

Age de l'homme :

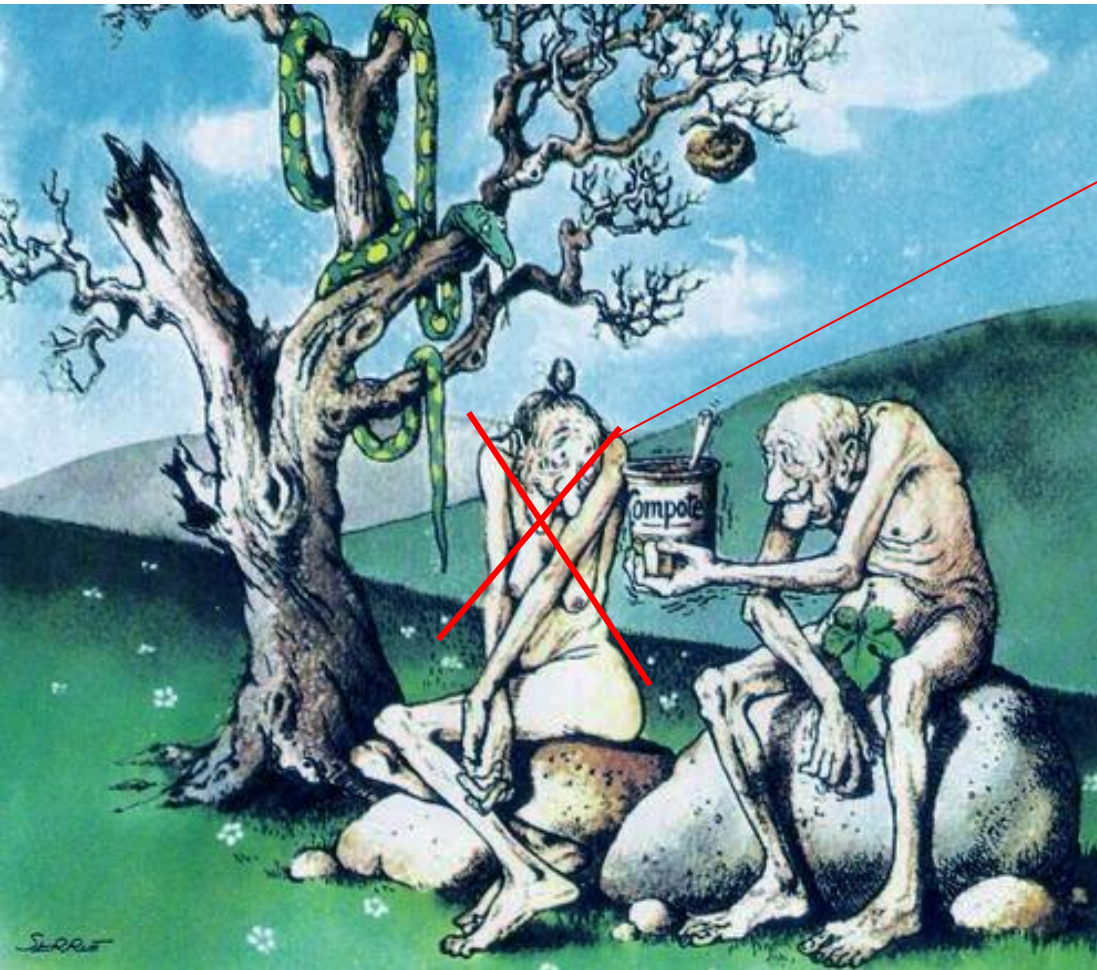
faut-il des limites en AMP ?

Pr Louis Bujan

**CECOS, Groupe d'activité Médecine de la Reproduction,
Hôpital Paule de Viguier, CHU Toulouse**

Groupe de recherche EA 3694 Fertilité Humaine, Université Toulouse III

Quelle question ?



Adam et Eve vieillissant

**Eve ne se pose pas la question :
arrêt de la fonction de procréation**

**Adam ne se pose pas la question :
pas d'arrêt de la fonction**
*Il sait que des hommes de plus
de 50 ans ont des enfants*



Quelle question ?

Age de l'homme : altération de la fonction de procréation ?

Altération des paramètres du sperme

Diminution de la fertilité

Augmentation des FCS

Augmentation des maladies autosomiques dominantes

Augmentation des maladies complexes (schizophrénies...)

Augmentation des mutations spermatozoïde

Question psycho-sociales

Altérations paramètres du sperme

Effet de l'âge sur caractéristiques du sperme rapporté dans de nombreux papiers
diminution volume, % de mobilité, % de spz morphologie normale,
concentration

Etude AGES « Age and Genetics Effects on Sperm »

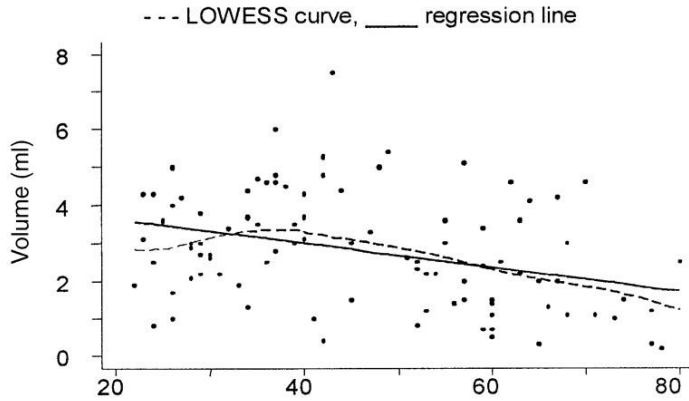
- 1997 – 1998
- hommes en bonne santé
- Fumeurs et ATCD andrologie ou maladie évolutive, traitements : exclus
- 97 hommes
- Age : 22 – 80 ans moyenne 46.4 ans

Eskenasi et al. Hum Reprod 2003

Altérations paramètres du sperme

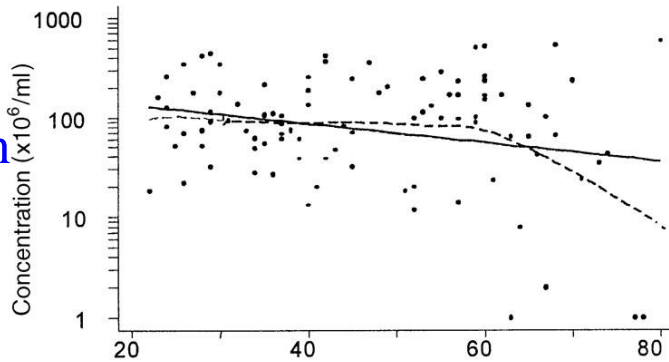
A.

