

ANNEXE 1 : Personnalités auditionnées

Catherine Barthélemy, Académie nationale de médecine

Florence Belva, Pédiatre, Center for Medical Genetics, Université Ziekenhuis Bruxelles, Belgique

Marie Aline Charles, Médecin épidémiologiste et directrice de recherche à l'Inserm au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Villejuif, Directrice UMS Ined-Inserm-EFS - Etude Elfe

Emmanuelle Cortot-Boucher, Directrice générale, Agence de BioMédecine

Rosemary Dray-Spira, Médecin épidémiologiste, Directrice de recherche Inserm, Directrice adjointe d'EPI-PHARE

Sylvie Epelboin, Unité d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) - Service de gynécologie - Hôpital Bichat - Claude-Bernard Paris

Patricia Fauque, Professeur de Biologie de la Reproduction, CHU de Dijon

Philippe Jonveaux, Directeur de la Procréation, de l'embryologie et de la génétique Humaine (PEGH), Agence de la BioMédecine

Pierre Jouannet, Académie nationale de médecine

Yves Le Bouc, Académie nationale de médecine

Frédérique Lesaulnier, Juriste, Déléguée à la Protection des Données à l'Institut du Cerveau et de la Moelle, Hôpital La Pitié, Paris

Catherine Patrat, Professeur de Biologie de la Reproduction, Hôpital Cochin-Port Royal, Paris

Virginie Rio, collectif BAMP, représentante de l'association de parents et futurs parents

Paula Rios, Médecin épidémiologiste, EPI-PHARE

Claudio Sartori, Professeur de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

ANNEXE 2 : Contexte

Louise Brown, premier enfant conçu par FIV, est née en 1978 au Royaume Uni. Amandine, conçue dans les mêmes circonstances est née 4 ans plus tard en France. Les enfants les plus âgés atteignent donc maintenant la quarantaine. Mise en œuvre à l'initiative de quelques équipes médicales au début, la FIV a connu un développement très important dans les années 1980 dans le monde entier pour aider les couples infertiles à devenir parents. Il est difficile de connaître précisément le nombre d'enfants nés grâce à cette méthode mais on estime qu'ils sont aujourd'hui près de 10 millions.

En Europe, l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) publie, depuis 1997, un bilan annuel d'activité. Sa dernière publication rapporte les résultats de 1422 centres situés dans 40 pays européens ayant réalisé 1 007 598 cycles de traitements en 2018 qui ont conduit à la naissance de 215 610 enfants [1]. Au total, les bilans d'activité d'AMP de l'ESHRE font état de 2 275 585 enfants conçus par FIV nés en Europe de 1997 à 2018.

En France, une centaine de centres sont autorisés à pratiquer la FIV. Toutes les données concernant les traitements pratiqués et leurs résultats sont enregistrés par l'ABM qui publie chaque année un rapport annuel d'activité. Les dernières données rapportant l'activité de 2020 ne peuvent être prises comme référence car cette année-là, l'activité d'AMP a diminué de 22 % du fait de l'épidémie du COVID-19. En 2019, 21 275 enfants sont nés suite à une FIV (tableau 1), soit 2.8 % des enfants nés en France cette année-là. Les rapports d'activité de l'ABM précisent dans quelles circonstances ces enfants ont été conçus. Ainsi 47 % des enfants nés résultaient d'un transfert d'embryons congelés et, que les transferts aient été faits avec des embryons congelés ou non, 96.3 % des enfants avaient été conçus avec les gamètes des futurs parents (Tableau 1).

	Intra conjugal			Spz donneur	Don d'ovocyte	Accueil d'embryons
	FIV	ICSI	TEC	FIV/ICSI/TEC	FIV/ICSI/TEC	TEC
Nbre de tentatives	20 787	40 706	44 197	1 817	2 100	151
Grossesses %*	22.5	23.2	25.3	21.7	22.5	29.1
Accouchements %*	19.3	19.9	21.2	20.0	18.7	24.5
Acc multiples %	8.3	9.3	5.5	6.9	7.4	8.3
Nbre enfants	3 490	7 292	9 701	346	409	37

Tableau 1 : Résultats des tentatives de FIV/ICSI/TEC en France en 2019 (Données ABM <https://rams.agence-biomedecine.fr/>). FIV : fécondation *in vitro* suivie d'un transfert immédiat d'embryons non congelés, ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection suivie d'un transfert immédiat d'embryons non congelés, TEC : transfert d'embryons congelés, spz : spermatozoïde, Acc : accouchement.

