



HAL
open science

Paternité tardive : un risque en matière de reproduction ?

Patrick Thonneau, Elise de La Rochebrochard

► **To cite this version:**

Patrick Thonneau, Elise de La Rochebrochard. Paternité tardive : un risque en matière de reproduction ?. La lettre du gynécologue, 2007, 322, pp.21-24. <hal-02422632>

HAL Id: hal-02422632

<https://hal.science/hal-02422632v1>

Submitted on 22 Dec 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.



HAL Authorization



Publisher's Version/PDF in open access

on editor web site:

<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13203.pdf>

Thonneau Patrick, La Rochebrochard Elise (de), 2007, « Paternité tardive : un risque en matière de reproduction ? », **La lettre du Gynécologue**, mai 2007, n°322, p. 21-24.

Paternité tardive : un risque en matière de reproduction ?

Paternal age over 40 years: a risk factor for infertility?

Patrick Thonneau*, Elise de La Rochebrochard**

* Équipe Accueil n° 36 94, Recherche en fertilité humaine, Université Paul-Sabatier, Toulouse-III, CHU Purpan, Toulouse.

** INED-INSERM n° 822, hôpital de Bicêtre, 82, rue du Général-Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex.

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

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

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

Age paternel et modifications du sperme

Dans ce domaine, peu de travaux ont été menés avec essentiellement des études cliniques (les comparaisons portant entre des hommes âgés de moins de 30 ans et d'autres de plus de 50 ans), sans notion de seuil critique et avec une grande variabilité dans les résultats. Les deux principales publications (dont l'une est une revue de la littérature) concluent à une

diminution du volume spermatique (de 3 à 22%), de la mobilité (de 3 à 37%) et du pourcentage de formes normales (de 4 à 18%) (1, 2).

Age paternel et infécondité

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

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

Une étude assez ancienne (1990), menée au Danemark auprès de 8 338 couples et utilisant comme indicateur un délai de conception supérieur à 12 mois, ne montrait pas d'effet significatif de l'âge paternel (3). Cette publication présentait cependant le biais de porter sur des naissances vivantes, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet de l'âge paternel sur le délai de conception. En 1994, une équipe australienne a trouvé, en utilisant un délai de conception de 9 mois, un risque de 2,3 (OR : 2,3 ; 1,4-3,7) chez les hommes âgés de plus de 35 ans comparativement à ceux ayant moins de 35 ans (4). En 2000, une équipe anglaise a montré que la probabilité de conception était divisée par deux chez les hommes âgés de 40 ans comparés à ceux âgés de 24 ans (5). Plus récemment, une équipe française a analysé le délai de conception chez 3 287 femmes européennes âgées de 25 à 44 ans, en utilisant comme référence la classe d'âge des 20-29 ans. Les auteurs montrent que le risque de conception au-delà de 12 mois est multiplié par 2,9 (OR : 2,9 ; 1,8-4,9) lorsque l'homme est âgé de 40 ans et plus, sa compagne ayant un âge compris entre 35 et 39 ans (6).

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

Une première publication d'une équipe française, en 1990, montrait une diminution du taux de grossesses cliniques avec l'âge paternel (7). Toutefois, à la même époque, deux études internationales ne retrouvaient pas d'effet paternel sur ce taux (8, 9).

Une étude récente (2006) menée à partir de la base FIVNAT française a analysé le risque d'échec de conception en fonction de l'âge de la femme, de l'homme, puis en tenant compte de l'interaction entre l'âge maternel et paternel (10). Cette étude a inclus 1 938 hommes, dont la partenaire était totalement stérile (absence des deux trompes ou occlusion tubaire bilatérale) et inscrits dans un programme de FIV. Comme illustré dans le **tableau I**, on retrouve une majoration du risque de ne pas concevoir chez la femme à partir de 38 ans et au-delà de 40 ans chez l'homme. En prenant en compte l'interaction âge maternel et paternel, les résultats font état d'une multiplication du risque de ne pas concevoir de 5,7 lorsque la femme et l'homme sont âgés de plus de 40 ans.

