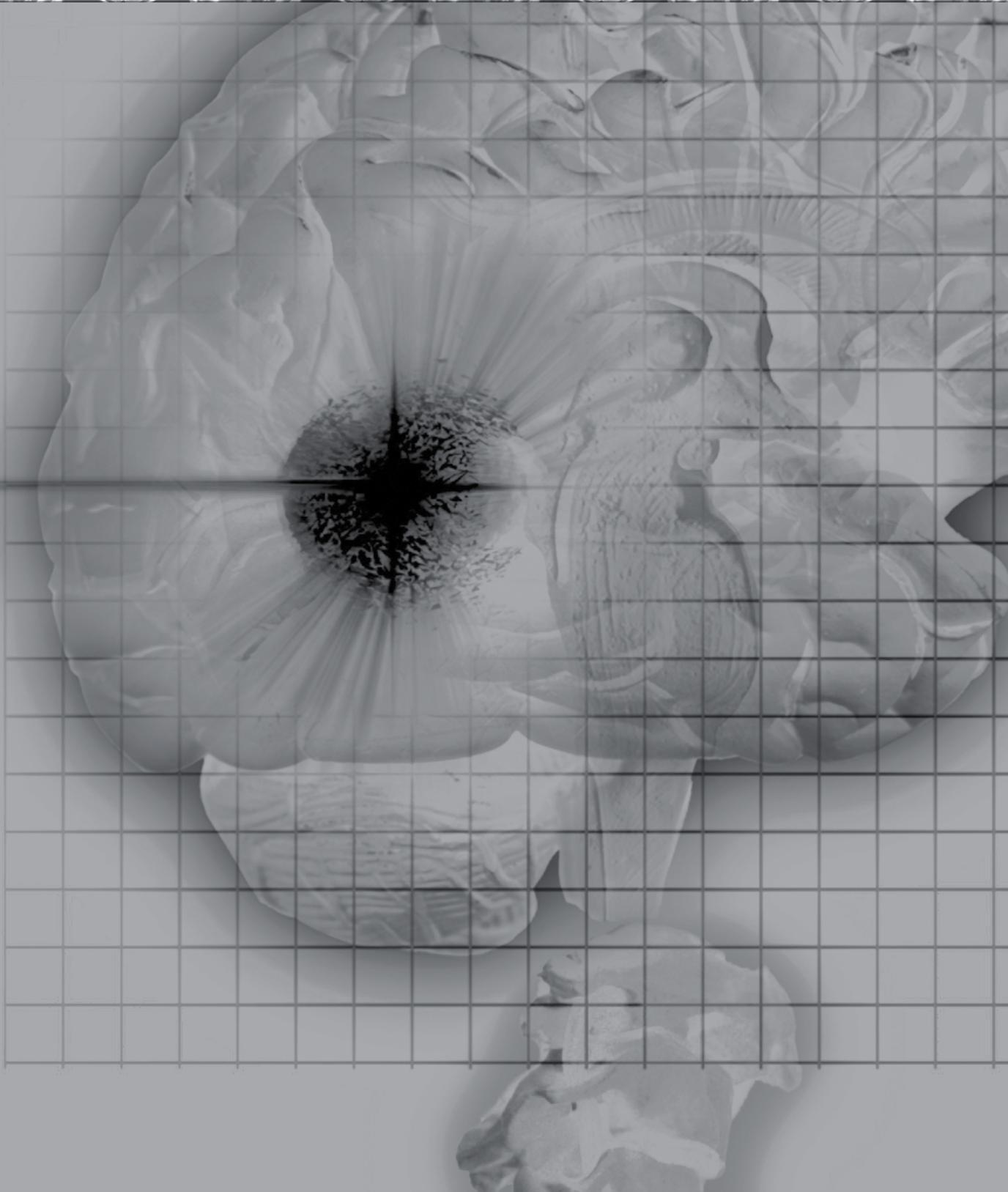
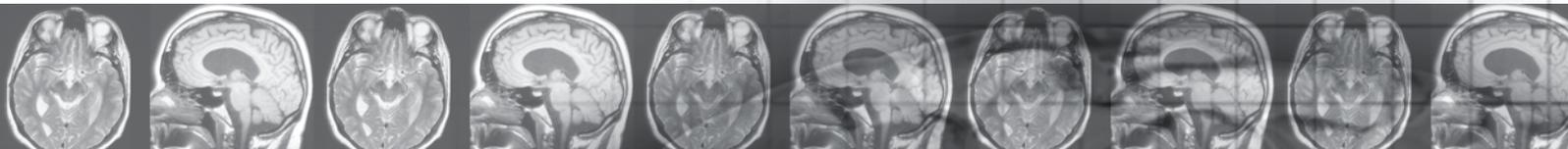


# Transmission et persistance de la schizophrénie

A De Nayer, A Masson, M Floris, L Mallet, O Pirson, B Delatte, MA Domken, V Dubois, B Gillain, E Stillemans, J Detraux





## Table des matières

0. Introduction	4
1. Procréation, fertilité et fécondité	4
2. Epidémiologie et variation de la schizophrénie au fil du temps	4
3. Facteurs influençant négativement la fertilité et la fécondité des patients atteints de schizophrénie: la maladie et ses conséquences	6
3.1. La maladie en tant que telle	6
3.2. L'institutionnalisation	6
3.3. Désir et fonctionnement sexuel: effets secondaires des antipsychotiques	6
3.4. Abus de substances	6
3.4.1. Tabagisme	6
3.4.2. Alcool	6
3.4.3. Cannabis	7
3.5. Stérilisation forcée	7
4. Facteurs influençant positivement la prévalence	7
4.1. Prévalence élevée de la schizophrénie et difficulté procréationnelle: hypothèses	7
4.2. Hypothèse évolutionniste: la persistance de la schizophrénie, conséquence d'un avantage évolutif	7
4.3. La persistance au-delà de l'Homo sapiens	7
4.4. Télomères, apoptose et mutations génétiques de novo	7
4.5. Facteurs environnementaux	9
4.5.1. Facteurs infectieux	9
4.5.2. Facteurs nutritionnels, carences alimentaires	10
4.5.3. Complications obstétricales	10
4.5.4. Traumatismes psycho-affectifs	10
4.5.5. Milieu urbain	11
4.5.6. Migration	11
4.5.7. Cannabis	11
5. Conclusion	11

## 0. Introduction

Cet article est né d'une interrogation du premier auteur quant à l'ubiquité et la permanence de la prévalence de la schizophrénie aux environs de 1% de la population mondiale, et ce malgré un déficit procréationnel qui devrait, en toute logique, amener à voir disparaître la maladie.

La faible capacité reproductive des patients atteints de schizophrénie a été maintes fois démontrée: ils se marient moins non seulement que l'ensemble de la population mais encore que les patients atteints d'une autre pathologie mentale. Ce constat est conforme à une approche intuitive. La reproduction implique en effet une multitude de facteurs sociaux tels que l'aptitude à rencontrer, la stabilité affective ou la possibilité

l'aptitude biologique/physiologique à procréer et fait référence à la «capacité» de les avoir (5-9) (**Tableau 1**).

Un indice est couramment utilisé dans la littérature: le taux général de fécondité (*General Fertility Rate*) (2,7). Cet indice est constitué par le rapport entre le nombre de naissances d'enfants vivants et le nombre de femmes en âge de procréer (15 à 49 ans).

$$\frac{\text{Nombre de naissances}}{\text{Nombre de femmes âgées de 15 à 49 ans}}$$

La tranche 15-49 ans présente une grande variabilité de la fécondité. Raison pour laquelle

schizophrénie ont un taux de fécondité similaire à celui des parents dans la population générale (20).

Relevons toutefois la différence de taux de reproduction entre les femmes et les hommes (**Tableau 2**), et celle entre la schizophrénie et d'autres diagnostics psychiatriques.

L'étude récente de Laursen et Munk-Olsen (18) démontre que les personnes souffrant des troubles les plus sévères sont moins susceptibles d'accéder à la parentalité. Par rapport à la population générale, le taux de fertilité pour le premier enfant est le plus bas chez les hommes et les femmes atteints de schizophrénie. En comparaison, les patients bipolaires, les patients

**Tableau 1: Définition de procréation, fertilité et fécondité (4,10,11).**

Terminologie	Procréation ( <i>Reproduction</i> )	Fécondité ( <i>Fertility</i> )	Fertilité ( <i>Fecundity</i> )
Définitions	«Action par laquelle les êtres vivants produisent de nouveaux organismes»	«Le produit de la procréation. Elle est habituellement exprimée par le nombre de naissances pour 1.000 femmes par an»	«Capacité physiologique de donner vie à des enfants chez une femme, un homme, un couple, un groupe ou une population»

de construire un projet de vie, qui se voient détériorés par la gravité de l'atteinte psychique. Ces facteurs sociaux peuvent être à la base du taux de reproduction moins élevé. Comment dès lors expliquer la pérennité de la pathologie? Présente depuis que l'homme est l'homme, elle aurait été appelée à disparaître selon la dure loi darwinienne de la sélection naturelle. Nous aborderons les différentes explications génétiques et environnementales plausibles.

A cause d'un taux de fécondité moindre des patients atteints de schizophrénie, la pathologie devrait logiquement s'éteindre.

