

Age paternel et risques pour la descendance

Maurice AUROUX

-Andrologie et Biologie de la Procréation, CHU Bicêtre, le Kremlin Bicêtre

RESUME

L'âge auquel le mâle se reproduit peut influencer sur la qualité de sa descendance. Chez l'homme, le vieillissement paternel peut augmenter le risque des avortements spontanés à répétition, celui des aneuploïdies qui conduisent au syndrome XXY ou, avec une plus faible probabilité, à la Trisomie 21, le risque d'apparition de syndromes autosomiques dominants (SAD) et celui de certaines mutations récessives liées au sexe. Il semble, en outre, être responsable d'une diminution de la longévité des filles. Le vieillissement du père, mais aussi son très jeune âge, s'accompagneraient d'une augmentation des risques de malformations cardiaques et nerveuses et, chez l'animal et l'homme, d'une diminution des fonctions cognitives de la progéniture.

En ce qui concerne le vieillissement, les anomalies pourraient succéder à des mutations liées à des erreurs de recopiage du message génétique lors des phases de multiplication des spermatogonies, dont le nombre précédant la formation d'un spermatozoïde augmente avec l'âge. Une moins grande efficacité des systèmes réparateurs de l'ADN et/ou des contrôles méiotiques de la spermatogenèse pourraient également être mise en cause. A côté des mutations, le vieillissement du mâle entraînerait aussi une hyperméthylation de l'ADN ribosomal des spermatozoïdes, éventuellement préjudiciable au conceptus. Les anomalies liées au très jeune âge paternel pourraient être dues à un défaut de maturation du message génétique.

Des études statistiques suggèrent que d'autres facteurs, en particulier maternels, joueraient un rôle dans la genèse de quelques unes de ces anomalies, mais la biologie moléculaire démontre l'origine essentiellement paternelle de certains SAD, tels que le rétinoblastome bilatéral et le syndrome d'Apert. Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces données soulèvent, en regard de celui de la maternité, le problème, pour la descendance, de l'âge optimal de la paternité.

Mots-clés : âge paternel, génome du spermatozoïde, mutations, facteurs épigénétiques, risques pour la progéniture

I. INTRODUCTION

Qu'il s'agisse de la jeunesse ou de la vieillesse, l'âge auquel l'homme procréé peut être responsable d'un certain nombre de risques pour la descendance. A une époque où, au moins dans nos pays occidentaux, la sexualité reproductrice commence de plus en plus tôt et se termine, pour les hommes, de plus en plus tard, cette donnée prend un grand intérêt. Actuellement, en effet, la recomposition des familles associe souvent un homme mûr à une femme plus jeune, la contraception permet à certains couples d'attendre longtemps avant d'avoir leur premier enfant tandis que les conditions socio-économiques font que certains autres sont parents très tôt. En outre, connaissant l'importance de ce facteur masculin on ne peut plus, pour l'âge des géniteurs, faire de la femme l'unique responsable des anomalies du conceptus.

II. AGE PATERNEL ET DESCENDANCE

Le vieillissement paternel entraîne, dans le génome des spermatozoïdes, des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure s'accompagnant parfois d'avortements spontanés à répétition (ASR) ou d'anomalies chez un enfant vivant. Il peut aussi être la cause de mutations dominantes ou récessives à l'origine, chez la descendance, de syndromes bien définis. Des mutations, mais aussi d'autres anomalies intéressant le génome, comme des variations de la méthylation de l'ADN ribosomal, pourraient être la cause de modifications fonctionnelles parfois très subtiles, concernant par exemple certains mécanismes cérébraux. Quant aux effets cliniques dus à l'excessive jeunesse du père, ils sont nets, mais les altérations génétiques correspondantes des gamètes et du conceptus ne sont pas encore bien documentées.

