



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Rapport 23-07. Santé à moyen et à long terme des enfants conçus par fécondation *in vitro* (FIV)[☆]



Medium and long-term health of children conceived through in vitro fertilization (IVF)

Pierre Jouannet*, Olivier Claris, Yves Le Bouc, au nom d'un groupe de travail rattaché à la commission 9 (Reproduction, développement, santé de l'enfant)¹

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 17 avril 2023

MOTS CLÉS

Aide médicale à la procréation ;
FIV ;
ICSI ;
Milieux de culture ;
Épigénétique ;
Tranfert d'embryon congelé ;
Santé des enfants ;
Suivi à long terme

Résumé Parmi les questions médicales, scientifiques et éthiques suscitées par l'assistance médicale à la procréation et notamment la fécondation *in vitro* (FIV), celles concernant la santé à moyen et à long terme des enfants et des jeunes adultes sont primordiales. De nombreuses études ont été menées s'intéressant à la survenue de différentes altérations de la santé, notamment les troubles de la croissance et du métabolisme, les troubles cardiovasculaires, les pathologies liées aux gènes soumis à empreinte, les cancers pédiatriques, les troubles du neurodéveloppement et de la fertilité. Les résultats publiés ne sont pas tous concordants. Il en ressort globalement que les enfants conçus par FIV peuvent être parfois atteints de troubles de la santé sans qu'un type particulier prédomine, que leur incidence est relativement modérée et qu'en cas d'augmentation significative de l'incidence, elle n'est pas beaucoup plus importante que chez les enfants conçus naturellement. Cependant les études comparatives faites sur des populations mieux caractérisées doivent être poursuivies, notamment à des âges plus avancés de la vie. Les altérations observées chez les enfants ne sont pas forcément imputables à la FIV dans la mesure où les couples infertiles peuvent être plus à risque de transmettre à leurs enfants des facteurs responsables de perturbations de santé. Par exemple, certains garçons nés à la suite d'une FIV avec microinjection de spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI), faite pour

[☆] Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 21 mars 2023, a adopté le texte de ce rapport par 55 voix pour, 4 voix contre et 0 abstention.

* Auteur correspondant

Adresse e-mail : pierre.jouannet2@gmail.com (P. Jouannet).

¹ Membres du groupe de travail de l'Académie nationale de médecine : Monique Adolphe (auteur décédé), Claudine Bergoignan-Esper, Christian Boitard, Gérard Bréart, Louis Bujan, Gilles Crépin, Marc Delpech, Jean Dubousset, Elisabeth Elefant, Jean-Noël Fiessinger, Jean-Michel Hascoët, Roger Henrion, Jacques Milliez, Nathalie Rives, Françoise Shenfield, Alfred Spira.

pallier une infertilité masculine d'origine génétique, risquent d'être stériles comme leur père. Parmi les procédures utilisées pour réaliser une FIV, ce sont les traitements hormonaux de stimulation ovarienne, les conditions de la culture embryonnaire et la congélation des embryons qui sont le plus souvent suspectés d'être à l'origine des troubles observés. Il serait donc nécessaire que ces procédures soient précisément documentées dans les études publiées et dans les bases de données élaborées pour analyser l'activité. Les mécanismes impliqués dans la survenue des altérations observées sont mal connus. Si des perturbations de régulations épigénétiques sont le plus souvent évoquées, des recherches sur des modèles animaux mais aussi dans l'espèce humaine sont nécessaires pour les préciser. Le fait que beaucoup d'incertitudes demeurent ne devrait pas empêcher qu'une information claire, objective et précise, soit donnée aux personnes ayant recours à une FIV afin que puissent être prises les mesures les plus appropriées possible en cas d'apparition de troubles de santé chez leurs enfants.

© 2023 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Medically Assisted Procreation;
IVF;
ICSI;
Culture media;
Epigenetics;
Frozen embryo transfer;
Children health outcome;
Long term follow-up

Summary Among the medical, scientific and ethical questions raised by medically assisted procreation and in particular *in vitro* fertilization (IVF), those concerning the medium and long-term health of children and young adults are essential. Many studies have been conducted focusing on the occurrence of various health alterations, including growth and metabolic disorders, cardiovascular disorders, pathologies linked to imprinted genes, pediatric cancers, neurodevelopmental disorders and fertility. The published results are not all consistent. Overall, it emerges that children conceived by IVF can sometimes be affected by health problems without a particular type predominating, that their incidence is relatively moderate and that, in the event of a significant increase in incidence, it is not much greater than in naturally conceived children. However, comparative studies conducted on better characterized populations must be carried on, particularly at later ages of life. The alterations observed in children are not necessarily attributable to IVF insofar as infertile couples may be more at risk of transmitting to their children factors responsible for health disturbances. For example, some boys, born as a result of an IVF with intra cytoplasmic sperm injection (ICSI) performed to compensate for male infertility of genetic origin, risk being sterile like their father. Among the procedures used to perform IVF, hormonal ovarian stimulation treatments, embryo culture conditions and embryo freezing are most often suspected of being the cause of the observed disorders. It would therefore be necessary for these procedures to be precisely documented in the published studies and in the databases developed to analyze the activity. The mechanisms involved in the occurrence of the observed alterations are poorly understood. If disturbances of epigenetic regulations are most often mentioned, research on animal models, but also in the human species, is necessary to clarify them. The fact that many uncertainties remain should not prevent to give clear, objective and precise information to people having recourse to IVF so that the most appropriate measures could be taken in the event of the appearance of health problems in their children.

© 2023 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Depuis la première naissance, en 1978, d'un enfant après fécondation *in vitro* (FIV), cette technique s'est très largement répandue dans le monde entier pour aider des couples à devenir parents quand ils ne peuvent procréer naturellement. En Europe, les enfants qui sont nés en 2018 grâce à une assistance médicale à la procréation (AMP), c'est-à-dire par FIV ou par insémination artificielle, ont représenté 3,5 % des naissances [1]. En France, la proportion augmente chaque année (2,6 % en 2009, 3,6 % en 2019) [2].

Parmi les très nombreuses questions médicales, scientifiques et éthiques suscitées par l'AMP et notamment la FIV, celles concernant le devenir des enfants sont primordiales. C'est pourquoi l'Académie nationale de médecine (ANM) les a abordées depuis longtemps [3,4].