## 1. Procréation, fertilité et fécondité

La procréation (anglais: *reproduction*) humaine est l'ensemble des actions par lesquelles un individu de sexe masculin et un individu de sexe féminin engendrent un nouvel individu. La fertilité et la fécondité sont deux aspects fondamentaux de la procréation, étudiés largement dans la schizophrénie. Ces deux concepts sont souvent confondus, y compris dans la littérature consultée pour cet article. La confusion est accentuée par le fait qu'en anglais les concepts «*fertility*» et «*fecundity*» se mélangent (1,2) et qu'en français «*fertility*» est souvent traduit par «fécondité», et «*fecundity*» par «fertilité» (3,4). La différence entre les deux concepts est similaire à celle existant entre réalité et possibilité. La fécondité est la reproduction réelle d'une population et fait référence au nombre d'enfants; la fertilité est

cet indice n'est plus guère utilisé et est remplacé par le taux de fécondité par âge.

La plupart des études montrent que les patients atteints de schizophrénie ont, en comparaison avec la population générale, une fréquence moindre de mariage et de manière significative un nombre d'enfants moins élevé (6,8,9,12-18) (**Tableau 2**). Parmi ces patients, les cas à début tardif (après 45 ans), par rapport au début précoce, se caractérisent par une plus grande fréquence de mariage (19). Une idée largement répandue selon laquelle la fécondité moindre, chez les patients atteints de schizophrénie se voit être compensée par une fécondité plus élevée des membres de la famille non affectés, a cours. Une récente méta-analyse s'inscrit en contre. La fécondité moindre ne connaît pas de compensation reproductive familiale. En outre, soeurs et frères possèdent également un taux de fécondité moindre que la population générale tandis que les parents de patients atteints de

Le terme «fécondité» fait référence au nombre de naissances d'enfants vivants de la cohorte féminine en âge de procréer («*the number of offspring*»). Il diffère du terme «fertilité» qui désigne le potentiel reproductif d'un groupe ou d'une population («*the ability to reproduce*»).

unipolaires et le groupe comprenant d'autres troubles psychiatriques ont un taux d'incidence des ratios plus élevé (**Tableau 3**).

Le taux de fécondité des patients atteints de schizophrénie est inférieur à celui atteint par la population générale et les autres pathologies mentales.

## 2. Epidémiologie et variation de la schizophrénie au fil du temps

Bien que le terme «schizophrénie» fût initialement introduit par Bleuler en 1911, son existence remonte probablement à la naissance même de l'humanité (26). Des écrits datant de plusieurs milliers d'années avant notre ère font mention de symptômes similaires à ceux de la schizophrénie (26-28), certes plus rares et moins clairement descriptifs que ceux relatifs à d'autres maladies psychiatriques ou neurologiques. D'Hippocrate à nos jours, les troubles schizophréniques ont connu bien des aléas avant de se constituer en une entité clinique, diagnostique et thérapeutique (29,30).

Des études épidémiologiques récentes ont considérablement modifié le concept selon lequel ses incidences et prévalences ne variaient pas en fonction des sociétés et des époques (30). Définie comme étant le nombre de nouveaux cas apparus dans une population pendant un temps donné (le plus souvent une année)

**Tableau 2: Taux de fécondité chez les patients atteints de schizophrénie comparé avec la population générale et leurs parents, soeurs et frères (6,16,17,21-25).**

**Nombre moyen d'enfants des patients atteints de schizophrénie ou de psychose en comparaison avec la population générale**

Etudes	Nombre moyen d'enfants des patients atteints de schizophrénie	Nombre moyen d'enfants dans la population générale
Rimmer & Jacobsen (1976)	0.26 (totale) 0.29 (hommes) 0.23 (femmes)	1.59 (totale) 1.22 (hommes) 2.00 (femmes)
Fanas & Bertranpetit (1995)	0.45 (totale)	0.93 (totale)
Bassett et al. (1996)	0.81 (totale) 0.54 (hommes) 1.21 (femmes)	2.4 (totale) N/A N/A
Srinivasan & Padmavati (1997)	4.9 (1950-1970) 5.2 (1971-1990) 1.1 (1991-2000)	5.8 (1950-1970) 3.9 (1971-1990) 2.5 (1991-2000)
McGrath et al. (1999)	1.04 (totale) 0.50 (hommes) 1.59 (femmes)	N/A N/A N/A
Haukka et al. (2003)	0.44 (hommes) 0.83 (femmes)	1.65 (hommes) 1.83 (femmes)
Svensson et al. (2007)	0.56 (hommes) 0.93 (femmes)	1.92 (hommes) 1.95 (femmes)
Weiser et al. (2009)	0.56 (totale)	1.33 (totale)

**Nombre moyen d'enfants des soeurs/frères des patients atteints de schizophrénie ou de psychose en comparaison avec la population générale**

Etudes	Nombre moyen d'enfants des soeurs/frères des patients atteints de schizophrénie ou de psychose	Nombre moyen d'enfants des soeurs/frères dans la population générale
Rimmer & Jacobsen (1976)	1.43 (totale) 1.52 (frères) 1.41 (soeurs)	1.44 (totale) 1.35 (hommes) 1.51 (femmes)
Bassett et al. (1996)	2.23 (totale) 1.88 (hommes) 2.59 (femmes)	2.4 (totale) N/A N/A
Srinivasan & Padmavati (1997)	4.9 (1950-1970) 3.6 (1971-1990) 2.5 (1991-2000)	5.8 (1950-1970) 3.9 (1971-1990) 2.5 (1991-2000)
McGrath et al. (1999)	1.73 (totale) 1.55 (frères) 1.91 (soeurs)	N/A N/A N/A
Haukka et al. (2003)	1.57 (hommes) 1.89 (femmes)	1.65 (hommes) 1.83 (femmes)
Svensson et al. (2007)	1.76 (frères) 1.94 (soeurs)	1.92 (frères) 1.95 (soeurs)
Weiser et al. (2009)	0.98 (frères) 1.45 (soeurs)	1.10 (frères) 1.48 (soeurs)

**Nombre moyen d'enfants des pères/mères des patients atteints de schizophrénie ou de psychose en comparaison avec la population générale**

Etudes	Nombre moyen d'enfants de pères/mères de patients atteints de schizophrénie ou de psychose	Nombre moyen d'enfants de pères/mères dans la population générale
Fanas & Bertranpetit (1995)	4.10	3.36
Svensson et al. (2007)	2.13	2.14
Weiser et al. (2009)	4.39 (mères) 4.59 (pères)	3.29 (mères) 3.51 (pères)

**Tableau 3: Taux d'incidence des ratios<sup>1</sup> des patients schizophrènes, bipolaires, unipolaires ou d'autres troubles psychiatriques (18).**

	Schizophrénie	Trouble bipolaire	Trouble unipolaire	Autres troubles psychiatriques
Femmes	0,18 (0,17-0,20)	0,36 (0,33-0,40)	0,57 (0,55-0,60)	0,70 (0,69-0,72)
Hommes	0,10 (0,09-0,11)	0,32 (0,29-0,36)	0,46 (0,43-0,48)	0,51 (0,50-0,52)

(26,30), l'incidence de la schizophrénie varie en effet largement d'un pays à l'autre en fonction de variables démographiques telles que le sexe, l'urbanisation et l'émigration. En fait, comme le dit McGrath «*la schizophrénie n'est plus le trouble égalitaire que l'on pensait être*»

(30,31). Selon une méta-analyse récente de 55 études réalisées entre 1965 et 2001 dans 33 pays, l'incidence annuelle moyenne se chiffre à 0,0152% (15,2/100.000/an) (31-33), avec toutefois une variation de 7,7 à 43 pour 100.000 (30). Des variations des taux d'incidence ont

également été observées entre les sexes. L'âge plus tardif du début de la schizophrénie et la gravité moindre des formes féminines ont été mis en relation avec la sécrétion oestrogénique. L'oestradiol antagonise la production de dopamine et exercerait à l'adolescence une

fonction protectrice vis-à-vis de la maladie. A la ménopause, par contre, le déclin oestrogénique expliquerait l'augmentation de l'incidence psychotique après 45 ans (34,35). Ce décalage des âges explique probablement partiellement le nombre élevé d'hommes malades sans descendance (**Tableaux 2 et 3**). Parmi les autres facteurs de fluctuations, citons la vie en milieu urbain et la migration. Selon Zammit et al., les habitants qui ont grandi dans les zones urbaines sont plus enclins à présenter des troubles psychotiques (36). Enfin, le risque est plus élevé dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (26,37,38). Il reste néanmoins difficile d'attribuer une causalité à ces observations.

La prévalence moyenne de la schizophrénie, généralement située autour de 1% durant la vie entière, a plus précisément été estimée entre 0,3% et 2% (moyenne de 0,7%) (26,37). Saha et al. (37), dans une méta-analyse de 188 études provenant de 46 pays, estiment la prévalence ponctuelle à un taux moyen de 4,6 pour 1.000 (avec une variation de 1,9 à 10,0) et la prévalence couvrant l'entièreté de la vie à 4,0 pour 1.000 (avec une variation de 1,8 à 11,6). Certaines études concluent à une prévalence légèrement supérieure chez les hommes.

