

III. ANDROGÈNES ET SYSTÈME REPRODUCTEUR MASCULIN

Androgènes, vieillissement masculin et fertilité

L. WAGNER,

Service d'urologie-andrologie, CHU de Nîmes

L'homme, après avoir franchi la vive étape de sa course, engendrera pour la Cité, jusqu'à 55 ans ; c'est en effet le temps de la plus grande vigueur de corps et d'esprit.

Platon, La République

L'évolution socio-économique des pays développés augmente l'espérance de vie et amène des hommes plus âgés à souhaiter procréer. Une enquête épidémiologique réalisée aux USA (1980 - 95) fait état d'une augmentation du taux de naissance de 16% chez les pères de plus de 35 ans [77]. Ce phénomène sociologique nouveau doit être pris en compte.

Le testicule humain exerce une fonction endocrine (sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig) et une fonction exocrine (spermatogenèse dans les tubes séminifères constitués par la juxtaposition des cellules de Sertoli). La spermatogenèse se définit par la formation de spermatozoïdes à partir de la cellule souche ou spermatogonie. Ce cycle est de 74 jours chez l'homme. Les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant au cours de leur transit dans l'épididyme. La spermatogenèse, bien que dépendante de la FSH, peut se dérouler en totalité sous l'action unique des androgènes.

Dans l'espèce humaine, la probabilité pour un couple de concevoir au cours d'un cycle menstruel féminin est d'environ 25%. Cette fertilité est maximale dans les jours précédant l'ovulation. Elle est corrélée à la fréquence des rapports sexuels et au facteur temps, un couple n'étant considéré comme hypofertile qu'après au moins 2 ans de rapports sexuels réguliers. L'infertilité de l'homme est corrélée à plusieurs paramètres spermatiques (volume de l'éjaculat, nombre, mobilité et morphologie des spermatozoïdes). Le spermogramme n'est cependant qu'un indicateur de la fertilité masculine. Une évaluation plus objective de cette dernière nécessite des résultats en terme de grossesses et d'enfants issus de ces conceptions. Elle fait intervenir l'analyse du pouvoir fécondant des spermatozoïdes.

L'homme vieillissant est confronté à une diminution progressive de sa fonction testiculaire exocrine (spermatogenèse) et endocrine (déficit androgénique) ayant pour conséquence une baisse de sa fertilité. Mais de multiples causes environnementales, psychosociales ou socio-économiques, bien souvent intriquées, peuvent aussi altérer la fertilité de l'homme âgé : la dimi-

nution de l'activité sexuelle, la plus grande fréquence des dysfonctions érectiles, la diminution de fécondité de la partenaire. Le stress, les états dépressifs, les prises médicamenteuses fréquentes dans la population âgée, les maladies chroniques (obésité, diabète) influencent négativement la sexualité [60]. Indépendamment de ces facteurs, il semble que la fertilité masculine diminue progressivement avec le vieillissement [39, 47, 54] et qu'un âge avancé des pères élèverait les risques génétiques pour l'enfant [4].

I. MODIFICATIONS HORMONALES LIÉES À L'ÂGE (TABLEAU 1)

Le vieillissement masculin est marqué par des altérations de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire. Indépendamment de phénomènes pathologiques, on observe une diminution très progressive de la testostérone plasmatique. Si cette baisse est principalement due à une atteinte testiculaire périphérique, il existe aussi un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope comme le prouvent la diminution de la réponse à l'hCG et la diminution de la sécrétion pulsatile de LH [75, 76].

Tableau 1 : Modifications testiculaires endocrines et exocrines liées au vieillissement

Testostérone biodisponible	↓
Oestradiol biodisponible	↓
FSH	↑
Inhibine	↓
Fibrose tissulaire	↑
Vascularisation testiculaire	↓
Nombre de cellules de Leydig	↓
Nombre de cellules de Sertoli	↓
Spermatogenèse	↓

1- Testostérone et LH

La production de testostérone par les cellules de Leydig diminue en relation avec une réduction de leur nombre mais aussi en raison d'altérations fonctionnelles cellulaires dont témoignent les études histo-morphologiques [55, 58, 66].

La baisse de la production de testostérone a probablement un effet direct sur la fertilité. En effet, un taux élevé de testostérone intra-testiculaire est nécessaire au maintien de la spermatogenèse. Ce taux, chez l'homme et les mammifères, est en moyenne 100 fois supérieur à la testostérone plasmatique. La testostérone régule la spermatogenèse par une action directe sur la cellule de Sertoli [19, 22, 45, 62, 65]. Un taux élevé de testostérone intra-testiculaire suffit à maintenir une spermatogenèse complète indépendamment de la présence d'une stimulation par les gonadotrophines hypophysaires. Des spermatozoïdes matures ont été trouvés dans le parenchyme testiculaire d'un enfant de 6 ans présentant une tumeur testiculaire sécrétant des androgènes alors que la biopsie testiculaire contro-latérale ne retrouvait pas de cellule germinale mature [65].