Age paternel et fausses couches

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

Une étude australienne réalisée en 1994 et portant sur 484 grossesses a trouvé un risque multiplié par 2,3 chez les hommes de plus de 35 ans comparés à ceux ayant moins de 35 ans (4). En 2003, une étude portant sur 2 414 grossesses un doublement (OR : 2,1) du risque de fausse couche lorsque l'homme était âgé de plus de 35 ans (11).

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

Age paternel et malformations

Une publication de 1997 par une équipe française a mis en avant une majoration du risque de malformations chez les hommes de plus de 45 ans et a ainsi conseillé de fixer un âge limite de 45 ans pour les candidats donneurs de sperme (13). En 2000, une publication originale montrait que 5 à 9% des cas de trisomie 21 (Down's syndrom) pourraient être d'origine paternelle (14). Enfin, une étude récente (2005) menée par une équipe danoise sur 71 937 naissances montrait une augmentation de la prévalence de la trisomie 21 en fonction de l'âge paternel, passant de 1,2 chez les hommes âgés de 35 à 39 ans, à 1,3 chez ceux âgés de 40 à 44 ans, 1,7 pour ceux dans la tranche 45-49 ans et enfin, de 3,2 chez les hommes ayant plus de 50 ans (15).

Conclusion

L'analyse de la littérature montre donc une multiplication du nombre de publications internationales sur le sujet, attestant ainsi de l'intérêt scientifique croissant d'une meilleure prise en compte de l'âge paternel sur la reproduction. Le **tableau III** illustre les principales publications sur le sujet (16, 17). À la question "existe-t-il un effet de l'âge paternel sur la reproduction", on peut donc raisonnablement répondre par l'affirmatif : altération des caractéristiques spermatiques, augmentation du risque d'échec de conception et augmentation du temps de conception, forte augmentation des risques de fausse couche, majoration de certaines malformations congénitales. Il reste bien sûr à graduer cet effet de l'âge paternel sur la reproduction, et si les risques semblent modérés entre 40 et 45 ans, ils sont probablement beaucoup plus importants lorsque le père est âgé de 45 ans et plus.

Parmi les nombreuses hypothèses évoquées, on retiendra d'une part des changements dans la quantité et la qualité de la production spermatique et, d'autre part, une augmentation

du risque de mutation dans les cellules germinales. Quant aux mécanismes, les auteurs évoquent une accumulation de lésions environnementales, une réduction de l'efficacité des réparations, une augmentation de l'instabilité génomique (1, 14).

En conclusion, et dans une période où on assiste à une augmentation des désirs d'enfant à des âges de plus en plus tardifs, ces résultats doivent certainement inciter le clinicien à avertir les femmes mais aussi les hommes d'une majoration des risques reproductifs liés à leur âge (16, 18).

Références bibliographiques

1. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. **Fertil Steril** 2001; 75:2237-48.
2. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. **Lancet** 1998; 352:1172-7.
3. Olsen J. Subfecundity according to the age of the mother and the father. **Dan Med Bull** 1990; 37:2812.
4. Ford JH, MacCormac L, Hiller J. PALS (pregnancy and lifestyle study): association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcomes. **Mutat Res** 1994; 313:153-64.
5. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ASPALC Study Team (Avon longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). **Hum Reprod** 2000; 15:1703-8.

6. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age over 40 years: an important risk factor for infertility. **Am J Obstet Gynecol** 2003; 189:901-5.
7. Watanabe Y, Cornet D, Merviel P, Mandelbaum J, Antoine JM, Uzan S. Influence of husband's age on outcome of a shared oocyte donation program. **Fertil Steril** 2000; 74:S78-S79.
8. Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohi J, Pellicer A. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. **Fertil Steril** 1996; 66:260-264.
9. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 184:818-22.
10. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P, and the French National IVF Registry (FIVNAT) association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. **Fertil Steril** 2006; 85:1420-4.
11. Slama R, Werwatz A, Boutou O, Ducot B, Spiral A, Hardle W. Does male regression. **Am J Epidemiol** 2003; 157:815-24.
12. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: results of a multicentre European study. **Hum Reprod** 2002; 17:1649-56.
13. Lansac J, Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, Wack T, Selva J, Jalbert P. Pregnancy outcome after artificial insemination or IVF with frozen semen donor: a collaborative study of the French CECOS Federation onj 21,597 pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1997; 74:223-8.
14. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. **Cytogenet Cell Genet J** 2000; 91:199-203.

15. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olsen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. **Hum Reprod** 2005; 20:3173-77.
16. de La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: the “amber light” in the reproductive life of men? **J Androl** 2003; 24:459-65.
17. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age: are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? **Rev Epidemiol Sante Publique** 2005; 53:2S47-2S55.
18. Joffe M, Li Z. Male and female factors in fertility. **Am J Epidemiol** 1994; 140:921-9.

Tableau I. Odds-ratio ajustés (OR) [IC95] du risque de conception après FIV (n= 1 938)
 [tableau extrait de l'article “*Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France*”, paru dans *Fertil Steril* en 2006].

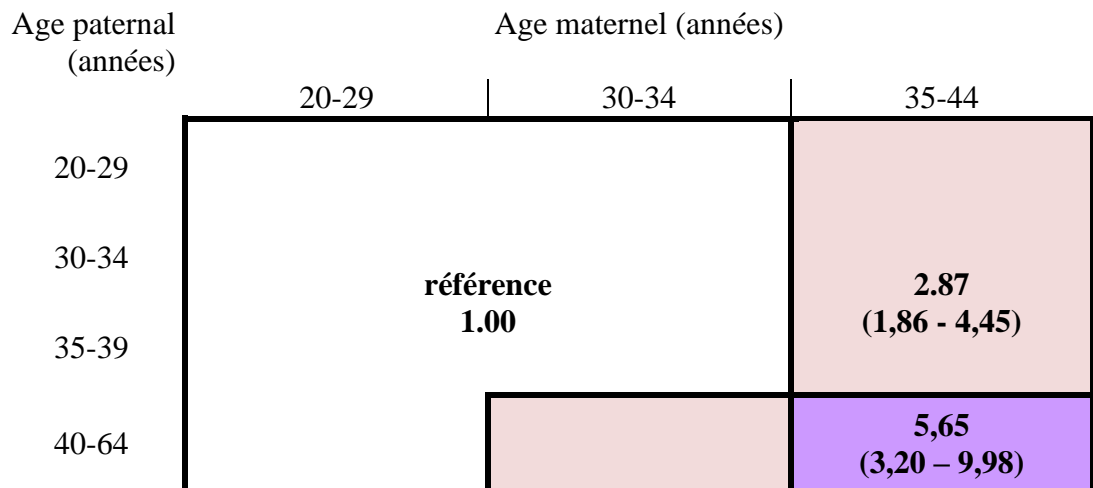
a) Régression logistique (sans interaction âge maternel et paternel)

Age maternel (année)		
< 30	(n=378)	1,00
30-34	(n=654)	0,99 (0,73 – 1,36)
35-37	(n=428)	1,23 (0,85 – 1,77)
38-40	(n=302)	1,59 (1,05 – 2,42)
> 40	(n=176)	2,21 (1,28 – 3,80)
Age paternel (années)		
< 30	(n=276)	1,00
30-34	(n=597)	1,52 (1,08 – 2,14)
35-39	(n=585)	1,32 (0,92 – 1,89)
≥ 40	(n=480)	1,70 (1,14 – 2,52)

b) Régression logistique (avec l'interaction âge maternel et paternel)

Age paternel (années)	Age maternel (années)				
	< 30	30-34	35-37	38-40	> 40
< 30	1,00 (référence) (n=145)	0,79 (0,42 – 1,51) (n=63)	1,62 (0,57 – 4,57) (n=27)	1,29 (0,48 – 3,43) (n=27)	0,49 (0,16 – 1,50) (n=14)
30-34	1,44 (0,84 – 2,46) (n=152)	1,34 (0,84 – 2,13) (n=283)	1,49 (0,78 – 2,85) (n=86)	1,47 (0,65 – 3,33) (n=45)	5,34 (1,22 – 23,42) (n=31)
35-39	0,78 (0,40 – 1,50) (n=59)	1,24 (0,76 – 2,02) (n=205)	1,33 (0,80 – 2,22) (n=180)	3,05 (1,44 – 6,48) (n=93)	2,16 (0,89 – 5,20) (n=48)
≥ 40	1,25 (0,43 – 3,62) (n=22)	1,36 (0,75 – 2,46) (n=103)	2,00 (1,10 – 3,61) (n=135)	2,03 (1,12 – 3,68) (n=137)	5,74 (2,16 – 15,23) (n=83) <0,001

Tableau II. Influence de l'âge paternel sur le risque de fausses couches [extrait de la publication “*Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage ; results of a multicentre European study*”, parue dans Human Reproduction en 2002].