La période périconceptionnelle (gamétogenèse, fécondation et développement embryonnaire préimplantatoire) est particulièrement fragile et sensible aux événements intercurrents. En effet, correspondant aux phases où gamètes et embryons sont manipulés *in vitro* lors des procédures d'AMP, elle est marquée par des événements majeurs, notamment une reprogrammation épigénétique et la mise en place des marques d'empreinte génomique parentale [5] qui jouent un rôle déterminant pour le développement de l'embryon mais aussi après la naissance. Il est donc compréhensible qu'au-delà des premiers travaux qui ont porté sur les malformations congénitales et autres pathologies néonatales, de nombreuses études aient été menées pour évaluer si les enfants et jeunes adultes conçus par AMP sont plus fréquemment atteints d'affections que les autres et si c'est effectivement le cas, dans quelle mesure un lien de causalité peut être établi avec les procédures d'AMP.

Récemment un groupe d'universitaires français a souhaité connaître l'avis du Comité consultatif national d'éthique et de l'Agence de biomédecine (ABM) sur le risque de pathologies cardiovasculaires de l'enfant qui pourraient être induites par la FIV. Cette alerte a conduit l'Inserm à organiser, en novembre 2021, un colloque international pour faire le point sur l'incidence des différentes anomalies se manifestant chez les enfants, sur les facteurs pouvant expliquer ces troubles, notamment ceux relatifs aux parents et plus spécifiquement à leur état de santé et à la qualité de leurs gamètes, aux procédures utilisées (FIV, ICSI, culture et congélation embryonnaires...) ou à d'autres événements et sur les mécanismes mis en jeu dans l'apparition des anomalies (génétiques, épigénétiques, biochimiques...). Plusieurs membres de l'ANM, qui ont activement participé à ce colloque, ont estimé que l'ANM pourrait contribuer très positivement aux réflexions menées sur ce thème en créant un groupe de travail qui s'est donné pour objectif :

- de faire le point sur les différentes anomalies observées à moyen et long terme ;
- d'identifier les facteurs susceptibles d'altérer la santé des enfants et leurs mécanismes d'action ;
- d'identifier les pistes de recherches à développer.

Matériel et méthodes

Ce rapport a été rédigé sur la base des réflexions du groupe de travail qui s'est réuni 9 fois pendant l'année 2022. Ces réflexions se sont appuyées sur l'expérience clinique et biologique des membres du groupe de travail, sur l'audition de différents experts du domaine ([Annexe 1⁴](#)), sur les interventions des orateurs du symposium Inserm-Aviesan (*Medium and long term health of children conceived by Assisted Reproductive Technology*, 25 novembre 2021) et sur les données de la littérature scientifique et médicale internationale.

Les questions posées et les connaissances acquises sur la santé et l'état des enfants nés après AMP étant aussi diverses que nombreuses, le groupe a souhaité limiter sa réflexion à celles relatives à la FIV standard ou à la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), et à leurs compléments (culture et congélation embryonnaire), à l'exclusion des AMP avec dons de gamètes et en s'intéressant uniquement à la santé à moyen et long terme des enfants. En effet, les risques néonataux ont fait l'objet de nombreuses études, le plus souvent concordantes [6]. Ces questions s'inscrivent dans un contexte de pratique de la FIV qui a beaucoup évolué depuis 40 ans ([Annexe 2²](#)).

Résultats

N'ayant ni l'ambition ni les moyens d'être exhaustif et d'analyser l'ensemble des résultats publiés, ce rapport présente ceux qui ont semblé les plus importants et significatifs au groupe de travail. Les différents troubles de santé à moyen et à long terme des enfants ayant fait l'objet

d'études sont aussi présentés dans un tableau avec des références plus complètes en [Annexe 3³](#).

Troubles de la croissance et du métabolisme.

Dès 1989, Barker a formulé l'hypothèse des conséquences vasculaires à long terme d'une altération de la croissance fœtale [7]. De plus, de nombreux travaux suggèrent une association entre la rapidité du rattrapage de la croissance pondérale après la naissance et la survenue à l'âge adulte de troubles métaboliques responsables d'accidents cardiovasculaires et neurologiques [8,9]. Il n'est donc pas étonnant que cette thématique ait été étudiée chez les enfants conçus par FIV.

Croissance

Plusieurs travaux ont comparé la croissance des enfants conçus par FIV à celle de ceux issus de conception naturelle (CN). Une première étude néerlandaise avait trouvé que le poids, la taille et l'index de masse corporelle (IMC) étaient significativement plus faibles à l'âge de 3 mois dans le groupe FIV, par rapport au groupe CN, mais que la vitesse de croissance de rattrapage était plus importante entre 3 mois et 3 ans [10]. Le fait que les différences de croissance disparaissent à la fin de l'adolescence a été confirmé ultérieurement [11,12]. Néanmoins, les troubles cardiovasculaires parfois constatés chez les enfants et les jeunes adultes conçus par FIV peuvent-ils être expliqués par ces caractéristiques de croissance différentes au début de la vie ? Les différences de croissance précoce sont-elles liées aux procédures de FIV ou à des facteurs parentaux ? Leur signification clinique n'est pas très claire.

Dans une étude française longitudinale monocentrique, les paramètres anthropométriques et l'IMC de 3 groupes d'enfants (58 nés après FIV, 60 après ICSI, et 329 après une CN) ont été étudiés jusqu'à l'âge de 5 ans [13]. Après ajustement sur les facteurs de confusion, l'IMC moyen n'était pas significativement différent selon le type de conception.

Métabolisme

La recherche d'un retentissement métabolique s'est généralement basée sur la mesure de divers paramètres comme le tour de taille, l'évaluation du tissu adipeux sous-cutané, la détermination des taux de glucose, insuline, cholestérol, triglycérides, leptine, adiponectine, apolipoprotéine A, et l'estimation d'une résistance à l'insuline [14]. Si des différences significatives mais modestes ont pu être observées entre les enfants nés après FIV et ceux après CN, à l'adolescence le profil métabolique de ces deux groupes est rassurant et ne diffère pas fondamentalement.

Deux études portant sur des populations importantes : une méta-analyse de 19 études incluant 2112 enfants nés par FIV-ICSI et 4096 enfants issus de CN et une vaste étude de cohorte sur la population nordique (incluant 122 429 singletons (enfants uniques) nés après AMP et 7 574 685 singletons nés après CN) ont confirmé ces résultats rassurants [15,16]. En particulier, l'AMP ne s'associait pas à un risque accru de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type 2 après

⁴ Disponible sur la version numérique en ligne de la revue.

² Disponible sur la version numérique en ligne de la revue.

³ Disponible sur la version numérique en ligne de la revue.

ajustement pour les facteurs de confusion, même s'il existait un risque accru d'obésité faible mais significatif. Enfin très récemment, une publication rapportant les résultats de 26 cohortes et étudiant la croissance de 4329 enfants conçus par FIV ou ICSI, a montré que si l'adiposité de ces enfants était plus faible au plus jeune âge, elle était plus élevée chez les jeunes adultes [12].