2- Oestradiol

La moitié de l'oestradiol circulant provient directement de la sécrétion par le testicule, l'autre moitié étant le produit de l'aromatase de la testostérone dans les tissus périphériques. Lors du vieillissement, les taux d'oestradiol restent inchangés ou diminuent seulement légèrement [8, 9, 20, 28, 37, 40, 42, 43, 61, 74]. Toutefois, en raison de l'élévation simultanée de la SHBG, l'oestradiol biodisponible s'abaisse. Le taux d'oestradiol biodisponible ne semble pas corrélé à la fertilité masculine [23, 40, 67, 74].

3- FSH et inhibine plasmatiques

Avec l'âge, on observe une augmentation de la FSH et une diminution de l'Inhibine plasmatiques [15, 18, 44, 70, 71, 78, 80]. L'Inhibine B est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli sous l'influence de la FSH. Elle exerce un effet de rétrocontrôle sur la sécrétion de FSH. Le déclin de la sécrétion de l'inhibine est au moins aussi précoce que celui de la testostérone [31]. Les dosages spécifiques montrent que les taux d'Inhibine B des hommes de plus de 60 ans sont la moitié de ceux des hommes jeunes. L'augmentation de la concentration plasmatique de FSH et la diminution de la concentration circulante d'inhibine B chez les sujets âgés sont en faveur d'une altération de la fonction des cellules de Sertoli, avec libération du rétrocontrôle sur la sécrétion de FSH [30]. L'action de la FSH sur la spermatogenèse est controversée. Les biopsies testiculaires réalisées chez des hommes hypophysectomisés révèlent plusieurs types de lésions : atrophie des cellules de Leydig, hyalinisation péri-tubulaire, disparition des cellules germinales matures avec arrêt de maturation aux stades spermatogonies ou spermatocytes [46]. Par contre certains patients présentant un déficit en récepteurs à la FSH gardent une fertilité tout en présentant des altérations des paramètres spermatiques [69]. De même, certains patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope avec absence de FSH conservent une fertilité [11]. Bien que la FSH ne soit pas indispensable à l'initiation de la spermatogenèse chez ces patients, la normalisation de la production de sperma-

tozoïdes nécessite un traitement substitutif par FSH. Au total le maintien d'une spermatogenèse normale implique la combinaison FSH et testostérone [62].

4- Androgénothérapie et reproduction humaine

L'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) par bolus intraveineux provoque une augmentation de la concentration de testostérone plasmatique accompagnée d'une augmentation du taux sanguin d'inhibine. L'injection intraveineuse d'un bolus de FSH pure ne semble pas influencer la testostérone plasmatique, mais induit une augmentation importante de la concentration d'Inhibine. La FSH semble donc stimuler la production d'inhibine par le biais des cellules de Sertoli sans pour autant interférer avec la sécrétion des androgènes. L'administration par voie orale de tamoxifène, un anti-oestrogène spécifique dépourvu d'action oestrogénique intrinsèque, augmente la concentration de testostérone sans modifier la LH. Elle induit d'autre part une augmentation modérée de la FSH sans augmenter le taux d'inhibine. Ce traitement a été proposé chez les patients présentant une infertilité masculine idiopathique sans augmentation du taux de FSH.

L'apport supra-physiologique de testostérone supprime la sécrétion des gonadotrophines et induit par voie de conséquence une altération de la spermatogenèse, parfois profonde et pas toujours réversible, responsable d'une dégradation de la fertilité du patient [13].

II- MODIFICATIONS HISTO-MORPHOLOGIQUES LIEES A L'AGE (TABLEAU 1)

Les altérations des tubes séminifères avec le vieillissement sont confirmées par les observations morphologiques qui retrouvent une réduction et une altération des cellules de Sertoli, s'accompagnant d'un épaississement de leur membrane basale et d'une diminution de la production de spermatozoïdes jugée sur l'histologie de la lignée germinale [35, 38, 51-53]. L'altération des tubes séminifères n'est toutefois que partielle avec de grandes variations interindividuelles. Ces données sont confirmées et quantifiées dans l'étude de Bicchieray [10] effectuée sur des sujets décédés âgés de 53 à 102 ans. L'étude retrouve chez certains individus de très sévères altérations de la spermatogenèse dès 65 ans et chez d'autres une spermatogenèse conservée jusqu'à l'âge de 95 ans. Dix neuf parmi les 39 hommes âgés de plus de 60 ans avaient une spermatogenèse complète et des spermatozoïdes présents dans certains tubes.

Le vieillissement s'accompagne également d'une hypotrophie testiculaire. Il existe une réduction fibreuse de l'épaisseur de l'albuginée associée à l'accumulation de plusieurs couches sous-jacentes de tissu conjonctif. Le résultat est une augmentation de 30% de l'épaisseur des enveloppes testiculaires et une réduction relative du volume du parenchyme [34].