Correspondance :

Pr Maurice Auroux - Andrologie et Biologie de la Procréation, CHU de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. France - Tel 01.45.21.23.26. - Fax 01.45.21.23.21

1. Les anomalies chromosomiques des gamètes liées au vieillissement masculin

Dans une population normale d'hommes âgés de 30 ans, environ 5% de spermatozoïdes présentent une non disjonction d'origine méiotique, ce qui conduit à une aneuploïdie [9, 29, 30]. Pour certains auteurs, 5 à 10% des trisomies 21 seraient ainsi d'origine masculine [44, 46] mais, dans ce cas, le rôle de l'âge paternel est très discuté : perceptible pour les uns [13, 31, 45], il est actuellement inappréciable pour les autres [20, 39, 46]. Environ 50% des Klinefelter seraient aussi, pour Hassold [19], dus au vieillissement masculin et, pour Lowe et al. [28], l'augmentation de l'anomalie serait exponentielle à partir d'environ 50 ans. En revanche les autres aneuploïdies comme les trisomies 13 et 18, 47 XXX et 47 XYY ou la monosomie 45 X ne seraient pas liées à l'âge paternel.

En ce qui concerne les anomalies de structure des chromosomes, on a montré qu'il existait une corrélation entre leur taux et l'augmentation de l'âge. Au dessus de 44 ans par exemple, il existe 13% de gamètes porteurs d'anomalies de structures. Cependant ces anomalies ne paraissent pas avoir d'effet sur la descendance [30]. Enfin, selon Hook et al. [21], le vieillissement paternel s'accompagne d'une élévation du taux des translocations réciproques équilibrées chez le fœtus.

Vieillesse paternel, anomalies chromosomiques et ASR.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a systématiquement pris en compte le rôle que le vieillissement paternel pourrait jouer dans la survenue des ASR. On n'a jamais, en particulier, exploré le génome des spermatozoïdes d'hommes âgés dans ces situations. Toutefois, le vieillissement masculin a déjà été mis en cause dans les pertes fœtales [43] et, comme nous venons de le voir, il s'accompagne d'une augmentation du nombre des gamètes porteurs d'anomalies caryotypiques. Il est ainsi possible d'envisager que, à travers ces anomalies, l'âge paternel contribue aux ASR. Notons cependant que, autant qu'ils puissent être transposés dans l'espèce humaine, les résultats expérimentaux que nous avons nous-mêmes obtenus chez le rat ne montrent pas de diminution du nombre moyen de petits par portée en fonction du vieillissement paternel [2].

2. Les mutations : syndromes dominants et récessifs

On sait depuis longtemps que le vieillissement paternel est associé à certaines mutations autosomiques dominantes se traduisant par des malformations macroscopiques comme l'achondroplasie [36], la maladie d'Apert (mutation du Fibroblast Growth Factor Receptor 2 [FGFR 2]), les syndromes de Marfan, de Crouzon (mutation du FGFR2), de Wardenburg, de Treacher-Collins, de Sotos, le syndrome oculo-dento-digital, l'acrodysostose, la progeria, les exostoses multiples, la dysplasie thanatophore (nanisme micromélique) et l'aniridie. Selon de nombreux auteurs, il est également impliqué dans la survenue d'anomalies plus discrètes comme la neurofibromatose de Recklinghausen (syndrome le plus fréquent : 1 pour 3000 naissances) [23]

et dans celle de processus tumoraux comme la tumeur de Wilms, le rétinoblastome bilatéral, la polyposé colique, la sclérose tubéreuse de Bourneville, la polykystose rénale et le naevus cellulaire. Il est aussi mis en cause dans les perturbations métaboliques à l'origine de la rétinite pigmentaire, de l'ostéogenèse imparfaite (maladie des os de verre), de la fibrodysplasie ossifiante progressive, des syndromes de Costello ou de Lesch-Nyhan ainsi que de certains désordres neurophysiologiques comme l'athétose, ou peut-être même mentaux comme la schizophrénie. Si la fréquence de chacune de ces anomalies est très faible, leur nombre, environ 25 selon les estimations actuelles [revue: 47], multiplie évidemment les risques. Selon Friedman [17], la fréquence des anomalies dues au vieillissement paternel à partir de 40 ans atteindrait 0,3 à 0,5% des naissances, ce qui situerait le risque au niveau de la Trisomie 21 pour une femme de 35-40 ans. Tandis que Hook critique ces estimations qui, selon lui, ne reflètent que les limites supérieures du phénomène [20], Lian et al. [27], étudiant environ 7500 nouveau-nés anormaux, montrent que le risque d'anomalie congénitale est de 2% lorsque le père à 20 ans, de 2,4% lorsqu'il en a 40 et de 2,6% lorsqu'il en a 50. Cette augmentation de 0,6% se rapproche donc des résultats de Friedman.