L'incidence de la schizophrénie a été dotée depuis les années 50 d'une grande stabilité. Depuis une dizaine d'années, plusieurs études font part d'une diminution de l'incidence et de la prévalence. Le déclin des taux d'incidence débute lors de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle. L'incidence de la schizophrénie, estimée habituellement à partir des admissions hospitalières, marque une diminution internationale (39-44). Cette approche ne permet cependant pas l'estimation des formes insidieuses et des prises en charge ambulatoires. Les études de prévalence semblent confirmer cette baisse. Bøjholm et Strömgen (45) décèlent une baisse de la prévalence de 0,39% en 1935 à 0,33% en 1983 encore plus marquée chez les femmes (0,42% en 1935 et 0,27% en 1983).

L'incidence et la prévalence varient de manière significative entre pays et régions, contrairement à l'idée généralisée selon laquelle elles présenteraient un taux similaire indépendamment des lieux et des époques.

Dans ces situations particulièrement spécifiques, plusieurs facteurs étiologiques tels que la diminution des facteurs délétères infectieux, nutritionnels et obstétricaux ont été évoqués pour expliquer cette apparente diminution de fréquence de la schizophrénie au fil du

temps. Ces taux pourraient également se voir faussement améliorés par une augmentation du taux de suicide des adolescents, et ainsi réduire le nombre de sujets « fragiles » susceptibles d'évoluer vers un trouble schizophrénique (46). Cependant, ces études ne sont pas à même de conclure formellement en faveur d'une baisse réelle des taux d'incidence. D'importants facteurs tels que les modifications des critères diagnostiques rendent toutes comparaisons aléatoires

Les études ne permettent pas de conclure formellement en faveur d'une baisse réelle du taux d'incidence.

### 3. Facteurs influençant négativement la fertilité et la fécondité des patients atteints de schizophrénie: la maladie et ses conséquences

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la reproduction moindre des patients atteints de schizophrénie. La reproduction implique divers facteurs sociaux et de personnalité permettant la rencontre, la stabilité affective, la durée et la construction d'un projet de vie, qui seront perturbés par le processus schizophrénique.

#### 3.1. La maladie en tant que telle

La pathologie en soi peut induire une diminution du désir sexuel, indépendamment de toute prise d'antipsychotiques, et isoler le patient de partenaires sexuels potentiels. De nombreux traits propres au syndrome (perte d'intérêt et d'initiative, perte de motivation, apathie, affect émoussé, anhédonie, retrait social) limitent la capacité sociale du sujet, entravant sa capacité relationnelle et appauvrissant sa sexualité. De plus, dans la plupart des cas (particulièrement pour les individus de sexe masculin), le début précoce prive la plupart des malades des premières expériences et des apprentissages sexuels (47).

#### 3.2. L'institutionnalisation

Jusqu'aux années 1970, la plupart des patients atteints de schizophrénie, notamment dans ses formes les plus lourdes, connaissaient une vie asilaire, les isolant de partenaires sexuels potentiels. L'apparition des antipsychotiques a considérablement réduit la durée du séjour hospitalier. De plus, la vision asilaire a changé.

#### 3.3. Désir et fonctionnement sexuel: effets secondaires des antipsychotiques

Une hyperprolactinémie induite par certains antipsychotiques peut être à l'origine d'effets sexuels indésirables par l'intermédiaire d'une baisse des taux de GnRH et de FSH et LH et donc d'une diminution des taux de testostérone chez l'homme,

et d'une baisse de la sécrétion d'oestrogène chez la femme (48-52). L'hyperprolactinémie serait à l'origine de nombreux troubles sexuels (aménorrhée, anovulation, galactorrhée, gynécomastie, trouble du désir, impuissance, trouble érectile...) (53). Outre le blocage des récepteurs D<sub>2</sub>, l'antagonisme cholinergique,  $\alpha$ 1adrénergique (54) et histaminergique H<sub>1</sub> (55) sont à l'origine de plusieurs effets indésirables perturbant la vie sexuelle.

#### 3.4. Abus de substances

L'abus de substances peut également compromettre la fertilité (56). Or, il existe une comorbidité importante de l'ordre de 50 à 70% entre abus de substances et schizophrénie (57). Selon une étude récente (n = 1.420) menée au sein des unités de soins en Belgique, 42,4% des patients présentent un trouble lié à l'utilisation de substances, parmi lesquels 26,6% recevaient le diagnostic d'abus et 15,8% le diagnostic de dépendance à une substance. Le cannabis était consommé dans 26,2% des cas (58).

##### 3.4.1. Tabagisme

La schizophrénie est le trouble psychiatrique où l'on retrouve la plus grande proportion de fumeurs (59). Selon une méta-analyse récente, en moyenne 62% des patients atteints de schizophrénie sont fumeurs (la prévalence oscille entre 14 et 88%) (60-62). De plus, la dépendance à la nicotine est plus importante et on retrouve également une plus grande proportion de gros fumeurs chez les patients atteints de schizophrénie que dans la population générale (60).

Le tabagisme est associé à l'infertilité (56,63-65) et à la sub-fécondité féminines et masculines. La capacité de fécondation des spermatozoïdes diminue avec le tabagisme. Fumer peut prolonger le temps de latence d'une grossesse, avoir une influence négative sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes ainsi qu'augmenter des anomalies chromosomiques (56,66,67). L'effet du tabac semble être un effet dose-dépendant (68).

##### 3.4.2. Alcool

L'alcool est, après le tabac, le produit le plus utilisé par les patients atteints de schizophrénie. L'association entre schizophrénie et alcoolisme est peu discutable (69) même si les chiffres de prévalence varient notablement selon les études (70). Une revue et méta-analyse récente sur la prévalence des troubles liés à l'alcool dans la schizophrénie a démontré que près de 1 patient sur 5 souffrant de schizophrénie a aussi un diagnostic d'un trouble lié à la consommation d'alcool (71).

Consommer de l'alcool diminue la fertilité féminine et masculine. Chez l'homme, une consommation non modérée d'alcool réduit la production de spermatozoïdes et altère leur motilité (56). Dans une étude prospective, la probabilité d'avoir un enfant était réduite de 22% chez les femmes ayant une consommation d'alcool élevée (plus de 14

unités par semaine), et de 13% chez les femmes ayant une faible consommation d'alcool (moins de 5 unités par semaine) (72). La latence habituelle de grossesse après arrêt de contraception se voit multipliée par 2,2 lors d'une consommation de plus de 20 unités d'alcool par semaine par le partenaire ( $p < 0,001$ ) (73).

### 3.4.3. Cannabis

La consommation de cannabis affecte également la fertilité. L'effet délétère du cannabis s'exerce probablement par l'intermédiaire du tétrahydrocannabinol (THC). Le cannabis réduit le nombre et la morphologie des spermatozoïdes. Le THC entrave la motilité des spermatozoïdes et altère la capacité de digestion de la couche protectrice de l'ovule par les enzymes propres aux spermatozoïdes («la réaction acrosomique»), deux fonctions essentielles à la fertilisation de l'ovule (74-76). Il est probable que le cannabis puisse aussi affecter la fertilité féminine (56).

Le mode de vie a un impact significatif et cumulatif sur la fertilité et la fécondité. Le tabac, l'alcool et le cannabis sont associés à une réduction de la fertilité et de la fécondité.

### 3.5. Stérilisation forcée

Parmi les facteurs influençant négativement la transmission de la pathologie, on ne peut ignorer les tentatives d'éradication de la schizophrénie. Dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, un ensemble de programmes de stérilisation chirurgicale a pris cours dans beaucoup de pays visant à empêcher la reproduction des porteurs de maladies, auxquels ont été associées des maladies mentales, y compris la schizophrénie. La Suède, par exemple, a mis en oeuvre un important programme de stérilisation entre 1935 et 1975, dirigé par un institut d'état de biologie raciale à Upsala. On a estimé que 63.000 personnes, dont 95% de femmes, ont été stérilisées de force ou ont été contraintes à une stérilisation «volontaire» (47). En Allemagne, la schizophrénie se retrouvait dans l'une des trois catégories principales soumises à stérilisation; l'étude menée par l'historienne Bock dénombre 400.000 personnes stérilisées entre 1934 et 1945 (77). Force est de constater que ces mesures, aussi destructrices soient-elles, n'ont pas réussi dans leur but d'éradication.

## 4. Facteurs influençant positivement la prévalence

### 4.1. Prévalence élevée de la schizophrénie et difficulté procréationnelle: hypothèses

Le mode de transmission de la schizophrénie est non mendélien. L'hypothèse généralement

admise est celle d'une transmission multifactorielle à seuil polygénique, chaque gène exprimant individuellement un effet mineur et une composante environnementale conduisant le sujet à développer la maladie lorsque la combinaison des effets génétiques et environnementaux dépasse le seuil dit de susceptibilité. Ce modèle, multifactoriel et polygénique à seuil, introduit la notion dimensionnelle entre normalité et schizophrénie. L'expression clinique de cette maladie dépendrait donc du poids des facteurs génétiques, de l'importance des facteurs environnementaux mais aussi de la présence éventuelle d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux protecteurs.

### 4.2. Hypothèse évolutionniste: la persistance de la schizophrénie, conséquence d'un avantage évolutif

Selon le principe darwinien de la sélection naturelle, les caractéristiques «nocives» sont condamnées à disparaître. Seules les caractéristiques «utiles» sont conservées et transmises héréditairement aux générations suivantes. La schizophrénie est à première vue dénuée d'utilité adaptative. Comment expliquer dès lors sa persistance? Comment se fait-il que des gènes, qui nous rendent fous et affectent notre fécondité, échappent à la sélection naturelle? Comment devons-nous comprendre cette surprenante absurdité? N'aurait-il pas été logique de voir au fil du temps ces gènes disparaître du pool génétique (78)?

