Donner ses spermatozoïdes, accéder à l'Assistance Médicale à la Procréation : éléments de réflexion sur l'intérêt de fixer une limite d'âge masculine

Annabelle Gourinat

▶ **To cite this version:**

Annabelle Gourinat. Donner ses spermatozoïdes, accéder à l'Assistance Médicale à la Procréation : éléments de réflexion sur l'intérêt de fixer une limite d'âge masculine. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297726

HAL Id: hal-03297726
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297726

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Université de Lorraine Faculté de Médecine de Nancy

2019

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MEDECINE

Donner ses spermatozoïdes, accéder à l'Assistance Médicale à la Procréation : éléments de réflexion sur l'intérêt de fixer une limite d'âge masculine.

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

Annabelle GOURINAT

Le 13 juin 2019

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Jacques HUBERT

Juges : M. le Professeur Pascal ESCHWEGE

Mme le Docteur Isabelle KOSCINSKI, Directrice de Thèse

Mme le Docteur Frédérique CLAUDOT

M. le Docteur Rabih EL OSTA

20 février 2019

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission
Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE – Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX – Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS – Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER – Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND – Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS – Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Frédéric MARCHAL

3e sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : *(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)*
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2e sous-section : *(Chirurgie viscérale et digestive)*
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –
Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie***
Professeure Muriel BRIX

==========

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE – Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2e sous-section : ***(Physiologie)***

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2e sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***

Docteure Isabelle THAON

3e sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4e sous-section : ***(Génétique)***

Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1e sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***

Docteur Antoine KIMMOUN

3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteure Anne-Christine RAT

4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***

Docteur Fabrice VANHUYSE

4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5e sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS – Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mes enfants,

Léonard, Aurèle et Joachim qui m'ont offert le privilège extraordinaire d'être témoin et partie de leur existence. Votre joie, votre force et votre amour illuminent et donnent du sens à chacun de mes jours. Je vous souhaite l'émerveillement des beautés du monde, le bonheur des rencontres incroyables et l'étincelle de la curiosité de la vie, dont vous êtes déjà les dignes porteurs.

Je vous aime de tout mon cœur et suis infiniment fière de vous.

A notre Maître, Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques HUBERT

Professeur d'Urologie

Vous me faites l'honneur d'avoir encadré ce projet et d'en présider la soutenance.

Pour votre excellence chirurgicale, votre pédagogie, votre soutien dans mes divers projets professionnels et personnels, et votre gentillesse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pascal ESCHWEGE

Professeur d'Urologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Pour votre amour de la pédagogie, votre culture médico-chirurgico-scientifique et votre bienveillance, veuillez accepter l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Isabelle KOSCINSKI

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en Médecine et Biologie de la Reproduction

Vous me faites l'immense honneur d'avoir encadré avec énergie et rigueur ce travail et d'en juger la soutenance.

Pour votre bienveillance sans faille, votre disponibilité remarquable, vos précieux conseils, votre énergie inépuisable et souriante, votre très grande gentillesse et votre intelligence lumineuse, veuillez recevoir toute l'expression de ma gratitude, de mon admiration et de mon affection.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Frédérique CLAUDOT

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier en Ethique et Droit de la Santé

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Pour les cours passionnants que vous nous avez dispensés et organisés, petite parenthèse enrichissante et stimulante qui m'a permis de revenir un peu à mes premiers amours et qui a donné naissance à ce projet. Pour votre parcours et vos connaissances impressionnantes, transmises avec clarté et méthode. Veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Rabih El OSTA

Urologue, Andrologue et Sexologue

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Pour tes connaissances andrologiques, ta bonne humeur, ton entrain et tes bons conseils universitaires. Je t'adresse mes remerciements chaleureux et l'expression de mon respect.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.
Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS 16

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES 17

INTRODUCTION 18

MATÉRIEL ET MÉTHODE 21

RÉSULTATS 23

1. Age paternel et fertilité 24
    a. Variations des paramètres spermatiques avec l'âge paternel 26
    b. Variation du taux de grossesse avec l'âge paternel 31
    c. Variation du taux de fausses couches spontanées et du taux de naissances vivantes avec l'âge paternel 32
2. Age paternel et pathologies chromosomiques, génétiques et neuro-développementales de la descendance 35
    a. Aneuploïdies : Trisomie 21 et âge paternel 37
    b. Maladies autosomiques dominantes : Achondroplasie et Syndrome d'Apert 38
    c. Troubles psychiatriques, troubles neuro-développementaux et âge paternel 41
3. Pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme 48
    a. Pathologies urologiques liées à l'âge 50
    b. Cryoconservation de sperme et don de sperme 56

DISCUSSION 58

CONCLUSION 68

BIBLIOGRAPHIE 69

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BP : Biopsies Prostatiques

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

CP : Cancer de la Prostate

CPT : Cystoprostatectomie Totale

CT : Chimiothérapie

CV : Cancer de Vessie

DE : Dysfonction Eréctile

DNC : Durée nécessaire à concevoir

EDM : Episode Dépressif Majeur

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation In Vitro

HAS : Haute Autorité de Santé

HBP : Hypertophie Bénigne de Prostate

HT : Hormonothérapie

ICSI : Injection Intra-cytoplasmique de Spermatozoïdes

PR : Prostatectomie Radicale

QI : Quotient Intellectuel

RT : Radiothérapie

RTUP : Résection Trans Urétrale de Prostate

TBP : Trouble Bipolaire

TDAH : Trouble déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

THS : Traitement Androgénique Substitutif

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Diagramme de Flux..... 23

Tableau 1 : revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité. 24

Tableau 2 : Etudes épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité..... 25

Tableau 3 : Etudes de cohorte pronostiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité. 25

Tableau 4 : Synthèse des études concernant la fertilité et l'âge paternel : variation des paramètres spermatiques. 30

Tableau 5 : Synthèse des études concernant la fertilité et l'âge paternel : variation du taux de grossesses et de fausses couches spontanées. 34

Tableau 6: revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance. 35

Tableau 7 : Etudes épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance. 36

Tableau 8 : Etudes de cohorte pronostiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance. 36

Tableau 9 : Synthèse des études concernant l'âge paternel et les risques pour la descendance : maladies chromosomiques et génétiques. 40

Tableau 10 : Synthèse des études concernant l'âge paternel et les risques pour la descendance : troubles psychiatriques et autres pathologies neuro-développementales..... 46

Tableau 11 : revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme. 48

Tableau 12 : études épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme. 48

Tableau 13 : Synthèse des études concernant les pathologies urologiques liées à l'âge. 54

Tableau 14 : Synthèse des études concernant la cryoconservation de sperme et le don de sperme..... 57

INTRODUCTION

L'âge des deux parents n'a cessé d'augmenter sur les 30 dernières années. Les naissances chez les femmes de plus de 40 ans ont été multipliées par 3.8 entre 1980 et 2010 en France (de 86 000 à 335 000) (INED 2010) (1). Aux Etats-Unis la législation permet de repousser encore davantage les limites de la parentalité, ainsi le nombre total de naissances chez les femmes entre 50 et 54 ans est passé de 144 en 1997 à 417 en 2005 (2). L'âge moyen des pères en France est, quant à lui, passé de 29.5 ans en 1980 à 33 ans en 2010 (INED 2011) (1). En 2015, 0.6% des enfants naissaient d'une mère et d'un père de plus de 40 et 50 ans respectivement et 2% avaient un père âgé de plus 50 ans (Agence de Biomédecine (ABM) juin 2014) (3).

Par ailleurs, en 2015, en France, 3.1% des enfants ont vu le jour grâce à une Aide Médicale à la Procréation (AMP), soit 1 enfant sur 32 dont 3.9% étaient issus d'une AMP avec don de spermatozoïdes (ABM 2016).

Il a été clairement établi un lien entre âge maternel et baisse de la fertilité notamment par épuisement des réserves folliculaires, particulièrement après 35 ans, ainsi qu'une augmentation du taux d'aneuploïdies (4) et une diminution du taux de naissances vivantes, que ce soit par conception naturelle ou par AMP (5). De plus, le risque de mortalité maternelle augmente lui aussi avec l'âge maternel (multiplié par 4.9 pour les femmes entre 40 et 44 ans et par 7.9 pour les femmes de plus de 45 ans), par augmentation du risque d'infarctus, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'insuffisance rénale aigue, de césarienne, de diabète gestationnel, de placenta prævia (6). Par ailleurs les chances d'obtenir une naissance vivante via l'AMP diminuent également significativement avec l'âge : ainsi, sans recours à un don d'ovocytes, seules 14% des tentatives chez les femmes entre 40 et 42 ans aboutiront à une grossesse, ce chiffre est réduit à 5% chez les femmes entre 42 et 44 ans pour devenir quasiment nul après 44 ans (INED 2011) (1). Cette baisse de la qualité ovocytaire explique pourquoi une femme ne peut, en France, faire don de ses ovocytes que jusqu'à 37 ans et l'accès à l'AMP n'est pris en charge par la sécurité sociale que jusqu'à 43 ans révolus (7).

Les choses ne sont pas aussi clairement définies chez l'homme. En effet, physiologiquement, la fécondité masculine ne connait pas d'arrêt net comme la ménopause, et pourrait, a priori perdurer naturellement jusqu'à des âges très tardifs. S'agissant du risque de transmission de maladies chromosomiques et génétiques à la descendance, la littérature retrouve des résultats contradictoires. Quant au succès des techniques d'AMP, si le taux d'accouchement obtenu après Fécondation *In Vitro* (FIV) semble décroître à partir de 35 ans, il ne semble pas s'effondrer significativement entre 50 et 69 ans d'âge paternel (ABM juin 2014 (4)).

Ainsi, si la loi ne prévoit pas explicitement de limite d'âge paternel pour l'accès à l'AMP, le seul critère relatif à l'âge paternel et maternel est matérialisé implicitement par la notion de « couple en âge de procréer » (8).

Des recommandations datant du 14 juin 2017 ont été publiées par l'Agence de Biomédecine réaffirmant son avis favorable à une limite d'âge de 59 ans révolus pour l'accès à l'AMP pour l'homme. Ces recommandations interviennent dans un contexte d'affaires médiatisées d'hommes de plus de 60 ans se voyant refuser l'accès à leurs paillettes cryoconservées en vue de les réutiliser à but procréatif et saisissant les tribunaux pour faire appliquer leurs droits (avis du Conseil d'Etat avril 2019 confirmant la limite d'accès aux gamètes cryoconservées à 59 ans révolus : Conseil d'État, 10ème - 9ème chambres réunies, 17/04/2019, 420468, Publié au recueil Lebon). Dans le même temps, on note également une augmentation des pathologies dont les traitements peuvent potentiellement altérer la fertilité. Cette altération peut être due d'une part à la pathologie et d'autre part à l'âge paternel de survenue de ces pathologies, conduisant à une augmentation potentielle des demandes de cryoconservation de gamètes par crainte d'aggravation des altérations spermatiques déjà présentes. Cette apparente contradiction place les équipes médicales dans des situations délicates. Les praticiens sont nombreux à souhaiter une législation claire sur laquelle ils pourraient s'appuyer pour prendre des décisions lourdes de conséquences pour des couples dont l'espoir de parentalité se retrouve éconduit (8).

Dans un autre domaine de l'AMP, l'âge des candidats au don de sperme est restreint entre 18 et 45 ans. La législation encadrant les conditions de don a été récemment élargie (juillet 2011, décret d'application en octobre 2015) (9), ouvrant l'accès aux hommes sans enfants.

Ces modifications ont été effectuées dans un contexte de pénurie de spermatozoïdes disponibles pour le don. Si l'anonymat et la gratuité du don ont été à nouveau débattus et réaffirmés, l'élévation de la limite supérieure d'âge n'a pas été retenue.

L'objectif principal de notre étude était de répondre à la question « quels sont les arguments scientifiques justifiant la limite d'âge à 45 ans pour le don de sperme en France et une recommandation de limite d'âge pour l'accès à l'AMP à 60 ans », pour ce faire nous avons établi 3 critères secondaires :

1) Un critère d'«efficacité» de la procréation : l'âge influe-t-il sur la fertilité masculine en modifiant les paramètres spermatiques, en faisant varier le taux de grossesses et de risque d'avortement spontané ?

2) Un critère de risque de morbidité pour la descendance : l'âge paternel a-t-il une influence sur le taux d'aneuploïdies, de pathologies génétiques et neuro-développementales de la descendance (Trisomie 21, Achondroplasie, Syndrome d'Apert, troubles du spectre autistique, schizophrénie) ?

3) Un focus sur les pathologies urologiques liées à l'âge et leurs traitements : ont-ils un impact sur la fertilité de l'homme et doivent-ils être considérées comme un argument justifiant l'accès aux techniques d'AMP ou au contraire un argument d'exclusion ? Dans quel cas proposer systématiquement une cryoconservation de sperme ?

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé une revue de la littérature respectant les critères PRISMA.

Une recherche bibliographique sur les bases de données Web of Science, Pubmed et ScienceDirect a été réalisée en utilisant les mots clés suivants :

- ⇨ « paternal » AND « age » AND [« fertility » OR « ART »] ; « Advanced paternal age » ; « urologic » AND « disease » AND « infertility » sur pubmed et Science direct,
- ⇨ Paternal age* fertility ; paternal age* ART, advanced paternal age ; urologic diseases* infertility sur Web of Science

La première sélection s'est effectuée par lecture des titres, la seconde par lecture des résumés avec pour critères d'inclusion :

-les articles en français et en anglais

-tout type d'études et tout type de revues

-pas de limite dans le temps

-les études dont les objectifs principaux ou secondaires traitaient spécifiquement des problématiques suivantes : 1. relation âge paternel/fertilité (paramètres spermatiques, taux de grossesses, risques d'avortement spontané et taux de naissances vivantes), 2. relation âge paternel/pathologies de la descendance (aneuploïdies/principales maladies autosomiques dominantes/troubles psychiatriques), 3. relation âge/pathologies urologiques/fertilité (HBP, cancer prostatique, dysfonction érectile, dysfonction éjaculatoire, cancer de vessie, obstructions des canaux déférents).

Ont été exclues : les études pour lesquelles nous n'avons pas pu nous procurer l'intégralité du texte.

Les articles inclus ont été lus en simple lecture, évalués et classés en qualité méthodologique en 3 catégories : a) bonne qualité, b) qualité moyenne, c) faible qualité après établissement d'un score à partir des grilles de lecture du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations HAS (Haute Autorité de Santé) de janvier 2000 : qui comprend des grilles d'analyse des revues de synthèse (33 points : 1-11 : c, 12-22 : b, 23-33 : a), d'un article de causalité (7 points : 0-2 : c, 3-4 : b, 5-7 : a), d'une analyse de cohorte (10 points : 0-3 : c, 4-7 : b, 8-10 : a) et d'une étude épidémiologique (8 points : 0-2 : c, 3-5 : b, 6-8 : a).

Selon ces grilles d'analyse, les revues de la littérature, les études épidémiologiques et les études cohortes rétrospectives sont de niveau de preuve scientifique 3 et 4, faible niveau de preuve selon ce même référentiel.

Nous avons réalisé une synthèse qualitative des différentes études analysées pour répondre à l'objectif principal, en détaillant les résultats trouvés pour les trois objectifs secondaires :

1. L'âge influe-t-il sur la fertilité masculine en modifiant les paramètres spermatiques, en faisant varier le taux de grossesses, de risque d'avortement spontané et de taux de naissances vivantes ?
2. L'âge paternel a-t-il une influence sur le taux d'aneuploïdies et de pathologies génétiques et neuro-développementales de la descendance (Trisomie 21, Achondroplasie, Syndrome d'Apert, troubles du spectre autistique, schizophrénie et autres troubles neuro-développementaux)
3. Les pathologies urologiques liées à l'âge et leurs traitements ont-elles un impact sur la fertilité de l'homme et doivent-elles être considérées comme un argument justifiant l'accès aux techniques d'AMP dans quel cas faut-il systématiquement proposer une cryoconservation de sperme ?

