



**HAL**  
open science

## Age paternel et AMP

Elise de La Rochebrochard, François Thépot

► **To cite this version:**

Elise de La Rochebrochard, François Thépot. Age paternel et AMP. *Reproduction Humaine et Hormones*, 2002, 15 (6), pp.413-420. hal-02342713

**HAL Id: hal-02342713**

**<https://hal.science/hal-02342713>**

Submitted on 1 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La Rochebrochard Elise (de), Thépot François, 2002, « Age paternel et AMP », **Reproduction Humaine et Hormones**, 15(6), p. 413-420.

---

## **Age paternel et AMP**

**Elise de La Rochebrochard <sup>(1)</sup> ; François Thépot <sup>(2)</sup>**

(1). Unité INSERM (U569) – INED – Paris XI, « Epidémiologie, démographie et sciences sociales : santé reproductive, sexualité et infection à VIH », 82 rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex France, tél. : 01-45-21-23-33, fax : 01-45-21-20-75, e-mail : rochebro@vjf.inserm.fr

(2). Laboratoire d'Histologie, Embryologie et Cytogénétique, Faculté de Médecine, 3 rue des Louvels, 80000 Amiens France, tél. : 03-22-53-36-77, fax : 03-22-53-36-79, e-mail : francois.thepot@sante.gouv.fr

## RESUME

**Introduction.** En reproduction naturelle et médicalement assistée, les effets délétères de l'âge maternel sont bien connus. A l'opposé, les effets de l'âge paternel ont été peu explorés.

**Matériel et méthodes.** Notre étude porte sur 131 557 tentatives de FIV enregistrées dans FIVNAT entre 1995 et 1999. Pour analyser l'âge paternel, nous avons dans un deuxième temps restreint notre étude aux partenaires de femmes âgées de 30 à 34 ans ( $n= 49\ 661$  tentatives).

**Résultats.** En AMP, un homme sur quatre est  $\geq 40$  ans alors que pour les femmes, cette proportion est de une sur dix. Parmi les FIV classiques réalisées sur des femmes âgées de 30-34 ans, nous observons avec l'élévation de l'âge paternel une baisse modérée mais significative du taux de fécondation et du taux de grossesses. Le pourcentage de tentatives se terminant par « au moins un bébé rentrant à la maison » passe de 20% lorsque l'homme est âgé de 30-34 ans à 15% lorsque l'homme est  $\geq 45$  ans dans le groupe étudié. Aucun effet de l'âge paternel n'a pu être mis en évidence sur les taux de succès en ICSI.

**Discussion et conclusion.** Cette étude montre un effet de l'âge paternel sur les taux de succès en FIV classiques. Si cet effet reste modéré, en particulier en comparaison de l'effet de l'âge maternel, il faut néanmoins s'interroger sur son impact en terme de santé publique quand on considère qu'un homme sur quatre est  $\geq 40$  ans.

**MOTS CLEFS :** Age paternel ; Fécondation *in vitro* ; Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde ; Techniques de Reproduction Assistée

## SUMMARY

**Introduction.** In natural and medical assisted reproduction, the negative effect of maternal age is well known. On the opposite, the paternal age effect have been little investigated.

**Material and methods.** Our study was on 131,557 attempts of IVF collected in FIVNAT between 1995 and 1999. To analyse paternal age, we then restricted our study to attempts realised on women aged 30 to 34 year old ( $n = 49\ 661$  attempts).

**Results.** In ART, one man out of four was  $\geq 40$  year old whereas one woman out of ten was  $\geq 40$  year old. Among IVF without ICSI realised on women aged 30-34 year old, we observed with high paternal age a moderate but significant decrease in fecundation and pregnancy rates. The take home baby rate declined from 20% when the man was 30-34 year old to 15% when the man was  $\geq 45$  year in the studied population. No paternal age effect could be showed on success rates in IVF with ICSI.

**Discussion and conclusion.** This study showed a paternal age effect on success rates in IVF without ICSI. This effect is moderate in comparison with the maternal age one. However  $\geq 40$  year old men are much more numerous than  $\geq 40$  year old women and we wondered about the paternal age effect in term of public health.

**KEYWORDS:** Paternal age; Fertilization *in vitro*; Intra cytoplasmic sperm injection; Assisted reproductive techniques

## INTRODUCTION

En reproduction, les effets délétères de l'âge maternel sont bien connus. Que la procréation soit naturelle ou médicalement assistée, les femmes âgées de plus de 35 ans ont un risque accru d'infécondité, de grossesse extra-utérine, de fausse couche et de donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie congénitale (Breart 1997; F.I.V.N.A.T. 1997). Par exemple en fécondation *in vitro* (FIV), le taux de grossesses par ponction décroît chez les femmes  $\geq 35$  ans avec une baisse plus nette après 37 ans (Padilla 1989; F.I.V.N.A.T. 1997). Cette altération de la fertilité féminine semble liée à une altération de la qualité ovocytaire (Navot 1991) marquée par une accélération du taux d'atrésie folliculaire après 37 ans (Faddy 1992).