*À l'exclusion des tentatives suivies par la congélation de la totalité des embryons dans les cas de FIV

Un cycle de traitement par FIV implique un enchaînement coordonné et très précis d'actes réalisés par des cliniciens et des biologistes. Le gynécologue prend en charge la femme et réalise une stimulation hormonale afin d'obtenir plusieurs ovocytes matures qui sont prélevés par voie chirurgicale. Les ovocytes (10 en moyenne) sont transmis au laboratoire et placés dans un milieu de culture. Le biologiste a par ailleurs préparé les spermatozoïdes pour la fécondation. Les embryons obtenus sont cultivés plusieurs jours au laboratoire avant d'être transférés dans l'utérus par le gynécologue ou sont congelés pour un éventuel transfert ultérieur.

Si la séquence des évènements est restée la même depuis 1978, des évolutions techniques et cliniques ont considérablement modifié les pratiques. Dès les premières années des protocoles standardisés de stimulation hormonale et de monitoring de la croissance folliculaire ont été mis en œuvre pour obtenir un nombre suffisant d'ovocytes tout en évitant les hyperstimulations ovariennes responsables de complications plus ou moins graves. La possibilité de congeler efficacement gamètes et embryons est maintenant très largement utilisée. Enfin, la mise au point en 1992 de l'ICSI qui permet d'obtenir des embryons viables en introduisant par micromanipulation un spermatozoïde dans un ovocyte a pris une place très importante dans le domaine. En effet, cette technique a permis de résoudre les cas d'infertilité quand le nombre ou la qualité des spermatozoïdes ne permet pas à la fertilité masculine de s'exprimer que ce soit naturellement, par insémination artificielle ou par FIV classique. Par ailleurs, et bien que l'ICSI ne soit pas plus efficace que la FIV en l'absence d'infertilité masculine, cette méthode de fécondation est de plus en plus souvent pratiquée comme en témoignent les données de l'ABM : 68 % des tentatives de FIV intra-conjugales et 88 % des FIV avec spermatozoïdes de donneur ont été faites avec cette technique en 2019.

De nombreuses autres évolutions ont vu le jour dont certaines pourraient ne pas être sans conséquences sur la santé à moyen et à long terme des enfants. Pour en préciser la nature et l'importance, les résultats des FIV intraconjugales faites en France en 2019 ont été comparés ci-dessous à ceux des FIV faites 10 ans plus tôt en 2009.

Au début des pratiques, la plupart des centres d'AMP avaient tendance à transférer plus d'un embryon dans l'utérus afin d'augmenter les chances de grossesse. Il en résultait de nombreuses grossesses gémellaires ou triples souvent responsables d'accouchement prématuré et d'une morbidité importante des mères et des enfants. Afin de prévenir ce risque, des recommandations internationales de plus en plus pressantes ont été formulées pour ne transférer qu'un embryon dans l'utérus. Cette stratégie a été facilitée par l'amélioration de la qualité des techniques (notamment de congélation embryonnaire) et des pratiques, qui a permis de maintenir de bons taux d'accouchement malgré la réduction du nombre d'embryons transférés. En 2009, seulement 27,6 % des transferts étaient faits, en France, avec un seul embryon et le taux global d'accouchements après transfert d'embryons non congelés a été de 20 %. Cette année-là, 18,3 % des naissances étaient multiples. En 2019, 60 % des transferts ont été faits avec un embryon, le taux d'accouchement global est resté inchangé (19,7 %) et le taux de naissances multiples a été divisé par deux.