Les psychiatres évolutionnistes supposent qu'elles font partie d'un équilibre global selon lequel les inconvénients de la maladie sont plus ou moins compensés par les avantages qui y sont liés, soit pour le patient lui-même, soit pour ses proches («modèle trade-off» [*trade-off model or balancing selection model*]) (79). Ce modèle explicatif est développé à partir d'un exemple prototypique de la médecine évolutionniste: l'anémie falciforme. L'anémie falciforme, maladie génétique récessive, a pour conséquence une réduction de l'espérance de vie. Cependant, il semble que l'allèle causal possède un effet protecteur contre la malaria: les porteurs la contractent moins et manifestent des symptômes moins sévères (79,80). Ainsi, l'anémie falciforme est particulièrement fréquente dans le pourtour méditerranéen ou en Afrique, du fait que le gène responsable de la maladie procure également une résistance accrue contre la malaria. L'anémie falciforme est donc le prix à payer pour l'obtention d'une résistance accrue à la malaria (78).

Beaucoup de psychiatres évolutionnistes sont d'avis que l'évolution des psychoses a suivi un scénario analogue. Selon Horrobin (81), l'initiation de notre espèce serait due à quelques mutations minimales, codant le métabolisme lipidique de nos ancêtres, clé de l'augmentation

de notre activité cérébrale. Cependant, ces mêmes mutations ont aussi été à la base de notre vulnérabilité pour la schizophrénie, revers de notre intelligence et de notre créativité (79). Une foule d'anecdotes évoque le lien entre schizophrénie et créativité: Newton, Syd Barrett (Pink Floyd), John Nash ('*game theory*'), le fils d'Albert Einstein, celui de Bertrand Russell et la mère de Carl Gustav Jung (80).

Selon Crow, la schizophrénie serait le prix que l'humanité aurait à payer pour l'acquisition du langage (79,80,82). Crow postule que la capacité de l'Homo sapiens à développer un langage résulte de mutations génétiques, exprimant la latéralisation des fonctions cérébrales (83). La schizophrénie serait une phénotypie de ces manifestations génétiques associées à l'apparition du langage.

Toujours selon Crow, les patients schizophrènes présentent une asymétrie structurale et fonctionnelle hémisphérique moindre que celle de la population générale entrevue comme une tentative infructueuse de la mise en place de la dominance cérébrale pour le langage (83). Ainsi la schizophrénie apparaîtrait comme étant une maladie consécutive à l'avantage adaptatif que représente le langage (79).

### 4.3. La persistance au-delà de l'Homo sapiens

La question de la persistance de la schizophrénie se pose donc dès l'apparition de l'homme. Si l'Homo sapiens connaissait la maladie, celle-ci avec son cortège de symptômes de conduites non adaptatives aurait tôt fait de disparaître, l'impitoyable sélection naturelle aidant.

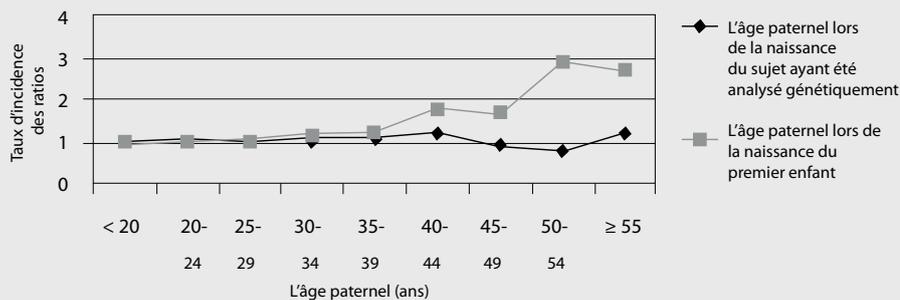
L'auteur propose comme ébauche de réponse à cette énigme que, si l'Homo sapiens était bel et bien porteur, l'apparition de la maladie à 15-30 ans représentait un âge fort avancé pour l'époque. L'espérance de vie trop courte laisse penser que la procréation précédait les symptômes d'apparition de la maladie, occultée en quelque sorte par le décès précoce, lot commun de nos ancêtres.

### 4.4. Télomères, apoptose et mutations génétiques de novo

L'existence de mutations de novo dans les cellules germinales permettrait d'expliquer l'apparition de formes sporadiques dans la population générale. L'existence de mutations spontanées de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules germinales, favorisées par un âge plus avancé du géniteur, est une des hypothèses envisagées.

Cette hypothèse est étayée par le fait que l'âge moyen du père à la naissance de l'enfant futur schizophrène sans antécédents familiaux est plus élevé. Diverses études soulignent l'influence de l'âge paternel au moment de la conception comme facteur de vulnérabilité (84). Entre pères âgés de moins de 25 ans et pères âgés de 45 à 49 ans, le risque de la schizophrénie des enfants double, et ce même après vérification des co-

**Figure 1: Taux d'incidence ajustés de la schizophrénie selon l'analyse génétique de 1,2 millions de sujets, nés au Danemark entre 1955 et 1992, selon l'âge paternel lors de la naissance du patient et la naissance du premier enfant du père (94).**



facteurs confondants (sexe, ethnicité, âge maternel, éducation, durée de mariage). Au delà de 50 ans, le risque est multiplié par 3 (par rapport à un père âgé de moins de 25 ans) (85-87). Dans une importante cohorte Suédoise (n = 754.330) et après contrôle des autres facteurs de risque (tels que les traumatismes obstétricaux), le risque de schizophrénie et le risque de psychose non-affective sont respectivement multipliés par 1,47 et 1,12 par tranches de dix ans de l'âge paternel au moment de la conception, et ce à partir de 25 ans (88). Plusieurs études confirment l'âge paternel comme facteur de risque (89-94). Une étude exhaustive publiée en 2011, menée au Danemark auprès de 2,2 millions de personnes nées entre 1955 et 1992, a relancé le débat de l'âge paternel tardif corrélé à la probabilité d'une atteinte schizophrénique des descendants. Elle confirme la paternité tardive (50 ans et plus) en tant que facteur de risques plus élevés. Le paramètre important semble être l'âge avancé du père lors de la première conception et non pas celui atteint lors de la conception des enfants subséquents. Cette probabilité de schizophrénie concernant surtout le premier né, ces résultats tendent à ne pas prôner exclusivement la seule hypothèse d'une mutation génétique liée au vieillissement des gamètes proportionnel à l'âge du père. D'autres facteurs contextuels sociétaux expliqueraient cet âge tardif du père à procréer (94).

Des mutations spontanées pourraient contribuer à maintenir une prévalence notable de la maladie dans la population générale, malgré la faible procréation des patients.

Enfin, pour clôturer la problématique de l'âge paternel, un article publié dans *Medical Genetics* en 2010 nous signale qu'il augmente fortement la morbidité de la schizophrénie auprès des soeurs des patientes atteintes de schizophrénie. Cette étude est intéressante à bien des égards, elle s'avère être prospective et démontre un risque neuf fois plus élevé de schizophrénie auprès des

soeurs en cas de père âgé qu'auprès des frères. Cette forte différence conforte l'hypothèse du chromosome X déjà cité comme étant à la base de la différence de gravité et d'âge d'apparition de la pathologie selon les sexes. Effectivement, les pères âgés ont tendance à donner naissance à des patientes présentant à la fois des symptômes plus sévères et un âge d'atteinte plus précoce que les autres patientes. Par ailleurs, la morbidité transmise par les mères est plus importante que par les pères. On peut présumer que cette plus grande tendance provient du stress durant la grossesse et des complications obstétricales ou par l'incapacité des mères atteintes de prodiguer un holding parental suffisant. Cette hypothèse souligne l'importance du contexte environnemental, tandis que celle de l'âge paternel évoque plutôt un mécanisme génétique. L'âge paternel pourrait augmenter la probabilité des mutations, des susceptibilités et être à la source d'erreurs de novo épigénétiques, à savoir de méthylation, d'acétylation au niveau du chromosome X. L'augmentation des failles épigénétiques dans les gamètes des pères âgés pourrait s'avérer être à la base du rôle délétère du X paternel dans l'accroissement de la récurrence de la schizophrénie des soeurs des patientes. Cette étude accrédite donc la notion de porteur sain dans l'entourage familial direct des patients, constituant ainsi le réservoir potentiel de transmission de la pathologie (95).

Bien qu'on a également identifié un âge maternel élevé comme facteur de risque de schizophrénie, l'influence de l'âge paternel semble supérieure à celle de l'âge maternel (94). Plusieurs études (86,88, 96-99) ont montré que l'âge maternel n'est pas associé à une augmentation du risque de schizophrénie. Néanmoins, certains auteurs (91,100) mettent en évidence une augmentation du risque de schizophrénie lorsque la mère a plus de 40 ans.

Ce taux significatif de mutations spontanées pourrait ainsi contribuer à maintenir une prévalence élevée de la schizophrénie dans la population générale (86). Parmi les mécanismes possibles, on évoque des anomalies de réplication, des répétitions de trinucleotides et des phénomènes d'empreinte génomique<sup>2</sup> (85,86).