En conclusion, les résultats concernant la croissance et le métabolisme chez les enfants et adolescents conçus par FIV ou ICSI sont disparates mais plutôt rassurants et un suivi au long cours est indispensable car certaines pathologies ne se révéleront qu'au cours de la vie adulte.

Troubles cardiovasculaires

Depuis les premières publications [17,18] suggérant, chez les enfants nés de FIV, la survenue dès le très jeune âge, d'altérations des fonctions cardiovasculaires : pression artérielle systolique et diastolique plus élevées, hypertension artérielle pulmonaire, fonction endothéliale vasculaire altérée avec augmentation de la rigidité vasculaire et de l'épaisseur carotidienne intima-média, plusieurs études ont soit confirmé [19] ou infirmé [20] cette association, qu'il s'agisse des FIV avec transfert d'embryons frais ou congelés. Certaines études sont en faveur d'un effet de la FIV, d'autres en faveur de l'infertilité parentale.

Une méta-analyse de 19 études [15] concernant des enfants et jeunes adultes nés de FIV/ICSI a confirmé une augmentation mineure mais statistiquement significative de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux groupes CN. S'y associaient des valeurs inférieures de cholestérol LDL, normales de l'IMC mais plus élevées d'insulinémie.

Différents facteurs et mécanismes ont été proposés tel le rôle du stress oxydant (SO) pouvant être responsable de modifications épigénétiques et par la suite de complications cardiovasculaires [21]. Le SO pourrait être induit par les manipulations lors de la FIV/ICSI (culture embryonnaire avec les fluctuations de pH, de température, de concentration d'O² et/ou congélation des embryons) ou être d'origine parentale (infertilité, âge avancé de la mère, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose, anomalies nutritionnelles, obésité, diabète, tabac, alcool, pesticides, drogues récréatives). L'expérimentation sur modèles animaux a permis de conforter les hypothèses sur le rôle de mécanismes épigénétiques [22]. En effet une altération identique des fonctions cardiovasculaires a été montrée dans les modèles FIV chez la souris : dysfonction endothéliale, augmentation de la rigidité vasculaire, augmentation de la pression artérielle systolique associées à des perturbations du métabolisme glucidique [15]. « L'endothelial nitric oxide synthase » (eNOS) joue un rôle majeur dans la régulation de la fonction vasculaire. Chez les souris nées de FIV, une augmentation de méthylation du promoteur du gène eNOS a été observée avec diminution de son expression et de sa concentration plasmatique. Ces anomalies épigénétiques et le phénotype clinique

ont été « réversées » par l'administration d'inhibiteurs des histones déacétylases [23]. La FIV représenterait ainsi un risque parmi d'autres d'entraîner des pathologies retardées dans le cadre du DOHAD (« developmental origins of health and adult disease »).

Il faut souligner les limites des études qui ont été faites chez l'humain : les résultats sont variables et discordants, les effectifs analysés sont en général de petite taille, les populations hétérogènes et insuffisamment décrites, notamment les groupes contrôles. Les données concernant les paramètres de naissance (terme, poids et taille de naissance), les facteurs de santé parentale ainsi que les différents paramètres relatifs à la FIV sont insuffisamment détaillés, voire absents.

En conclusion malgré les divergences entre les études, les enfants et jeunes adultes nés de FIV ou ICSI présentent un risque modéré d'anomalies cardiovasculaires. L'augmentation, même légère, de la pression artérielle chez l'enfant risque d'être potentiellement associée plus tardivement à l'hypertension artérielle et aux maladies cardiovasculaires chez l'adulte [24]. Ceci doit inciter les parents à informer leurs enfants de ce risque et pourrait justifier un suivi précoce préventif avec mesures hygiéno-diététiques adaptées. Compte tenu de la forte augmentation de la pratique de FIV/ICSI et le risque cardiovasculaire qui pourrait être associé, il serait nécessaire d'effectuer des études épidémiologiques, mieux codifiées quant au recueil des données notamment clinico-biologiques sur des effectifs plus importants et d'amplifier la recherche sur les facteurs et les mécanismes en cause.

Troubles liés aux gènes soumis à l'empreinte génomique et modifications épigénétiques

La gamétogenèse et la période précoce postfécondation sont marquées par des modifications épigénétiques majeures et représentent donc des fenêtres critiques de perturbation possible de la mise en place de l'empreinte génomique par des facteurs environnementaux [5] (voir Annexe 4⁴).

Une prévalence anormalement élevée d'enfants conçus par FIV a été notée dans les séries d'enfants présentant un syndrome de croissance excessive tel le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), son miroir clinique qu'est le syndrome de Silver-Russell (SRS) marqué par un retard de croissance intra-utérin, ou le désordre développemental du syndrome d'Angelman (AS). Ces observations ont conduit à suggérer que la FIV pourrait avoir une responsabilité sur les anomalies de l'empreinte [22–25].

Les syndromes BWS et SRS sont associés à des anomalies de méthylation d'ADN (perte de méthylation) au niveau de loci spécifiques (centre d'empreinte *ICR1* et *ICR2*) au niveau de la région chromosomique 11p1.5 où sont localisés de nombreux gènes soumis à l'empreinte, dont *KCNQ10T1*, *IGF2*,

⁴ Disponible sur la version numérique en ligne de la revue.

et l'ARN non codant *H19*. L'AMP interférerait donc avec l'acquisition ou la maintenance des marques de méthylation maternelle (ICR2 dans le BWS) et paternelle (ICR1 dans le SRS) [22,26]. Dans une certaine proportion, d'autres anomalies touchant de nombreux loci (*HMGGA2*, *PLAG 1*, locus *PEG-MEST*, *IGF 2R*, *ZAC 1*, locus *SNRPN*, *DLK1-GTL2*...) ont été décrites chez des enfants BWS et SRS avec une prévalence très supérieure chez ceux nés d'AMP par rapport à ceux issus de CN [27]. Cela montre que les sous-groupes de BWS et SRS avec multiloci anormaux sont préférentiellement, mais pas exclusivement, associés à l'AMP. L'AMP représente donc un facteur environnemental parmi d'autres conduisant à la perte de méthylation de l'ADN. L'atteinte de plusieurs loci dans ces deux syndromes suggère que les troubles de méthylation de l'ADN impliquent un (des) facteur (s) contrôlant en trans l'apposition et/ou le maintien des marques de l'empreinte [27].