D'autres anomalies présentent le caractère de mutations dominantes. Une première étude portant sur plus de 4000 cas de malformations cardiaques congénitales a montré que le nombre des anomalies des septas auriculaire et ventriculaire ou du canal artériel augmentait significativement à partir d'un âge paternel de 35 ans, les anomalies septales augmentant aussi lorsque cet âge décroît à partir de la vingtaine [35]. Or trois mutations d'un gène situé sur le chromosome 5 et qui code pour un facteur de transcription (NKX2-5), ont été ultérieurement découvertes dans des familles atteintes de communication interauriculaire [41]. Une seconde étude, portant sur près de 10 000 cas d'anomalies néonatales révèle, d'une part que le nombre d'altérations du tube neural, de cataractes congénitales et de Trisomie 21 augmente régulièrement à partir d'un âge paternel de 30 ans et, d'autre part, que la fréquence des anomalies du tube neural, des hypospadias, des reins polykystiques et de la Trisomie 21 augmente également quand l'âge du père décroît à partir de 20 ans [32]. Un des points les plus intéressants de ces deux études, que l'on retrouvera plus loin, est qu'une trop grande jeunesse paternelle paraît avoir les mêmes inconvénients que les débuts de la vieillesse.

Pour certains auteurs, des mutations récessives liées à l'X peuvent également résulter du vieillissement paternel, comme l'hémophilie A ou la myopathie de Duchenne. Dans ces cas, la première mutation apparaîtrait chez le grand-père maternel, serait transmise par ses filles et s'exprimerait chez la moitié de ses petits fils [48].

Des travaux récents ont enfin montré, à partir d'une étude des familles aristocratiques d'Europe dont la généalogie était connue et regroupant plus de 8 500 adultes de 30 ans et plus, qu'un âge paternel de 50-59 ans (l'âge maternel étant constant) entraînait, chez les filles, une diminution de

la longévité de 4,4 années relativement à celles nées de père de 20-29 ans. Les garçons n'étant pas touchés, les auteurs concluent que le chromosome X paternel ne se trouvant que chez les filles, celui-ci pourrait être porteur de gènes concernant la longévité et subissant des altérations dues au vieillissement [18].

3. Modifications fonctionnelles cérébrales

Au delà des anomalies *ponctuelles* liées aux mutations dont nous venons de parler, l'âge paternel paraît impliqué dans des variations subtiles et *continues* de la qualité du conceptus. Nous avons en effet montré que, à âge maternel constant, le vieillissement du père mais aussi son très jeune âge s'accompagnaient chez l'animal et chez l'homme d'une diminution des fonctions cognitives de la progéniture relativement à ce qu'elles sont lorsque l'âge du père tourne pour l'homme autour de la trentaine et, pour le rat et la souris, autour de 3 à 4 mois. La courbe de réussite aux tests correspondants (Figure 1) présente ainsi une forme parabolique avec une première partie ascendante et une seconde descendante [2, 6, 7, revue générale : 3].

III. ORIGINE DES ALTERATIONS GENETIQUES

On ne dispose, actuellement, d'aucune explication concernant la pathogénie des anomalies chromosomiques des gamètes liées à l'âge paternel, à moins d'envisager qu'elles pourraient être dues à des mutations ou à des facteurs épigénétiques divers [34]. En outre, si l'on a la preuve que des anomalies ponctuelles comme les SAD sont bien dues à des mutations, on en est pareillement réduit aux hypothèses pour expliquer des variations continues telles que les variations fonctionnelles cérébrales.

1. Mutations et anomalies ponctuelles du phénotype

Les mutations concernant les gamètes mâles et correspondant aux SAD ou aux syndromes récessifs peuvent être dues à des facteurs exogènes (rayonnements, produits chimiques) ou à des facteurs endogènes. Ceux-ci ne sont

