

Age paternel : apport des données épidémiologiques et d'AMP*

Elise de La ROCHEBROCHARD¹, Patrick THONNEAU²

¹Unité mixte INSERM-INED, Le Kremlin-Bicêtre ²Groupe de recherche sur la fertilité humaine, Toulouse

RESUME

Introduction. Contrairement à l'âge maternel, l'effet de l'âge paternel a rarement été analysé. Notre objectif était de faire une revue des travaux analysant l'effet de l'âge paternel sur le risque d'infertilité et sur le risque de fausse couche.

Matériel et méthodes. Seize références analysant l'effet de l'âge paternel ont été sélectionnées grâce à une recherche dans MEDLINE.

Résultats. Les recherches sur l'âge paternel ont été menées essentiellement à partir d'enquêtes épidémiologiques (13 références) et à partir de données d'AMP qui permettent de contrôler les facteurs féminins dans le cadre des FIV avec don d'ovocytes (3 références). A partir des données épidémiologiques, une augmentation des risques d'infertilité et de fausse couche a été mise en évidence chez les hommes âgés de plus de 35-40 ans après contrôle des effets de l'âge maternel. Le risque de mortalité fœtale tardive (après 20 semaines d'aménorrhées) pourrait également augmenter avec l'âge paternel. L'étude du taux de grossesses cliniques en FIV avec don d'ovocytes, conduit sur un nombre restreint d'études, n'a pas permis de mettre en évidence des conclusions homogènes.

Conclusion. Le risque d'infertilité et le risque de fausse couche augmentent chez les hommes de plus de 40 ans.

I. INTRODUCTION

"Etre une femme âgée de plus de 35 ans" est un facteur de risque bien connu en reproduction, associé à une élévation des risques d'infertilité, de fausse couche, de malformations congénitales, de mortalité maternelle et périnatale [3, 13-15]. La mise en évidence de cet effet de l'âge maternel a reposé sur l'utilisation conjointe et complémentaire de données épidémiologiques et de données venant de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Les données épidémiologiques ont permis de mettre en évidence un effet de l'âge maternel à partir d'échantillons représentatifs de la population générale interrogés rétrospectivement sur leur histoire génésique et à partir d'échantillons de cas (en particulier dans l'étude du risque de fausse couche) appariés à des témoins. Cependant, ces travaux épidémiologiques présentent des limites : difficultés à séparer les effets propres de l'âge sur la fertilité de modifications de l'activité sexuelle avec l'âge, absence de marqueurs bio-médicaux de la fertilité, ... Pour contourner ces limites, les effets de l'âge maternel sur la fertilité humaine ont été étudiés à partir de données de l'AMP. Pour analyser la fertilité à partir de femmes infécondes, l'idée a consisté à sélectionner des femmes dont l'infécondité était causée par la stérilité (azoospermie) de leur conjoint [19] et qui avaient recours à une insémination artificielle avec spermatozoïdes de donneur (IAD). A partir de cette analyse des taux de grossesses en IAD, l'effet de l'âge maternel sur la fertilité humaine a été confirmé, dès 30 ans et, de manière encore plus nette, après 35 ans.

La question de l'âge paternel est très rarement abordée dans la littérature scientifique. Pourtant, différents éléments amènent à s'interroger sur un effet de l'âge paternel : d'une part, on observe une altération des caractéris-

Mots clés : âge paternel, fertilité, fausse couche

Correspondance :

Dr Elise de LA ROCHEBROCHARD, Unité mixte INSERM-INED 569, Hôpital de Bicêtre, 82, rue du général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex France -
Tel 01.45.21.23.33 - Fax 01.45.21.20.75 -
Email roche@ined.fr

tiques spermatiques avec l'âge de l'homme et d'autre part, on observe une augmentation des maladies génétiques chez les enfants dont le père est âgé de plus de 40 ans lors de la conception [2, 10].

Notre objectif était d'étudier l'hypothèse d'un effet de l'âge paternel sur le risque d'infertilité et sur le risque de fausse couche. Pour cela, nous avons effectué une revue de la littérature en explorant à la fois les données épidémiologiques et les données provenant de l'AMP afin d'utiliser la complémentarité de ces deux sources.