Parmi les mécanismes physiopathologiques pouvant concourir à l'insuffisance testiculaire du sujet âgé, le rôle de la diminution de la vascularisation intra-testiculaire a été souligné : sclérose artériolaire, diminution progressive de la densité des capillaires entourant les tubes séminifères [6, 55, 58, 66, 68]. La diminution de facteurs de croissance, comme l'IGF-I [14] dont l'inter-

vention dans les fonctions testiculaires a été établie [57], peut aussi contribuer à l'altération fonctionnelle testiculaire.

L'âge en lui-même, indépendamment de tout facteur d'environnement, apparaît ainsi responsable d'une altération testiculaire que le système de contrôle hypothalamo-hypophysaire ne parvient plus tout à fait à compenser. Un facteur génétique intervient en outre certainement puisque la variabilité de la testostéronémie apparaît moindre dans une même fratrie que dans la population générale [50]. Enfin, le rôle de l'état de santé général comme facteur d'altération de la fonction testiculaire a été confirmé par les études comparant des hommes âgés en bonne santé et des patients d'âge comparable atteints de pathologies diverses [79].

III- MODIFICATIONS DES PARAMETRES SPERMATIQUES AVEC L'AGE

Une méta-analyse regroupant plus de 20 études publiées entre 1980 et 1999 permet de mieux connaître ces modifications [41].

1- Volume spermatique (Tableau 2)

Onze études sur 16 retrouvent une diminution du volume spermatique avec l'âge. Parmi les 5 études ayant pris en compte le délai d'abstinence, 4 confirment ces données. Le volume diminue notablement après 50 ans [2, 24, 26, 63]. Une seule étude ne retrouve pas de relation entre l'âge et le volume spermatique [59].

2- Concentration spermatique (Tableau 3)

Les résultats sont très partagés : 5 études retrouvent une diminution de la concentration spermatique avec l'âge, 8 autres une augmentation et 6 une absence de modifications. Comme pour le volume spermatique, seulement cinq études ont pris en compte le délai d'abstinence et concluent à l'absence de variation de la concentration avec l'âge [2, 3, 24, 56, 59].

3- Mobilité spermatique (Tableau 3)

Treize études sur 19 retrouvent une diminution de la mobilité spermatique avec l'âge. Là encore, seulement cinq études ont pris en compte le délai d'abstinence et retrouvent toutes une diminution de la mobilité variant de 3% à 37% entre 30 et 50 ans [3, 24, 33, 56, 59]. L'étude d'Auger [3], exemplaire par la méthodologie, chiffre la diminution de mobilité à 0,6 % par an (12% entre 30 et 50 ans).

4- Tératospermie (Tableau 3)

Neuf études sur 14 retrouvent une augmentation de la tératospermie avec l'âge. On peut regretter qu'il n'y ait pas plus d'informations sur le type d'anomalies rencontrées. L'augmentation du pourcentage de formes anormales varie de 4% à 22% entre 30 et 50 ans [2, 3, 56, 59]. Auger [3] chiffre l'augmentation à 0,9% par an (18% entre 30 et 50 ans).

IV- EVOLUTION DE LA FERTILITE ET DU POUVOIR FECONDANT DU SPERME AVEC L'AGE

Le spermogramme n'est qu'un indicateur de la fertilité masculine. Une évaluation plus objective nécessite des résultats en termes de grossesse et d'enfants issus de ces conceptions. La difficulté d'interprétation réside dans les biais méthodologiques induits par la fréquence des rapports sexuels et l'âge de la conjointe. Les études de fertilité en fonction de l'âge de l'homme se heurtent en effet à la forte corrélation entre l'âge des deux conjoints. Quelques publications rapportent toutefois une diminution de la fertilité masculine avec l'âge. Deux études mettent en évidence une diminution du taux de grossesse de 23% [32] et 38% [12] à âge féminin constant lorsque l'âge paternel passe de 30 à 50 ans [6, 32]. Une autre étude retrouve une augmentation de 60% du délai nécessaire pour concevoir quand l'âge du père passe de 30 à 50 ans, indépendamment de l'âge maternel [49]. Enfin, d'autres font état d'une diminution des chances de conception et d'une augmentation du risque de fausse couche spontanée lorsque l'âge paternel dépasse 40 ans [17, 21]. Une étude épidémiologique réalisée sur la population Irlandaise de 1911, c'est-à-dire sans contraception organisée et avec un écart d'âge homme-femme fréquemment important, met en évidence une diminution de la probabilité annuelle de naissance avec l'augmentation de l'âge paternel [1] (Figure 1).

V- IMPACT DE L'AGE PATERNEL SUR LA FECONDANCE DU SPERME EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP)

Ce sujet devient particulièrement important quand on sait que parmi les couples pris en charge en AMP, un homme sur quatre a plus de 40 ans alors que pour les femmes cette proportion est de une sur dix [16].