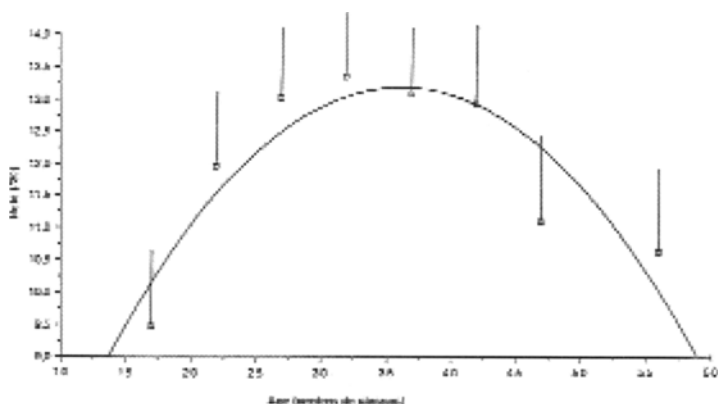


Figure 1 : L'âge du père à la naissance influe sur la probabilité de réussite de jeunes hommes de 18 ans à des tests psychométriques [3, 6]. Des résultats analogues ont été obtenus chez la souris [3, 7] et le rat [3, 2] en ce qui concerne les capacités d'apprentissage.

généralement pas pris en compte et, pourtant, ils sont en rapport avec les caractères de la spermatogénèse. La probabilité d'apparition des anomalies géniques est en effet beaucoup plus grande chez le mâle que chez la femelle. On explique ce fait de la manière suivante. On sait que les phases de multiplications cellulaires sont sources de mutations géniques en particulier à cause d'erreurs de recopiage du message génétique [14, 48]. Chez la femelle, les ovogonies se sont multipliées pendant la phase foetale et c'est à partir de ce stock, sans multiplications nouvelles que, après la puberté, seront périodiquement fournis les ovocytes. Chez le mâle au contraire, les spermatogonies, dont les multiplications avaient eu lieu pendant la phase foetale puis s'étaient arrêtées, vont se multiplier sans cesse à partir de la puberté et jusqu'à un âge très avancé (au delà de 80 ans), même si la production diminue graduellement. Pendant la période de pleine activité sexuelle, le rythme est d'environ 23 multiplications par an. Les spermatozoïdes d'un homme de 28 ans auront ainsi derrière eux, depuis la puberté, à peu près 380 divisions cellulaires, et ceux d'un homme de 35 ans à peu près 540. On comprend mieux, à partir de ces données, l'augmentation du risque de mutation.

Une étude expérimentale vient enfin de montrer que les mutations spontanées de Lac I chez des souris transgéniques étaient :

- moins fréquentes dans les cellules germinales que dans les cellules somatiques,
- plus fréquentes dans les spermatogonies A que dans les cellules des stades ultérieurs,
- plus fréquentes dans les cellules germinales des souris vieillissantes, principalement de la méiose à la spermiogénèse. Cela peut suggérer une diminution, liée au vieillissement, de l'efficacité des contrôles méiotiques ou de celle des systèmes réparateurs [50].

Comme on vient de le voir, ces mutations peuvent être liées au grand nombre de multiplications cellulaires de la spermatogénèse. Mais elles peuvent aussi dépendre de l'accumulation des agents mutagènes de l'environnement et cela d'autant plus que :

- a) l'activité des enzymes antioxydantes des spermatozoïdes et du plasma séminal qui limitent les dégradations dues aux radicaux libres diminuent avec l'âge [24] ;
- b) les systèmes réparateurs de l'ADN disparaissent à partir du stade des spermatides âgées [22]. Il faut cependant signaler que l'ovocyte conserve lui-même, et pendant longtemps, un pouvoir réparateur efficace dont, dans une certaine mesure, pourront bénéficier le spermatozoïde et l'oeuf fécondé [1].

A côté des mutations, le vieillissement du mâle entraînerait aussi une hyperméthylation de l'ADN ribosomal des spermatozoïdes (et du foie) dans les séquences CpG, ce qui pourrait être préjudiciable au conceptus [34].

Enfin des études épidémiologiques ont montré que l'augmentation de fréquence de quelques SAD comme les syn-

dromes d'Apert et de Marfan ou l'achondroplasie [38] était exponentielle en fonction des vieillissements paternel et maternel, qui seraient donc tous les deux en cause. Cependant, la caractérisation moléculaire de certaines de ces pathologies démontre l'origine essentiellement paternelle des néomutations, en particulier dans les cas du rétinoblastome bilatéral [16] et du syndrome d'Apert [33], où le vieillissement masculin est directement mis en cause. Dans le cas du syndrome d'Apert, dû à deux mutations, C934G et C937G du gène FGFR2 situé sur le chromosome 10, la mutation 934 est deux fois plus fréquente que la 937, la première s'effectuant dans un contexte particulièrement riche en dinucléotides CpG, au contraire de la seconde. Si la méthylation de C934G jouait un rôle dans ce doublement de fréquence, on aurait là une explication à l'origine paternelle du syndrome d'Apert puisque la méthylation de la cytosine des sites CpG est plus importante dans les cellules germinales mâles que dans leurs homologues femelles [15]. Ce qui renvoie à ce que nous signalions plus haut concernant l'influence du vieillissement du mâle sur l'augmentation de la méthylation de l'ADN ribosomal [34].