A l'opposé, les effets de l'âge paternel restent largement inconnus. En reproduction naturelle, de récents travaux indiquent une diminution des chances de conception et une augmentation des risques de fausse couche lorsque l'homme  $\geq 40$  ans (de La Rochebrochard 2002; Dunson 2002). En reproduction médicalement assistée, une baisse du taux de réussite des inséminations artificielles avec spermatozoïdes de conjoint a été montrée chez les hommes  $\geq 35$  ans (Mathieu 1995). Dans le cadre des FIV avec don d'ovocytes, une équipe française a également mis en évidence une diminution des chances de succès chez les hommes  $\geq 39$  ans lorsque le couple a reçu moins de cinq ovocytes (Watanabe 2000). En revanche, à partir de données américaines et espagnoles sur les FIV avec don d'ovocytes, aucun effet de l'âge paternel n'a pu être mis en évidence (Gallardo 1996; Paulson 2001).

A partir de ces premiers éléments, la question de l'âge paternel est soulevée : l'augmentation de l'âge paternel modifie-t-il le mode de procréation que l'on doit proposer au couple ? Les résultats de l'assistance médicale à la procréation (AMP) sont-ils modifiés par l'augmentation de cet âge ? La qualité du conceptus peut-elle en être altérée ? Dans ce travail, nous avons analysé l'âge paternel à partir des données FIVNAT.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'enquête prospective « Fécondation *In Vitro* NATIONAL » (FIVNAT) collecte depuis 1986 des informations sur plus de 80% des FIV réalisées en France. Cette analyse porte sur les tentatives enregistrées sur la période 1995-1999 et sur l'issue des grossesses des tentatives réalisées entre 1995 et 1998. Parmi les 162 610 tentatives des années 1995-1999, nous avons considéré uniquement les tentatives par FIV classiques et les injections intra-cytoplasmique de spermatozoïde (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) ayant donné lieu à une ponction folliculaire et réalisées pour des indications féminines, masculines, mixtes ou idiopathiques. Près de 10% de ces tentatives ont été exclues de l'analyse car l'information sur l'année de naissance de l'homme était manquante. Notre étude porte donc sur  $n=131\ 557$  tentatives<sup>1</sup> de fécondation *in vitro* dont 2/3 de FIV classiques et 1/3 d'ICSI (**Tableau I**).

Par « âge paternel » et « âge maternel », nous entendons âge atteint par l'homme/la femme dans l'année de la ponction folliculaire. L'étude a été menée en considérant cinq classes d'âge paternel : <30 ans, 30-34 ans, 35-39 ans, 40-44 ans,  $\geq 45$  ans. Pour s'affranchir des problèmes de confusion entre âge paternel et âge maternel, nous avons estimé les taux de succès en FIV classiques et en ICSI dans les différentes classes d'âge paternel en considérant un sous groupe d'hommes dont la partenaire était âgée de 30 à 34 ans.

Les informations collectées dans le bilan d'infécondité permettent de définir l'indication d'aide médicale à la procréation. Nous avons considéré qu'il y avait une indication masculine lorsque le spermogramme présentait une anomalie définie par une numération < 20 millions de spermatozoïdes par millilitre (sp. / ml.) ou une mobilité totale < 40% ou un pourcentage de formes typiques < 40%.

---

<sup>1</sup> Critères d'exclusion de l'étude : technique de fécondation assistée autre que FIV ou ICSI ( $n=5\ 309$ ), année de naissance de la femme ou/et de l'homme manquant(s) ( $n=14\ 725$ ), indication immunologique ou inconnue ( $n=4\ 787$ ), origine du sperme de fécondation inconnue ( $n=6\ 208$ ), arrêt de la tentative avant ponction ( $n=24$ ).

## RÉSULTATS

Lors des tentatives de FIV classiques et d'ICSI réalisées entre 1995 et 1999, les hommes étaient âgés en moyenne de 35,83 ans versus 33,57 ans pour leur partenaire. Au delà de ces âges moyens, nous observons des distributions d'âge très différentes chez les femmes et les hommes (**Figure 1**). Ainsi, la part des « 40 ans et plus » passe est de 11,75% pour les femmes à 23,41% pour les hommes. Malgré ces différences, 56,59% des hommes ont le même âge que leur partenaire à plus ou moins trois ans près. Il existe en effet une forte corrélation entre l'âge des partenaires avec un coefficient de corrélation de 0,53 ( $p < 0.001$ ).

