

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Les paternités tardives *

P. THONNEAU
(Toulouse)

I - INTRODUCTION

Si les effets de l'âge maternel, en particulier après 35 ans, sur la reproduction ont été largement démontrés (délai de conception, fausse couche, grossesse extra-utérine, malformation), il en va tout autrement pour l'âge paternel. D'un côté, très peu de publications scientifiques concernant les aspects masculins, de l'autre des images de stars masculines pères à un âge avancé - l'influence de l'âge sur la reproduction ne semble donc a priori toucher que la composante féminine de l'espèce humaine !

Équipe Accueil n° 36 94 « Recherche en Fertilité Humaine » - Université Paul Sabatier
Toulouse III-CHU Purpan Toulouse

Correspondance : Dr. Patrick Thonneau - Équipe Accueil n° 36 94 - Hôpital Paule de
Viguié - 330, avenue de Grande-Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9
E-mail : thonneau.p@chu-toulouse.fr

* Communication extraite de l'article « Paternité tardive : un risque en matière de reproduction ? », paru dans la revue ANDROLOGIE

Toutefois, plusieurs articles récents et une analyse détaillée de la littérature existante permettent d'apporter un éclairage nouveau sur l'implication de l'âge paternel sur la reproduction humaine. Quatre indicateurs clés de la reproduction ont été analysés : les caractéristiques du sperme, l'infécondité (mesurée par le délai de conception et par le taux de grossesses cliniques en assistance médicale à la procréation (AMP)), le taux de fausses couches et le taux de malformations congénitales.

II - ÂGE PATERNEL ET MODIFICATIONS DU SPERME

Dans ce domaine, peu de travaux ont été menés avec essentiellement des études cliniques (les comparaisons portant entre des hommes jeunes < 30 ans et plus âgés > 50 ans), sans notion de seuil critique et avec une grande variabilité dans les résultats. Les principales publications (dont l'une est une revue de la littérature) concluent à une diminution du volume spermatique (de 3 à 22 %), de la mobilité (de 3 à 37 %) et du pourcentage de formes normales (de 4 à 18 %) [1-3].

III - ÂGE PATERNEL ET INFÉCONDITÉ

En matière d'infécondité, plusieurs indicateurs peuvent être utilisés. Les publications sur l'âge paternel portent sur les deux indicateurs majeurs de l'infécondité : d'une part le délai de conception (*Time To Pregnancy, TTP*), exprimé en nombre de mois écoulés entre le début de l'exposition à la grossesse et le début de celle-ci, et d'autre part le taux de grossesses dans le cadre des AMP.

1. Augmentation du délai de conception en fonction de l'âge paternel

Une publication assez ancienne (1990), menée au Danemark auprès de 8 338 couples et utilisant comme indicateur un délai de conception supérieur à 12 mois, ne montrait pas d'effet significatif de l'âge paternel [4]. Cette publication présentait cependant le biais de porter sur des naissances vivantes ce qui pourrait expliquer l'absence

d'effet de l'âge paternel sur le délai de conception. En 1994, une équipe australienne a trouvé, en utilisant un délai de conception de 9 mois, un risque de 2,3 (OR = 2,3 ; 1,4-3,7) chez les hommes âgés de plus de 35 ans, comparés à ceux ayant moins de 35 ans [5].

En 2000, une équipe anglaise a montré que la probabilité de conception était divisée par 2 chez les hommes âgés de 40 ans, comparés à ceux âgés de 24 ans [6]. Plus récemment, une équipe française a analysé le délai de conception chez 3 287 femmes européennes âgées de 25 à 44 ans, en utilisant comme classe de référence la classe d'âge 20-29 ans. Les auteurs montrent que le risque de conception au-delà de 12 mois est multiplié par 2,9 (OR = 2,9 ; 1,8-4,9) lorsque l'homme est âgé de 40 ans et plus et sa compagne ayant un âge compris entre 35 et 39 ans [7].

