

LA SANTÉ MENTALE DES ENFANTS ISSUS DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

POUPART J (1, 2), COLLÉE J (3), HENRY L (3), MALCHAIR A (1)

RÉSUMÉ : Le taux d'infertilité et le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) sont en constante augmentation au cours des dernières années. Il est apparu pertinent de réaliser une revue de littérature sur la sécurité de ces techniques (en particulier de la fécondation *in vitro*) sur le neuro-développement et la santé mentale des enfants et adolescents. Les techniques de PMA représentent des facteurs de risque obstétricaux. En revanche, les résultats publiés sont rassurants sur le neuro-développement tant au niveau cognitif, psychomoteur et langagier qu'au niveau comportemental et émotionnel au sein des enfants et adolescents issus de PMA.

MOTS-CLÉS : *Procréation médicalement assistée - Fécondation in vitro - Santé mentale - Développement neurocognitif*

MENTAL HEALTH OF CHILDREN CONCEIVED AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT

SUMMARY : The prevalence of infertility and the use of assisted reproductive treatment (ART) have been increasing worldwide in recent years. It appeared relevant to conduct a literature review on the safety of these techniques regarding the neurodevelopment and mental health of children and adolescents especially after *in vitro* fertilization. ART represents obstetrical risk factors. However, the published results are reassuring on the neurodevelopmental level as well as on the cognitive, psychomotor and language levels and on the behavioral and emotional levels among children and adolescents resulting from ART.

KEYWORDS : *Assisted reproductive treatment - In vitro fertilization - Mental health - Neurocognitive development*

INTRODUCTION

C'est en 1978 qu'est né le premier enfant par fécondation *in vitro* (FIV). Depuis, on recense plus de 10 millions de naissances à travers le monde issues de cette technique (1). Le recours aux techniques de procréation médicalement assistée (PMA) a considérablement augmenté ces dernières années, notamment dû à la prévalence plus élevée de l'infertilité, à l'amélioration des traitements ainsi qu'à l'évolution sociétale. En effet, dans le monde, 12 % des couples font face à une infertilité. Elle est définie par l'impossibilité de concevoir après 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés (2).

La PMA se définit comme étant l'ensemble des techniques médicales permettant d'aboutir à une grossesse et comprend la fécondation *in vitro* et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel. Il existe deux types de FIV : la FIV classique et l'injection intra-cytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI). Dès lors, différentes techniques sont utilisées et varient selon les causes de l'infertilité et sont plus ou moins invasives (1).

En Belgique, selon le dernier rapport du BELRAP (Belgian Register for Assisted Procreation), 5.194 enfants sont nés après FIV en 2020. Il s'agit d'une année marquée par la pandémie de COVID-19. Les chiffres de l'année précédente font état de 6.267 nouvelles naissances, ce qui correspond à un taux légèrement inférieur à 5 % de l'ensemble des naissances (3).

Depuis plusieurs années, des études mettent en évidence les risques de la PMA. D'un point de vue obstétrical, ces techniques sont sources de complications telles que la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin, les menaces d'accouchement prématuré et le diabète gestationnel (4, 5). Depuis le 1^{er} juillet 2003, la loi belge a établi une politique visant à promouvoir le transfert d'un embryon unique afin de réduire le coût des complications obstétricales et néonatales liées aux grossesses gémellaires (6).

L'objectif de cette revue narrative est de résumer les effets à long terme de la PMA sur le développement cognitif et la scolarité, le développement psychomoteur et langagier, les troubles neuro-développementaux et les aspects socio-émotionnels.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette revue a été réalisée après une recherche de littérature approfondie dans la base de données PubMed. Le terme de recherche «Assisted reproductive techniques» a été combiné par l'opérateur booléen «AND»

(1) Service de Psychiatrie infanto-juvénile, CHU Liège, Belgique.

(2) Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent – CHUV Lausanne, Suisse.

(3) Département de Gynécologie et Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

à «Human development». Seuls les articles en langue anglaise et française et publiés entre 2005 et septembre 2022 ont été retenus. Ces 188 articles ont été triés et 43 ont été retenus après une sélection basée sur la pertinence. Les articles concernant le développement physiologique et concernant le don de gamètes ont été exclus.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

Il existe des caractéristiques sociodémographiques spécifiques chez les enfants dont les parents ont eu recours à la PMA par rapport aux enfants issus de conception naturelle. On retrouve, en moyenne, des parents plus âgés avec un niveau d'éducation plus élevé. Il apparaît que la situation du couple parental est également plus stable (7, 8).