Parmi les tentatives de FIV classiques avec spermatozoïdes de conjoint, il y a une indication masculine dans 41% des cas. Cette proportion varie avec l'âge paternel et l'âge maternel (**Tableau II**). Avec l'âge maternel, la part des indications masculines diminue nettement. Cette baisse reflète l'augmentation des indications féminines avec l'âge maternel. Avec l'élévation de l'âge paternel, les indications masculines ont tendance à augmenter. A l'opposé, en ICSI, la part des indications masculines apparaît relativement stable : aux alentours de 80% quel que soit l'âge maternel et l'âge paternel.

La collecte folliculaire diminue de manière importante avec l'âge maternel (**Tableau III**) : avant 34 ans, seulement une femme sur cinq a une mauvaise réponse ovarienne ( $\leq 5$  ovocytes), cette proportion passe à une femme sur trois à 35-39 ans et une femme sur deux après 40 ans. Dès les premières étapes de la FIV, l'âge maternel a donc un effet très important qu'il est nécessaire de contrôler pour pouvoir analyser l'âge paternel. Nous avons choisi d'étudier l'âge paternel parmi la population d'hommes dont la partenaire est âgée de 30-34 ans (**Tableaux IV à VII**). Cette population représente 37,75% de la population initiale.

Parmi les couples dont la femme est âgée de 30-34 ans, les techniques de FIV varient avec l'âge paternel (**Tableau IV**). La part des FIV classiques avec spermatozoïdes de conjoint diminue

chez les hommes plus âgés tandis que la part des ICSI et des fécondations avec spermatozoïdes de donneurs croit de manière régulière

Dans le **Tableau V**, les caractéristiques moyennes du sperme utilisé pour la fécondation sont présentées pour les FIV classiques et les ICSI avec spermatozoïdes des conjoints des femmes âgées de 30-34 ans. En FIV classiques, nous observons une baisse de la mobilité moyenne et du pourcentage moyen de formes typiques.

Les effets de l'âge paternel sont présentés sur les taux de succès en FIV classiques et en ICSI dans le **Tableau VI**. En FIV classiques, nous observons une baisse significative du taux de fécondation. Le taux d'embryons transférés augmente significativement, indiquant que le « choix » d'embryons est moins grand chez les hommes âgés. Ce moindre choix est sans doute un élément important pour comprendre la baisse du taux de grossesses par transfert observée avec l'âge paternel. Tous ces éléments (baisse de taux de fécondation, baisse du taux de grossesses par transfert) se traduisent par une baisse du taux de grossesses par ponction. Cette relation entre âge paternel et taux de grossesses par ponction est globalement conservée quel que soit le nombre d'ovocytes ponctionnés (**Tableau VII**). Le risque de fausse couche au premier trimestre ne varie pas de manière significative avec l'âge paternel, malgré une tendance à la hausse. Finalement, le taux de tentatives se soldant par au moins un enfant rentrant à la maison passe de 20,39% lorsque l'homme est âgé de 30-34 ans à 15,44% lorsque l'homme est  $\geq 45$  ans. En ICSI, nous n'observons pas de variation significative des taux de succès avec l'âge paternel. Seul le taux d'embryons transférés varie avec l'âge paternel.

## DISCUSSION

A partir des tentatives enregistrées dans FIVNAT entre 1995 et 1999, nous avons explorés l'effet de l'âge paternel en FIV classiques et en ICSI.

### *Un homme sur quatre est âgé de 40 ans et plus*

En moyenne, l'âge paternel est un peu plus élevé que l'âge maternel (+2,26 ans). Cependant, derrière ces âges moyens relativement proches se cache une différence importante entre hommes et femmes : en AMP, l'âge maternel semble borné par la cinquantaine alors les âges paternels s'étendent jusqu'à 70 ans. Une statistique illustre bien cette différence entre hommes et femmes : la part des « 40 ans et plus » avec une femme sur dix  $\geq 40$  ans versus un homme sur quatre  $\geq 40$  ans. Les hommes ayant la quarantaine ou plus constituent donc une part importante dans la population tentant une FIV. Face à ces données, nous nous sommes interrogés sur l'impact de l'âge paternel sur les chances de succès en FIV classiques et en ICSI.