2. Taux de grossesses cliniques en AMP en fonction de l'âge paternel

Une première publication d'une équipe française, en 1990, montrait une diminution du taux de grossesses cliniques avec l'âge paternel [8]. Toutefois, à la même époque, deux études internationales ne retrouvaient pas d'effet paternel sur le taux de grossesses cliniques [9, 10].

Une étude récente (2006) menée à partir de la base FIVNAT française a analysé le risque d'échec de conception en fonction de l'âge de la femme, de l'homme, puis en tenant compte de l'interaction entre l'âge maternel et paternel [11]. Cette étude a inclus 1 938 hommes, dont la partenaire était totalement stérile (absence des deux trompes ou occlusion tubaire bilatérale), et inscrits dans un programme de FIV. Comme illustré dans le tableau I, on retrouve une majoration du risque de ne pas concevoir chez la femme à partir de 38 ans et au-delà de 40 ans chez l'homme. En prenant en compte l'interaction âge maternel et paternel, les résultats font état d'une multiplication du risque de ne pas concevoir de 5,7 lorsque la femme et l'homme sont âgés de plus de 40 ans.

IV - ÂGE PATERNEL ET FAUSSES COUCHES

Plusieurs publications internationales récentes ont mis en avant une augmentation du risque de fausses couches avec l'âge paternel.

Tableau 1 : Odds ratio ajustés (95 % CI) du risque de conception après FIV (n = 1 938) (données modifiées d'après référence [2])

(a) régression logistique (sans interaction âge maternel et paternel)					
âge maternel (années)					
< 30		(n = 378)	1,00		
30-34		(n = 654)	0,99	(0,73-1,36)	
35-37		(n = 428)	1,23	(0,85-1,77)	
38-40		(n = 302)	1,59	(1,05-2,42)	
> 40		(n = 176)	2,21	(1,28-3,80)	
âge paternel (années)					
< 30		(n = 276)	1,00		
30-34		(n = 597)	1,52	(1,08-2,14)	
35-39		(n = 585)	1,32	(0,92-1,89)	
≥ 40		(n = 480)	1,70	(1,14-2,52)	
(b) régression logistique (avec l'interaction âge maternel et paternel)					
âge paternel (années)	âge maternel (années)				
	< 30	30-34	35-37	38-40	> 40
< 30	1,00 (référence) (n = 145)	0,79 (0,42-1,51) (n = 63)	1,62 (0,57-4,57) (n = 27)	1,29 (0,48-3,43) (n = 27)	0,49 (0,16-1,50) (n = 14)
30-34	1,44 (0,84-2,46) (n = 152)	1,34 (0,84-2,13) (n = 283)	1,49 (0,78-2,85) (n = 86)	1,47 (0,65-3,33) (n = 45)	5,34 (1,22-23,42) (n = 31)
35-39	0,78 (0,40-1,50) (n = 59)	1,24 (0,76-2,02) (n = 205)	1,33 (0,80-2,22) (n = 180)	3,05 (1,44-6,48) (n = 93)	2,16 (0,89-5,20) (n = 48)
≥ 40	1,25 (0,43-3,62) (n = 22)	1,36 (0,75-2,46) (n = 103)	2,00 (1,10-3,61) (n = 135)	2,03 (1,12-3,68) (n = 137)	5,74 (2,16-15,23) (n = 83)

Une étude australienne réalisée en 1994 et portant sur 484 grossesses a trouvé un risque multiplié par 2,3 chez les hommes de plus de 35 ans, comparés à ceux ayant moins de 35 ans [6]. En 2003, une étude française incluant 2 414 grossesses a retrouvé également une majoration du risque de fausses couches chez les hommes de plus de 35 ans (OR = 2,1) [12].

Enfin, une large étude européenne incluant 3 174 grossesses a montré une multiplication du risque de 6,7 (3,5-12,9) chez des couples où l'homme avait 40 ans et plus, et la femme 35 ans et plus [13]. Ces résultats sont illustrés sur la figure 1.