1- Les inséminations intra-utérines (IIU)

Certaines études mettent en évidence une baisse du taux de réussite des IIU avec sperme de conjoint chez les hommes de plus de 35 ans [49]. D'autre part, une étude sur 11535 grossesses obtenues par insémination avec sperme de donneur (IAD) retrouve une augmentation du risque de trisomie 21 chez les enfants issus de donneurs âgés de plus de 38 ans [72].

2- La fécondation in vitro (FIV) et l'ICSI

Lorsque l'âge paternel s'élève, les indications d'ICSI augmentent au détriment de la FIV. Ceci est probablement lié aux altérations des paramètres spermatiques avec le vieillissement masculin (Tableau 4). Si l'âge paternel ne semble pas modifier les taux de succès en ICSI, il n'en est pas de même pour ceux de la FIV comme le montre l'analyse des résultats de FIVNAT entre 1995 et 1999 (Tableau 5). Pendant cette période, 131 577 tentatives de fécondations in vitro ont été réalisées chez des femmes âgées en moyenne de 33,57 ans contre 35,83 ans pour leur partenaire. Parmi les couples dont la femme est âgée de 30 à 34 ans,

Tableau 2 : Evolution du volume spermatique avec l'âge. (NS = différence non significative)

Référence	Population	Age moyen	Evolution du volume spermatique / âge	Statistiques
Fisch [24]	Sperme/donneur n=1283	34,3	↓ 0,15%/an	p<001
Andolz [2]	Infertiles n= 20411	31,9	↓ 0,5%/an	p<0,01
Spandorfer [63]	AMP n= 821	I. <39 II. 40-49 III. >50	I. 2,7 II. 2,5 III. 2,1	(baisse) p<0,5 NS
Gallardo [26]	AMP n=345	I.<30 II. 31-40 III. 41-50 IV. 51-64	I. 3,1 II. 2,5 III. 2,3 IV. 2,2	(baisse) NS
Schwartz [59]	Sperme/donneur N=809	I. 21-25 II. 26-30 III. 31-35 IV. 36-40 V. 41-45 VI. 46-50	I. 3,2 II. 3,7 III. 3,6 IV. 3,6 V. 3,6 VI. 3,1	(stable) NS

Tableau 3 : Evolution des paramètres spermatiques avec l'âge. (NS = différence non significative)

	Population	Age	Concentration (millions/ml)	Mobilité %	% Formes Normales
Fisch [24]	Sperme/donneur n=1283	34,3	↑ 0,03% / an (NS)	↓ 0,17% / an P<0,01	
Rolf [56])	Infertiles n=78	I. < 30 II. >50	44 56 (NS)	41 26 p<0,5 NS	↓ (NS)
Andolz [2]	Infertiles n=20411	31,9	↑ 0,7% / an p<0,04		↓ 0,2% / an p<0,01
Schwartz [59]	Sperme/donneur n=809	I. 21-25 II. 26-30 III. 31-35 IV. 36-40 V. 41-45 VI. 46-50	I. 77 II. 92 III. 95 IV. 90 V. 94 VI. 81 (NS)	I. 70,2 II. 71,9 III. 70,5 IV. 69,1 V. 70,8 VI. 64,8 (p<0,2) NS	↓ p<0,01
Auger [3]	Sperme/donneur n=1351	19-59	↓ 3,3% / an p<0,01	↓ 0,6% / an p<0,01	↓ 0,9% / an p<0,01
Henkel [33]	Sperme/donneur n= 90	22-57		↓ p<0,01	

Tableau 4 : Technique d'AMP utilisées chez les femmes de 30 à 34 ans en fonction de l'âge paternel (%), FIVNAT 1995-1999 (n=49661).

Age paternel Technique	<30 ans n= 3969	30-34 ans n=23608	35-39 ans n=15722	40-44 ans n= 4222	> 40 ans n=2140
FIV classique	64,85	58,63	56,34	53,79	51,12
ICSI	33,33	37,91	39,12	41,00	45,28
Sperme donneur	1,81	3,46	4,55	5,21	3,60

Tableau 5 : Age paternel et taux de succès (%) en FIV lorsque la femme est âgée de 30-34 ans, FIVNAT 1995-1999.

