

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5433

Liens potentiels entre des paramètres périnataux et le développement de troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent

*Potential links between perinatal factors and psychiatric outcomes in
children and adolescents*

Étudiante

Annegret Marti

Tuteur

Prof. Martin Preisig
Dpt de psychiatrie, CHUV

Co-tutrice

Dr Caroline Vandeleur
Dpt de psychiatrie, CHUV

Experte

Prof. Nadia Chabane
Dpt de psychiatrie, CHUV

Lausanne, janvier 2019

Abstract

Contexte : Les recherches antérieures portant sur l'association entre les complications obstétricales et le développement de troubles psychiatriques ont montré un risque élevé de troubles du spectre de la schizophrénie et du spectre de l'autisme ainsi que du trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité. Cependant, les résultats concernant les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les autres troubles du comportement sont hétérogènes et contradictoires.

But : Evaluation des liens potentiels entre les paramètres périnataux et le développement de troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent, indépendamment de l'influence éventuelle d'une psychopathologie parentale.

Méthode : Nous avons utilisé les données provenant d'une étude à haut risque pour les troubles de l'humeur, la « *Lausanne-Geneva Family and High Risk Study of Mood and Substance Use Disorders* ». L'étude comprend trois groupes de participants ; un groupe de sujets atteints de troubles bipolaires, un groupe de sujets atteints de troubles dépressifs et un groupe contrôle. Ils ont été recrutés dans les départements de psychiatrie des hôpitaux universitaires de Lausanne et de Genève alors que les participants du groupe contrôle étaient recrutés dans les services d'orthopédie de ces deux hôpitaux. Notre échantillon est constitué de 295 enfants des participants, âgés de 6 à 34 ans. L'évaluation psychiatrique a été effectuée au moyen d'entretiens semi-structurés adaptés à chaque tranche d'âge. Les paramètres périnataux ont été collectés à l'aide de l'auto-questionnaire « Histoire du développement précoce ». Nous avons ajusté nos analyses pour l'âge et le sexe de l'enfant de même que pour le statut socio-économique de la famille.

Résultats : Plusieurs associations significatives ont été mises en évidence. À savoir, la naissance > 2 semaines avant terme était associée à un risque augmenté de troubles de l'humeur (HR = 1.9), de trouble dépressif majeur (HR 1.8) et de troubles d'utilisation de drogues (HR = 2.3). La détresse respiratoire, faisant partie des conditions asphyxiantes, était un facteur de risque pour le développement de n'importe quel trouble psychiatrique (HR = 3.5), et notamment du trouble d'anxiété de séparation (HR = 4.9).

Conclusions : Notre recherche a permis de montrer des liens potentiels entre certains facteurs périnataux et des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Les analyses futures devront encore être ajustées pour les troubles psychiatriques des parents, afin d'être en mesure d'étudier le rôle des paramètres périnataux dans la transmission intergénérationnelle des maladies psychiatriques. Une naissance prématurée ou un accouchement difficile peuvent aussi avoir un effet traumatisant sur les parents, ce qui pourrait modifier leur relation avec l'enfant durant le développement. Un accompagnement des parents et des enfants devrait être proposé précocement. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux associations entre les paramètres périnataux et le développement ultérieur de troubles psychiatriques permettrait de proposer des stratégies d'intervention ciblées pour les enfants les plus à risque.

Mots-clés : paramètres périnataux, naissance prématurée, accouchement difficile, troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent, étude à haut risque longitudinale

Table des matières

Abstract	2
Introduction	4
Aperçu des travaux de recherche antérieurs	4
Le petit poids à la naissance, la naissance prématurée et la santé mentale chez les jeunes	4
Facteurs périnataux et les troubles de l'humeur chez les jeunes	5
Facteurs périnataux et les troubles anxieux chez les jeunes	6
Facteurs périnataux et les troubles du comportement chez les jeunes	7
Facteurs périnataux et le développement de troubles d'utilisation de substances psychoactives	7
Limites méthodologiques des travaux de recherche antérieurs.....	7
Contexte de ce travail de master	8
Objectif de l'étude	9
Méthodologie	9
Description de l'étude	9
Participants	10
Procédures et instruments	10
Analyses statistiques	11
Résultats	12
Caractéristiques de l'échantillon	12
Exposition aux paramètres périnataux	12
Prévalence et âge de début des troubles psychiatriques chez les jeunes	13
Risque de troubles psychiatriques en fonction des paramètres périnataux	15
Tableaux 5-10 : Risque de troubles psychiatriques en fonction des paramètres périnataux	16
Discussion	23
Hypothèses sur le lien entre des facteurs périnataux et les troubles psychiatriques	26
Qualités et limitations	28
Conclusions	29
Annexes	30
Bibliographie	30
Remerciements	38
Liste des tableaux	39
Liste des abréviations	39
Tableaux des études de l'introduction	39

Introduction

De nombreux troubles psychiatriques apparaissent à l'enfance et à l'adolescence. Compte tenu des souffrances engendrées par ces pathologies et afin d'améliorer la prévention, il est nécessaire de mieux comprendre leur pathogénèse et d'identifier les facteurs de risque. À part de l'agrégation familiale démontrée pour certains troubles psychiatriques où les gènes peuvent avoir un rôle déterminant, les facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle en augmentant la vulnérabilité de l'individu pour ces troubles. Ces facteurs peuvent déjà survenir sous forme de complications obstétricales au début de la vie et avoir un impact à long-terme. Les complications obstétricales englobent des événements indésirables tels qu'une naissance prématurée, un petit poids à la naissance, des complications lors de l'accouchement (accouchement provoqué par des médicaments, césarienne en urgence, présentation du fœtus en siège, par ex.) et des complications néonatales (jaunisse, séjour aux soins intensifs néonataux, par ex.). Certaines complications peuvent mener à une asphyxie du fœtus ou du nouveau-né (décollement placentaire, le cordon enroulé autour du cou, détresse respiratoire du nouveau-né, par ex.). Les complications obstétricales ont été associées à une série de troubles psychiatriques chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (1,2), en particulier aux troubles du spectre de la schizophrénie (3,4), aux troubles du spectre de l'autisme (5,6) et au trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (7,8).

Aperçu des travaux de recherche antérieurs

Les sections suivantes donnent un aperçu des recherches menées sur les liens entre les complications obstétricales et la survenue de troubles psychiatriques diagnostiqués selon les critères de la CIM ou du DSM chez l'enfant et l'adolescent. Ils existent de nombreuses études qui mesurent leurs *outcomes* à l'aide d'échelles d'évaluation et d'autres qui rapportent les conséquences de la naissance prématurée ou d'un petit poids à la naissance sur une multitude d'*outcomes* à court- et à long-terme (neurodéveloppementaux, psychologiques, scolaires, sociales, etc.). Les résultats de ces études ne vont pas être mentionnés dans cette introduction. Tandis que des méta-analyses et des revues systématiques des études utilisant des échelles d'évaluation vont être présentées.

Un grand nombre d'études ont traité les données sur les paramètres périnataux de manière rétrospective. Seules les études de cohortes suivies dès la naissance et les études basées sur des registres utilisent des données sur les paramètres périnataux collectées au moment de la naissance de l'enfant et enregistrées dans des dossiers médicaux et des registres, respectivement.

De manière générale, on peut dire que les résultats quant à l'impact des paramètres périnataux sur le développement psychopathologique ultérieur sont hétérogènes voire contradictoires.

Le petit poids à la naissance, la naissance prématurée et la santé mentale chez les jeunes

De nombreuses études se sont intéressées aux conséquences d'une naissance prématurée et d'un petit poids à la naissance sur la santé mentale. L'OMS définit la naissance prématurée (*preterm birth*) comme une naissance à moins de 37 semaines de gestation (<37 SG) et subdivise en *moderate to late preterm* (32-37 SG), *very preterm* (28-34 SG) et *extremely preterm* (<28 SG). Le petit poids à la naissance (*low birth weight = LBW*) est défini par l'OMS comme un poids inférieur à 2'500 g. On parle de *very LBW* (VLBW) pour un poids de < 1'500 g et de *extremely LBW* (ELBW) pour un poids de < 1'000 g (9). Le terme « *small for gestational age* » (SGA) désigne les enfants avec un poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel. Dans les échantillons des études analysant l'effet de ces trois paramètres, les enfants nés prématurément ou LBW sont parfois analysés sans distinction, dans un même groupe.

Globalement, les résultats des études tendent vers une augmentation du risque de développer des troubles psychiatriques suites à une naissance prématurée ou avec un *LBW*. Toutefois, les études n'arrivent pas aux

mêmes conclusions concernant les troubles psychiatriques pour qui le risque est spécifiquement élevé après une exposition à une naissance prématurée ou un *LBW*.

Une méta-analyse d'études de cohortes suivies dès la naissance montre que les enfants et les adolescents nés prématurément et/ou avec un *LBW* avaient un risque 3.5 fois plus élevé de développer un trouble psychiatrique et une augmentation d'environ 3 fois du risque d'affection par un trouble anxieux ou dépressif (10). Selon plusieurs études de cohortes suivies dès la naissance portant sur les enfants nés *LBW* ou prématurés suivis de l'enfance à l'âge adulte, le risque de développer n'importe quel trouble psychiatrique était significativement plus élevé (11–15) et ceci surtout pour les troubles anxieux (13–15). Une étude de cohorte recrutée dans la communauté (16) a trouvé les mêmes résultats que les études précédemment citées ainsi qu'un risque particulièrement élevé de trouble d'anxiété de séparation et de trouble anxieux généralisé chez les enfants nés *late preterm*. L'étude transversale de Breslau et al. (17) et l'étude de Lund et al. (14) rapportent un risque élevé de TDAH parmi les sujets nés *LBW* à l'enfance et comme jeunes adultes, respectivement. Une étude prospective de jumelles a montré un risque élevé d'anorexie nerveuse parmi les adultes nés prématurément (18). Ce résultat a été confirmé et élargi à tous les troubles du comportement alimentaire par une étude basée sur des registres (19).

Trois études de cohortes suivies dès la naissance sur des sujets nés *EP* ou *ELBW* amènent encore un autre regard. Deux études ne confirment pas un risque augmenté de troubles psychiatriques dans cette population (20,21). La première étude (20) n'a pas retrouvé de risque élevé pour les troubles de l'humeur ni pour les troubles anxieux. Toutefois, un risque augmenté de TDAH, en particulier du sous-type inattention prédominante a été mis en évidence. Néanmoins, les auteurs notent un impact plus grand des troubles émotionnels et comportementaux à l'enfance sur le développement de troubles psychiatriques à 18 ans comparés aux effets de la naissance *EP* ou *ELBW*. La seconde étude (21) a mis en évidence un risque élevé uniquement pour les troubles du spectre de l'autisme parmi les enfants nés *EP/ELBW*. Cependant, les enfants nés *EP/ELBW* qui souffraient en plus de déficiences cognitives ou neurosensorielles étaient plus à risque d'être affectés par des troubles dépressifs et surtout par des troubles anxieux. En outre, seul parmi les enfants avec des déficiences, un risque élevé de TDAH, surtout du sous-type inattention prédominante, a été constaté. La troisième étude d'individus nés *ELBW* et parfois aussi *SGA* (22) a trouvé un moindre risque de trouble d'utilisation d'alcool ou de drogues. En revanche, un risque élevé de tous les troubles psychiatriques non-liés aux substances psychoactives a été observé. Le risque était augmenté si les sujets étaient nés *ELBW* et *SGA*. Il était particulièrement élevé si leurs mères avaient reçu un traitement par corticostéroïdes en anténatal. Les enfants exposés aux corticostéroïdes étaient spécialement à risque pour le développement d'un trouble anxieux généralisé, d'une phobie sociale et d'un TDAH sous-type inattention prédominante.

Facteurs périnataux et les troubles de l'humeur chez les jeunes

Relativement peu d'études s'intéressent aux effets des paramètres périnataux sur les troubles de l'humeur chez l'enfant et l'adolescent. Les études existantes arrivent à des conclusions contradictoires.

Troubles bipolaires : Une méta-analyse n'a pas retrouvé de lien significatif entre les complications obstétricales et la survenue de troubles bipolaires jusqu'à l'âge adulte (23). Dans une étude à haut risque transversale aucune association significative n'a pu être démontrée entre l'exposition à des paramètres périnataux et le développement de troubles bipolaires chez les enfants de parents avec un trouble bipolaire, comparés aux frères et sœurs non affectés par un trouble bipolaire (24). Ce résultat a été reproduit par une étude familiale longitudinale (25) et par une étude transversale de sujets atteints de troubles bipolaires (26). Contrairement à ces résultats, trois études basées sur des registres rapportent des liens significatifs (19,27,28) : une de ces études a trouvé un risque élevé de troubles bipolaires chez les adolescents après une naissance par césarienne planifiée, une présentation anormale lors de l'accouchement (à savoir, non-céphalique) et une naissance post-terme (> 42 SG). Elle n'a pu démontrer des associations significatives pour la naissance prématurée, ni le *LBW* ou le *SGA* (27). Cependant, une autre étude a observé un risque augmenté de troubles

bipolaires parmi les femmes nées prématurées ou *LBW* (28). Une troisième étude a trouvé un risque significativement plus élevé d'hospitalisations psychiatriques pour des troubles bipolaires chez des individus nés prématurés que pour des sujets nés à terme (19).

Troubles dépressifs : Une étude cas-témoin (29) a observé une augmentation significative du risque de trouble dépressif majeur (TDM) chez les adolescents nés prématurément ou avec un *LBW*. Toutefois, ces associations s'affaiblissaient avec l'ajustement pour les événements négatifs de la vie et en particulier pour les symptômes dépressifs ou anxieux préexistants à l'épisode dépressif actuel. Une méta-analyse (30) a constaté une association significative entre le *LBW* et la dépression chez les adultes (pooled OR = 1.47). Cependant, aucune association significative n'a été trouvée pour la naissance prématurée ou le *SGA*. Une étude à haut risque (31) a montré un risque 3 fois plus élevé de développement d'un TDM pour les enfants adultes de parents dépressifs et nés avec un *LBW* comparé aux enfants adultes de parents dépressifs, mais né avec un poids de naissance normal. L'association entre le *LBW* et la dépression était plus forte parmi les enfants de parents déprimés que chez les enfants de parents non déprimés. L'étude basée sur des registres de Nosarti et al. (19) a également montré un risque élevé d'hospitalisations psychiatriques pour un TDM après une naissance prématurée. Deux études de cohortes suivies dès la naissance (32,33) et une étude basée sur des registres (34) n'ont cependant pas retrouvé d'association significative entre le *LBW*, le *SGA* ou la naissance prématurée et la survenue d'une dépression jusqu'à l'âge adulte. En revanche, trois études de cohortes suivies dès la naissance rapportent des résultats significatifs : dans une étude, les individus nés *SGA* et avec un retard de croissance dans l'enfance ont développé une dépression presque 2 fois plus fréquemment que les sujets sans exposition conjointe à ces deux facteurs (35), dans l'autre étude, le *LBW* augmentait uniquement le risque de TDM pour un TDM actuel (36). La troisième étude a trouvé seulement un risque élevé de TDM comorbide avec un trouble anxieux généralisé après une naissance avec un *LBW* (37).