2. Mutations, facteurs épigénétiques et variations continues du phénotype

En ce qui concerne les variations *continues* des capacités fonctionnelles cérébrales, la forme de la courbe signifie qu'une amélioration pourrait caractériser le génome du spermatozoïde à partir de la puberté, la qualité de celui-ci passant par un maximum autour de 30 ans, pour se dégrader ensuite. Or c'est ce que l'on constate pour la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes qui passent par un maximum, chez l'homme, aux alentours de la trentaine [42]. Puisqu'on sait que la morphologie du spermatozoïde est génétiquement déterminée [10], une telle évolution suggère une amélioration des facteurs informatifs dans la partie ascendante de la courbe, et une dégradation de ces facteurs dans la partie descendante. On peut donc se demander si des phénomènes analogues ne pourraient pas concerner d'autres informations que celles qui déterminent le phénotype des gamètes, c'est-à-dire celles qui déterminent le phénotype de l'individu.

La dégradation des facteurs informatifs dans la partie descendante est facilement expliquée par les phénomènes du vieillissement qui, comme ils touchent les cellules somatiques, touchent sans doute les spermatogonies puisque des systèmes réparateurs d'ADN y ont été mis en évidence [26]. L'hyperméthylation de l'ADN ribosomal des cellules germinales mâles en fonction du vieillissement pourrait également jouer un rôle dans cette dégradation [34]. Des travaux ont par ailleurs montré que l'ADN mitochondrial était plus fragile que celui du noyau vis-à-vis des mutations, en particulier vis-à-vis de celles dues aux radicaux libres, qui s'accumulent avec l'âge [49]. Ces altérations entraînant une chute du potentiel des phosphorylations oxydatives des mitochondries on a là, bien que les mitochondries du spermatozoïde ne représentent que 0,1% du stock mitochondrial du zygote, un autre impact possible du vieillissement masculin.

Quant à la nature et à la subtilité des troubles observés, il faut les rapprocher des résultats que nous avons déjà obtenus en provoquant chez le rat mâle des mutations expérimentales à l'aide d'antimitotiques mutagènes : la progéniture de ces mâles présente en effet une altération de la capacité d'apprendre [5], sous-tendue par une chute de certains des supports biochimiques de la mémoire [4].

Il est plus difficile d'expliquer l'amélioration des facteurs informatifs dans la partie montante de la courbe. Cependant, le rôle actuellement attribué au cytoplasme dans l'arrangement final de l'ADN des gamètes [11, 12, 25, 34, 37] permet d'envisager l'existence d'une période de maturation qui, pendant un temps plus ou moins long, pourrait précéder la maturité du génome ; cela expliquerait du même coup les anomalies nerveuses et cardiaques liées au très jeune âge du père. Quant à l'apparente neutralité maternelle elle pourrait, si elle se confirme, être expliquée par les rôles différents et complémentaires que jouent les génomes maternel et paternel dans le développement du conceptus [8, 40].

Si les informations fournies par le père et la mère ne sont pas équivalentes, on peut en effet admettre que des changements dans l'un ou l'autre génome ne produiront pas les mêmes effets et que, en l'occurrence, les informations paternelles jouent un rôle prédominant dans les caractères que nous avons explorés.

IV. CONCLUSION

Ainsi, qu'il s'agisse d'une excessive jeunesse ou du début de la vieillesse, l'âge paternel intervient dans l'apparition, chez l'enfant, de syndromes parfaitement définis. Il interviendrait, aussi, dans la détermination des plus fines potentialités du conceptus. Quelques unes de ces données suggèrent que l'âge optimum de la paternité pourrait se situer entre 25 et 35 ans.