- Standard
- Risque majoré
- Risque le plus élevé

Tableau III. Principales publications portant sur les effets de l'âge paternel sur l'infécondité et les fausses couches [d'après de La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. *Paternal age over 40 years: the 'amber light' in the reproductive life of men?* J Androl 2003;24:459-65].

Référence	Population étudiée	Indicateur étudié	Classes de l'âge paternel	Effet de l'âge paternel
INFECONDITE				
de La Rochebrochard et Thonneau, 2003	3 287 femmes essayant de concevoir	Infertilité (12 mois)	<30 / 30-34 / 35-39 / ≥40	+++
Hassan et Killick, 2003	2 112 grossesses	Temps de grossesse	≤25 (réf) / 26-30 / 31-35 / 36-40 / 41-45 / ≥ 46	+++
Dunson <i>et al.</i> , 2002	782 couples utilisant des méthodes normales	Probabilité de grossesse sur divers jours du cycle menstruel	19-26, 27-29, 30-34, 35-39, ≥40	+++
Paulson <i>et al.</i> , 2001	558 IVF cycles avec donation d'ovules	Grossesse clinique	<38 / 38-41 / 42-46 / >46	-
Watanabe <i>et al.</i> , 2000	288 IVF cycles avec donation d'ovules	Grossesse clinique	<39 (réf) / ≥39	+
Ford <i>et al.</i> , 2000	8 515 grossesses prévues	Infertilité (6 et 12 mois)	≤24 (réf) / 25-29 / 30-34 / 35-39 / ≥40	++

Gallardo <i>et al.</i> , 1996	316 IVF cycles avec donation d'ovules	Grossesse clinique	31-40 / 41-50 / ≥ 51	-
Joffe et Li, 1994	2 576 hommes âgés de 33 ans qui avaient eu un enfant	Temps de grossesse	<30 (réf) / 30-33	-
Ford <i>et al.</i> , 1994	585 couples essayant de concevoir	Infertilité (9 mois)	<35 (réf) / ≥ 35	++
Olsen, 1990	10 886 grossesses	Infertilité (12 mois)	15-19 (réf) / 20-24 / 25-29 / 30-34 / 35-39 / ≥ 40	-/+
Nieschlag <i>et al.</i> , 1982	43 hommes qui avaient eu un enfant	Utilisation d'ovules (HOP test) 24	24-37 (ref) / 60-88	-

AVORTEMENTS SPONTANES

Astolfi <i>et al.</i> , 2004	3,6 millions de naissances et de morts fœtales certifiées	Avortement tardif spontané	-	+++
Rychtarikova <i>et al.</i> , 2004	598 157 naissances et morts fœtales certifiées	Avortement tardif spontané	15-19 / 20-24 (réf) / 25-29 / 30-34 / 35-39 / 40-44	++
Slama <i>et al.</i> , 2003	1 151 femmes ayant 2 414 grossesses	Avortement	<35 / ≥ 35	+++
de La Rochebrochard et Thonneau, 2002	3 174 grossesses prévues	Avortement	20-29 (réf) / 30-34 / 35-39 / ≥ 40	+++

Gourbin and Wunsch, 1999	498 122 naissances et morts fœtales certifiées	Avortement tardif spontané	25-34 / 35-44	+
al-Ansary et Babay, 1994	Patients hospitalisés : 226 pertes et 226 contrôles	Avortement	<30 (réf) / 30-34 / 35-39 / 40-49 / ≥50	++
Ford <i>et al.</i> , 1994	484 grossesses prévues	Avortement (premier trimestre)	<35 (réf) / ≥35	++
Selvin et Garfinkel, 1976	1,5 million de naissances et de morts foetales certifiées	Avortement tardif spontané	-	+
Resseguie, 1976	Naissances et morts foetales certifiées	Avortement tardif spontané	-	-