Les caractéristiques paternelles ont aussi été analysées et il apparaît que les pères-PMA ont globalement un quotient intellectuel (QI) supérieur aux pères non-PMA. Cette différence se marque principalement pour les pères plus âgés. En effet, en début de trentaine, le QI des pères-PMA est même légèrement inférieur à leurs homologues non-PMA (9).

Les caractéristiques sociodémographiques des parents ont pu être identifiées comme pouvant jouer un rôle dans le développement cognitif des enfants (10). C'est particulièrement le cas pour le QI maternel ainsi que le niveau d'éducation parental (11).

Les enfants issus de PMA ont un développement cognitif similaire, voire parfois supérieur par rapport aux enfants issus de conception naturelle. Cette différence significative disparaît lorsque les caractéristiques sociodémographiques des parents sont prises en compte (8). Elle se marque principalement dans les premières années de l'enfance. En effet, les effets sont plus marqués chez les enfants de 3 à 5 ans de façon statistiquement significative alors que l'impact sur le développement cognitif diminue progressivement par la suite pour devenir insignifiant à l'âge de 11 ans (10).

La différence au niveau du QI observée à l'âge de 8 ans chez des enfants issus de procédure d'ICSI par rapport à une population d'enfants issus de conception naturelle n'est plus présente à l'âge de 10 ans (12).

IMPACTS NEURODÉVELOPPEMENTAUX (COGNITIF – PSYCHOMOTEUR – LANGAGIER – TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX)

DÉVELOPPEMENT COGNITIF

Dans une revue de la littérature, les résultats publiés sur le développement cognitif des enfants issus de PMA se sont montrés rassurants (13).

Des différences apparaissent selon que ce sont des enfants singletons ou des jumeaux. En effet, en cas de FIV, on retrouve un QI significativement moins important chez les jumeaux nés à terme par rapport aux singletons nés à terme alors que cette différence n'est pas retrouvée en cas de procédure ICSI. En revanche, en cas de prématurité, il n'y a pas de différence significative de QI entre les enfants singletons et les jumeaux, quel que soit le type de PMA (14).

Une des complications obstétricales de la PMA est la prématurité. La comparaison du développement cognitif d'enfants issus de FIV, nés entre 37 et 39 semaines d'aménorrhée, avec celui des enfants non-PMA également nés prématurément a mis en évidence des résultats similaires à l'âge de 3 ans (15). En outre, Molines et coll. ont mis en évidence une probabilité significativement plus faible d'un développement neurologique non optimal chez des enfants prématurés (entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée) issus de PMA à l'âge de 2 ans par rapport à leurs homologues non-PMA (16).

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET LANGAGIER

Des performances moins bonnes au niveau psychomoteur sont retrouvées dans la petite enfance, et non à l'adolescence. Ceci peut être dû à un taux de prématurité plus élevé ainsi qu'un plus petit poids de naissance (13). Hashimoto et coll. ont publié des résultats rassurants chez des enfants PMA à l'âge de 12 mois, en excluant les bébés nés prématurément et de grossesses multiples, et soulignent des facultés de communication et de relations significativement plus élevées (17).

Plus récemment, Balayla et coll. ont conclu à un développement psychomoteur similaire entre des enfants PMA et non-PMA à l'âge de 2 ans (18).

Globalement, les résultats généraux sur le développement psychomoteur et langagier restent rassurants pour les enfants nés après FIV ou ICSI par rapport aux enfants nés par conception naturelle (19, 20).

Les performances scolaires des enfants et adolescents ont été investiguées. Des compétences significativement plus importantes en mathématiques et en lecture ont été rapportées chez des enfants issus de FIV à l'âge de 8 et 9 ans. Là aussi, un lien est réalisé avec les caractéristiques sociodémographiques puisque cette différence s'atténue lorsque ces dernières sont prises en compte (21).