Chez les enfants BWS ou SRS conçus par FIV/ICSI la prévalence des anomalies des gènes soumis à l'empreinte parentale varie en fonction des cohortes de patients analysées de 2,9 % à plus de 10 % et sont toutes augmentées par rapport à celle observée dans la population générale du pays considéré [22,26]. À l'inverse, dans le registre national français des naissances, comprenant plus de 3 millions d'enfants, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de risque de BWS ou SRS chez ceux nés de FIV. Il a été trouvé en revanche une augmentation du risque de diabète néonatal transitoire chez des enfants nés après transfert d'embryons congelés, ou de mère porteuse d'endométriose [28]. Il est possible que la discordance de résultats avec les autres cohortes internationales de patients provienne du fait que les registres nationaux n'ont sûrement pas à disposition les données exhaustives et ultérieures pour ces diagnostics qui sont souvent retardés et à expression minime ou dissociée. De plus, le registre national français ne dispose pas des données génétiques comme dans les cohortes.

Une analyse longitudinale du profil de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome dans le sang total néonatal (149 AMP et 58 conçus naturellement) et entre 22 et 35 ans (158 AMP et 75 conçus naturellement) a été effectuée dans une cohorte d'individus conçus par AMP (stimulation ovarienne et GIFT, FIV suivie ou non de congélation embryonnaire) et comparée à des individus conçus naturellement. Les variations épigénétiques liées à l'AMP (2340 sondes méthylées différenciellement sur les 724 897 testées) étaient limitées à la naissance et sans impact sur le développement et la santé. Possiblement associées en partie à la stimulation ovarienne ou à l'infertilité, elles étaient largement atténuées à l'âge adulte [29].

Dans les études épigénétiques, réalisées dans le contexte FIV, sont discutées les causes de ces anomalies [22], mais il est difficile de faire la part entre :

- la responsabilité des procédures de l'AMP (stimulation ovarienne, FIV associée ou pas à l'ICSI, milieu de culture, temps de culture, transfert d'embryon frais ou congelés) [30] ;
- les facteurs parentaux : infertilité, âge maternel, état de santé périconceptionnel (obésité, nutrition, prise de toxique...) ou ;

- l'influence de conditions environnementales sur la reprogrammation épigénétique des gamètes et de l'embryon (métabolites des phtalates, troubles nutritionnels) [31].

En conclusion : Malgré des discordances entre les résultats des publications, il existe un consensus. La plupart des études mettent en évidence une prévalence peu augmentée d'anomalies épigénétiques et/ou d'empreinte génomique chez les enfants nés de FIV par rapport aux enfants nés de conception naturelle.

Il est actuellement difficile de pouvoir trancher vis à vis de la responsabilité des facteurs causant ces anomalies entre procédures de l'AMP, infertilité parentale ou leur état de santé, tant les études sont réalisées le plus souvent sur de petites séries avec des informations manquantes notamment sur les données parentales ou sur le détail de techniques utilisées.

Des études épidémiologiques à plus large échelle sont nécessaires compte tenu de la rareté de ces pathologies.

Cancers pédiatriques

L'analyse des données de la littérature, afin de déterminer si la FIV pouvait être responsable de l'apparition de cancers chez l'enfant, a permis d'identifier 13 publications en 2019 [32]. Seules trois d'entre elles menées en Suède, en Israël et à Taiwan ont trouvé une augmentation significative mais modérée de l'incidence de cancers pédiatriques après FIV avec un risque relatif de 1,42, 1,96 et 1,58 respectivement. Elles portaient sur des effectifs peu importants. En revanche les trois études qui avaient été faites sur plus de 100 000 enfants au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Scandinavie, n'ont pas trouvé de différence du taux de cancer chez les enfants conçus par FIV par rapport à ceux conçus naturellement. Cependant l'étude américaine a mis en évidence que les enfants conçus par FIV qui souffraient d'une pathologie néonatale grave, avaient un risque significativement plus élevé de développer un cancer [33]. Récemment, trois études ont mis en évidence un risque plus élevé de cancers chez les enfants nés après un transfert d'embryons congelés (risque relatif entre 1,8 et 3,45) [34–36].

En général, le type de cancer dont sont atteints les enfants est identique qu'ils aient été conçus par FIV ou non, les leucémies et les tumeurs du système nerveux central étant les plus fréquentes et généralement observées avec la même incidence dans les deux populations. Néanmoins une fréquence plus élevée de certains types de cancers a été rapportée occasionnellement quand les enfants étaient nés à la suite d'une FIV. Il s'agissait d'hépatoblastomes, de rhabdomyosarcomes, de tumeurs du système nerveux central ou du système nerveux sympathique [35], d'épithéliomes [34], de leucémies [34,35,37] et de mélanomes [34,37]. Cependant les types de cancers concernés n'étaient pas toujours les mêmes dans les différentes publications et le plus souvent les différences n'ont pas été confirmées.

En France, une vaste étude épidémiologique vient d'être réalisée par des chercheuses d'Epi-Phare. Basée sur les données du Système national des données de santé (SNDS), elle a mesuré les survenues de cancers dans une cohorte constituée de plus de 100 000 enfants conçus par FIV suivie d'un transfert d'embryons non congelés et de près de 40 000 enfants issus d'un transfert d'embryons congelés. Les résultats sont en cours d'analyse.

En conclusion : l'ensemble des résultats des études menées jusqu'à présent suggère qu'il n'y a probablement pas de lien entre la survenue d'un cancer chez l'enfant et le fait qu'il ait été conçu par FIV. Pour en être sûr, il convient néanmoins de poursuivre les recherches dans le domaine, notamment chez les enfants plus âgés et ceux qui sont issus d'un transfert d'embryons congelés.

Troubles du neurodéveloppement et du comportement

Le terme « troubles du neurodéveloppement » (TND) regroupe différentes manifestations : troubles moteurs, déficits intellectuels, troubles du spectre de l'autisme (TSA), de l'apprentissage, de la communication, hyperactivité et déficit d'attention (TDAH), troubles obsessionnels compulsifs, troubles des comportements et des conduites, anxiété. Leur repérage précoce est indispensable afin de concourir à un développement sensorimoteur et socioémotionnel optimal.

Trois études, dont une méta-analyse, incluant entre 1 et 8 millions d'enfants et adolescents, nés par CN ou par FIV, ont rapporté pour l'une, une absence de lien entre naissance après AMP et la survenue de TSA [38], et pour les 2 autres une augmentation de TSA après conception par AMP, notamment après ICSI [39,40]. Cependant les auteurs tempéraient leurs conclusions pour différentes raisons méthodologiques.