Facteurs périnataux et les troubles anxieux chez les jeunes

En ce qui concerne les troubles anxieux, les études rapportent des résultats mixtes. Une méta-analyse de 6 études cas-témoin montrait un risque deux fois plus élevé de symptômes anxieux parmi des adolescents nés *very preterm* ou *very LBW* (38). Selon l'étude à haut risque de Nomura et al. (31), les enfants de parents dépressifs nés *LBW* étaient 3 fois plus à risque de troubles anxieux et de phobies durant l'enfance. Deux études à haut risque transversales arrivent à des conclusions divergentes : une étude d'enfants de parents bipolaires (39) rapporte un risque élevé de troubles anxieux à l'adolescence parmi les enfants avec une histoire de complications obstétricales comparés à ceux sans complications obstétricales. De plus, cette étude n'a pas trouvé d'associations significatives pour les complications néonatales. En revanche, une étude d'enfants de parents avec un trouble panique avec ou sans TDM (40) n'a pas retrouvé de lien significatif entre les complications obstétricales et les troubles anxieux durant l'enfance. Une étude transversale d'enfants et d'adolescents traités pour des troubles anxieux (41) a constaté un taux significativement élevé de troubles anxieux parmi les individus exposés à une naissance prématurée, à l'utilisation de ventouse, à un séjour aux soins intensifs néonataux ou à un nombre total augmenté de complications néonatales. Cependant, cette étude a aussi retrouvé un taux significativement moindre d'accouchements provoqués chez les enfants avec des troubles anxieux. Une étude basée sur des registres (42) rapporte un risque diminué de troubles anxieux chez des jeunes enfants nés prématurément, tandis qu'un score d'Apgar bas après la naissance augmentait ce risque. Des études s'intéressant aux adultes en traitement pour des troubles anxieux n'ont pas trouvé de risque augmenté de trouble panique (43) ou de phobie sociale (44) après une exposition à des complications obstétricales comparé aux sujets contrôles sans troubles psychiatriques. Deux études de cohortes suivies dès la naissance ont retrouvé un risque élevé de trouble anxieux généralisé (45) et de trouble de stress post-traumatique (PTSD) (46) parmi des adultes nés *LBW* et une de ces études a démontré un risque particulièrement élevé pour les catégories de *LBW* les plus basses (46). L'autre étude a en plus observé une augmentation du risque de trouble anxieux généralisé après une naissance prématurée parmi les hommes adultes (45).

Une étude familiale a trouvé une prévalence significativement augmentée de complications obstétricales parmi les enfants atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (47). Toutefois, une étude de cohorte suivie dès la naissance n'a pas confirmé de lien significatif entre le nombre de complications périnatales et un diagnostic de TOC à l'âge adulte (48). Une étude rétrospective de patients âgés de 11 à 44 ans et traités pour un TOC a observé un risque significativement plus élevé de TOC après l'exposition à un accouchement prolongé (49). Une étude basée sur des registres a pu démontrer une association significative en courbe en U entre le poids de naissance et un diagnostic à vie de TOC. Les adultes nés avec un *LBW* dans les catégories les plus basses ou avec un poids plus élevé que la moyenne, étaient significativement plus à risque de souffrir d'un TOC à l'âge adulte. De plus, l'exposition à la naissance prématurée, une présentation anormale lors de l'accouchement (en siège), une naissance par césarienne et un score d'Apgar diminué se sont avérés être des facteurs de risque pour un TOC (50).

Facteurs périnataux et les troubles du comportement chez les jeunes

Une méta-analyse (51) rapporte une relation entre l'exposition à des conditions asphyxiantes et le TDAH. Le risque pour le développement d'un TDAH était significativement élevé après l'exposition aux facteurs suivants : une présentation anormale en siège ou transversale, un prolapsus du cordon ou le cordon enroulé autour du cou et un score d'Apgar bas. Une autre méta-analyse (7) a montré un taux élevé de symptômes de TDAH chez les individus nés *LBW*. Dans une revue systématique (8), la majorité des études incluses s'intéressant aux conséquences d'un *LBW* et d'une naissance prématurée sur la survenue de TDAH jusqu'à l'âge de 12 ans ont montré un risque élevé de TDAH. Selon d'autres études de cette revue, le risque s'élevait également après une exposition à des conditions asphyxiantes, à un accouchement difficile (TDAH sous-type inattention prédominante) ou à des crises épileptiques néonatales. Cette revue systématique rapporte des résultats contradictoires concernant les risques suite à un accouchement provoqué par l'ocytocine, une césarienne en urgence et un score d'Apgar bas. L'augmentation du risque de TDAH après exposition à des conditions asphyxiantes indépendamment de l'âge du sujet avait déjà été démontrée par une étude de cohorte basée sur un échantillon de la population générale (52). Une autre revue systématique (53) rapporte des résultats positifs concernant le TDAH mais aussi d'autres troubles du comportement (entre autres le trouble *deficits of attention, motor control and perception (DAMP)*). Les études portant sur le poids de naissance rapportaient des résultats contradictoires. Les études sur les complications périnatales constataient des associations significatives entre les conditions asphyxiantes et les troubles du comportement, entre l'hypoglycémie néonatale et les *DAMP* et entre les complications néonatales et le TDAH. En revanche, d'autres études ne trouvaient pas d'associations entre un score d'Apgar bas avec le TDAH ou avec les *DAMP*, ou entre l'ensemble des complications périnatales et le TDAH.

Facteurs périnataux et le développement de troubles d'utilisation de substances psychoactives

Selon une étude basée sur des registres, d'être né *SGA* a augmenté significativement le risque d'être hospitalisé pour une dépendance aux drogues ou à l'alcool, tandis que les sujets nés prématurément n'étaient pas plus à risque d'hospitalisation psychiatrique pour une dépendance aux drogues ou à l'alcool. En revanche pour la dépendance aux drogues, ce risque était augmenté pour les individus nés post-terme (>42 SG) ou avec un score d'Apgar bas (19). Dans une étude de cohorte suivie dès la naissance, un score d'Apgar bas et le *LBW* étaient significativement associés au trouble d'utilisation de substances psychoactives parmi des jeunes adultes (32).

Limites méthodologiques des travaux de recherche antérieurs

En résumé, la grande majorité des études citées ci-dessus ont été réalisées avec des échantillons de la population générale. Les études dans la population générale ont le désavantage d'avoir un nombre limité de sujets qui développent des pathologies psychiatriques. Les échantillons de patients peuvent mieux pallier ce

problème, mais il est aussi problématique de récolter des informations une fois la psychopathologie développée car il peut y avoir un biais d'information, par exemple sur la survenue des complications obstétricales lors de la naissance. Les bases de données de registres nationaux comportent également des biais d'information car elles sont aussi transversales et rétrospectives même si elles permettent d'étudier de grands échantillons d'individus. Par ailleurs, la plupart de ces études se concentrent sur les effets à long-terme d'un petit poids de naissance ou d'une naissance prématurée sur la santé mentale, ne comprenant donc qu'un petit nombre de complications obstétricales à la fois. Rare sont les études rapportant les conséquences d'un grand spectre de paramètres périnataux sur plusieurs *outcomes* psychiatriques dans un même échantillon. De nombreuses études présentent des limitations méthodologiques importantes. L'évaluation psychiatrique est fréquemment effectuée à l'aide d'échelles d'évaluation dont les résultats ne permettent pas de poser un diagnostic selon la CIM ou le DSM. Ces échelles d'évaluation sont également remplies par les sujets eux-mêmes sans aide professionnelle. L'évaluation psychiatrique faite avec l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre comporte moins de risque de malentendus. De plus, les informations sur les paramètres périnataux sont fréquemment collectées de façon rétrospective par des questionnaires remplis par les parents.

En règle générale, il existe une paucité d'études « *High-Risk* » s'intéressant à l'impact des paramètres périnataux sur le développement de troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent. Ce genre d'études familiales inclut des enfants à haut risque pour des affections médicales dont souffre un ou souffre un ou les deux parent(s). Les études « *High-Risk* » permettent de façon unique d'étudier la transmission, d'ailleurs bien établie, de maladies psychiatriques entre les générations. Dans le cadre de ces études longitudinales, les enfants à haut risque sont suivis prospectivement et sont interrogés directement, ce qui permet d'observer le processus de développement des troubles psychiatriques du point de vue de l'enfant (54). Les paramètres périnataux ont été rapportés par les parents, et les troubles que l'enfant rapporte ne sont donc pas biaisés par le souvenir de l'absence ou la présence de tel ou tel paramètre périnatal, ce qui peut être le cas dans d'autres genres d'étude.

Contexte de ce travail de master

Ce travail de master fait partie de trois travaux de recherches utilisant les données de l'étude à haut risque, la « *Lausanne-Geneva Family and High Risk Study of Mood and Substance Use Disorders* » (54).

Le premier travail de master a étudié le lien entre la psychopathologie parentale et la survenue de complications obstétricales. Ce travail de master-ci étudiera les liens potentiels entre des facteurs périnataux et le développement de troubles psychiatriques chez les jeunes. Un troisième travail étudiera le rôle des facteurs périnataux dans la transmission intergénérationnelle des maladies psychiatriques en ajustant les associations entre les facteurs périnataux et les troubles psychiatriques de l'enfant pour la psychopathologie parentale.

Le travail de master précédent (55) a permis de mettre en évidence que la présence d'un trouble bipolaire chez la mère proband était associé à un risque moindre de consommation de cigarettes pendant la grossesse, tandis que le risque d'une présentation anormale du fœtus lors de l'accouchement était augmenté et que ce même trouble bipolaire était aussi associé à une jaunisse chez le nouveau-né. Un TDM était également associé à un risque plus bas de consommation de cigarettes. Quant à la mère épouse, le trouble bipolaire de cette mère était associé à un risque plus grand que le bébé ait le cordon enroulé autour du cou, alors qu'un TDM de cette mère était associé au risque d'une détresse respiratoire du nouveau-né. Dans l'ensemble, c'était principalement les troubles anxieux, l'abus ou la dépendance à l'alcool ou aux drogues, comorbide aux troubles de l'humeur qui étaient le plus fortement associés aux paramètres périnataux. Un plus grand risque de détresse respiratoire du nouveau-né chez les enfants de mères avec des troubles d'utilisation des substances psychoactives a été constaté tandis que les troubles anxieux étaient associés négativement. Les troubles de l'humeur du père ne semblaient pas avoir de lien avec les paramètres périnataux. Finalement, la concordance entre l'auto-questionnaire et les dossiers médicaux a été évaluée.

Il reste désormais à démontrer le lien entre les facteurs périnataux et le développement de troubles psychiatriques chez l'enfant.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est donc d'analyser les associations directes entre les paramètres périnataux rapportés par les parents et les troubles psychiatriques chez l'enfant rapportés par l'enfant lui-même. Le rôle des facteurs périnataux sur le risque de développement de troubles psychiatriques chez l'enfant est étudié indépendamment de l'influence de la psychopathologie des parents dans ce travail. Pour l'instant, nous ajustons nos analyses uniquement pour l'âge et le sexe de l'enfant et pour le statut socio-économique.

Méthodologie

Le but de l'étude familiale contrôlée « *Lausanne-Geneva Family and High Risk Study of Mood and Substance Use Disorders* » est d'étudier les spécificités de l'agrégation familiale des troubles de l'humeur et des troubles d'utilisation de substances, l'identification prospective de facteurs protecteurs et de facteurs de risque pour l'apparition de ces troubles ainsi que leurs prodromes. Plus récemment, s'y est ajoutée la recherche sur les endophénotypes dans le cadre du pôle de recherche national « Synapsy » (54).

Description de l'étude

L'étude inclut des sujets adultes, dénommés probands (voulant dire la personne recrutée dans la famille), atteints de troubles bipolaires, de trouble schizo-affectif avec manie, de troubles unipolaires ainsi qu'un grand nombre de leurs conjoints et de leurs enfants (mineurs au moment de l'inclusion dans l'étude). Le groupe contrôle se constitue de sujets probands recrutés dans des services d'orthopédie, de leurs enfants et les conjoints acceptant de participer à l'étude. Le recrutement des probands patients s'est fait consécutivement entre 1996 et 2004 dans les services hospitaliers et ambulatoires psychiatriques universitaires de Lausanne et de Genève. Les critères d'inclusion pour les probands patients étaient : I) un diagnostic à vie de trouble de l'humeur (trouble dépressif majeur, troubles bipolaires I ou II, trouble schizo-affectif avec manie), II) âge entre 18 jusqu'à 65 ans, III) des connaissances linguistiques suffisantes en français ou en anglais pour compléter un entretien diagnostique semi-structuré et IV) d'avoir un parent au premier degré, un frère ou une sœur, ou un enfant qui accepte de participer à l'étude. Les probands contrôles ont été recrutés dans les services d'orthopédie des hôpitaux universitaires de Lausanne et de Genève. Les services d'orthopédie ont été choisis en raison de la possibilité de disposer d'un échantillon d'un setting clinique comparable, avec des contrôles d'environ du même âge que les probands psychiatriques et avec un taux supposé plus bas de troubles psychiatriques sous-jacents au problème somatique comparés à d'autres settings médicaux (54).

En 2017, un total de 389 enfants ont fait partie de l'étude. Ils étaient âgés de 4 à 17.9 ans au moment du recrutement et ont eu au moins un interview direct avant l'âge de 18 ans et au moins une évaluation supplémentaire. Parmi eux, 122 avaient un parent avec un trouble unipolaire, 149 avaient un parent souffrant d'un trouble bipolaire ou d'un trouble schizo-affectif avec manie et 118 étaient des enfants de probands contrôles (54).

Préalablement à l'inclusion dans l'étude, les parents ont signé un formulaire de consentement éclairé pour leur propre participation et également un pour la participation de leurs enfants mineurs. Le plan de recherche de l'étude a été approuvé en 1999 et en 2003 par la Commission d'éthique de la psychiatrie, une sous-commission des Commissions d'éthique du service des hospices cantonaux de l'état de Vaud, Suisse (56).

Participants

Notre échantillon comporte tous les enfants interviewés au moins une fois et pour lesquelles leurs mères biologiques (proband ou épouse de proband) ont complété le questionnaire sur l'histoire du développement précoce les concernant. Parmi les enfants de notre étude, aucun n'était atteint d'un trouble mental organique ce qui aurait conduit à l'exclusion de cet enfant de notre échantillon.

À noter, les enfants de probands patients et de probands contrôles (« *offspring* ») sont nommés « enfants » dans ce travail indépendamment de leur âge mineur ou majeur. Une description plus détaillée de l'échantillon suivra dans la première partie des résultats.

Procédures et instruments

Le recueil des données s'étend déjà sur plus de 20 ans et est toujours en cours. Les enfants comme leurs parents sont évalués tous les 3 ans aux âges prédéterminés des enfants : 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, et 34 ans. Les parents et les enfants ont été évalués à l'aide d'entretiens diagnostiques semi-structurés effectués par des psychologues de niveau master et des psychiatres formés à la conduite de ces interviews (54). Des informations sur l'anamnèse psychiatrique des membres de la famille au premier degré ont été recueillies de tous les participants âgés de 15 ans ou plus au moyen du « *Family History - Research Diagnostic Criteria* » (FH-RDC) (57). Cet instrument permet d'obtenir des informations diagnostiques sur les membres de la famille interviewés mais aussi sur ceux non interviewés (56). Il est également validé en français en comparant les données indirectes du FH-RDC avec les données directes des entretiens diagnostiques (58–61). Les participants ont en plus rempli une série d'auto-questionnaires.