Initialement, les embryons étaient transférés dans l'utérus 2 à 3 jours après la fécondation, c'est-à-dire quand ils sont composés de 4 ou 8 cellules, stade où l'expression des gènes embryonnaires a à peine débuté. Afin d'améliorer les résultats, il a été proposé de faire le transfert plus tard, au stade blastocyste, quand l'embryon a démontré ses premières capacités de développement et de différenciation cellulaire. Ceci implique de maintenir l'embryon en culture 4 à 5 jours. Le transfert au stade blastocyste s'accompagne d'une augmentation du taux d'implantation, de grossesse et d'accouchement, ce qui explique qu'il est de plus en plus pratiqué par les centres. En 2019, 40 %, 45 % et 75 % des transferts étaient faits respectivement avec des blastocystes après, FIV standard, ICSI et décongélation embryonnaire.

L'amélioration des techniques de congélation, notamment la vitrification qui a commencé à être utilisée en France en 2011 et qui est généralisée depuis 2019, a considérablement amélioré les capacités fonctionnelles des gamètes et des embryons décongelés. Aujourd'hui, les taux de grossesse et d'accouchement après transfert d'embryons congelés sont similaires voir supérieurs à ceux des transferts d'embryons frais (Tableau 1). Ces bons résultats conduisent certaines équipes à modifier complètement leur stratégie de transfert embryonnaire. Tenant compte du fait que les traitements hormonaux donnés pour la stimulation ovarienne peuvent avoir un effet délétère sur la qualité de la muqueuse utérine et être un handicap pour l'implantation, elles proposent de congeler la totalité des embryons jugés aptes à être transférés et ne faire le transfert que lors d'un cycle ultérieur dans un environnement hormonal plus favorable. C'est ce qu'on appelle le « freeze all ». En 2020, cette stratégie a été adoptée dans 22,5 % de cycles de traitement avec FIV standard et dans 21,3 % en cas d'ICSI.

Les techniques utilisées peuvent changer en fonction du temps et les caractéristiques des personnes ayant recours à la FIV peuvent aussi varier. Si les bilans publiés par l'ABM ne permettent pas de connaître toutes les caractéristiques des futurs parents et notamment leurs facteurs de risque susceptibles de jouer un rôle dans la survenue de pathologies chez leurs enfants, ils montrent néanmoins une évolution de l'âge des femmes ayant recours à la FIV. En 2009, 16 % avaient plus de 38 ans, en 2020, elles représentaient 30 % des femmes traitées.

L'évolution de ces données cliniques et biologiques en fonction du temps montre l'importance de tenir compte de l'année de naissance des enfants quand on cherche à mesurer les conséquences de la FIV sur la santé des enfants et à évaluer le rôle joué par tel ou tel facteur.

Apprécier les conséquences de leur mode de conception sur la santé des enfants et des adultes est une préoccupation qui s'est répandue partout dans le monde en même temps que l'AMP et a suscité de nombreuses études. La base de données Pubmed consultée fin octobre 2022 contenait 1430 articles dans la rubrique « children health after assisted reproductive technologies », 29 % d'entre eux ayant été publiés au cours des trois dernières années. Ces études sont le résultat d'initiatives les plus diverses. Certains centres ont mis en place un suivi plus ou moins rigoureux des enfants nés des traitements qu'ils assurent. D'autres études sont faites sur l'ensemble des enfants nés dans une région ou un pays. Dans ce cadre, les résultats les plus intéressants sont ceux publiés par un comité issu de 4 pays nordiques, le Danemark, la Norvège, la Suède et la Finlande qui ont mis en commun depuis 2008 les données des registres nationaux exhaustifs de leur pays respectif [2].

Les résultats publiés peuvent porter sur l'ensemble des enfants nés ou sur des cohortes établies pour étudier spécifiquement une technique particulière comme l'ICSI ou la congélation embryonnaire ou un type de pathologies. Les effectifs sont très variables d'une étude à l'autre et la comparaison à des groupes contrôles n'est pas toujours pertinente voire absente. Les résultats publiés sont parfois contradictoires. Toutes ces raisons expliquent pourquoi il est difficile de formuler des conclusions incontestables.