Age paternel (années)	Nombre de tentatives	Taux de fécondation	Taux de Grossesses / ponction	Taux de Grossesses / transfert	Taux de fausses couches	Taux de grossesses à terme
	n=28638	n=28013	n=28379	n=28420	n=2539	
<30	2574	52,46	23,73	28,45	15,31	19,01
30-34	13842	50,85	25,11	30,22	14,29	20,39
35-39	8857	49,99	23,16	28,32	15,50	18,47
40-44	2271	50,61	22,38	27,32	18,13	17,97
>45	1094	48,44	22,41	27,88	21,25	15,44
<i>p</i>		0,0019	0,0017	0,0119	0,3490	

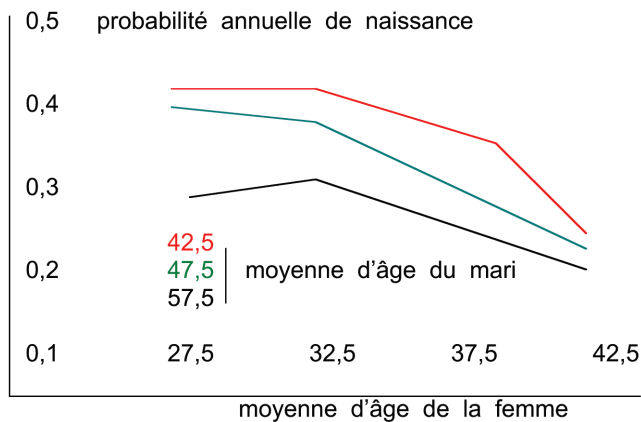


Figure 1 : Probabilité annuelle de naissance dans un couple, en fonction des âges respectifs du père et de la mère (population irlandaise de 1911) D'après ANDERSON [1]

l'indication d'ICSI augmente de façon linéaire en fonction de l'âge paternel. Les effets de l'âge paternel sur le taux de succès en FIV classique et en ICSI sont présentés dans le tableau 5. En FIV classique, nous observons une baisse significative du taux de fécondation, du taux de grossesse et une augmentation du nombre de fausses couches au premier trimestre quand l'âge paternel s'élève. Finalement, le taux de grossesses à terme passe de 20,39% pour le sous groupe des pères âgés de 30-34 ans, à 15,44% lorsqu'ils ont plus de 45 ans [16].

Une étude publiée en 1997 semblait pourtant retrouver des résultats opposés avec un taux de réussite en FIV indépendant de l'âge paternel [29]. En fait les auteurs avaient sélectionné un sous-groupe non représentatif. Il s'agissait dans la très grande majorité des cas de FIV d'indication féminine tubaire et les hommes avaient un spermogramme dans les limites de la normale. On peut donc en déduire que la dégradation de la fertilité masculine n'est pas un phénomène obligatoire et que certains patients conservent pendant très longtemps une fertilité normale.

Une autre étude comparant le taux de grossesse en fonction de l'âge du père et de la mère confirme ces données [56]. Le taux de grossesse en FIV quand les deux parents sont jeunes est d'environ 60% (28 couples). Ce taux chute à 30% si l'âge maternel est plus élevé (30 couples) et à 23% si les pères sont également plus âgés.

VI- IMPACT DE L'AGE PATERNEL SUR LES RISQUES GENETIQUES

1- Risque d'anomalies chromosomiques

Les relations entre les anomalies de nombre des chromosomes et le vieillissement paternel sont discutées. L'incidence des trisomies 21 serait accrue quand le père a plus de 55 ans [73]. Un pourcentage important des syndromes de Klinefelter serait lié au vieillissement masculin [32].

Les relations entre les anomalies de structure des chromosomes et le vieillissement paternel sont par contre bien établies. L'étude du sperme d'hommes âgés de plus de 44 ans retrouve 13% de spermatozoïdes présentant de telles anomalies [48]. Pour d'autres auteurs, le vieillissement paternel s'accompagne d'une élévation du taux de translocations réciproques équilibrées chez le fœtus [36].

2- Risque de survenue de syndromes dominants ou récessifs

Le vieillissement paternel s'associe surtout à une augmentation de l'incidence de certaines mutations autosomiques dominantes (achondroplasie, syndrome de Marfan, polykystose rénale...). Bien que la fréquence de chacune de ces anomalies soit faible, leur nombre important (environ 25), fait qu'il y a une augmentation globale de 0,3 à 0,5 % du risque d'anomalies chez les enfants dont le père a plus de 40 ans au moment de la conception. Ce chiffre est équivalent au risque de trisomie 21 chez les femmes de 35 - 40 ans [25, 64]. Un âge paternel supérieur à 50 ans serait responsable, pour certains, d'une diminution de la longévité des filles de 4,4 années, faisant ainsi évoquer une fragilité du chromosome X paternel [27].

3- Risque de modifications fonctionnelles cérébrales

Chez le rat, le vieillissement paternel, quel que soit l'âge maternel, serait responsable d'une diminution progressive d'apprentissage de la progéniture [5]. Les études épidémiologiques réalisées chez les jeunes recrues du contingent (Nancy 1985, 1700 hommes ; Paris-Ile de France 1989-90, 11000 hommes) montrent aux tests psychométriques une diminution de la réussite liée au vieillissement des pères. La courbe de réussite aux tests a la forme d'une parabole dont le sommet correspond à la

trentaine paternelle, comme la courbe du spermogramme par rapport à l'âge [7].

En réaction à ces données, certains organismes comme la société américaine de fertilité recommandent que l'âge des donneurs de sperme ne dépasse pas 50 ans pour réduire le risque potentiel d'anomalies génétiques du conceptus.