Volume



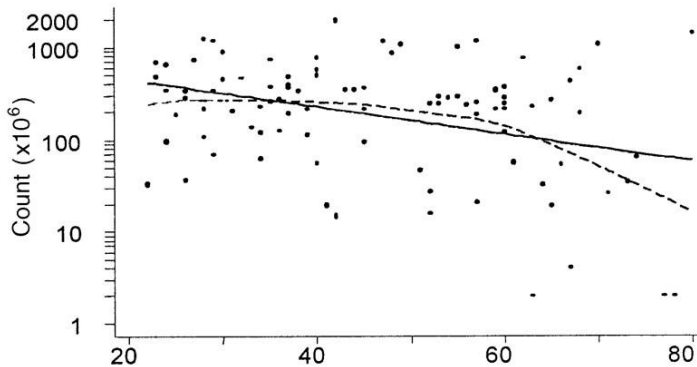
B.

concentration



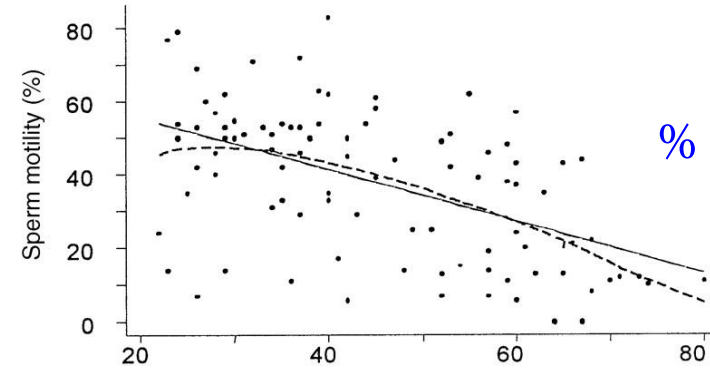
C.

Numération



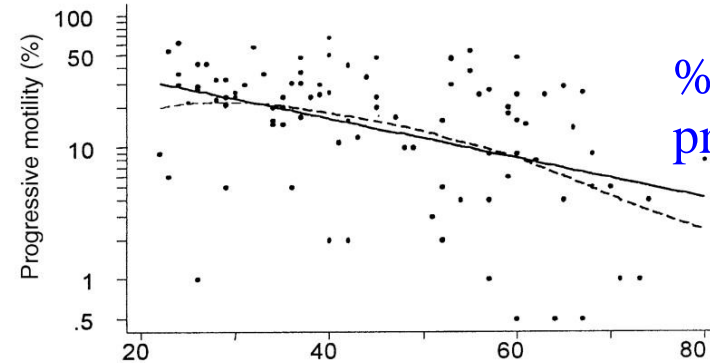
D.

% mobiles



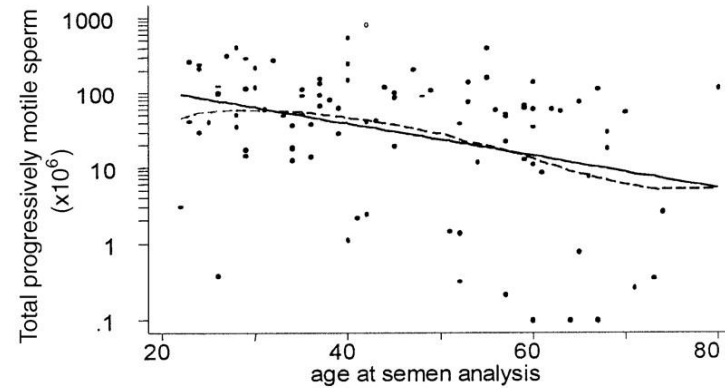
E.