En France, l'ABM, depuis sa création en 2005, a pour mission d'évaluer les conséquences éventuelles de l'AMP sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus. Depuis quelques années, elle a créé un groupe de travail dédié au sujet. Par ailleurs, des études épidémiologiques sont en cours soit au sein de cohortes comme la cohorte ELFE, soit à partir des données du SNDS et de registres spécialisés pour évaluer l'incidence de pathologies spécifiques comme les cancers pédiatriques (étude EPI-PHARE).

Références de l'annexe 2

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

[2] Opdahl S, Aaris Henningsen AK, Bergh C, Gissler M, Romundstad LB, Petzold M et al. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. Int J Epidemiol. 2020; 49(2): 365–6

ANNEXE 3 : Références complémentaires non citées dans le rapport et concernant les différents troubles de santé étudiés

<p align="center">Tableau 2 Études concernant la santé à moyen et à long terme des enfants conçus par fécondation in vitro (FIV)</p>	<p align="center">Références (n°)</p>
<p>Revue Générale - Santé des enfants, - Facteurs parentaux, - Facteurs périconceptionnels, - Developmental origins of health and adult disease (DOHAD)</p>	<p align="center">[1-6]</p>
<p>Troubles de la croissance et du métabolisme - Petit poids de naissance - Différence de croissance postnatale précoce - Profil métabolique rassurant à l'adolescence - Rôle des milieux de culture</p>	<p align="center">[7-13]</p>
<p>Troubles cardiovasculaires - Etudes sans augmentation globale de l'incidence - Etudes avec augmentation globale modérée de l'incidence - Facteurs et mécanismes impliqués</p>	<p align="center">[14-21]</p>
<p>Anomalies liées aux gènes soumis à empreinte et modifications épigénétiques - Incidence élevée d'enfants nés par FIV dans les cohortes des syndromes de Beckwith-Wiedemann, de Silver Russel et d'Angelman - Facteur contrôlant en trans l'apposition et/ou le maintien des marques de l'empreinte. - Causes et mécanismes</p>	<p align="center">[22-40]</p>
<p>Cancers pédiatriques - Etudes sans augmentation globale de l'incidence - Etudes avec augmentation globale de l'incidence - Augmentation de l'incidence de certains types de cancer uniquement</p>	<p align="center">[41-47]</p>
<p>Troubles du neurodéveloppement et du comportement - Association discutée des troubles du spectre de l'autisme et de la FIV/ICSi - Capacités cognitives des adolescents nés de FIV semblent meilleures que celles de la population générale - Études sur modèles animaux</p>	<p align="center">[48-59]</p>
<p>Troubles de la fertilité - Puberté - Infertilité masculine</p>	<p align="center">[60-65]</p>
<p>Autres troubles de santé (asthme, eczéma, thyroïde, vision)</p>	<p align="center">[66-70]</p>

Santé des enfants

[1] R J Hart, L A Wijs. The longer-term effects of IVF on offspring from childhood to adolescence *Front Reprod Health*. 2022; 4: 1045762.

[2] Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Ups J Med Sci*. 2020; 125(2): 152-7.

Facteurs parentaux

[3] Bergh C, Pinborg A, Wennerholm UB. Parental age and child outcomes. *Fertil Steril*. 2019; 111(6): 1036-46

[4] Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 137-58.

Facteurs périconceptionnels

[5] Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018; 391(10132): 1842-52.

Developmental origins of health and adult disease (DOHAD)

[6] Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014; 94(4):1027-76.

Croissance et métabolisme

[7] Wijs LA, Doherty DA, Keelan JA, Burton P, Yovich JL, Beilin L et al. Comparison of the cardiometabolic profiles of adolescents conceived through ART with those of a non-ART cohort. *Hum Reprod*. 2022; 37(8): 1880-95.

[8] 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.

[9] Cui L, Zhou W, Xi B, Ma J, Hu J, Fang M et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia*. 2020; 63(10): 2150-2157.