De même, si une augmentation du risque de déficience cognitive sévère est observée après FIV/ICSI, c'est par le biais de grossesses multiples ou en cas de prématurité [41]. Cependant, dans une autre étude, en cas de prématurité, le risque de déficience neurodéveloppementale et de score cognitif abaissé a été retrouvé plus faible après FIV qu'après CN [42] alors qu'une telle différence n'est pas observée dans la cohorte française EPIPAGE 2 [43].

La cohorte britannique Millennium suit longitudinalement depuis la naissance 10 233 enfants nés entre 2000 et 2002, dont 320 conçus après AMP [44]. À l'âge de 14 ans, la qualité de la relation parents-enfant n'était pas différente selon que la conception fut naturelle ou obtenue par AMP, si ce n'est que les mères du groupe AMP se percevaient comme plus proches de leur enfant que celles du groupe CN. Dans cette même cohorte, la survenue de troubles cognitifs a été globalement comparée dans un échantillon différent de 396 enfants conçus après AMP et dans un groupe d'enfants conçus naturellement, tout en prenant en compte le poids de naissance [45]. Aucune différence n'a été retrouvée après ajustement sur les caractéristiques parentales.

Les milieux de culture dans lesquels se développent les embryons avant leur transfert dans l'utérus jouent-ils un rôle dans l'apparition de TND chez les enfants ? Une étude française a évalué le profil développemental de 55 singletons (24 conçus avec le milieu SSM d'Irvine Scientific et 31 avec le GM de LifeGlobal) à l'âge de 5 ans en utilisant le « Child Development Inventory », constitué de 270 items explorant 8 domaines, qui a permis de codifier un âge de développement pour chaque domaine et un score général de développement. L'âge de développement était significativement plus élevé dans le groupe GM ($p=0,02$) pour 7 des 8 domaines, y compris après ajustement. De même, le score global de développement était plus élevé avec le milieu GM ($p=0,003$). Le nombre d'enfants présentant un problème dans au moins l'un des domaines était plus faible dans le groupe GM (8/31) que dans le groupe SSM (16/24, $p=0,002$). Les auteurs ont évoqué l'hypothèse de la responsabilité de modifications épigénétiques [46]. Le même type d'étude a été menée au Pays-Bas comparant les résultats scolaires à l'âge de 9 ans de 70 enfants qui avaient été conçus par FIV avec utilisation du milieu GI V3 de Vitrolife et de 49 enfants pour lesquels le milieu K-SCIM de Cook avait été utilisé. L'évaluation portait notamment sur le langage (vocabulaire, orthographe), les mathématiques et la lecture. Aucune différence n'a été retrouvée dans chaque domaine cognitif exploré et, comparés aux enfants de la population hollandaise générale, ceux du groupe FIV avaient un niveau d'éducation supérieur [47].

En conclusion. La conception par FIV ou ICSI ne semble pas avoir d'effet délétère sur le neurodéveloppement des enfants. Certains des troubles décrits sont plutôt associés aux grossesses multiples et à la prématurité. Cependant, d'autres recherches de haute qualité méthodologique devraient être entreprises chez les enfants au-delà de l'âge préscolaire pour détecter d'éventuels TND apparaissant plus tardivement. D'autre part, le contexte sociofamilial doit être clairement pris en compte dans ce type d'études.

Altérations de la fertilité

Si les grossesses et les accouchements de Louise Brown et d'Amandine ont été relatés dans les médias, montrant que l'on pouvait procréer naturellement sans problème quand on avait été conçue par FIV, aucune étude scientifique ou médicale ne semble avoir été menée jusqu'à présent sur la fertilité des jeunes adultes.

Que ce soit chez les filles ou chez les garçons, la maturation pubertaire se déroule au même âge et de manière similaire à celle des enfants conçus naturellement [48]. Chez les jeunes adultes, les taux des hormones hypophysaires et gonadiques ne sont pas différents de ceux des jeunes conçus naturellement.

Une équipe belge a trouvé que la proportion des jeunes hommes conçus par ICSI présentant des altérations spermatiques était nettement plus importante que chez ceux conçus naturellement. Par exemple, 38 % des jeunes

hommes conçus par ICSI avaient un nombre de spermatozoïdes inférieur à la norme de l'OMS contre 13 % dans le groupe contrôle [49]. Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où l'ICSI est pratiquée majoritairement quand le futur père a des altérations spermatiques qui pourraient être transmises à l'enfant si elles ont une cause génétique. Des modifications chromosomiques, notamment les aneuploïdies des chromosomes sexuels comme celle observée dans le syndrome de Klinefelter, des microdélétions du chromosome Y et des mutations géniques autosomiques peuvent être responsables de déficits souvent majeurs de la spermatogenèse qui empêchent les hommes concernés de procréer naturellement. Quand des spermatozoïdes peuvent être recueillis dans le sperme ou dans les testicules, une ICSI peut être réalisée et conduire à la naissance d'enfants. Si ce sont des garçons, ils pourraient être porteurs des caractéristiques génétiques de leurs pères et être eux-mêmes stériles plus tard.

De nombreux enfants sont nés quand les spermatozoïdes de leur père, atteint d'un syndrome de Klinefelter, ont été utilisés pour faire une ICSI [50]. Dans la plupart des cas, le caryotype des garçons était normal. L'hypothèse avancée est que seules les cellules germinales euploïdes peuvent accomplir une spermatogenèse complète. Cependant trois études ayant analysé le contenu chromosomique des embryons avant l'implantation ont trouvé des taux élevés d'anomalies des gonosomes (12 à 33 %) et des autosomes (15 à 17 %). C'est ce qui a conduit à recommander la pratique d'un diagnostic préimplantatoire ou d'un diagnostic prénatal dans ces circonstances [50]. En revanche quand la cause de la stérilité est une microdélétion du chromosome Y, tous les fils conçus par ICSI sont porteurs de la même microdélétion du chromosome Y que leur père et parfois même plus étendue [51], ils seront donc stériles comme leurs pères. Il est possible qu'il en soit de même pour un certain nombre de stérilités masculines dues à une altération génique autosomique, qu'elle soit connue ou méconnue actuellement.

En conclusion, s'il est encore trop tôt pour apprécier précisément les conséquences de l'AMP sur la fertilité de jeunes adultes, on peut faire l'hypothèse que les cas d'altération de la fertilité seront possibles chez les garçons conçus par une ICSI réalisée pour résoudre le problème de stérilité de leur père. En favorisant la diffusion aux générations suivantes de caractères génétiques qui ne se transmettaient pas naturellement, on pourrait dire que l'AMP, si elle n'est pas elle-même la cause du trouble de santé de l'enfant, fait preuve en l'occurrence de dysgénisme.