### *L'âge maternel : facteur de confusion dans l'étude de l'âge paternel*

L'âge paternel est fortement corrélé à l'âge maternel avec près de trois couples sur cinq où la différence d'âge entre les partenaires est  $\leq 3$  années. Il est alors difficile de séparer les effets de l'âge de chaque partenaire. De nombreux travaux ont montré un impact très important de l'âge maternel sur les taux de succès en reproduction (Padilla 1989; Breart 1997; F.I.V.N.A.T. 1997). En fait, pour les hommes ayant une partenaire âgée de la quarantaine, l'âge maternel peut être vu comme une « barrière » empêchant l'expression de l'âge paternel. Ainsi, nous observerons une chute importante du nombre d'ovocytes ponctionnés avec l'âge maternel (**Tableau III**) : sans ovocytes ponctionnés, la tentative s'arrête avant même que l'homme ne soit entré en jeu. Du coup, il semble difficile de tester un effet propre de l'âge paternel.

Dans ce domaine, les inséminations artificielles avec spermatozoïdes de donneur (I.A.D.) offrent un cadre intéressant car l'âge paternel (c'est-à-dire l'âge du donneur) n'est pas corrélé avec

l'âge maternel (c'est-à-dire l'âge de la receveuse). Ainsi à partir de 11 535 grossesses obtenues par I.A.D., l'hypothèse d'une augmentation du risque de trisomie 21 chez les enfants issus d'une I.A. réalisée avec le sperme d'un donneur  $\geq 38$  ans au moment du don de sperme a été soulevée (Thepot 1996). L'effet de l'âge du donneur sur le taux de grossesses a également été analysé à partir de 10 896 cycles d'I.A.D. réalisés sur 1 299 couples à partir de 292 donneurs dans un modèle multivarié (Johnston 1994). Après prise en compte des caractéristiques spermatiques, qui ont un impact important, l'effet de l'âge paternel était non significatif.

Pour analyser les effets de l'âge paternel, nous avons choisi de nous restreindre aux hommes dont la partenaire est âgée de 30-34 ans (2/5 de la population initiale). Ce choix nous permet d'analyser l'âge paternel parmi des couples pour lesquels nous supposons qu'il n'y a pas d'effet de l'âge maternel.

### *Age paternel et choix de la technique d'AMP*

Lorsque l'âge paternel s'élève, nous observons une tendance à la hausse de la part des ICSI et des fécondations avec spermatozoïdes de donneur au détriment des FIV classiques (**Tableau IV**). Cette tendance reflète l'augmentation des indications masculines (altération du sperme) avec l'âge paternel. Les effets délétères de l'âge paternel sur les caractéristiques spermatiques ont été mis en évidence dans différents travaux (Schwartz 1983; Zavos 2000; Kidd 2001) et la modification des techniques avec l'âge paternel pourrait être le reflet d'un effet sélection : les hommes les plus atteints par les effets de l'âge sont envoyé en ICSI ou en FIV avec spermatozoïdes de donneur. Autrement dit, les effets de l'âge paternel sont probablement en partie « masqués » en FIV classiques grâce à la re-direction des hommes les plus atteints sur d'autres techniques. Cependant, malgré cet effet « technique », la proportion d'indications masculines tend à augmenter avec l'âge paternel en FIV classiques (**Tableau II**) avec une baisse de la mobilité spermatique et des formes typiques aux âges élevés (**Tableau V**).

### *Age paternel et ICSI : des taux de succès relativement constants*

En ICSI, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de l'âge paternel sur les taux de succès (**Tableau VI**). Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus sur 821 ICSI réalisées au centre New-Yorkais de « Médecine Reproductive et d'Infécondité » (Spandorfer 1998). A partir de cette cohorte, les auteurs ont conclu que les taux de succès en ICSI dépendaient principalement de l'âge maternel et pas de l'âge paternel. Cependant, Spandorfer *et al.* ont trouvé une augmentation du taux d'ovocytes digyniques chez les hommes  $\geq 50$  ans sans que les auteurs puissent avancer d'hypothèse pouvant expliquer le lien entre âge paternel et capacité de l'ovocyte à expulser le deuxième globule polaire.

### *Age paternel et FIV : une baisse des taux de succès*

A partir des résultats du **Tableau VI**, nous concluons à une baisse des taux de succès en FIV avec l'âge paternel. Ainsi, l'âge paternel tend à avoir un effet délétère sur l'ensemble des indicateurs considérés : taux de fécondation, taux d'embryons transférés, taux de grossesses, taux de fausses couches. Les effets de l'âge paternel apparaissent modérés mais ils sont significatifs pour le taux de fécondation, le taux d'embryons transférés et le taux de grossesses.