De meilleurs résultats scolaires ont également été rapportés dans une étude longitudinale chez des enfants issus de FIV âgés de 8 à 17 ans avec un effet significativement plus marqué en début de scolarité. Les enfants singletons performant mieux que les jumeaux qui, dans la lignée, performant mieux que les triplets sans que la différence ne soit significative (22). Bay et coll. arrivent à des conclusions similaires alors qu'ils se sont intéressés aux parcours académiques des jeunes jusque l'âge de 19 ans (23).

De façon générale, de meilleurs résultats scolaires sont observés chez les enfants PMA par rapport au groupe contrôle alors que cette tendance s'atténue, voire s'inverse, lorsque les variables sociodémographiques sont prises en compte (24).

TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

Divers résultats ont été publiés quant aux risques de trouble du spectre autistique ou du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (25). Un plus haut risque de trouble du spectre autistique a parfois été associé à la méthode ICSI par rapport à la FIV. Ce risque est également variable selon que l'on étudie une population de jumeaux PMA ou de singletons (20).

Plusieurs études ont rapporté un risque faiblement majoré de retard mental et de trouble du spectre autistique en lien avec la sévérité de l'infertilité paternelle et la nécessité d'avoir recours à une biopsie testiculaire alors que d'autres études se sont montrées rassurantes (26).

Dans une étude nationale en Suède sur le suivi à long terme des enfants issus de PMA, la prévalence des TDAH est inférieure chez les enfants PMA (6,2 %) par rapport aux enfants issus de couples infertiles (7,3 %) ou de conception naturelle (7,1 %). Toutefois, ces résultats peuvent légèrement s'inverser si on ne prend pas en compte les facteurs sociodémographiques (24). Des résultats similaires ont été retrouvés aux États-Unis auprès d'une population d'enfants en âge scolaire (8-17 ans) issus de FIV, avec des taux de prévalence pour le

TDAH et l'autisme de, respectivement, 7 % et 0,9 % alors que dans la population générale, on retrouve des taux de 7,8 % et 1,1 % (22).

DÉVELOPPEMENT SOCIO-ÉMOTIONNEL

Des chercheurs se sont intéressés à la perception de la santé mentale des adolescents en interrogeant les parents et les enseignants avant de se focaliser sur les adolescents en personne. Dans un premier temps, aussi bien les parents que les professeurs ont pu mettre en évidence une moindre propension à des troubles du comportement externalisés mais une plus forte susceptibilité à des troubles internalisés et à une symptomatologie anxieuse. Face à ces résultats, une hypothèse neurobiologique a été émise, avec une possible atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui intervient dans la gestion de l'anxiété (27).

Toutefois, leur hypothèse n'a pu être confirmée par leurs investigations auprès des adolescents eux-mêmes. Ces derniers ne rapportent pas de différence comportementale entre eux. Dans cette étude, le groupe contrôle était représenté par des adolescents issus de couples subfertiles. L'objectif était de s'intéresser aux comportements des adolescents en limitant le biais parental et, de ce fait, les parents ayant recours à la PMA ont des caractéristiques similaires aux parents subfertiles (28). Il a été rapporté que les mères-PMA ont une plus grande indulgence disciplinaire (29).

De façon intéressante, une étude a publié des résultats rassurants quant à la santé mentale et au développement cognitif et social des enfants PMA, âgés de 8-9 ans, par rapport à leurs homologues non-PMA. Toutefois, elle a mis en évidence des subtilités au niveau du genre. En effet, les comportements externalisés rapportés par les parents sont similaires entre les filles et les garçons issus de PMA alors que ce n'est pas le cas dans la population ordinaire où ils sont plus répertoriés chez les garçons. Les auteurs évoquent aussi un impact plus marqué des facteurs sociodémographiques sur le développement cognitif des garçons par rapport aux filles (30).

Toujours dans le domaine de la santé mentale mais ciblé sur les parents ayant eu recours à la PMA, Olivennes et coll. se sont intéressés au vécu de ces derniers selon qu'ils mettent au monde des singletons ou des jumeaux. Cette étude a pu mettre en évidence un niveau de stress significativement plus important chez les mères ayant mis au monde des jumeaux et un moindre plaisir à la parentalité (31).

Il n'y a pas de différence dans la relation parent-enfant dans les familles avec enfants issus de PMA et non-PMA. Lorsqu'une différence est présente, elle tend à être favorable avec des parents prenant plus de plaisir à la parentalité et manifestant plus de chaleur dans la relation (32).

