

I Analyse bibliographique

Procréation médicalement assistée et risque de cancer chez l'enfant

HARGREAVE M, JENSEN A, HANSEN MK *et al.* Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA*, 2019;322: 2203-2210.

Le recours à des techniques de reproduction assistée a augmenté au cours de ces 20 dernières années. Dans certains pays européens, jusqu'à 10 % des enfants naîtraient grâce à ces procédés. Il a été montré que ces enfants avaient plus de risque de prématurité, de faible poids de naissance et de malformations congénitales, en revanche, l'évaluation à long terme est peu étudiée. Il a été suggéré que des changements épigénétiques pourraient être à l'origine de cancer chez l'enfant. Le lien entre procréation médicalement assistée et cancer dans l'enfance a été rapporté dans une revue systématique récente en 2019. Cependant, les études incluses dans ce travail étaient très hétérogènes avec un nombre de patients souvent faible et les techniques d'aide à la procréation étaient peu détaillées.

Ce travail danois avait pour but d'évaluer, dans une large cohorte d'enfants nés entre 1996 et 2012, le risque de survenue de cancer en fonction des causes d'infertilité, des traitements reçus et des techniques de procréation utilisées.

Cette étude rétrospective a inclus 1 085 172 enfants nés au Danemark entre début janvier 1996 et fin décembre 2012, pour lesquels des informations étaient disponibles dans des registres. Sur une période de suivi de 1996 à 2015, le nombre de cancer avant l'âge de 20 ans était référencé. Les traitements de la fertilité reçus par les mères étaient rapportés : clomifène, gonadotrophines, analogues de l'hormone de libération de gonadotrophines, hormone chorionique gonadotrope, progestatifs et œstrogènes. De même, les techniques de reproduction assistée étaient prises en compte : fécondation *in vitro*, injection de sperme intracytoplasmique, transfert d'embryons congelés. Les enfants nés par ces techniques reproductives étaient comparés à des enfants nés de femmes fertiles.

Au cours d'un suivi moyen de 11,3 ans, 2 217 enfants ont présenté un cancer (29,2 % de leucémies, 10,9 % de lymphomes, 24,3 % de tumeurs du système nerveux central, 5,9 % de tumeurs du système nerveux sympathique et 29,7 % d'autres tumeurs). 51,1 % des enfants étaient nés d'une femme ayant eu recours à un traitement de la fertilité et 48,5 % étaient nés de femmes fertiles. L'infertilité maternelle n'était pas significativement associée à un risque de cancer chez l'enfant. De même, l'utilisation d'un traitement pour la fertilité ou non n'entraînait pas significativement plus de risque de cancer (HR : 1,03 ; IC 95 % : 0,88 à 1,20). Des résultats identiques étaient retrouvés en étudiant spécifiquement les médicaments reçus ($p = 0,04$). Enfin, le risque de cancer chez les enfants n'était pas

significativement augmenté avec l'utilisation des techniques de reproduction en général par rapport aux témoins (HR : 1,2 ; IC 95 % : 0,96 à 1,49).

En revanche, en étudiant spécifiquement ces techniques reproductives, il y avait une augmentation significative du taux de cancers chez l'enfant en cas de transfert d'embryons congelés par rapport aux enfants nés de femmes fertiles (HR : 2,43 ; IC 95 % : 1,44 à 4,11). Le taux d'incidence de cancers était de 44,4 pour 100 000 enfants dans ce sous-groupe *versus* 17,5 pour 100 000 enfants dans le groupe témoin. Les enfants nés par transfert d'embryons congelés avaient en particulier plus de leucémies (différence de taux d'incidence de 10,1 [IC 95 % : -4 à 24,2]) et de tumeurs du système nerveux sympathique (HR : 7,82 ; IC 95 % : 2,47 à 24,70).