De ce point de vue, et s'il se confirmait, le problème de la variation des potentialités cérébrales de la progéniture en fonction de l'âge du père à la conception serait particulièrement important : il ne correspondrait plus, en effet, à l'apparition d'une symptomatologie ponctuelle mais à celle d'une variation continue, sans doute quantitative, aboutissant à un *continuum de qualité* concernant la population en général. Que les facteurs en cause soient génétiques ou psycho-sociaux, ou les deux à la fois, il serait d'autant plus utile de les répertorier qu'indépendamment du comportement ils pourraient peut-être, surtout si le génome est en cause, agir sur d'autres paramètres de la vie comme les moyens de défenses de l'organisme, la morbidité, le vieillissement de l'individu, etc., et l'on a vu, par exemple, que la longévité des filles pouvait être concernée.

Leur recensement serait alors aussi utile que celui des toxiques de l'environnement afin d'essayer d'obtenir, cette fois dans le cadre de la normalité et pour un patrimoine génétique donné, des conceptus de qualité maximum.

REFERENCES

1. ASHWOOD-SMITH M.J., EDWARDS R.G. : DNA repair by oocytes. *Mol. Hum. Reprod.*, 1996, 2 : 46-51.
2. AUROUX M. : Decrease of learning capacity in offspring with increasing paternal age in the rat. *Teratology*, 1983, 27 : 141-148.
3. AUROUX M. : Age paternel et descendance. *Andrologie*, 2000, 2 : 155-165.
4. AUROUX M.R., DULIOUST E.M., NAWAR N.Y., YACOUB S.G., KEMPF E.H., EBEL A.B. : Cyclophosphamide in the male rat : cerebral biochemical changes in progeny. *Biomed. Pharmacother.*, 1990, 44 : 519-523.
5. AUROUX M., DULIOUST E., SELVA J., RINCE P. : Cyclophosphamide in the F₀ male rat : physical and behavioral changes in three successive adult generations. *Mutat. Res.*, 1990, 229, 189-200.
6. AUROUX M., MAYAUX M.J., GUIHARD-MOSCATO M.L., FROMANTIN M., BARTHE J., SCHWARTZ D. : Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum. Reprod.*, 1989, 4 : 794-797.
7. AUROUX M., NAWAR N.N.Y., NAGUIB M., BAUD M., LAPAQUELLERIE N. : Post-pubescent to mature fathers : increase in progeny quality ? *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 55-59.
8. BARTON S.C., SURANI M.A.H., NORRIS M.L. : Role of paternal and maternal genome in mouse development. *Nature*, 1984, 311 : 374-376.
9. BRANDRIFF B., GORDON L., ASHWORTH L. et al. : Chromosomes of human sperm : variability among normal individuals. *Hum. Genet.*, 1985, 7 : 18-24.
10. BURGOYNE P.S. : Sperm phenotype and its relationship to somatic and germ line genotype : a study using mouse aggregation chimeras. *Dev. Biol.*, 1975, 44 : 63-76.
11. CAMPBELL J.H. : Automodulation of genes : explanation for lasting effects seen in functional neuroteratology ? 15th Intern. Summer School of Brain Research : Neurochemistry of Functional Neuroteratology, Amsterdam, August 31 to September 4, 1987 : 33.
12. CAMPBELL J.H., ZIMMERMANN E.G. : Automodulation of genes : a proposed mechanism for persisting effects of drugs and hormones in mammals. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 1982, 4 : 435-439.
13. CECOS : THEPOT F., WACK T., SELVA J., CZYGLIK F., MAYAUX M.J. : Age paternel et issues de grossesses. Expérience des CECOS. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1993, 21 : 388-390.
14. CROW J.F. : The high spontaneous mutation rate : is it a health risk ? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94 : 8380-8386.
15. DRISCOLL D.J., MIGEON B.R. : Sex differences in methylation of single copy gene in human meiotic germ cells : implications for X chromosome inactivation, parental imprinting and origin of CpG mutations. *Somatic. Cell Mol. Genet.*, 1990, 16 : 267-282.
16. DRYJA T.P., MUKAI S., PETERSEN R., RAPPAPORT J.M., WALTON D., YANDELL D.W. : Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature*, 1989, 339 : 556-558.
17. FRIEDMAN J.M. : Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57 : 745-749.
18. GAVRILOV L.A., GAVRILOVA N.S., KROUTKO V.N. et al. : Mutation load and human longevity. *Mutat. Res.*, 1997, 377 : 61-62.