Figure 1 : Interaction entre l'âge maternel et paternel (2 414 grossesses)
(données modifiées d'après référence [4])

âge paternel (années)	âge maternel (années)		
	20-29	30-34	35-39
20-29			
30-34	référence 1,00		2,87
35-39			[1,86-4,45]
40-44			5,65 [3,20-9,98]

Légende : comparaison des zones de risque

	Risque standard
	Risque majoré
	Risque le plus élevé

V - ÂGE PATERNEL ET MALFORMATIONS

Une publication de 1997 par une équipe française a mis en avant une majoration du risque de malformations chez les hommes de plus de 45 ans et a ainsi conseillé de fixer un âge limite de 45 ans pour les candidats donneurs de sperme [14]. En 2000, une publication originale montrait qu'entre 5 et 9 % des cas de trisomie 21 (Down's syndrome) pourraient être d'origine paternelle [15].

Enfin, une étude récente (2005) menée par une équipe danoise sur 71 937 naissances montrait une augmentation de la prévalence de la trisomie 21 en fonction de l'âge paternel, passant de 1,2 chez les hommes âgés de 35-39 ans, à 1,3 pour ceux âgés de 40-44 ans, 1,7 pour ceux dans la tranche 45-49 ans, et enfin de 3,2 pour les hommes ayant plus de 50 ans [16].

VI - CONCLUSION

L'analyse de la littérature montre donc une multiplication du nombre de publications internationales sur le sujet, attestant ainsi de l'intérêt scientifique croissant d'une meilleure prise en compte de l'âge paternel sur la reproduction. Le tableau II illustre les principales publications sur le sujet.

À la question « existe-t-il un effet de l'âge paternel sur la reproduction ? », on peut donc raisonnablement répondre par l'affirmatif, altération des caractéristiques spermatiques, augmentation du risque d'échec de conception et augmentation du temps de conception, forte augmentation des risques de fausse couche, majoration de certaines malformations congénitales. Il reste bien sûr à graduer cet effet de l'âge paternel sur la reproduction, et si les risques semblent modérés entre 40 et 45 ans, ils sont probablement beaucoup plus importants lorsque le père est âgé de 45 ans et plus.

Parmi les nombreuses hypothèses évoquées, on retiendra d'une part des changements dans la quantité et la qualité de la production spermatique, et d'autre part une augmentation du risque de mutation dans les cellules germinales. Quant aux mécanismes, les auteurs évoquent une accumulation de lésions environnementales, une réduction de l'efficacité des réparations, une augmentation de l'instabilité génomique.

En conclusion et dans une période où on assiste à une augmentation des désirs d'enfant à des âges de plus en plus tardifs, ces résultats doivent certainement inciter le clinicien à avertir madame, mais aussi monsieur, d'une majoration des risques reproductifs liés à leur âge [17].

Tableau II : Principales publications sur l'influence de l'âge paternel sur les issues reproductives (données modifiées d'après référence [3])