VII. CONCLUSION

Le vieillissement masculin semble donc globalement responsable d'un déclin de la fertilité et d'un certain nombre de risques pour la descendance. Cependant, comme pour le déficit androgénique, la dégradation de la fertilité n'est pas un phénomène obligatoire et certains patients conservent pendant très longtemps une fertilité normale.

Lorsqu'on étudie la fertilité masculine en assistance médicale à la procréation, les effets de l'âge maternel sont tels qu'ils semblent « masquer » la question de l'âge paternel. A partir des registres de FIV en France, nous observons toutefois une baisse des taux de succès avec l'élévation de l'âge paternel. Si cet effet reste d'importance modérée, il pourrait avoir des implications importantes en termes de santé publique quant on sait qu'en reproduction médicalement assistée, un homme sur quatre a aujourd'hui plus de 40 ans.

L'effet de l'âge paternel sur les malformations congénitales n'est pas clairement établi. Cependant, différents travaux réalisés à partir des registres des naissances indiquent une augmentation exponentielle des risques d'anomalies congénitales, en particulier celles liées à des mutations autosomiques dominantes chez les enfants de pères âgés de plus de 40 ans. Ces données doivent cependant être confirmées par des études épidémiologiques prospectives dépourvues de biais méthodologiques.

REFERENCES

1. ANDERSON B.: Male age and infertility. Result from Ireland prior to 1911. *Pop Index*, 1975, 41, 561-566-567.
2. ANDOLZ P., BIELSA M.A., VILA J.: Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod*, 1999, 14, 731-735.
3. AUGER J., KUNSTMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P.: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 1995, 332, 281-285.
4. AUROUX M.: Age paternel et descendance. *Andrologie*, 2000, 10, 155-165.
5. AUROUX M.: Decrease of learning capacity in offspring with increasing paternal age in the rat. *Teratology*, 1983, 27, 141-148.
6. AUROUX M., NAWAR N.N., RIZKALLA N.: Testicular aging: vascularization and gametogenesis modifications in the Wistar rat. *Arch Androl*, 1985, 14, 115-121.
7. AUROUX M.R., MAYAUX M.J., GUIHARD-MOSCATO M.L., FROMANTIN M., BARTHE J., SCHWARTZ D.: Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum Reprod*, 1989, 4, 794-797.
8. BAKER H.W., HUDSON B.: Changes in the pituitary-testicular axis with age. *Monogr Endocrinol*, 1983, 25, 71-83.
9. BELANGER A., CANDAS B., DUPONT A., AL. E.: Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79, 1086-1090.
10. BICCHIERAY L., BEN FTIMA I., ALBERT M., BERGERE M., CUSSENOT O., PARSEGHIAN N., DAKOUANE M., SELVA J.: Analyse morphométrique semi quantitative de l'histologie testiculaire au cours du vieillissement. *Andrologie*, 2003, 13, 288-297.
11. BREMNER W.J., MATSUMOTO A.M., SUSSMAN A.M., PAULSEN C.A.: Follicle-stimulating hormone and human spermatogenesis. *J Clin Invest*, 1981, 68, 1044-1052.

12. BRZECHFFA P.R., DANESHMAND S., BUYALOS R.P.: Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod*, 1998, 13, 2110-2114.
13. COMHAIRE F.H.: Androgénothérapie en reproduction humaine. *Andrologie*, 1993, 1, 58-60.
14. CORPAS E., HARMAN S.M., BLACKMAN M.R.: Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*, 1993, 14, 20-39.
15. DAVIDSON J.M., CHEN J.J., CRAPO L., GRAY G.D., GREENLEAF W.J., CATANIA J.A.: Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57, 71-77.
16. DE LA ROCHEBROCHARD E.: Age paternel et AMP. *Reprod Hum Horm*, 2002, 15, 22.
17. DE LA ROCHEBROCHARD E., THONNEAU P.: Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod*, 2002, 17, 1649-1656.
18. DESLYPERE J.P., VERMEULEN A.: Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59, 955-962.
19. DIZERGA G., SHERINS R.J.: Endocrine control of adult testicular function. In: *The testis*. Burger H.G., de Kretser D.M., eds., New York, Raven, 1981, 127.
20. DRAFTA D., SCHINDLER A.E., STROE E., NEACSU E.: Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1982, 17, 683-687.
21. DUNSON D.B., COLOMBO B., BAIRD D.D.: Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod*, 2002, 17, 1399-1403.
22. EWING L.L., DAVIS J.C., ZIRKIN B.R.: Regulation of testicular function: a spatial and temporal view. *Int Rev Physiol*, 1980, 22, 41-115.
23. FERRINI R.L., BARRETT-CONNOR E.: Sex hormones and age: a cross sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol*, 1998, 147, 750-754.
24. FISCH H., GOLUBOFF E.T., OLSON J.H., FELDSHUH J., BRODER S.J., BARAD D.H.: Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril*, 1996, 65, 1009-1014.
25. FRIEDMAN J.M.: Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet Gynecol*, 1981, 57, 745-749.
26. GALLARDO E., SIMON C., LEVY M., GUANES P.P., REMOHI J., PELLICER A.: Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril*, 1996, 66, 260-264.
27. GAVRILOV L.A., GAVRILOVA N.S., KROUTKO V.N., EVDOKUSHKINA G.N., SEMYONOVA V.G., GAVRILOVA A.L., LAPSHIN E.V., EVDOKUSHKINA N.N., KUSHNAREVA Y.E.: Mutation load and human longevity. *Mutat Res*, 1997, 377, 61-62.
28. GRAY A., FELDMAN H.A., MCKINLAY J.B., LONGCOPE C.: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, 1016-1025.
29. GUERIN J.F., DE MOUZON J.: Age de l'homme et fertilité. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25, 515-518.
30. HAIDL G., JUNG A., SCHILL W.B.: Ageing and sperm function. *Hum Reprod*, 1996, 11, 558-560.
31. HAJI M., TANAKA S., NISHI Y., AL. E.: Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in aging Japanese men. *Maturitas*, 1994, 18, 143-153.
32. HASSOLD T.J.: The origin of nondisjunction in humans. In: Ayme S., ed. *Epidémiologie de la trisomie 21. Les données récentes. 10e séminaire de diagnostic anténatal des malformations*. Paris (Necker), 1991.
33. HENKEL R., BITTNER J., WEBER R., HUTHER F., MISKA W.: Relevance of zinc in human sperm flagella and its relation to motility. *Fertil Steril*, 1999, 71, 1138-1143.
34. HERMANN M., UNTERGASSER G., RUMPOLD H., BERGER P.: Aging of the male reproductive system. *Exp Gerontol*, 2000, 35, 1267-1279.
35. HOLSTEIN A.F.: [Spermatogenesis in the aged—a borderland between normal and pathologic anatomy]. *Urologe A*, 1986, 25, 130-137.
36. HOOK E.B., SCHREINEMACHERS D.M., WILLEY A.M., CROSS P.K.: Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses diagnosed prenatally: frequency, parental-age associations, sex-ratio trends, and comparisons with rates of mutants. *Am J Hum Genet*, 1984, 36, 422-443.