RÉSULTATS

Au total, 73 articles ont été retenus pour analyse (figure 1 : Diagramme de flux) avec les grilles de lecture mentionnées ci-dessus (HAS 2000) et dont la qualité a été évaluée en 3 catégories : a, b et c. Les résultats sont classés selon les 3 thématiques étudiées :

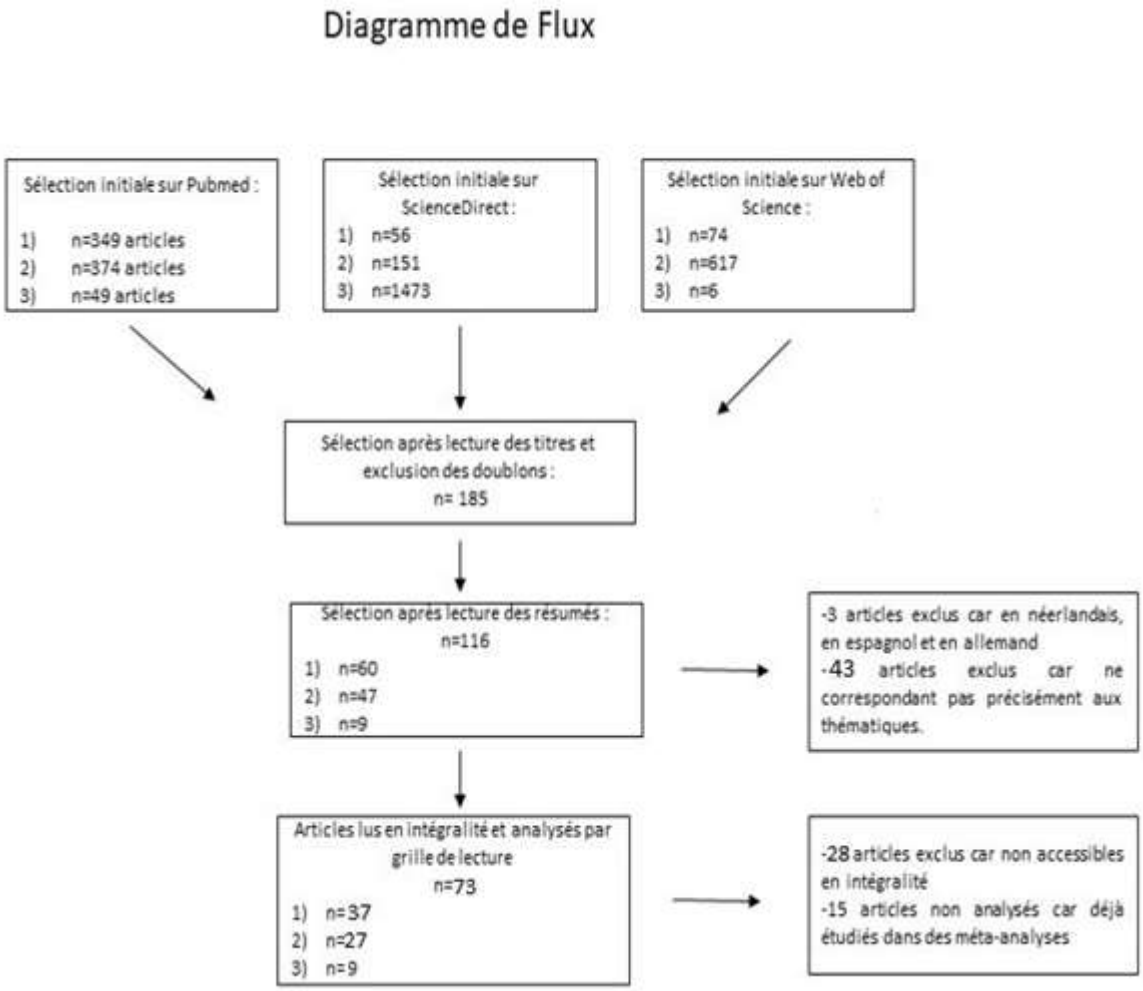

Figure 1 : Diagramme de Flux

1. Age paternel et fertilité

60 articles ont été sélectionnés après lecture des titres et résumés, puis 37 après exclusion de ceux dont nous n'avons pas pu nous procurer l'intégralité du texte et de ceux déjà compris dans des méta-analyses.

Les 37 études finalement retenues comportaient :

- 15 revues de la littérature (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24) dont 3 étaient de bonne qualité méthodologique, 5 de qualité moyenne et 7 de qualité faible. (Tableau 1)
- 7 articles épidémiologiques (25) (26), (27), (28), (29), (30), (31) dont 6 étaient de bonne qualité méthodologique et 1 de qualité faible (Tableau 2)
- 15 études de cohortes pronostiques (32), (33), (34), (35), (36), (37) (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), dont 8 étaient de bonne qualité méthodologiques et 6 de qualité moyenne et 1 de qualité faible. (Tableau 3)

Tableau 1 : revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité.

Revues de synthèse	Qualité méthodologique
Brandt *et al.* 2019 (24)	c
Adams *et al.* 2017 (10) (méta-analyse)	a
Sagi-Dain *et al* 2015 (11) (méta-analyse)	a
Sharma *et al*. 2015 (12)	b
Ramasamy *et al*. 2015 (13)	b
Johnson *et al*. 2015 (14) (méta-analyse)	a
Brincat *et al* 2015 (16)	c
Belloc *et al.* 2014 (15)	c
Kovac *et al.* 2013 (17)	c
Balasch *et al.* 2012 (21)	c
Stewart *et al.* 2011 (23)	c
Sartorius et Nieschlag 2010 (18)	b
Pasqualotto *et al.* 2008 (19)	b
Lambert *et al.* 2006 (22)	c
Kühnert et Nieschlag 2004 (20)	b

Tableau 2 : Etudes épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité.

Etudes épidémiologiques	Qualité méthodologique
Ghuman *et al.* 2016 (25)	a
Stone *et al.* 2013 (26)	a
Koh *et al.* 2013 (27)	b
Tsai *et al.* 2013 (28)	a
Hammiche *et al.* 2011 (29)	a
Slama *et al*. 2005 (30)	a
Auger *et al.* 1995 (31)	a

Tableau 3 : Etudes de cohorte pronostiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et fertilité.

Etudes de cohortes pronostiques	Qualité méthodologique
Tatsumi *et al* 2018 (46)	a
Chapuis *et al.* 2017 (32)	b
Ma *et al.* 2018 (41)	a
Tiegs *et al.* 2017 (44)	b
Mc Pherson *et al.* 2018 (39)	b
Robertshaw *et al.* 2014 (42)	a
Stern *et al.* 2014 (43)	a
Beguería *et al.* 2014 (47)	a
Varshini *et al*. 2012 (45)	c
Bronet *et al.* 2012 (34)	a
Cardona *et al*. 2009 (38)	b
Bellver *et al*. 2008 (35)	a
de La Rochebrochard *et al.* 2006 (36)	a
Klonoff-Cohen *et al*. 2004 (40)	b
Salumets *et al.* 2002 (37)	b

a. Variations des paramètres spermatiques avec l'âge paternel

De l'analyse des différents articles, il ressort le plus fréquemment que les deux paramètres spermatiques altérés par l'âge sont le volume spermatique (11), (14), (35), (33), (26), (29), (40), (22), (19), (48), (38) et la mobilité spermatique (32), (14), (11), (35), (26), (31), (38), (22). Sagi-Dain (11) confirme dans sa méta-analyse portant sur 12 études, que les deux seuls paramètres semblant évoluer de façon inversement proportionnelle avec l'âge sont le volume et la mobilité spermatique. Stone (26) constate une diminution significative du volume spermatique à partir de 45 ans et de la mobilité spermatique à partir de 43 ans, dans son étude longitudinale rétrospective monocentrique à partir de 4822 analyses de sperme ; il constate également une diminution de la concentration spermatique à partir de 40 ans. Begueria (33), dans son étude longitudinale monocentrique étudiant les échantillons spermatiques de 4353 hommes âgés de 22 à 81 ans retrouve une diminution du volume spermatique lié à l'âge de 0.22ml par tranches de 5 ans ($p<0.001$). Hammiche (29) retrouve dans son analyse prospective de cohorte danoise sur 227 hommes effectuant une procédure de Fécondation *In Vitro* (FIV) ou d'Injection Intra-Cytoplasmique de Sperme (ICSI) une association entre âge et volume spermatique avec un OR= 0.64 ($p<0.05$). Johnson (14) retrouve dans sa méta-analyse une diminution significative de tous les paramètres spermatiques avec l'âge, à l'exception de la concentration spermatique. Auger (31) décrit dans son étude rétrospective monocentrique sur 1750 éjaculats de donneurs, une diminution de la concentration en spermatozoïdes de 3.1% par an entre 1973 et 1992 et de la mobilité des spermatozoïdes normaux de 0.6-0.5% par année d'âge ($p<0.001$). Il fait par ailleurs un parallèle avec l'augmentation du taux de cancers testiculaires durant la même période (1973-1992). Bellver (35) retrouve dans son étude longitudinale rétrospective sur 1412 patients de 25 à 71 ans, dans des cycles de FIV de 2000 à 2006, une corrélation significativement négative entre l'âge d'une part et le volume et la mobilité spermatique d'autre part ($p<0.05$). Pasqualotto (19), cite dans sa revue de la littérature Handelsman and Staraj 1985 (48), qui, après exclusion des hommes souffrant d'une pathologie associée à la diminution de la taille testiculaire, ne retrouve une diminution du volume spermatique spécifiquement lié à l'âge qu'à partir de la huitième décennie.

Quant à Kühnert et Nieschlag (20), ils constatent à travers leur revue de la littérature que la concentration spermatique diminue avec l'âge, mais parallèlement à l'augmentation des infections des glandes sexuelles accessoires, et probablement du développement d'anticorps anti-spermatozoïdes. Cardona (38) constate dans son étude rétrospective de 1364 spermogrammes une diminution significative du volume spermatique, de la concentration spermatique et de la mobilité spermatique à partir de 40 ans. Klonoff-Cohen (40) retrouve quant à lui, dans son étude de cohorte prospective incluant 221 couples candidats à une FIV ou une ICSI, une association inversement proportionnelle entre l'âge paternel, la concentration spermatique, la mobilité et la morphologie spermatique, sans pour autant que cette décroissance soit statistiquement significative. Enfin, Lambert (22), cite deux études (49) (50) retrouvant une diminution significative du volume spermatique, mais aucune des 21 études citées ne retrouve d'association entre âge paternel et concentration spermatique.

Plusieurs auteurs associent également l'augmentation de l'âge avec l'augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique (14) (29) (51) (52) (45). Belloc (15) cite Kong et al 2012 (53) qui estime que l'altération de l'ADN spermatique entrainerait des mutations *de novo* qui augmenteraient de 4% par année d'âge paternel. Varshini *et al* (45) retrouve dans son étude rétrospective sur 504 hommes une altération de l'ADN spermatique significativement supérieure chez les hommes de plus de 40 ans ($p>0.001$). La même constatation était faite chez les hommes présentant des paramètres spermatiques altérés, contrairement à ceux ayant un spermogramme normal ($p<0.001$) ainsi que chez les hommes porteurs de varicocèle et chez les consommateurs chroniques d'alcool ($p<0.01$). Etonnamment, aucune différence n'a été retrouvée entre les patients fumeurs et les patients non-fumeurs, ni entre les patients exerçant des professions considérées comme étant à risque pour la fertilité (agriculteurs, chauffeurs routiers, ouvriers…) et ceux considérés comme étant à faible risque (enseignants, banquiers…).

Ces variations des paramètres spermatiques liées à l'âge trouvent leur explication dans plusieurs théories physiopathologiques. Pour Belloc (15) les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairement élucidés mais ils seraient sans doute liés aux facteurs étiologiques associés au vieillissement tels que l'insuffisance vasculaire, l'hypertension artérielle, le diabète (19), les infections urogénitales chroniques (20) (54), l'obésité (qui serait associée à une augmentation de l'incidence d'oligospermie et d'asthénospermie (55) (18)), l'insuffisance androgénique liée à l'âge (diminution de la production spermatique quotidienne et de la sécrétion en testostérone par diminution du fonctionnement des cellules de Sertoli lié au vieillissement testiculaire, menant à une augmentation de la FSH par rétrocontrôle : 20% >60 ans, 30% >70 ans, 50% >80 ans (13) (56) qui entraine une baisse de la libido, une baisse de l'activité sexuelle), dysfonction des glandes accessoires (57) et l'exposition à des toxiques exogènes (58) (19). A contrario, Hammiche (29) n'a pas retrouvé d'association entre l'indice de masse corporelle (IMC), le tabac, la consommation d'alcool, la consommation de café et la variation du taux de fragmentation de l'ADN spermatique ou les paramètres spermatiques.

Belloc (15) a retrouvé une association entre avancée de l'âge, consommation de suppléments vitaminiques et antécédents de pathologies infectieuses urologiques ($p<0.05$) pouvant entraîner un stress oxydatif lui-même âge dépendant.

Aitken (52) décrit les conséquences du tabac comme inducteur de stress oxydatif sur la membrane spermatique et potentiellement sur la fragmentation de l'ADN spermatique. Si celui-ci est important il entrainerait des altérations de la membrane plasmatique du spermatozoïde et une perte de l'intégrité génétique dans le noyau et la mitochondrie.

Une étude de cohorte longitudinale sur 80 hommes de 22 à 80 ans, de Schmid (54) a retrouvé une association significative entre la consommation de 3 tasses de café ou plus par jour et le taux d'altération de l'ADN spermatique dans un sperme au pH alcalin, mais pas dans des conditions neutres.

Sartorius et Nieschlag (18), ont également rapporté des données en faveur de l'influence des produits chimiques et notamment des perturbateurs endocriniens sur la fertilité. Les biphényls polychlorés sont connus pour leurs effets cumulatifs dans l'organisme et il ressortait de leur revue de la littérature que le taux de cette substance était corrélé à une diminution de la mobilité spermatique. Ainsi l'augmentation de l'âge paternel, de par l'effet de l'impact cumulatif avec le temps, est un facteur de risque supplémentaire. Concernant les phtalates et les pesticides, une revue de la littérature récente (59) et un congrès d'expert sur les enjeux environnementaux sur la santé et la reproduction (60) n'ont pas permis de conclure catégoriquement sur un lien entre ces substances et l'altération des paramètres spermatiques. Par ailleurs, était citée une étude qui corrélait la pollution de l'air avec les altérations de l'ADN spermatique chez l'homme (61).

Ainsi le vieillissement du tractus urogénital per se, les pathologies générales et spécifiques liées à l'âge et au cumul des facteurs environnementaux semblent négativement influencer les paramètres spermatiques.

Tableau 4 : Synthèse des études concernant la fertilité et l'âge paternel : variation des paramètres spermatiques.

