

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Deuxième partie
Obstétrique / périnatalité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Inflammation périnatale et maladies psychiatriques et neurodégénératives

E. SALIBA
(Tours)

Résumé

La prématurité ainsi que l'exposition prénatale à l'infection et/ou à l'inflammatoire sont impliquées dans l'étiologie de l'autisme et de la schizophrénie. Dans cette revue, nous résumons les données actuelles des études humaines et animales à l'appui de ces hypothèses. Le rôle des cytokines pro-inflammatoires est bien connu dans le déclenchement de l'accouchement prématuré ainsi que dans la survenue de lésions et de paralysie cérébrales. Associés à l'activation microgliale, les cytokines jouent aussi un rôle important dans la survenue de troubles comportementaux comme l'autisme ou la schizophrénie. Ces données récentes font actuellement l'objet de recherches extensives pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques qui pourraient agir pendant la période périnatale et influencer la survenue de maladies neurologiques à l'âge adulte.

Mots clés : prématurité, troubles du spectre autistique, schizophrénie, maladie de Parkinson, infection périnatale, immunologie

CHRU Tours - Hôpital Clocheville - Service de réanimation pédiatrique et néonatalogie -
INSERM U930 - Université François Rabelais - 49 boulevard Béranger - 37000 Tours

Correspondance : elie.saliba@univ-tours.fr

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, plusieurs études ont mis en évidence l'impact de l'infection maternelle et de la réponse inflammatoire fœtale sur la survenue de lésions de la substance blanche et de paralysie cérébrale [1-3]. Les interventions pharmacologiques ou les manipulations génétiques qui réduisent les signaux pro-inflammatoires réduisent aussi la gravité des lésions cérébrales et ceci dans la majorité des modèles animaux.

Dans cet article, nous nous concentrons sur le lien entre l'infection périnatale et la survenue de certaines maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives, en particulier la schizophrénie et l'autisme.

**I. LE SYNDROME INFLAMMATOIRE FŒTAL :
IMPLICATIONS DANS LA NAISSANCE PRÉMATURÉE
ET LA SURVENUE DE LÉSIONS CÉRÉBRALES**

L'infection/inflammation materno-fœtale est une cause fréquente de naissance prématurée surtout avant 30 SA [4-5]. Elle contribue (directement ou indirectement) à la mortalité et morbidité neurologique dans ce groupe d'enfants. Selon l'hypothèse inflammatoire, l'infection ascendante à partir des voies génitales se propage aux membranes chorioniques et au liquide amniotique mais aussi à la circulation sanguine fœtale causant une réponse inflammatoire aiguë qui affectera plusieurs organes, dont le cerveau [6-8]. Le risque élevé de lésions cérébrales chez le nouveau-né prématuré est ainsi directement lié à l'environnement inflammatoire intra-utérin et à la pathologie néonatale du prématuré. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide amniotique et le sang fœtal sont significativement associés à des

lésions de la substance blanche cérébrale et la survenue de paralysie cérébrale. L'induction d'une inflammation chez les femelles gestantes en expérimentation animale entraîne une activation microgliale et des lésions de la substance blanche cérébrale. Il est cependant important de noter qu'en recherche clinique, l'association entre la chorioamniotite et la survenue de lésions de la substance blanche ou de paralysie cérébrale est souvent faible, à la limite de la significativité statistique, et un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires dans le sang néonatal n'est pas toujours corrélé à la survenue d'une paralysie cérébrale chez les nouveau-nés prématurés. Plusieurs données de la littérature suggèreraient que l'inflammation n'est pas suffisante à elle seule pour induire des lésions cérébrales mais serait un facteur prédisposant si elle est associée à d'autres facteurs de risques tels que des ischémies placentaires ou des hypotensions artérielles néonatales qui sont de survenues fréquentes chez le prématuré. Une autre possibilité serait que l'inflammation systémique fœtale serait à l'origine d'une stimulation microgliale dont les cycles d'activation ou de désactivation dépendraient du contexte clinique mais aussi du type d'activation prédominant [9-13].

II. LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA)

Les TSA regroupent un ensemble de troubles neurocomportementaux caractérisés par des défaillances dans les domaines de la communication de l'interaction sociale et des comportements. L'expression « troubles du spectre autistique » est une expression générique qui englobe les troubles suivants : le trouble autistique (ou autisme), le syndrome d'Asperger, les troubles envahissants du développement non-spécifiés (TED-NS), le syndrome de Rett (SR) et le trouble désintégratif de l'enfance (TDE). L'interaction sociale est le plus souvent affectée chez les personnes souffrant de l'un de ces troubles. Les premiers signes cliniques des TSA peuvent apparaître entre 1 et 2 ans et comprendre des anomalies dans les comportements sociaux et émotionnels, des troubles du langage et de l'attention. Les étiologies à l'origine des TSA sont multifactorielles. Plusieurs auteurs insistent sur les interactions entre une vulnérabilité biologique prédisposante, des causes extrinsèques et une période critique du développement cérébral. Deux aspects seront plus spécifiquement abordés dans cet article : le rôle de la prématurité et celui potentiel de l'inflammation ou de l'infection périnatale.

III. LES RELATIONS ENTRE PRÉMATURITÉ ET TSA

La prévalence des TSA est de 0,5 à 1 % dans la population générale [14]. Plusieurs pays ont enregistré depuis quelques années une augmentation significative des diagnostics de TSA. Parmi les facteurs qui expliqueraient cette augmentation, on retrouve certes l'utilisation de critères diagnostiques plus précis mais aussi le rôle de facteurs génétiques et épigénétiques et environnementaux [15], en particulier l'exposition prénatale à des facteurs exogènes tels que les pesticides, le stress, le tabac, l'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse. Ces mêmes facteurs sont aussi associés à des naissances prématurées. Il est aussi important de noter que plusieurs études récentes ont rapporté une augmentation de la prévalence des TSA dans la population d'enfants nés prématurés. Une méta-analyse incluant 7 études épidémiologiques rétrospectives avait déjà souligné l'association d'un faible poids de naissance à la survenue de TSA [16]. Plusieurs études prospectives utilisant essentiellement des questionnaires parentaux ont montré un risque élevé de survenue de TSA dans des populations d'enfants nés prématurés, avec des incidences variant de 20 à 40 % [17-29] (Tableau I). Les populations examinées étaient constituées essentiellement de très

Tableau I - La prévalence des troubles du spectre autistique chez les enfants nés prématurés

Auteur	Année	Échantillon	PN/AG	Clinique	Évaluation TSA	Âge Suivi	Fréquence TSA
Msall	2004	24	< 1 250 g	Préma et ROP sévères	Questionnaire parental	14-15 a	8,5 % ROP+ 0,8 % ROP-
Limperopoulos	2007	86	< 32 SA	Préma + HC Préma + lésions cérébrales Préma sains	M-CHAT SCQ	1-5 a	37 % M-CHAT 33 % SCQ
Limperopoulos	2009	91	< 1 500 g < 31 SA	Préma	M-CHAT	18-24 m	25 %
Kuban	2009	988	< 1 500 g < 31 SA	Préma	M-CHAT	18-24 m	22 %
Limperopoulos	2009	42	< 32 SA	Préma + HC	ADOS DSM-IV	6-9 a	28 %
Johnson	2010	219	< 26 SA	Préma	Questionnaire parental	11 a	8 %
Pinto-Martin	2011	1 105	< 2 000 g	Préma + RCIU	ADOS ADI-R	21 a	5 % (x 10/contrôles)