19. HASSOLD T.J. : The origin of non-dysjunction in humans. Meeting of the International Human Genetics Society. Washington, October 1991. In AYME S. ed. *Epidémiologie de la Trisomie 21. Les données récentes. 10ème séminaire de Diagnostic Anténatal des malformations.* Paris (Necker), 1991.
20. HOOK E.B., REGAL R.R. : A search of a paternal-age effect upon cases of 47, + 21 in which the extra chromosome is of paternal origin. *Am. J. Hum. Genet.*, 1984, 36 : 413-421.
21. HOOK E.B., SCHREINEMACHERS D.M., WILLEY A.M., CROSS P.K. : Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses diagnosed prenatally : frequency, paternal age associations, sex-ratio trends, and comparisons with rates of mutants. *Am. J. Hum. Genet.*, 1984, 36 : 422-443.
22. INOUE M., KURIHARA T., YAMASHITA M., TATSUNI K. : Effects of treatment with methyl methane sulfonate during meiotic and post meiotic stages and maturation of spermatozoa in mice. *Mutat. Res.*, 1993, 294 : 179-186.
23. KAPLAN J., TOUTAIN A. : La maladie de Recklinghausen. In 3e Semaine de Genetique Clinique : Affections dominantes à expression variable et Conseil Génétique, Paris (Necker), 1987 : 42-52.
24. KELSO K.A., REDPATH A., NOBLE R.C., SPEAK B.K. : Lipid and antioxidant changes in spermatozoa and seminal plasma throughout the reproductive period of bulls. *J. Reprod. Fertil.*, 1997, 109 : 1-6.
25. KRUMLAUF R. : Hox genes and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. *Trends Genet.*, 1993, 9 : 106-112.
26. LEE I.P. : Adaptive biochemical repair responses toward germ cell DNA damage. *Am. J. Int. Med.*, 1983, 4 : 135-147.
27. LIAN Z.H., ZACK M.M., ERICKSON J.D. : Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am. J. Hum. Genet.*, 1986, 39 : 648-660.
28. LOWE X., ESKENAZI B., NELSON D.O., KIDD S., ALME A., WYROBEK A.J. : Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 69 : 1046-1054.
29. MARTIN R.H., BALKAN W., BURNS K., RADEMAKER A.W., LIN C.C., RUDD N.L. : The chromosome constitution of 1 000 human spermatozoa. *Hum. Genet.*, 1983, 63 : 305-309.
30. MARTIN R.H., RADEMAKER A.W. : The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am. J. Hum. Genet.*, 1987, 41 : 484-492.
31. MATSUNAGA E., TONOMURA E., OISHI A., KIKUCHI Y. : Reexamination of paternal age effect in Down's syndrome. *Hum. Genet.*, 1978, 40 : 259-268.
32. Mc INTOSH G.C., OLSHAN A.F., BAIRD P.A. : Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology*, 1995, 6 : 282-288.
33. MOLONEY D.M., SLANEY S.F., OLDRIDGE M. et al. : Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat. Genet.*, 1996, 13 : 48-53.
34. OAKES C.C., SMIRAGLIA D.J., PLASS C., TRASLER J.M., ROBAIRE B. : Aging results in hypermethylation of ribosomal DNA in sperm and liver of male rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100 : 1775-1780.
35. OLSHAN A.F., SCHNITZER P.G., BAIRD P.A. : Paternal age and the risk of congenital defects. *Teratology*, 1994, 50 : 80-84.
36. PENROSE L.S. : Paternal age and mutation. *Lancet*, 1995, II : 312-313.

Paternal age and risks for offspring

Maurice AUROUX

The age at which a male procreates can affect the quality of his offspring. In man, paternal ageing can increase: a) the risk of recurrent spontaneous abortion ; b) the risk of aneuploidy responsible for Klinefelter's syndrome and, with a lower probability, Down syndrome ; c) the risk of autosomal dominant mutations, about 25 of which have been identified at the present time and which cause: - various malformations, such as Apert, Marfan, Crouzon syndromes... - tumours, such as Wilms' tumour, bilateral retinoblastoma, von Recklinghausen's neurofibromatosis... - metabolic changes, causing retinitis pigmentosa, fibrodysplasia ossificans progressiva, Costello and Lesch-Nyhan syndromes... - neurophysiological disorders, such as athetoid dystonic cerebral palsy, and psychotic disorders, such as schizophrenia, d) certain X-linked recessive mutations, such as haemophilia A and Duchenne's muscular dystrophy. Paternal age also appears to lower the life expectancy of daughters. Finally, the offspring of ageing men but also very young males appear to have an increased risk of heart and nervous malformations involving autosomal dominant mutations and, in man and in animals, an impaired level of cognitive functioning of the offspring.