Sur le taux de fécondation, les effets de l'âge paternel avaient déjà été mis en évidence à partir des tentatives réalisées pour des indications tubaires pures enregistrées dans FIVNAT (Guerin 1997). Les auteurs avaient conclu que les effets de l'âge paternel sur le taux de fécondation était en grande partie liés à une modifications des caractéristiques spermatiques. En revanche, l'effet de l'âge paternel sur la capacité fécondante du sperme n'a pas pu être mise en évidence dans une étude comparant 16 grands-pères en bonne santé âgés de 60-88 ans et 23 pères âgés de 24-37 ans à partir du test de pénétration d'ovocytes de hamster dépellucidés (Nieschlag 1982).

Sur le taux de grossesses, J. Guérin et J. de Mouzon n'avaient pas mis en évidence d'effet de l'âge paternel après contrôle des effets de l'âge maternel (Guerin 1997). Dans ce travail, les auteurs avaient restreint leur étude aux indications tubaires pures : ils avaient donc étudié l'âge paternel sur une population d'hommes présentant des caractéristiques spermatiques normales. Cet effet de sélection pourrait expliquer ces résultats *a priori* contradictoires. En fait, la mise en perspective de ces deux études nous amène à conclure que l'effet de l'âge paternel sur le taux de grossesses mis en évidence dans notre analyse s'explique probablement en partie par une altération des caractéristiques spermatiques de l'homme avec l'âge. Cette hypothèse est par ailleurs concordante avec les conclusions de Guérin et Mouzon sur le taux de fécondation. L'effet de l'âge paternel sur le taux de grossesses a également été testé sur une cohorte d'hommes consultant pour infécondité dans l'institut universitaire de « Médecine Reproductive » de Münster en Allemagne (Rolf 1996). Dans cette étude, les auteurs ont comparé le taux de grossesses (naturelles et médicalement assistées) obtenues durant le suivi de la cohorte dans trois groupes : un groupe de 26 couples où les deux partenaires sont âgés (23% de grossesses), un groupe de 30 couples où l'homme est jeune et la femme âgée (30% de grossesses) et un groupe de 28 couples où les deux partenaires sont jeunes (60% de grossesses). Les auteurs concluent à un effet très important de l'âge maternel (lorsque le partenaire est jeune) avec un taux de grossesses cumulatif qui passe de 60% à 30% et à un effet modéré de l'âge paternel (lorsque la partenaire est âgée) avec un taux de grossesses cumulatif qui passe de 30% à 23%. Cet effet de l'âge paternel est non significatif mais la faible taille de la cohorte observée ne permettait pas de mettre en évidence un effet de l'âge modéré tel que celui que nous avons observé sur l'âge paternel dans FIVNAT.

Cumulés entre eux, les différents effets de l'âge paternel que nous observons dans le **Tableau VI** se traduisent par une nette baisse du taux de succès final avec un pourcentage de tentatives se terminant par « au moins un bébé rentrant à la maison » qui passe de 20% à 15%.

### *Age paternel et anomalies congénitales chez les enfants*

Nous n'avons pas exploré l'effet de l'âge paternel sur les malformations congénitales car dans nos données, nous observons uniquement 120 enfants atteints de malformations en FIV classique et 113 en ICSI. Cependant, différents travaux réalisés à partir des registres de naissances indiquent une augmentation exponentielle des risques d'anomalies congénitales, en particulier celles liées à des mutations autosomiques dominantes (par exemple l'achondroplasie, la maladie d'Apert, la fibrodysplasie ossifiante malformative) chez les enfants de pères âgés  $\geq 40$  ans (Bordson 1991; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee 1997; Tarin 1998). Un avis du comité du Collège Américain des Obstétriciens et des Gynécologues souligne que si les risques liés à chacune des mutations sont faibles, le risque global est, lui, non négligeable. Pour les malformations liées à des anomalies du nombre de chromosomes, les effets de l'âge paternel sont plus discutés. La question d'un lien entre âge paternel et trisomie 21 a plus spécifiquement été débattue (Stene 1987; Hook 1990) et reste non tranchée même si des travaux plus récents apportent des éléments en faveur d'un tel effet (Thepot 1996; Jyothy 2001).

## **CONCLUSION**

Les effets de l'âge maternel sont tels qu'ils semblent « masquer » la question de la l'âge paternel. A partir des données de FIV classiques françaises, nous observons une baisse des taux de succès avec l'élévation de l'âge paternel. Si cet effet reste d'importance modérée, il pourrait néanmoins avoir des implications importantes en terme de santé publique pour la population en AMP où un homme sur quatre est âgé de 40 ans ou plus.