Abbreviations : ADOS, DSM-IV, ADI-R : outils diagnostiques de TSA ; M-CHAT : outil de dépistage précoce des TSA par questionnaire parental ; SCQ : outil de dépistage précoce des troubles de la socialisation ; HC : hémorragies cérébelleuses ; ROP : rétinopathies du prématuré

grands prématurés d'âges gestationnels de moins de 28 SA et de moins de 1 500 g de poids de naissance. La majorité des enfants avaient été évalués avant l'âge de 3 ans. L'interprétation de ces résultats doit cependant se faire avec précaution : le diagnostic formel d'autisme n'étant confirmé que dans une plus faible proportion d'enfants mais restant néanmoins significativement plus élevé que dans la population générale. La récente publication de Pinto-Martin *et al.* relativise également ce risque [27]. Son équipe a suivi de manière prospective jusqu'à 21 ans 1 105 enfants de poids de naissance inférieur à 2 000 g, nés entre 1984 et 1989. Les adolescents ont été étudiés à 16 ans pour un dépistage des TSA (utilisant le SCQ et le *Autism Spectrum Questionnaire*). À 21 ans, restaient 189 enfants. Soixante pour cent des adolescents repérés positifs à 16 ans et 24 % de ceux qui avaient été négatifs ont été évalués par l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) et l'*Autism Diagnosis Observation Schedule* (ADOS) qui sont des outils diagnostiques. Les auteurs estimaient la prévalence des TSA à 5 % de leur cohorte, soit environ 10 fois plus que la population générale.

En résumé, ces études épidémiologiques rétrospectives et prospectives confirment le lien existant entre la prématurité et le risque accru de survenue de manifestations de TSA. Des études prospectives incluant de plus grandes cohortes sont cependant nécessaires pour déterminer la vraie incidence de ces troubles et identifier les facteurs de risques associés.

IV. LA SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est un trouble psychotique chronique. Le début de la maladie est généralement situé à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

La schizophrénie et l'autisme partagent cependant certaines caractéristiques liées à la morphologie et au développement du cerveau. Ainsi, des anomalies structurelles et fonctionnelles dans le cervelet, le cortex insulaire et le gyrus fusiforme ont été décrites dans les deux maladies [30-33]. Au niveau cellulaire, l'un des meilleurs marqueurs neuronaux établis connus d'être modifié en cas de schizophrénie et d'autisme est Reelin [34]. Reelin joue un rôle important dans la migration neuronale. La schizophrénie et l'autisme partagent également certaines anomalies neurochimiques, essentiellement dans le système sérotoninergique. Enfin, la schizophrénie et l'autisme semblent partager

plusieurs facteurs de risques génétiques et environnementaux, l'exposition prénatale à l'infection étant l'un d'entre eux [30].

V. INFLAMMATION/INFECTION PRÉNATALES ET RISQUES DE TSA ET DE SCHIZOPHRÉNIE

Les infections maternelles périnatales sont connues comme étant des facteurs de risques significativement associés à la survenue de troubles neurodéveloppementaux comme la paralysie cérébrale, la schizophrénie et les TSA. Une association entre l'infection maternelle et la survenue de schizophrénie a été rapportée par de nombreuses études cliniques et expérimentales. Des études épidémiologiques suggèrent que le risque de schizophrénie augmente après une exposition foetale à des infections virales maternelles telles que la grippe, la rubéole, la rougeole et la polio. De même, l'exposition prénatale à de nombreux agents pathogènes tels que la rubéole, la rougeole, ou le cytomégalovirus a été impliquée dans l'étiologie de l'autisme [35]. Une étude danoise a récemment montré dans une cohorte de 20 000 naissances un taux significativement élevé de TSA chez des enfants dont les mères avaient eu une infection virale ou bactérienne pendant la grossesse [36].

