

AMP

SANTÉ CARDIOMÉTABOLIQUE À LONG TERME CHEZ LES INDIVIDUS NÉS D'UNE TECHNOLOGIE DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE : UNE ANALYSE MULTI-COHORTES

Long-term cardiometabolic health in people born after assisted reproductive technology : a multi-cohort analysis

Elhakeen and al, European Heart Journal April 2023

Mots-clés

Cardiometabolic health ; AMP ; Pooled longitudinal trajectory analysis



Laure Coëz

Interne en
Gynécologie Médicale
3^{ème} semestre
Paris



Pr Michael Grynberg

Chef du Service de médecine
de la reproduction
Hôpital Antoine-Béclère
& Hôpital Jean Verdier
Paris

Le recours aux techniques d'AMP n'a cessé de croître au cours des dernières décennies, et représente aujourd'hui plus de 8 millions des naissances mondiales (1). Depuis quelques années, il existe des préoccupations selon lesquelles l'utilisation de l'AMP pourrait entraîner des résultats défavorables en termes de santé cardiovasculaire et métabolique chez les descendants (2) (3). Cependant, les études étaient limitées par de faibles effectifs, une courte durée de suivi, des ajustements non rigoureux sur les facteurs confondants, ainsi que des groupes contrôles non satisfaisants (4).

L'objectif de cette étude était de mener une multicohorte afin d'examiner l'association entre la conception par AMP et la santé cardiométabolique à long terme des descendants, et ce jusqu'à l'âge de jeune adulte.

Matériel et Méthodes

Menée au sein de la collaboration *Assisted Reproductive Technology and Future Health (ART-Health)*, l'étude a inclus 14 cohortes internationales sur les 26 disponibles et a analysé des mesures longitudinales répétées dans le temps de pression artérielle, fréquence cardiaque, bilan lipidique, gly-

cémie, insuline et hémoglobine glyquée. La variable d'exposition était dichotomique, comparant les descendants nés entre 1982 et 2018 par techniques d'AMP (FIV, ICSI, et transfert d'embryon frais ou congelé) avec les descendants conçus naturellement.

L'étude a utilisé une approche statistique robuste, avec réalisation d'analyses de sous-groupes qui ont pris en compte l'hypofertilité parentale, le sexe de la progéniture, les types d'AMP, et ont exploré des facteurs de confusion potentiels tels que l'âge maternel lors de la grossesse, la parité, l'IMC pré-conceptionnel, le tabagisme, l'éducation, et l'ethnie.

De plus, une analyse de trajectoire a été menée sur quatre cohortes afin d'explorer les variations de ces paramètres cardiométaboliques de l'enfance à l'âge adulte.

Enfin, des analyses supplémentaires ont été conduites afin d'évaluer si les résultats étaient influencés par les taux de

naissances multiples, et par voie de conséquence aux naissances prématurées et petits poids de naissance. Les modèles principaux ont ensuite été réajustés pour ces variables supplémentaires à savoir le poids à la naissance de l'enfant, l'âge gestationnel à la naissance et l'adiposité.

L'étude a inclus tous les descendants ayant des données complètes sur le mode de conception et les facteurs confondants éventuels. Pour atténuer le biais de sélection, les modèles de trajectoire ont utilisé une approche de vraisemblance maximale sous l'hypothèse de données manquantes aléatoires.

Résultats

Quatorze cohortes de différents pays ont été incluses, totalisant 35 938 descendants pour l'analyse de la pression artérielle systolique et 4 502 pour l'hémoglobine glyquée.

Les descendants conçus par AMP présentaient un poids de naissance et un âge gestationnel inférieurs, une prévalence plus élevée de naissances multiples, ainsi que des mères plus âgées, plus fréquemment nullipares avec un niveau d'études plus avancé, et moins exposées au tabac en période péri-conceptionnel.

Résultats de l'Analyse Principale

- ⊙ Aucune différence significative de pression artérielle systolique, diastolique et de fréquence cardiaque entre les descendants conçus par AMP et ceux naturellement, n'a été observée.
- ⊙ Aucune différence significative dans les triglycérides, la glycémie, l'insuline ou l'HbA1c n'a été mise en évidence.
- ⊙ Les descendants conçus par AMP présentaient en revanche des taux plus élevés de cholestérol total (taux de différence moyen **2.59%**; [0.10-5.07]), de HDL (**4.16%**; [2.52-5.81]) et LDLc (**4.95%**; [0.47-9.43]) (voir figure 1).

Analyses de Sous-Groupes

L'immense majorité des résultats étaient cohérents entre les sexes, les techniques utilisées et la présence ou non d'une infertilité parentale. Les résultats ont persisté après ajustements pour le poids à la naissance, l'âge gestationnel, et l'IMC.

Les différences statistiquement significatives entre sous-groupes étaient rares et retrouvaient des variations infinitésimales au demeurant. Parmi lesquelles, nous pouvons rapporter une tendance à une pression artérielle plus élevée chez les hommes et les descendants conçus par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

Analyse de la Trajectoire du Changement d'Âge

- ⊙ 17 244 individus (244 par AMP) âgé de 2,9 à 26,5 ans ont été inclus dans cette analyse.
- ⊙ La pression artérielle était plus basse dans l'enfance pour les descendants conçus par AMP, similaire à l'adolescence, et plus élevée à l'âge adulte (**différence moyenne de 26 ans de 4.12mmHg, [0,19 - 8,06]**).
- ⊙ La FC était légèrement plus élevée chez les descendants conçus par AMP tout au long du suivi.
- ⊙ Le cholestérol total montrait des niveaux légèrement plus élevés à l'âge de 8 ans chez les descendants conçus par AMP (**différence moyenne de 0,09mmol/L [0,01-0,18]**).
- ⊙ Le HDL était plus élevé de l'enfance à l'adolescence, avec une tendance vers des niveaux plus bas à l'âge adulte.