Rôle des milieux de culture

[10] Hassani F, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Valojerdi MR, Movaghar B, Fazel M et al. The Effects of ISM1 Medium on Embryo Quality and Outcomes of IVF/ICSI Cycles. *Int J Fertil Steril*. 2013; 7(2): 108-15.

[11] Castillo CM, Harper J, Roberts SA, O'Neill HC, Johnstone ED, Brison DR. The impact of selected embryo culture conditions on ART treatment cycle outcomes: a UK national study. *Hum Reprod Open*. 2020(1): hoz031.

[12] Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, Coonen E, Derhaag JG, Evers JL et al. Age of G-1 PLUS v5 embryo culture medium is inversely associated with birthweight of the newborn. *Hum Reprod*. 2015; 30(6):1352-7.

[13] Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, Viechtbauer W, Roseboom TJ, Nelissen EC et al. IVF culture medium affects post-natal weight in humans during the first 2 years of life. *Hum Reprod.* 2014; 29(4): 661-9.

Cardio vasculaire

[14] Zhang WY, Selamet Tierney ES, Chen AC, Ling AY, Fleischmann RR, Baker VL. Vascular Health of Children Conceived via In Vitro Fertilization. *J Pediatr.* 2019; 214: 47-53.

[15] Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(11): 1267-74.

[16] Kuiper D, Hoek A, la Bastide-van Gemert S, Seggers J, Mulder DJ, Haadsma M et al. Cardiovascular health of 9-year-old IVF offspring: no association with ovarian hyperstimulation and the in vitro procedure. *Hum Reprod.* 2017; 32(12): 2540-8.

[17] Kuiper D, la Bastide-van Gemert S, Hoek A, Seggers J, Haadsma M, Heineman MJ et al. Parental subfertility is associated with higher blood pressure in offspring. *Acta Paediatr.* 2019; 108(2):373-4.

[18] Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, Painter RC. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod.* 2012; 27(10): 3100-8.

[19] Scherrer U, Rimoldi SF, Sartori C, Messerli FH, Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 393-7.

[20] Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, Rimoldi SF, Dessen P, Mathieu C et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301(1): H247-52.

[21] Halliday J, Lewis S, Kennedy J, Burgner DP, Juonala M, Hammarberg K et al. Health of adults aged 22 to 35 years conceived by assisted reproductive technology: *Fertil Steril.* 2019; 112(1): 130-9.

Gènes soumis à l'empreinte génomique

[22] Azzi S, Rossignol S, Steunou V, Sas T, Thibaud N, Danton F et al. Multilocus methylation analysis in a large cohort of 11p15-related foetal growth disorders (Russell Silver and Beckwith Wiedemann syndromes) reveals simultaneous loss of methylation at paternal and maternal imprinted loci. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(24): 4724-33.

[23] Le Bouc Y, Rossignol S, Azzi S, Brioude F, Cabrol S, Gicquel C. Epigenetics, genomic imprinting and developmental disorders. *Bull Acad Natl Med.* 2010; 194(2): 287-97; discussion 297-300.

[24] Lim D, Bowdin SC, Tee L, Kirby GA, Blair E, Fryer A et al. Clinical and molecular genetic features of Beckwith–Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod.* 2009; 24(3): 741–7.

[25] Tee L, Lim D, Dias RP, Baudement MO, Slater AA, Kirby G et al. Epimutation profiling in Beckwith–Wiedemann syndrome: relationship with assisted reproductive technology. *Clin Epigenetics* 2013; 5(1): 23.

[26] Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, Temple K, Reardon W, Wilson L et al. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey. *Hum Reprod.* 2006; 21(4): 1009–11.