% mobiles
progressifs

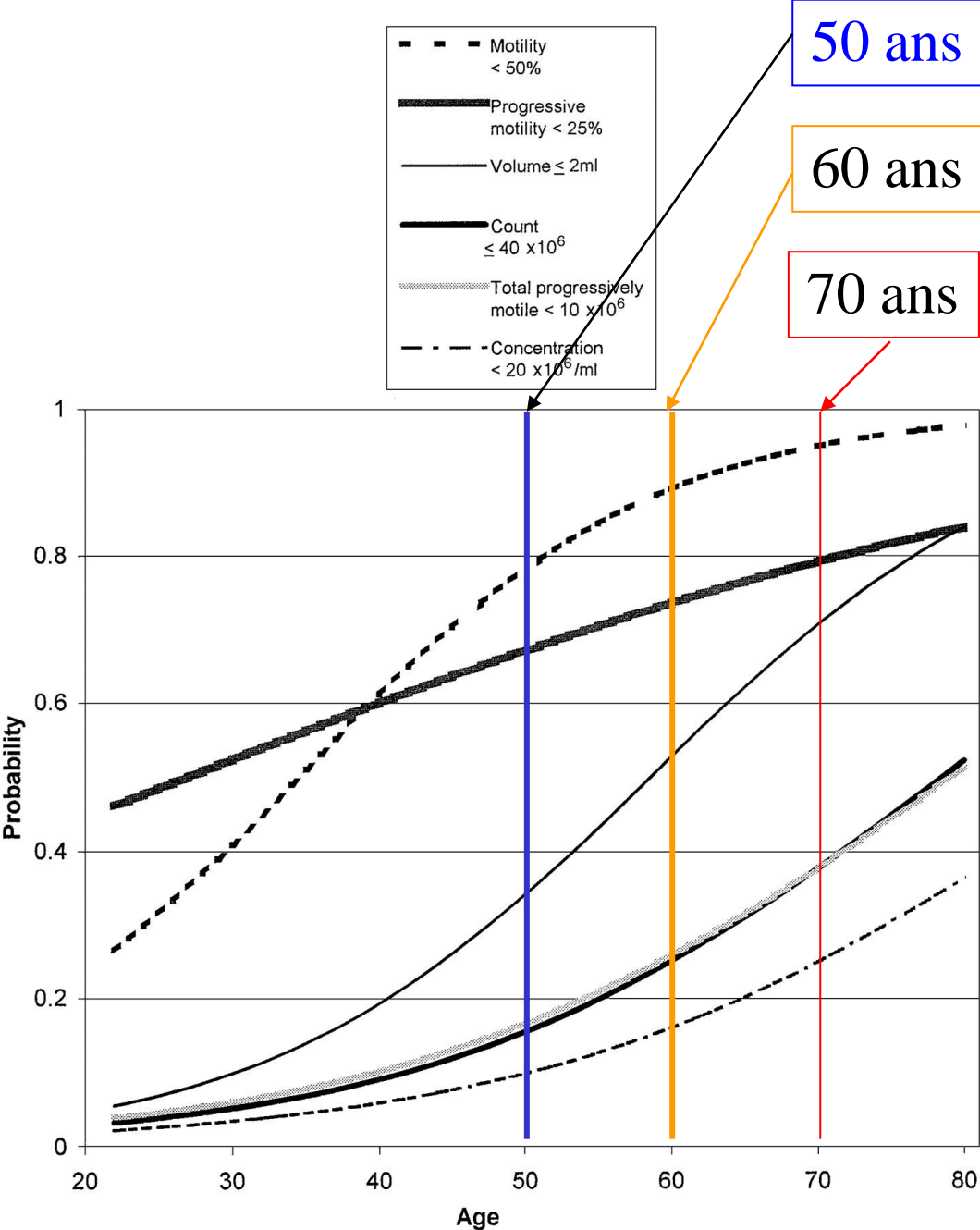


F.

Numération
mobiles



Probabilité d'avoir un paramètre anormal en fonction de l'âge



Age de l'homme et organes de la reproduction

Age et vascularisation testiculaire, cellules de Leydig

Age et diminution sécrétions glandes annexes

*Hellstrom et al 2006,
Künher et Nieschlag 2004*

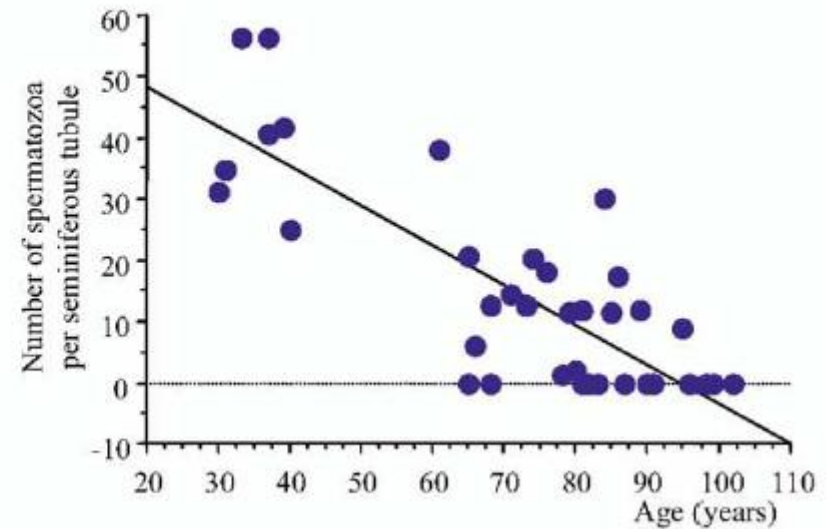
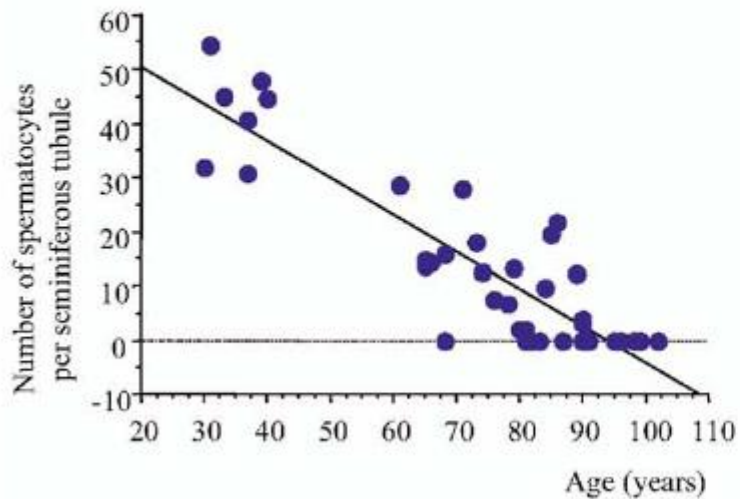
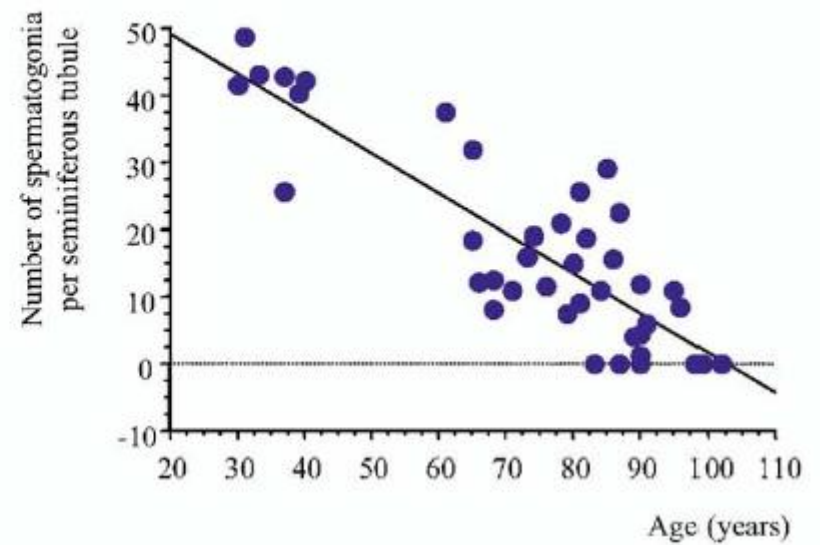
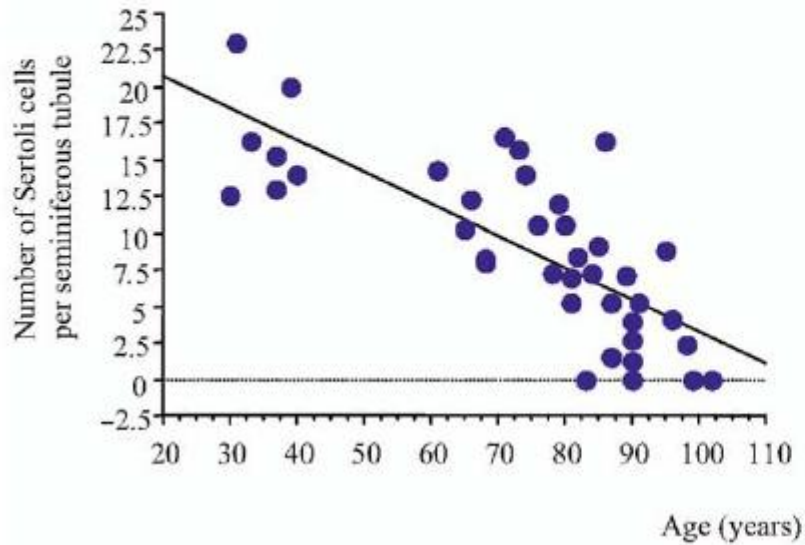
Age et histologie testiculaire