Les télomères sont à la base d'une autre hypothèse. Composés d'ADN et situés aux extrémités des chromosomes, la longueur des télomères est liée au bon déroulement de la division cellulaire; ils raccourcissent à chaque division. Quand leur taille devient insuffisante, la cellule perd son pouvoir de multiplication et meurt. La télomérase maintient la taille optimale des télomères, inhibant ainsi le raccourcissement impliqué dans la sénescence cellulaire (101). La télomérase s'inactive à l'âge adulte, en vue d'empêcher une croissance anarchique telle que le cancer. Les télomérases pourraient contribuer à la compréhension étiopathologique de la schizophrénie (101,102). En comparaison avec des sujets sains, la télomérase des patients atteints de schizophrénie résistante diminue, tandis que leurs télomères raccourcissent (101). L'apoptose (mort cellulaire) est un autre mécanisme possible impliqué dans l'étiopathologie de la schizophrénie (38). L'apoptose exerce un rôle physiologique capital durant le développement (103), mais est également à l'origine de diverses pathologies neurodégénératives. Plusieurs mutations d'un certain nombre de protéines «antiapoptosiques» et «proapoptosiques» peuvent être sources d'une déficience ou d'un excès des mécanismes de contrôle. Les quantités de protéine Bcl-2 (antiapoptotique) sont, selon Jarskog et al. (104), réduites de 25% dans le lobe temporal des schizophrènes, par rapport à celle des patients contrôles (105). Il reste à comprendre les raisons de l'emballage de la machinerie apoptotique au cours de la schizophrénie.

Les mutations de novo ainsi que les facteurs associés à une propension à une paternité tardive ont été cités comme éléments causaux de la relation existant entre l'âge du père et le risque accru de psychose schizophrénique. L'hypothèse mutationnelle est confortée par le fait que l'âge moyen du père au moment de la conception d'un sujet malade est plus élevé en cas de schizophrénie sans antécédents familiaux qu'en cas de forme familiale.

La co-agrégation de la schizophrénie et des troubles bipolaires est démontrée (106-111). Les patients atteints de troubles bipolaires ont dans leur famille un risque accru de schizophrénie (RR = 2,08, p = 0,01). Lichtenstein et ses

**Tableau 4: Etudes évaluant l'association entre schizophrénie et exposition au virus de la grippe (115,117-137).**

Auteurs	Pays	N	Trimestre	Résultats
Watson (1984)	Etats-Unis	3.246	2 <sup>ième</sup>	+
Mednick (1988)	Finlande	1.781	2 <sup>ième</sup>	+
Kendell (1989)	Ecosse	18.476	N/A	-
Barr (1990)	Danemark	7.239	2 <sup>ième</sup>	+
O'Callaghan (1991)	Angleterre	339	2 <sup>ième</sup>	+
Crow (1992)	Angleterre	15.098	N/A	-
Sham et al. (1992)	Angleterre Galles	14.830	1 <sup>ième</sup> _3 <sup>ième</sup>	+
Adams et al. (1993)	Ecosse Angleterre Danemark	16.960 22.021 18.723	2 <sup>ième</sup>	+
McGrath (1994)	Australie		N/A	+
Selten (1994)	Pays-Bas	4.634	N/A	-
Susser (1994)	Pays-Bas	1.371	N/A	-
Kunigi (1995)	Japon	1.284	2 <sup>ième</sup>	+
Takei et al. (1995)	Pays-Bas	4.726	2 <sup>ième</sup>	+
Takei (1996)	Danemark	9.462	2 <sup>ième</sup>	+
Cannon (1996)	Irlande	570	N/A	-
Morgan (1997)	Australie	1.852	N/A	-
Izumoto (1999)	Japon	941	2 <sup>ième</sup>	+
Selten (1999)	Pays-Bas	1.116	N/A	-
Mino (2000)	Japon	1.137	2 <sup>ième</sup>	-
Limosin (2003)	France	974	2 <sup>ième</sup>	+
Brown (2004)	Etats-Unis	189	1 <sup>ière</sup>	+
Selten et al. (2010)	Etats-Unis Europe Australie Japon	13 études	1 <sup>ière</sup> _3 <sup>ième</sup>	-

collègues (107) ont analysé les registres de 3 décennies (entre 1973 et 2004) ainsi que des données provenant des hôpitaux impliquant 9 millions de Suédois soient 2 millions de familles; 40.487 personnes souffrant de trouble bipolaire ont été identifiées. Un frère ou une soeur bipolaire augmente de 3,9 fois le risque d'être schizophrène. Les enfants adoptés dont un parent biologique souffrait de trouble bipolaire présentaient également une augmentation significative du risque de souffrir de schizophrénie. Cette co-agrégation de ces deux maladies dans les familles pourrait donc également contribuer à l'apparition de nouveaux cas de schizophrénie.

#### 4.5. Facteurs environnementaux

On estime que les facteurs génétiques et des interactions gènes-environnement interviennent pour 80% dans l'étiologie de la schizophrénie (26). Cette observation permet de déduire que les facteurs environnementaux tiennent une place importante dans l'étiologie de cette

L'exposition au virus influenza durant la gestation est un des facteurs étiopathogéniques infectieux potentiels de la schizophrénie les mieux étudiés.

maladie (20% de la variance explicative). Il s'agit d'évènements extérieurs, non liés au génome de l'individu. La plupart de ceux-ci surviennent au cours de la grossesse, en période pré- ou périnatale. Les facteurs environnementaux se situent en particulier dans les champs de l'infectiologie (e.g. influenza, rubéole, toxoplasmose), de la nutrition (e.g. carences alimentaires, consommation plus importante et plus précoce de toxiques) et de l'obstétrique (e.g. complications obstétricales), mais aussi au niveau de divers événements susceptibles de générer un stress maternel et foetal. Cet accroissement de nouveaux cas de schizophrénie pourrait ainsi compenser la fertilité moindre, et donc la réduction du poids d'une transmission génétique non-sporadique.

##### 4.5.1. Facteurs infectieux (112)

L'implication d'un facteur infectieux déterminé dans la schizophrénie n'a pas pu être confirmé et la liste des agents susceptibles d'induire la maladie est cependant particulièrement longue (113). Les études examinant l'association entre l'exposition prénatale à des infections et le développement ultérieur de schizophrénie ne procurent pas toujours des résultats cohérents. L'exposition prénatale à des infections interagit avec d'autres facteurs de risque pour la schizophrénie (114).

##### Influenza

Diverses études se sont attachées à rechercher une relation entre l'exposition au virus de la grippe et

De nombreuses sources infectieuses pourraient augmenter le risque de schizophrénie lors d'interférences avec le développement anténatal et infantil.

le déclenchement de troubles schizophréniques chez l'enfant et l'adulte. Ces études ont exploré les relations entre les épidémies successives de grippe au cours du XX<sup>e</sup> siècle et la distribution mensuelle des naissances des patients atteints de schizophrénie. Une dizaine d'études ont spécifiquement évalué les conséquences de la pandémie de grippe de 1957 (**Tableau 4**). Une étude de Adams (115) portant sur 58.000 patients (nés entre 1956 et 1959) a pu montrer l'association significative d'une naissance en février/mars/avril 1958 lors d'une exposition au virus entre le quatrième et le septième mois de la grossesse d'une part et la survenue d'une schizophrénie d'autre part. D'autres résultats sont en fait contradictoires (116-118).

Selten et al. (137) ont effectué une méta-analyse pour examiner si la naissance au cours de la période de 9 mois après la pandémie de 1957 représentait un facteur de risque pour la schizophrénie. Les résultats des études menées

aux États-Unis, en Europe ou en Australie n'ont pas démontré de risque accru de schizophrénie chez les enfants exposés durant leur vie prénatale. Le risque relatif de la schizophrénie ne variait pas durant le premier, le deuxième ou le troisième trimestre de la vie prénatale allant respectivement de 0,91 à 1,00 et 1,05. Les études japonaises s'avèrent également négatives. Malgré les taux d'infection élevés pendant la pandémie (environ 50%), les résultats ne confirment pas l'hypothèse de la grippe maternelle.

Le mécanisme d'action potentiel du virus grippal n'est pas élucidé. Certaines mères, génétiquement prédisposées, possèderaient un anticorps maternel antiviral à l'origine d'une réaction auto-immune néfaste pour le cerveau foetal. Le rôle des cytokines a également été invoqué (26,138).

#### Rubéole

Une étude de Brown et al. (139) a montré une fréquence nettement accrue de troubles psychotiques non affectifs chez des sujets atteints de rubéole congénitale (15,7%) par rapport à des enfants non exposés (3%), avec un risque relatif de 5,2.

#### Toxoplasmose

La toxoplasmose semble aussi accroître le risque de schizophrénie. Chez l'animal, l'infection toxoplasmique peut altérer le comportement et la cognition (apprentissage, mémoire) et modifier la neurotransmission, en particulier dopaminergique. La contamination par la toxoplasmose pourrait également perturber le système dopaminergique chez l'homme: une infection aiguë par le toxoplasme peut produire des symptômes positifs de type schizophrénique (délires, hallucinations) (140,141). Plusieurs études rapportent un taux élevé d'anticorps antitoxoplasme chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux groupes contrôles (142). Le rôle potentiel du toxoplasme dans la survenue ultérieure de la schizophrénie doit donc sérieusement être considéré.