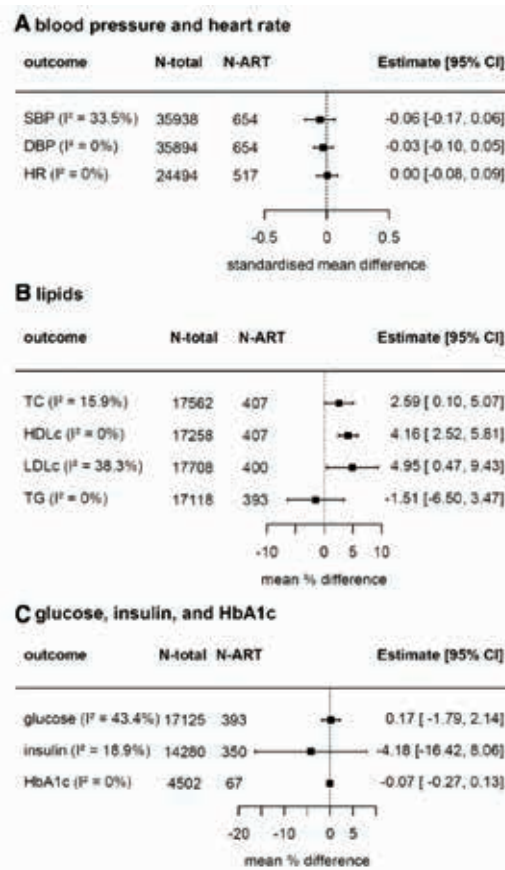


Figure 1

- ⊙ Les TG montraient une tendance vers des niveaux plus élevés à l'âge adulte.
- ⊙ Aucune différence significative n'a été rapportée dans les trajectoires de LDL ou de glucose.

Analyses supplémentaires

Les auteurs ont voulu explorer si leurs résultats pouvaient être liés aux naissances multiples, en examinant uniquement les associations chez les enfants singletons. Ils n'ont pas constitué un groupe "naissance multiple" isolément, car l'analyse aurait manqué de puissance en raison d'effectifs trop faibles. Elle aurait de toute manière été probablement moins pertinente pour les générations actuelles et futures étant donné la prévalence décroissante de la grossesse multiple par AMP. De plus, les naissances uniques présentaient des résultats cohérents pour l'ensemble des participants et les ajustements pour le poids de naissance, l'âge gestationnel et l'IMC infantile n'altéraient pas les résultats.

Discussion

Cette étude constitue la plus grande investigation portant sur les résultats cardiovasculaires et métaboliques des descendants issus des techniques d'AMP, et offre également la plus longue période de suivi dans le domaine.

Les mécanismes par lesquels les techniques d'AMP peuvent entraîner des trajectoires défavorables en termes de pression artérielle et de taux de triglycérides lors du passage de l'enfance à l'âge adulte demeurent inconnus ce jour. Une explication proposée par les auteurs est que ces deux variables sont le reflet de la répartition adipeuse. Une adiposité plus élevée augmente la pression artérielle et les taux

de triglycérides, les différences d'adiposité liées à l'âge pourraient ainsi expliquer ces résultats. Cette hypothèse est soutenue par les caractéristiques des individus issus d'AMP qui présentaient durant la petite enfance une plus petite taille ainsi qu'une adiposité plus faible, et à l'âge adulte une adiposité plus élevée. Par ailleurs, les différences dans les profils épigénétiques et métaboliques, éventuellement liés à des causes héréditaires d'infertilité, ou secondaires aux techniques d'AMP ou aux complications de la grossesse, pourraient également constituer d'autres pistes de mécanismes éventuels.

Limites

Les limites de cette étude incluent un manque de puissance pour certains résultats, des risques de confusion résiduelle, et un potentiel biais en raison de données manquantes. La plupart des cohortes étaient jeunes et les auteurs n'ont pu interpréter les résultats par tranches d'âge par analyse de trajectoire dans seulement quatre des cohortes incluses. Malgré de nombreux ajustements, des facteurs de confusion résiduels sont possibles, tels que ceux liés au terrain génétique des parents. Des designs d'études familiales avec comparaisons entre frères et sœurs auraient pu fournir un meilleur

contrôle de ces facteurs de confusion liés à l'arrière-plan familial. Cependant, cette conception n'était à nouveau pas envisageable en raison des tailles considérables d'échantillons qui auraient été nécessaires. L'exclusion des descendants avec des données manquantes peut également avoir limité la précision des estimations, bien que ce biais ait peut-être été réduit dans les analyses de trajectoire en incluant les descendants avec données incomplètes.

Take Home Messages

- Résultats largement rassurants pour les familles ayant recours à une AMP. Des études avec des durées de suivi plus longues seront nécessaires afin de réévaluer l'association entre AMP et survenue d'évènements cardiovasculaires, afin d'évaluer l'impact à long terme.

Références

1. Crawford G, Ledger W. In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020. *BJOG* 2019;126:237-243.
2. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Lai-vuori H, Loft A, Oldereid NB, et al.. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update* 2019;25:137-158.
3. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, et al.. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011;32:500-508.
4. 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;107:622-631.e5.