Nom de l'étude	Type	a. Paramètres spermatiques				
		Volume	Mobilité	Concentration	Altération morphologie	Fragmentation de l'ADN
Sagi-Dain *et al* (2015) (11)	Revue de synthèse (méta-analyse)	↓	↓			
Johnson *et al*. (2015) (14)	Revue de synthèse (méta-analyse)	↓	↓	-		↑
Bellver *et al*. 2008 (35)	Etude de cohorte	↓	↓			
Beguería *et al.* 2014 (33)	Etude de cohorte	↓				
Stone *et al*. (2013) (26)	Etude épidémiologique	↓>43 ans	↓	↓> 40 ans		
Hammiche *et al*. 2011 (29)	Etude épidémiologique	↓				↑
Chapuis *et al.* (2017) (32)	Etude de cohorte	↓				
Klonoff-Cohen *et al.* (2004) (40)	Etude de cohorte	↓	↓		↑	
Lambert *et al*. (2006) (22)	Revue de synthèse	↓	↓			
Pasqualotto *et al.* (2008) (19)	Revue de synthèse	↓ > 80 ans				
Handelsman *et al*. (1985) (48)	Etude épidémiologique	↓ > 80 ans				
Cardona *et al*. (2009) (38)	Etude de cohorte	↓ > 40 ans	↓ > 40 ans	↓ > 40 ans		
Fisch *et al*. (1996) (49)	Etude épidémiologique	↓	-			
Andolz *et al*. (1999) (50)	Etude épidémiologique		-			
Auger *et al.* (1995) (31)	Etude épidémiologique	↓		↓		
Kühnert et Nieschlag (2004) (20)	Revue de synthèse			↓		
García-Ferreyra *et al*. (2015) (51)	Etude épidémiologique					↑
Aitken *et al*. (2003) (52)	Revue de synthèse					↑
Kong *et al.* (2012) (53)	Etude de cohorte					↑ 4% mutations/ année d'âge paternel
Varshini *et al.* (2012) (45)	Etude de cohorte					↑ > 40 ans

b. Variation du taux de grossesse avec l'âge paternel

19 études évaluaient l'impact de l'âge paternel sur la fécondité.

Selon les études, le diagnostic de grossesse était établi de façon clinique, biologique ou les deux. Les résultats étaient contradictoires, aucun lien n'était retrouvé entre le taux de grossesse et l'âge paternel chez Sagi-Dain (11), Begueria (33), Brincat (16), Tsai (28), Pasqualotto (19), Bellver (35), Mc Pherson (39), Ma (41) et Tiegs (44). A contrario, Kovac (17) citait dans sa revue de la littérature différents auteurs démontrant un allongement de la durée nécessaire à concevoir (dnc) avec l'âge paternel (62) (13). Une différence significative de dnc était observée dès 34 ans pour Stone (26). En AMP, l'efficacité de la technique semblait diminuer avec l'âge : ainsi, un taux de grossesse divisé par 2 chez les hommes de plus de 35 ans versus moins de 30 ans dans le cadre de l'insémination artificielle (63) et des résultats pour la FIV significativement inférieurs pour les hommes de plus de 50 ans (64). Ces résultats sont corrélés avec ceux de l'étude épidémiologique de Koh (27) qui décrit un effet de l'âge sur le taux de grossesse et la dnc à partir de 45 ans. Ford (65) retrouve dans son étude rétrospective sur 8559 grossesses en Grande-Bretagne une diminution de 30% de la probabilité de concevoir naturellement en 1 an pour les hommes > 40 ans versus ceux <30 ans. Hassan (66) constate la même tendance dans son étude rétrospective sur 1976 femmes : après ajustement sur l'âge maternel, 76.8% des femmes tombaient enceintes spontanément au bout de 6 mois lorsque le partenaire avec moins de 25 ans, versus 52.9% lorsque le partenaire avait plus de 45 ans. Ferreira (67) retrouve également une corrélation significativement négative de taux d'implantation embryonnaire en ICSI avec l'âge paternel ($p=0.008$) mais uniquement dans le groupe des hommes oligozoospermiques et une diminution de probabilité de grossesse clinique de 5% par année d'âge paternel, toujours dans le groupe des hommes oligozoospermiques, mais non significative ($p=0.17$). Bronet (34) retrouve quant à lui une corrélation significative entre le taux de grossesse en FIV et ICSI et le pourcentage d'altération de l'ADN spermatique, ce dernier paramètre étant lui-même corrélé à l'âge paternel. (14) (24) (13) (34) (35).

Luna (68) utilise un modèle intéressant : des couples recourant au don d'ovocyte, ce qui permet de maîtriser les biais liés aux facteurs féminins : dans son étude rétrospective incluant 672 cycles de dons d'ovocytes avec ICSI, une baisse significative du taux d'implantation embryonnaire dans le groupe des hommes > 60 ans ($p<0.022$) et le taux de grossesses cliniques chutait de 72% à 50% dans le même groupe versus celui des hommes entre 50 et 59 ans. Néanmoins, après ajustement sur la technique médicale procréative utilisée, ces différences n'étaient plus significatives.

Les résultats sont contradictoires concernant l'influence de l'âge paternel sur le taux de grossesse, 9 études ne retrouvaient aucun lien, les 10 autres retrouvaient une augmentation de la dnc, et une diminution globale du taux de réussite des techniques d'AMP.

c. Variation du taux de fausses couches spontanées et du taux de naissances vivantes avec l'âge paternel

Au-delà du taux de grossesses, il est important de considérer le taux de naissances vivantes et celui, associé de fausses couches spontanées.

La majorité des études analysées ne retrouvaient pas de corrélation entre ces paramètres (25) (11) (33) (35) (30) (44) (46). Les autres études comprenaient en majorité des biais significatifs, notamment l'âge maternel, rendant leurs résultats discutables. La seule étude présentant des résultats contradictoires est celle de Frattarelli *et al* (69) qui retrouvait un taux de naissances vivantes diminué chez les pères de plus de 50 ans, mais ces résultats étaient discutés : en effet dans cette étude menée chez des couples recourant au don d'ovocytes, l'effet de l'âge maternel des ovocytes était correctement neutralisé mais pas l'effet de l'âge maternel sur l'utérus. Or pour la receveuse du don d'ovocyte, l'âge pouvait être sans doute un biais important en raison du risque vasculaire inhérent à l'âge. Par ailleurs, Robertshaw *et al* (42) ayant étudié 237 cycles d'ICSI avec don d'ovocyte concluait à une diminution de 26% des chances d'obtenir une naissance vivante par tranche d'âge paternel de 5 ans, à partir de 25 ans, mais reconnaissait que la petite taille de l'échantillon étudié appelait une confirmation de cette conclusion sur une population plus importante.

Mc Pherson (39) retrouvait dans son étude de cohorte rétrospective sur 4057 premiers cycles de FIV/ICSI, une diminution des taux de naissance à terme de 10% chez les femmes de plus de 35 ans ayant des partenaires de plus de 40 ans, versus des femmes de la même tranche d'âge avec des hommes de moins de 30 ans, néanmoins certains biais potentiels tels que le tabagisme n'ont pas été ajustés dans cette étude et l'importance de l'impact de l'âge maternel sur l'issue de la grossesse permet d'émettre une réserve quant à cette conclusion. Klonoff-Cohen (40), retrouvait dans son étude de cohorte incluant 221 couples candidats à une FIV ou une insémination artificielle, un taux de naissance vivante pour les hommes de moins de 35 ans de 38% contre 17% chez les 36-40 ans et 7% chez les plus de 40 ans. De même, chaque année d'âge paternel à partir de 35 ans était associée avec une augmentation de 11% de risque de ne pas achever une grossesse (OR=1.11, 95% CI=1.03-1.20, p=0.007), et 12% de risque supplémentaire de ne pas obtenir une naissance vivante (OR=1.12, 95% CI=1.02-1.23, p=0.01), après ajustement des différents facteurs pouvant constituer des biais (type d'infertilité, parité, rang de tentative de FIV, importance du tabagisme paternel). Concernant les tentatives de FIV et inséminations artificielles de rang 1, chaque année d'âge paternel supplémentaire était associée à une augmentation de risque de 5% de ne pas achever la grossesse (OR=1.05, p=0.01). Chez les patients ayant déjà eu plusieurs tentatives, ce risque était augmenté de 40% (OR=1.40, p=0.01). Néanmoins, dans cette étude, les facteurs d'âge paternel et maternel ont été analysés indépendamment, leur interaction constitue un biais important. De même, Nybo-Andersen dans une étude rétrospective sur 23 821 femmes danoises (70) retrouvait un risque presque doublé de fausses couches spontanées (FCS) chez les femmes ayant des partenaires de plus de 50 ans versus celles ayant des partenaires plus jeunes, après ajustement de l'âge maternel et des habitudes de vie maternelles durant la grossesse.

La corrélation âge paternel, taux de fausses couches spontanées et taux de naissance vivante est, elle aussi, discutée, si 7 des études sélectionnées ne retrouvaient aucun lien significatif, 4 études retrouvaient une diminution significative du taux de naissance vivante et une seule retrouvait une augmentation du taux de fausses couches spontanées.

Tableau 5 : Synthèse des études concernant la fertilité et l'âge paternel : variation du taux de grossesses et de fausses couches spontanées.

Nom de l'étude	Type	b. Variation du taux de grossesse avec l'âge	c. Variation du taux de fausses couches spontanées et du taux de naissances vivantes avec l'âge paternel
Sagi-Dain *et al* (2015) (11)	Revue de synthèse (méta-analyse)	-	-
Bellver *et al.* 2008 (35)	Etude de cohorte	-	-
Beguería *et al*. 2014 (33)	Etude de cohorte	-	-
Stone *et al*. (2013) (26)	Etude épidémiologique	↑ dnc > 34 ans	
Klonoff-Cohen *et al.* (2004) (40)	Etude de cohorte		↓ 10% naissances vivantes ♂>40 ans
Pasqualotto *et al*. (2008) (19)	Revue de synthèse	-	
Brincat *et al* (2015) (16)	Revue de synthèse	-	
Tsai *et al*. (2013) (28)	Etude épidémiologique	-	
Mc Pherson *et al*. (2018) (39)	Etude de cohorte	-	↓ 10% naissances vivantes ♀>35 ans + ♂> 40 ans
Ma *et al*. (2018) (41)	Etude de cohorte	-	
Tiegs *et al.* (2017) (44)	Etude de cohorte	-	-
Hassan *et al*. (2003) (66)	Etude épidémiologique	↑ > 45 ans	
Dunson *et al*. (2004) (62)	Etude de cohorte	↑ dnc	
Ramasamy *et al.* 2015 (13)	Revue de synthèse	↑ dnc	
Ford *et al*. (2000) (65)	Etude épidémiologique	↑ dnc > 40 ans	
Mathieu *et al*. (1995) (63)	Etude épidémiologique	↓ IIA > 35 ans	
Aboulghar *et al.* (2007) (64)	Etude épidémiologique	↓ FIV > 50 ans	
Koh *et al.* 2013 (27)	Etude épidémiologique	↓ > 45 ans pour ICSi avec don d'ovocyte	
Luna *et al.* (2009) (68)	Etude de cohorte	↓ > 60 ans	
Ferreira *et al*. (2010) (67)	Etude épidémiologique	↓ taux d'implantation embryonnaire ICSI	
Ghuman *et al.* 2016 (25)	Etude épidémiologique		-
Slama *et al*. 2005 (30)	Etudes épidémiologiques		-
Tatsumi *et al* 2018 (46)	Etude de cohorte		-
Frattarelli *et al.* (2008) (69)	Etude de cohorte		↓ naissances vivantes > 50 ans
Robertshaw *et al.* (2014) (42)	Etude de cohorte		↓ 26% de chances naissance vivante / tranche d'âge paternel de 5 ans
Nybo Andersen *et al.* (2004) (70)	Etude de cohorte		↑ fausse couche spontanée x2 si > 50 ans

2. Age paternel et pathologies chromosomiques, génétiques et neuro-développementales de la descendance

Après lecture des titres et résumés, nous avons retenu 47 articles pertinents, 21 ont été exclus car déjà étudiés dans des méta-analyses utilisées ou car non accessibles dans leur intégralité.

Parmi les 27 restants il y avait :

-13 revues de la littérature (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (52) (81), (82), 2 études étaient de bonne qualité méthodologique, 4 de qualité moyenne, 7 de qualité faible (tableau 6)

- 10 articles épidémiologiques (51) (83) (84) (85) (54) (86) (87) (88) (89) (90), 8 étaient de bonne qualité méthodologique, et 2 de qualité moyenne (tableau 7).

- 4 analyses de cohortes pronostiques (91) (92) (93), une était de bonne qualité méthodologique, 2 étaient de qualité méthodologique moyenne et une de faible qualité (tableau 8).

Tableau 6: revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance.

Revues de synthèse	Qualité méthodologique
Wu *et al.* 2017 (71) (Méta-analyse)	a
Nybo Andersen et Urhoj 2017 (72)	b
Janecka *et al*. 2017 (73)	c
de Kluiver *et al*. 2016 (74)	b
Conti et Eisenberg 2016 (75)	c
Conti *et al.* 2013 (76) (Méta-analyse)	a
Humm et Sakkas 2013 (77)	b
Wiener-Megnazi *et al*. 2012 (78)	c
Hubert *et al.* 2011 (79)	b
Bray *et al.* 2006 (82)	c
Dakouane *et al*. 2005 (80)	c
Aitken *et al.* 2003 (52)	c
Vekemans 2002 (81)	c

Tableau 7 : Etudes épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance.

Etudes épidémiologiques	Qualité méthodologique
García-Ferreyra *et al*. 2017 (94)	a
Gajos *et al*. 2017 (90)	a
García-Ferreyra *et al.* 2015 (51)	b
Myrskylä *et al* 2013 (83)	a
Edwards et Roff 2010 (84)	a
Hubbard *et al.* 2009 (85)	b
Schmid *et al.* 2007 (54)	a
Reichenberg *et al.* 2006 (86)	a
Vestergaard *et al*. 2005 (87)	a
Dakouane Giudicelli *et al.* 2006 (88)	a

Tableau 8 : Etudes de cohorte pronostiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, âge paternel et risques pour la descendance.

Etudes de cohortes pronostiques	Qualité méthodologique
Fond *et al.* 2017 (89)	a
Atsem *et al.* 2016 (91)	c
Ferlin *et al*. 2013 (92)	b
Dakouane Giudicelli *et al*. 2008 (93)	b

La corrélation de l'âge paternel avec les anomalies de la descendance a été étudiée sur la transmission des aneuploïdies, de certaines anomalies autosomiques dominantes comme l'achondroplasie et le syndrome d'Apert ainsi que sur certaines pathologies psychiatriques ou neuro-développementales telles que la schizophrénie et l'autisme.

a. Aneuploïdies : Trisomie 21 et âge paternel

Garcia-Ferreyra (51), retrouvait dans son étude de cohorte un taux d'aneuploïdie spermatique significativement supérieur dans le sperme du groupe des hommes de plus de 50 ans ($p<0.05$). Le taux de trisomie 13, 18 et 21 était significativement augmenté dans les embryons issus d'un diagnostic préimplantatoire, des pères de la même tranche d'âge ($p<0.05$) dans une seconde étude menée par les mêmes auteurs en 2017 (94). Sans qu'on puisse pour autant en tirer des conclusions sur les grossesses ou naissances effectives qui pourraient en résulter.

Nybo-Andersen (72) et Conti (75) ont décrit dans leurs revues de synthèse qu'environ 10% des cas de trisomie 21 seraient d'origine paternelle, néanmoins l'âge paternel en lui-même était difficile à corréler du fait de l'importance du facteur âge maternel, mais les deux pourraient se potentialiser (95) (96). Wiener-Megnazi (78) cite une étude de Sloter (97) dans sa revue de la littérature qui décrit lui aussi un lien difficile à établir entre aneuploïdies et âge paternel>50 ans.