Autres problèmes de santé

L'asthme et les autres pathologies atopiques, comme l'eczéma, étant parmi les affections les plus habituelles chez l'enfant, de nombreuses études ont cherché à savoir si elles étaient plus fréquentes chez les enfants conçus par FIV ou ICSI. Récemment, une équipe australienne a ana-

lysé les résultats de 26 articles publiés sur le sujet [52]. Dix d'entre eux rapportaient une augmentation significative de manifestations asthmatiques chez les enfants conçus par FIV par rapport à ceux conçus naturellement avec un *odds ratio* ajusté (aOR) se situant entre 1,20 et 2,38. Pour les autres articles, aucune différence significative n'a été observée (aOR 0,70–1,27). Quand l'analyse était limitée aux 14 études ayant été faites avec les meilleurs standards de qualité, l'augmentation du risque relatif restait significative quoique modérée (RR 1,28 [1,08–1,51]). La responsabilité de facteurs épigénétiques a été évoquée dans ce contexte, d'autant plus que des modifications de la méthylation d'îlots CpGs de gènes associés à l'asthme ont été observées chez des enfants atteints de cette maladie. La responsabilité de facteurs parentaux ne peut pas non plus être écartée soit parce que les parents asthmatiques sont plus souvent infertiles et recourent plus fréquemment à la FIV [53] (observation méritant d'être confirmée), soit parce que les parents sont beaucoup plus attentifs à la santé de leurs enfants quand ils ont été conçus par FIV, ce qui conduit à faire plus souvent le diagnostic de cette pathologie chez ces derniers.

En 2009, une étude grecque avait trouvé une augmentation de la TSH suggérant un hypothyroïdisme primaire infraclinique chez des enfants conçus par FIV. Cette observation n'a pas été confirmée dans une étude australienne récente faite chez des adolescents et de jeunes adultes [54].

Les troubles de la vision et de l'audition ne semblent pas être plus fréquents chez les enfants conçus par FIV mais très peu d'études ont été faites dans le domaine comme l'a montré une revue récente sur les perturbations de la vision [55].

Commentaires et conclusions

Les études sur la santé des enfants nés à l'issue d'une AMP, et plus spécifiquement d'une FIV ou d'une ICSI, sont nombreuses et variées. Les plus pertinentes sur le plan des effectifs, de l'âge (y compris le plus avancé) des personnes issues de FIV ou d'ICSI, de la rigueur méthodologique et de la prise en compte de facteurs de confusion comme ceux liés à la santé des parents, ont été menées dans les pays nordiques, en Australie, en Belgique et au Royaume-Uni. Leurs résultats sont plutôt rassurants. En effet, même si les enfants qui ont été conçus par FIV peuvent être atteints de troubles de la santé et de pathologies les plus diverses, sans que l'une domine particulièrement, leur incidence est relativement modérée et quand la différence est significative, elle n'est pas beaucoup plus importante que chez les enfants conçus naturellement. De plus, on ne peut ignorer que l'augmentation modérée et peu homogène de l'incidence de certains troubles chez les enfants peut être en partie attribuée à un biais cognitif de surinvestigation difficile à mesurer.

Les résultats publiés ne sont pas tous concordants. Cela peut être en partie dû à des variations méthodologiques. Les effectifs étudiés sont très variables, souvent avec un nombre faible de sujets. Les dates de naissance des enfants peuvent correspondre à des périodes où les procédures de FIV et les pratiques étaient différentes. Les groupes contrôles ne sont pas toujours pertinents. Les résultats peuvent varier en

fonction des catégories d'âge et les perturbations observées à un âge donné peuvent disparaître à un âge plus avancé. Le diagnostic des pathologies peut être en partie la conséquence d'une plus grande attention portée par les parents au développement et à la santé de leurs enfants que dans la population générale. Enfin les données concernant les procédures de FIV utilisées ainsi que les phénotypes cliniques et biologiques des parents sont insuffisamment détaillées.

En France, plusieurs études ont été entreprises, soit dans le cadre de cohortes qui ont été établies pour d'autres raisons comme la cohorte Elfe, soit par croisement de différentes bases de données comme ce fut le cas pour les cancers pédiatriques. Généralement, leurs résultats ne sont pas différents de ceux trouvés dans d'autres pays. Pour l'avenir, il serait souhaitable de pouvoir améliorer les possibilités de croisement des bases de données de différentes sources (ABM, SNDS, CNAM, registres de patients...) comme cela est fait avec une très grande efficacité dans d'autres pays ou régions du monde.

En conclusion s'il y a un risque que les enfants conçus par FIV soient plus souvent malades que les autres, il est probablement modéré. Cependant les études comparatives faites sur des populations mieux caractérisées doivent être poursuivies, notamment à des âges plus avancés de la vie.

Les altérations observées sont-elles imputables à la FIV ou à des facteurs parentaux ? Un certain nombre d'études faites chez les couples infertiles suggèrent que ceux-ci sont plus à risques d'avoir des enfants présentant des altérations de santé, qu'il s'agisse de troubles métaboliques, pulmonaires, cardiovasculaires ou autres, pouvant être transmis à leurs enfants. D'autres facteurs environnementaux agissant pendant la période périconceptionnelle sont aussi parfois évoqués. Les responsabilités respectives de ces différents facteurs ne sont pas faciles à mettre en évidence surtout dans des études rétrospectives. Différentes pistes ont été explorées pour résoudre ce dilemme, notamment en comparant le développement d'enfants au sein de fratries où certains d'entre eux ont été conçus par FIV et d'autres naturellement. Ce type d'étude n'a pas été entrepris en France mais serait possible dans la mesure où le registre mis en œuvre par l'ABM permet de savoir si les enfants conçus par FIV ont des frères ou des sœurs qui ont été conçus naturellement. En revanche ce registre contient trop peu d'informations sur les problèmes de santé pouvant exister chez les parents, susceptibles d'être transférés à leurs enfants, par voie génétique ou épigénétique, et pouvant être totalement ou en partie responsables des troubles observés chez leurs enfants. Seule certitude, les enfants nés à la suite d'une ICSI faite pour un homme dont l'infertilité est d'origine génétique, notamment les microdélétions du chromosome Y ou les déficits de spermatogenèse dus à une altération monogénique, ont une forte probabilité d'être stérile comme leur père.