#### 4.5.2. Facteurs nutritionnels, carences alimentaires

Il a été clairement établi que des carences nutritionnelles graves au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse (moment où le système nerveux foetal se différencie et où les interrelations neuronales s'établissent) pouvaient entraîner des troubles psychiques majeurs (143). Ceci a été démontré lors des famines de la seconde guerre mondiale en Hollande, pendant lesquelles les apports caloriques étaient de 900 à 1.200 calories par jour. Susser et al. (144) ont noté un doublement de prévalence de la schizophrénie lors d'une atteinte par la famine durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Wahlbeck et al. (145) ont effectué une étude de cohorte de 7.086 individus nés entre 1924 et 1933 à l'Hôpital Central Universitaire d'Helsinki. Cent quatorze sujets atteints de schizophrénie ont été diagnostiqués. Les auteurs ont constaté une

augmentation du risque de schizophrénie en cas de faible poids corporel maternel, évalué par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (OR = 1,09 pour un déficit d'un point du IMC). De plus, ils ont constaté une augmentation du risque en cas de retard de croissance intra-utérin (OR = 1,48 pour un kilogramme de poids foetal manquant et

des membres de ce groupe ne développe pas de schizophrénie. Inversement, la majorité des personnes atteintes de schizophrénie n'a pas d'antécédents de complications obstétricales (114). D'autres complications de la grossesse et de la naissance sont souvent mentionnées en relation avec la schizophrénie (Tableau 5).

**Tableau 5: Complications de la grossesse et de la naissance souvent mentionnées en relation avec la schizophrénie (152).**

Complications de la grossesse et de la naissance	Odds Ratio
Diabète de grossesse	OR = 7,76 (IC: 1,37-43,90)
Poids à la naissance < 2kg	OR = 3,89 (IC: 1,40-10,84)
Césarienne en urgence	OR = 3,24 (IC: 1,40-7,50)
Anomalies congénitales	OR = 2,35 (IC: 1,21-4,57)
Incompatibilité Rhésus	OR = 2,0 (IC: 1,01-3,96)
Asphyxie	OR = 1,74 (IC: 1,15-2,62)
Hémorragies pendant la grossesse	OR = 1,69 (IC: 1,22-2,29)

OR = 1,12 pour une diminution d'un centimètre de la taille). Ces études doivent néanmoins être analysées de façon critique, car les privations alimentaires de la guerre peuvent coïncider avec l'exposition à d'autres événements comme des facteurs infectieux.

Cependant, il semble que l'obésité grave soit également associée à une augmentation du risque de schizophrénie. Un IMC élevé ( $\geq 30$ ) avant la grossesse augmente de près de trois fois (risque relatif de 2,9) le risque ultérieur de survenue de schizophrénie de l'enfant, indépendamment de l'âge maternel, du niveau éducationnel ou du tabagisme maternel durant la grossesse (146).

Une carence gestationnelle en vitamine D pourrait constituer un facteur de risque majeur en raison de son rôle dans l'expression génomique et dans le développement du système nerveux central (84,147). Cette hypothèse a fait l'objet de nombreuses études. Les modèles animaux étayaient l'association entre une hypovitaminose D en période prénatale et la survenue d'anomalies de la maturation cérébrale ou de modifications de l'expression génique (148-151).

#### 4.5.3. Complications obstétricales

Les complications obstétricales sont associées à un accroissement du risque de développer une schizophrénie. Il s'agit d'un risque bien documenté, les OR ajustés de l'effet de l'exposition étant d'environ 2 à 3 (26). Les mécanismes par l'intermédiaire desquels les complications obstétricales peuvent jouer un rôle étiologique dans la survenue ultérieure d'une schizophrénie ne sont pas connus, même si l'hypothèse étiopathogénique la plus fréquemment évoquée est celle de l'hypoxie foetale (26). Il apparaît clairement que les complications obstétricales 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 obstétricales, mais la majorité

#### 4.5.4. Traumatismes psycho-affectifs

Quelques données éparses suggèrent que l'exposition à des stress majeurs pendant la grossesse pourrait être un facteur de risque pour la schizophrénie. Les études montrent effectivement que l'exposition à une guerre (153), au décès d'un membre de la famille ou d'un conjoint au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse (154) et à une grossesse non désirée (155) sont autant de facteurs qui augmentent le risque de schizophrénie. Pour le décès d'un membre important de la famille pendant la grossesse, une étude récente a retenu l'association entre le décès d'un parent de premier degré durant le 1<sup>er</sup> trimestre et le risque pour la schizophrénie (RR = 1,67) (154). Les mécanismes intermédiaires expliquant l'association entre exposition *in utero* au traumatisme psycho-affectif et schizophrénie pourraient être des effets du stress, via des mécanismes hormonaux. La dépression maternelle anténatale peut agir comme un facteur de risque additionnel chez des sujets vulnérables présentant une susceptibilité à la schizophrénie. Mäki et al. ont étudié l'association entre une humeur dépressive maternelle au cours de la grossesse et la survenue d'une schizophrénie à l'âge adulte chez l'enfant, en tenant compte du risque familial de psychose. Le risque de schizophrénie était le plus élevé chez les enfants qui présentaient un risque familial de psychose et dont la mère avait été déprimée pendant la grossesse (OR = 9,4 après ajustement pour le sexe et les complications obstétricales). Parmi les

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

enfants qui avaient un parent psychotique mais dont la mère n'avait pas présenté de dépression anténatale, le risque était multiplié par 2,6. Chez les enfants sans risque familial de psychose, mais avec une dépression maternelle, le risque de schizophrénie n'était pas augmenté. L'humeur dépressive maternelle pendant la grossesse ne semble donc pas constituer par elle-même un facteur de risque de schizophrénie chez l'enfant, mais elle affecte en revanche les sujets à risque de psychose (156).

#### 4.5.5. Milieu urbain

Plusieurs études ont également observé une corrélation entre la psychose schizophrénique et l'urbanité. Les naissances en milieu urbain augmentent le risque de développer une schizophrénie (157) de 2 à 3 fois (158). Mortensen et al. (159) ont constaté que, par rapport aux habitants des régions rurales, le risque relatif de schizophrénie pour les enfants nés à Copenhague était de 2,4 (IC à 95%: 2,13-2,70). Le risque relatif de schizophrénie par rapport aux régions rurales diminue à mesure que le degré d'urbanité se réduit. Cette relation linéaire entre le degré d'urbanité et le risque de développer une psychose schizophrénique a également été rapportée par Sundquist et al. (160). Ces chercheurs ont défini 5 niveaux d'urbanité et ont constaté, entre autres, que le risque de développer une psychose schizophrénique dans les régions les plus urbanisées était de 68 à 77% plus élevé que dans les régions les plus rurales. Une méta-analyse de 10 études, réalisée par Krabbendam et al. (161) a révélé que la psychose schizophrénique est environ deux fois plus fréquente dans les zones urbaines que dans les régions rurales. L'explication causale de ces observations nous paraît peu saisissable. En quoi l'urbanisation est-elle créatrice de pathologies? Les auteurs ne sont guère prolixes à ce sujet. Ne s'agit-il pas d'un méta-phénomène, la ville attirant les migrants ainsi que les sans-logis et, de façon générale, les démunis sociaux, comptant parmi eux une cohorte non négligeable de patients psychotiques?

#### 4.5.6. Migration (162)

Les populations immigrantes présentent un risque accru de 2 à 3 fois par rapport aux populations locales (163-167). Dans une méta-analyse de Canton-Graae et al. (165), le risque relatif de psychose schizophrénique est estimé à respectivement 2,7 et 4,5 chez les immigrants de première et de deuxième génération, par rapport à la population générale. Le risque accru de schizophrénie diffère à la fois au sein des minorités ethniques et entre ces minorités. Par exemple, Fearon et al. (168) ont observé que, 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

Caribbes. Ceci laisse supposer qu'il pourrait exister différents facteurs de risque et facteurs protecteurs dans différents groupes ethniques. Un statut socioéconomique faible et la présence d'une stigmatisation ont été avancés comme des causes éventuelles (169,170).

#### 4.5.7. Cannabis

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 ultérieurement (171-174). Une grande étude prospective a montré que 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 reste présent (OR = 2,3) (175). Une extension de cette étude (176) a confirmé que les gros consommateurs de cannabis âgés de 18 ans avaient un risque 6,7 fois plus élevé d'être hospitalisés pour une schizophrénie durant une période de 27 ans après l'interview. Cette fois 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 confirmées par une série d'études de cohorte prospectives récentes (177-179). Plusieurs chercheurs ont identifié des preuves de la relation linéaire entre le taux de consommation de cannabis et le risque accru de voir survenir une psychose (180-182). Plusieurs observations laissaient penser que le gène de la COMT (*Catechol-O-MethylTransferase*) est impliqué dans la psychose (183). Caspi et al. (184) ont évalué les effets du génotype de la COMT sur le risque d'une psychose consécutive à la consommation du cannabis. Ils ont ainsi observé que l'usage du cannabis à l'adolescence augmente nettement le risque de troubles psychotiques ou d'un trouble schizophréniforme chez les homozygotes Val158Val (OR = 10,9), alors qu'il n'a pas cet effet chez les homozygotes Met158Met (OR = 1,1) et a un faible effet chez les hétérozygotes Val158Met (OR = 2,5). Henquet et al. (185) ont évalué l'impact du génotype de la COMT sur les troubles psychotiques induits par le  $\Delta^9$ -THC, la principale molécule psychoactive du cannabis, et ce chez de jeunes adultes qui avaient consommé du cannabis pendant l'année précédente. Ces auteurs ont observé que les troubles psychotiques induits par le  $\Delta^9$ -THC sont plus sévères chez les porteurs de l'allèle Val158.