Le lien entre âge paternel et aneuploïdie est difficile à établir, du fait notamment du biais lié à l'âge maternel.

b. Maladies autosomiques dominantes : Achondroplasie et Syndrome d'Apert

L'achondroplasie est la cause la plus fréquente de nanisme génétique. Elle concerne 1 naissance sur 25 000 dans le monde. Elle résulte d'une mutation du gène *FGFR3* (*chromosome 4)*. Plusieurs études concluent à un lien entre la fréquence d'apparition de cette pathologie et l'âge paternel (80) (93) (75) (78) (81). Tiemann-Boege (98) décrivait que si un homme de 50-54 ans avait 12 fois plus de chances d'avoir un enfant atteint qu'un homme de moins de 20 ans, le risque relatif d'avoir la mutation spermatique n'était que 2 fois plus important. L'hypothèse de l'augmentation des mutations spermatiques liées à l'âge paternel n'est donc pas suffisante pour expliquer l'augmentation exponentielle de cette pathologie avec l'âge paternel. Dakouane (93) expliquait dans sa revue que les spermatozoïdes mutants pourraient avoir un gain de fonction de fécondance, ce qui leur confèrerait un avantage sélectif par rapport aux autres spermatozoïdes, la « Selfish Spermatogonial Selection », permettrait leur accumulation et les rendrait « hyper-fécondants » sans que l'on ait d'explication claire sur les mécanismes de ce phénomène. Kühnert et Nieschlag (20) en citant Glaser *et al* (99) et Goriely *et al* (100) expliquaient dans leur revue que les études génétiques réalisées sur ce sujet ne l'ont pas été sur des pères d'enfants souffrant d'achondroplasie, ce qui module les résultats. Il se pourrait donc que les mutations entre ces deux populations soient distinctes.

Aitken (52) détaillait d'autres hypothèses physiopathologiques dans sa revue de synthèse sur l'influence du stress oxydatif sur l'infertilité masculine. Sa première hypothèse suggérait que l'altération de l'ADN spermatique serait liée à de mauvaises recombinaisons qui seraient conservées au moment de la fécondation par défaut de capacités réparatrices de l'ovocyte en lien avec l'âge maternel qui serait alors un biais important, d'où la discordance apparente entre le taux de mutation détecté dans le sperme et le taux final de mutation. Sa seconde hypothèse suggérait que le développement des techniques d'AMP majorerait la transmission de pathologies génétiques qui n'auraient pas été transmises spontanément du fait de l'infertilité des sujets qui en sont porteurs (ce qui sous-entend que l'âge paternel serait un facteur d'infertilité).

Les mêmes auteurs émettaient les mêmes hypothèses physiopathologiques quant au lien entre l'augmentation du syndrome d'Apert et l'augmentation de l'âge paternel. Cette maladie congénitale malformative associant syndactylies des extrémités et facio-craniosténose, touche 1 naissance sur 50 000 dans le monde. Elle résulte d'une mutation de *FGFR 2 (chromosome 10)*. Risch (101) estimait un risque relatif à 9.5 chez les hommes de plus de 50 ans versus ceux de 25 à 29 ans. On retrouvait le même caractère exponentiel de l'effet de l'âge sans retrouver de corrélation au niveau du taux de mutation spermatique pouvant expliquer le phénomène.

L'influence de l'âge paternel sur l'incidence de pathologies autosomiques dominantes telles que l'achondroplasie et le syndrome d'Apert semble clairement établis. Néanmoins les mécanismes physio-pathologiques sous-jacents restent hypothétiques. La théorie dominante est celle de la « Selfish Spermatogonial Selection » ou théorie du « spermatozoïde muté hyperfécondant ».

Tableau 9 : Synthèse des études concernant l'âge paternel et les risques pour la descendance : maladies chromosomiques et génétiques.

Nom de l'étude	Type	a. Maladies chromosomiques	b. Maladies génétiques autosomiques dominants	
		Aneuploïdies	Achondroplasie	Syndrome d'Apert
García-Ferreyra *et al* (2015) (51)	Etude épidémiologique	↑ T_{21} dans sperme ≥50 ans		
García-Ferreyra *et al* (2018) (94)	Etude épidémiologique	↑ T_{21}, T_{18}, T_{13} chez embryons ≥50 ans		
Nybo Andersen *et al* (2017) (72)	Revue de synthèse	10% T_{21} d'origine paternel		
Conti *et al* (2016) (75)	Revue de synthèse		↑	
Zhu *et al* (2005) (95)	Etude épidémiologique	↑ T_{21} potentialisation âge paternel et maternel		
McIntosh *et al* (1995) (96)	Etude épidémiologique			
Sloter *et al* (2004) (97)	Etude de cohorte	-		
Dakouane *et al* (2005) (80)	Etude de cohorte		↑	
Dakouane Giudicelli *et al* (2008) (93)	Etude de cohorte		↑ Théorie du « Selfish Spermatogonial Selection »	
Wiener-Megnazi *et al* (2012) (78)	Revue de synthèse		↑	
Vekemans *et al* (2002) (81)	Revue de synthèse		↑	
Tiemann-Boege *et al* (2002) (98)	Etude de cohorte		50-54 ans RR x 12 vs ≤20 ans mais mutation spermatique RR x 2.	
Glaser *et al* (2003) (99)	Etude de cohorte			
Goriely *et al* (2003) (100)	Etude de cohorte			
Risch *et al* (1987) (101)	Etude de cohorte			RR = 9,5 ≥50ans vs ≤[25-29ans]

c. Troubles psychiatriques, troubles neuro-développementaux et âge paternel

Autisme

La corrélation entre autisme et âge paternel est rapportée dans de nombreuses études (71) (86) (102) (75) (74) (78).

Wu (71) a conclu dans sa méta-analyse portant sur 27 études de cohorte et 21 études cas-témoins à une augmentation du risque d'autisme de 21% (OR : 1.21, 95% CI 1.18-1.24) par tranche d'âge paternel de 10 ans. Reichenberg *et al* (86) retrouvaient dans leur étude de cohorte rétrospective israélienne portant sur 378 891 individus, un risque 5.75 fois plus élevé pour les hommes de plus de 40 ans comparé aux hommes de moins de 30 ans ($p<0.001$), après ajustement sur l'âge et le statut socio-économique maternels, l'OR était encore de 2.14 (95% CI, 1.44-3.16, $p=0.01$) par tranches d'âge paternel de 10 ans.

Dans sa méta analyse portant sur 12 études de cohorte, Hultman *et al* (103) retrouvaient une augmentation progressive du risque d'autisme lié à l'âge paternel de 1.22 pour la tranche des 30-39 ans (95% CI 1.05-1.42), 1.78 pour la tranche des 40-49 ans (95% CI : 1.52-2.07) et 2.46 pour la tranche des hommes de plus de 50 ans (95% CI 2.20-2.76), comparé aux pères de moins de 30 ans. Une étude de Puleo (104) portant sur 677 patients autistes retrouvait également une association linéaire entre autisme et âge paternel. Enfin, une étude historique menée par Buizer-Voskamp portant sur 14 231 patients Danois retrouvait un risque 3.3 fois plus important de transmission chez les pères de plus de 40 ans comparé aux pères de moins de 20 ans (105).

Schizophrénie

Pour la schizophrénie également, un lien fort avec l'âge paternel est rapporté dans de nombreuses études (78) (79) (74) (106) (75) (107) (82) (108).

La méta-analyse de Miller *et al* (109) retrouvait un risque augmenté de 1.66 chez les pères de plus de 50 ans versus les pères de moins de 25 ans. L'étude de Buizer-Voskamp *et al* (105) retrouvait, elle, un OR = 1.27 pour les hommes de plus de 35 ans, par rapport à ceux de moins de 35 ans. La limite de 35 ans était également évoquée par Wohl *et al* (89) (108). Une autre étude de Sipos et al, sur 750 000 suédois trouvait par tranche de 10 ans un risque augmenté de 50% (HR 1.47, 95% CI 1.23-1.76) et ce, indépendamment du statut socio-économique et après ajustement des antécédents familiaux de pathologie psychiatrique (106). Conti (75) s'est également appuyé sur les résultats des études de Brown (110) et Malaspina (107) pour évaluer un risque moyen de 1.86 par tranche de 10 ans d'âge paternel.

Dans la revue de synthèse de De Kluiver (74), 9 des 11 études épidémiologiques étudiées établissaient un lien entre âge paternel et augmentation du risque de schizophrénie pour la descendance, et les deux qui n'établissaient pas de lien étaient de puissance moindre en raison d'un plus faible effectif.

Dans sa revue de la littérature parue entre 2000 et 2009, Hubert (79) a décrit un OR ou RR entre 1.84 et 4.62 en faveur d'une augmentation du risque de schizophrénie chez les descendants de pères plus âgés (les catégories des pères dits plus âgés débutaient à 35, 45, 50 ou 55 ans selon les études), parmi 11 des 13 études analysées entre 2000 et 2009.

Enfin, Fond (89), retrouve dans son étude de cohorte rétrospective une corrélation en analyse multivariée entre âge paternel avancé (>35 ans) et âge précoce de déclaration de la maladie (20.7 ans pour la population avec hommes devenus pères après 35 ans, versus 22.3 ans chez ceux devenus pères avant 35 ans, p=0.02).

Dans la mesure où âges paternel et maternel étaient très significativement corrélés ($p<0.0001$), les auteurs ont vérifié si l'âge maternel avancé semblait associé à un risque de schizophrénie et n'ont pas retrouvé d'association significative des paramètres étudiés, néanmoins cela ne permet pas d'éliminer totalement le biais constitué par l'âge maternel.

Plusieurs hypothèses ont été développées sur les mécanismes physiopathologiques de transmission de ces maladies.

La première s'appuie sur l'idée d'une augmentation des mutations *de novo* avec l'âge chez l'homme, expliquée notamment par le fait que les divisions dans la lignée germinale de l'homme perdurent tout au long de son existence, à la différence des femmes dont les mêmes divisions se font intégralement durant la vie fœtale. Le risque de mutations *de novo* est donc moindre dans les gamètes maternels que dans les gamètes paternels. Néanmoins, le taux de mutations *de novo* ne semble pas suffisant pour expliquer à lui seul la corrélation entre l'âge paternel et ces pathologies (73), (52). Voilà pourquoi une seconde hypothèse, non exclusive, a été avancée, portant sur des altérations épigénétiques, notamment par des modifications de la méthylation de l'ADN. La méthylation des promoteurs des gènes diminue significativement avec le temps rendant possible l'expression d'un gène réprimé en cas de méthylation du promoteur (74) (111). La combinaison de ces phénomènes pourrait être une explication (52). A cela pourrait se surajouter le phénomène d'emprunte génomique, transmission transgénérationnelle de modifications épigénétiques, mais la démonstration n'a pas encore été établie (111).

La troisième hypothèse est celle d'une transmission génétique classique, hypothèse dite de la sélection de la paternité tardive par de Kluiver (74). Ce dernier explique que les hommes ayant une tendance génétique à développer des troubles psychiatriques procréeraient plus tardivement du fait de davantage de difficultés socio-sexuelles à établir une relation stable et à exprimer un désir d'enfant (106). Cet effet serait encore majoré par un probable choix de partenaire de profil psychologique semblable, ayant elle-même une plus importante probabilité de présenter également des facteurs génétiques de prédisposition aux pathologies psychiatriques. (74)

La quatrième et dernière hypothèse est celle dite des ressources environnementales proposée par de Kluiver (74), qui suppose que l'âge paternel est un marqueur d'une différence significative des ressources et caractéristiques environnementales, qui auraient un effet protecteur ou délétère sur le développement de l'enfant (par exemple, le statut socio-économique, le risque de mortalité paternelle durant la petite enfance, le recours à une technique d'AMP) (109).

Autres troubles neuro-psychiatriques et comportementaux

Dans sa revue, de Kluiver (74) abordait également le lien entre âge paternel et augmentation du risque pour l'enfant de troubles bipolaires (TBP) et de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), de trouble obsessionnel compulsif (TOC) et d'épisode dépressif majeur (EDM). Pour les TBP : 3 études sur 7 ne retrouvaient pas de lien significatif (112), (113), (114), 1 étude retrouvait une relation en U (la paternité précoce et la paternité tardive étaient tous les deux des facteurs de risque) (105), 1 étude retrouvait une relation monotone et 2 études retrouvaient un risque augmenté chez les populations les plus âgées (115) (116). Frans (116) retrouvait un risque 1.37 fois plus important d'être diagnostiqué bipolaire chez les enfants issus de pères de plus 55 ans par rapport à ceux issus de pères âgées entre 20 et 24 ans (116). Les résultats de cette étude étaient contredits par une étude de Buizer-Voskamp (105) qui ne retrouvait pas d'association.
Concernant les TDAH et les TOC, Wu (117), retrouvait une relation monotone entre âge paternel et TOC, Chudal (112) retrouvait une relation en U entre âge paternel et TDAH et Buizer-Voskamp retrouvait une relation en U entre âge paternel et EDM.

Concernant d'autres pathologies, Vestergaard (87) n'était pas parvenu à démontrer de lien significatif entre âge paternel et risque d'épilepsie dans son étude de cohorte portant sur 96,654 individus danois. Une étude épidémiologique menée par Edwards (84) sur le lien entre l'âge parental et le développement neurocognitif de leurs enfants suggèrerait même que l'avancée de l'âge paternel pourrait être un facteur protecteur pour la descendance. Mais la variabilité importante des facteurs environnementaux rend les biais importants et l'interprétation de ces résultats difficiles. Une étude épidémiologique suédoise menée par Myrskylä (83) sur une cohorte de 565 433 individus n'est pas non plus parvenue à établir de lien significatif entre âge paternel et variation du quotient intellectuel (QI) de la descendance, contrairement à l'âge maternel pour lequel on retrouvait une association inversement proportionnelle à partir de 30 ans d'âge maternel. De même, Fond (89) retrouvait en analyse univariée, une association entre âge paternel et QI plus bas de l'enfant (p=0.04). Enfin, Gajos et al (90) dans leur étude rétrospective sur 5000 familles américaines, retrouve une relation non linéaire entre augmentation de l'âge paternel et diminution du QI verbal des enfants et particulièrement les garçons.

Cette relation inversée n'était pas retrouvée avec l'âge maternel. Avec toute la prudence que nécessite l'interprétation de tels résultats, compte tenu du nombre de facteurs confondants possibles et de la complexité méthodologique de ce genre d'études, on note quand même une corrélation propre à l'âge paternelle et aux capacités cognitives de leurs enfants.

La corrélation entre âge paternel et pathologies psychiatriques ou neuro-développementales telles que l'autisme et la schizophrénie semblent solidement établis. Néanmoins, les mécanismes de transmission sous-jacents restent à l'état d'hypothèses. Les 4 principales théories sont la transmission par mutation *de novo*, la transmission par mutation épigénétique, la transmission par mécanisme génétique classique avec une sélection sociale de paternité tardive, et la théorie de l'âge paternel comme marqueur des ressources environnementales. Quant aux autres troubles psychiatriques et comportementaux, la preuve du lien avec l'âge paternel reste controversé et à démontrer.

Tableau 10 : Synthèse des études concernant l'âge paternel et les risques pour la descendance : troubles psychiatriques et autres pathologies neuro-développementales.