- [27] Chiba H, Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A et al. DNA methylation errors in imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Pediatr Int.* 2013; 55(5): 542-9.
- [28] Sato A, Otsu E, Negishi H, Utsunomiya T, Arima T. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes. *Hum Reprod.* 2007; 22(1): 26-35.
- [29] Fauque P, Jouannet P, Lesaffre C, Ripoche MA, Dandolo L, Vaiman D, et al. Assisted Reproductive Technology affects developmental kinetics, H19 Imprinting Control Region methylation and H19 gene expression in individual mouse embryos. *BMC Dev Biol.* 2007; 7: 116.
- [30] Choux C, Binquet C, Carmignac V, Bruno C, Chapusot C, Barberet J et al. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception: ART versus spontaneous conception without underlying infertility. *Hum Reprod.* 2018; 33(2): 331-40.
- [31] Market-Velker BA, Zhang L, Magri LS, Bonvissuto AC, Mann MR. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(1): 36-51.
- [32] Nelissen EC, Dumoulin JC, Daunay A, Evers JL, Tost J, van Montfoort AP. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod.* 2013; 28(4): 1117-26.
- [33] Barberet J, Binquet C, Guilleman M, Doukani A, Choux C Bruno C et al. Do assisted reproductive technologies and in vitro embryo culture influence the epigenetic control of imprinted genes and transposable elements in children? *Hum Reprod.* 2021; 36(2): 479-92.
- [34] Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Hum Reprod.* 2021; 36(3): 808-16.
- [35] Ducreux B, Frappier J, Bruno C, Doukani A, Guilleman M, Simon E, et al . Genome-Wide Analysis of DNA Methylation in Buccal Cells of Children Conceived through IVF and ICSI. *Genes (Basel).* 2021; 12(12): 1912.
- [36] Koeck RM, Busato F, Tost J, Zandstra H, Remy S, Langie S et al. At age 9, the methylome of assisted reproductive technology children that underwent embryo culture in different media is not significantly different on a genome-wide scale. *Hum Reprod.* 2022; 37(11): 2709-21.
- [37] Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JPW, Hennekam RCM. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study *Hum Reprod.* 2007; 22(9): 2476-80.
- [38] Wu H, Estill MS, Shershebnv A, Suvorov A, Krawetz SA, Whitcomb BW, et al. Preconception urinary phthalate concentrations and sperm DNA methylation profiles among men undergoing IVF treatment: a cross-sectional study. *Hum Reprod.* 2017;32(11): 2159–69.
- [39] Heijmans BT, Tobi EW, Stein A., Putter H., Blauw GJ, Susser ES et al; Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008, 105 (44): 17046-9.
- [40] Van Montfoort AP, Hanssen LL, de Sutter P, Viville S, Geraedts JP, de Boer P. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update.* 2012; 18(2): 171-97.

Cancers pédiatriques

[41] Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): 270-6.

[42] Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Harlev A, Sergienko R et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(3): 314.e1-314.e14.

[43] Weng SS, Huang, Y-T, Huang YT, Li YP, Chien LY. Assisted Reproductive Technology and Risk of Childhood Cancers. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (8): e2230157.

[44] Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013; 369(19): 1819-27.

[45] Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K et al. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(6): e190392.

[46] Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K, Bergh C, Romundstad LB, Gissler M et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod*. 2014;29 (9): 2050-7.

[47] Rudant J, Amigou A, Orsi L, Althaus T, Leverger G, Baruchel A et al Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(2): 301-8.

Troubles du neurodéveloppement et du comportement

[48] Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod*. 2006; 21(11): 2922-9.

[49] Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013; 310(1): 75-84.

[50] Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, Fountain C, Bearman P, Schieve L et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod*. 2015; 30(2): 454-65.

[51] Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC et al. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 2017; 32: 1489-1507.

[52] Drenth-Olivares M, Kuiper DB, Haadsma ML, Heineman KR, Heineman MJ, Hadders-Algra M. IVF procedures are not, but subfertility is associated with neurological condition of 9-year-old offspring. *Early Hum Dev* .2019; 129: 38-44.

[53] La Rovere M, Franzago M, Stuppia L. Epigenetics and Neurological Disorders in ART. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(17): 4169.

[54] Remes H, Palma Carvajal M, Peltonen R, Martikainen P, Goisis A. The Well-Being of Adolescents Conceived Through Medically Assisted Reproduction: A Population-Level and Within-Family Analysis. *Eur J Popul*. 2022; 38(5): 915-49.

[55] Hammarberg K, Halliday J, Kennedy J, Burgner DP, Amor DJ, Doyle LW et al. Does being conceived by assisted reproductive technology influence adult quality of life? *Hum Fertil (Camb)*. 2022 Mar 22: 1-7.