Dans cette large cohorte d'enfants danois, le type de traitement pour la fertilité et la plupart des techniques de reproduction assistée utilisées ne sont pas associés à un risque augmenté de cancer. Seul le transfert d'embryons congelés est associé à une petite augmentation, cependant significative, de cancer dans l'enfance.

Fonction respiratoire des adultes nés avec un très petit poids de naissance

YANG J, KINGSFORD RA, HORWOOD J *et al.* Lung function of adults born at very low birth weight. *Pediatrics*, 2020;145:in press.

Le taux de survie des patients nés avec un très petit poids de naissance (< 1 500 g) et des grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée [SA]) ne cesse d'augmenter depuis la fin des années 1970 dans les pays industrialisés. La fonction respiratoire de cette population est bien étudiée dans l'enfance et à l'adolescence, en revanche, il existe peu d'études de population à l'âge adulte.

Le but de ce travail néo-zélandais était de comparer de façon prospective la fonction respiratoire d'adultes nés avec un très petit poids de naissance par rapport à des adultes nés à terme.

En 1986, 413 enfants nés avec un très petit poids de naissance ont été inclus dans une cohorte de suivi prospectif. Entre mars 2013 et octobre 2016, parmi les survivants, 226 patients alors âgés de 26 à 30 ans ont été comparés à 100 témoins nés à terme la même année n'ayant pas été hospitalisés en néonatalogie. Leur santé physique et mentale était évaluée, de même que leur développement psychique et leur insertion sociale. Pour évaluer leur fonction respiratoire, l'histoire néonatale était prise en compte ainsi que l'existence d'un

tabagisme. Leur fonction ventilatoire était évaluée par la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

En comparaison des témoins, les hommes et les femmes nés avec un très petit poids de naissance étaient significativement plus petits (–5 cm en moyenne, $p < 0,001$). 46 % déclaraient avoir déjà fumé, alors qu'ils n'étaient que 33 % dans le groupe contrôle ($p = 0,034$). Les patients nés avec un très petit poids de naissance avaient reçu des corticoïdes en anténatal dans 57 % des cas et aucun n'avait eu du surfactant, non disponible à cette époque. Par ailleurs, 32 % étaient petits pour l'âge gestationnel et 20 % répondaient au diagnostic de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). À l'âge d'évaluation, les anciens prématurés ne rapportaient significativement pas plus de crises d'asthme, mais une respiration sifflante au cours de l'année écoulée était notée dans 34,8 contre 23 % chez les contrôles ($p = 0,034$).

Sur le plan pulmonaire, un syndrome obstructif, le plus souvent modéré, était mis en évidence chez 35 % des adultes nés avec un faible poids de naissance *versus* 14 % chez les contrôles. Chez les adultes anciens prématurés, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le ratio VEMS/capacité vitale forcée étaient significativement plus faibles par rapports aux témoins et leur volume résiduel (VR) était plus haut avec un ratio VR/capacité pulmonaire totale diminué. Leur capacité de diffusion du monoxyde de carbone était diminuée par rapport aux témoins. Ces différences persistaient

après ajustement sur le genre et l'intoxication tabagique. La sous-population de patients avec des antécédents de DBP avaient des EFR plus pathologiques que celle sans DBP.

Ce travail longitudinal avec évaluation 26 à 30 ans plus tard d'une population d'anciens enfants nés avec un très faible poids de naissance met en évidence que, bien que peu symptomatiques cliniquement, ces adultes présentent plus de syndromes obstructifs respiratoires ainsi qu'une réduction des échanges gazeux et une augmentation d'une inhomogénéité respiratoire par rapport à des adultes nés à terme. Ceux avec des antécédents de DBP sont plus à risque de présenter ces anomalies. D'autres études sont cependant nécessaires car les enfants de la période de naissance étudiée n'ont pas reçu de surfactant, ce produit étant non disponible à cette époque. Il est possible que la mise en place systématique de ce traitement ait considérablement amélioré la fonction respiratoire des patients à l'âge adulte.

J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