Nom de l'étude	Type	c. Troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux						d. Autres pathologies et augmentation de l'âge paternel
		Autisme	Schizophrénie	TBP	TOC	TDHA	EDM	
Conti *et al* (2016) (75)	Revue de synthèse	↑	↑ RR = 1,86 par tranche de 10 ans d'âge paternel					
Wiener-Megnazi *et al* (2012) (78)	Revue de synthèse	↑						
Wu *et al* (2017) (71)	Revue de synthèse (méta-analyse)	↑ de 21% par tranche d'âge paternel de 10 ans						
Reichenberg *et al* (2006) (86)	Etude de cohorte	↑ Risque 5,75 ≥40ans						
Malaspina *et al* (2015) (102)	Revue de synthèse	↑						
de Kluiver *et al* (2016) (74)	Revue de synthèse	↑	↑ 9/11 études					
Hultman *et al* (2011) (103)	Revue de synthèse (méta-analyse)	↑ - RR = 1,22 [30-39ans] - RR = 1,78 [40-49ans] - RR = 2,46 ≥50ans vs ≤30ans						
Puleo *et al* (2008) (104)	Etude de cohorte	↑						
Buizer-Voskamp *et al* (2011) (105)	Etude épidémiologique	Risque x3,3 40ans vs ≤20ans	OR=1,27 ≥35ans vs ≤25ans	↑ OR = 1,68 ≤20ans ↓ 1,00 [25-29ans] ↑ OR = 1,14 ≥40ans			OR = 1,65 ≤20ans OR = 1 25 29ans OR = 1,26 ≥45ans	
Hubert *et al* (2011) (79)	Revue de synthèse		↑ RR entre 1,84 et 4,62 [35-55ans]					
Sipos *et al* (2004) (105)	Etude épidémiologique		↑ 50% risque par tranche d'âge de 10 ans					
Malaspina *et al* (2001) (107)	Revue de synthèse		↑					
Bray *et al* (2006) (82)	Revue de synthèse		↑					
Wohl *et al* (2007) (108)	Revue de synthèse		↑ ≥35 ans					

Nom de l'étude	Type	c. Troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux						d. Autres pathologies et augmentation de l'âge paternel
		Autisme	Schizophrénie	TBP	TOC	TDHA	EDM	
Miller *et al* (2011) (109)	Revue de synthèse (méta-analyse)		↑ Risque x 1,66 ≥50ans vs ≤25ans					
Fond *et al* (2017) (89)	Etude de cohorte		↑ ≥35ans					↓ QI (p=0,04)
Brown *et al* (2003) (110)	Revue de synthèse			↑ OR=1,45 ≥55ans				
Frans *et al* (2008) (116)	Revue de synthèse			↑ OR=1,39 ≥55 ans				
Chudal *et al* (2014) (112)	Revue de synthèse			↑ OR=2,84 ≥50ans		OR=1,55 ≤20ans OR = 1 [25-29ans] OR = 1,26 ≥45ans		
Lehrer et *al* (2015) (113)	Etude de cohorte			↑ OR=1,939 ≥45ans				
McGrath (2008) (114)	Revue de synthèse			↑ OR=1,24 ≥45ans				
Wu (2012) (117)	Revue de synthèse				OR=5,413 ≥35ans			
Vestergaard *et al* (2005) (87)	Revue de synthèse							- épilepsie
Edwards *et al* (2010) (84)	Etude épidémiologique							↓ troubles cognitifs
Myrskylä *et al* (2013) (83)	Etude épidémiologique							- QI
Gajos *et al* (2017) (90)	Etude épidémiologique							↓ QI verbal

3. Pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme

9 articles ont été sélectionnés après lecture des titres et résumés, les 9 ont été incluses et comprenaient :

-7 revues de la littérature (118), (119), (120), (121), (122), (123), (124), 2 étaient de qualité moyenne et 5 de qualité faible (tableau 11).

-2 articles épidémiologiques (125), (126), 1 de bonne qualité méthodologique et l'autre de qualité méthodologique moyenne (tableau 12).

Tableau 11 : revues de synthèse classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme.

Revues de synthèse	Qualité méthodologique
Avellino *et al*. 2017 (118)	b
Polland *et al.* 2016 (124)	c
Eisenberg et Meldrum 2017 (119)	c
Pouly *et al.* 2013 (120)	c
Kim *et al.* 2013 (4)	c
Lazarou *et al.* 2008 (123)	b
Schlosser *et al*. 2007 (121)	c

Tableau 12 : études épidémiologiques classées par chronologie et qualité méthodologique a, b ou c, pathologies urologiques liées à l'âge et cryoconservation de sperme.

Etudes épidémiologiques	Qualité méthodologique
Eisenberg *et al.* 2016 (125)	b
Salonia *et al*. 2013 (126)	a

Pouly (120) et Schlosser (121) ont rappelé les causes d'infertilité et les indications au don de sperme dans leurs revues de synthèse : En France, 8 à 11% des couples ne parviennent pas à concevoir après 2 ans de rapport réguliers sans contraception (Inserm 2015, Assistance Médicale à la Procréation).

Dans 15% des cas on ne retrouve aucune cause, pour les 85 % restant, on estime qu'un tiers des causes d'infertilité est d'origine paternelle, un tiers d'origine maternelle et un tiers mixte (121).

Les causes d'infertilité masculine pouvant mener à une demande de PMA sont diverses, s'inscrivant tantôt dans le cadre d'une obstruction des voies génitales comme l'agénésie bilatérale des canaux déférents observée en cas de mutation *CFTR* ou encore dans le cas de malformations uro-génitales ou de pathologies infectieuses, tantôt dans le cadre d'une altération de la spermatogenèse observée en cas de troubles endocriniens congénitaux, de, de varicocèles, de troubles secondaires à une pathologie vasculaire ou tumorale. Certaines causes peuvent être considérées comme iatrogènes ou toxiques : irradiation, chirurgie de la hernie inguinale entrainant une sclérose des canaux déférents, chirurgie prostatique, post vasectomie etc. Enfin, certaines pathologies urologiques en cause peuvent être considérées comme étant liées à l'âge : hypertrophie bénigne de prostate, dysfonction érectile, cancer prostatique et de vessie (121).

Les indications au don de sperme étaient résumées par Pouly (120) : l'azoospermie, les dysfonctions érectiles rebelles à toutes thérapeutiques, les éjaculations rétrogrades et anéjaculations (par exemple dans un contexte de para ou tétraplégie, de diabète ou après curage lombo-aortique dans le cadre d'un traitement de cancer testiculaire) après échec d'extraction spermatique à partir de biopsies testiculaires.

a. Pathologies urologiques liées à l'âge

En analysant les 9 articles cités ci-dessus, nous avons tenté de répondre aux questions suivantes :

-Quelles pathologies altérant la fertilité peuvent être directement reliées à l'âge et ce mécanisme doit-il être considéré comme un critère d'accès à la PMA et/ou à la cryoconservation de sperme en cas de désir de paternité.

-En conséquence, comme pour l'épuisement folliculaire lié à l'âge maternel, peut-on parler à partir d'un certain âge d'andropause, et peut-on fixer une limite au statut d'« homme en âge de procréer ».

Avellino (118) décrivait dans sa revue de la littérature les différentes pathologies urologiques liées à l'âge et pouvant avoir un impact sur la fertilité masculine, ainsi que les potentielles conséquences des traitements afférents sur les chances de reproduction.

-La dysfonction érectile (DE) :

Di Sante (127) décrit une augmentation de l'incidence de la DE de 3% entre 50 et 54 ans pour atteindre une incidence dépassant 35% après 70 ans.

La DE ne touche pas uniquement les tranches d'âge les plus âgées mais est pour autant directement corrélée à l'âge et aux pathologies cardiovasculaires ainsi qu'à leurs traitements (traitements de l'hypertension artérielle par exemple) (122). Eisenberg et Meldrum (119) évalue que 10% des hommes de plus de 40 ans et 80% des hommes de plus de 70 ans en souffrent. Ils insistent également sur la diminution des rapports sexuels avec l'âge et la diminution des chances de conception en AMP avec l'âge.

-L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) :

L'HBP illustre le cas des pathologies associées à l'âge chez l'homme : elle devient symptomatique chez plus de 50% des hommes de plus de 50 ans et chez plus de 80% des hommes de plus de 70 ans. Li et al. (128) retrouvent une association de ces symptômes avec une altération du volume séminal voire une anéjaculation, possiblement par compression des canaux éjaculateurs chez 68% des hommes et une dysfonction sexuelle associée. De même, les alphabloquants administrés en traitement de l'HBP, peuvent provoquer des troubles de l'éjaculation. Quant aux traitements chirurgicaux de cette pathologie, comme la résection trans-urétrale de prostate (RTUP), à l'anse ou au laser, ils provoquent une éjaculation rétrograde voire une anéjaculation par occlusion des canaux éjaculateurs dans 70% des cas (129).

-Le cancer de la prostate (CP) :

Le CP est le premier cancer en France et touche 1 homme sur 8 avant 75 ans. Une étude citée dans la revue de Lazarou (123) montrait qu'on retrouvait histologiquement des petites zones de cancer prostatique chez 27% et 34% des hommes dans leur $4^{ème}$ et $5^{ème}$ décennie respectivement (130).

Ses traitements sont particulièrement délétères pour la fertilité :

-L'option chirurgicale consistant en une prostatectomie radicale (PR) aboutit à une anéjaculation par section des canaux déférents

-La radiothérapie (RT) peut entrainer une anéjaculation pas sténose radique des canaux déférents mais aussi une altération sévère de la production de spermatozoïdes par atteinte des spermatogonies souches dont on ne peut garantir la réversibilité (le plus souvent irréversible à partir de 6 Gy).

-L'hormonothérapie (HT) qui consiste en l'administration d'anti-androgènes non stéroïdiens, d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH, entraine une inhibition hormonale de la spermatogenèse, une dysfonction érectile, des troubles de l'éjaculation et une atteinte de la libido.

-Quant à la chimiothérapie (CT), elle a, elle aussi, pour conséquence une altération de la spermatogenèse et une atteinte de l'ADN des spermatozoïdes lorsqu'ils sont produits, principalement en cas de haute doses d'agents alkylants (par exemple à partir d'une dose cumulée de 19g de cyclophosphamides).
-Une étude datant de 2007 suggère que les biopsies prostatiques (BP) elles-mêmes pourraient être associées à une altération des paramètres spermatiques.

-Le cancer de la vessie (CV)
Le CV est le 6ème cancer le plus fréquent en France, 90% des patients en souffrant ont plus de 55 ans. L'âge moyen de diagnostic chez l'homme en France est de 69 ans. Dans ce cas encore, les traitements sont particulièrement iatrogènes pour la fonction reproductrice :
-La cystoprostatectomie (CPT) entraine une anéjaculation et très fréquemment une dysfonction érectile, quant aux instillations intra-vésicales elles diminueraient la concentration et la mobilité spermatique d'après une étude de Garg *et al* (131) citée dans la revue d'Avellino (118).
-La chimiothérapie systémique a aussi des effets sur la spermatogenèse et la qualité de l'ADN spermatique, et ce de façon parfois permanente (123).

Enfin, Stewart *et al.* (23) rappellent également les effets iatrogènes et délétères sur l'éjaculation des inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la sérotonine (ISRS) dans le traitement de la dépression, très fréquemment associée aux pathologies oncologiques sus-citées.

-Hypoandrogénie
Kim (4) estime que 33% des hommes de plus de 45 ans ont une hypotestostéronémie biologique (132), et rappelle les effets délétères sur la spermatogenèse du traitement androgénique substitutif (THS) : suppression de la sécrétion testiculaire résiduelle de testostérone par effet de rétrocontrôle sur l'axe gonadotrope. Si ces effets sont potentiellement réversibles dans le cadre de la supplémentation chez les patients souffrant d'une hypo-testostéronémie, ils peuvent perdurer chez les hommes se supplémentant par ex dans le cadre de l'amélioration de leurs performances sportives, comme les athlètes ou les body-builders (123).

Katz *et al* (133) démontrent l'intérêt d'un traitement de stimulation de l'axe gondotrope par citrate de clomiphène : 5 des 10 paramètres androgéno-dépendants évalués s'étaient améliorés : libido, fatigue, joie de vivre, humeur, et performances sportives), de tolérance et de préservation de la spermatogénèse. Cet analogue structurel des œstrogènes est un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs hypothalamiques. En inhibant le feedback négatif des œstrogènes sur l'hypothalamus, il va stimuler la production de GnRH, augmentant ainsi la production hypophysaire de FSH et de LH et au final la sécrétion leydigienne de testostérone et la spermatogenèse.

Enfin, Eisenberg (125), retrouve dans son étude américaine analysant 5037 cycles d'AMP sur 10 ans, que les hommes ayant des affections uro-génitales avaient un taux de fécondation diminué de 67% à 54% par rapport aux hommes sans trouble uro-génital (p=0.047). En outre, le poids de naissance de leurs enfants était significativement inférieur (2.720kg versus 3.190kg, p=0.019).

La DE, l'HBP, le cancer de la prostate, le cancer de la vessie et l'hypoandrogénie sont des pathologies corrélées à l'âge qui entrainent en elles-mêmes des troubles sexo-reproductifs, leurs traitements sont également significativement délétères pour la fonction sexuelle et reproductive.

Tableau 13 : Synthèse des études concernant les pathologies urologiques liées à l'âge.

Nom de l'étude	Type	a. Pathologies urologiques liées à l'âge					
		DE	HBP	CP	CV	Hypoandrogénie	Affections uro-génitales
Di Sante (2016) (127)	Etude épidémiologique	3% [50-54ans] 35% >70ans					
Eisenberg (2017) (119)	Revue de synthèse	10% >40ans 80% >70ans					
Avellino (2017) (118)	Revue de synthèse		50% >50ans 80% >70ans				
Li (2005) (128)	Etude épidémiologique		60% des ♂ HBP ↓ éjaculats voire anéjaculation				
Rassweiler (2006) (129)	Etude épidémiologique		70% éjaculations rétrograde/ anéjaculation post RTUP				
Sakr (1993) (130)	Etude épidémiologique			Zones de cancer 27% ♂>40ans 34% ♂>50ans			
Lazarou (2008) (123)	Revue de synthèse			PR : anéjaculation RT : anéjaculation, azoospermie, DE HT : azoospermie, anéjaculation, DE, ↓ libido CT : azoospermie, tératospermie BR : altérations spermatiques		THS pour sportifs : azoospermie ± irréversible	

Nom de l'étude	Type	a. Pathologies urologiques liées à l'âge					
		DE	HBP	CP	CV	Hypoandrogénie	Affections uro-génitales
Garg (2014) (131)	Etude de cohorte				CPT : anéjaculation, DE Instillation chimiothérapie : concentration + ↓ mobilité spermatique		
Stewart (2011) (23)	Revue de synthèse				ISRS : dyséjaculation		
Mulligan (2006) (132)	Etude épidémiologique					33% ♂>45ans : hypotestostéronémie biologique	
Kim (2013) (4)	Revue de synthèse					THS pour hypotestostéronémie : ↓ testo testiculaire (azéoospermie) ± réversible	
Katz (2012) (133)	Etude cas-témoins					Citrate de Clomiphère : amélioration de 5/10 paramètres androgéno-dépendants	
Eisenberg (2016) (125)	Etude épidémiologique						↓ taux fécondation 67% à 54% (p=0,047) Poids de naissance des enfants ↓

b. Cryoconservation de sperme et don de sperme

En France, en 2019, un donneur de sperme ne peut être âgé de plus de 45 ans. Il doit être en bonne santé physique et mentale et être indemne d'antécédents personnels et familiaux pouvant suggérer une éventuelle transmission de pathologies graves. Sa conjointe doit donner son consentement écrit.