II. MATERIEL ET METHODES

La recherche bibliographique a été menée dans la base MEDLINE à partir d'une requête et d'une procédure de contrôle. Nous avons sélectionnés les articles écrits en anglais analysant les effets de l'âge paternel sur les indicateurs de fertilité ou d'infertilité (délai nécessaire pour concevoir, mettre plus d'un certain temps – en général 12 mois – pour concevoir, probabilité mensuelle de conception, taux de grossesses par tentative en AMP). Par ailleurs, nous avons analysé les effets de l'âge paternel sur le taux de fausses couches. L'ensemble de cette procédure a permis de sélectionner 16 références bibliographiques dont 13 portaient sur des sources épidémiologiques et trois sur des données d'AMP.

Parmi les 13 références épidémiologiques, l'analyse de la fertilité a été menée à partir de deux types de sources : des échantillons de couples cherchant à concevoir et des échantillons de couples dont la femme était enceinte ou venait d'accoucher. L'analyse des fausses couches a été menée à partir de trois types de sources : (i) des échantillons représentatifs de la population générale déclarant de manière rétrospective leur histoire génésique (naissances vivantes, fausses couches), (ii) des enquêtes cas-témoins à partir de femmes hospitalisées suite à une fausse couche, (iii) des sources administratives, certificats de naissance et de décès, dans des pays où les décès fœtaux après 20 semaines de gestation donnent lieu à l'établissement d'un certificat de décès.

Avec les données d'AMP, la première étape était de sélectionner les données pertinentes pour étudier l'âge paternel. Les IAD avaient été retenues pour étudier l'âge maternel car, d'une part, elles sont pratiquées chez des couples dont l'infécondité est d'origine masculine et, d'autre part, l'âge du donneur de sperme est indépendant de l'âge maternel. En transposant ce modèle pour étudier l'âge paternel, nous avons choisi d'analyser les données de fécondation *in vitro* (FIV) avec don d'ovocytes. Cette approche a été menée dans trois articles.

III. RESULTATS

A partir de sources épidémiologiques, sept études ont été menées sur les effets de l'âge paternel sur la fertilité. Six études mettent en évidence un effet de l'âge paternel après avoir contrôlé pour les effets de l'âge maternel.

L'étude la plus récente est un travail que nous avons mené en analysant une enquête européenne multicentrique en population générale [12]. A partir de l'étude de 3 287 couples cherchant à concevoir, nous avons mis en évidence une augmentation du risque d'infertilité (défini par le fait de ne pas avoir conçu au bout d'une année de tentative) lorsque l'homme est âgé de plus de 40 ans, en particulier lorsque la femme est âgée de plus de 35 ans. Une étude publiée en 2002 arrive à cette même conclusion à partir d'une cohorte de 782 couples pratiquant la méthode des températures et de la glaire cervicale (pour déterminer le jour de l'ovulation) et relevant quotidiennement leur activité sexuelle [3].

Dans une étude menée à partir d'un échantillon américain de 2 112 femmes enceintes, un effet de l'âge paternel a également été mis en évidence sur le délai nécessaire pour concevoir, après contrôle de l'effet de l'âge maternel [8]. Cependant, dans cette étude américaine, l'effet de l'âge paternel est un peu plus tardif que celui mis en évidence dans les deux études précédentes : il se situe après 45 ans, et il est identique quel que soit l'âge maternel.

Les trois dernières études mettant en évidence un effet de l'âge paternel analyse le risque de mettre plus de 6, 9 ou 12 mois pour concevoir : deux concluent à un net effet de l'âge paternel [4, 5], la troisième ne mettant en évidence qu'un très faible effet de l'âge paternel [16]. La dernière des études épidémiologiques a été menée à partir de 2 576 naissances, et elle ne met pas en évidence d'effet de l'âge paternel sur le délai nécessaire pour concevoir en comparant des hommes âgés de 30-33 ans et des hommes âgés de moins de 30 ans [9]. Cependant, les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux des études précédentes puisque l'effet de l'âge paternel n'a été mis en évidence qu'après 35-40 ans.