Si un lien était établi chez des individus nés de FIV entre ce mode de conception et les troubles ultérieurs de santé, il serait important de déterminer quelles sont les procédures les plus à risque. La méthode de fécondation elle-même ne

semble pas être en cause, la plupart des études ne trouvant pas de différence entre la FIV standard et l'ICSI. En revanche les traitements hormonaux utilisés pour obtenir le nombre d'ovocytes désirés pour la FIV, les conditions de la culture embryonnaire et la congélation des embryons sont plus souvent suspectés d'être à l'origine des troubles observés. Les risques de stress auxquels un embryon peut être exposé *in vitro*, avant son transfert dans l'utérus, sont nombreux [56]. Ils sont susceptibles d'avoir des effets à long terme. Plusieurs études ont cherché à évaluer l'impact éventuel du milieu de culture embryonnaire sur la croissance fœtale et au cours de l'enfance mais leurs résultats sont discordants. Néanmoins, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, la période périconceptionnelle est marquée par une série d'événements épigénétiques touchant les gamètes et les embryons, dont la dérégulation peut entraîner des perturbations du développement à court terme et avoir des conséquences à plus long terme après la naissance. Il serait donc nécessaire que les procédures utilisées soient précisément documentées, ce qui est rarement le cas dans les études publiées.

En France, si les traitements de stimulation ovarienne utilisés sont précisément documentés dans le registre de l'ABM, il n'en est pas de même des conditions dans lesquelles sont cultivés les embryons. Il serait pourtant très souhaitable de préciser les paramètres physiques de la culture (type d'incubateur, température, saturation en oxygène, volume du milieu, suivi par vidéomicroscopie, etc.) ainsi que biochimiques (pH et composition des milieux de culture) et aussi la durée de la culture avant le transfert des embryons dans l'utérus. Le registre de l'ABM ne permet pas non plus de connaître la technique de congélation qui a été utilisée pour conserver les embryons.

Enfin, si les perturbations de régulations épigénétiques sont le plus souvent évoqués, il y a peu d'arguments biocliniques ou expérimentaux décrivant les mécanismes impliqués dans la survenue des altérations observées. Des recherches sur des modèles animaux mais aussi dans l'espèce humaine seraient donc nécessaires.

Le fait que beaucoup d'incertitudes demeurent, ne devrait pas empêcher qu'une information claire, objective et la plus précise possible, soit donnée aux personnes souhaitant devenir parents en ayant recours à une FIV. Ceux-ci devraient être notamment encouragés à informer eux-mêmes leurs enfants de leur mode de conception afin que puissent être prises les mesures les plus appropriées possible en cas d'apparition de troubles de santé chez eux et afin que ces enfants puissent participer aux études les concernant, y compris quand ils auront atteint l'âge adulte.

Recommandations

- accroître, y compris à un âge avancé, le suivi des enfants et des adultes qui sont nés grâce à une fécondation *in vitro* et le considérer comme une priorité de santé publique ;
- améliorer les connaissances dans le domaine par des études épidémiologiques exploitant notamment les pos-

sibilités de croisement des bases de données existantes : système national des données de santé (SNDS), caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), Agence de la biomédecine (ABM), registres de patients... ;

- développer intensément des projets de recherches cliniques et fondamentales spécifiques, ces dernières pouvant être menées sur des modèles animaux mais aussi sur des embryons humains donnés à la science. Ce type de recherches mériterait d'être plus soutenu qu'il ne l'est actuellement en France ;
- accorder les moyens nécessaires à l'ABM pour qu'elle puisse accomplir la mission, qui lui a été confiée dès sa création en 2004, d'évaluer « les conséquences éventuelles de l'AMP sur la santé des enfants qui en sont issus » (CSP Art. L. 1418-1) ;
- faire évoluer rapidement les données recueillies par l'ABM pour établir le registre des tentatives de FIV qu'elle a mis en place afin de mieux préciser :
 - les antécédents médicaux des personnes ayant recours à la FIV susceptibles de retentir sur la santé des enfants,
 - les conditions de culture des embryons et notamment la composition des milieux,
 - les techniques utilisées pour la cryoconservation des gamètes et des embryons ;
- informer, de manière aussi claire, objective et précise que possible, les personnes ayant recours à la FIV que ce soit sur l'absence de risque authentifié mais aussi sur les conséquences et les risques potentiels de cette méthode pour la santé à moyen et à long terme des enfants qui naîtront. Cette information, préalable au consentement, doit tenir compte des facteurs parentaux pouvant jouer un rôle sur la santé des enfants quand ils sont connus et être modulée selon les procédures d'AMP qui sont proposées. Elle doit aussi sensibiliser les futurs parents sur l'importance d'informer leurs enfants de leur mode de conception pour qu'ils puissent bénéficier du suivi médical personnalisé le mieux adapté à leur situation quand nécessaire et participer aux études menées dans le domaine.

Déclaration de liens d'intérêts

Yves Le Bouc et Nathalie Rives sont membres du groupe de travail « Suivi de la santé des femmes et des enfants en AMP » de l'Agence de biomédecine, les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexes 1–4. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.04.015>.

Références

[1] European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns

C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2022;(3):hoac022.

- [2] Agence de la Biomédecine. Principaux chiffres de l'activité d'AMP; 2020 [En ligne] Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite-damp> (consulté le 21/03/2023).
- [3] Laplane R, David G. Rapport au nom d'un groupe de travail Assistance médicale à la procréation, problèmes médicaux actuels. *Bull Acad Natl Med* 1996;180(2):397–417.
- [4] Jouannet P. La procréation médicalisée en France, état des lieux et perspectives. *Bull Acad Natl Med* 2008;192(1):117–32.
- [5] Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001;2(1):21–32.
- [6] Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(4):330–53.
- [7] Barker DJ, Osmond CJ, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989;298(6673):564–7.
- [8] Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol* 2010;34(3):207–10.
- [9] Ong YY, Sadananthan SA, Aris IM, Tint MT, Yuan WL, Huang JY, et al. Mismatch between poor fetal growth and rapid postnatal weight gain in the first 2 years of life is associated with higher blood pressure and insulin resistance without increased adiposity in childhood: the GUSTO cohort study. *Int J Epidemiol* 2020;49(5):1591–603.
- [10] Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Prein J, et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009;24(11):2788–95.
- [11] Magnus MC, Wilcow AJ, Faduma EA, et al. Growth in children conceived by ART. *Hum Reprod* 2021;36(4):1074–82.
- [12] Elhakeem A, Taylor AE, Inskip HA, Huang J, Tafflet M, Vinther JL, et al. Association of ART with offspring growth and adiposity from infancy to early adulthood. *JAMA Network Open* 2022;5:e2222106, 10.1001/jamanetworkopen.2022.22106.
- [13] Meddeb L, Pauly V, Boyer P, Montjean D, Devictor B, Curel L, et al. Longitudinal growth of French singleton children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Body mass index up to 5 years of age. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2017;65(3):197–208.
- [14] Belva F, De Shepper J, Roelants M, Tournaye H, Bonduelle M, Provyn S. Body fat content, fat distribution and adipocytokine production and their correlation with fertility markers in adult men and women conceived by ICSI. *Clin Endocrinol* 2018;88(6):985–92.
- [15] Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107(3):622–31.
- [16] Norrman E, Petzold M, Gissler M, Spangmose AL, Opdahl S, Henningsen AK, et al. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2021;18(9):e1003723.
- [17] Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1682–8.