- Groupe étudié
- 35 hommes décédés
- 65 - 102 ans

- Groupe témoin
- 10 hommes
- 29 - 40 ans
- Azoospermie obstructive avec spermatogenèse normale

Dakouane et al. Fertil Steril 2005

Number of germinal cells (spermatogonies, spermatocytes, and spermatozoa) and Sertoli cells according to the age.



Conséquences de l'âge sur l'appareil de reproduction

oui



Altération de la fonction de reproduction ?

Age et fertilité

indicateur : DNC

Olsen J, *Dan Med Bull* 1990 Danemark; n=8338

délai de conception >12 mois:: **Faible effet de l'âge paternel**

Ford J. et al., *Mutat Res* 1994 Australie; n=585

délai de conception > 9 mois: **> 35 ans versus < 35 ans (OR=2.3; 1.4-3.7)**

Ford W. et al., *Hum Reprod* 2000 UK; n=8515

délai de conception entre 6 et 12 mois: **Probabilité de conception divisée par 2, chez les hommes âgés de 40 ans comparés à ceux âgés de 24 ans**

Age et fertilité

indicateur : DNC

La Rochebrochard E, Thonneau P, *Am J Obstet Gynecol* 2003

Étude menée auprès de **3 287 femmes européennes**, âgées de 25 à 44 ans

Indicateur utilisé: délai de conception > à 12 mois, avec la classe d'âge 20 – 29 ans comme classe de référence; prise en compte de l'âge maternel

		<i>âge paternel</i>	
		<i>35-39 ans</i>	<i>≥ 40 ans</i>
<i>âge maternel</i>	<i>30-34 ans</i>	1.2 (0.9-1.4)	1.4 (0.8-2.5)
	<i>35-39 ans</i>	1.3 (0.9-2.0)	2.9 (1.8-4.9)

Age et fertilité

indicateur : taux de grossesses cliniques en AMP

La Rochebrochard E, de Mouzon, F Thépot, Thonneau P, and the FIVNAT Group *Fertil Steril* 2006.

- Utilisation de la base FIVNAT avec inclusion de **1 938 hommes** dont **la partenaire était totalement stérile** (absence des deux trompes ou occlusion tubaire bilatérale) et inscrits dans un programme de FIV
- Confirmation de la grossesse par échographie et/ou dosage d'HCG
- Analyse par classe d'âge, avec deux sous-classes, 35-37 puis 38-40
- Analyse du risque d'échec de conception (OR) en fonction de l'âge de la femme, de l'homme, puis en tenant compte de l'interaction age maternel et paternel

Age et fertilité

indicateur : taux de grossesses cliniques en AMP

Risque de ne pas concevoir (OR) en prenant en compte l'interaction âge maternel et âge paternel

		âge maternel				
		< 30	30-34	35-37	38-40	>40
âge paternel	< 30	1.0	0.8	1.6	1.3	0.5
	30-34	1.4	1.3	1.5	1.5	<u>5.3</u>
	35-39	0.8	1.2	1.3	<u>3.0</u>	<u>2.2</u>
	> 40	1.3	1.4	<u>2.0</u>	<u>2.0</u>	<u>5.7</u>

Age et fertilité

indicateur : FCS

Ford JH *et al.*, *Mutat Res* 1994 Australie; n=484 grossesses
un risque augmenté (OR=2.3) chez les hommes > 35 ans versus <35 ans

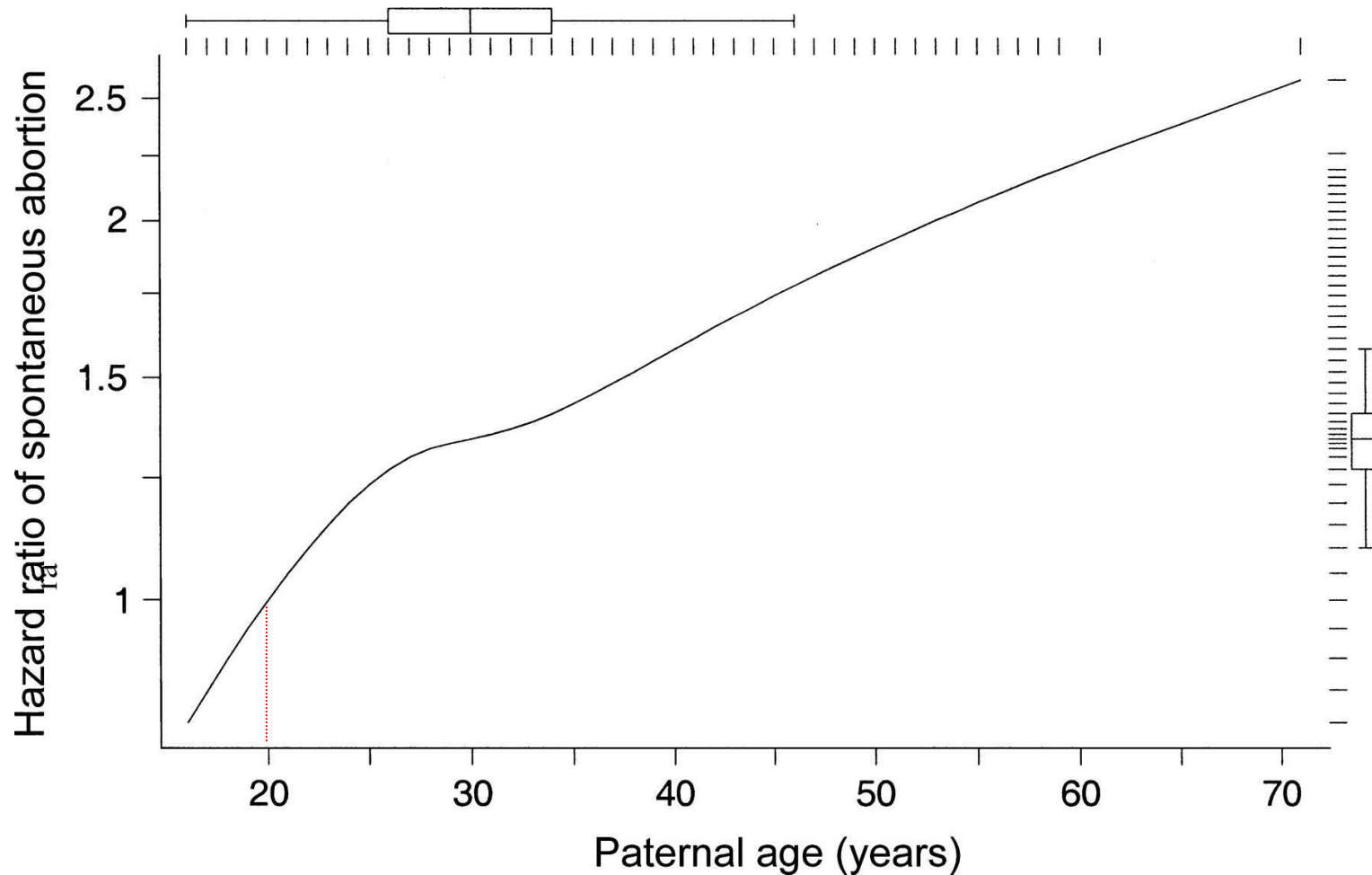
Slama R *et al.*, *Am J Epidemiol* 2003 France; n=2 414 grossesses
un risque augmenté (OR=2.1) chez les hommes > 35 ans versus <35 ans