L'analyse du risque de fausse couche a été menée dans quatre études épidémiologiques. L'étude que nous avons menée à partir de l'enquête européenne multicentrique, porte sur 3 174 issus de grossesses et a conduit à conclure à une augmentation du risque de fausse couche lorsque l'homme est âgé de plus de 40 ans [11]. Nous avons également observé une augmentation très importante du risque de fausse couche lorsque les deux partenaires sont âgés, femme de plus de 35 ans et homme de plus de 40 ans.

Une augmentation du risque de fausse couche chez les hommes âgés de plus de 35 ans a aussi été mise en évidence dans une étude française auprès d'un échantillon de 1 511 femmes [21]. Cependant, dans cette étude française, l'effet de l'âge paternel semble plus important lorsque la femme est jeune (25 ans). Les deux autres études, une étude cas-témoins en milieu hospitalier [1] et une étude portant sur un échantillon de 848 grossesses [4], confortent l'hypothèse d'un effet de l'âge paternel, après avoir contrôlé pour l'effet de l'âge maternel.

Trois études ont été menées à partir de sources administratives, certificats de naissance et de décès, sur le risque de décès fœtal tardif (après 20 semaines de gestation). Ces études sont limitées par la qualité et la quantité des infor-

mations disponibles dans ces certificats toutefois, elles présentent l'avantage de porter sur d'importantes séries, de l'ordre du million de certificats. Deux études mettent en évidence un effet de l'âge paternel, en particulier après 35 ans, après avoir contrôlé pour les effets de l'âge maternel [20, 24]. La troisième étude ne trouve pas d'effet de l'âge paternel sur le risque de décès fœtal tardif [18].

A partir de données d'AMP (FIV avec don d'ovocytes), trois études ont été menées pour explorer l'hypothèse d'un effet de l'âge paternel sur le taux de grossesses cliniques. Dans ces études, l'effet de l'âge paternel peut être analysé en contrôlant plus efficacement l'effet de l'âge maternel car l'âge paternel et l'âge de la donneuse ne sont pas corrélés. Une étude française menée à partir d'une série de 588 cycles de FIV avec don d'ovocytes a mis en évidence un effet de l'âge paternel après 39 ans sur le taux de grossesses cliniques [23]. Cependant, cet effet de l'âge paternel a été observé uniquement lorsque le nombre d'ovocytes reçus était égal ou inférieur à cinq. Les deux autres études, qui portent sur des séries moins importantes (558 et 316 cycles) ne mettent pas en évidence d'effet de l'âge paternel sur le taux de grossesses cliniques en FIV avec don d'ovocytes [6, 17]. Cependant, dans ces deux études, le nombre d'ovocytes reçus n'était pas contrôlé.

IV. DISCUSSION

L'étude de l'âge paternel sur le risque d'infertilité et sur le risque de fausse couche a été menée dans 16 références bibliographiques. Les enquêtes épidémiologiques testant l'effet de l'âge paternel sur la fertilité apportent des éléments concordants en faveur d'un effet de l'âge paternel après 35-40 ans. Par contre, les données d'AMP qui analysent le taux de grossesses cliniques dans les FIV avec don d'ovocytes sont discordantes et encore trop limitées pour pouvoir apporter des éléments de réponses sur la question d'un effet de l'âge paternel. Pour le risque de fausse couche, les données épidémiologiques sont aussi concordantes et mettent en évidence une augmentation de ce risque lorsque l'homme est âgé de plus de 35-40 ans. Le risque de décès fœtal tardif (après 20 semaines d'aménorrhées), étudié à partir des certificats de naissance et de décès, semble également augmenter lorsque l'homme est âgé de plus de 35 ans.

A partir de ces éléments bibliographiques, il existe suffisamment d'éléments concordants pour conclure qu'il existe un effet de l'âge paternel sur le risque d'infertilité et sur le risque de fausse couche. Cet effet de l'âge paternel semble apparaître de manière significative après 35-40 ans, aussi bien sur le risque d'infertilité que sur le risque de fausse couche.