TECHNIQUE DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Si l'on compare le développement des enfants selon qu'ils sont nés d'une méthode ICSI ou de FIV classique, le neurodéveloppement semble similaire lors de la petite enfance et de l'enfance (33). Cependant, malgré une majorité d'études rassurantes, une étude danoise évoque un léger risque de retard développemental avec la méthode ICSI par rapport aux autres techniques de PMA (34, 35).

Il n'y a pas de différence significative en termes de risque de TDAH, que ce soit après procédure d'ICSI ou de FIV classique. Il existe, toutefois, un risque légèrement inférieur de TDAH avec l'utilisation d'embryon congelé par rapport à un transfert d'embryon frais (24).

DURÉE DE L'INFERTILITÉ

La littérature est hétérogène au niveau du risque développemental engendré par la durée d'infertilité.

La subfertilité et la durée d'attente avant de débuter une grossesse ont été des facteurs mis en évidence comme pouvant impacter le développement cognitif et comportemental chez des enfants de 4 ans. Toutefois, dans la balance, les auteurs retrouvent aussi une association positive entre l'âge maternel et le niveau d'éducation sur le développement cognitif (36).

La majorité des enfants âgés de 18 mois, issus de FIV ou d'ICSI, ont un développement psychomoteur semblable à leurs homologues non-PMA. Cependant, un léger retard développemental peut exister lorsque la durée avant de concevoir est plus longue, notamment dans le cas des couples infertiles qui ont conçu spontanément sans passer par la FIV ou l'ICSI (35). Cette association n'a pas été retrouvée chez des enfants singletons à l'âge de deux ans (37).

En outre, cette association entre la durée avant de concevoir et les répercussions cognitives et comportementales n'a pas été retrouvée chez des enfants singletons à l'âge de 9 ans (38).

CONCLUSION

Au cours des dernières années, différentes études se sont intéressées au neuro-développement des enfants et adolescents issus de processus de PMA. La plupart des résultats publiés jusqu'à présent sont rassurants. Par ailleurs, des éléments tels que les caractéristiques sociodémographiques, les complications obstétricales ainsi que la multiparité ont été identifiés comme étant des variables importantes à prendre en compte. Toutefois, des limites peuvent être apportées à l'interprétation des résultats car les différences observées ne sont pas toujours significatives.

Les progrès réalisés dans la médecine de la reproduction et la politique du transfert d'embryon unique ont permis de diminuer le nombre de grossesses multiples. Par conséquent, la prévalence des effets néfastes sur le développement de celles-ci diminue également.

Les techniques de PMA démontrent une sécurité par rapport au développement psychique et neurologique de l'enfant sans identifier de différences majeures entre les différentes techniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut Européen de Bioéthique. La procréation médicalement assistée en Belgique. Dernière consultation (date). Disponible sur: <https://www.ieb-eib.org/fr/dossier/debut-de-vie/procreation-medicalement-assistee/la-procreation-medicalement-assistee-en-belgique-513.html?backto=pays-be>.
2. WHO. Infertility prevalence estimates 1990-2021. Available from: <https://affairscld.com/who-infertility-prevalence-estimates-1990-2021-infertility-affects-1-in-6-adults-globally/#:~:text=According%20to%20the%20World%20Health,experience%20infertility%20in%20their%20lifetime>.
3. BELRAP («Belgian Register for Assisted Procreation»). Disponible sur: https://www.belrap.be/Documents/Reports/Global/FinalReport_IVF20_15NOV22.pdf.
4. Sanders JN, Simonsen SE, Porucznik CA, et al. Fertility treatments and the risk of preterm birth among women with subfertility: a linked-data retrospective cohort study. *Reprod Health* 2022;**19**:83.
5. von Versen-Höynck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension* 2019;**73**:680-90.
6. Salame Y, Englert Y, Emiliani S, et al. Le transfert d'un embryon unique : impact de la nouvelle loi belge sur les résultats du Centre de Fécondation in vitro (FIV) de l'Hôpital Erasme. *Rev Med Brux* 2007;**28**:73-81.
7. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II – Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;**19**:244-50.
8. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, et al. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. *Hum Reprod* 2010;**25**:244-52.