La Rochebrochard E, Thonneau P, *Hum Reprod* 2002 (Europe; n=3 174
un effet très augmenté (OR=6.7) après 40 ans

		<i>âge paternel</i>	
		<i>35-39 ans</i>	<i>≥ 40 ans</i>
<i>âge maternel</i>	<i>30-34 ans</i>	1.1 (0.5-2.2)	2.9 (1.3-6.7)
	<i>≥35 ans</i>	3.4 (1.8-6.5)	6.7 (3.5-12.9)

Risque de FCS : effet de l'âge paternel

Etude prospective de 5121 femmes enceintes (1990 – 1991)



Slama R et al. Am. J. Epidemiol. 2005;161:816-823

Ajusté sur âge maternel, caféine, tabac mère et père

Age et pathologie enfant

**Lansac J et al., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997
(CECOS); n=21 597 naissances**

Age limite < 45 ans pour les donneurs

Petersen MB & Mikkelsen M , *Cytogenet Cell Genet J* 2000

5 à 9% des cas de Down's syndrom seraient d'origine paternelle

Zhu JL et al., *Human Reprod* 2005

Danemark; n=71 937 naissances

**Pas d'augmentation de la prévalence globale des malformations en
fonction de l'âge paternel**

Augmentation de la prévalence du Down's syndrom

OR=1.2 pour les hommes âgés de 35-39 ans

OR=1.3 pour 40-44 ans, OR=1.7 pour 45-49 ans et OR=3.2 >50 ans

Age et pathologie enfant

Au moins 20 maladies autosomiques dominantes liées effet âge du père

- **Achondroplasie**
- **Syndrome d'Apert**
- **Progeria**
- **Pfeiffer**
- **MEN 2A , MEN 2B**
- **Crouzon**
- **Polypose adénomateuse familiale**
- **....**
- **Schizophrénie** [Helenius et al. 2012](#), [Grigoroiu- Serbanescu et al. 2012](#)
[Wu et al. 2012](#) 25-29 ans RR1, 30-34 ans : RR x 2.6
> 35 ans : RR x 10

Lettre d'information de l'INSERM : équipe Pr Schürhoff :
revue des différentes études schizophrénie :
Âge paternel : à 35 ans risque x 2 et ensuite augmentation linéaire

Pose la question de la qualité du génome du spz

**Certains auteurs émettant l'hypothèse de
l'augmentation des mutations**

Spermatogonies

A 20 ans : ont subi 200 divisions

A 40 ans : 600 divisions

Cellules germinales féminines : 24 divisions durant vie fœtale

Génome du spermatozoïde

AGES study : Wyrobek et al. PNAS 2006

97 hommes en bonne santé et non fumeurs

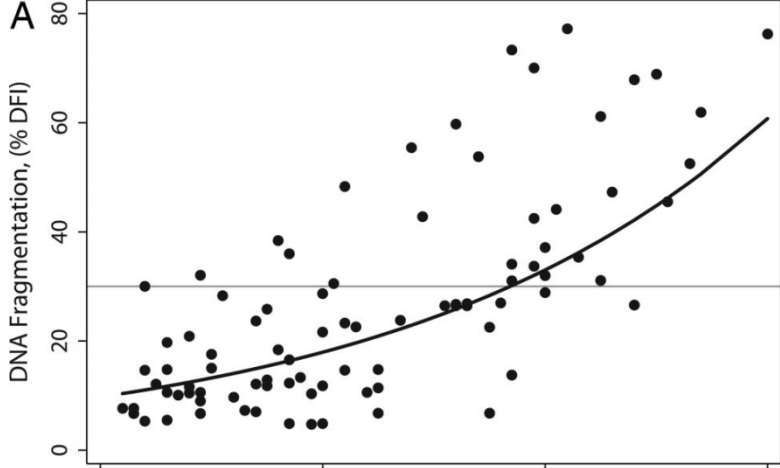
Age : 22 – 80 ans (médian 44 ans)

Caractéristiques du sperme

Fragmentation ADN du spermatozoïde

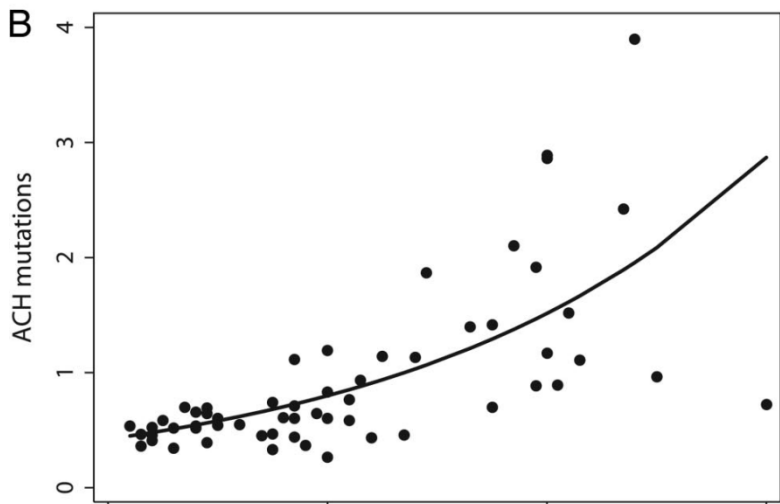
**Recherche mutations gène FGFR3 dans spermatozoïde
(achondroplasie)**

Aneuploïdie spermatozoïde



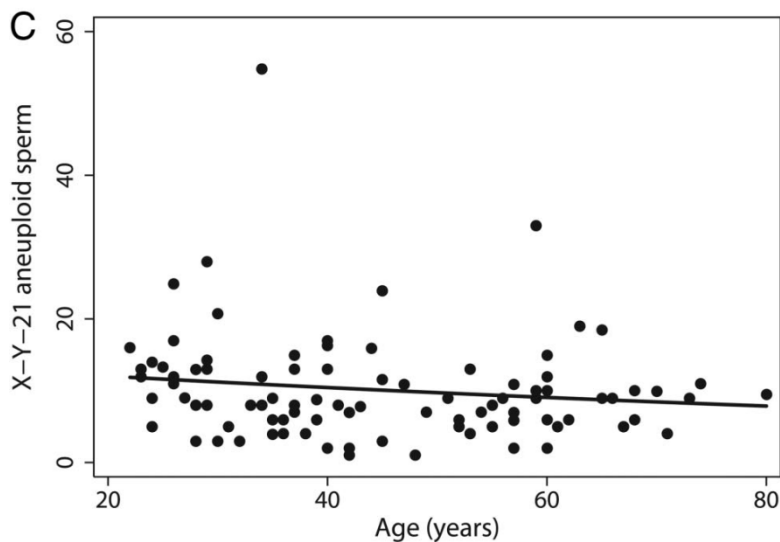
DFI augmente de 3.1% par an

Valeurs anormales : 2% des sujets 20 – 40 ans
 : 14% 60 – 80 ans
 > 70 ans 100 % valeurs anormales



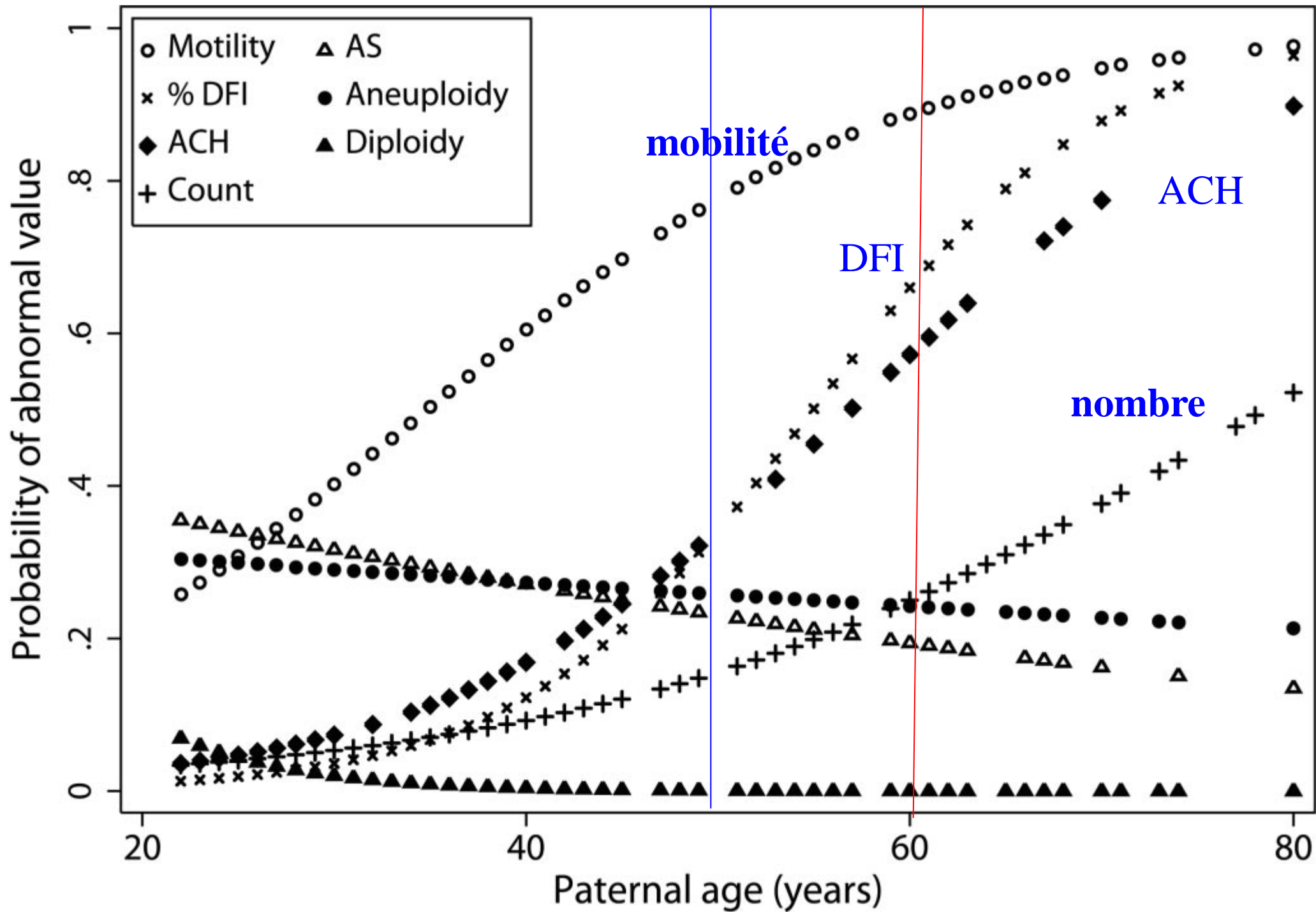
Augmentation Mutation Achondroplasie mut / 10000 génomes

Pas d'augmentation AS mutations ici
 Augmentation pour Goriely et al. PNAS, Science



Y X – 21 aneuploïdie / 10000 spz

Contradiction avec étude chez pères de
 klinefelters : risque de spz XY augmenté de
 160% dans la cinquantaine / vingtaine



Génome du spermatozoïde

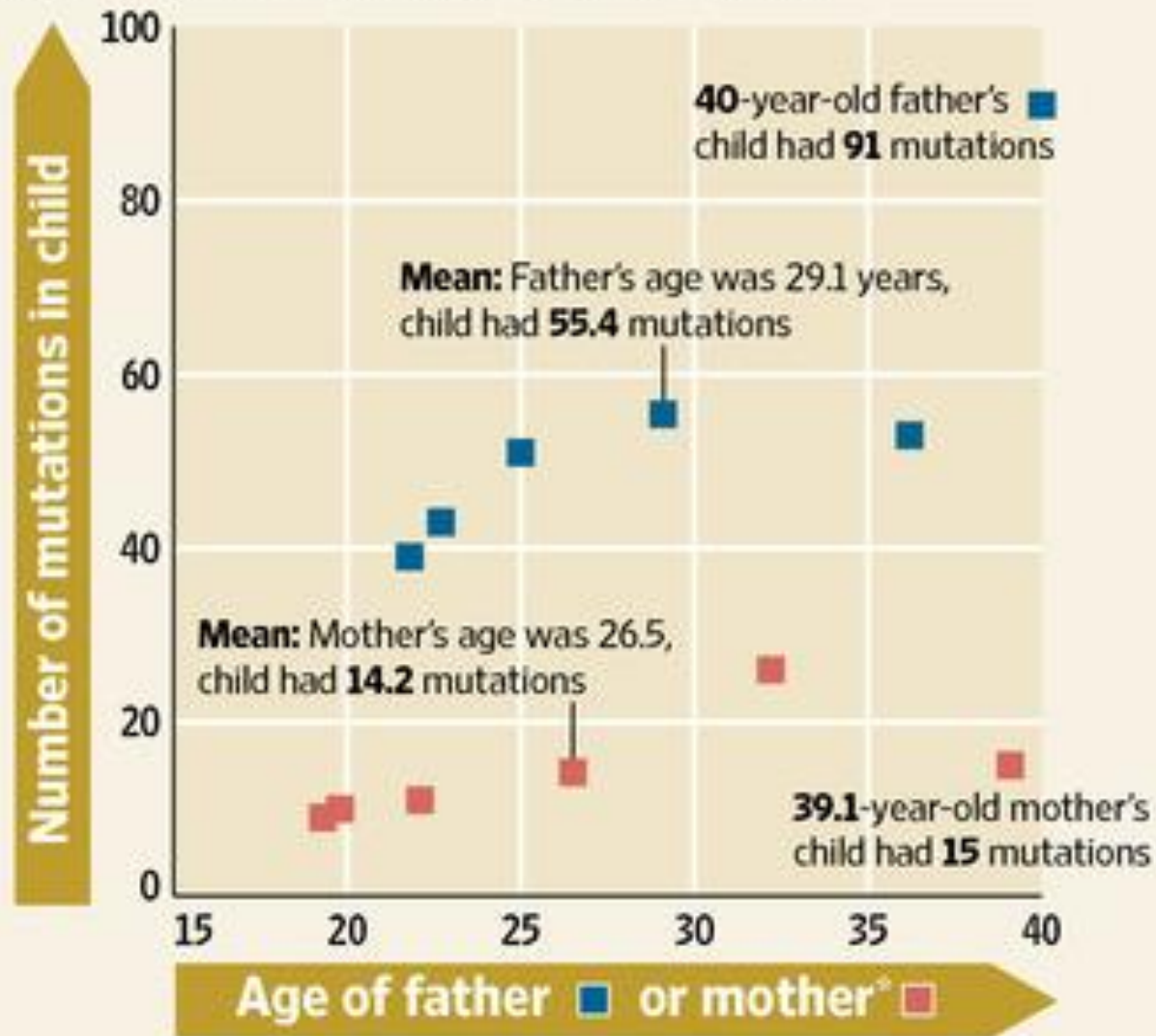
**Hypothèse de mutations dans le génome du spermatozoïde
antérieurement avancée**

Démontrée en août 2012:

« **Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk** » **Kong *et al.* Nature Aout 2012**

Paternal Legacy

New research shows that older fathers confer more new mutations on their children than older mothers do.