- [18] Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012;125(15):1890–6.
- [19] Zandstra H, van Montfoort APA, Dumoulin JCM, Zimmermann LJI, Touwslager RNM. Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children. *Hum Reprod Open* 2020;2020(1), hoz037.
- [20] Mizrak I, Asserhøj LL, Lund MAV, Kielstrup LR, Greisen G, Clausen TD, et al. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer. *Hum Reprod* 2022;37(3):600–11.
- [21] Yang H, Kuhn C, Kolben T, Ma Z, Lin P, Mahner S, et al. Early life oxidative stress and long-lasting cardiovascular effects on offspring conceived by assisted reproductive technologies: a review. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5175.
- [22] Grafodatskaya D, Cytrynbaum C, Weksberg R. The health risks of ART. *EMBO Rep* 2013;14(2):129–35.
- [23] Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF, Fuster DG, Anderegg M, Somm E, et al. Mice generated by in vitro fertilization exhibit vascular dysfunction and shortened life span. *J Clin Invest* 2013;123(12):5052–60.
- [24] Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171–80.
- [25] Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(6):517–22.
- [26] Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1338–41.
- [27] Rossignol S, Steunou V, Chalas C, Kerjean A, Rigolet M, Viegas-Pequignot E, et al. The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region. *J Med Genet* 2006;43(12):902–7.
- [28] Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Reproductive technologies, female infertility, and the risk of imprinting-related disorders. *Clin Epigenet* 2020;12(1):191.
- [29] Novakovic B, Lewis S, Halliday J, Kennedy J, Burgner DP, Czajko A, et al. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood. *Nat Commun* 2019;10(1):3922.
- [30] Song S, Ghosh J, Mainigi M, Turan N, Weirnerman R, Truongcao M, et al. DNA methylation differences between in-vitro and in-vivo conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenet* 2015;7(1):41.
- [31] Kitamura A, Miyauchi N, Hamada H, Hiura H, Chiba H, Okae H, et al. Epigenetic alterations in sperm associated with male infertility. *Congenit Anom* 2015;55(3):133–44.
- [32] Gilboa D, Koren G, Barer Y, Katz R, Rotem R, Lunenfeld E, et al. Assisted reproductive technology and the risk of pediatric cancer: a population-based study and a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2019;63:101613.
- [33] Luke B, Brown MB, Wantman E, Schymura MJ, Browne ML, Fisher SC, et al. The risks of birth defects and childhood cancer with conception by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2022;37(11):2672–89.
- [34] Sargisian N, Lannering B, Petzold M, Opdahl S, Gissler M, Pinborg A, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: a cohort study. *PLoS Med* 2022;19(9):e1004078.
- [35] Hargreave M, Jensen A, Hansen MK, Dehlendorff C, Winther JF, Schmiegelow K, et al. Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA* 2019;322(22):2203–10.
- [36] Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2019;34(4):740–50.
- [37] Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M, et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(6):930–6.
- [38] Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, Schieve LA, Jamieson DJ, Rice C, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California 1997-2007. *Am J Public Health* 2015;105(5):963–71.
- [39] Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:46207.
- [40] Lo H, Weng SF, Tsai EM. Neurodevelopmental disorders in offspring conceived via IVF vs ICSI. *JAMA Network Open* 2022;5:e2248141.
- [41] Middelburg KJ, Heinemann MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuro-motor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI; a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):219–31.
- [42] Roychoudhury S, Lodha A, Synnes A, Mehrem AA, Canning R, Banihani R, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants conceived by assisted reproductive technology. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3), 276. E1-276.e9.
- [43] Verhaeghe C, Marchand-Martin L, Kaminski M, Gascoin G, Foix-L'Heliass L, Ancel PY, et al. Neurodevelopment at 5 years of age for preterm born children according to mode of conception: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(4), 606.e1-606.e21.
- [44] Goisis A, Palma M. Medically assisted reproduction and parent-child relationships during adolescence: evidence from the UK Millennium cohort study. *Hum Reprod* 2021;36(3):702–11.
- [45] Cozzani M, Aradhya S, Goisis A. The cognitive development from childhood to adolescence of low birth weight children born after medically assisted reproduction - a UK longitudinal study. *Int J Epidemiol* 2021;50(5):1514–23.
- [46] Bouillon C, Léandri R, Desch L, Ernst A, Bruno C, Cerf C, et al. Does embryo culture medium influence the health and development of children born after IVF? *PlosOne* 2016;11(3):e0150857.
- [47] Zandstra H, Slits LMJ, Van Kuijk SML, van Golde RJT, Evers JLM, Dumoulin JCM, et al. No effect of IVF culture medium on cognitive development of 9-year old children. *Hum Reprod Open* 2018;(4):hoy018.
- [48] Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, Ludwig AK, Katalinic A, Kixmüller D, et al. Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Hum Reprod* 2020;35(4):968–76.
- [49] Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsen D, Van Steirteghem A, Verheyen G, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016;31(12):2811–20.
- [50] Krausz C, Cioppi F. Genetic factors of non-obstructive azoospermia: consequences on patients' and offspring health. *J Clin Med* 2021;10(17):4009.
- [51] Golin AP, Yuen W, Flannigan R. The effects of Y chromosome microdeletions on in vitro fertilization outcomes, health abnormalities in offspring and recurrent pregnancy loss. *Transl Androl Urol* 2021;10(3):1457–66.
- [52] Wijs LA, Fusco MR, Doherty DA, Keelan JA, Hart RJ. Asthma and allergies in offspring conceived by ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022;28(1):132–48.
- [53] Bláfóss J, Vejen Hansen A, Malchau Lauesgaard SS, Ali Z, Suppli Ulrik C. Female asthma and atopy - impact on fertility: a systematic review. *J Asthma Allergy* 2019;12:205–11.

- [54] Wijs LA, Doherty DA, Keelan JA, Panicker V, Burton P, Yovich JL, et al. Offspring conceived through ART have normal thyroid function in adolescence and as young adults. *Hum Reprod* 2022;37(7):1572–80.
- [55] Bănică AM, Popescu SD, Vlădăreanu S. Eye anomalies in children born through ART. *Rom J Ophthalmol* 2021;65(4):310–4.
- [56] Wale PR, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2016;22(1):2–22.