## 5. Conclusion

L'universalité de la schizophrénie est bien établie. Toutes les populations, toutes les nations de par le monde sont touchées, avec une incidence stable autour du pourcent. Cette constance universelle est à rapprocher d'un autre fait épidémiologique, à savoir un taux de reproduction en-dessous de la moyenne.

La simple lecture de ces deux faits nous laisse déjà entrevoir une difficulté majeure. Comment concevoir la persistance d'une pathologie, alors que la fécondité est moindre qu'à la norme. On devrait logiquement inférer de ces données que l'incidence diminuerait progressivement voire disparaîtrait. Or, tel n'est pas le cas. L'ensemble des relevés effectués ces cents dernières années nous donnent des chiffres extrêmement constants. Il s'agirait donc bien d'une pathologie qui a toujours existé, et les prises en charge telles que celles qui ont été faites lors de la période du Moyen-Age à Geel en attestent: seul le mot schizophrénie serait nouveau.

Nous avons tenté de répondre à l'apparent paradoxe, fertilité réduite et permanence de la transmission, par l'analyse critique de différentes études pour constater que certaines données épidémiologiques, citées comme autant de vérités, ne se vérifient plus à l'heure actuelle. Ainsi la prévalence varie, en fait, suivant des nombreux facteurs dont les zones de vie. L'idée, largement répandue, d'une prévalence d'1% sans variations notables d'un pays, d'une culture ou d'une époque à l'autre peut-elle encore être soutenue, alors qu'une procréation moindre ne peut assurer une incidence et une prévalence constantes? Les études épidémiologiques récentes ont considérablement modifié le concept d'une incidence et d'une prévalence de la schizophrénie invariable aux cultures et aux époques (30).

L'ensemble des théories actuelles les plus récentes attestent d'une transmission génétique non mendélienne, à savoir des caractéristiques génétiques transmissibles mais dont l'expression génétique serait modulée par des interférences telles que des troubles obstétriques et périnataux voire embryonnaires, tels que la confrontation au virus de la grippe du troisième au sixième mois, provoquant des troubles neuro-développementaux. Plus tardivement, d'autres stress vitaux seraient susceptibles de favoriser le basculement dans la psychose schizophrénique. Le caractère de transmission non mendélien a été clairement mis en exergue par les multiples études relevant des coefficients de présence de la pathologie en fonction du degré de parenté avec le patient. La causalité génétique, cause nécessaire mais non suffisante, semble donc être bien établie. Le paradoxe de voir la schizophrénie se perpétuer malgré l'insuffisance reproductive des patients et une sélection darwinienne, pourrait se voir expliquer par un ensemble de raisons contingentes. Celles-ci se traduiraient par des modifications épigénétiques, favorisant l'éclosion du processus pathologique. La transmission non mendélienne de la schizophrénie ne peut être comprise qu'à la lumière de l'épigénèse. La possibilité de transmission de ces facteurs épigénétiques, héréditaires, en cas de modifications des cellules souches germinales n'est pas à exclure. Bien heureusement, cette propagation sera entravée dans sa diffusion par un ensemble de facteurs sociaux et pathologiques tels que le retrait et l'émoussement, grevant lourdement la possibilité

du porteur de tisser des liens affectifs et sexuels. Toutefois, ces mêmes traits pathologiques pourront être à l'origine d'un âge paternel plus avancé lors d'une éventuelle procréation, facteurs favorisant la transmission de la schizophrénie.

#### Notes

1. IRR = Incidence Rate Ratios; Risque Relatif.
2. L'empreinte génomique est le processus biologique dans lequel un gène ou un domaine génomique est marqué biochimiquement d'une information sur son origine parentale. Nous avons tous, dans nos cellules, deux copies de chaque gène: l'une héritée de notre mère et l'autre de notre père. Pour la plupart des gènes, les deux copies s'expriment de la même manière. Cependant, il existe des gènes pour lesquels une seule des deux copies s'exprime, l'autre étant réprimée. Cette répression génique, dépendante de l'origine parentale, s'appelle l'empreinte génomique.

#### Références

1. Jablensky AV, Kalaydjieva LV. Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):425-9.
2. Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):991-7.
3. Laplante B. Fécondité et famille. Maîtrise et doctorat en démographie. Séance du 3 septembre 2009. Centre-Urbanisation Culture Société. Institut national de la recherche scientifique.
4. Lester Breslow, ed. *Encyclopedia of Public Health*. Gale Cengage; 2011. <http://www.enotes.com/public-health-encyclopedia/fecundity-fertility>.
5. Bhatia T, Franzos MA, Wood JA, Nimgaonkar VL, Deshpande SN. Gender and procreation among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68(2-3):387-94.
6. McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, et al. The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(6):441-6.
7. Haupt A, Kane TT. *Guide de démographie de la population* référence bureau (4<sup>ème</sup> édition). Une introduction pratique à la dynamique des populations, à l'intention des journalistes, décideurs, enseignants, étudiants et autres personnes qui s'intéressent à l'humanité. Population Reference Bureau, Washington, DC; 2004.
8. Nimgaonkar VL, Ward SE, Agarde H, Weston N, Ganguli R. Fertility in schizophrenia: results from a contemporary US cohort. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(5):364-9.
9. Nimgaonkar VL. Reduced fertility in schizophrenia: here to stay? *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(5):348-53.
10. Frank O. *The demography of fertility and infertility*. World Health Organization; 1993.
11. Preston SH, Heuveline P, Guillot M. *Demography: measuring and modeling population processes*. Blackwell Publishers; 2003.
12. Slater E, Hare EH, Price JS. Marriage and fertility of psychiatric patients compared with national data. *Soc Biol* 1971;18:560-573.
13. Haverkamp F, Propping P, Hilger T. Is there an increase of reproductive rates in schizophrenics? I. Critical review of the literature. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;232(5):439-50.
14. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):527-40.
15. Nanko S, Moridaira J. Reproductive rates in schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87(6):400-4.
16. Fañanás L, Bertranpetit J. Reproductive rates in families of schizophrenic patients in a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(3):202-4.
17. Srinivasan TN, Padmavati R. Fertility and schizophrenia: evidence for increased fertility in the relatives of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(4):260-4.
18. Laursen TM, Munk-Olsen T. Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophr Res* 2010;121(1-3):234-40.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
20. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(2):98-106.
21. Rimmer J, Jacobsen B. Differential fertility of adopted schizophrenics and their half-siblings. *Acta Psychiatr Scand* 1976 Sep;54(3):161-6.
22. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1996 Sep 18;21(3):151-60.
23. Haukka J, Suvisaari J, Lönnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):460-3.
24. Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, Hultman CM. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia: a three generation perspective. *Schizophr Res* 2007;91(1-3):238-45.
25. Weiser M, Reichenberg A, Werbeloff N, et al. Increased number of offspring in first degree relatives of psychotic individuals: a partial explanation for the persistence of psychotic illnesses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(6):466-71.
26. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
27. Jeste DV, del Carmen R, Lohr JB, Wyatt RJ. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Compr Psychiatry* 1985;26(6):493-503.
28. Ellard J. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21(3):306-18.
29. Jiménez J. Les différences sexuelles dans l'activation cérébrale durant l'accomplissement de la tâche de rotation mentale chez les patients atteints de schizophrénie. Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences biomédicales option psychiatrie; 2009.
30. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 2009;190(4 Suppl):S7-S9.
31. McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
32. McGrath JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull* 2006;32(1):195-7.
33. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
34. Agius M, Hockings H, Wilson C, Lane D. Is oestrogen neuroprotective? *Psychiatr Danub* 2009;21(Suppl 1):120-7.
35. Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2007;37(10):1427-36.
36. Zammit S, Lewis G, Rasbash J, et al. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):914-22.
37. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
38. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011;93(1):23-58.
39. Eagles JM, Whalley LJ. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first admissions to Scottish mental hospitals from 1969-78. *Br J Psychiatry* 1985;146:151-4.
40. Eagles JM, Hunter D, McCance C. Decline in the diagnosis of schizophrenia among first contacts with psychiatric services in north-east Scotland, 1969-1984. *Br J Psychiatry* 1988;152:793-8.
41. Geddes JR, Black RJ, Whalley LJ, Eagles JM. Persistence of the decline in the diagnosis of schizophrenia among first admissions to Scottish hospitals from 1969 to 1988. *Br J Psychiatry* 1993;163:620-6.
42. Der G, Gupta S, Murray RM. Is schizophrenia disappearing? *Lancet* 1990;335(8688):513-6.
43. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. Incidence and other aspects of the epidemiology of schizophrenia in Denmark, 1971-87. *Br J Psychiatry* 1992;161:489-95.
44. Joyce PR. Changing trends in first admissions and readmissions for mania and schizophrenia in New Zealand, 1974 to 1984. *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21(1):82-6.
45. Bøjholm S, Strömgen E. Prevalence of schizophrenia on the island of Bornholm in 1935 and in 1983. *Acta Psychiatr Scand* 1989;348:157-66.
46. Mortensen PB, Munk-Jørgensen P, Strömgen E. [Letter to the editor]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:374.
47. MacCabe JH, Koupil I, Leon DA. Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915-1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol Med* 2009;39(10):1667-76.
48. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):639-61.
49. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):136-43.
50. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):385-91.
51. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22(2 Suppl):70-5.
52. Bergemann N, Parzer P, Mundt C, Auler B. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38(8):1195-201.
53. Peuskens J, Pani L, de Hert M, Detraux J. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper; 2011.
54. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13(Suppl 1):23s-30s.
55. Knegeting H. Antipsychotic treatment and sexual functioning: rol of prolactin. Proefschrift ter verkrijging