Évaluation psychopathologique des enfants : L'évaluation psychopathologique des enfants de moins de 18 ans a été réalisée au moyen du « *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-aged children – Epidemiologic version* » (K-SADS-E) (56,62–64) Pour les enfants adultes, l'évaluation a été effectuée en utilisant le « *Diagnostic Interview for Genetic Studies* » (DIGS) (65), complété par des sections du « *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Lifetime and Anxiety disorder version* » (SADS-LA) sur le trouble anxieux généralisé et sur les phobies (66). Les traductions françaises de la DIGS et du K-SADS-E ont été validées. La traduction française de la DIGS (67) montre une fiabilité inter-opérateurs excellente (haut coefficient kappa) pour les troubles de l'humeur, les troubles du spectre psychotique (68) et les troubles d'utilisation de substances psychoactives (69). La fiabilité test-retest à 6 semaines est légèrement moins bonne (68,69). Le coefficient kappa était de 0.63 pour les troubles bipolaires I et II et de 0.62 pour le trouble dépressif majeur et la dysthymie (68). Le coefficient kappa était plus haut pour les troubles d'utilisation d'alcool (à 0.72) et pour les troubles d'utilisation de drogues (de 0.65 à 1.0) (69). La traduction française de la K-SADS-E présentait des coefficients kappa hauts pour la fiabilité inter-opérateurs, variant de 0.84 pour le trouble dépressif majeur et de 0.86 pour le trouble d'anxiété de séparation jusqu'à 1.0 pour les troubles du spectre psychotique et la phobie sociale (56).

Les diagnostics à vie ont été assignés selon une procédure diagnostique de la meilleure estimation (70). Cette procédure englobe la prise en considération de toutes les données disponibles provenant des interviews diagnostiques directs, des dossiers médicaux et du questionnaire FH-RDC. Tous les diagnostics ont été posés selon les critères du DSM-IV tandis que les diagnostics de troubles de l'humeur ont été assignés selon les critères du DSM-5 (54).

Les informations sur le statut socio-économique provenaient d'une section du DIGS. Un éventail d'autres données a été collecté dans le cadre de cette étude pour répondre à ses objectifs notamment l'âge de début du trouble psychiatrique (54).

Les troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent suivants sont évalués dans notre étude :

- Les troubles bipolaires : le trouble bipolaire et les troubles bipolaires sous-seuils « *Other Specified Bipolar and Related Disorders* » (OSBARD)
- Les troubles dépressifs : le trouble dépressif, la dysthymie et les troubles dépressifs sous-seuils « *Other Specified Depressive Disorder* » (OSDD)
- Le trouble d'anxiété de séparation
- Les troubles anxieux : le trouble anxieux généralisé, le trouble panique, l'agoraphobie et la phobie sociale
- Les troubles du comportement : le trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité, le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites
- Les troubles d'utilisation de substances psychoactives : le trouble d'utilisation d'alcool, le trouble d'utilisation de drogues

Évaluation des paramètres périnataux : L'anamnèse périnatale des enfants a été obtenue au moyen d'un auto-questionnaire distribué à toutes les mères (mères probands ou mère épouses) qui avaient participé à un entretien diagnostique direct. Le questionnaire « Histoire du développement précoce » (« *early developmental history* ») a été développé par la Prof. Kathleen Merikangas pour une étude à haut risque, la « *Yale Family Study* ». Il a été traduit en français par le Centre d'Épidémiologie Psychiatrique et de Psychopathologie (CEPP). Ce questionnaire a pu être validé en démontrant la concordance entre les informations obtenues par l'auto-questionnaire et les données des dossiers médicaux des enfants (55).

Le questionnaire contient une partie sur l'histoire périnatale, évaluant le déroulement de la grossesse, la consommation de substances psychoactives pendant la grossesse, les complications et le déroulement de l'accouchement et les complications postnatales. Une série de paramètres périnataux a été extraite à partir de ce questionnaire. Pour ce travail, nous avons choisi les paramètres périnataux se référant principalement à l'enfant et non pas ceux qui se réfèrent exclusivement à la mère puisque nous nous intéressons aux possibles associations entre l'exposition à un paramètre périnatal spécifique et le développement de troubles psychiatriques chez l'enfant. Les 19 variables choisies sont listées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Paramètres périnataux d'intérêt

Variables binaires				Variables continues
Complications de l'accouchement	Déroulement de l'accouchement	Terme de la grossesse	Complications postnatales	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Provocation des contractions (médicaments) ▪ Accouchement long selon le docteur ▪ Césarienne en urgence ▪ Anesthésie générale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Présentation anormale ▪ Utilisation de forceps¹ ▪ Décollement placentaire partiel et prématuré ▪ Prolapsus du cordon ombilical ▪ Cordon enroulé autour du cou ▪ Détresse respiratoire du nouveau-né² ▪ Détresse fœtale³ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Né > 2 semaines avant terme ▪ Né > 2 semaines après terme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détresse du nouveau-né⁴ ▪ Maladie congénitale sévère ▪ Jaunisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids de naissance (grammes) ▪ Durée des contractions (heures) ▪ Intervalle entre perte des eaux et accouchement (heures)

1 Utilisation de forceps : « Utilisation légère ? Utilisation moyenne/forte ? »

2 Détresse respiratoire du nouveau-né : « L'enfant était cyanosé (bleu) de façon persistante ? Ne respirait plus pendant 1-3 min. ou apport d'oxygène pendant > 1 min. ? Ne respirait plus pendant > 5 min. ? Apport d'oxygène continu, cri retardé > 15 min. ? »

3 Détresse fœtale : Présence de méconium ou pulsations cardiaques fœtales inférieures à 100 / min.

4 Détresse du nouveau-né : Apathie, diarrhée, manque d'appétit

Analyses statistiques

L'association entre les facteurs périnataux et les troubles psychiatriques de l'enfant est décrite, dans un premier temps, par une analyse univariée. La prévalence des troubles psychiatriques selon la présence ou non des facteurs périnataux binaires est obtenue par des tableaux de contingence. Pour chaque facteur périnatal continu, leurs moyennes selon la présence ou non du trouble psychiatrique est estimée.

Dans un deuxième temps, une analyse de survie permet de comparer le risque d'apparition des troubles psychiatriques de l'enfant en fonction de la présence ou non des facteurs périnataux. Tous les facteurs périnataux sont entrés simultanément dans un modèle de type « *shared gamma frailty* » qui tient compte du fait que plusieurs enfants peuvent appartenir à la même famille (non-indépendance des données). Au préalable, la colinéarité entre tous les facteurs périnataux a été évaluée pour s'assurer de pouvoir les analyser ensemble. Les modèles multivariés sont aussi contrôlés pour l'effet des covariables relatives à l'enfant (âge, sexe) et à la famille (statut socio-économique).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le Statistical Analysis System (version 9.4, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) et l'environnement d'analyses statistiques R (R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>).

Résultats

Caractéristiques de l'échantillon

Sur la base de nos critères d'inclusion, 295 enfants de parents bipolaires, dépressifs ou contrôles de l'étude *High-Risk* ont été intégrés dans notre échantillon. Parmi ces enfants se trouvaient 140 filles (47.5%) et 155 garçons (52.5%). Pour les analyses suivantes, nous avons rassemblé tous les enfants et nous n'avons pas différencié nos résultats selon le diagnostic parental.

Les 295 enfants de cette étude étaient issus de 168 familles. La majorité des familles (85%) comptaient 1-2 enfants, avec 43% d'enfants uniques et 42% d'enfants d'une fratrie de deux. Douze pourcents des enfants provenaient de familles avec 3 enfants. Une minorité d'enfants (3%) grandissaient dans des familles avec 4 enfants (2.4%, 4 familles) ou avec 5 enfants (0.6%, 1 famille).

Le statut socioéconomique (SES) des familles était en moyenne de 3.3 (SD 1.1), ce qui représente un SES de III sur l'échelle de Hollingshead (correspondant à la classe moyenne).

Les enfants étaient âgés de 6 à 34 ans pendant la durée de la collecte des données pour cette étude (qui est d'ailleurs encore en cours). Ils ont eu en moyenne 10.3 ans (SD 4.3 ans) au moment de la première collecte d'informations et en moyenne 23.5 ans (SD 5.9 ans) au moment de la dernière collecte d'informations. Les données intégrées dans nos analyses ont été recueillies jusqu'en septembre 2018. Les informations (anamnèses familiales ou interviews) sur les enfants ont pu être collectées en moyenne 4.7 fois (SD 1.4 fois) et en moyenne 3.9 (SD 1.6) entretiens ont pu être menés directement avec les enfants.

Exposition aux paramètres périnataux

Plusieurs enfants ont été exposés à plus qu'une complication périnatale. Les paramètres périnataux ont été simultanément introduits dans les modèles ce qui correspond à un ajustement des paramètres les uns pour les autres.

Concernant les variables binaires (tableau 2), le paramètre périnatal le plus courant dans notre échantillon était la jaunisse (43.1%), suivi de la provocation des contractions (médicaments) (25.9%). La césarienne en urgence, un accouchement long selon le docteur et l'utilisation de forceps pendant le travail étaient représentés avec environ la même fréquence (14%, 13.2%, 11.4%, respectivement). Chez 8.9% des enfants, le cordon était enroulé autour du cou. Les autres facteurs étaient plus rares. Dans notre échantillon, 67% des enfants sont nés à terme, 25.5% sont nés > 2 semaines avant terme et 7.5% sont nés > 2 semaines après terme.

La fréquence des 16 variables binaires étudiées dans notre échantillon ainsi que le nombre absolu des enfants exposés ou non-exposés à ces paramètres périnataux sont présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Exposition aux paramètres périnataux (variables binaires)

Paramètres périnataux N total de l'échantillon = 295	Fréquence (%)	N = enfants exposés	N = enfants non-exposés	Informations manquantes
Complications de l'accouchement				
Provocation des contractions (médicaments)	25.9	76	217	2
Accouchement long selon le docteur	13.2	37	244	14
Césarienne en urgence	14.0	41	253	1
Anesthésie générale	7.9	23	270	2
Déroulement de l'accouchement				
Présentation anormale	6.6	19	270	6
Utilisation de forceps ¹	11.4	33	256	6
Décollement placentaire partiel et prématuré	2.1	6	283	6
Prolapsus du cordon ombilical	0.3	1	291	3
Cordon enroulé autour du cou	8.9	26	267	2
Détresse respiratoire du nouveau-né ²	6.8	20	273	2
Détresse fœtale ³	6.5	19	272	4
Complications postnatales				
Détresse du nouveau-né ⁴	5.5	16	277	2
Maladie congénitale sévère	4	4	288	3
Jaunisse	43.1	124	164	7
Terme de la grossesse		294	-	1
Né à terme	67.0	197	97	-
Né > 2 semaines avant terme	25.5	75	-	-
Né > 2 semaines après terme	7.5	22	-	-

1 Utilisation de forceps : « Utilisation légère ? Utilisation moyenne/forte ? »

2 Détresse respiratoire du nouveau-né : « L'enfant était cyanosé (bleu) de façon persistante ? Ne respirait plus pendant 1-3 min. ou apport d'oxygène pendant > 1 min. ? Ne respirait plus pendant > 5 min. ? Apport d'oxygène continu, cri retardé > 15 min. ? »

3 Détresse fœtale : Présence de méconium ou pulsations cardiaques fœtales inférieures à 100 / min.

4 Détresse du nouveau-né : Apathie, diarrhée, manque d'appétit

Quant aux variables continues (tableau 3), les enfants pesaient en moyenne 3'236 grammes, allant d'un poids minimal de 1'230 grammes à un poids maximal de 4'900 grammes. Les mères avaient une durée des contractions pendant en moyenne 7.9 heures, alors que pour certaines, la durée des contractions s'élevait jusqu'à 72 heures. L'intervalle entre perte des eaux et l'accouchement durait en moyenne 6.4 heures, mais cet intervalle pouvait se prolonger jusqu'à 60 heures. Certaines mères ont marqué « zéro heures » dans l'auto-questionnaire pour les variables « durée des contractions » et « intervalle entre perte des eaux et accouchement » ce qui explique les valeurs minimales de zéro.

Tableau 3 : Exposition aux paramètres périnataux (variables continues)

Paramètres périnataux N total de l'échantillon = 295	N	Moyenne (SD)	minimal	maximal
Poids de naissance (grammes)	294	3236.6 (563.3)	1230	4900
Durée des contractions (heures)	261	7.9 (8.8)	0	72
Intervalle entre perte des eaux et accouchement (heures)	239	6.4 (9.0)	0	60

Prévalence et âge de début des troubles psychiatriques chez les jeunes

Les enfants de notre échantillon ont été diagnostiqués avec des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles du comportement et des troubles d'utilisation de substances psychoactives.

Aucun enfant n'a été touché par un trouble du spectre psychotique, par un trouble obsessionnel-compulsif, par un trouble du comportement alimentaire ou par un autre trouble de l'axe 1 du DSM. Les troubles du spectre de l'autisme n'ont pas été évalués. Les troubles de l'axe 2 (troubles de la personnalité) n'ont pas été évalués de façon systématique.

La prévalence à vie des troubles psychiatriques et l'âge du début de la maladie (âge du premier diagnostic) dans notre échantillon sont présentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Prévalence des troubles psychiatriques des enfants et l'âge de début de la maladie

Diagnostiques	Prévalence des tr. psychiatriques		Âge de début de la maladie			
	N	%	N	Âge moyen en années (SD)	Âge minimal	Âge maximal
	N total = 295		N total = 295			
Tous les troubles psychiatriques¹	255	86.4	255	9.4 (6.1)	1	34
Troubles de l'humeur²	199	67.5	198	14.5 (6.0)	2	34
Troubles bipolaires³	36	12.2	35	17.1 (5.6)	6	29
Trouble bipolaire	27	9.2	27	16.7 (5.9)	6	29
OSBARD ⁴	9	3.1	8	18.4 (4.3)	12	26
Troubles dépressifs⁵	163	55.3	163	13.9 (5.9)	2	34
Trouble dépressif majeur	124	42.0	124	14.4 (6.0)	2	34
Dysthymie	5	1.7	5	9.0 (5.5)	3	18
OSDD ⁶	34	11.5	34	12.9 (5.2)	5	26
Trouble d'anxiété de séparation	112	38.0	112	7.0 (4.6)	1	26.4
Troubles anxieux⁷	124	42.0	124	10.7 (5.4)	1	31
Trouble anxieux généralisé	23	7.8	23	13.7 (6.4)	4	24.6
Trouble panique	11	3.7	11	13.9 (5.7)	5	22
Agoraphobie	22	7.5	22	12.8 (5.9)	1	28.4
Phobie sociale	105	35.6	105	10.9 (5.2)	1	31
Troubles du comportement⁸	93	31.5	93	10.2 (6.1)	1	29.6
Trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité	49	16.6	49	9.0 (7.2)	1	29.6
Trouble oppositionnel avec provocation	44	14.9	44	10.2 (4.8)	1	17.5
Trouble des conduites	37	12.5	37	14.0 (3.4)	5	20
Troubles d'utilisation de substances psychoactives⁹	87	29.5	87	17.3 (3.4)	11	32
Trouble d'utilisation de l'alcool	51	17.3	51	18.7 (3.9)	11	32
Trouble d'utilisation des drogues	59	20.0	59	16.8 (2.7)	13	26.7

1 Trouble bipolaire, OSBARD, trouble dépressif majeur, dysthymie, OSDD, trouble anxieux généralisé, trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble d'anxiété de séparation, trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites, trouble d'utilisation de l'alcool, trouble d'utilisation de drogues

2 Trouble bipolaire, OSBARD, trouble dépressif majeur, dysthymie, OSDD

3 Trouble bipolaire, OSBARD

4 OSBARD = *Other Specified Bipolar and Related Disorders* (DSM-5)

5 Trouble dépressif majeur, dysthymie, OSDD

6 OSDD = *Other specified depressive disorder* (DSM-5)

7 Trouble anxieux généralisé, trouble panique, agoraphobie, phobie sociale

8 Trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites

9 Trouble d'utilisation de l'alcool, trouble d'utilisation de drogues

Parmi nos 295 enfants, 86.4% ont au moins une fois eu un trouble psychiatrique dans leur vie. Il faut cependant se rappeler qu'il s'agit d'un échantillon à haut risque pour les troubles de l'humeur et non pas d'un échantillon de la population générale. Par conséquent, on peut s'attendre à une prévalence plus haute. Les enfants étaient pour la plupart à l'adolescence quand ils ont reçu le premier diagnostic. En général, les troubles anxieux, les troubles du comportement et les troubles dépressifs se sont manifestés plus précocement, parfois même déjà à la petite enfance. Les diagnostics de troubles bipolaires ainsi que de troubles d'utilisation de substances étaient habituellement posés plus tardivement.