## **REMERCIEMENTS**

Nous remercions les centres participant à l'enquête FIVNAT ainsi que l'ensemble des membres de l'association FIVNAT. Nous exprimons plus particulièrement notre gratitude au docteur Jacques de Mouzon pour ses précieux conseils.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] 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.
- [2] Bordson B.L., Leonardo V.S.: The appropriate upper age limit for semen donors: a review of the genetic effects of paternal age. *Fertil. Steril.*, 1991, 56, 397-401.
- [3] Breart G.: Delayed childbearing. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1997, 75, 71-73.
- [4] 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, 1649-1656.
- [5] 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.
- [6] F.I.V.N.A.T.: Age et PMA. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997, 25, 503-506.
- [7] Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F.: Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.*, 1992, 7, 1342-1346.
- [8] Gallardo E., Simon C., Levy M., Guanés P.P., Remohi J., Pellicer A.: Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil. Steril.*, 1996, 66, 260-264.
- [9] Guerin J.F., De Mouzon J.: Age de l'homme et fertilité. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997, 25, 515-518.
- [10] Hook E.B., Cross P.K., Regal R.R.: Factual, statistical and logical issues in the search for a paternal age effect for Down syndrome. *Hum. Genet.*, 1990, 85, 387-388.
- [11] Johnston R.C., Kovacs G.T., Lording D.H., Baker H.W.: Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15-year retrospective. *Fertil. Steril.*, 1994, 61, 355-359.

- [12] Jyothy A., Kumar K.S., Mallikarjuna G.N., Babu Rao V., Uma Devi B., Sujatha M., Reddy P.P.: Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J. Hum. Genet.*, 2001, 46, 347-350.
- [13] 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.
- [14] Mathieu C., Ecochard R., Bied V., Lornage J., Czyba J.C.: Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 1090-1097.
- [15] Navot D., Bergh P.A., Williams M.A., Garrisi G.J., Guzman I., Sandler B., Grunfeld L.: Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*, 1991, 337, 1375-1377.
- [16] Nieschlag E., Lammers U., Freischem C.W., Langer K., Wickings E.J.: Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 676-681.
- [17] Padilla S.L., Garcia J.E.: Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil. Steril.*, 1989, 52, 270-273.
- [18] Paulson R.J., Milligan R.C., Sokol R.Z.: The lack of influence of age on male fertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 184, 818-822; discussion 822-814.
- [19] Rolf C., Behre H.M., Nieschlag E.: Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples. *Int. J. Androl.*, 1996, 19, 135-142.
- [20] Schwartz D., Mayaux M.J., Spira A., Moscato M.L., Jouannet P., Czyglik F., David G.: Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil. Steril.*, 1983, 39, 530-535.
- [21] Spandorfer S.D., Avrech O.M., Colombero L.T., Palermo G.D., Rosenwaks Z.: Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 334-338.

- [22] Stene E., Stene J., Stengel-Rutkowski S.: A reanalysis of the New York State prenatal diagnosis data on Down's syndrome and paternal age effects. *Hum. Genet.*, 1987, 77, 299-302.
- [23] Tarin J.J., Brines J., Cano A.: Long-term effects of delayed parenthood. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 2371-2376.
- [24] Thepot F., Mayaux M.J., Czyglick F., Wack T., Selva J., Jalbert P.: Incidence of birth defects after artificial insemination with frozen donor spermatozoa: a collaborative study of the French CECOS Federation on 11,535 pregnancies. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 2319-2323.
- [25] 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.
- [26] Zavos P.M., Kaskar K., Correa J.R., Sikka S.C., Zarmakoupis-Zavos P.N.: Seminal characteristics of men of different age groups: is there an aging effect? *Fertil. Steril.*, 2000, 74, S57.

**TABLEAU I. Techniques d'AMP, FIVNAT 1995-1999 (n=131 577)**

| <b>Technique</b>                  | <b>Effectif</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Avec spermatozoïdes de conjoint : |                 |                    |
| FIV classiques                    | 78 520          | 59,69              |
| ICSI                              | 48 461          | 36,84              |
| Avec spermatozoïdes de donneur :  |                 |                    |
| FIV classiques                    | 4 308           | 3,27               |
| ICSI                              | 268             | 0,20               |
| Total                             | 131 577         | 100%               |