[56] Wang C, Johansson ALV, Rodriguez-Wallberg KA, Landén M, Almqvist C, Hernández-Díaz S et al. Long-term Follow-up of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents Conceived by Assisted Reproductive Techniques in Sweden. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(2): 133-42.

[57] Ecker DJ, Stein P, Xu Z, Williams CJ, Kopf GS, Bilker WB et al. Long-term effects of culture of preimplantation mouse embryos on behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(6): 1595-600.

[58] Dulioust E, Toyama K, Busnel MC, Moutier R, Carlier M, Marchaland C et al. Long-term effects of embryo freezing in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(2): 589-93.

[59] Qin NX, Zhao YR, Shi WH, Zhou ZY, Zou KX, Yu CJ et al. Anxiety and depression-like behaviours are more frequent in aged male mice conceived by ART compared with natural conception. *Reproduction* 2021; 162(6): 437-48.

Troubles de la fertilité

[60] Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, Schiettecatte J, Evenepoel J, Bonduelle M et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril*. 2017; 107(4): 934-9.

[61] Belva F, Roelants M, De Schepper J, Van Steirteghem A, Tournaye H, Bonduelle M. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod*. 2017; 32(2): 439-46.

[62] Klemetti R, Perry B, Aaris Henningsen AK, Lærke Spangmose A, Pinborg A, Opdahl S et al. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2022; 37(10): 2402-11.

[63] Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ et al. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2022; 117(4): 727-37.

[64] Kahraman S, Findikli N, Berkil H, Bakircioglu E, Donmez E, Sertyel S et al. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2003; 7(3): 346-52.

[65] Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P et al. PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(4): 319-30.

Autres problèmes

[66] Reese SE, Xu CJ, den Dekker HT, Lee MK, Sikdar S, Ruiz-Arenas C et al. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(6): 2062-74.

[67] Magnus MC, Karlstad O, Parr CL, Page CM, Nafstad P, Magnus P et al. Maternal history of miscarriages and measures of fertility in relation to childhood asthma. *Thorax*. 2019; 74(2): 106-13.

[68] Polinski KJ, Stevens DR, Mendola P, Lin TC, Sundaram Bell RE et al. Infertility treatment associated with childhood asthma and atopy *Hum Reprod*. 2022; 37: 1609-18.

[69] Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid Hyperthyrotropinemia in Children Born after in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4):1338-41.

[70] Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I-General health outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(3): 232-43.

ANNEXE 4

Epigénétique et empreinte génomique

Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes. Une des modifications épigénétiques les plus étudiées est la méthylation au niveau des dinucléotides CpG que ce soit au niveau des promoteurs des gènes, des transposons ou des centres de contrôle de l'empreinte (ICR). L'empreinte génomique est une marque épigénétique (méthylation de l'ADN, méthylation/acétylation des histones, ARN non codants) qui est dépendante de l'origine parentale et qui est associée à une expression génique monoallélique. En effet une centaine de gènes, localisés en cluster sur l'ensemble des chromosomes, sont soumis à l'empreinte et sont impliqués dans la croissance embryonnaire et foetale. Il existe deux périodes critiques dans la mise en place ou le maintien de l'empreinte : lors de la gamétogenèse et lors du développement précoce préimplantatoire de l'embryon. La reprogrammation majeure prend place dans les cellules germinales primordiales dans lesquelles l'empreinte est effacée et où leur totipotence est restaurée. Les marques de l'empreinte sont ensuite apposées durant la spermatogenèse ou l'ovogenèse en fonction du sexe et dans des cinétiques différentes. Après la fécondation, une déméthylation globale du génome sera suivie d'une vague de méthylation de novo tissu spécifique, mais les loci soumis à l'empreinte seront épargnés [1]. La gamétogenèse et la période précoce post fécondation représentent donc des fenêtres critiques de perturbation de la mise en place de l'empreinte par des facteurs environnementaux.

Référence de l'annexe 4

[1] Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. Nat Rev Genet. 2001;2(1): 21-32.