Les troubles les plus fréquents étaient les troubles de l'humeur (67.5%), suivi par les troubles anxieux (42%), le trouble d'anxiété de séparation (38%), les troubles du comportement (31.5%) et les troubles d'utilisation de substances psychoactives (29.5%).

Pour reprendre les troubles de l'humeur, la catégorie diagnostique la plus représentée dans notre échantillon ; les troubles dépressifs étaient plus prévalents (55.3%) que les troubles bipolaires (12.2%). Plus d'enfants souffrent ou ont souffert d'un trouble dépressif majeur (42%) que d'autres troubles dépressifs. Les troubles dépressifs n'atteignant pas les critères pour un trouble dépressif majeur ou pour une dysthymie ont été regroupés dans la catégorie diagnostique d'OSDD, un diagnostic, qui a été posé pour 11.5% des enfants. La dysthymie était beaucoup plus rare dans notre échantillon (1.7%). Parmi les enfants diagnostiqués avec un trouble bipolaire, 9.2% ont été diagnostiqués avec un trouble bipolaire (I ou II) et 3% avec un OSBARD.

Risque de troubles psychiatriques en fonction des paramètres périnataux

Pour la majorité des diagnostics, la taille de l'échantillon était suffisamment grande pour créer des modèles d'analyses sauf pour les diagnostics d'OSBARD (N = 9), de la dysthymie (N = 5) et du trouble panique (N = 11). La fréquence de certains paramètres périnataux était trop basse pour réaliser des analyses pertinentes. Ceci concerne le décollement placentaire partiel et prématuré, le prolapsus du cordon ombilical et la maladie congénitale sévère qui par conséquent ne figurent pas dans les tableaux 5-10. Il en va de même pour certains autres paramètres périnataux qui étaient trop peu fréquents dans une catégorie diagnostique définie.

Nos analyses ont été ajustées pour l'âge et le sexe de l'enfant et aussi pour le statut socio-économique de la famille. Nous n'avons pas effectué des analyses supplémentaires afin de contrôler pour des possibles facteurs de confusion. Les analyses de colinéarité n'ont pas démontré de corrélations entre des différents paramètres périnataux.

Nous avons trouvé 13 associations significatives entre des paramètres périnataux et des troubles psychiatriques (tableaux 5-10). Les paramètres périnataux en question se sont avérés être des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs.

Pour faciliter la lecture des tableaux, les variables binaires et les variables continues sont montrées dans des différents tableaux (veuillez regarder la légende du tableau 1 pour la définition des variables). Les résultats de la catégorie « tous les troubles psychiatriques » ne sont pas montrés dans des tableaux. Les prochaines explications sont structurées en suivant le risque de développement des troubles psychiatriques spécifiques chez l'enfant en fonction des paramètres périnataux :

Tous les troubles psychiatriques : Une détresse respiratoire après la naissance était associée à un risque augmenté de développer n'importe quel trouble psychiatrique. Ce risque était 3.5 fois plus élevé comparé aux enfants sans détresse respiratoire [HR = 3.5 (95% CI : 1.6-7.8), p = 0.002].

Troubles de l'humeur (tableaux 5 et 6) : La naissance > 2 semaines avant terme était associée à un risque deux fois plus élevé de développement de troubles de l'humeur [HR = 1.9 (95% CI : 1.1-3.1), p = 0.019] comparé à la naissance à terme. De plus, l'intervalle entre perte des eaux et accouchement était moins long chez les enfants avec un trouble de l'humeur [HR = 1.3 (95% CI : 1.0-1.6), p = 0.049]. Chez les enfants touchés par un trouble de l'humeur, cet intervalle durait en moyenne 5.3 heures (SD 9.4 h), comparé aux 6.9 heures (SD 8.7 h) chez les enfants sans trouble de l'humeur.

La provocation des contractions (médicaments) était un facteur protecteur pour le développement ultérieur d'un trouble dépressif majeur [HR = 0.5 (95% CI : 0.3-0.96), p = 0.038]. Une détresse fœtale durant l'accouchement était associée à un risque 2.5 fois augmenté de développer un trouble dépressif majeur [HR = 2.5 (95% CI : 1.0-6.2), p = 0.048]. Une tendance vers un résultat significatif (« trend ») se montrait pour

l'association entre une naissance > 2 semaines avant terme et un risque élevé de trouble dépressif majeur [HR = 1.8 (95% CI : 1.0-3.3), p = 0.05].

Il n'y avait pas de résultats significatifs pour les troubles bipolaires, la dysthymie et l'OSDD.

Trouble d'anxiété de séparation (tableaux 7 et 8) : La détresse respiratoire était associée à un risque élevé de trouble d'anxiété de séparation [HR = 4.9 (95% CI : 1.6-15.0), p = 0.005].

Troubles anxieux (tableaux 7 et 8) : L'utilisation de forceps semblait protéger du développement de troubles anxieux [HR = 0.3 (95% CI : 0.1-0.98), p = 0.047]. La durée des contractions était plus longue chez les enfants avec un trouble anxieux [HR = 1.6 (95% CI : 1.2-2.2), p = 0.001]. Ainsi, la durée des contractions s'élevait en moyenne à 9.2 heures (SD 9.9 h) chez les enfants qui ultérieurement ont développé des troubles anxieux, comparé aux 7 heures (SD 7.8 h) chez les enfants sans troubles anxieux.

Une présentation anormale lors de l'accouchement était associée à un risque 6.7 fois augmenté de développer une agoraphobie [HR = 6.7 (95% CI : 1.2-37.7), p = 0.031].

La durée des contractions était plus longue chez les enfants avec une phobie sociale comparé aux enfants sans ce trouble [HR = 1.7 (95% CI : 1.3-2.2), p = 0.000]. La durée des contractions était en moyenne 9.6 heures (SD 10.3 h) chez les enfants avec une phobie sociale comparé aux 6.9 heures (SD 7.7 h) chez les enfants non-affectés par la phobie sociale.

Il n'y avait pas de résultats significatifs pour le trouble anxieux généralisé et le trouble panique.

Troubles du comportement (tableaux 9 et 10) : La provocation des contractions (médicaments) était associée à un risque diminué de développer ultérieurement un trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité [HR = 0.1 (95% CI : 0.0-0.6), p = 0.011].

Il n'y avait pas de résultats significatifs pour le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites.

Troubles d'utilisation de substances psychoactives (tableaux 9 et 10) : La naissance > 2 semaines avant terme était associée à un risque 2.3 fois plus élevé de développement d'un trouble d'utilisation de drogues comparé à la naissance à terme [HR = 2.3 (95% CI : 1.0-5.2), p = 0.048].

Il n'y avait pas de résultats significatifs pour le trouble d'utilisation d'alcool.

Tableaux 5-10 : Risque de troubles psychiatriques en fonction des paramètres périnataux

Les tableaux sont présentés sur les prochaines pages.

Tableau 5 : Risque de troubles de l'humeur en fonction des paramètres périnataux (variables binaires)

Paramètres périnataux	Tr. de l'humeur ¹		Tr. bipolaires ²		Tr. bipolaire		OSBARD ³		Tr. dépressifs ⁴		TDM ⁵		Dysthymie		OSDD ⁶		
	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	
Complications de l'accouchement																	
Provocation des contractions (médicaments)	oui	79.0	0.8 (0.5-1.3)	18.4	-	14.5	5.0 (0.8-29.3)	4.0	-	60.5	0.7 (0.4-1.2)	42.1	0.5 * (0.3-0.96)	0.0	-	18.4	2.4 (0.97-5.8)
	non	63.6		10.1		7.4		2.8		53.5		41.9		2.3		9.2	
Accouchement long selon le docteur	oui	73.0	1.4 (0.7-2.9)	10.8	-	10.8	0.5 (0.0-6.2)	0.0	-	62.2	1.0 (0.5-2.2)	48.7	0.98 (0.4-2.4)	0.0	-	13.5	0.7 (0.2-3.0)
	non	66.4		11.1		7.4		3.7		55.3		42.2		2.1		11.1	
Césarienne en urgence	oui	63.4	0.8 (0.3-2.0)	14.6	0.1 (0.0-23.6)	12.2	0.9 (0.0-20.4)	2.4	-	48.8	0.9 (0.3-2.2)	36.6	1.0 (0.4-2.6)	0.0	-	12.2	0.6 (0.1-4.0)
	non	68.4		11.9		8.7		3.2		56.5		43.1		2.0		11.5	
Anesthésie générale	oui	52.2	0.6 (0.2-1.7)	17.4	-	17.4	0.7 (0.0-40.2)	0.0	-	34.8	0.7 (0.2-2.2)	26.1	0.5 (0.1-1.8)	0.0	-	8.7	2.6 (0.3-19.6)
	non	68.9		11.9		8.5		3.3		57.0		43.7		1.9		11.5	
Déroulement de l'accouchement																	
Présentation anormale	oui	63.2	1.4 (0.5-3.6)	15.8	-	15.8	-	0.0	-	47.4	1.8 (0.7-4.6)	31.6	1.0 (0.4-2.9)	0.0	-	15.8	2.7 (0.7-11.5)
	non	68.2		11.9		8.5		3.3		56.3		43.3		1.9		11.1	
Utilisation de forceps ⁷	oui	69.7	0.5 (0.3-1.1)	15.2	-	12.1	2.8 (0.3-23.8)	3.0	-	54.6	0.6 (0.3-1.2)	48.5	0.7 (0.3-1.4)	0.0	-	6.1	0.9 (0.2-4.2)
	non	67.6		11.7		8.6		3.1		55.9		41.8		2.0		12.1	
Cordon enroulé autour du cou	oui	73.1	1.5 (0.7-3.3)	26.9	-	19.2	-	7.7	-	46.2	0.6 (0.2-1.6)	30.8	0.4 (0.1-1.1)	0.0	-	15.4	0.9 (0.2-3.8)
	non	67.0		10.9		8.2		2.6		56.2		43.5		1.9		10.9	
Déresse respiratoire du nouveau-né ⁸	oui	55.0	0.7 (0.3-1.8)	5.0	0.2 (0.0-5.1)	5.0	0.7 (0.0-16.3)	0.0	-	50.0	0.9 (0.3-2.2)	25.0	0.5 (0.1-1.6)	0.0	-	25.0	2.8 (0.6-12.6)
	non	68.5		12.5		9.5		2.9		56.0		43.6		1.8		10.6	
Déresse fœtale ⁹	oui	84.2	1.7 (0.7-4.3)	15.8	-	15.8	0.5 (0.0-12.6)	0.0	-	68.4	2.3 (0.95-5.7)	47.4	2.5 * (1.0-6.2)	0.0	-	21.1	1.1 (0.2-5.1)
	non	66.5		11.8		8.8		2.9		54.8		41.9		1.8		11.0	
Complications postnatales																	
Déresse néonatale ¹⁰	oui	87.5	-	18.8	-	12.5	-	6.3	-	68.8	-	56.3	-	0.0	-	12.5	-
	non	66.8		11.9		9.0		2.9		54.9		41.5		1.8		11.6	
Jaunisse	oui	74.2	1.1 (0.7-1.7)	13.7	2.0 (0.4-9.1)	10.5	3.0 (0.5-19.1)	3.2	-	60.5	0.9 (0.6-1.5)	46.8	1.1 (0.7-1.7)	2.4	-	11.3	0.8 (0.3-1.9)
	non	62.8		11.0		7.9		3.1		51.8		38.4		1.2		12.2	
Terme de la grossesse																	
Né à terme		65.5		12.7	-	9.6	-	3.1	-	52.8	-	38.1	-	2.0	-	12.7	-
Né > 2 semaines avant terme		70.7	1.9 * (1.1-3.1)	9.3	-	6.7	0.3 (0.0-3.0)	2.7	-	61.3	1.6 (0.9-2.7)	49.3	1.8 ° (1.0-3.3)	1.3	-	10.7	0.95 (0.3-2.7)
Né > 2 semaines après terme		77.3	0.8 (0.3-2.0)	18.2	-	13.6	2.2 (0.1-45.4)	4.6	-	59.1	1.2 (0.5-3.1)	54.6	2.1 (0.9-4.9)	0.0	-	4.6	-

1 Trouble bipolaire, OSBARD, TDM, dysthymie, OSDD

2 Trouble bipolaire, OSBARD

3 Other Specified Bipolar and Related Disorders

4 TDM, dysthymie, OSDD

5 Trouble dépressif majeur

6 Other Specified Depressive Disorder

7 Utilisation légère ou moyenne/forte

8 L'enfant était cyanosé (bleu) de façon persistante ; ne respirait plus pendant 1-3 min.

ou apport d'oxygène > 1 min. ; ne respirait plus pendant > 5 min. ; apport d'oxygène continu, cri retardé > 15 min.

9 Présence de méconium, pulsations cardiaques fœtales < 100/min.

10 Apathie, diarrhée, manque d'appétit

Tr. = trouble(s)

* p < 0.05

° p = 0.05

** p < 0.01

*** p < 0.001

Tableau 6 : Risque de troubles de l'humeur en fonction des paramètres périnataux (variables continues)

Paramètres périnataux	Tr. de l'humeur ¹		Tr. bipolaires ²		Tr. bipolaire		OSBARD ³		Tr. dépressifs ⁴		TDM ⁵		Dysthymie		OSDD ⁶	
	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)
Poids de naissance (g)	3244.1 (570.9)	3221.2 (549.8)	3306.9 (571.5)	3226.8 (562.6)	3220.7 (588.6)	3238.2 (561.8)	3565.6 (450.1)	3226.2 (564.0)	3230.1 (571.6)	3244.6 (554.9)	3205.2 (551.7)	3259.1 (572.1)	3322.0 (350.4)	3235.1 (566.5)	3306.5 (666.9)	3227.5 (549.1)
HR (95% CI)	1.2 (0.9-1.5)		1.1 (0.4-3.1)		0.8 (0.3-2.0)		-		1.1 (0.9-1.4)		1.1 (0.8-1.4)		-		1.1 (0.7-1.8)	
N	198	96	36	258	27	267	9	285	162	132	123	171	5	289	34	260
Durée des contractions (h)	8.9 (9.9)	5.7 (4.7)	12.3 (14.8)	7.3 (7.4)	15.0 (16.6)	7.2 (7.3)	5.3 (3.5)	8.0 (8.9)	8.2 (8.4)	7.6 (9.3)	8.2 (7.6)	7.7 (9.7)	2.3 (1.0)	8.0 (8.8)	8.9 (11.3)	7.8 (8.4)
HR (95% CI)	1.0 (0.8-1.3)		3.7 (0.7-19.3)		1.4 (0.7-2.9)		-		1.1 (0.8-1.4)		1.3 (0.96-1.7)		-		1.1 (0.7-1.7)	
N	183	78	32	229	23	238	9	252	151	110	117	144	4	257	30	231
Intervalle entre perte des eaux et accouchement (h)	6.9 (8.7)	5.3 (9.4)	7.7 (10.3)	6.2 (8.8)	8.4 (11.4)	6.2 (8.7)	6.2 (7.9)	6.4 (9.0)	6.7 (8.4)	6.0 (9.6)	7.0 (8.7)	6.0 (9.1)	7.2 (9.8)	6.4 (9.0)	5.9 (7.3)	6.5 (9.2)
HR (95% CI)	1.3 * (1.0-1.6)		0.9 (0.3-2.3)		-		-		1.2 (1.0-1.6)		1.2 (0.96-1.5)		-		0.9 (0.5-1.5)	
N	164	75	29	210	20	219	9	230	135	104	100	139	5	234	30	209

1 Trouble bipolaire, OSBARD, TDM, dysthymie, OSDD

2 Trouble bipolaire, OSBARD

3 *Otherwise Specified Bipolar And Related Disorders*

4 TDM, dysthymie, OSDD

5 Trouble dépressif majeur

6 *Otherwise Specified Depressive Disorders*

Tr. = trouble(s)

* p = < 0.05

** p = < 0.01

*** p = < 0.001

Tableau 7 : Risque de troubles anxieux en fonction des paramètres périnataux (variables binaires)

Paramètres périnataux	Tr. d'anxiété de séparation		Tr. anxieux ¹		Tr. anxieux généralisé		Tr. panique		Agoraphobie		Phobie sociale		
	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	
Complications de l'accouchement													
Provocation des contractions (médicaments)	oui	36.8	0.8 (0.4-1.6)	39.5	0.9 (0.5-1.8)	5.3	0.98 (0.3-3.8)	1.3	-	6.6	0.96 (0.2-3.9)	35.5	0.9 (0.5-1.6)
	non	38.7		42.4		8.8		4.6		7.8		35.0	
Accouchement long selon le docteur	oui	40.5	1.0 (0.4-2.9)	43.2	0.6 (0.3-1.6)	2.7	0.3 (0.0-4.0)	0.0	-	2.7	0.2 (0.0-2.2)	37.8	0.5 (0.2-1.1)
	non	37.3		41.8		8.6		4.5		7.8		35.7	
Césarienne en urgence	oui	36.6	1.1 (0.4-3.3)	39.0	0.7 (0.2-2.1)	2.4	0.4 (0.0-4.9)	2.4	-	7.3	0.5 (0.1-5.9)	36.6	0.95 (0.4-2.5)
	non	38.3		42.7		8.7		4.0		7.5		35.6	
Anesthésie générale	oui	26.1	0.2 (0.0-1.1)	39.1	0.8 (0.2-3.3)	4.4	1.2 (0.1-18.3)	0.0	-	13.0	1.3 (0.1-22.9)	34.8	0.8 (0.2-2.9)
	non	39.3		42.6		8.2		4.1		7.0		35.9	
Déroulement de l'accouchement													
Présentation anormale	oui	36.8	0.96 (0.3-3.6)	26.3	0.99 (0.3-3.4)	10.5	4.1 (0.7-23.8)	0.0	-	10.5	6.7 * (1.2-37.7)	26.3	1.0 (0.4-3.1)
	non	37.4		43.7		7.8		4.1		7.4		36.7	
Utilisation de forceps ²	oui	42.4	0.9 (0.4-2.5)	24.2	0.3 * (0.1-0.98)	3.0	0.3 (0.0-2.9)	0.0	-	3.0	0.4 (0.1-3.9)	24.2	0.5 (0.2-1.4)
	non	36.7		44.9		8.6		4.3		8.2		37.5	
Cordon enroulé autour du cou	oui	23.1	0.4 (0.1-1.3)	38.5	0.8 (0.3-1.9)	11.5	2.3 (0.4-11.9)	0.0	-	7.7	0.5 (0.0-6.2)	30.8	0.8 (0.3-1.9)
	non	39.3		42.3		7.5		4.1		7.5		36.0	
Détresse respiratoire du nouveau-né ³	oui	45.0	4.9 ** (1.6-15.0)	60.0	2.4 (0.9-6.2)	5.0	0.7 (0.1-7.5)	10.0	-	15.0	2.2 (0.2-20.8)	45.0	2.2 (0.9-5.6)
	non	37.4		40.3		8.1		3.3		7.0		34.4	
Détresse fœtale ⁴	oui	42.1	1.0 (0.3-3.4)	31.6	0.99 (0.3-3.3)	0.0	-	5.3	-	0.0	-	31.6	1.0 (0.3-3.1)
	non	37.9		42.3		8.5		3.7		8.1		35.3	
Complications postnatales													
Détresse néonatale ⁵	oui	37.5	-	37.5	-	12.5	-	6.3		6.3	-	31.3	-
	non	37.9		42.2		7.6		3.6		7.6		35.7	
Jaunisse	oui	37.1	0.8 (0.4-1.3)	44.4	0.8 (0.4-1.4)	8.1	1.0 (0.3-3.0)	2.4	-	5.7	0.6 (0.2-2.0)	41.9	1.2 (0.7-1.9)
	non	39.0		40.2		7.9		4.3		8.5		30.5	
Terme de la grossesse													
Né à terme		36.0	-	42.6	-	6.6	-	4.6	-	8.1	-	35.0	-
Né > 2 semaines avant terme		41.3	1.3 (0.7-2.5)	44.0	1.1 (0.6-2.1)	10.7	2.1 (0.6-7.3)	2.7	-	5.3	1.0 (0.3-4.2)	41.3	1.2 (0.7-2.2)
Né > 2 semaines après terme		45.5	1.4 (0.4-5.0)	31.8	0.5 (0.2-1.9)	9.1	0.7 (0.1-9.0)	0.0	-	9.1	3.0 (0.5-19.0)	22.7	0.5 (0.1-2.0)

1 Trouble anxieux généralisé, trouble panique, agoraphobie, phobie sociale

2 Utilisation légère ou moyenne/forte

3 L'enfant était cyanosé (bleu) de façon persistante ; ne respirait plus pendant 1-3 min. ou apport d'oxygène > 1 min. ; ne respirait plus pendant > 5 min. ; apport d'oxygène continu, cri retardé > 15 min.

4 Présence de méconium, pulsations cardiaques fœtales < 100/min.

5 Apathie, diarrhée, manque d'appétit

Tr. = trouble(s)

** p = < 0.01

* p = < 0.05

*** p = < 0.001

Tableau 8 : Risque de troubles anxieux en fonction des paramètres périnataux (variables continues)

Paramètres périnataux	Tr. d'anxiété de séparation		Tr. anxieux ¹		Tr. anxieux généralisé		Tr. panique		Agoraphobie		Phobie sociale	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Poids de naissance (g)	3219.3 (609.3)	3247.1 (534.9)	3210.2 (603.3)	3255.9 (533.2)	3159.1 (581.4)	3243.2 (562.3)	3261.8 (362.1)	3235.6 (570.1)	3224.6 (465.6)	3237.6 (571.2)	3172.1 (588.6)	3272.4 (547.1)
HR (95% CI)	0.96 (0.7-1.4)		0.9 (0.7-1.1)		1.0 (0.5-2.0)		-		0.8 (0.5-1.6)		0.8 (0.6-1.1)	
N	111	183	124	170	23	271	11	283	22	272	105	189
Durée des contractions (h)	8.5 (9.9)	7.5 (8.0)	9.2 (9.9)	7.0 (7.8)	8.5 (14.7)	7.9 (8.1)	6.8 (4.8)	8.0 (8.9)	8.4 (6.2)	7.9 (9.0)	9.6 (10.3)	6.9 (7.7)
HR (95% CI)	1.1 (0.7-1.6)		1.6 ** (1.2-2.2)		1.2 (0.8-1.8)		-		1.4 (0.9-2.4)		1.7 *** (1.3-2.2)	
N	102	159	111	150	22	239	10	251	17	244	96	165
Intervalle entre perte des eaux et accouchement (h)	7.2 (11.5)	5.9 (6.9)	6.1 (7.6)	6.6 (9.9)	6.1 (6.4)	6.4 (9.2)	5.6 (6.5)	6.4 (9.1)	9.9 (9.9)	6.1 (8.8)	5.7 (7.1)	6.8 (9.8)
HR (95% CI)	1.1 (0.8-1.4)		0.99 (0.8-1.3)		1.1 (0.7-2.0)		-		1.4 (0.9-2.2)		0.9 (0.7-1.2)	
N	93	146	102	137	22	217	10	229	17	222	86	153

1 Trouble anxieux généralisé, trouble panique, agoraphobie, phobie sociale

Tr. = trouble(s)
* p = < 0.05

** p = < 0.01
*** p = < 0.001

Tableau 9 : Risque de troubles du comportement et des troubles d'utilisation de substances psychoactives en fonction des paramètres périnataux (variables binaires)

Paramètres périnataux	Tr. du comportement ¹		TDAH ²		Tr. oppositionnel avec provocation		Tr. des conduites		Tr. d'utilisation de substances ³		Tr. d'utilisation d'alcool		Tr. d'utilisation de drogues		
	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	%	HR (95% CI)	
Complications de l'accouchement															
Provocation des contractions (médicaments)	oui	27.6	0.6 (0.3-1.4)	11.8	0.1 * (0.0-0.6)	18.4	1.4 (0.4-4.5)	9.2	0.7 (0.2-2.3)	22.4	0.6 (0.2-1.3)	15.8	0.6 (0.2-2.0)	14.5	0.5 (0.2-1.2)
	non	33.2		18.4		13.8		13.8		32.3		18.0		22.1	
Accouchement long selon le docteur	oui	43.2	1.5 (0.5-4.3)	24.3	2.7 (0.7-11.0)	29.7	0.7 (0.2-3.8)	18.9	1.5 (0.4-5.5)	24.3	1.5 (0.5-4.2)	10.8	1.0 (0.2-6.3)	18.9	1.1 (0.4-3.1)
	non	28.7		15.6		11.9		10.7		29.1		18.4		18.9	
Césarienne en urgence	oui	39.0	1.4 (0.4-4.7)	19.5	1.7 (0.4-8.4)	19.5	2.5 (0.3-23.3)	9.8	-	19.5	0.6 (0.2-2.6)	7.3	0.2 (0.0-2.3)	17.1	0.95 (0.2-3.8)
	non	30.4		16.2		14.2		13.0		30.8		18.6		20.6	
Anesthésie générale	oui	34.8	0.8 (0.2-3.8)	13.0	0.2 (0.0-1.7)	21.7	-	13.0	-	34.8	0.5 (0.1-2.7)	17.4	0.8 (0.1-7.6)	17.4	-
	non	31.5		17.0		14.4		12.6		28.9		17.0		20.0	
Déroulement de l'accouchement															
Présentation anormale	oui	10.5	-	0.0	-	5.3	-	5.3	-	42.1	1.0 (0.3-3.6)	10.5	0.2 (0.0-2.5)	36.8	1.3 (0.3-5.1)
	non	33.0		17.8		15.6		13.3		28.9		18.2		18.9	
Utilisation de forceps ⁴	oui	24.2	0.3 (0.1-1.0)	12.1	0.2 (0.0-1.4)	12.1	0.3 (0.0-2.5)	12.1	0.5 (0.1-2.3)	45.5	1.4 (0.6-3.5)	24.2	3.0 (0.8-11.5)	30.3	0.7 (0.2-2.3)
	non	32.4		17.2		15.2		12.9		27.7		16.8		18.8	
Cordon enroulé autour du cou	oui	34.6	0.99 (0.3-2.9)	11.5	1.5 (0.4-5.9)	19.2	0.5 (0.1-3.0)	11.5	0.8 (0.2-4.1)	42.3	1.4 (0.5-4.0)	30.8	2.0 (0.5-8.5)	34.6	1.7 (0.6-5.2)
	non	31.5		17.2		14.6		12.7		28.5		16.1		18.7	
Détresse respiratoire du nouveau-né ⁵	oui	30.0	1.2 (0.3-4.3)	20.0	0.9 (0.2-4.7)	15.0	1.5 (0.2-12.0)	5.0	0.8 (0.1-7.7)	30.0	1.5 (0.4-5.0)	20.0	1.1 (0.2-6.8)	20.0	1.2 (0.4-4.3)
	non	31.9		16.5		15.0		13.2		29.7		17.2		20.2	
Détresse fœtale ⁶	oui	36.8	0.8 (0.2-3.3)	21.1	1.2 (0.2-9.1)	10.5	0.6 (0.1-4.6)	15.8	0.6 (0.1-5.5)	36.8	0.8 (0.2-3.3)	21.1	1.3 (0.2-9.6)	26.3	1.2 (0.3-5.3)
	non	30.9		16.2		14.7		12.1		29.0		17.3		19.5	
Complications postnatales															
Détresse néonatale ⁷	oui	12.5	-	12.5	-	6.3	-	12.5	-	37.5	-	18.8	-	37.5	-
	non	32.9		17.0		15.5		12.6		28.9		17.0		19.1	
Jaunisse	oui	33.1	0.95 (0.5-1.8)	18.6	0.9 (0.4-1.8)	16.9	1.8 (0.6-4.8)	12.1	1.3 (0.5-3.2)	35.5	1.5 (0.8-2.7)	21.0	1.5 (0.6-3.8)	24.2	1.6 (0.8-3.2)
	non	31.1		15.9		14.0		12.8		24.4		14.0		17.1	
Terme de la grossesse															
Né à terme		28.9	-	17.3	-	11.7	-	10.7	-	27.4	-	14.2	-	17.8	-
Né > 2 semaines avant terme		36.0	0.9 (0.4-2.0)	14.7	0.9 (0.3-2.3)	21.3	1.4 (0.4-4.8)	13.3	0.9 (0.3-2.8)	32.0	1.5 (0.7-3.2)	20.0	1.1 (0.3-3.9)	24.0	2.3 * (1.0-5.2)
Né > 2 semaines après terme		40.9	2.8 (0.6-11.9)	18.2	3.2 (0.5-20.6)	22.7	4.3 (0.5-41.5)	27.3	4.1 (0.8-20.3)	36.4	3.0 (0.9-10.1)	31.8	4.2 (0.7-26.2)	22.7	1.3 (0.3-5.8)

1 TDAH, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites

2 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

3 Trouble d'utilisation de l'alcool, trouble d'utilisation de drogues

4 Utilisation légère ou moyenne/forte

5 L'enfant était cyanosé (bleu) de façon persistante ; ne respirait plus pendant 1-3 min.

ou apport d'oxygène > 1 min. ; ne respirait plus pendant > 5 min. ; apport d'oxygène

continu, cri retardé > 15 min. :

6 Présence de méconium, pulsations cardiaques fœtales < 100/min.

7 Apathie, diarrhée, manque d'appétit

Tr. = trouble(s)

* p < 0.05

** p < 0.01

*** p < 0.001

Tableau 10 : Risque de troubles du comportement et des troubles d'utilisation de substances psychoactives en fonction des paramètres périnataux (variables continues)

Paramètres périnataux	Tr. du comportement ¹		TDAH ²		Tr. oppositionnel avec provocation		Tr. des conduites		Tr. d'utilisation de substances ³		Tr. d'utilisation d'alcool		Tr. d'utilisation de drogues	
	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)	Oui Mean (SD)	Non Mean (SD)
Poids de naissance (g)	3187.4 (595.6)	3259.3 (547.8)	3179.4 (559.8)	3248.0 (564.4)	3231.4 (636.5)	3237.5 (550.8)	3318.7 (616.5)	3224.8 (555.5)	3180.4 (488.3)	3260.2 (591.5)	3136.3 (435.1)	3257.6 (585.2)	3236.3 (522.1)	3236.7 (574.2)
HR (95% CI)	0.9 (0.6-1.3)		0.9 (0.6-1.4)		1.0 (0.6-1.9)		1.4 (0.8-2.4)		0.97 (0.7-1.4)		0.7 (0.3-1.4)		1.4 (0.9-2.1)	
N	93	201	49	245	44	250	37	257	87	207	51	243	59	235
Durée des contractions (h)	9.7 (10.2)	7.1 (8.0)	9.4 (10.2)	7.6 (8.5)	11.6 (11.2)	7.3 (8.2)	9.5 (9.2)	7.7 (8.7)	8.6 (10.2)	7.6 (8.2)	6.8 (4.7)	8.2 (9.4)	9.4 (12.0)	7.5 (7.8)
HR (95% CI)	1.3 (0.9-1.9)		1.2 (0.7-2.0)		1.6 (0.9-2.7)		1.2 (0.8-1.8)		1.1 (0.8-1.6)		0.8 (0.5-1.4)		1.2 (0.9-1.6)	
N	83	178	45	216	39	222	33	228	76	185	46	215	52	209
Intervalle entre perte des eaux et accouchement (h)	5.2 (8.3)	6.9 (9.2)	4.8 (7.9)	6.7 (9.1)	6.5 (10.7)	6.4 (8.7)	6.5 (9.2)	6.4 (8.9)	5.5 (8.6)	6.8 (9.1)	4.5 (5.6)	6.8 (9.5)	5.9 (9.8)	6.5 (8.8)
HR (95% CI)	0.8 (0.5-1.1)		0.7 (0.4-1.2)		0.99 (0.6-1.8)		0.99 (0.6-1.7)		0.8 (0.6-1.3)		0.6 (0.3-1.2)		0.98 (0.6-1.5)	
N	71	168	38	201	34	205	28	211	68	171	41	198	45	194

1 TDAH, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites

2 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

3 Trouble d'utilisation de l'alcool, trouble d'utilisation de drogues

Tr. = trouble(s)

* p = < 0.05

** p = < 0.01

*** p = < 0.001

Discussion

Cette étude a mis en évidence plusieurs associations significatives entre les paramètres périnataux et des troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent. Premièrement, nos résultats sont discutés par rapport aux recherches antérieures, déjà citées dans l'introduction, et ayant également effectué l'évaluation psychopathologique selon les critères diagnostiques de la CIM ou du DSM. Deuxièmement, des hypothèses pour certaines associations significatives sont avancées. Troisièmement, les qualités et les limitations de l'étude vont être énumérées.

Il est important de noter que seule une minorité d'études utilisant des interviews diagnostiques rapportent un aussi grand nombre de paramètres périnataux différents. Ceci signifie, qu'un nombre considérable de nos résultats ne trouve pas de comparatif dans la littérature, ou alors que des variables similaires mais pas identiques sont utilisées pour la comparaison. À notre connaissance, l'impact des variables « intervalle entre perte des eaux et accouchement » sur les troubles de l'humeur et l'impact de la « provocation des contractions (médicaments) » et de la « détresse fœtale » sur le TDM n'ont pas été explorées dans d'autres études comparables.

Facteurs périnataux et tous les troubles psychiatriques : Dans nos analyses, un enfant qui a souffert d'une détresse respiratoire après la naissance était significativement plus à risque de développer n'importe quel trouble psychiatrique (HR = 3.5) qu'un enfant non-exposé à cette condition. À notre connaissance, aucune autre étude n'a analysé l'impact de ce paramètre sur la catégorie « tous les troubles psychiatriques ». Dans le travail de master précédent (55), la détresse respiratoire du nouveau-né a été plus fréquente quand la mère avait un problème d'alcool, de drogue ou un trouble dépressif. Le lien entre la détresse respiratoire à la naissance et les troubles psychiatriques de l'enfant en développement doit être ajusté, dans un travail futur, pour ces troubles chez la mère. Si l'association persiste, on pourrait tirer des conclusions plus approfondies quant au rôle de la détresse respiratoire dans le développement des troubles psychiatriques de l'enfant.

Facteurs périnataux et les troubles de l'humeur : La naissance > 2 semaines avant terme était associée à un risque plus élevé de développement d'un trouble de l'humeur (HR = 1.9). Il faut prendre en considération que notre variable « né > 2 semaines avant terme » ne correspond pas à la définition de l'OMS d'une naissance prématurée. L'OMS la définit comme une naissance < 37 semaines de gestation. La morbidité et la mortalité des enfants nés prématurément ont beaucoup diminué ces dernières décennies, entre autres au moyen de l'introduction du traitement par corticostéroïdes en anténatal et par l'administration de surfactant pour améliorer l'*outcome* respiratoire ainsi que des soins intensifs néonataux plus performants. De plus en plus d'enfants nés *extremely preterm* survivent de nos jours. Au vu de l'absence de différenciation de nos données concernant l'âge gestationnel de l'enfant à la naissance, nous n'avons pas pu peaufiner nos analyses selon une naissance *extremely preterm*, *very preterm* ou *late preterm*. Ceci étant dit, une étude de cohorte suivie dès la naissance n'a pas trouvé d'augmentation significative de troubles de l'humeur chez des jeunes adultes nés *extremely preterm* ou avec un *ELBW* (20). Cette variable n'a pas montré de lien avec un quelconque trouble chez la mère dans le travail de master précédent, mais il faut préciser que la variable n'a pas été séparée précédemment en « né > 2 semaines avant terme » et « né > 2 semaines après terme » comme dans le travail présent. On ne peut donc pas mettre ces résultats en lien et un travail futur devra harmoniser la définition de ces variables.

Par ailleurs, les enfants avec un trouble de l'humeur ont eu en moyenne un intervalle entre la perte des eaux et l'accouchement moins long que les enfants sans trouble de l'humeur (HR = 1.3). Le travail de master précédent a montré que les mères avec des troubles d'utilisation de drogues et des troubles d'anxiété avaient un intervalle moins long entre la perte des eaux et l'accouchement, et il s'agira de maintenant démontrer si

ce sont effectivement les enfants de ces mères précisément qui ont développé des troubles de l'humeur. Si cela est le cas, il faudra ajuster cette association pour les troubles de la mère afin de conclure sur un possible lien entre ces variables.

Facteurs périnataux et le trouble dépressif majeur : La naissance > 2 semaines avant terme était un facteur de risque pour le TDM (HR = 1.8). Ce résultat concorde avec ceux de deux autres études (19,29), tandis que la méta-analyse de Loret de Mola et al. (30) et trois autres études (16,21,35) n'ont pas retrouvé cette augmentation du risque dans leurs échantillons. Comme déjà mentionné, l'association avec la variable « né > 2 semaines avant terme » ou la variable du travail de master précédent « né pas à terme (>2 semaines avant ou après terme) » devra être analysée plus en détail dans un travail futur sur nos données.

Facteurs périnataux et le trouble d'anxiété de séparation : La détresse respiratoire était un facteur de risque pour le développement d'un trouble de l'anxiété de séparation (HR = 4.9). La variable « détresse respiratoire du nouveau-né » regroupe quatre questions dans l'auto-questionnaire (veuillez regarder la légende sous le tableau 1). Une détresse respiratoire peut survenir en raison de l'immaturité pulmonaire chez un enfant né prématurément, par ex. (71). Plusieurs études rapportent des résultats pour un score d'Apgar bas à la naissance. Ce score a été développé pour évaluer la vitalité du nouveau-né avec un maximum de 10 points indiquant une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le score d'Apgar comporte 5 paramètres : la fréquence cardiaque, les mouvements respiratoires, le tonus musculaire, la réactivité à la stimulation et la coloration de la peau (72). Une détresse respiratoire se traduirait par un score d'Apgar diminué. Une étude de registres (42), rapporte un risque élevé de troubles anxieux jusqu'à l'âge de 5 ans quand l'enfant a eu un score d'Apgar de ≤ 7 points à 5min. La variable « détresse respiratoire » est à nouveau à mettre en lien avec les troubles d'alcool, de drogue ou un trouble dépressif chez la mère. Dans un autre travail sur cette étude, nous avons déjà montré une association entre la dépression de la mère et le développement d'une anxiété de séparation chez l'enfant (73). Il reste désormais à démontrer dans un travail futur si la détresse respiratoire est un facteur intermédiaire entre la dépression de la mère et le développement d'une anxiété de séparation chez l'enfant.

Facteurs périnataux et les troubles anxieux : L'utilisation de forceps pendant le travail semblait protéger les enfants de notre échantillon du développement d'une agoraphobie (HR = 0.3). Dans plusieurs études, l'utilisation de forceps ou de ventouse ne semblait pas avoir un *outcome* neurodéveloppemental plus mauvais dans l'enfance ou l'adolescence que d'être né par voie basse ou par césarienne (74). L'utilisation des forceps pourrait même protéger les enfants des *outcomes* négatifs associés à des séquelles neurologiques persistantes sur le long terme (75). Dans l'étude de Johnco et al. (41), l'utilisation de forceps n'était ni un facteur de risque ni un facteur protecteur pour le développement de troubles anxieux pendant l'enfance. Cependant, dans cette même étude, l'utilisation d'une ventouse s'est avéré être un facteur de risque pour les troubles anxieux. Il n'y a à notre connaissance pas de données entre l'utilisation des forceps et l'agoraphobie. Il faut dire que, dans le Travail de master précédent, l'utilisation de forceps a été mise en relation avec l'utilisation de la drogue chez la mère. Dans un travail futur, il faudra clarifier les liens entre l'utilisation de forceps, l'utilisation de la drogue chez la mère et le développement d'une agoraphobie chez l'enfant.

Les enfants qui étaient dans une présentation anormale lors de l'accouchement étaient presque 7 fois plus à risque de développer une agoraphobie (OR = 6.7). Devant ce risque très élevé, il faut se rappeler que selon l'analyse de concordance (entre les données de l'auto-questionnaire remplies par les mères biologiques et les dossiers médicaux sur les enfants), réalisée dans le travail de master précédent, la variable « présentation anormale » n'est pas à considérer comme complètement fiable. On parle d'une présentation anormale (présentation transversale, en siège, par ex.) quand le fœtus ne se trouve pas en position céphalique à sa naissance (76). Une présentation anormale peut être due à la prématurité et à des anomalies maternelles, placentaires et fœtales. Une présentation anormale est un facteur de risque pour un travail prolongé et met l'enfant à risque d'une détresse fœtale et à des traumatismes obstétricaux néonataux (77,78). Selon Getahun

et al. (79), la présentation anormale (par un prolapsus du cordon, par ex.) fait partie des conditions qui mènent possiblement à une asphyxie périnatale. À notre connaissance, il n'y a pas d'étude explorant le lien entre une présentation anormale et l'agoraphobie. L'étude de Johnco et al. (41) n'a pas trouvé d'association significative entre la présentation en siège et les troubles anxieux dans l'enfance. Cependant, une autre étude a trouvé un risque élevé de trouble obsessionnel-compulsif pour les adultes qui étaient en siège avant leur naissance (49). Le travail de master précédent a en outre montré des associations entre cette variable et les troubles bipolaire, anxieux et d'utilisation de la drogue chez la mère, qui pourraient aussi expliquer ce risque élevé d'agoraphobie chez les enfants. Il s'agira de tester ces associations dans un futur travail.

Dans notre étude, les enfants avec des troubles anxieux et avec une phobie sociale ont été exposés à une durée des contractions significativement plus longue que les enfants sans ces troubles (HR = 1.6 et HR = 1.7, respectivement). Aucune autre étude citée dans l'introduction ne rapporte des résultats pour une variable nommée « durée des contractions ». Cependant, les variables continues « durée des contractions » et « intervalle entre perte des eaux et accouchement », quand ces durées de temps sont prolongées, ainsi que la variable binaire « accouchement long selon le docteur » pourraient décrire un travail prolongé, voire un arrêt de progression du travail. Les causes d'un travail prolongé peuvent être liées à des conditions maternelles (anomalies anatomiques, absence de contractions efficaces, hypertonie utérine, par ex.) ou fœtales (macrosomie, présentation anormale, anomalies fœtales, par ex.). Le diagnostic clinique d'un travail prolongé avec une détresse fœtale potentiellement associée amènerait les obstétriciens à procéder à une augmentation médicamenteuse des contractions, à l'utilisation de forceps ou d'une ventouse ou à la réalisation d'une césarienne (80). Dans l'étude de Johnco et al. (41), un « travail long » n'augmentait pas le risque de troubles anxieux chez le jeune enfant. En revanche, Vasconcelos et al. (49) ont constaté un nombre significativement plus haut d'exposition à un travail prolongé parmi les jeunes adultes traités pour un TOC comparés aux contrôles. La seule étude portant spécifiquement sur la phobie sociale, n'a pas montré de lien significatif entre les complications obstétricales et la phobie sociale parmi des adultes traités pour cette pathologie (44). Une hypothèse est qu'un travail prolongé serait anxiogène pour l'enfant et l'affecterait dans son développement futur. La variable continue « durée des contractions » n'a pas montré de liens significatifs avec la psychopathologie de la mère dans le travail de master précédent. Dès lors, les mécanismes sous-jacents doivent être étudiés pour clarifier ces associations.

Facteurs périnataux et les troubles du comportement : La provocation des contractions (médicaments) s'est avéré être un facteur protecteur pour le développement d'un TDAH (HR = 0.1). Le déclenchement médicamenteux de l'accouchement est une intervention fréquente en obstétrique. Pourtant, il est recommandé de limiter les indications aux situations à risque élevé maternel ou fœtal (81). Dans la revue systématique de Serati et al. (8), une étude rapporte un risque augmenté de TDAH après un accouchement provoqué par des médicaments et une autre étude ne montre pas de résultats significatifs pour l'accouchement provoqué sur la survenue d'un TDAH. Cette variable a également été mise en lien avec une diminution de l'anxiété chez la mère. C'est possible qu'une diminution de l'anxiété chez la mère lors de l'accouchement soit un facteur protecteur pour le développement d'un TDAH chez l'enfant, ce qui reste à démontrer.

Facteurs périnataux et les troubles d'utilisation de drogues : La naissance > 2 semaines avant terme était un facteur de risque de développer un trouble d'utilisation de drogues (HR = 2.3). L'étude de registre de Nosarti et al. (19) rapporte un risque élevé de troubles d'utilisation de drogues pour des enfants nés prématurément mais également quand ils sont nés après le terme. Une autre étude (32) a trouvé un risque élevé après une naissance *LBW*. Il faudra examiner le lien entre un éventuel trouble d'utilisation de drogues chez la mère et le développement de ce même trouble chez l'enfant, avant de conclure sur le rôle de la naissance prématurée comme facteur de risque pour le développement d'un trouble lié à la drogue.

En résumé, on peut conclure que pour les associations rapportées ci-dessus, les résultats des études concernant l'impact des paramètres périnataux spécifiques sur des troubles psychiatriques particuliers sont contradictoires et incomplets. Globalement, il semble qu'une certaine augmentation du risque pour le développement de troubles psychiatriques pourraient émaner de l'exposition aux complications obstétricales, mais que les associations restent plutôt non-spécifiques.

Dans un travail futur, il faudrait voir si ces associations persistent après ajustement pour les troubles psychiatriques de la mère. En effet, les troubles de la mère pourraient expliquer, à eux seuls, l'apparition des troubles psychiatriques chez l'enfant. On devrait encore déterminer si certaines complications périnatales, qui sont, comme on a vu, augmentées chez les mères avec certains troubles psychiatriques, expliqueraient le développement des troubles de l'enfant en tant que tels.

Hypothèses sur le lien entre des facteurs périnataux et les troubles psychiatriques

Le taux rapide de développement physiologique et cognitif pendant la grossesse et pendant la période périnatale rend les petits enfants particulièrement vulnérables (82) à des événements dysrégulateurs de la croissance. Les complications survenant dans cette période pourraient affecter le développement cérébral et augmenter la vulnérabilité aux troubles psychiatriques par un nombre de voies et de processus complexes (83). À titre d'exemple, quelques approches sont brièvement présentées ci-dessous.

Conditions asphyxiantes : Le terme « asphyxie périnatale » est utilisé pour décrire une interruption aiguë ou chronique d'alimentation en oxygène au fœtus ou au nouveau-né ce qui conduit à une hypoxie tissulaire et à d'autres modifications. L'asphyxie peut apparaître à n'importe quelle période pendant la grossesse ou pendant la période néonatale. Elle peut résulter de causes maternelles et fœtales ou d'une insuffisance utéro-placentaire (84). De nombreux facteurs prénataux (diabète maternel, hypertension, infection maternelle et autres maladies maternelles, consommation de substances psychoactives pendant la grossesse, par ex.), des facteurs pendant l'accouchement (césarienne en urgence, présentation anormale, accouchement difficile avec forceps, naissance prématurée, travail prolongé, produits anesthésiques, prolapsus du cordon, par ex.) et des facteurs néonataux (détresse respiratoire, hypotension, par ex.) sont associés à la survenue d'une asphyxie périnatale (79,85). Les conséquences d'une asphyxie périnatale sur le système nerveux central peuvent comporter entre autres les hémorragies cérébrales et le développement d'une encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) (85). Le pronostic des enfants avec une EHI dépend de la sévérité et de la durée de la condition asphyxiante. Une EHI sévère peut être potentiellement mortelle ou mener au développement d'une infirmité motrice cérébrale avec ou sans déficience intellectuelle. Les enfants avec une encéphalopathie légère à modérée, mais sans déficit neurologique majeure, ont montré un QI plus bas, des troubles neurologiques mineurs, des problèmes sociaux, des symptômes anxieux et dépressifs et des problèmes d'hyperactivité et d'inattention (84,86). La survenue des conditions asphyxiantes dans les phases critiques du développement du cerveau peut conduire à des lésions structurelles telles qu'une réduction absolue de volume de la matière grise, du volume intraventriculaire et une leucomalacie périventriculaire. Les conséquences aversives des conditions asphyxiantes sur le cerveau en développement pourraient mener à des modifications persistantes du fonctionnement neurodéveloppemental et à des troubles psychiatriques plus tard dans la vie de l'enfant (79,87). Les mécanismes sous-jacents sont en cours de recherche. Des altérations neuroanatomiques, des perturbations de la neurotransmission, de la neuroinflammation et une réponse vasculaire cérébrale altérée ont déjà été proposés pour expliquer l'apparition de ces troubles (88).

Altérations en lien avec une naissance prématurée : Deux tiers des naissances prématurées se produisent chez des femmes sans facteurs de risque pour un accouchement prématuré. Le tiers restant, des facteurs de risques liés à la mère (prédisposition génétique, maladies maternelles et les traitements associés,

insuffisance utéroplacentaire, par ex.), liés au fœtus (anomalies congénitales fœtales, un retard de croissance intra-utérine, par ex.) et liés à des circonstances psychosociales (anxiété et stress maternels agissant via l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HHS)) dépression maternelle et utilisation de antidépresseurs, abus de substances psychoactives, tabagisme, SES bas, par ex.) peuvent être à l'origine d'une naissance prématurée (89). La naissance prématurée est associée à un taux de mortalité et de morbidité considérable. Un certain nombre d'enfants nés prématurément gardent des séquelles persistantes. Il existe une relation linéaire inversement proportionnelle entre l'âge gestationnel, le poids à la naissance et le taux de morbidité. D'autres auteurs décrivent une relation en courbe en U, avec une morbidité élevée chez les enfants nés très prématurément et ceux nés post-terme (1). En raison de l'immaturation anatomique et fonctionnelle de l'enfant, plus les enfants naissent précocement, plus ils sont à risque de complications à court- et à long-terme. Mais aussi les enfants nés *late preterm* (34-37 SG) ont un risque élevé de complications comparés aux enfants nés à terme (90). Les complications à court-terme comportent entre autres les complications respiratoires causées par l'immaturation pulmonaire et une déficience en surfactant, nécessitant une assistance ventilatoire et des hémorragies intraventriculaires, une dilatation ventriculaire, la leucomalacie périventriculaire et des lésions diffuses de la substance blanche et de la substance grise (91). Ces lésions cérébrales associées à la prématurité et le *LBW* représentent un risque pour un dérèglement du développement normal du cerveau. Les anomalies légères à modérées de la matière blanche, suite à des lésions hypoxiques-ischémiques liées à la prématurité et au *LBW*, semblent être associées aux troubles neuropsychologiques (92,93). Les complications à long-terme englobent des déficiences neurodéveloppementales avec une infirmité motrice cérébrale potentielle, des déficits moteurs, des déficiences neurosensorielles, une diminution des capacités cognitives et des problèmes exécutifs, comportementaux et émotionnels avec des prévalences élevées de TDAH et de troubles du spectre de l'autisme. Un « phénotype comportementale de l'ancien prématuré » (*preterm behavioural phenotype*) est décrite, caractérisé par des difficultés d'attention, des problèmes internalisants et de difficultés dans les compétences sociales et interactives (94–98).

La dérégulation de l'axe HHS est un autre mécanisme proposé pouvant accroître la vulnérabilité au développement de troubles psychiatriques (99). Les enfants nés prématurés sont fréquemment exposés à des corticostéroïdes exogènes (pour la maturation pulmonaire) et plus précocement aux glucocorticoïdes endogènes. Ils ont éventuellement été exposés au stress prénatal maternel, étant un facteur de risque pour la naissance prématurée. Dans la période néonatale, ces enfants doivent endurer le stress d'un séjour aux soins intensifs néonataux et des procédures invasives douloureuses. Suivant la théorie de la « programmation fœtale » et des « *Developmental Origins of adult Health and Disease* », l'exposition au stress pré- et périnatal pourrait potentiellement conduire à une altération permanente de la fonction neuroendocrine et à une réactivité augmentée au stress (100–102).

Facteurs psychologiques : Lors d'une naissance prématurée ou lors de la survenue de complications à l'accouchement, l'anxiété parentale peut être intense. La menace pour la survie de l'enfant, un séjour dans les soins intensifs néonataux et les procédures médicales invasives peuvent être traumatisants pour les parents. Les peurs et le vécu traumatique des parents pourraient avoir un impact important sur la relation avec l'enfant et ultérieurement, sur le développement de l'enfant. Les échanges entre les parents et leur enfant prématuré se construiraient différemment qu'avec un enfant né à terme, l'enfant prématuré étant décrit comme moins alerte, moins attentif, moins actif et réagissant moins aux sollicitations maternelles. Le style interactif des mères avec leurs bébés prématurés est décrit comme plus actif et plus stimulant voire même intrusif, mais les études divergent concernant l'interprétation de l'impact de ce comportement interactif maternel (103,104). Une étude transversale utilisant des échelles d'évaluations montrait une fréquence élevée de symptômes post-traumatiques et de PTSD parmi les parents d'enfants hospitalisés pour une asphyxie périnatale comparés aux parents du groupe contrôle. La détresse psychologique des parents était encore majorée quand ils avaient vécu des traumatismes dans le passé. Les mères des enfants ayant souffert d'une

asphyxie périnatale rapportaient un lien d'attachement plus mauvais avec l'enfant. Les auteurs de cette étude suggèrent entre autres, que ces enfants pourraient se montrer moins « compétents » dans l'interaction avec leurs mères et par conséquent, les mères pourraient avoir plus de mal à créer un lien avec ces enfants (105). Une autre étude de cohorte contrôlée de bébés nés à < 33 SG et leurs familles montrait qu'une grande prématurité pourrait affecter la qualité de la relation entre les enfants et les parents ainsi que les problèmes alimentaires et les problèmes du sommeil à l'âge de 18 mois. Cependant, les auteurs soulignent, que ces effets seraient médiés par la présence de symptômes de stress post-traumatique chez les parents après une naissance à risque, menant à un désengagement émotionnel ou à une surimplication préoccupée dans les soins à l'enfant (106). Un style parental surprotecteur pourrait être un facteur de risque pour le développement de troubles anxieux par le biais de l'apprentissage social d'un style de coping défensif (107).

Finalement, une éventuelle tendance des mères anxieuses ou dépressives de surrapporter les problèmes psychologiques chez leurs enfants, les problèmes pendant la grossesse ainsi que les complications obstétricales devrait être évoquée (40). Dans la recherche d'une explication causale au trouble psychiatrique dont souffre l'enfant, il pourrait également exister un biais en lien avec une sur-mémorisation, une amplification d'évènements anodins autour de l'accouchement. Ces suppositions renforcent la nécessité d'obtenir les données périnatales des dossiers médicaux et d'ajuster les analyses pour les problèmes psychologiques des parents.

Qualités et limitations

Qualités : une qualité majeure de l'étude familiale contrôlée « *Lausanne-Geneva Family and High Risk Study of Mood and Substance Use Disorders* », en cours depuis plus de 20 ans, est son plan d'étude longitudinal avec une méthodologie rigoureuse et des évaluations approfondies de chaque enfant tous les 3 ans à partir de l'âge de 7 ans. De plus, l'échantillon « *High-risk* » permet d'avoir moins d'hétérogénéité comparée à des échantillons de la population générale, étant donné que les facteurs de risque environnementaux pour des troubles psychiatriques spécifiques sont présumés être plus homogènes parmi ces familles que dans la population générale. Les données collectées sur les troubles psychiatriques des parents permettront dans un futur travail d'ajuster les résultats significatifs de ce travail pour la psychopathologie parentale. Une qualité supplémentaire de cette étude réside dans le fait que les effets d'une exposition à un large spectre de paramètres périnataux sur un grand nombre de troubles psychiatriques soient évalués. Notre étude ajoute des résultats pour des troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à présent relativement peu étudié dans cette perspective tels que les troubles de l'humeur et les troubles anxieuses. Par ailleurs, nous disposons de résultats pour des troubles spécifiques (l'agoraphobie, par ex.) et non pas uniquement pour des catégories générales de troubles (les troubles anxieux, par ex.).

Limitations : Une première limitation réside dans le fait que les paramètres périnataux ont été collectés de façon rétrospective à l'aide d'auto-questionnaires. Cette méthode de récolte de données comporte potentiellement des biais de rappel. Par conséquent, il est nécessaire de prendre en compte des données de sources plus objectives telles que les dossiers médicaux bien que ces derniers puissent eux-aussi être manquants ou lacunaires. De plus, plusieurs de nos variables ne correspondent pas à des définitions communément utilisées, ce qui limite la comparabilité de certains de nos résultats à ceux d'autres études. C'est le cas pour la variable « né > 2 semaines avant terme » et, comme déjà mentionné, les variables continues « durée des contractions » et « intervalle entre perte des eaux et accouchement ». De ce fait, il existe des problèmes de généralisation de certains de nos résultats.

Conclusions

Les résultats de notre étude mis en perspective avec les travaux effectués antérieurement nous rendent attentifs à l'impact potentiel des complications obstétricales sur le développement de l'enfant et le risque de psychopathologie émanant de l'exposition à ces facteurs. Ces complications pourraient rendre l'enfant plus vulnérable au stress de façon persistante. Les enfants et les parents devraient être accompagnés après une naissance potentiellement traumatisante. Une attention plus particulière est à porter au développement d'une relation d'attachement de qualité ; un style interactif sensible aux signaux et aux besoins de l'enfant pourrait diminuer le risque de développement de troubles émotionnels et comportementaux chez les enfants. Des interventions précoces auprès de ces enfants et leurs parents devraient être mises en place à plus large échelle. Les pédiatres devraient être sensibilisés au risque accru de développement de troubles psychiatriques des années après l'exposition aux complications obstétricales.

Notre étude offre des pistes pour des recherches futures. Il faudra avant tout ajuster les associations entre les facteurs périnataux et les troubles psychiatriques de l'enfant pour la psychopathologie parentale afin d'étudier le rôle des paramètres périnataux dans la transmission intergénérationnelle de maladies psychiatriques. Ce point est particulièrement important, étant donné que les mères atteintes de troubles psychiatriques subissent davantage de complications obstétricales. De plus, l'ajustement pour la médication prescrite et la consommation de tabac ou de substances psychoactives pendant la grossesse est important puisque ce sont des facteurs bien connus d'avoir un effet sur la survenue de complications obstétricales. Afin d'explorer les processus complexes sous-tendant l'association entre les complications obstétricales et les troubles psychiatriques, nous avons besoin de davantage d'études longitudinales, qui suivent l'enfant depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte. Il est nécessaire d'investiguer les facteurs de résilience et les facteurs de vulnérabilité dans la trajectoire de développement des enfants nés prématurés ou ayant subi des complications obstétricales. Par ailleurs, la recherche devrait être ciblée sur les paramètres pré- et périnataux les plus susceptibles d'avoir des conséquences délétères à long-terme sur la santé mentale des enfants. Une compréhension plus approfondie des mécanismes permettrait aussi la prévention de la survenue des facteurs environnementaux modifiables et de proposer des stratégies d'intervention ciblées pour les enfants les plus à risque.

Annexes

Bibliographie

1. Schlotz W, Phillips DIW. Fetal origins of mental health: Evidence and mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009 Oct;23(7):905–16.
2. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2014;8:19.
3. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
4. Laurens KR, Luo L, Matheson SL, Carr VJ, Raudino A, Harris F, et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Nov 23];15(1). Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0562-2>
5. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *PEDIATRICS*. 2011 Aug 1;128(2):344–55.
6. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism: Risk factors for autism. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012 Mar;91(3):287–300.
7. Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology* [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2017 Nov 25]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10802-017-0371-9>
8. Serati M, Barkin JL, Orsenigo G, Altamura AC, Buoli M. Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder - a systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017 Dec;58(12):1290–300.
9. Paneth N, Thompson T. Neonatal and Perinatal Epidemiology. In: *Avery's diseases of the newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 2.
10. Burnett AC, Anderson PJ, Cheong J, Doyle LW, Davey CG, Wood SJ. Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2011 Dec;41(12):2463–74.
11. Elgen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Sep;87(2):F128-132.
12. Elgen IB, Holsten F, Odberg MD. Psychiatric disorders in low birthweight young adults. Prevalence and association with assessments at 11 years. *European Psychiatry*. 2013 Sep;28(7):393–6.
13. Indredavik MS. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2004 Sep 1;89(5):F445–50.
14. Lund LK, Vik T, Skranes J, Brubakk A-M, Indredavik MS. Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood: Low birth weight and mental health in young adulthood. *Acta Paediatrica*. 2011 Apr;100(4):598–604.

15. Treyvaud K, Ure A, Doyle LW, Lee KJ, Rogers CE, Kidokoro H, et al. Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: rates and predictors: Psychiatric outcome for very preterm children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013 Jul;54(7):772–9.
16. Rogers CE, Lenze SN, Luby JL. Late Preterm Birth, Maternal Depression, and Risk of Preschool Psychiatric Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013 Mar;52(3):309–18.
17. Breslau N, Brown GG, DelDotto JE, Kumar S, Ezhuthachan S, Andreski P, et al. Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age. *J Abnorm Child Psychol*. 1996 Jun;24(3):385–400.
18. Foley DL, Thacker LR, Aggen SH, Neale MC, Kendler KS. Pregnancy and perinatal complications associated with risks for common psychiatric disorders in a population-based sample of female twins. *Am J Med Genet*. 2001 Jul 8;105(5):426–31.
19. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):E1-8.
20. Burnett A, Davey CG, Wood SJ, Wilson-Ching M, Molloy C, Cheong JLY, et al. Extremely preterm birth and adolescent mental health in a geographical cohort born in the 1990s. *Psychological Medicine*. 2014 May;44(07):1533–44.
21. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 May;49(5):453-463.e1.
22. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA. Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):452–9.
23. Scott J, McNeill Y, Cavanagh J, Cannon M, Murray R. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006 Jul;189:3–11.
24. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Apr;49(4):388–96.
25. Martelon M, Wilens TE, Anderson JP, Morrison NR, Wozniak J. Are obstetrical, perinatal, and infantile difficulties associated with pediatric bipolar disorder?: Perinatal difficulties and BD. *Bipolar Disorders*. 2012 Aug;14(5):507–14.
26. Pavuluri MN, Henry DB, Nadimpalli SS, O’Connor MM, Sweeney JA. Biological risk factors in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006 Nov 1;60(9):936–41.
27. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:75–80.
28. Øgendahl BK, Agerbo E, Byrne M, Licht RW, Eaton WW, Mortensen PB. Indicators of fetal growth and bipolar disorder: a Danish national register-based study. *Psychol Med*. 2006 Sep;36(9):1219–24.
29. Patton GC. Prematurity at birth and adolescent depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2004 May 1;184(5):446–7.
30. Loret de Mola C, Araujo de Franca GV, Quevedo L d. A, Horta BL. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2014 Nov 1;205(5):340–7.

31. Nomura Y, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, Newcorn JH, Bruder-Costello B, Davey C, et al. Low birth weight and risk of affective disorders and selected medical illness in offspring at high and low risk for depression. *Comprehensive Psychiatry*. 2007 Sep;48(5):470–8.
32. Batstra L, Neeleman J, Elsinga C, Hadders-Algra M. Psychiatric morbidity is related to a chain of prenatal and perinatal adversities. *Early Hum Dev*. 2006 Nov;82(11):721–9.
33. Vasiliadis H-M, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008 Apr;117(4):306–12.
34. Osler M, Nordentoft M, Andersen A-MN. Birth dimensions and risk of depression in adulthood: cohort study of Danish men born in 1953. *Br J Psychiatry*. 2005 May;186:400–3.
35. Loret de Mola C, Quevedo L de A, Pinheiro RT, Gonçalves H, Gigante DP, Motta JVDS, et al. The Effect of Fetal and Childhood Growth over Depression in Early Adulthood in a Southern Brazilian Birth Cohort. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140621.
36. Westrupp EM, Northam E, Doyle LW, Callanan C, Anderson PJ. Adult Psychiatric Outcomes of Very Low Birth Weight Survivors. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011 Dec;45(12):1069–77.
37. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Scott J, Alati R. The association between lower birth weight and comorbid generalised anxiety and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013 Apr;146(2):231–7.
38. Sømshovd MJ, Hansen BM, Brok J, Esbjørn BH, Greisen G. Anxiety in adolescents born preterm or with very low birthweight: a meta-analysis of case-control studies. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Nov;54(11):988–94.
39. Freed RD, Tompson MC, Otto MW, Nierenberg AA, Hirshfeld-Becker D, Wang CH, et al. EARLY RISK FACTORS FOR PSYCHOPATHOLOGY IN OFFSPRING OF PARENTS WITH BIPOLAR DISORDER: THE ROLE OF OBSTETRIC COMPLICATIONS AND MATERNAL COMORBID ANXIETY: Research Article: Early Risk Factors for Psychopathology. *Depression and Anxiety*. 2014 Jul;31(7):583–90.
40. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Faraone SV, Robin JA, Friedman D, Rosenthal JM, et al. Pregnancy complications associated with childhood anxiety disorders. *Depression and Anxiety*. 2004;19(3):152–62.
41. Johnco C, Lewin AB, Salloum A, Murphy TK, Crawford EA, Dane BF, et al. Adverse Prenatal, Perinatal and Neonatal Experiences in Children with Anxiety Disorders. *Child Psychiatry & Human Development*. 2016 Apr;47(2):317–25.
42. Kingston D, Heaman M, Brownell M, Ekuma O. Predictors of Childhood Anxiety: A Population-Based Cohort Study. Uddin M, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jul 9;10(7):e0129339.
43. Bandelow B, Späth C, Tichauer GÁ, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2002 Jul;43(4):269–78.
44. Bandelow B, Charimo Torrente A, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental rearing styles, family history of mental disorders, and birth risk factors in patients with social anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Dec;254(6):397–405.
45. Vasiliadis H-M, Buka SL, Martin LT, Gilman SE. Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2010 Nov;27(11):1066–72.

46. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R. The association between birth weight and anxiety disorders in young adults. *Journal of Anxiety Disorders*. 2011 Dec;25(8):1060–7.
47. Geller DA, Wieland N, Carey K, Vivas F, Petty CR, Johnson J, et al. Perinatal factors affecting expression of obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Aug;18(4):373–9.
48. Grisham JR, Fullana MA, Mataix-Cols D, Moffitt TE, Caspi A, Poulton R. Risk factors prospectively associated with adult obsessive–compulsive symptom dimensions and obsessive–compulsive disorder. *Psychological Medicine*. 2011 Dec;41(12):2495–506.
49. Vasconcelos MS, Sampaio AS, Hounie AG, Akkerman F, Curi M, Lopes AC, et al. Prenatal, Perinatal, and Postnatal Risk Factors in Obsessive–Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):301–7.
50. Brander G, Rydell M, Kuja-Halkola R, Fernández de la Cruz L, Lichtenstein P, Serlachius E, et al. Association of Perinatal Risk Factors With Obsessive-Compulsive Disorder: A Population-Based Birth Cohort, Sibling Control Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1135.
51. Zhu T, Gan J, Huang J, Li Y, Qu Y, Mu D. Association Between Perinatal Hypoxic-Ischemic Conditions and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Child Neurology*. 2016 Sep;31(10):1235–44.
52. Allen NB, Lewinsohn PM, Seeley JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathol*. 1998;10(3):513–29.
53. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors: Risk factors for disruptive behaviour disorders. *Child: Care, Health and Development*. 2012 Sep;38(5):611–28.
54. Vandeleur CL, Strippoli M-PF, Castelao E, Gholam-Rezaee M, Ferrero F, Marquet P, et al. The Lausanne–Geneva cohort study of offspring of parents with mood disorders: methodology, findings, current sample characteristics, and perspectives. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2017 Aug;52(8):1041–58.
55. Bétrisey M. Impact des troubles de l’humeur de la mère et du père sur les paramètres périnataux. Mémoire de Maîtrise en médecine No 3339. Université de Lausanne; 2016.
56. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders: Offspring of parents with mood disorders. *Bipolar Disorders*. 2012 Sep;14(6):641–53.
57. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1977 Oct;34(10):1229–35.
58. Rougemont-Buecking A, Rothen S, Jeanprêtre N, Lustenberger Y, Vandeleur CL, Ferrero F, et al. Inter-informant agreement on diagnoses and prevalence estimates of anxiety disorders: direct interview versus family history method. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1–3):211–23.
59. Vandeleur CL, Rothen S, Jeanprêtre N, Lustenberger Y, Gamma F, Ayer E, et al. Inter-informant agreement and prevalence estimates for substance use disorders: direct interview versus family history method. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jan 1;92(1–3):9–19.

60. Rothen S, Vandeleur CL, Lustenberger Y, Jeanprêtre N, Ayer E, Gamma F, et al. Parent-child agreement and prevalence estimates of diagnoses in childhood: direct interview versus family history method. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2009 Jun;18(2):96–109.
61. Vandeleur CL, Rothen S, Lustenberger Y, Glaus J, Castelao E, Preisig M. Inter-informant agreement and prevalence estimates for mood syndromes: direct interview vs. family history method. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:120–7.
62. Orvaschel H, Puig-Antich J, Chambers W, Tabrizi MA, Johnson R. Retrospective assessment of prepubertal major depression with the Kiddie-SADS-e. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1982 Jul;21(4):392–7.
63. Gammon GD, John K, Rothblum ED, Mullen K, Tischler GL, Weissman MM. Use of a structured diagnostic interview to identify bipolar disorder in adolescent inpatients: frequency and manifestations of the disorder. *Am J Psychiatry*. 1983 May;140(5):543–7.
64. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, et al. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Jul;42(7):696–702.
65. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Nov;51(11):849–59; discussion 863-864.
66. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Jul;35(7):837–44.
67. Leboyer M, Barbe B, Gorwood P, Teherani M, Allilaire J, Preisig M et al. Interview Diagnostique pour les Etudes Génétiques. INSERM, Paris. 1995;
68. Preisig M, Fenton BT, Matthey ML, Berney A, Ferrero F. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(4):174–9.
69. Berney A, Preisig M, Matthey M-L, Ferrero F, Fenton BT. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of alcohol and drug diagnoses. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Jan 1;65(2):149–58.
70. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Aug;39(8):879–83.
71. Gauda EB, Martin RJ. Control of Breathing. In: Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 613–4.
72. Anup K, Finer NN. Newborn Resuscitation. In: Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 286.
73. Preisig M, Strippoli M-PF, Castelao E, Merikangas KR, Gholam-Rezaee M, Marquet P, et al. The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder : A controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Jan;190:26–33.
74. Operative vaginal delivery - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Dec 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/operative-vaginal-delivery?search=forceps%20delivery&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1#H3119622172

75. Nielsen PE, Deering SH, Galan HL. Operative Vaginal Delivery. In: *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 300–2.
76. Kilpatrick S, Garrison E. Normal Labor and Delivery. In: *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 249–50.
77. Hoppe KK, Benedetti TJ. Complicated Deliveries. In: *Avery's diseases of the newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 165–6.
78. Face and brow presentations in labor - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Dec 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/face-and-brow-presentations-in-labor?search=face%20and%20brow%20presentation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
79. Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, Lu S-E, Quinn VP, Fassett MJ, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e53-61.
80. Sheibani L, Wing DA. Abnormal Labor and Induction of Labor. In: *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 271–6.
81. Boulvain M, Jastrow Meyer N. Déclenchement de l'accouchement: le pour et le contre. *Rev Med Suisse*. 2015;11:2011–5.
82. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000 Feb;77(2):69–82.
83. Heyman I, Skuse D, Goodman R. Brain disorders and psychopathology. In: *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. 6th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2015. p. 389–94.
84. Groenendaal F, De Vries LS. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. p. 904–24.
85. Goldsmith JP. Overview and Initial Management of Delivery Room Resuscitation. In: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. p. 463–5.
86. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2010 Apr 1;35(3):286–95.
87. McAdams RM, Traudt CM. Brain Injury in the Term Infant. In: *Avery's diseases of the newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 899–902.
88. Smith TF, Schmidt-Kastner R, McGeary JE, Kaczorowski JA, Knopik VS. Pre- and Perinatal Ischemia-Hypoxia, the Ischemia-Hypoxia Response Pathway, and ADHD Risk. *Behav Genet*. 2016 May;46(3):467–77.
89. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Labor and Birth. In: *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 619.
90. Mohan SS, Jain L. Late Preterm Infants. In: *Avery's diseases of the newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 417.

91. Back SA, Miller SP. Brain Injury in the Preterm Infant. In: Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 879–96.
92. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and Educational Deficits in Children Born Extremely Preterm. *Seminars in Perinatology*. 2008 Feb;32(1):51–8.
93. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neuro-behavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):717–28.
94. Arpi E, Ferrari F. Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013 Sep;55(9):788–96.
95. Johnson S, Wolke D. Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. *Early Hum Dev*. 2013 Apr;89(4):199–207.
96. Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2011 May;69(5 Pt 2):11R-8R.
97. Johnson S, Marlow N. Growing up after extremely preterm birth: lifespan mental health outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr;19(2):97–104.
98. Wilson-Costello DE, Payne AH. Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes of High-Risk Neonates. In: Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. p. 1025–7.
99. Newman L, Judd F, Olsson CA, Castle D, Bousman C, Sheehan P, et al. Early origins of mental disorder - risk factors in the perinatal and infant period. *BMC Psychiatry*. 2016 Jul 29;16:270.
100. Habersaat S, Borghini A, Nessi J, Forcada-Guex M, Müller-Nix C, Pierrehumbert B, et al. Effects of perinatal stress and maternal traumatic stress on the cortisol regulation of preterm infants. *J Trauma Stress*. 2014 Aug;27(4):488–91.
101. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015 Jan;48:70–91.
102. Ross MG, Desai M. Developmental Origins of Adult Health and Disease. In: *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 93–4.
103. Muller Nix C, Forcada-Guex M, Borghini A, Pierrehumbert B, Ansermet F. Prématurité, vécu parental et relations parents/enfant : éléments cliniques et données de recherche. *La psychiatrie de l'enfant*. 2009;52(2):423–50.
104. Borghini A, Forcada-Guex M, Müller Nix C. XIII. Prématurité et interventions précoces. In: *Recherches en périnatalité* [Internet]. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2014. p. 247–60. (Monographies de la psychiatrie enfant). Available from: <https://www.cairn.info/recherches-en-perinatalite-9782130628545-p-247.htm>
105. Horsch A, Jacobs I, Gilbert L, Favrod C, Schneider J, Morisod Harari M, et al. Impact of perinatal asphyxia on parental mental health and bonding with the infant: a questionnaire survey of Swiss parents. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000059.
106. Pierrehumbert B, Borghini A, Muller-Nix C, Forcada-Guex M, Ansermet F. Risques périnataux et difficultés d'attachement. *Contraste*. 2007;1(26):137–43.

107. Stein A, Harold G. Impact of parental psychiatric disorder and physical illness. In: Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 6th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2015. p. 356.

Remerciements

De nombreuses personnes ont contribué à la réalisation de ce travail de master. Je tiens à remercier :

- Dr Caroline Vandeleur pour son investissement, sa disponibilité et son aide précieuse tout au long de ce travail.
- Mme Marie-Pierre Strippoli pour les analyses statistiques et ses explications.
- le Prof. Martin Preisig de m'avoir proposé ce travail de master.
- la Prof. Nadia Chabane d'avoir accepté d'être experte.
- mes amis et mon frère pour les discussions stimulantes et leur soutien bienveillant.

Liste des tableaux

p. 11	Tableau 1	: Paramètres périnataux d'intérêt
p. 13	Tableau 2	: Exposition aux paramètres périnataux (variables binaires)
p. 13	Tableau 3	: Exposition aux paramètres périnataux (variables continues)
p. 14	Tableau 4	: Prévalence des troubles psychiatriques des enfants et l'âge de début de la maladie
p. 17	Tableau 5	: Risque de troubles de l'humeur en fonction des paramètres périnataux (variables binaires)
p. 18	Tableau 6	: Risque de troubles de l'humeur en fonction des paramètres périnataux (variables continues)
p. 19	Tableau 7	: Risque de troubles anxieux en fonction des paramètres périnataux (variables binaires)
p. 20	Tableau 8	: Risque de troubles anxieux en fonction des paramètres périnataux (variables continues)
p. 21	Tableau 9	: Risque de troubles du comportement et des troubles d'utilisation de substances (variables binaires)
p. 22	Tableau 10	: Risque de troubles du comportement et des troubles d'utilisation de substances (variables continues)

Liste des abréviations

Des abréviations supplémentaires se trouvent dans la « list of abbreviations and definitions » de la partie « Tableaux des études de l'introduction ».

CIM	Classification Internationale des Maladies
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
LBW	Low Birth Weight
N	nombre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p.	page
SG	semaines de gestation
SGA	Small for Gestational Age
Tr.	trouble(s)

Tableaux des études de l'introduction

p. 40	List of abbreviations and definitions
p. 42	Perinatal Factors (with LBW and preterm birth)
p. 53	Bipolar Disorders
p. 56	Major Depressive Disorder
p. 59	Anxiety Disorders
p. 66	Disruptive behaviour disorder