**TABLEAU II. Proportion (%) d'indications masculines en fonction de l'âge paternel et de l'âge maternel en FIV classiques ( $n=78\ 520$ ) et en ICSI ( $n=48\ 461$ ), FIVNAT 1995-1999**

| Age paternel  | Age maternel |           |           |          |
|---|--------------|-----------|-----------|----------|
|   | < 30 ans     | 30-34 ans | 35-39 ans | ≥ 40 ans |
| <b>FIV classiques avec spermatozoïdes de conjoint</b> |              |           |           |          |
| < 30 ans  | 44,48        | 38,89     | 35,01     | 37,96    |
| 30-34 ans   | 45,02        | 40,69     | 38,02     | 33,82    |
| 35-39 ans   | 44,87        | 43,75     | 39,03     | 34,83    |
| 40-44 ans   | 44,76        | 41,92     | 40,59     | 38,08    |
| ≥ 45 ans  | 49,38        | 46,16     | 44,14     | 40,09    |
| <i>p</i>  | 0,6646       | <0,0001   | <0,0001   | <0,0001  |
| <b>ICSI avec spermatozoïdes de conjoint</b>           |              |           |           |          |
| < 30 ans  | 84,08        | 82,16     | 81,40     | 75,00    |
| 30-34 ans   | 83,76        | 81,48     | 81,58     | 76,68    |
| 35-39 ans   | 80,38        | 80,73     | 80,31     | 78,32    |
| 40-44 ans   | 81,89        | 82,26     | 80,97     | 80,51    |
| ≥ 45 ans  | 84,59        | 80,50     | 81,85     | 81,77    |
| <i>p</i>  | 0,0120       | 0,4592    | 0,5682    | 0,0819   |

**TABLEAU III. Répartition (%) du nombre d'ovocytes ponctionnés en fonction de l'âge maternel, FIVNAT 1995-1999 (n=131 493)**

| Nombre d'ovocytes | Age maternel           |                         |                         |                        |
|-------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|                   | < 30 ans<br>(n=27 181) | 30-34 ans<br>(n=49 640) | 35-39 ans<br>(n=39 215) | ≥ 40 ans<br>(n=15 457) |
| ≤ 5               | 16,33                  | 21,82                   | 34,55                   | 52,40                  |
| 6-15              | 62,68                  | 62,55                   | 56,33                   | 43,69                  |
| ≥ 16              | 20,99                  | 15,63                   | 9,12                    | 3,91                   |
|                   | 100%                   | 100%                    | 100%                    | 100%                   |

**TABLEAU IV. Technique en fonction de l'âge paternel parmi les hommes ayant une partenaire âgée de 30-34 ans, FIVNAT 1995-1999 (n=49 661)**

| Technique      | Age paternel          |                         |                         |                        |                       |
|----------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
|                | < 30 ans<br>(n=3 969) | 30-34 ans<br>(n=23 608) | 35-39 ans<br>(n=15 722) | 40-44 ans<br>(n=4 222) | ≥ 45 ans<br>(n=2 140) |
| FIV classique  | 64,85                 | 58,63                   | 56,34                   | 53,79                  | 51,12                 |
| ICSI           | 33,33                 | 37,91                   | 39,12                   | 41,00                  | 45,28                 |
| Sperme Donneur | 1,81                  | 3,46                    | 4,55                    | 5,21                   | 3,60                  |
|                | 100%                  | 100%                    | 100%                    | 100%                   | 100%                  |

**TABLEAU V. Caractéristiques (moyennes) du sperme utilisé pour la fécondation avec spermatozoïdes de conjoint en fonction de l'âge paternel parmi les hommes dont la partenaire est âgée de 30-34 ans, FIVNAT 1995-1999**

| Technique   | Age paternel |           |           |           |          |
|---|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|
|   | < 30 ans     | 30-34 ans | 35-39 ans | 40-44 ans | ≥ 45 ans |
| <b>Numération (<math>\times 10^6</math> millions de sp. /ml.)</b> |              |           |           |           |          |
| FIV classiques  | 62,18        | 64,55     | 63,60     | 67,94     | 66,90    |
| ICSI  | 17,12        | 18,05     | 19,52     | 18,68     | 20,40    |
| <b>Mobilité totale (%)</b>  |              |           |           |           |          |
| FIV classiques  | 51,13        | 49,51     | 48,85     | 48,82     | 46,78    |
| ICSI  | 30,72        | 31,40     | 31,35     | 29,01     | 27,28    |
| <b>Formes typiques (%)</b>  |              |           |           |           |          |
| FIV classiques  | 50,78        | 50,68     | 48,91     | 49,80     | 47,38    |
| ICSI  | 35,50        | 36,71     | 35,60     | 35,00     | 36,51    |