Dans différentes études, il a été noté que les effets de l'âge paternel n'étaient pas indépendants des effets maternels. Cinq études épidémiologiques ont testé l'hypothèse d'une interaction entre l'effet de l'âge maternel et l'effet de l'âge paternel, trois portent sur le risque d'infertilité et deux sur le risque de fausse couche. Parmi ces cinq études, quatre concluent à une interaction qui s'exprime dans trois cas sur

quatre par une augmentation plus importante du risque d'infertilité et du risque fausse couche chez les hommes âgés de plus de 35-40 ans lorsque la femme est âgée de plus de 35 ans. Les données d'AMP apportent également des éléments en faveur de cette hypothèse d'interaction : l'effet de l'âge paternel a été mis en évidence uniquement lorsque les paramètres féminins sont 'défavorables' (nombre d'ovocytes reçus inférieur ou égal à cinq). Pour résumer ces résultats, il apparaît une augmentation importante des risques d'infertilité et de fausse couche au sein des couples composés à la fois d'une femme âgée de plus de 35 ans et d'un homme âgé de plus de 40 ans. L'effet de l'âge pourrait donc être une « histoire de couple » comme l'infécondité, dont l'origine est, pour une part importante, mixte [22].

Pour expliquer cet effet de l'âge paternel, deux hypothèses sont discutées. La première est celle d'une modification des caractéristiques spermatiques avec l'âge de l'homme [25]. Entre 30 et 50 ans, les caractéristiques spermatiques de l'homme pourraient être modifiées, avec une diminution du volume, une baisse de la mobilité et une altération de la morphologie [10]. La deuxième hypothèse est d'ordre génétique : une augmentation du risque de maladie autosomique dominante a été mise en évidence chez les enfants dont le père était âgé de plus de 40 ans lors de la conception [2]. En conséquence, on s'interroge sur l'existence d'une augmentation des mutations avec l'âge de l'homme dans les gamètes males [26].

Pour conclure cette revue de la littérature analysant les effets de l'âge paternel sur le risque d'infertilité et sur le risque de fausse-couche, nous proposons d'envisager qu'un âge paternel de 40 ans soit perçu comme un « feu orange » dans la vie reproductive des hommes, tout comme l'âge de 35 ans est considéré comme un « feu orange » dans la vie reproductive des femmes [7].

REFERENCES

1. AL ANSARY L.A., BABAY Z.A. : Risk factors for spontaneous abortion : a preliminary study on Saudi women. *J. R. Soc. Health*, 1994, 114 : 188-193.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG) COMMITTEE : ACOG committee opinion. Advanced paternal age : risks to the fetus. Number 189, October 1997. Committee on Genetics. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1997, 59 : 271-272.
3. DUNSON D.B., COLOMBO B., BAIRD D.D. : Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum. Reprod.*, 2002, 17 : 1399-1403.
4. FORD J.H., MACCORMAC L., HILLER J., PALS (pregnancy and lifestyle study) : association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcome. *Mutat. Res.*, 1994, 313 : 153-164.
5. FORD W.C., NORTH K., TAYLOR H., FARROW A., HULL M.G., 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 ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1703-1708.
6. GALLARDO E., SIMON C., LEVY M., GUANES P.P., REMOHI