La cryoconservation de sperme dans le cadre d'une préservation de la fertilité en amont d'un traitement pouvant potentiellement porter atteinte à la fertilité, ne connait, elle pas de critères d'exclusion autre que le refus du patient. La loi relative à la Bioéthique du 7 juillet 2011 (Art. L. 2141-11.) stipule que « En vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinal, avec son consentement […] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée » « toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamète ou de tissu germinal. »

Ainsi, la proposition d'autoconservation de spermatozoïdes est obligatoire pour le soignant, quel que soit l'âge et l'état du patient. Le coût et la criticité des situations ultérieures liées à l'état du patient ne sauraient contrindiquer une telle proposition de cryoconservation.

En 2013, Salonia (126) a réalisé une enquête chez 501 patients candidats à la prostatectomie radicale, sur la cryo-conservation de sperme pré-thérapeutique. Il en ressortait que 20% étaient désireux de conserver leur sperme, avec une volonté d'accéder à la paternité ultérieurement. Ce groupe d'hommes comportait des sujets significativement plus jeunes et n'ayant pas eu d'enfants ($p>0.001$). La limite significative d'âge sur la cohorte, comme facteur prédictif de volonté de conservation de sperme était de 49 ans ($p<0.0001$) et dans la catégorie des plus de 50ans, ceux qui étaient désireux d'une conservation avaient majoritairement moins de 61 ans ($p<0.003$).

Par ailleurs, 84% des patients estimaient important le fait de proposer de façon spécifique et dédiée une conservation de sperme aux patients candidats à la chirurgie, et ce, indépendamment de leurs désirs personnels. Des chiffres similaires étaient retrouvés par une étude américaine menée par Schover *et al* (134) qui estimait à 27% seulement la proportion d'hommes choisissant de réaliser une cryoconservation de sperme après diagnostic d'un cancer, et ce, principalement à cause d'une mauvaise information de la part du corps médical sur le sujet. Saito *et al*. (135) retrouvaient dans leur étude américaine que 80% des hommes à qui on proposait une cryopréservation de sperme avant chimiothérapie estimaient que cela les aidait émotionnellement dans leur combat contre la maladie.

Si, dans le cas des patients atteints de cancer prostatique et candidats à la prostatectomie radicale, moins d'un sur cinq souhaite et réalise effectivement une cryoconservation de sperme, ils sont 80% à estimer qu'il est important de le leur proposer et que cela apporte une aide morale. La problématique d'autoconservation de sperme concernait majoritairement les patients de moins de 49 ans. Le don de sperme, quant à lui n'est accessible qu'aux hommes de moins de 45 ans.

Tableau 14 : Synthèse des études concernant la cryoconservation de sperme et le don de sperme.

Nom de l'étude	Type	b. Cryoconservation du sperme et don de sperme
Salonia (2013) (126)	Etude épidémiologique	20% des candidats PR veulent conserver sperme en vue d'une paternité avec majorité <49ans 84% estiment important proposition dédiée à conservation du sperme.
Schover (2002) (134)	Etude épidémiologique (Sondage)	27% patients réalisent conservation de sperme après diagnostic de cancer
Saito (2005) (135)	Etude épidémiologique (Sondage)	80% ♂ se sentent moralement aidés si on leur propose conservation de sperme avant CT

DISCUSSION

Les technologies d'Aide Médicale à la Procréation ont engendré des questions éthiques auxquelles la loi et les comités d'éthique répondent de façon très diverse selon notamment le paradigme culturel du pays dans lequel on se trouve. Aux Etats-Unis, les principes d'autonomie et de liberté individuelle priment très nettement sur les limites légales et la place que peut prendre la société dans des décisions de cette nature (136).

En Europe, la question de l'âge parental tient une place importante dans la décision médicale, et de nombreux pays ont fixé une limite claire à l'accès à l'AMP pour la mère et/ou le père, et ce, au nom de l'intérêt supérieur de l'enfant (article 3 de la Convention internationale des droits de l'enfant de 1990). En France, le cadre légal permet l'accès à l'AMP aux « couples en âge de procréer », sans définition stricte de cet âge. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie ne prend en charge que 6 tentatives d'insémination intra-utérine et 4 tentatives de fécondation *in vitro* chez des couples hétérosexuels pouvant faire la preuve d'une vie commune stable et dont la femme a moins de 43 ans.

Une limite d'âge pour raison d'efficacité de l'AMP ?

Les résultats de l'AMP sont nettement inférieurs passé l'âge de 43 ans pour la femme, et donc le rapport coût/efficacité devient défavorable. Ce n'est donc pas l'âge biologique théorique d'incapacité à procréer qui détermine la limite de remboursement de l'AMP en France, comme c'est par exemple le cas en Australie, qui a fixé l'âge d'accès à l'AMP aux femmes, à 52 ans, âge moyen supposé de la ménopause (137).

Ces arguments sont difficilement transposables chez l'homme. Si les recommandations françaises, réaffirmées récemment par l'Agence de Biomédecine, statuent sur un âge jugé raisonnable pour l'homme en dessous de 60 ans, cette limite en plus d'être opposable juridiquement, peut être estimée comme arbitraire au vu des données de la science.

De nombreuses études attestent de l'effet de l'âge sur l'altération des paramètres spermatiques et sur la difficulté croissante à procréer naturellement pour l'homme, et ce dès 35 ans (26). On ne retrouve pour autant pas de seuil clair à partir duquel on pourrait parler d'un phénomène d'andropause, à la différence de la femme pour qui on peut chiffrer précisément les risques d'infertilité, d'anomalies chromosomiques ou les risques obstétricaux selon les tranches d'âge. Il en est de même pour le taux de réussite des tentatives d'AMP qui est essentiellement conditionné par l'âge de la femme, ce qui pourrait mener à penser que la baisse de la fertilité naturelle avec l'âge paternel pourrait être contrebalancée par l'ascension des techniques d'AMP, à l'instar de la femme, pour qui la médecine pourrait annuler l'effet de l'âge physiologique ovocytaire grâce au don d'ovocyte, sans toutefois pouvoir neutraliser les risques obstétricaux eux-mêmes. Par ailleurs, un certain nombre de facteurs confondants pouvant influencer la fertilité ne sont pas systématiquement ajustés dans les différentes études, comme l'âge maternel (39), le tabagisme (39), (42), l'obésité, ou peuvent difficilement l'être, comme la pollution de l'air ou les perturbateurs endocriniens. La difficulté de ces analyses réside dans la faible puissance des études qui, par nature, sont bien souvent épidémiologiques et rétrospectives.

Par ailleurs dans notre étude, nous nous sommes basés sur beaucoup de revues de la littérature et quelques méta-analyses, ce qui rend la démonstration de cause à effet plus délicate encore.

Une limite d'âge pour risque de morbidité infantile ?

Concernant les risques chromosomiques et génétiques, ils constituent l'argument principal de la limite d'âge pour le don de gamètes. On peut considérer que les études sur le sujet sont nombreuses (51), (72), (75), (78), (81), (94), (95), (96), (98), (99), (100), (101) et bien construites pour beaucoup, que l'association âge paternel/achondroplasie/syndrome d'Apert a été démontrée sans que le mécanisme étio-pathogénique ait été clairement élucidé pour autant.

D'autres pathologies de la descendance ont également été associées à l'âge paternel, comme un certain nombre de cancers : cancers du cerveau qui pourraient être augmentés de 25% pour les enfants ayant un père de plus de 35 ans (138), risque de rétinoblastome multiplié par 3 pour les enfants nés d'un père de plus de 45 ans (81), et un risque augmenté de 50% de leucémie lymphoïde pour les enfants de pères de plus de 35 ans retrouvés dans la cohorte historique incluant 434 933 naissances vivantes, de Murray (139).

Dans sa cohorte historique sur 1 904 363 enfants danois nés entre 1973 et 2010, Urhoj (140) retrouvait un sur risque de 13% (CI=95%, 4-23%) par augmentation de tranches de 5 ans d'âge paternel, de développer une leucémie aigue lymphoblastique. Un sur risque significatif de Leucémie Aigüe Lymphoïde mais plus bas était retrouvé également dans une autre étude menée plus récemment par Sergentanis *et al* (141) avec un RR=1.04 par tranches d'âge paternel de 5 ans (CI=95%, 1.00-1.08). Aucune corrélation entre âge paternel et risque de développer une leucémie aigüe myéloïde n'était retrouvée. Le mécanisme invoqué était le même que pour l'achondroplasie et le Syndrome de Apert : l'accumulation de mutations dans les spermatogonies souches, (100), (141).

Kühnert et Nieschlag (20) estimaient que parmi les enfants de pères de plus de 35 ans, 5% des cas d'anomalies cardiaques congénitales pouvaient être imputés à l'âge paternel. De même, une étude sur 1920 enfants atteints de fente palatine et labiale sur 1 489 014 naissances vivantes retrouvait une association avec l'âge paternel, après correction du biais constitué par l'âge maternel (140).

Green (142) retrouvait par ailleurs un risque deux fois plus important d'avoir une hernie diaphragmatique pour les enfants de pères de plus de 40 ans comparés à ceux de moins de 20 ans. Alio (143) retrouvait un sur-risque de prématurité et de petit poids de naissance chez les enfants nés de pères de plus de 45 ans versus ceux de moins de 24 ans.

Il faut constater que le nombre de cas, en valeur absolue reste malgré tout extrêmement faible. Quant au lien entre âge paternel et autisme et schizophrénie, si les études sur le sujet sont, elles aussi nombreuses et relativement démonstratives, les mécanismes sous-jacents sont pour l'heure encore hypothétiques et on ne peut écarter un certain nombre de biais potentiels comme des prédispositions psychiatriques non étudiées qui seraient simplement transmises et ce indépendamment de l'âge paternel, qui serait plus élevé pour des raisons socio-comportementales, ou encore l'impact de facteurs environnementaux et toxiques, comme les ondes ionisantes, les polluants, le tabac et ceux non détectés (42) (43) (144) (145).

Si pour le don de gamètes, le principe de précautions invite à fixer un âge seuil au-delà duquel la suspicion de risque pour la descendance parait crédible, la limite de 45 ans n'en est pas moins arbitraire, et dans un contexte de manque cruel de donneurs, on pourrait s'interroger sur la possibilité de relever cette limite. De même, dans une logique semblable de principe de précaution appliquée à l'AMP intraconjugale, on pourrait discuter l'abaissement de la limite supérieure de l'âge actuellement fixé à 59 ans révolus par l'ABM dans ses recommandations.

Dans un autre domaine de l'AMP, la cryoconservation des gamètes dans le cadre de la préservation de la fertilité régie pourtant par la même loi de bioéthique semble en désaccord avec les recommandations de prise en charge AMP : Si ces recommandations estiment que 60 ans est l'âge limite pour qu'un homme accède à la PMA, la cryoconservation des gamètes en vue d'une PMA ultérieure chez les patients candidats à des traitements gonadotoxiques, devrait, elle aussi être limitée aux hommes de moins de 60 ans et aux femmes de moins de 43 ans. Cette même limite repose sur un faisceau d'arguments, qui individuellement seraient insuffisants pour imposer objectivement, selon les données de la science, une limite nette et généralisable dans la mesure où de fait de nombreux hommes bien portants deviennent pères très tardivement sans recourir à la médecine. Le débat s'étend ainsi à des considérations plus larges :

-Le coût de ces technologies est important et pris en charge par la solidarité nationale. La question du remboursement se pose lorsque l'efficacité de la technique est faible et que la balance bénéfices/risques n'est pas en faveur de la réalisation de la tentative d'AMP. Chez l'homme, la conclusion d'une telle réflexion n'est pas aussi unanime que chez la femme.

-La seconde situation est celle de la cryoconservation spermatique en vue d'une préservation de la fertilité pré-thérapeutique. Là encore, le coût est élevé, lié à la technologie ainsi qu'à la durée de conservation en azote liquide et la question d'accéder aux demandes pour des questions de réassurance personnelle se pose.

Ainsi, concernant les risques de morbidité pour la descendance en lien avec l'âge paternel, si ce risque est jugé suffisamment important pour justifier un âge limite du donneur de sperme, alors une limite du même ordre devrait être fixée pour l'accès à l'AMP dans la mesure où c'est un intérêt équivalent pour l'enfant à naître qui prévaut dans l'AMP avec ou sans don de gamètes.

On pourrait même imaginer qu'un accès au don de sperme puisse être proposé aux futurs pères très âgés, estimés comme étant les plus à risque, par pur principe de précaution. Une telle mesure ne pourrait qu'aggraver la pénurie actuelle extrêmement importante de donneurs en France.

Par ailleurs, l'autoconservation de sperme dans le cadre de la préservation de la fertilité devrait, en toute logique, subir la même limite d'âge, ou a contrario être proposée aux pères souhaitant repousser leur paternité pour des raisons de convenance personnelle, au même titre que ce qui est envisagé pour les femmes. Il s'agirait d'une préservation de fertilité sociétale.

Au contraire, si on se base d'une part sur l'observation, dans la population générale, de naissances dans des couples dont l'homme a un âge avancé, et d'autre part sur le principe d'autonomie des couples, il ne devient plus logique d'imposer la moindre limite d'âge : alors on pourrait imaginer autoriser des hommes de tout âge pour être donneurs de spermatozoïdes et réaliser un appariement sur l'âge entre le futur père infécond et le donneur de sperme.

Les paramètres sociaux sont le second aspect important à prendre en considération. La conception culturelle de l'âge avancé et l'aspect péjoratif ou valorisant de celui-ci vis-à-vis de la parentalité varie nettement d'un pays et d'une culture à l'autre. Dans certains pays comme l'Inde ou les Etats-Unis, les parentalités très tardives, par PMA, jusqu'à 79 ans pour l'homme chez un couple célèbre en Inde dont la femme avait 72 ans, ou spontanées, comme des personnalités telles que l'acteur Tony Randall père pour la première fois à 77 ans, sont tantôt traitées médiatiquement comme des prouesses médicales dont on peut se réjouir ou comme un aboutissement social remarquable, asseyant la virilité dans la longévité procréative (136). Le questionnement sur l'âge social reste essentiellement centré autour des femmes. Quant à l'avenir des enfants, il est souvent refoulé au second plan. La problématique de la conservation des gamètes des femmes jeunes en vue d'une réutilisation ultérieure, dans l'idée de faire carrière et pour assurer l'égalité des chances professionnelles ou d'utiliser la tranche de vie fertile dans d'autres objectifs, a ravivé la polémique aux Etats-Unis. L'American society for Reproductive Medicine (ASRM) encourage à refuser un transfert d'embryon chez les femmes de plus de 50 ans à cause des risques obstétricaux (136). En France, le Comité Consultation National d'Ethique a récemment publié un avis favorable élargissant l'autoconservation d'ovocytes aux femmes, en dehors du cadre de don d'ovocytes ou de préservation de la fertilité pour indication médicale.

Dans nos cultures européennes l'âge paternel pose question notamment d'un point de vue des répercussions psycho-sociales potentielles pour l'enfant à naître. L'Allemagne par exemple, limite l'accès à l'AMP aux femmes de moins de 40 ans et aux hommes de moins de 50 ans. Billari a mené une étude à partir d'entretiens conduits sur une population recoupant 25 pays, il a obtenu 21 909 réponses à la question « Quel âge considéreriez-vous comme trop avancé pour avoir des enfants ? ». Il constate que les âges sociaux limites sont inférieurs aux âges biologiques, qu'ils sont moins élevés chez les femmes que chez les hommes et qu'ils varient selon la tranche d'âge interrogée. Les tranches d'âges les plus âgées étant les plus restrictives et la tranche des 35-44 ans étant la moins restrictive. Il ne retrouve par ailleurs pas de différence selon le sexe du sujet interrogé. Il constate ainsi une limite sociale moyenne estimée à 40 ans pour les femmes et 45 ans pour les hommes (146).