9. Bratsberg B, Rogeberg O, Skirbekk V. Fathers of children conceived using ART have higher cognitive ability scores than fathers of naturally conceived children. *Hum Reprod* 2020;**35**:1461-8.
10. Barbuscia A, Mills MC. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—a longitudinal cohort study. *Hum Reprod* 2017;**32**:1482-8.
11. Bay B, Mortensen E, Kesmodel U. Fertility treatment and child intelligence, attention, and executive functions in 5-year-old singletons: a cohort study. *BJOG* 2014;**121**:1642-51.
12. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008;**23**:105-11.
13. Zhan Q tao, Pan P pei, Xu X-rong, et al. An overview of studies on psychological well-being in children born following assisted reproductive technologies. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;**14**:947-60.
14. Xing L-feng, Qian Y-li, Chen L-ting, et al. Is there a difference in cognitive development between preschool singletons and twins born after intracytoplasmic sperm injection or in vitro fertilization? *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;**15**:51-7.
15. Berry KA, Baron IS, Weiss BA, et al. In vitro fertilization and late preterm preschoolers' neuropsychological outcomes: the PETIT study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;**209**:356.e1-356.e6.
16. Molines L, Nusinovi S, Moreau M, et al. Impact of mode of conception on neonatal and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Hum Reprod* 2019;**34**:356-64.
17. Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, et al. Gross motor function and general development of babies born after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;**42**:266-72.
18. Balayla J, Sheehy O, Fraser WD, et al. Neurodevelopmental outcomes after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2017;**129**:265-72.
19. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;**14**:219-31.
20. Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Ups J Med Sci* 2020;**125**:152-7.
21. Luke B, Brown MB, Ethen MK, et al. Third grade academic achievement among children conceived with the use of in vitro fertilization: a population-based study in Texas. *Fertil Steril* 2020;**113**:1242-50.e4.
22. Mains L, Zimmerman M, Blaine J, et al. Achievement test performance in children conceived by IVF. *Hum Reprod* 2010;**25**:2605-11.
23. Bay B, Mortensen EL, Golombok S, et al. Long-awaited pregnancy: intelligence and academic performance in offspring of infertile parents - a cohort study. *Fertil Steril* 2016;**106**:1033-40.e1.
24. Wang C, Johansson ALV, Rodriguez-Wallberg KA, et al. Assisted reproductive techniques, ADHD, and school performance. *Pediatrics* 2021;**148**:e2020033183.
25. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013;**100**:844-53.
26. Rumbold AR, Sevoyan A, Oswald TK, et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril* 2019;**111**:1047-53.
27. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Behavior and socioemotional functioning in 9–18-year-old children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;**92**:1907-14.
28. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, van Leeuwen FE, et al. Self-reported behavioral and socioemotional functioning of 11- to 18-year-old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;**95**:611-6.
29. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, et al. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod* 2011;**26**:1209-19.
30. Punamäki RL, Tiitinen A, Lindblom J, et al. Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type. *Hum Reprod* 2016;**31**:100-7.
31. Olivennes F, Golombok S, Ramogida C, Rust J. Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study. *Fertil Steril* 2005;**84**:725-33.
32. Ilioi EC, Golombok S. Psychological adjustment in adolescents conceived by assisted reproduction techniques: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2015;**21**:84-96.
33. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 2017;**5**:610-21.
34. Bay B. Fertility treatment: long-term growth and mental development of the children. *Dan Med J* 2014;**61**:B4947.
35. Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: Danish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;**23**:98-106.
36. Schendelaar P, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, et al. Subfertility factors rather than assisted conception factors affect cognitive and behavioural development of 4-year-old singletons. *Reprod Biomed Online* 2016;**33**:752-62.
37. Schendelaar P, Middelburg KJ, Bos AF, et al. The Groningen ART cohort study: the effects of ovarian hyperstimulation and the IVF laboratory procedures on neurological condition at 2 years. *Hum Reprod* 2011;**26**:703-12.
38. Heineman KR, Kuiper DB, Bastide-van Gemert S, et al. Cognitive and behavioural outcome of children born after IVF at age 9 years. *Hum Reprod* 2019;**34**:2193-200.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Poupart J, Service de Psychiatrie infanto-juvénile, CHU Liège, Belgique.
Email : Jean.Poupart@student.uliege.be