Référence	Population étudiées	Issues reproductives		Éffet de l'âge paternel ?
			Infertilité	
De la Rochebrochard and Thonneau, 2003	3 287 ayant essayé de concevoir	Infécondité (12 mois)	< 30/30-	+++
Hassan et Killick, 2003	2 112 grossesses	Délai de conception		+++
Dunson et al., 2002	782 couples utilisant une méthode naturelle de planification familiale	Probabilité de concevoir selon le jour du cycle		+++
Paulson et al., 2001	558 cycles de FIV avec dons d'ovules	Grossesses cliniques		-
Watanabe et al., 2000	288 cycles de FIV avec dons d'ovules	Grossesses cliniques		+
Ford et al., 2000	8 515 grossesses planifiées	Infécondité (6 à 12 mois)		++
Gallardo et al., 1996	316 cycles de FIV avec dons d'ovules	Grossesses cliniques		-
Joffe and Li, 1994	2 576 hommes âgés de 33 ans et ayant conçu	Délai de conception		-
Ford et al., 1994	585 couples ayant essayé de concevoir	Infécondité (9 mois)		++
Olsen, 1990	10 886 grossesses	Infécondité (12 mois)		-/+
Nieschlag et al., 1982	43 hommes ayant eu un enfant	Pénétration ovulaire	-	
			Fausse couche	
Astolfi et al., 2004	3,6 millions de naissances et de certificats de décès néonataux	Avortements tardifs		+++
Rychtarikova et al., 2004	598 157 naissances et certificats de décès néonataux	Avortements tardifs		++
Slama et al., 2003	1 151 femmes ayant eu 2 414 grossesses	Fausse couches		+++
De La Rochebrochard and Thonneau, 2002	3 174 grossesses planifiées	Fausse couches		+++
Gourbin and Wunsch, 1999	498 122 naissances et certificats de décès néonataux	Avortements tardifs		+
Al-Ansary and Babay, 1994	patientes hospitalisées : 226 fausses couches et 226 témoins	Fausse couches		++
Ford et al., 1994	484 grossesses planifiées	Fausse couches (premier trimestre)		++
Selvin and Garfinkel, 1976	1,5 million de naissances et de certificats de décès néonataux	Avortements tardifs		+
Resseguie, 1976		Avortements tardifs		-

Résumé

Parallèlement au risque reproductif bien documenté lié à l'âge maternel, des publications croissantes font état d'une majoration significative d'issues reproductives défavorables liées à l'âge paternel. Ce travail de synthèse fait une analyse des principaux travaux scientifiques récents sur le sujet, attestant d'une implication réelle de l'âge paternel au-delà de 40 ans sur la reproduction humaine.

If it is now well established that advanced maternal age could have deleterious impact in reproductive issues, increasing recent publications had also given specific attention in advanced paternal age. In a review of the literature, we analyzed consequences of advanced male age in various reproductive issues.

Mots clés : fertilité, fertilité masculine, reproduction, âge paternel, épidémiologie

Keywords: fecundity, male fecundity, reproduction, paternal age, epidemiology

Bibliographie

- [1] Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; 75:2237-2248.
- [2] Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:676-81.
- [3] Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-1177.
- [4] Olsen J. Subfecundity according to the age of the mother and the father. *Dan Med Bull* 1990;37:2812.
- [5] Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ASPALC Study Team (Avon longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000;15:1703-8.
- [6] Ford JH, McCormac L, Hiller J. PALS (pregnancy and lifestyle study): association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcomes. *Mutat Res* 1994;313:153-164.
- [7] De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age: are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? *Rev Epidemiol Santé Publique* 2005; 53:2S47-2S55.
- [8] Watanabe Y, Cornet D, Merviel P, Mandelbaum J, Antoine JM, Uzan S. Influence of husband's age on outcome of a shared oocyte donation program. *Fertil Steril* 2000;74:S78-S79.
- [9] Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohi J, Pellicer A. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril* 1996;66:260-4.
- [10] Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002;17:1399-403.
- [11] De la Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P and the French National IVF Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006;85:1420-4.
- [12] Slama R, Werwatz A, Boutou O, Ducot B, Spira A, Hardle W. Does male age affect the risk of spontaneous abortion? An approach using semiparametric regression. *Am J Epidemiol* 2003;157:815-824.
- [13] De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649-56.
- [14] Lansac J, Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, Wack T, Selva J, Jalbert P. Pregnancy outcome after artificial insemination or IVF with frozen semen donor: a collaborative study of the French CECOS Federation on 21, 597 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74:223-8.
- [15] Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenet Cell Genet* 2000;91:199-203.
- [16] Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olsen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005; 20:3173-3177.
- [17] De la Rochebrochard E, Mcelreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: the « amber light » in the reproductive life of men? *J Androl* 2003;24:459-465.