Klitzman (137) a mené aux Etats-Unis 37 entretiens semi-directifs avec 27 professionnels de l'AMP, 10 autres professionnels de santé et 10 patients, et il en ressortait que la majorité estimait qu'une limite d'âge était raisonnablement à considérer : certains proposaient 100 ans d'âge moyen des deux parents, afin de ne pas stigmatiser systématiquement l'âge maternel, d'autres 50 ans pour la femme à cause des risques obstétricaux et 55 ans pour l'homme afin de maximiser ses chances de voir l'enfant à naître atteindre la majorité. Néanmoins, la crainte de poursuites pour discrimination ou pour non-respect de l'autonomie et de la liberté individuelle des patients restait prépondérante.

Belaisch-Allart (9) a mené une étude en France comprenant deux questionnaires, l'un interrogeant 244 professionnels travaillant en AMP et l'autre 138 professionnels de santé ne pratiquant pas l'AMP mais en rapport avec les patients concernés. La question posée était : « qu'est-ce qu'un homme en âge de procréer et si on fixait une limite au remboursement par la sécurité sociale, à quel âge placeriez-vous cette limite ? ». Parmi les spécialistes de l'AMP, seuls 84.4% prenaient en compte l'âge paternel dans la décision contre 100% pour l'âge maternel. 85.2% définissaient à 60 ans la limite de l'âge de procréer pour l'homme, et 80.3% souhaitaient un non remboursement par la sécurité sociale après cet âge. Les femmes interrogées appartenant à la tranche de 30-40 ans mettaient une limite d'âge à 55 ans tandis que les hommes appartenant à la tranche des 50-60 ans la fixait à plus de 60 ans (p=0.057). Parmi les professionnels ne pratiquant pas directement l'AMP, la moitié fixaient la limite d'âge paternel à 58 ans, 18.5% à 50 ans et 21.5% à plus de 60 ans. 57.2% souhaitaient une limite légale, en moyenne à 55 ans et 80% souhaitaient un remboursement jusqu'à 53 ans.

Zweifel (147) avait calculé selon les tables d'espérance de vie qu'un enfant dont le père a 55 ans au moment de sa naissance a un risque dramatiquement plus important de devoir assumer le décès de son père avant ses 20 ans qu'un enfant de père plus jeune, avec toutes les répercussions potentielles qui en découlent comme le démontreraient plusieurs études citées dans le même article : devoir assumer des problématiques de prise en charge de personnes âgées à un âge où l'enfant n'est pas encore autonome, le fossé générationnel, l'absence de grands-parents dont le rôle est majeur notamment au moment de l'adolescence ou encore les risques comportementaux et psychologiques.

Berg (148) démontre un risque majoré d'atteinte de la santé mentale (p=0.001), d'hospitalisation pour cause psychiatrique (p=0.006), un risque accru de suicide et de tentatives de suicide chez l'enfant (149), un risque augmenté d'automutilation ou d'auto-empoisonnement chez les enfants ayant perdu leur père avant l'âge scolaire. Janecka *et al* se sont interrogés sur les répercussions de l'âge paternel concernant les trajectoires sociales de la descendance. Dans une première étude menée sur des rats en 2015 (150), Janecka *et al* retrouvaient une corrélation entre un âge paternel avancé et une augmentation des anomalies de l'ADN spermatique paternel et des altérations des interactions sociales dans la petite enfance et de l'acquisition motrice des descendants mâles. Données retrouvées également dans une étude menée par Garcia-Palomares également sur les rats (151). Dans une seconde étude, publiée en 2017 (73), sur 12 468 jumeaux, les mêmes auteurs retrouvaient une corrélation entre un âge paternel avancé et un plus grand score incluant le QI, les capacités de concentration sur un sujet précis et une attitude socialement distante chez les garçons de ces pères. D'aucuns confèrent également un caractère avantageux à la paternité tardive du fait d'une meilleure situation socio-économique.

Mac Dougall *et al* (152) ont interrogé 107 patients ayant eu recours à une FIV après 40 ans, 38% des femmes et 26% des hommes percevaient leur âge comme un inconvénient du fait d'une moindre énergie pour gérer l'éducation des enfants et d'un temps plus restreint à consacrer à leurs enfants en général (31% des femmes et 19% des hommes).

Cependant, si elles peuvent être légitimes et orienter la décision de l'Etat ou du soignant dans une restriction d'accès aux techniques de PMA, ces considérations d'ordre social peuvent apparaître comme un argument de peu de poids quand, dans le même temps, paraissent l'avis de l'Agence de Biomédecine préconisant un renforcement de la limitation de l'âge paternel à 60 ans et un avis du Comité Consultatif National d'Ethique (Avis n°26 CCNE du 15 juin 2017) favorable à l'accès à la PMA aux femmes célibataires, pouvant finalement faire considérer comme non indispensable le rôle du père dans la mise en route et la poursuite d'un projet de parental.

Les critères de limite de remboursement de l'AMP en France pour les femmes sont basés sur une balance bénéfices-risques et succès de l'AMP défavorables à partir de 43 ans. Pour les hommes, l'Agence de Biomédecine a statué sur un accès défavorable à l'AMP dès 59 ans révolus, du fait des risques de morbidité pour la descendance, mais aussi sur des arguments sociaux et sociétaux. Ces critères, s'ils peuvent être aussi bien considérés comme légitimes que discutables devraient amener à réfléchir sur les critères de limite d'âge des candidats au don de gamète et aux candidats à la cryopréservation de sperme, qui en sont le corolaire, mais aussi sur une éventuelle remise en question de l'implication de la solidarité nationale concernant le remboursement de ces techniques d'AMP en rapport avec les limites d'âge déterminées. Enfin, tout le débat concernant l'âge paternel et ses risques psycho-sociaux pour la descendance peut sembler vain si on considère que l'AMP ne justifie par la présence d'un père ou second parent effectif pour l'enfant à naître.

CONCLUSION

De nombreuses études associent clairement l'âge paternel à des modifications des paramètres spermatiques et à une diminution du pouvoir fécondant des spermatozoïdes. La majorité des études sur le sujet ne retrouvent pas d'augmentation du taux spontané de fausses couches, et les résultats de l'AMP sont davantage impactés par l'âge maternel. De même l'âge paternel semble significativement corrélé à la survenue de certaines maladies autosomiques dominantes ainsi que de certaines pathologies neuro-développementales comme l'autisme et la schizophrénie, sans que les mécanismes étio-pathologiques en soient clairement identifiés et sans qu'on puisse totalement éliminer un certain nombre de facteurs confondants.

Si une limite d'âge pour le don de gamète semble légitime au nom du principe de précaution, son seuil reste arbitraire. A contrario, s'il est recommandé en France de ne pas accéder à une demande d'AMP pour les hommes de plus de 60 ans, cette limite d'âge est basée sur un faisceau d'arguments qui sont individuellement discutables, et qui devraient en toute logique motiver les soignants à ne pas proposer de cryo-conservation de sperme aux patients candidats à un traitement gonadotoxique, de ce même âge et à faire discuter la limite d'âge des donneurs de sperme. On constate un lien étroit entre les pathologies urologiques portant atteinte à la fertilité et l'âge. On pourrait considérer cette évolution physiopathologique comme un argument supplémentaire pour fixer une limite au concept d'« âge de procréer » pour l'homme. Si les avis des professionnels sont partagés sur le caractère légal stricto senso à imposer vis-à-vis d'une telle limite, ils sont majoritaires à penser que la solidarité nationale devrait, comme chez la femme, s'arrêter selon le même seuil que les recommandations en vigueur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Des enfants toujours plus tard ? [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/videos/enfants-toujours-plus-tard/

2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. Natl Vital Stat Rep. 5 déc 2007;56(6):1-103.

3. Avis du conseil d'orientation émis à l'initiative de son président et concernant l'âge de procréer. - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/Avis-du-conseil-d-orientation-emis,880

4. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, Khera M, Lipshultz LI. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. Fertil Steril. 1 mars 2013;99(3):718-24.

5. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. mars 2015;42(1):15-25.

6. Grotegut CA, Chisholm CA, Johnson LNC, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and obstetric complications among pregnant women aged 45 and older. PLoS ONE. 2014;9(4):e96237.

7. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-53055/ [Internet]. 7 sept 2009 [cité 30 déc 2016]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/224997/resultatrecherche/3

8. Ce que dit la loi | Procréation médicaleAssistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: https://www.procreation-medicale.fr/lamp-en-pratique/ce-que-dit-la-loi/

9. Belaisch-Allart J, Ouazana M, Bailly M, Selva J, Kulski O, Boitrelle F. [Male age in assisted reproductive technologies: Is there a limit?]. Gynecol Obstet Fertil. déc 2016;44(12):712-5.

10. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of sperm donation offspring health outcomes. J Dev Orig Health Dis. févr 2017;8(1):44-55.

11. Sagi-Dain L, Sagi S, Dirnfeld M. Effect of paternal age on reproductive outcomes in oocyte donation model: a systematic review. Fertil Steril. oct 2015;104(4):857-865.e1.

12. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. Reprod Biol Endocrinol. 19 avr 2015;13:35.

13. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril. juin 2015;103(6):1402-6.

14. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. janv 2015;19:22-33.

15. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. Maturitas. mai 2014;78(1):22-9.

16. Brincat D, Catania S, Wismayer PS, Calleja-Agius J. Male factors in ART outcome prediction. Gynecol Endocrinol. mars 2015;31(3):169-75.

17. Kovac JR, Addai J, Smith RP, Coward RM, Lamb DJ, Lipshultz LI. The effects of advanced paternal age on fertility. Asian J Androl. nov 2013;15(6):723-8.

18. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. Hum Reprod Update. févr 2010;16(1):65-79.

19. Pasqualotto FF, Borges Júnior E, Pasqualotto EB. The male biological clock is ticking: a review of the literature. Sao Paulo Med J. 1 mai 2008;126(3):197-201.

20. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. Hum Reprod Update. 1 juill 2004;10(4):327-39.

21. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. juin 2012;24(3):187-93.

22. Lambert SM, Masson P, Fisch H. The male biological clock. World J Urol. déc 2006;24(6):611-7.

23. Stewart AF, Kim ED. Fertility concerns for the aging male. Urology. sept 2011;78(3):496-9.

24. Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. Prenat Diagn. janv 2019;39(2):81-7.

25. Ghuman NK, Mair E, Pearce K, Choudhary M. Does age of the sperm donor influence live birth outcome in assisted reproduction? Hum Reprod. mars 2016;31(3):582-90.

26. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. Fertil Steril. oct 2013;100(4):952-8.

27. Koh S-A, Sanders K, Deakin R, Burton P. Male age negatively influences clinical pregnancy rate in women younger than 40 years undergoing donor insemination cycles. Reprod Biomed Online. août 2013;27(2):125-30.

28. Tsai Y-R, Lan K-C, Kung F-T, Lin P-Y, Chiang H-J, Lin Y-J, et al. The effect of advanced paternal age on the outcomes of assisted reproductive techniques among patients with azoospermia using cryopreserved testicular spermatozoa. Taiwan J Obstet Gynecol. sept 2013;52(3):351-5.

29. Hammiche F, Laven JSE, Boxmeer JC, Dohle GR, Steegers E a. P, Steegers-Theunissen RPM. Sperm quality decline among men below 60 years of age undergoing IVF or ICSI treatment. J Androl. févr 2011;32(1):70-6.

30. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. Am J Epidemiol. 1 mai 2005;161(9):816-23.

31. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 2 févr 1995;332(5):281-5.

32. Chapuis A, Gala A, Ferrières-Hoa A, Mullet T, Bringer-Deutsch S, Vintejoux E, et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. Basic Clin Androl. 2017;27:2.

33. Begueria R, Garcia D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vernaeve V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? Hum Reprod. oct 2014;29(10):2114-22.

34. Bronet F, Martínez E, Gaytán M, Liñán A, Cernuda D, Ariza M, et al. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm or embryo aneuploidy rate in recurrent miscarriage or implantation failure patients. Hum Reprod. juill 2012;27(7):1922-9.

35. Bellver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. Reprod Biomed Online. nov 2008;17(5):595-604.

36. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P, French National IVF Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France.

Fertil Steril. mai 2006;85(5):1420-4.

37. Salumets A, Suikkari AM, Möls T, Söderström-Anttila V, Tuuri T. Influence of oocytes and spermatozoa on early embryonic development. Fertil Steril. nov 2002;78(5):1082-7.

38. Cardona Maya W, Berdugo J, Cadavid Jaramillo A. The effects of male age on semen parameters: analysis of 1364 men attending an andrology center. Aging Male. déc 2009;12(4):100-3.

39. McPherson NO, Zander-Fox D, Vincent AD, Lane M. Combined advanced parental age has an additive negative effect on live birth rates-data from 4057 first IVF/ICSI cycles. J Assist Reprod Genet. févr 2018;35(2):279-87.

40. Klonoff-Cohen HS, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Am J Obstet Gynecol. août 2004;191(2):507-14.

41. Ma N-Z, Chen L, Hu L-L, Dai W, Bu Z-Q, Sun Y-P. The influence of male age on treatment outcomes and neonatal birthweight following assisted reproduction technology involving intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. Andrologia. févr 2018;50(1).

42. Robertshaw I, Khoury J, Abdallah ME, Warikoo P, Hofmann GE. The effect of paternal age on outcome in assisted reproductive technology using the ovum donation model. Reprod Sci. mai 2014;21(5):590-3.

43. Stern JE, Luke B, Hornstein MD, Cabral H, Gopal D, Diop H, et al. The effect of father's age in fertile, subfertile, and assisted reproductive technology pregnancies: a population based cohort study. J Assist Reprod Genet. nov 2014;31(11):1437-44.

44. Tiegs AW, Sachdev NM, Grifo JA, McCulloh DH, Licciardi F. Paternal Age Is Not Associated With Pregnancy Outcomes After Single Thawed Euploid Blastocyst Transfer. Reprod Sci. 1 janv 2017;1933719116687660.

45. Varshini J, Srinag BS, Kalthur G, Krishnamurthy H, Kumar P, Rao SB-S, et al. Poor sperm quality and advancing age are associated with increased sperm DNA damage in infertile men. Andrologia. mai 2012;44 Suppl 1:642-9.

46. Tatsumi T, Ishida E, Tatsumi K, Okada Y, Saito T, Kubota T, et al. Advanced paternal age alone does not adversely affect pregnancy or live-birth rates or sperm parameters following intrauterine insemination. Reprod Med Biol. oct 2018;17(4):459-65.

47. Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vernaeve V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? Hum Reprod. 10 oct 2014;29(10):2114-22.

48. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. J Androl. juin 1985;6(3):144-51.

49. Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. Fertil Steril. mai 1996;65(5):1009-14.

50. Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. Hum Reprod. mars 1999;14(3):731-5.

51. García-Ferreyra J, Luna D, Villegas L, Romero R, Zavala P, Hilario R, et al. High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. Clin Med Insights Reprod Health. 2015;9:21-7.

52. Aitken RJ, Baker MA, Sawyer D. Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. Reprod Biomed Online. août 2003;7(1):65-70.

53. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 23 août 2012;488(7412):471-5.

54. Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. Hum Reprod. janv 2007;22(1):180-7.

55. Jensen TK, Andersson A-M, Jørgensen N, Andersen A-G, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril. oct 2004;82(4):863-70.

56. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. févr 2001;86(2):724-31.

57. Rolf C, Kenkel S, Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of infections in older patients. Andrologia. sept 2002;34(4):209-17.

58. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. Fertil Steril. févr 2001;75(2):237-48.

59. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. Semin Reprod Med. juill 2006;24(3):156-67.

60. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. Fertil Steril. févr 2008;89(2):281-300.

61. Jafarabadi M. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. Hum Reprod. déc 2007;22(12):3263; author reply 3264.

62. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol. janv 2004;103(1):51-6.

63. Mathieu C, Ecochard R, Bied V, Lornage J, Czyba JC. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. Hum Reprod. mai 1995;10(5):1090-7.

64. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, et al. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biomed Online. mai 2007;14(5):588-92.

65. 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 ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). Hum Reprod. août 2000;15(8):1703-8.

66. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. Fertil Steril. juin 2003;79 Suppl 3:1520-7.

67. Ferreira RC, Braga DP de AF, Bonetti TC de S, Pasqualotto FF, Iaconelli A, Borges E. Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. Fertility and Sterility. 1 avr 2010;93(6):1870-4.

68. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, et al. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. Fertil Steril. nov 2009;92(5):1772-5.

69. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril. juill 2008;90(1):97-103.

70. Nybo Andersen A-M, Hansen KD, Andersen PK, Davey Smith G. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. Am J Epidemiol. 15 déc 2004;160(12):1214-22.

71. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. janv 2017;135(1):29-41.

72. Nybo Andersen A-M, Urhoj SK. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? Fertil Steril. févr 2017;107(2):312-8.

73. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. Transl Psychiatry. 31 janv 2017;7(1):e1019.

74. de Kluiver H, Buizer-Voskamp JE, Dolan CV, Boomsma DI. Paternal age and psychiatric disorders: A review. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 22 oct 2016;

75. Conti SL, Eisenberg ML. Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders, and cancer. Asian J Androl. juin 2016;18(3):420-4.

76. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. Hum Reprod. déc 2013;28(12):3316-27.

77. Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? Fertility and Sterility. 1 janv 2013;99(1):30-6.

78. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. Asian J Androl. janv 2012;14(1):69-76.

79. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. [Influence of paternal age in schizophrenia]. Encephale. juin 2011;37(3):199-206.

80. Dakouane M, Albert M, Bergère M, Sabbagh C, Brayotel F, Vialard F, et al. [Aging and spermatogenesis: an histologic, cytogenetic and apoptosis study]. Gynecol Obstet Fertil. sept 2005;33(9):659-64.

81. Vekemans M. [Parental age and genetic risks for the offspring]. Gynecol Obstet Fertil. oct 2002;30(10):831-3.

82. Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? J Epidemiol Community Health. oct 2006;60(10):851-3.

83. Myrskylä M, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Is later better or worse? Association of advanced parental age with offspring cognitive ability among half a million young Swedish men. Am J Epidemiol. 1 avr 2013;177(7):649-55.

84. Edwards RD, Roff J. Negative effects of paternal age on children's neurocognitive outcomes can be explained by maternal education and number of siblings. PLoS ONE. 14 sept 2010;5(9):e12157.

85. Hubbard RE, Andrew MK, Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. Age Ageing. juill 2009;38(4):380-5.

86. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry. sept 2006;63(9):1026-32.

87. Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, Olsen J. Paternal age and epilepsy in the offspring. Eur J Epidemiol. 2005;20(12):1003-5.

88. Dakouane-Giudicelli M, Bergère M, Albert M, Sérazin V, Rouillac-Le Sciellour C, Vialard F, et al. [Late paternity: spermatogenetic aspects]. Gynecol Obstet Fertil. sept 2006;34(9):855-9.

89. Fond G, Godin O, Boyer L, Llorca P-M, Andrianarisoa M, Brunel L, et al. Advanced paternal age is associated with earlier schizophrenia onset in offspring. Results from the national multicentric FACE-SZ cohort. Psychiatry Res. 2017;254:218-23.

90. Gajos JM, Beaver KM. The Role of Paternal Age in the Prediction of Offspring Intelligence. J Genet Psychol. déc 2017;178(6):319-33.

91. Atsem S, Reichenbach J, Potabattula R, Dittrich M, Nava C, Depienne C, et al. Paternal age effects on sperm FOXK1 and KCNA7 methylation and transmission into the next generation. Hum Mol Genet. 23 sept 2016;

92. Ferlin A, Rampazzo E, Rocca MS, Keppel S, Frigo AC, De Rossi A, et al. In young men sperm telomere length is related to sperm number and parental age. Hum Reprod. déc 2013;28(12):3370-6.

93. Dakouane Giudicelli M, Serazin V, Le Sciellour CR, Albert M, Selva J, Giudicelli Y. Increased achondroplasia mutation frequency with advanced age and evidence for G1138A mosaicism in human testis biopsies. Fertil Steril. juin 2008;89(6):1651-6.

94. García-Ferreyra J, Hilario R, Dueñas J. High percentages of embryos with 21, 18 or 13 trisomy are related to advanced paternal age in donor egg cycles. JBRA Assist Reprod. 1 mars 2018;22(1):26-34.

95. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. Hum Reprod. nov 2005;20(11):3173-7.

96. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. Epidemiology. mai 1995;6(3):282-8.

97. Sloter E, Nath J, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. Fertil Steril. avr 2004;81(4):925-43.

98. Tiemann-Boege I, Navidi W, Grewal R, Cohn D, Eskenazi B, Wyrobek AJ, et al. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. Proc Natl Acad Sci USA. 12 nov 2002;99(23):14952-7.

99. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. Am J Hum Genet. oct 2003;73(4):939-47.

100. Goriely A, McVean GAT, Röjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AOM. Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. Science. 1 août 2003;301(5633):643-6.

101. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. Am J Hum Genet. août 1987;41(2):218-48.

102. Malaspina D, Gilman C, Kranz TM. Paternal age and mental health of offspring. Fertility and Sterility. juin 2015;103(6):1392-6.

103. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. Mol Psychiatry. déc 2011;16(12):1203-12.

104. Puleo CM, Reichenberg A, Smith CJ, Kryzak LA, Silverman JM. Do autism-related personality traits explain higher paternal age in autism? Mol Psychiatry. mars 2008;13(3):243-4.

105. Buizer-Voskamp JE, Laan W, Staal WG, Hennekam EAM, Aukes MF, Termorshuizen F, et al. Paternal

age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry. Schizophr Res. juill 2011;129(2-3):128-32.

106. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. BMJ. 6 nov 2004;329(7474):1070.

107. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. Schizophr Bull. 2001;27(3):379-93.

108. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. Eur Psychiatry. janv 2007;22(1):22-6.

109. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräisänen A, Järvelin M-R, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. Schizophr Bull. sept 2011;37(5):1039-47.

110. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry. sept 2002;159(9):1528-33.

111. Jenkins TG, Aston KI, Pflueger C, Cairns BR, Carrell DT. Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. PLoS Genet. juill 2014;10(7):e1004458.

112. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. juin 2015;54(6):487-494.e1.

113. Lehrer DS, Pato MT, Nahhas RW, Miller BR, Malaspina D, Buckley PF, et al. Paternal age effect: Replication in schizophrenia with intriguing dissociation between bipolar with and without psychosis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016;171(4):495-505.

114. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.

115. Brown A, Bao Y, McKeague I, Shen L, Schaefer C. Parental age and risk of bipolar disorder in offspring. Psychiatry Res. 15 août 2013;208(3):225-31.

116. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. sept 2008;65(9):1034-40.

117. Wu Y, Liu X, Luo H, Deng W, Zhao G, Wang Q, et al. Advanced paternal age increases the risk of schizophrenia and obsessive-compulsive disorder in a Chinese Han population. Psychiatry Res. 15 août 2012;198(3):353-9.

118. Avellino G, Theva D, Oates RD. Common urologic diseases in older men and their treatment: how they impact fertility. Fertil Steril. févr 2017;107(2):305-11.

119. Eisenberg ML, Meldrum D. Effects of age on fertility and sexual function. Fertil Steril. févr 2017;107(2):301-4.

120. Pouly J-L, Brugnon F, Pons H, Dejardin M, Tartière M, Gremeau A-S, et al. Dons de gamètes et dons d'embryons. http://www.em-premium.com/data/traites/gy/00-59737/ [Internet]. 8 mars 2013 [cité 24 déc 2016]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/789778/resultatrecherche/1

121. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. http://www.em-premium.com/data/revues/00034401/00410003/07000162/ [Internet]. 25 juin 2007 [cité 30 déc 2016]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-

lorraine.fr/article/64181/resultatrecherche/6

122. Kim YJ, Lee JE, Kim SH, Shim SS, Cha DH. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. Obstetrics & Gynecology Science. 1 mai 2013;56(3):160-6.

123. Lazarou S, Morgentaler A. The effect of aging on spermatogenesis and pregnancy outcomes. Urol Clin North Am. mai 2008;35(2):331-9, xi.

124. Polland A, Berookhim BM. Fertility concerns in men with genitourinary malignancies: Treatment dilemmas, fertility options, and medicolegal considerations. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. sept 2016;34(9):399-406.

125. Eisenberg ML, Li S, Wise LA, Lynch CD, Nakajima S, Meyers SA, et al. Relationship between paternal somatic health and assisted reproductive technology outcomes. Fertil Steril. 1 sept 2016;106(3):559-65.

126. Salonia A, Capogrosso P, Castiglione F, Russo A, Gallina A, Ferrari M, et al. Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer. Fertility and Sterility. août 2013;100(2):367-372.e1.

127. Di Sante S, Mollaioli D, Gravina GL, Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, et al. Epidemiology of delayed ejaculation. Transl Androl Urol. août 2016;5(4):541-8.

128. Li M-K, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. BJU Int. déc 2005;96(9):1339-54.

129. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. Eur Urol. nov 2006;50(5):969-79; discussion 980.

130. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol. août 1993;150(2 Pt 1):379-85.

131. Garg M, Sankhwar SN, Goel A, Kumar M, Singh BP, Singh V, et al. Effect of intravesical immunotherapy on sperm parameters in young patients with non--muscle-invasive bladder carcinoma: prospective analysis. Clin Genitourin Cancer. juin 2014;12(3):e83-86.

132. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract. juill 2006;60(7):762-9.

133. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. BJU Int. août 2012;110(4):573-8.

134. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. J Clin Oncol. 1 avr 2002;20(7):1880-9.

135. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. Cancer. 1 août 2005;104(3):521-4.

136. Braverman AM. Old, older and too old: age limits for medically assisted fatherhood? Fertility and Sterility. févr 2017;107(2):329-33.

137. Klitzman RL. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. juill 2016;106(1):216-24.

138. Hemminki K, Kyyrönen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. Epidemiology. mai 1999;10(3):271-5.

139. Murray L, McCarron P, Bailie K, Middleton R, Davey Smith G, Dempsey S, et al. Association of early life

factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. Br J Cancer. 1 févr 2002;86(3):356-61.

140. Urhoj SK, Raaschou-Nielsen O, Hansen AV, Mortensen LH, Andersen PK, Nybo Andersen A-M. Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. Int J Cancer. 01 2017;140(11):2461-72.

141. Sergentanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis S-I, Kontogeorgi E, et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. Eur J Epidemiol. déc 2015;30(12):1229-61.

142. Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF, et al. Association of paternal age and risk for major congenital anomalies from the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2004. Ann Epidemiol. mars 2010;20(3):241-9.

143. Alio AP, Salihu HM, McIntosh C, August EM, Weldeselasse H, Sanchez E, et al. The effect of paternal age on fetal birth outcomes. Am J Mens Health. sept 2012;6(5):427-35.

144. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. Asian J Androl. mars 2010;12(2):152-6.

145. Andersson A-M, Jørgensen N, Main KM, Toppari J, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial « tipping point ». Int J Androl. avr 2008;31(2):74-80.

146. Billari FC, Goisis A, Liefbroer AC, Settersten RA, Aassve A, Hagestad G, et al. Social age deadlines for the childbearing of women and men. Hum Reprod. mars 2011;26(3):616-22.

147. Zweifel JE. Donor conception from the viewpoint of the child: positives, negatives, and promoting the welfare of the child. Fertil Steril. sept 2015;104(3):513-9.

148. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults - a national cohort study. J Child Psychol Psychiatry. sept 2016;57(9):1092-8.

149. Rostila M, Saarela JM. Time Does Not Heal All Wounds: Mortality Following the Death of a Parent. Journal of Marriage and Family. 1 févr 2011;73(1):236-49.

150. Janecka M, Manduca A, Servadio M, Trezza V, Smith R, Mill J, et al. Effects of advanced paternal age on trajectories of social behavior in offspring. Genes Brain Behav. juill 2015;14(6):443-53.

151. García-Palomares S, Pertusa JF, Miñarro J, García-Pérez MA, Hermenegildo C, Rausell F, et al. Long-term effects of delayed fatherhood in mice on postnatal development and behavioral traits of offspring. Biol Reprod. févr 2009;80(2):337-42.

152. Mac Dougall K, Beyene Y, Nachtigall RD. « Inconvenient biology: » advantages and disadvantages of first-time parenting after age 40 using in vitro fertilization. Hum Reprod. avr 2012;27(4):1058-65.

VU

NANCY, le **06 mai 2019**
Le Président de Thèse

Professeur Jacques HUBERT

NANCY, le 10 mai 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10701

NANCY, le **20 mai 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Résumé

L'âge paternel a nettement augmenté de même que le nombre de naissances par Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ouvrant de nouveaux questionnements sur les conséquences potentielles de ce recul d'âge et du positionnement de la société vis-à-vis de l'accès aux demandes d'AMP. Cette revue de la littérature basée sur une recherche dans Pubmed, ScienceDirect et Web of Science avait pour objectif de faire le point en 2019, sur les arguments scientifiques permettant ou non d'établir une limite d'âge paternel à l'accès à l'AMP et au don de sperme en étudiant l'influence de l'âge sur 1) la fertilité et sur 2) les risques de transmission de pathologies à la descendance avec 3) un focus sur des pathologies urologiques paternelles altérant la fertilité. Concernant l'atteinte de la fertilité, on retrouvait une association entre l'âge et l'altération du sperme, notamment une diminution du volume et de la mobilité spermatique. Concernant le risque de transmission des pathologies, se dégageait clairement un risque accru pour l'enfant de présenter une achondroplasie ou un syndrome d'Apert, ainsi qu'un autisme et une schizophrénie. En outre, les résultats étaient contradictoires pour le taux de grossesse et le taux d'aneuploïdies. On ne retrouvait pas de lien pour le taux d'avortement spontané. A propos des pathologies urologiques paternelles, les pathologies urologiques infectieuses, prostatiques, la dysfonction érectile et les cancers vésicaux étaient retrouvés plus fréquemment avec l'âge et altéraient significativement la fertilité. Les recommandations actuelles émises par l'ABM et le conseil d'état proposent une limite d'âge paternel à 59 ans en France, opposable, sur des arguments non formels et on propose la cryoconservation de sperme pré-thérapeutique indépendamment de l'âge. Limiter le remboursement par la sécurité sociale au-delà de cet âge serait une possibilité souhaitée par les acteurs de l'AMP. Par ailleurs la limite de 45 ans au don de sperme, bien qu'arbitraire paraît justifiée au nom du principe de précaution.

TITRE EN ANGLAIS : Donate sperm, access to Assisted Reproductive Technology : food for thought on the potential interest of setting a male age limit.

MOTS-CLÉS : âge paternel, fertilité, pathologies urologiques, AMP, don de sperme

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2019

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex