

Le retard à la procréation chez l'homme : conséquences sur la fertilité, sur les résultats en assistance médicale à la procréation et sur la santé des enfants

The delay in procreation in men: consequences on fertility, ART results and child health

Geoffroy Robin^{1,2,3}
Joëlle Belaisch-Allart⁴
Florence Boitrelle^{5,6}

¹ Service d'assistance médicale à la procréation et préservation de la fertilité, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille, France

<geoffroy.robin@chru-lille.fr>

² Service d'andrologie, hôpital Albert Calmette, CHU de Lille, Lille, France

<geoffroy.robin@chru-lille.fr>

³ EA 4308 Gamétogenèse et qualité du gamète, Institut de biologie de la reproduction-spermiologie, Cecos, hôpital Albert Calmette, centre hospitalier régional universitaire, Lille, France

<geoffroy.robin@chru-lille.fr>

⁴ Service de gynécologie-obstétrique et assistance médicale à la procréation – centre hospitalier des Quatre Villes, Saint-Cloud, France

⁵ Laboratoire de biologie de la reproduction, CHI de Poissy Saint Germain en Laye, Poissy, France

⁶ EA 7404 GIG, faculté des sciences de la santé Simone Veil, Montigny Le Bretonneux, France

Résumé. De nombreuses études existent sur le retentissement de l'âge féminin sur la fertilité naturelle, sur les chances de succès en assistance médicale à la procréation et sur les risques obstétricaux, fœtaux et néonataux. Les paternités tardives semblent banalisées notamment dans les médias. . . Pourtant, il existe des données scientifiques fiables qui confirment la baisse de la fertilité liée à l'âge masculin, mais aussi une augmentation du risque de pathologies génétiques pour la descendance. L'objectif de cet article est de faire une synthèse des données de la littérature concernant les conséquences du retard à la procréation chez les hommes sur la fertilité spontanée, les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation et la santé de leur descendance.

Mots clés : âge masculin, assistance médicale à la procréation (AMP), fertilité spontanée, mutations *de novo*, pathologies génétiques

Abstract. Many studies exist on the impact of female age on fertility, success of assisted reproductive technologies and on obstetric, fetal and neonatal adverse outcomes. Late paternity seems commonplace especially in the media. . . But there are reliable scientific data which confirm decline of fertility related to male age but also an increased risk of genetic diseases for the offspring. The objective of this article is to make a synthesis of the literature on the consequences of the delay of procreation in men on spontaneous fertility, results of assisted reproductive technologies and progeny's health.

Key words: male age, ART, fertility, *de novo* mutations, genetic diseases

Une augmentation inéluctable et significative de l'âge au premier enfant s'observe, depuis une quarantaine d'années, au sein des couples en France et dans de nombreux pays industrialisés. Si cette évolution est davantage documentée, dans les différentes enquêtes, pour les femmes que pour les hommes, ce phénomène concerne indéniablement les deux sexes. Ainsi 17 % des 799 000 nouveau-nés venus au monde en France, en 2015, avaient-ils un père de plus de 40 ans, et 2 % un père de plus de 50 ans [1]. Chez la femme, les conséquences d'un âge plus avancé de maternité sont bien connues en termes de fertilité, de pronostic en assistance médicale à la procréation (AMP), de pronostic obstétrical et de santé des

enfants. Il est difficile d'en dire autant concernant l'impact de l'âge masculin, alors que les hommes peuvent théoriquement être pères jusqu'à un âge très avancé : il existe de nombreux exemples, régulièrement mis en avant dans les médias. Il existe pourtant moins de données scientifiques robustes et claires concernant l'impact de l'âge de l'homme sur la fertilité et la santé des enfants [2].

Au sein même de la communauté des spécialistes de la biologie et de la médecine de la reproduction, une certaine méconnaissance prévaut sur ce sujet, comme en témoignent les résultats d'une enquête menée en France en 2016 auprès de 244 professionnels de l'AMP [3]. Interrogés sur l'existence d'un effet de l'âge de l'homme sur le délai de

conception, les taux de fausses couches et d'aneuploïdies embryonnaires, les mutations de novo ou encore les troubles psychiatriques dans la descendance, 43,5 % des professionnels étaient incapables de répondre à une ou à plusieurs de ces questions. En outre, près d'un tiers de ceux ayant répondu affirmativement à au moins une de ces questions avouaient ne pas prévenir les couples de ces risques, en raison d'une littérature selon eux pauvre et/ou peu pertinente. . .

Pour autant, l'avancement en âge de l'homme a-t-il, en pratique, des conséquences délétères sur la fertilité spontanée ? Les chances de succès d'une AMP sont-elles les mêmes pour un homme de 50, 60 ou même 70 ans que pour un homme de moins de 40 ans ? L'âge du père au moment de la conception a-t-il des conséquences à court, moyen ou long terme sur la santé physique et/ou mentale de l'enfant à venir ? C'est à ces questions que cette revue de littérature s'attache à répondre.

Impact du retard à la procréation chez l'homme sur la fonction de reproduction

Dans une revue très complète de la littérature, Sartorius et Nieschlag [4] ont répertorié les principaux paramètres, parmi ceux impliqués dans la fonction de reproduction, qui sont susceptibles de s'altérer avec le temps : perturbations hormonologiques, troubles sexologiques, modifications histophysiologiques testiculaires, perturbations génétiques et épigénétiques, etc. Tous ces phénomènes contribuent à altérer à la fois la fertilité et le bon déroulement de la grossesse. L'âge paternel est ainsi associé à un certain nombre de complications obstétricales et néonatales : fausses couches spontanées (FCS) précoces, pré-éclampsie et accouchements prématurés [4].

D'autres facteurs liés à l'âge peuvent encore contribuer à altérer la fertilité des patients : le raccourcissement des télomères, des modifications du mode de vie, l'augmentation de la fréquence des infections urogénitales, la survenue, également plus courante après 40 ans, des maladies inflammatoires et auto-immunes, et surtout le processus de stress oxydatif, dont l'intensité augmente avec l'âge [5, 6]. L'impact du stress oxydatif sur la fonction de reproduction masculine a été détaillé par Aitken *et al.* [7] dans une revue très complète de la littérature, qui présente toutes les conséquences cytologiques et génétiques d'un excès de production de radicaux libres.

Impact du retard masculin à la procréation sur les caractéristiques spermatiques et la fertilité spontanée

Plusieurs études et méta-analyses récentes montrent que l'âge a un impact négatif sur le nombre total de

spermatozoïdes et leur mobilité, le pourcentage de spermatozoïdes typiques ainsi que sur le taux de fragmentation de l'ADN spermatique dans l'éjaculat [4, 8-10]. Les seuils à partir desquels l'âge pourrait avoir une influence significative ont été déterminés. L'étude de Stone *et al.* [10], incluant 4 822 patients, a montré que les effets délétères de l'âge sur les caractéristiques spermatiques étaient statistiquement plus importants au-delà de 34 ans pour ce qui concerne la numération spermatique, de 40 ans pour ce qui concerne la morphologie spermatique et de 43 ans pour ce qui concerne la mobilité spermatique – avec une diminution de 0,8 à 1,8 % par an, selon le critère étudié. Des résultats comparables sont rapportés par la revue de la littérature effectuée par l'équipe de Sharma, en 2015 [5]. Les résultats concernant l'augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique avec l'âge sont plus contradictoires. La méta-analyse de Johnson *et al.* [8], qui incluait quatre-vingt-dix études, montre que l'âge masculin est corrélé à une augmentation significative du taux de fragmentation de l'ADN spermatique ; il n'a néanmoins pas été possible d'identifier un « âge seuil » au-delà duquel ces lésions génétiques s'aggravaient significativement.

La dégradation des paramètres spermatiques/spermio- logiques semble inéluctable avec l'âge, et il est légitime de s'intéresser aux conséquences en termes de fertilité spontanée. Si le déclin de la fertilité lié à l'âge de l'homme est moins net que celui décrit chez la femme, il n'en est pas moins réel (*figure 1*). L'augmentation, avec l'âge, du risque d'infécondité masculine serait modérée et très progressive à partir de 40 ans, et beaucoup plus rapide et franche au-delà de 50 ans [11]. De la Rochebrochard et Thonneau [11] ont en effet montré que le risque que le délai de conception soit supérieur à douze mois est significativement augmenté (multiplié par 2,9) lorsque l'homme est âgé

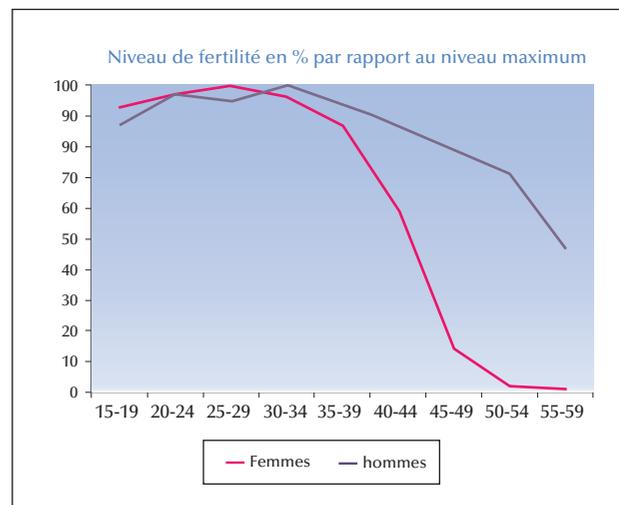


Figure 1. Niveau de fertilité en % par rapport au niveau maximum en fonction du sexe (d'après de La Rochebrochard E. [12]).

de plus de 40 ans et que sa partenaire a entre 35 et 39 ans. Les mêmes auteurs ont également mis en évidence une augmentation significative du risque de FCS précoce lorsque l'âge paternel est supérieur ou égal à 40 ans, mais seulement si l'âge maternel est supérieur ou égal à 30 ans (tableau 1) [11, 13].

Impact du retard masculin à la procréation sur les chances de succès en assistance médicale à la procréation

Des effets néfastes de l'âge de l'homme sur les taux de succès des inséminations intra-utérines (IIU) ont déjà été décrits par Belloc *et al.* [14] après analyse rétrospective de 17 000 cycles. Le taux de grossesses post-IIU est en effet de 12,3 % pour les couples dont l'homme est âgé de moins de 30 ans, et de 9,3 % s'il a plus de 45 ans. Les auteurs ont également mis en évidence une corrélation statistiquement significative, positive, entre l'âge paternel et le risque de FCS précoce [14].

Une étude réalisée à partir du registre français FIVNAT a mis en évidence une augmentation du risque d'échec de fécondation *in vitro* (FIV) conventionnelle lorsque l'homme est âgé de plus de 40 ans ; ce risque n'est cependant significatif que lorsque la femme est âgée de plus de 35 ans [15]. Wu *et al.* ont également démontré, par l'analyse de près de 10 000 cycles de FIV conventionnelle, un impact négatif significatif de l'âge du père sur les taux de grossesse et d'implantation lorsque la partenaire était âgée de 31-34 ans [16].

Les données concernant l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) sont plus controversées. Dans une étude observationnelle rétrospective sur un peu plus de 1 000 cycles d'ICSI, Ferreira *et al.* [17] rapporte un effet délétère significatif de l'âge de l'homme sur les taux de grossesse et d'implantation, mais seulement dans le groupe de patients présentant une oligozoospermie. Wu *et al.* [18]

ont analysé de manière rétrospective 2 627 cycles d'ICSI : après ajustement sur l'âge féminin, ils n'ont pas observé d'association significative entre l'âge paternel et les taux de fécondation, le nombre d'embryons évolutifs obtenus ni les taux de grossesse clinique, de grossesse évolutive, de FCS précoce et d'accouchement. Il existait en revanche une association statistiquement négative entre l'âge de l'homme et le nombre d'embryons *top quality*.

Il n'y a en revanche que très peu de données concernant le développement embryonnaire précoce *in vitro*. Certains auteurs décrivent un taux de blastulation plus faible lorsque l'homme est âgé de plus de 55 ans [14].

Concernant l'influence de l'âge masculin sur les taux de succès des ICSI après extraction testiculaire de spermatozoïdes (TESE-ICSI) en cas d'azoospermie non obstructive, les données dans la littérature sont concordantes et concluent à une absence d'effet significatif, tant pour ce qui est du résultat de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (quelle que soit la méthode utilisée) qu'au niveau des taux de grossesse en ICSI réalisées par la suite [19-23].

En cas d'azoospermie obstructive, les données sont un peu moins nombreuses. Une étude prospective sur quarante-cinq patients ayant bénéficié d'une aspiration chirurgicale épидидymaire (MESA) a mis en évidence un impact négatif significatif de l'âge de l'homme sur les caractéristiques spermio-ogiques du produit d'aspiration épидидymaire (concentration, mobilité, vitalité et morphologie des spermatozoïdes prélevés) [24]. Dans cette même étude, les paramètres hormonaux mettaient en évidence des taux d'hormone folliculostimulante (FSH) significativement plus élevés et des taux de testostérone totale significativement plus bas chez les hommes de plus de 40 ans. Les taux de grossesse en ICSI étaient en outre significativement plus faibles dans le groupe des hommes de plus de 40 ans ; cette dernière donnée mérite toutefois d'être interprétée avec précaution, car les femmes étaient significativement plus âgées dans ce même groupe, ce qui représente un facteur confondant non négligeable [24].

Tableau 1. Risque de fausse couche spontanée précoce en fonction de l'âge paternel et de l'âge maternel (d'après [12]).

Odds ratios ajustés	Âge maternel			
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans	
Âge paternel	20-29 ans	1,00 (référence)	1,72 (0,62-4,74)	9,18 (1,80-46,66)
	30-34 ans	1,06 (0,61-1,86)	1,62 (0,93-2,82)	3,87 (1,24-12,02)
	35-39 ans	1,31 (0,56-3,07)	1,06 (0,52-2,17)	3,38 (1,76-6,47)
	40-64 ans	1,80 (0,52-6,24)	2,90 (1,26-6,67)	6,73 (3,50-12,95)

Il existe également peu de données concernant l'impact de l'âge masculin sur le succès des programmes de don d'ovocytes, même si les résultats actuels semblent plutôt rassurants avec – a priori – un impact négligeable de l'âge de l'homme sur les taux de succès [21].

Sans dissocier les paternités naturelles de celles obtenues par AMP, certains auteurs ont montré que l'âge de l'homme pourrait influencer négativement sur les chances de devenir père : un odds ratio [OR] ajusté de paternité de 0,67 [0,50-0,91] a ainsi été observé chez les hommes âgés de plus de 35 ans lors de leur première consultation pour infécondité [25].

Tous ces résultats assez contradictoires confirment la nécessité d'approfondir encore les effets de l'âge de l'homme sur les taux de succès de l'AMP.

Impact du retard à la procréation chez l'homme sur la ploïdie embryonnaire

Un effet de l'âge de l'homme sur l'augmentation des aneuploïdies embryonnaires a été décrit dès 1995 [26]. Cette étude, menée chez des donneurs de sperme de plus de 50 ans, mettait en évidence un risque d'aneuploïdie embryonnaire deux fois plus élevé que chez des donneurs de moins de 30 ans. Cet âge seuil de 50 ans a également été observé en 2015 par Ferreyra *et al.* [27], qui rapportent des taux d'aneuploïdies embryonnaires statistiquement plus importants si le père était âgé de plus de 50 ans (73,9 %, contre 59,1 % avant 39 ans). Selon Sharma *et al.*

[5], les données de la littérature semblent concorder quant au risque de syndrome de Down (trisomie 21) : ce risque serait ainsi multiplié par 1,7 lorsque l'homme est âgé de plus de 40 ans [28] et même, selon certains auteurs, par 3 au-delà de 50 ans [29]. Ramasamy *et al.* [28] suggèrent également une augmentation modérée du risque de syndrome de Klinefelter lorsque le père est âgé de plus de 50 ans (tableau 2). Concernant les autres aneuploïdies, les données sont plutôt contradictoires [5, 28].

Impact du retard à la procréation chez l'homme sur la santé physique et mentale des enfants à naître

L'âge du père peut avoir des effets sur la santé des enfants à naître, et notamment sur la survenue *de novo* de pathologies génétiques autosomiques dominantes. Ce processus est aujourd'hui clairement démontré, désigné par le terme de *paternal age effect (PAE) disorders* – i.e. désordres dus à l'âge du père. Selon Kong *et al.* [30], il existerait bien une augmentation du risque de survenue *de novo* de pathologies autosomiques dominantes par un phénomène de néomutations (ou mutations *de novo*) germinales. Cette équipe suggère ainsi, à travers une étude génomique complexe menée chez des familles islandaises, que l'âge paternel tardif pourrait constituer pour les enfants un facteur de risque d'autisme, voire de schizophrénie ; cela avait déjà été rapporté dans d'autres études [31]. Il a été récemment montré que les mutations

Tableau 2. Pathologies associées à l'âge paternel (d'après [27]).

Seuil d'âge paternel	Pathologies associées à l'âge paternel	Risque relatif	Risque dans la population générale	Risque ajusté
À partir de 40 ans	Tumeurs du système nerveux central de l'enfant	1,69	1/36 000	1/21 302
	Cancer du sein	1,6	1/8,5	1/5,3
	Syndrome de Down (trisomie 21)	1,37	1/1 200	1/876
	Épilepsie	1,3	1/100	1/77
	Leucémie de l'enfant	1,14	1/25 000	1/21 930
À partir de 45 ans	Rétinoblastome	3	1/15 000 à 1/20 000	1/5 000 à 1/6 667
	Syndrome d'Apert	9,5	1/50 000	1/5 263
	Syndrome de Crouzon	8	1/50 000	1/6 250
À partir de 50 ans	Achondroplasie	7,8	1/15 000	1/1 923
	Syndrome de Pfeiffer	6	1/100 000	1/16 666
	Neurofibromatose de type 1	3,7	1/3 000 à 1/4 000	1/810 à 1/1 080
	Syndrome de Klinefelter	1,6	1/500 hommes	1/312 hommes

somatiques qui modifient la prolifération des spermatozoïdes par dysrégulation de la voie de transduction impliquant le proto-oncogène RAS pourraient conduire à l'expansion au sein du parenchyme testiculaire des lignées clonales néomutées [32]. Ainsi, ce phénomène impliquerait la survenue de néomutations dans les gènes impliqués dans la schizophrénie et/ou l'autisme même si d'autres facteurs affectifs, éducationnels et environnementaux propres aux paternités tardives sont probablement aussi impliqués dans la survenue de ces pathologies multifactorielles très complexes.

D'autres maladies autosomiques dominantes, comme l'achondroplasie ou le syndrome d'Apert, sont clairement identifiées aujourd'hui comme étant des *PAE disorders*, et donc susceptibles d'être plus fréquemment observées dans la descendance des hommes vieillissants [5]. Ramasamy *et al.* [28] ont récemment publié une synthèse très complète sur le sujet de la santé des enfants en cas de paternité tardive, en termes de malformations et de maladies génétiques (impliquant des anomalies chromosomiques ou géniques) : les données sont sans équivoques et concluent à une augmentation significative, à partir de 50 ans, du risque de syndrome de Klinefelter, d'Apert, de Pfeiffer et de Crouzon, d'achondroplasie et de neurofibromatose de type 1. Le risque est également significativement plus élevé à partir de 40 ans pour l'épilepsie, la trisomie 21, le cancer du sein, les leucémies de l'enfant et les tumeurs du système nerveux central de l'enfant. Le risque de rétinoblastome augmente significativement quand l'âge du père est supérieur à 45 ans. Le risque relatif semble plus important lorsqu'il s'agit de pathologies autosomiques dominantes (phénomène de néomutations) (tableau 2). Ainsi les risques relatifs d'un certain nombre de pathologies sont-ils particulièrement augmentés (tableau 2) ; il importe toutefois de rappeler que ces pathologies sont très peu fréquentes dans la population générale (rétinoblastome, syndrome d'Apert, de Pfeiffer, etc.). Aussi, s'il semble effectivement nécessaire d'informer nos patients en demande d'AMP de ce risque relatif augmenté avec l'âge du père, il l'est également de souligner que le risque de base est très faible pour un certain nombre des pathologies concernées. Ces données incitent en outre les auteurs à discuter l'intérêt d'une autoconservation préventive des hommes à un « jeune âge » (idéalement avant 40 ans), en vue d'un éventuel recours à l'AMP sur paillettes autoconservées si un projet parental est envisagé à partir de 40-45 ans.

Plusieurs études suggèrent une association entre autisme, schizophrénie ou troubles bipolaires chez l'enfant (ou l'adolescent) et l'âge du père [5, 33]. Le risque d'autisme serait ainsi multiplié par 6 si le père est âgé de plus de 50 ans (comparé aux pères de moins de 29 ans) et celui de trouble bipolaire par 25 pour un père de plus de 45 ans (comparé à un père de 20-24 ans) [5]. Diverses explications peuvent être avancées. Bien

entendu, l'augmentation de la fréquence de mutations *de novo* avec l'âge du père peut avoir des effets ; pour autant, l'épigénétique et, bien entendu, l'environnement et les interactions père-enfant sont également à examiner. En ce qui concerne l'épigénétique, des auteurs ont démontré que certaines régions du génome pouvaient être hypo- ou hyperméthylées chez les hommes âgés. Les régions du génome dont le degré de méthylation est ainsi altéré chez l'homme âgé seraient plus fréquemment localisées au niveau des promoteurs de gènes connus comme potentiellement impliqués, par exemple, dans la schizophrénie ou l'autisme [34].

Par ailleurs, si les pathologies psychiatriques impliquent nécessairement un aspect génétique, elles sont aussi et surtout déterminées par l'environnement ; aussi est-il légitime de se demander si le fait de venir au monde alors que son père est déjà âgé de 60 ans ne pourrait pas avoir un impact sur la santé mentale de l'enfant, devenu adolescent puis adulte. . .

En effet, sur le plan sociétal, ces paternités tardives peuvent bouleverser certaines étapes de la construction psychique de l'enfant et, surtout, de l'adolescent. Un père « vieillissant », contre lequel l'adolescent « n'ose pas » s'opposer, l'absence – probable – des grands-parents et un père « absent » dans les activités éducatives sont autant d'éléments qui peuvent potentiellement perturber le développement psychosocial d'un individu. Le tableau est cependant loin d'être systématiquement dramatique !

La fertilité des hommes de plus de 50 ans – même si elle décline dans le temps – n'est pas nulle et des grossesses spontanées (parfois même particulièrement médiatisées) sont tout de même relativement fréquentes.

En pratique, il n'existe pas, dans la loi française, d'« âge limite masculin » pour la prise en charge en AMP, même si en pratique la majorité des centres d'AMP sont réticents à prendre en charge les hommes de plus de 60 ans. La définition de cette limite d'âge semble *a priori* fondée sur des considérations à la fois sociétales et médicales (baisse modérée des taux de succès des techniques, risques pour la santé des enfants. . .). Néanmoins, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), dans ses « recommandations pour la pratique clinique de 2010 consacrées à la prise en charge de l'infertilité du couple », propose de discuter au cas par cas les demandes de recours aux techniques d'AMP lorsque l'homme est âgé de 60 ans ou plus (accord professionnel) [35]. Le conseil d'orientation de l'Agence de biomédecine, en France, à l'issue de sa session du 8 juin 2017 consacrée à l'« âge de procréer », a émis un avis favorable pour établir une limite d'âge masculin pour le recours à l'AMP (intraconjugale ou par don de spermatozoïdes) : le seuil retenu était là encore fixé à 60 ans [1].

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Agence de Biomédecine – avis du conseil d’orientation – séance du 8 juin 2017 : l’âge de procréer.
2. Boitrelle F, Plouvier P, Dumont A, *et al.* Effects of father’s age on fertility, results of ART and health of children. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017 ; 45(1) : 28-31.
3. Belaisch-Allart J, Ouazana M, Bailly M, *et al.* Male age in assisted reproductive technologies: is there a limit? *Gynecol Obstet Fertil* 2016 ; 44(12) : 712-5.
4. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010 ; 16(1) : 65-79.
5. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, *et al.* Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015 ; 13 : 35.
6. Zitzmann M. Effects of age on male fertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27(4) : 617-28.
7. Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, *et al.* Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014 ; 16(1) : 31-8.
8. 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* 2015 ; 19 : 22-33.
9. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ. Sperm output of older men. *Hum Reprod* 2004 ; 19(8) : 1811-5.
10. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP, *et al.* Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril* 2013 ; 100(4) : 952-8.
11. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age: are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 ; 53(2) : S47-55.
12. De La Rochebrochard E. Stérilité, fertilité : la part des hommes. *Populations et sociétés* 2001 ; 371 : 1-4.
13. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002 ; 17(6) : 1649-56.
14. Belloc S, Hazout A, Zini A, *et al.* How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* 2014 ; 78(1) : 22-9.
15. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, *et al.* Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006 ; 85(5) : 1420-4.
16. Wu Y, Kang X, Zheng H, Liu H, Liu J, *et al.* Effect of paternal age on reproductive outcomes of in vitro fertilization. *PLoS One* 2015 ; 10(9) : e0135734.
17. Ferreira RC, Braga DP, Bonetti TC, *et al.* Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. *Fertil Steril* 2010 ; 93(6) : 1870-4.
18. Wu Y, Kang X, Zheng H, Liu H, Huang Q, Liu J, *et al.* Effect of paternal age on reproductive outcomes of intracytoplasmic sperm injection. *PLoS One* 2016 ; 11(2) : e0149867.
19. Cissen M, Meijerink AM, D’Hauwers KW, *et al.* Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2016 ; 31(9) : 1934-41.
20. Meijerink AM, Cissen M, Mochtar MH, *et al.* Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. *Hum Reprod* 2016 ; 31(9) : 1942-51.
21. Meijerink AM, Ramos L, Fleischer K, *et al.* Influence of paternal age on ongoing pregnancy rate at eight weeks’ gestation in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2016 ; 32(1) : 96-103.
22. Xu T, Peng L, Lin X, Li J, Xu W. Predictors for successful sperm retrieval of salvage microdissection testicular sperm extraction (TESE) following failed TESE in nonobstructive azoospermia patients. *Andrologia* 2017 ; 49(4).
23. Ramasamy R, Trivedi NN, Reifsnnyder JE, *et al.* Age does not adversely affect sperm retrieval in men undergoing microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2014 ; 101(3) : 653-5.
24. Elhanbly S, El-Saied MA, Fawzy M, *et al.* Relationship of paternal age with outcome of percutaneous epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection, in cases of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 2015 ; 104(3) : 602-6.
25. Walschaerts M, Bujan L, Isus F, *et al.* Cumulative parenthood rates in 1735 couples: impact of male factor infertility. *Hum Reprod* 2012 ; 27(4) : 1184-90.
26. Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, *et al.* Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4(12) : 2227-32.
27. García-Ferreya J, Luna D, Villegas L, *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.
28. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril* 2015 ; 103(6) : 1402-6.
29. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005 ; 20(11) : 3173-7.
30. Kong A, Frigge ML, Masson G, *et al.* Rate of *de novo* mutations and the importance of father’s age to disease risk. *Nature* 2012 ; 488(7412) : 471-5.
31. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Âge paternel élevé et risque de Schizophrénie. *Encephale* 2011 ; 37(3) : 199-206.
32. Gorieli A, McGrath JJ, Hultman CM, Wilkie AO, Malaspina D. “Selfish spermatogonial selection”: a novel mechanism for the association between advanced paternal age and neurodevelopmental disorders. *Am J Psychiatry* 2013 ; 170(6) : 599-608.
33. Malaspina D, Gilman C, Kranz TM. Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 2015 ; 103(6) : 1392-6.
34. Jenkins TG, Aston KI, Pflueger C, Cairns BR, Carrell DT. Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. *PLoS Genet* 2014 ; 10(7) : e1004458.
35. CNGOF. Recommandations pour la pratique Clinique : prise en charge du couple infertile. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010 ; 39(8 Suppl 2) : S1-118.