37. ISHIMARU T., PAGES L., HORTON R.: Altered metabolism of androgens in elderly men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 45, 695-701.
38. JOHNSON L.: Spermatogenesis and aging in the human. *J Androl*, 1986, 7, 331-354.
39. JOHNSON L., PETTY C.S., NEAVES W.B.: Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *J Reprod Fertil*, 1984, 70, 211-218.
40. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, ATKINSON E.J., O'FALLON W.M., KLEE G.G., RIGGS B.L.: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 2266-2274.
41. KIDD S.A., ESKENAZI B., WYROBEK A.J.: Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*, 2001, 75, 237-248.
42. LABRIE F., BELANGER A., CUSAN L., GOMEZ J.L., CANDAS B.: Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 2396-2402.
43. LEIFKE E., GORENOI V., WICHERS C., VON ZUR MUHLEN A., VON BUREN E., BRABANT G.: Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53, 689-695.
44. LEWIS J.G., GHANADIAN R., CHISHOLM G.D.: Serum 5 α -dihydrotestosterone and testosterone changes with age in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1976, 82, 444-448.
45. LYON M.F., GLENISTER P.H., LAMOREUX M.L.: Normal spermatozoa from androgen-resistant germ cells of chimaeric mice and the role of androgen in spermatogenesis. *Nature*, 1975, 258, 620-622.
46. MANCINI R.E., LLORET A.P., GUTTELMAN A., GHIRLANDA J.: Effect of testosterone in the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients. *Gynecol Invest*, 1971, 2, 98-115.
47. MANIERI C., FORNENGO R., MOLINATTI G.M.: [Male fertility in the elderly]. *Arch Ital Urol Androl*, 1993, 65, 501-505.
48. MARTIN R.H., RADEMAKER A.W.: The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am J Hum Genet*, 1987, 41, 484-492.
49. MATHIEU C., ECOCHARD R., BIED V., LORNAGE J., CZYBA J.C.: Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod*, 1995, 10, 1090-1097.
50. MEIKLE A.W., STANISH W.M., TAYLOR N., EDWARDS C.Q., BISHOP C.T.: Familial effects on plasma sex-steroid content in man: testosterone, estradiol and Sex-hormone-binding globulin. *Metabolism*, 1982, 31, 6-9.
51. NISTAL M., CODESAL J., PANIAGUA R., SANTAMARIA L.: Decrease in the number of human Ap and Ad spermatogonia and in the Ap/ Ad ratio with advancing age. New data on the spermatogonial stem cell. *J Androl*, 1987, 8, 64-68.
52. PANIAGUA R., AMAT P., NISTAL M., MARTIN A.: Ultrastructural changes in Sertoli cells in ageing humans. *Int J Androl*, 1985, 8, 295-312.
53. PANIAGUA R., RODRIGUEZ M.C., NISTAL M., FRAILE B., AMAT P.: Changes in the lipid inclusion/Sertoli cell cytoplasm area ratio during the cycle of the human seminiferous epithelium. *J Reprod Fertil*, 1987, 80, 335-341.
54. PLAS E., BERGER P., HERMANN M., PFLUGER H.: Effects of aging on male fertility? *Exp Gerontol*, 2000, 35, 543-551.
55. REGADERA J., NISTAL M., PANIAGUA R.: Testis, epididymis, and spermatic cord in elderly men. Correlation of angiographic and histologic studies with systemic arteriosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*, 1985, 109, 663-667.
56. ROLF C., BEHRE H.M., NIESCHLAG E.: Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples. *Int J Androl*, 1996, 19, 135-142.
57. SAEZ J.M.: Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocr Rev*, 1994, 15, 574-626.
58. SASANO N., ICHIJO S.: Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J Exp Med*, 1969, 99, 269-280.
59. SCHWARTZ D., MAYAUX M.J., SPIRA A., AL. E.: Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril*, 1983, 39, 530-535.
60. SEYMOUR F., DUFFY C., KORNER A.: A case of authentic fertility in a man of 94. *J Am Med Assn*, 1935, 105, 1423-1424.
61. SIMON D., PREZIOSI P., BARRETT-CONNOR E., ROGER M., SAINT-PAUL M., NAHOUL K., PAPOZ L.: The influence of aging on plasma sex hormones in men: The Telecom Study. *Am J Epidemiol*, 1992, 135, 783-791.
62. SIMONI M., WEINBAUER G.F., GROMOLL J., NIESCHLAG E.: Role of FSH in male gonadal function. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1999, 60, 102-106.
63. SPANDORFER S.D., AVRECH O.M., COLOMBERO L.T., PALERMO G.D., ROSENWAKS Z.: Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1998, 13, 334-338.
64. STEINBERGER E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol Rev*, 1971, 51, 1-22.
65. STEINBERGER E., ROOT A., FICHER M., SMITH K.D.: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 37, 746-751.
66. SUORANTA H.: Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*, 1971, 352, 165-181.
67. SZULC P., MUNOZ F., CLAUSTRAT B., AL. E.: Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 192-199.
68. TAKIZAWA T., HATAKEYAMA S.: Age-associated changes in microvasculature of human adult testis. *Acta Pathol Jpn*, 1978, 28, 541-554.
69. TAPANAINEN J.S., AITTOMAKI K., MIN J., VASKIVUO T., HUHTANIEMI I.T.: Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet*, 1997, 15, 205-206.
70. TENOVER J.S., DAHL K.D., HSUEH A.J., LIM P., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J.: Serum bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone levels and the response to clomiphene in healthy young and elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64, 1103-1108.
71. TENOVER J.S., MATSUMOTO A.M., PLYMATE S.R., BREMNER W.J.: The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65, 1118-1126.
72. THEPOT F., MAYAUX M.J., CZYGLICK F., WACK T., SELVA J., JALBERT P.: Incidence of birth defects after artificial insemination with frozen donor spermatozoa: a collaborative study of the French CECOS Federation on 11,535 pregnancies. *Hum Reprod*, 1996, 11, 2319-2323.
73. THEPOT F., WACK T., SELVA J., CZYGLIK F., MAYAUX M.J.: Age paternel et issues de grossesses. *Expérience des CECOS. Contracept Fertil Sex*, 1993, 21, 388-390.
74. VAN DEN BELD A.W., DE JONG F.H., GROBBEE D.E., POLS H.A., LAMBERTS S.W.: Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 3276-3282.
75. VELDHUIS J., IRANMANESH A., MULLIGAN T., PINCUS S.M.: Disruption of the young-adult synchrony between luteinizing hormone release and oscillations in follicle-stimulating hormone, prolactin, and nocturnal penile tumescence (NPT) in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 3498-3505.
76. VELDHUIS J., ZWART A., MULLIGAN T., IRANMANESH A.: Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 529-535.
77. VENTURA S.J., MARTIN J.A., CURTIN S.C., MATHEWS T.J.: Report of final natality statistics, 1996. *Mon Vital Stat Rep*, 1998, 46, 1-99.
78. VERMEULEN A., DESLYPERE J.P., KAUFMAN J.M.: Influence of anti-opioids on luteinizing hormone pulsatility in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68, 68-72.
79. WARNER B.A., DUFAU M.L., SANTEN R.J.: Effects of aging and illness on the pituitary testicular axis in men: qualitative as well as quantitative changes in luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60, 263-268.
80. ZUMOFF B., STRAIN G.W., J. K., AL. E.: Age variation of the 24-hour mean plasma concentrations of androgens, estrogens, and gonadotropins in normal adult men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54, 534-538.