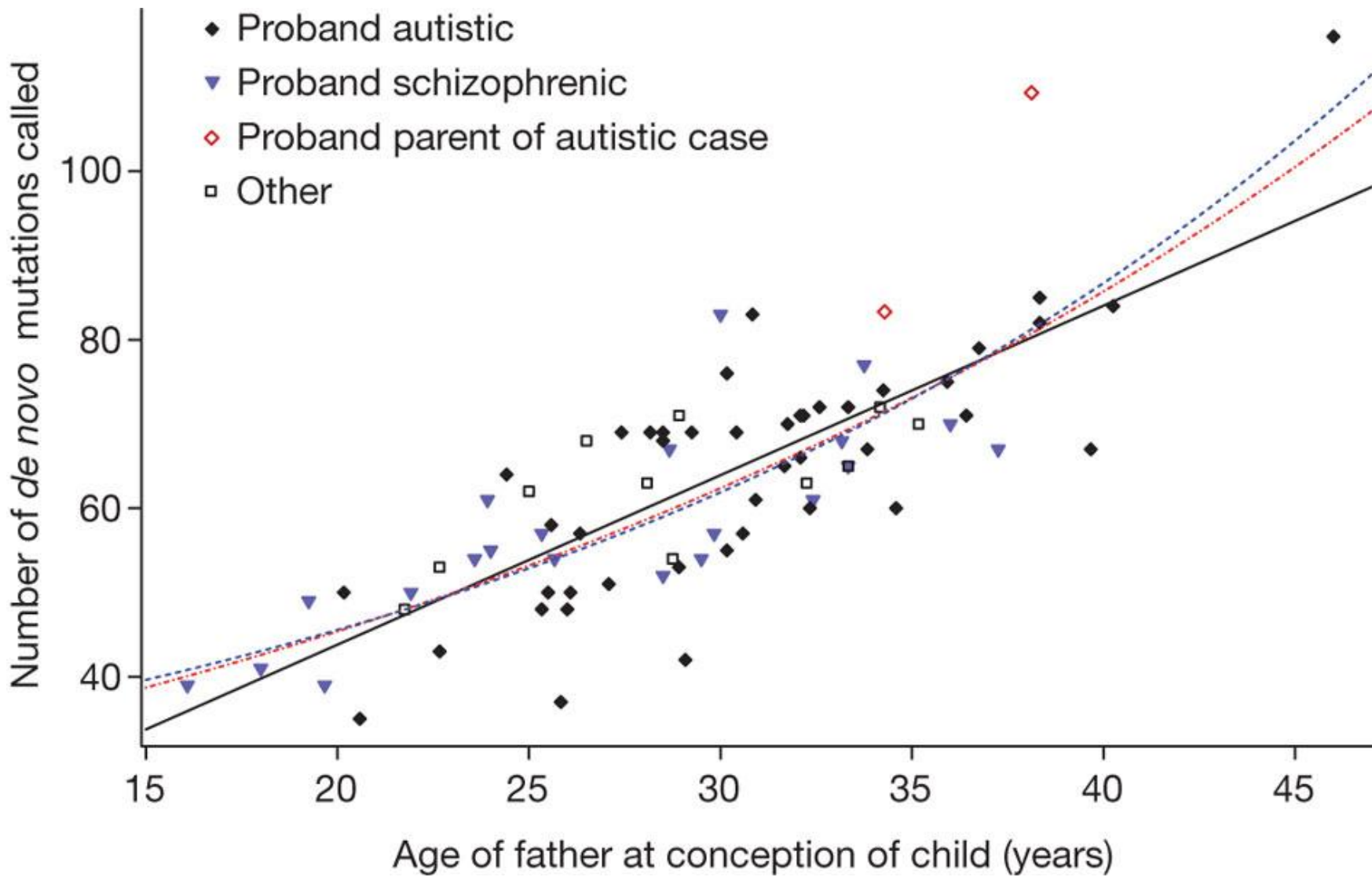


* at time of conception Note: Each family comprises the parents and one child. Number of mutations refers to genetic alterations seen in the child whose origin can be specifically traced back to either the father or mother.

Sources: Nature; deCODE

The Wall Street Journal

Kong *et al.* 2012



Quelle question ?

Age de l'homme : altération de la fonction de procréation ?

Altération des paramètres du sperme

Diminution de la fertilité

Augmentation des FCS

Augmentation des maladies autosomiques dominantes

Augmentation des maladies complexes (schizophrénies...)

Augmentation des mutations

Question psycho-sociales

Aspect psycho-sociaux

Y a-t-il un âge pour être père et un âge pour être grand père ?



Quelle question ?

Age de l'homme : altération de la fonction de procréation ?

Question psycho-sociales

Position des professionnels :

Enquête ABM : 64 réponses

53 (83 %) : pour une limite

11 : au cas par cas

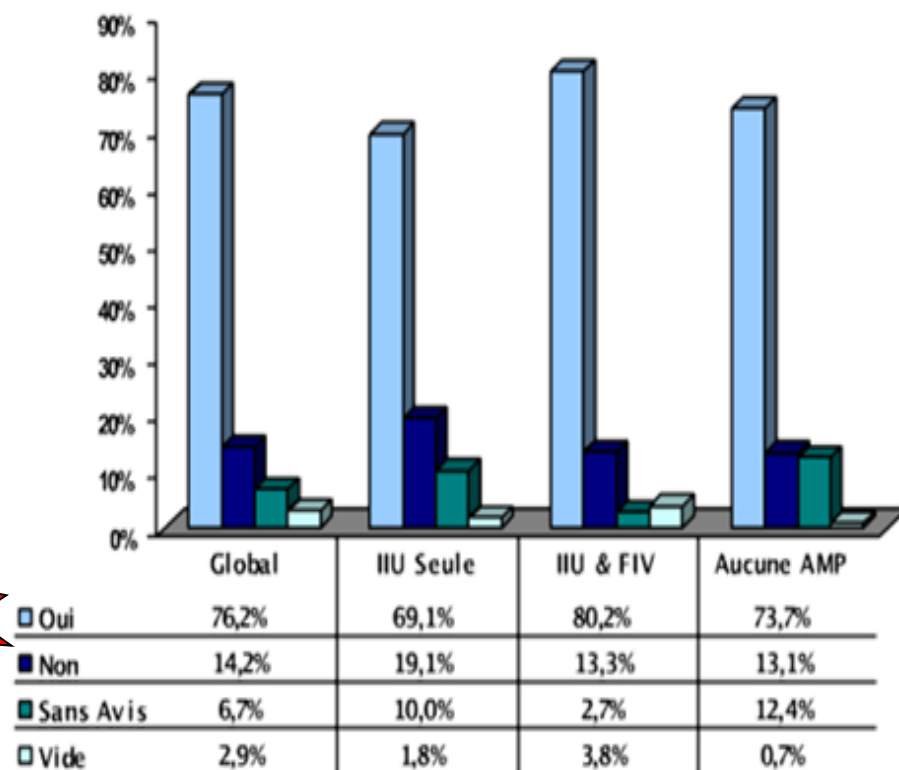
Refus après 60 ans

Quelques centres : 55 ans

Souhaitez vous qu'il y ait une limite d'âge à la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation ?

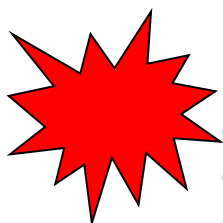
Questionnaire GEFF BLEFCO ,SFG ,CNGOF ,FNCGM 1 /10 /2008

Chez l'homme



Limite d'âge

	Global	IIU Seule	IIU & FIV	Aucune AMP
Moyenne	53,19	51,59	55,22	49,38
Écart Type	5,87	5,66	4,80	6,30
Min	38	40	43	38
Max	70	65	70	65



Biologistes :OUI à 92 %: 54,4 ans

BELAISCH-ALLART J., P. MERVIEL, P. CLEMENT : Questionnaire AMP, GEFF, BLEFCO, CNGOF, SFG, FNCGM. Les professionnels et la révision des lois de bioéthique Gynecol Obstet Fertil, 2009

Conclusion

- **Age : un risque pour la fonction de procréation**
(altérations sperme / infertilité / FCS / mutations / pathologies enfant)
- **Considérations psycho-sociales**
- **Pratique de la majorité des professionnels**
- **Aspects éthiques : autonomie / bienfaisance responsabilité de l'équipe médicale**
- **Absence de limites : mais jusqu'à quand ?**

La technique est possible

Sens de nos actions ?