Ces résultats suggèrent que les lésions neurologiques observées au cours du syndrome inflammatoire foetal seraient secondaires à des intermédiaires communs de la réponse immunitaire. Il est actuellement admis que ce sont les cytokines pro-inflammatoires de la mère et du fœtus qui interfèrent avec le développement cérébral [37-38]. Les cytokines sont des protéines de bas poids moléculaire sécrétées par les cellules du système immunitaire et d'autres types de cellules en réponse à un certain nombre de stimuli de l'environnement, en particulier les infections [39]. Elles jouent un rôle important dans les systèmes immunitaires innés et adaptatifs pour le recrutement lymphocytaire et la différenciation des cellules immunitaires. De plus, certaines cytokines comme l'interleukine (IL) -1 β , IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) - α possèdent des mécanismes effecteurs directs tels que l'activation des macrophages ou l'apoptose cellulaire. Dans le système nerveux central (SNC), les cytokines et leurs récepteurs sont exprimés par les cellules gliales et neuronales et sont des médiateurs importants dans diverses fonctions du cerveau et du comportement [40]. En outre, beaucoup de cytokines et de récepteurs des cytokines sont exprimés de

manière constitutive au cours du développement du cerveau fœtal, ce qui impliquerait un rôle essentiel pour ces molécules dans la régulation et la modulation de développement normal du cerveau. Par ailleurs, les cytokines en général, et les cytokines pro-inflammatoires en particulier, semblent avoir des effets délétères sur les différents processus du développement neurologique, la plasticité neuronale et la survie des neurones. On peut donc s'attendre à ce qu'une surexpression anormale des cytokines au cours de périodes critiques du développement cérébral puisse affecter durablement les processus neurologiques du développement, contribuant ainsi à une sensibilité accrue pour des troubles comportementaux tels que la schizophrénie et l'autisme. Des études épidémiologiques ont montré une association significative entre les niveaux élevés de cytokines maternelles pro-inflammatoires TNF- α et IL-8 au cours de la grossesse et un risque élevé du trouble du spectre de la schizophrénie (SSD) dans la descendance [41, 42].

Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que l'exposition prénatale à des cytokines pro-inflammatoires était à l'origine de troubles comportementaux extrapolables à la schizophrénie et à l'autisme [43, 44]. Un modèle d'infection prénatale chez la souris par le virus de la grippe humaine et qui imiterait certaines composantes des troubles comportementaux observés au cours de la schizophrénie a été mis au point. L'exposition de la rate gestante à l'endotoxine bactérienne, le lipopolysaccharide (LPS) qui imite l'infection par des bactéries gram-négatives, ou au PolyI: C qui imite le virus de la grippe déclenchent la production et la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) et d'interférons IFN- α et l'IFN- β [45]. Chez la souris gestante, le blocage des actions de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 ou la sur-expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 après injection de Poly-C empêchent l'émergence des anomalies comportementales chez la descendance.

Compte tenu de l'émergence du rôle de l'infection prénatale et des processus neuro-inflammatoires dans l'étiologie de la schizophrénie et de l'autisme, il est licite de spéculer que la pathogénie de ces deux troubles pourraient partager une même voie commune, celle de l'inflammation prénatale. Ceci pourrait aider à expliquer pourquoi les deux troubles partageraient plusieurs des caractéristiques phénotypiques discutés précédemment.

Il convient cependant de souligner que malgré les similitudes apparentes entre schizophrénie et autisme, une pléthore de caractéristiques neuropathologiques et psychopathologiques caractéristiques permettent de distinguer les deux troubles. Un exemple est que

l'autisme a généralement été associé à une croissance excessive du cerveau (macrocéphalie) impliquant un épaississement cortical, tandis que la schizophrénie semble être associée à une microcéphalie impliquant des aires corticales minces et une réduction de la substance blanche.

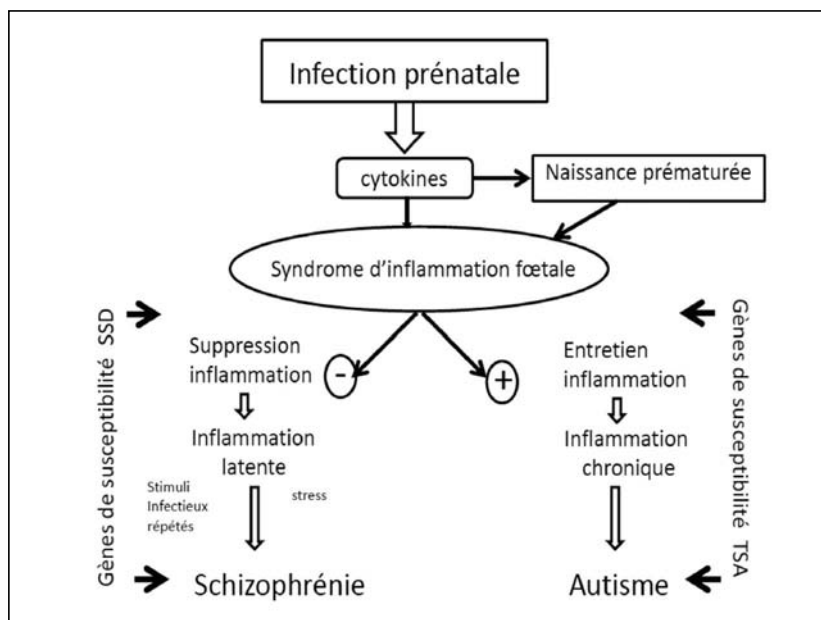
Dans des conditions normales, l'inflammation est contrôlée par différents processus homéostatiques pour contrer ou limiter son développement [46]. Ces mécanismes de contrôle garantissent que les processus inflammatoires aboutissent à éliminer efficacement les pathogènes envahisseurs. Le dysfonctionnement de tels mécanismes de surveillance peuvent conduire à une inflammation chronique. Dans le SNC, la microglie et les astrocytes sont les principales cellules immuno-compétentes qui conduisent à la fois à des inductions et à des limitations des processus inflammatoires [47]. Les cellules microgliales semblent jouer un rôle crucial dans les deux mécanismes de protection neuronale et de pathologie inflammatoire, et sont souvent désignées comme une « arme à double tranchant ». L'activation microgliale chronique ou exagérée a été associée à de multiples maladies neuro-inflammatoires ou neurodégénératives, y compris la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer [48].

L'infection maternelle pendant les phases critiques de la grossesse entraîne un syndrome inflammatoire fœtal pouvant intéresser aussi le cerveau fœtal. La neuro-inflammation au cours du développement du cerveau du fœtus va affecter des processus neurologiques tels que la différenciation des cellules neuronales/gliales, la prolifération, la migration et la survie neuronale. L'inflammation aiguë prénatale peut être efficacement contrôlée ou devenir latente, pouvant être secondairement activée par des stimuli exogènes. La persistance de l'inflammation (inflammation chronique) serait un modèle pertinent pour expliquer l'étiopathogénie de l'autisme en contribuant à des anomalies phénotypiques spécifiquement observées dans ce trouble. En revanche, l'inflammation latente peut être plus pertinente dans la pathogénie de la schizophrénie.

Plusieurs sources de données appuient cette hypothèse. Tout d'abord l'autisme, mais pas la schizophrénie, semble être caractérisé par une inflammation chronique relativement grave. Par exemple, une augmentation de près de 50 fois du taux de TNF- α a été trouvée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des enfants autistes [49]. Une inflammation sévère est présente dans le cerveau des patients autistes, caractérisée par une activation microgliale et astrocytaire et une expression accrue de cytokines pro-inflammatoires dans plusieurs régions du cerveau, y compris le cervelet dont on connaît l'implication dans le syndrome autistique [50]. Plusieurs études récentes confirment

la présence d'une neuro-inflammation chez les personnes autistes [51, 52]. Des travaux expérimentaux chez les rongeurs fournissent une preuve supplémentaire en faveur d'une atteinte inflammatoire prénatale pouvant conduire à des changements immunologiques et inflammatoires de longue durée (Figure 1) [53-56].

Figure 1 - Modèle expliquant les liens entre l'exposition à une infection/inflammation périnatale et la survenue de troubles du spectre autistique (TSA) ou de syndromes du spectre schizophréniques (SSD) (schéma modifié d'après Meyer et al. *Pediatric Research* 2011;69:26R-33R)



VI. INFLAMMATION ET MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les maladies neurodégénératives ne sont pas traditionnellement considérées comme d'origine développementale. Une origine périnatale de la maladie de Parkinson a été récemment suggérée [57]. La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se manifeste à l'âge adulte, faisant suite à une perte des neurones dopa-

minergiques dans le système nigro-strié. Des résultats obtenus dans les modèles animaux suggèrent qu'une inflammation durant la gestation peut induire dans la progéniture une perte de neurones dopaminergiques au niveau de la substance noire ainsi qu'un phénotype *MP-like*. Une exposition à des injections de LPS d'*E. Coli* chez la rate gestante produit une perte significative de neurones dopaminergiques dans le mésencéphale fœtal associée à une forte expression de TNF- α . Ces modifications persistent jusqu'à l'âge adulte. Les rats adultes ayant été exposés pendant la vie fœtale à une inflammation présentent des altérations de leurs réponses motrices aux métamphétamines [58-60].

CONCLUSION

L'infection prénatale et les réponses inflammatoires semblent jouer un rôle important dans l'étiologie de la schizophrénie et de l'autisme. Ceci suggère que les pathogénicités de ces deux maladies peuvent être fondamentalement liées par une inflammation prénatale : la neuro-inflammation aiguë au cours du développement précoce du fœtus pouvant induire des phénotypes psychopathologiques et neuropathologiques partagés par la schizophrénie et l'autisme ; une neuro-inflammation latente pouvant conduire à des caractéristiques phénotypiques de la schizophrénie ; une neuro-inflammation patente et persistante conduisant à des TSA. Les mécanismes précis par lesquels une neuro-inflammation prénatale affecte les processus neurobiologiques et neurochimiques pertinents à la schizophrénie et/ou à l'autisme font actuellement l'objet de nombreuses études expérimentales. L'élucidation de tels mécanismes pourrait conduire à la mise en place de nouvelles interventions immunomodulatrices qui pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique préventif ou curatif des maladies neurologiques ayant pour origine une infection et/ou inflammation prénatale.

Bibliographie

- [1] Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'shea TM, Paneth N. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 2010;67:95-101.
- [2] Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, Ramanantsoa N, Bonnin P, Stoltenburg-Didinger G, Lacaud A, Saliba E, Dammann O, Gallego J, Sizonenko S, Hagberg H, Lelièvre V, Gressens P. Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Ann Neurol* 2011;70:550-65.
- [3] Rousset C, Chalon S, Cantagrel S, Bodard S, Andres C, Gressens P, Saliba E. Maternal exposure to LPS induces hypomyelination in the internal capsule and programmed cell death in the deep gray matter in newborn rats. *Pediatr Res* 2006;59:428-33.
- [4] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- [5] Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007;65:194-202.
- [6] Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993;35:553-558.
- [7] Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:387-92.
- [8] Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1785-91.
- [9] Yoon BH, Romero R, Yang SH *et al*. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1433-40.
- [10] Yoon BH, Jun JK, Romero R *et al*. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.
- [11] Yoon BH, Romero R, Park JS *et al*. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
- [12] Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
- [13] Rousset CI, Kassem J, Olivier P, Chalon S, Gressens P, Saliba E. Antenatal bacterial endotoxin sensitizes the immature rat brain to postnatal excitotoxic injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67(10):994-1000.
- [14] Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009;65:591-98.
- [15] Matson J, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:418-42.
- [16] Kolezon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;161:326-33.
- [17] Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ *et al*. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the cryorop multicenter study. *Pediatrics* 2004;113:790-9.
- [18] Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *Clin Perinatol* 2009;36:791-80.
- [19] Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
- [20] Woods NS, Marlow N, Costeloe K *et al*. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
- [21] Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S *et al*. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:445-50 S.
- [22] Buchmayer S, Johansson S, Johansson A *et al*. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009;124:e817-e25.

- [23] Samara M, Marlow N, Wolke D. Pervasive behaviour problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at ≤ 25 weeks of gestation. *Pediatrics* 2008;122:562-73.
- [24] Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR *et al*. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008;121:758-65.
- [25] Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN *et al*. Positive screening on the modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009;154:534-40 S.
- [26] Johnson C, Hollis P, Kochhar *et al*. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr* 2010;156:525-31.
- [27] Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF *et al*. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing < 2000 grams. *Pediatrics* 2011;128:883-91.
- [28] Limperopoulos C, Soul JS, Gavreau K *et al*. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005;115:688-95
- [29] Johnson S, Marlow N. Positive screening results on the modified checklist for autism in toddlers: implications for very preterm population. *J Pediatr* 2009;154:478-80
- [30] Cheung C, Yu K, Fung G, Leung M, Wong C, Li Q, Sham P, Chua S, McAlonan G. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS ONE* 2010;5:e122-33.
- [31] Toal F, Bloemen OJ, Deeley Q, Tunstall N, Daly EM, Page L, Brammer MJ, Murphy KC, Murphy DG. Psychosis and autism: magnetic resonance imaging study of brain anatomy. *Br J Psychiatry* 2009;194:418-25.
- [32] McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DG, Chua SE. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005;128:268-76.
- [33] Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1-52.
- [34] Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005;10:251-57.
- [35] Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1971;1:33-47.
- [36] Atladottir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, Parner ET. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1423-30.
- [37] Gilmore JH, Jarskog LF. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;24:365-67.
- [38] Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:959-72.
- [39] Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:742-80.
- [40] Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:259-75.
- [41] Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun* 2001;15:411-20.
- [42] Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004;161:889-95.
- [43] Meyer U, Feldon J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010;90:285-26.
- [44] Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2009;204:313-21.
- [45] Kimura M, Toth LA, Agostini H, Cady AB, Majde JA, Krueger JM. Comparison of acute phase responses induced in rabbits by lipopolysaccharide and double stranded RNA. *Am J Physiol* 1994;267:R1596-R1605.
- [46] Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191-97.
- [47] Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* 2009;27:119-45.
- [48] Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:193-201.

- [49] Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatr Neurol* 2007;36:361-65.
- [50] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57:67-81.
- [51] Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Schleifer K, Dienger K, Manning-Courtney P, Altaye M, Wills-Karp M. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006;172:198-205.
- [52] Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun* 2010;25:40-45.
- [53] Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:372-83.
- [54] Ponzio NM, Servatius R, Beck K, Marzouk A, Kreider T. Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioral patterns of the offspring. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:118-28.
- [55] Nyffeler M, Meyer U, Yee BK, Feldon J, Knuesel I. Maternal immune activation during pregnancy increases limbic GABAA receptor immunoreactivity in the adult offspring: implications for schizophrenia. *Neuroscience* 2006;143:51-62.
- [56] Rousset CI, Kassem J, Aubert A, Planchenault D, Gressens P, Chalou S, Belzung C, Saliba E. Maternal exposure to lipopolysaccharide leads to transient motor dysfunction in neonatal rats. *Dev Neurosci* 2013;35:172-81.
- [57] Gardener H, Gao X, Chen H *et al.* Prenatal and early life factors and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1560-67.
- [58] Ling Z, Gayle DA, Ma SY *et al.* In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain. *Mov Disord* 2002;17:116-24.
- [59] Carvey PM, Chang Q, Lipton JW, Ling Z. Prenatal exposure to the bacteriotoxin lipopolysaccharide leads to long-term losses of dopamine neurons in offspring: a potential, new model of Parkinson's disease. *Front Biosci* 2003;8:826-37.
- [60] Fan LW, Tien LT, Zheng B *et al.* Dopaminergic neuronal injury in the adult rat brain following neonatal exposure to lipopolysaccharide and the silent neurotoxicity. *Brain Behav Immun* 2011;25:286-97.