- J., PELLICER A. : Effect of age on sperm fertility potential : oocyte donation as a model. *Fertil. Steril.*, 1996, 66 : 260-264.
7. GOSDEN R., RUTHERFORD A. : Delayed childbearing. *Brit. Med. J.*, 1995, 311 : 1585-1586.
 8. HASSAN M.A., KILLICK S.R. : Effect of male age on fertility : evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil. Steril.*, 2003, 79 : 1520-1527.
 9. JOFFE M., LI Z. : Male and female factors in fertility. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 140 : 921-929.
 10. KIDD S.A., ESKENAZI B., WYROBEK A.J. : Effects of male age on semen quality and fertility : a review of the literature. *Fertil. Steril.*, 2001, 75 : 237-248.
 11. LA ROCHEBROCHARD (DE) E., THONNEAU P. : Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage ; results of a multicentre European study. *Hum. Reprod.*, 2002, 17 : 1649-1656.
 12. LA ROCHEBROCHARD (DE) E., THONNEAU P. : Paternal age over 40 years : an important risk factor for infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189 : 901-905.
 13. MENKEN J., TRUSSELL J., LARSEN U. : Age and infertility. *Science*, 1986, 233 : 1389-1394.
 14. NEWCOMB W.W., RODRIGUEZ M., JOHNSON J.W. : Reproduction in the older gravida. A literature review. *J. Reprod. Med.*, 1991, 36 : 839-845.
 15. NYBO ANDERSEN A.M., WOHLFAHRT J., CHRISTENS P., OLSEN J., MELBYE M. : Maternal age and fetal loss : population based register linkage study. *Brit. Med. J.*, 2000, 320 : 1708-1712.
 16. OLSEN J. : Subfecundity according to the age of the mother and the father. *Dan. Med. Bull.*, 1990, 37 : 281-282.
 17. PAULSON R.J., MILLIGAN R.C., SOKOL R.Z. : The lack of influence of age on male fertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 184 : 818-824.
 18. RESSEGUIE L.J. : Paternal age, stillbirths and mutation. *Ann. Hum. Genet.*, 1976, 40 : 213-219.
 19. SCHWARTZ D., MAYAUX M.J. : Female fecundity as a function of age : results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Fédération CECOS. N. Engl. J. Med.*, 1982, 306 : 404-406.
 20. SELVIN S., GARFINKEL J. : Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss. *Hum. Biol.*, 1976, 48 : 223-230.
 21. SLAMA R., WERWATZA., BOUTOU O., DUCOT B., SPIRAA., HARDLE W. : Does male age affect the risk of spontaneous abortion ? An approach using semiparametric regression. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, 157 : 815-824.
 22. THONNEAU P., MARCHAND S., TALLEC A. et al. : Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum. Reprod.*, 1991, 6 : 811-816.
 23. WATANABE Y., CORNET D., MERVIEL P., MANDELBAUM J., ANTOINE J.M., UZAN S. : Influence of husband's age on outcome of a shared oocyte donation program. *Fertil. Steril.*, 2000, 74 : S78-S79.
 24. WUNSCH G., GOURBIN C. : Parents' age at birth of their offspring and child survival. *Soc. Biol.*, 2003, 49 : 174-184.
 25. SIBERT L., RIVES N. : Evolution des caractères spermatiques avec l'âge. *Andrologie*, 2004, 14 : 45-51.
 26. AUROUX M. : Age paternel et risque pour la descendance. *Andrologie*, 2004, 14 : 52-57.

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

Manuscrit reçu : janvier 2004 ; accepté : février 2004.

* Cette présentation s'inspire d'un travail publié : LA ROCHEBROCHARD (DE) 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.

ABSTRACT

Paternal age: contribution of epidemiological and ART data

Elise de La ROCHEBROCHARD, Patrick THONNEAU

Introduction. Maternal age over 35 years is a well known risk factor in reproduction. This effect of maternal age had been demonstrated on the risk of infertility and the risk of miscarriage on the basis of epidemiological data and ART data, especially AID sources. In contrast, the effect of paternal age has been rarely analysed. The objective of this study was to review the literature analysing the effect of paternal age on the risk of infertility and the risk of miscarriage.

Material and method. Sixteen publications analysing paternal age were selected by a MEDLINE search. Thirteen publications concerned epidemiological data, based on surveys in the general population, surveys in pregnant women, case-control studies, and birth and death certificates. Three publications concerned ART data, based on IVF with ovum donation. In IVF with ovum donation, there is no correlation between paternal age and age of the female gamete donor.

Results. Seven epidemiological studies analysed the effect of paternal age on the risk of infertility. After controlling for maternal age, five studies showed a paternal age effect, and one showed a very weak paternal age effect. The last study did not show any paternal age effect, but only considered men under the age of 33 years. Three studies analysed the effect of paternal age on pregnancy rates in IVF with ovum donation. Only one study showed a paternal age effect. The four studies analysing the effect of paternal age on the risk of miscarriage showed a paternal age effect and two of the three studies based on birth and death certificates showed a paternal age effect on late foetal death (>20 weeks of gestation).

Conclusion. There are concordant data in the literature showing an effect of paternal age on the risk of infertility and the risk of miscarriage. Paternal age over 40 years could therefore be a risk factor in reproduction in the same way as maternal age over 35 years. Moreover, the risk of infertility and the risk of miscarriage could be much higher when both partners are over the age of 35-40 years.

Key words: paternal age, fertility, miscarriage