- van het doctoraat in de Medische Wetenschappen aan de Rijksuniversiteit Groningen; 2003. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>.
56. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010;40(7):633-52.
  57. Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, et al. Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *Journal of Psychiatric Practice* 2005;11:315-39.
  58. De Hert M, Gillain B, Detraux J, et al. Dual diagnosis in Belgian psychiatric services: prevalence and available treatment options. *Acta Psychiatr Scand* 2010;110(2):43-50.
  59. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2010;100(12):2464-72.
  60. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):135-57.
  61. Chapman S, Ragg M, McGeechan K. Citation bias in reported smoking prevalence in people with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(3):277-82.
  62. Papageorgiou G, Cañas F, Zink M, Rossi A. Country differences in patient characteristics and treatment in schizophrenia: data from a physician-based survey in Europe. *Eur Psychiatry* 2011;26(Suppl 1):17-28.
  63. Dorfman SF. Tobacco and fertility: our responsibilities. *Fertil Steril* 2008;89(3):502-4.
  64. Ye X, Skjaerven R, Basso O, et al. In utero exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females. *Hum Reprod* 2010;25(11):2901-6.
  65. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28(2):152-60.
  66. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61(1):35-43.
  67. Hassa H, Yildirim A, Can C, et al. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(1):19-22.
  68. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6483):1697-1700.
  69. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(2):191-201.
  70. Reynaud M. Addictions et psychiatrie. Masson, Paris; 2005.
  71. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(2):85-96.
  72. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* 2004;81(2):379-83.
  73. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81(2):384-92.
  74. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006;85(3):653-60.
  75. Rossato M, Pagano C, Vettor R. The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol* 2008;20(Suppl 1):90-3.
  76. Rossato M. Endocannabinoids, sperm functions and energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286(1-2 Suppl 1):S31-S35.
  77. Giami A, Leridon H, eds. Les enjeux de la stérilisation. Paris: INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale); 2000.
  78. Adriaens PR. Mad stories: on the use and abuse of evolutionary psychiatry. *Psychiatr Sci Hum Neurosci* 2009;7:1-7.
  79. De Block A, Adriaens PR. Why philosophers of psychiatry should care about evolutionary theory. In: Adriaens PR, De Block A, eds. *Maladapting minds. Philosophy, psychiatry, and evolutionary theory*. Oxford University Press; 2011:1-32.
  80. Burton N. Schizophrenia, the price for being human. In: Burton N. *The meaning of madness*. Archeron Press; 2009:43-84.
  81. Horrobin D. *The madness of Adam and Eve. How schizophrenia shaped humanity*. Bantam Press, London; 2001.
  82. Crow TJ. Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews* 2000;31(2-3):118-29.
  83. Berlin MT, Mattevi BS, Belmonte-de-Abreu P, Crow TJ. The etiology of schizophrenia and the origin of language: overview of a theory. *Comprehensive Psychiatry* 2003;44(1):7-14.
  84. Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico Psychologiques* 2007; doi: 10.1016/j.amp.2006.09.016.
  85. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(4):361-7.
  86. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, et al. Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:405-8.
  87. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 2007;22(1):22-6.
  88. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004;329(7474):1070.
  89. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet* 2002;114(3):299-303.
  90. Pulver AE, McGrath JA, Liang KY, et al. An indirect test of the new mutation hypothesis associating advanced paternal age with the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;124B(1):6-9.
  91. Byrne M, Agero E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):673-8.
  92. Xu B, Roos JL, Levy S, et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* 2008;40(7):880-5.
  93. Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1270-3.
  94. Petersen L, Mortensen PB, Pedersen CB. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(1):82-8.
  95. Perrin M, Harlap S, Kleinhaus K, et al. Older paternal age strongly increases the morbidity for schizophrenia in sisters of affected females. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(7):1329-35.
  96. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* 2001;27(3):379-93.
  97. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1528-33.
  98. Dalman C, Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1591-2.
  99. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):337-42.
  100. Ekéus C, Olausson PO, Hjern A. Psychiatric morbidity is related to parental age: a national cohort study. *Psychol Med* 2006;36(2):269-76.
  101. Porton B, DeLisi LE, Bertisch HC, et al. Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):242-7.
  102. Kao H-T, Cawthon RM, DeLisi LE, et al. rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2008;13(2):118-9.
  103. Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(5):846-58.
  104. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48(7):641-50.
  105. Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(3):307-12.
  106. Maier W, Lichtermann D, Franke P, et al. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):259-66.
  107. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9.
  108. Van Snellenberg IX, de Candia T. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):748-55.
  109. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, et al. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):841-8.
  110. Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 2009 Jun 16. [Epub ahead of print]
  111. Murray RM, Sham P, Van Os J, et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):405-16.
  112. Krause D, Matz J, Weidinger E, et al. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(5):739-43.
  113. Opler MG, Susser ES. Fetal environment and schizophrenia. *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1239-42.
  114. Vandendriessche F, Lecompte D, De Hert M, et al. Le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition de la psychose schizophrénique. *Neurone* 2010;15(10) (Suppl.).
  115. Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jørgensen P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry* 1993;163:522-34.
  116. Ebert T, Kotler M. Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2005;7(1):35-8.
  117. Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(5):331-5.

118. Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, et al. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 1992;160:461-6.
119. Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):85-90.
120. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):189-92.
121. Kendell RE, Kemp IW. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(10):878-82.
122. 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(9):869-74.
123. O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 1991;337(8752):1248-50.
124. Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:390-3.
125. 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):1-8.
126. Selten JP, Slaets JP. Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164(5):674-6.
127. Susser E, Lin SP, Brown AS, Lumey LH, Erlenmeyer-Kimling L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):922-4.
128. Kunugi H, Nanko S, Takei N, et al. Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):450-2.
129. 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* 1995;29(6):435-45.
130. Takei N, Mortensen PB, Klaening U, et al. Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 1996;40(9):817-24.
131. Cannon M, Cotter D, Coffey VP, et al. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996;168(3):368-71.
132. Morgan V, Castle D, Page A, et al. Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997;26(1):25-39.
133. Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):119-24.
134. Selten JP, Brown AS, Moons KG, et al. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in The Netherlands. *Schizophr Res* 1999;38(2-3):85-91.
135. Mino Y, Oshima I, Tsuda T, Okagami K. No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J Psychiatr Res* 2000;34(2):133-8.
136. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(8):774-80.
137. Selten JP, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36(2):219-28.
138. Ashdown H, Dumont Y, Ng M, et al. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11(1):47-55.
139. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Non-affective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):438-43.
140. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1375-80.
141. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009;31(11):706-15.
142. Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, et al. *Toxoplasma gondii* infection in first-episode and in patient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e978-e981.
143. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371(9609):340-57.
144. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):25-31.
145. Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):48-52.
146. Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull* 2000;26(2):275-86.
147. Eyles DW, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(Suppl 1):S247-57.
148. McGrath JJ, Féron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Vitamin D3-implications for brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):557-60.
149. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2008;187(2):343-50.
150. Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, et al. Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2010;208(2):603-8.
151. Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: An animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60(6):591-6.
152. Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytical review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Mäki P, Riekkö T, Miettunen J, et al. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers in the northern Finland 1966 birth cohort: relationship to family history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2010;167(1):70-7.
157. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:2.
158. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(11):1039-46.
159. 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.
160. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
161. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
162. Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2003;182:117-22.
163. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Risk of schizophrenia in second-generation immigrants: a Danish population-based cohort study. *Psychol Med* 2007;37(4):485-94.
164. Selten JP, Cantor-Graae E, Slaets J, Kahn RS. Ødegaard's selection hypothesis revisited: schizophrenia in Surinamese immigrants to The Netherlands. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):669-71.
165. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):12-24.
166. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(2):111-5.
167. Dealberto MJ. Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(5):325-39.
168. 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.
169. 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.
170. Veling W, Susser E, van Os J, et al. Ethnic density of neighborhood and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2007;165:66-73.
171. 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.
172. Barnes T, Mutsaers S, Hutton S, Watt H, Joyce E. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;188:237-42.
173. Murray R, Morrison P, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature reviews Neuroscience* 2007;8:885-95.
174. 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.
175. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
176. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg U, 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.
177. 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.
178. Van Os J, Bak M, Hansses M, et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
179. Stefanis N, Delespaul P, Henquet C, et al. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004;99:133-41.

180. Ferdinand R, Sondeijker F, van der Ende J, et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
181. Henquet C, Murray R, Linzen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31:608-12.
182. Ferguson D, Horwood L, Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
183. Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 2011. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01665.x.
184. Caspi A, Moffitt TE, 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(10):1117-27.
185. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(2):156-60.