The abnormalities related to paternal ageing could be due to mutations linked to errors of recopying of the genetic message during spermatogonia replications, especially as the number of replications preceding the formation of spermatozoa increases with age. Decreased efficacy of DNA repair systems and/or in meiotic controls of spermatogenesis could also be involved. In addition to mutations, the ageing male also presents hypermethylation of ribosomal DNA in spermatozoa, which could be harmful for the conceptus. Abnormalities linked to a very young paternal age could be due to a defect of maturation of the genetic message via epigenetic events, such as imprinting and a cytoplasmic influence.

Some statistical studies suggest that other factors, particularly maternal factors, could also play a role in the pathogenesis of some of these abnormalities. However, molecular biology demonstrates the essentially paternal origin of certain autosomal dominant mutations, such as bilateral retinoblastoma and Apert syndrome. These data raise the problem of the optimum age for fatherhood, like that of motherhood, for the offspring.

Key-Words: paternal age, spermatozoon genome, mutations, epigenetic factors, risks for offspring

37. REIK W., WALTER J., GURTMANN I. et al. : Imprinting in development and disease. 9th Annual meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology, Thessaloniki, 27-30 June 1993.
38. RISCH N., REICH E.W., WISHNICK M.M., McCARTHY J.G. : Spontaneous mutation and parental age in humans. Am. J. Hum. Genet., 1987, 41 : 218-248.
39. ROTH M.P., STOLL C., TAILLEMITE J.L., GIRARD S., BOUE A. : Paternal age and Down's syndrome diagnosed prenatally : no association in French data. Prenat. Diagn., 1983, 3 : 327-335.
40. SAPIENZA C., PETERSON A.C., ROSSANT J., BALLING R. : Degree of methylation of transgenes is dependent on gamete of origin. Nature, 1987, 328 : 251-254.
41. SCHOTT J.J., BENSON D.W., BASSON C.T. et al. : Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science, 1998, 281 : 108-111.
42. SCHWARTZ D., MAYAUX M.J., SPIRA A. et al. : Study of a group of 484 fertile men, Part II : Relation between age (20-59) and semen characteristics. Int. J. Androl., 1981, 4 : 450-456.
43. SELVIN S., GARFINKE G. : Paternal age, maternal age and birth order and risk of a fetal loss. Hum. Biol., 1976, 48 : 223-230.
44. SHERMAN S.L., TAKAESU N., FREEMAN S. et al. : Trisomy 21 : association between reduced recombination and non dysjunction. Am. J. Hum. Genet., 1990, 47, A 97.
45. STENE J., FISCHER G., STENE E., MIKKELSEN M., PETERSEN E. : Paternal age effect in Down's syndrome. Ann Hum. Genet., 1977, 40 : 299-306.
46. STYLIANOS E., ANTONARAKIS M.D. : The down syndrom collaborative group. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. N. Engl. J. Med., 1991, 324 : 872-876.
47. TARIN J.J., BRINES J., CANO A. : Long term effects of delayed parenthood. Hum. Reprod., 1998, 13 : 2371-2376.
48. VOGEL F., RATHENBERG R. : Spontaneous mutation in man. Adv. Hum. Genet., 1975, 5 : 223-318.
49. WALLACE D.C. : Mitochondrial genetics : a paradigm for aging and degenerative diseases ? Sciences, 1992, 256 : 628-632.
50. WALTER C.A., INTANO G.W., McCARREY J.R., McMAHAN C.A., WALTER R.B. : Mutation frequency declines during spermatogenesis in young mice but increases in old mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95 : 10015-10019.

Communication au XX^e Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Orléans, 11-13 décembre 2003.

Manuscrit reçu : janvier 2004 ; accepté : janvier 2004.