**TABLEAU VI. Age paternel et taux de succès (%) en FIV classiques et en ICSI lorsque la femme est âgée de 30-34 ans, FIVNAT 1995-1999**

| Age paternel (en années)                              | Nombre de tentatives | Taux de fécondation <sup>(a)</sup> | Taux de fécondation si un ovocyte <sup>(b)</sup> | Taux d'embryons transférés <sup>(c)</sup> | Taux de grossesses / ponction <sup>(d)</sup> | Taux de grossesses / transfert <sup>(e)</sup> | Taux de fausse couche <sup>(f)</sup> | Taux « au moins 1 bébé à la maison » <sup>(g)</sup> |
|---|----------------------|------------------------------------|--|---|--|---|--------------------------------------|---|
| <b>FIV classiques avec spermatozoïdes de conjoint</b> |                      |                                    |  |   |  |   |                                      |   |
|   | (n=28 638)           | (n=28 013)                         | (n=543)  | (n=23 449)                                | (n=28 379)                                   | (n=23 420)                                    | (n=2 539)                            |   |
| < 30  | 2 574                | 52,46                              | 53,06  | 61,85                                     | 23,73  | 28,45   | 15,31                                | 19,01   |
| 30-34   | 13 842               | 50,85                              | 50,59  | 62,86                                     | 25,11  | 30,22   | 14,29                                | 20,39   |
| 35-39   | 8 857                | 49,99                              | 45,88  | 64,05                                     | 23,16  | 28,32   | 15,50                                | 18,47   |
| 40-44   | 2 271                | 50,61                              | 42,59  | 63,65                                     | 22,38  | 27,32   | 18,13                                | 17,97   |
| ≥ 45  | 1 094                | 48,44                              | 40,00  | 65,48                                     | 22,41  | 27,88   | 21,25                                | 15,44   |
| <i>p</i>  |                      | 0,0019                             | 0,6477   | 0,0040                                    | 0,0017                                       | 0,0119  | 0,3490                               |   |
| <b>ICSI avec spermatozoïdes de conjoint</b>           |                      |                                    |  |   |  |   |                                      |   |
|   | (n=19 122)           | (n=18 749)                         | (n=407)  | (n=17 614)                                | (n=18 895)                                   | (n=17 587)                                    | (n=2 084)                            |   |
| < 30  | 1 323                | 57,07                              | 54,84  | 67,34                                     | 26,55  | 28,49   | 13,04                                | 22.12   |
| 30-34   | 8 949                | 57,32                              | 60,51  | 67,36                                     | 27,40  | 29,44   | 14,92                                | 22.62   |
| 35-39   | 6 150                | 56,68                              | 61,42  | 68,40                                     | 26,35  | 28,24   | 14,74                                | 21.85   |
| 40-44   | 1 731                | 57,32                              | 74,19  | 69,02                                     | 25,89  | 27,98   | 13,33                                | 21.66   |
| ≥ 45  | 969                  | 56,80                              | 65,22  | 70,08                                     | 28,21  | 30,44   | 17,65                                | 22.24   |
| <i>p</i>  |                      | 0,6797                             | 0,5769   | 0,0185                                    | 0,4234                                       | 0,3901  | 0,8318                               |   |

- (a) Moyenne du rapport entre le nombre d'embryons obtenus et le nombre d'ovocytes mis en fécondation.  
 (b) Pourcentage ayant obtenu un embryon lorsque un seul ovocyte est mis en fécondation.  
 (c) Moyenne du rapport entre le nombre embryons transférés et le nombre d'embryons obtenus lors de la fécondation.  
 (d) Pourcentage de grossesses parmi les tentatives avec ponction folliculaire.  
 (e) Pourcentage de grossesses parmi les tentatives avec transfert d'embryon(s).  
 (f) Pourcentage de fausse couche parmi les grossesses intra-utérines (exclusion des grossesses extra-utérines).  
 (g) Pourcentage de tentatives ayant permis la naissance d'au moins un enfant vivant (à 7 jours post-natal).

**TABLEAU VII. Proportion (%) de grossesses par ponction en fonction de l'âge paternel et du nombre d'ovocytes ponctionnés parmi les FIV classiques avec sperme de conjoint chez les femmes âgées de 30-34 ans, FIVNAT 1995-1999**

| Age paternel<br>(en années) | Nombre d'ovocytes ponctionnés |                    |                   |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------|
|                             | ≤ 5<br>(n=6 585)              | 6-15<br>(n=17 506) | ≥ 16<br>(n=4 181) |
| ≤ 30                        | 14,71                         | 25,48              | 31,64             |
| 30-34                       | 16,54                         | 26,93              | 31,06             |
| 35-39                       | 14,60                         | 25,27              | 28,44             |
| 40-44                       | 15,36                         | 24,30              | 26,51             |
| ≥ 45                        | 13,24                         | 23,61              | 34,78             |
| <i>p</i>                    | 0,2672                        | 0,0484             | 0,1661            |

**FIGURE 1. Distribution de l'âge paternel et de l'âge maternel, FIVNAT 1995-1999**  
(*n*=131 577)

