

Âge génésique avancé et fertilité

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité, analysée par le comité consultatif des médecins de famille et le comité de médecine fœto-maternelle, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Kimberly Liu, MD, Toronto (Ont.)

Allison Case, MD, Saskatoon (Sask.)

COMITÉ SUR L'ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET L'INFERTILITÉ

Anthony P. Cheung, MD (coprésident), Vancouver (C.-B.)

Sony Sierra, MD (coprésident), Toronto (Ont.)

Saleh AlAsiri, MD, Vancouver (C.-B.)

Belina Carranza-Mamane, MD, Sherbrooke (Québec)

Allison Case, MD, Saskatoon (Sask.)

Cathie Dwyer, inf. aut., Toronto (Ont.)

James Graham, MD, Calgary (Alb.)

Jon Havelock, MD, Burnaby (C.-B.)

Robert Hemmings, MD, Montréal (Québec)

Francis Lee, MD, Winnipeg (Man.)

Kimberly Liu, MD, Toronto (Ont.)

Ward Murdock, MD, Fredericton (N.-B.)

Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)

Tannys D.R. Vause, MD, Ottawa (Ont.)

Benjamin Chee-Man Wong, MD, Calgary (Alb.)

Tous les membres du comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Mots clés : Ovarian aging, advanced reproductive age, assisted reproductive technology

Résumé

Objectif : Améliorer la sensibilisation au déclin naturel lié à l'âge de la fertilité chez les femmes et les hommes, en ce qui a trait à la fertilité naturelle et aux technologies de procréation assistée (TPA); formuler des recommandations quant à la prise en charge; et analyser les explorations mises en œuvre dans le cadre de l'évaluation du vieillissement ovarien.

Options : La présente directive clinique analyse les options quant à l'évaluation de la réserve ovarienne et aux traitements contre l'infertilité faisant appel aux TPA chez les femmes d'âge génésique avancé qui présentent une infertilité.

Issues : Les issues mesurées sont le coefficient de prévision du dépistage de la réserve ovarienne et les taux de grossesse attribuables à la fertilité naturelle et à la fertilité assistée.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed ou MEDLINE, CINAHL et The Cochrane Library en juin 2010, au moyen de mots clés adéquats (« ovarian aging », « ovarian reserve », « advanced maternal age », « advanced paternal age », « ART »). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Aucune restriction n'a été imposée en matière de date ou de langue. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et ont été incorporées à la directive clinique jusqu'en décembre 2010.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. Les recommandations quant à la pratique ont été classées conformément à la méthode décrites dans ce rapport (Tableau).

Avantages, désavantages et coûts : Les fournisseurs de soins primaires et spécialisés (ainsi que les patientes) seront mieux renseignés au sujet du vieillissement ovarien et du déclin lié à l'âge de la fertilité naturelle, ainsi qu'au sujet des options en ce qui concerne les technologies de procréation assistée.

Recommandations

1. Les femmes dans leur vingtaine ou leur trentaine devraient être conseillées à propos du risque d'infertilité lié à l'âge, et ce, dans le cadre des discussions menées au sujet d'autres questions de santé génésique (comme la santé sexuelle ou la contraception) qui font partie des soins primaires gynécologiques de dépistage qui leurs sont offerts. Les femmes en âge de procréer devraient être

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁹⁵.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif⁹⁵.

- avisées du fait que la fertilité naturelle et le taux de réussite des technologies de procréation assistée (exception faite du recours à des ovules provenant de dons) sont considérablement moindres chez les femmes dans la fin trentaine et la quarantaine. (II-2A)
- En raison du déclin de la fertilité et de l'augmentation du délai avant la grossesse qui se manifestent après l'âge de 35 ans, les femmes de plus de 35 ans devraient être orientées vers des services d'examen de l'infertilité après six mois de tentatives d'obtenir une grossesse. (III-B)
 - Le dépistage de la réserve ovarienne peut être envisagé chez les femmes de 35 ans ou plus, ainsi que chez les femmes de moins de 35 ans qui présentent des facteurs de risque de baisse de la réserve ovarienne, tels que la présence d'un seul ovaire, le fait d'avoir déjà subi une chirurgie ovarienne, une faible à réaction à l'hormone folliculostimulante, une exposition préalable à la chimiothérapie ou au rayonnement, ou une infertilité inexplicée. (III-B)
 - Bien que le dépistage de la réserve ovarienne mené avant la mise en œuvre d'un traitement ayant recours aux technologies de procréation assistée puisse être utilisé aux fins du counseling, il ne dispose que d'un faible coefficient de prévision pour ce qui est de l'absence de grossesse et ne devrait être utilisé pour exclure les femmes du traitement que lorsque les taux sont considérablement anormaux. (II-2A)
 - Les taux de grossesse associés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée sont faibles chez les femmes de plus de 40 ans. Ces femmes devraient envisager d'avoir recours à la FIV lorsqu'elles ne parviennent pas à obtenir une grossesse à la suite d'un ou de deux cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée. (II-2B)
 - Le don d'ovocytes constitue le seul traitement efficace contre le vieillissement ovarien. Les femmes qui présentent une réserve ovarienne appauvrie devraient se voir offrir l'option d'avoir recours au don d'ovocytes, puisque les taux de grossesse associés à ce traitement sont considérablement plus élevés que ceux qui sont associés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée ou à la fécondation *in vitro* faisant appel aux propres ovules de la patiente. (II-2B)
 - Les femmes devraient être avisées que le risque de fausse couche spontanée et d'anomalies chromosomiques s'accroît avec l'âge. Les femmes devraient être conseillées au sujet du dépistage prénatal et s'en voir offrir un qui est adapté à leur situation, une fois la grossesse établie. (II-2A)
 - Le counseling préconceptionnel au sujet des risques de la grossesse à un âge maternel avancé, la promotion d'une santé et d'un poids optimaux, et le dépistage des pathologies concurrentes telles que l'hypertension et le diabète devraient être envisagés pour ce qui est des femmes de plus de 40 ans. (III-B)
 - L'âge paternel avancé semble être associé à une hausse du risque d'avortement spontané et de la fréquence de certaines maladies héréditaires dominantes autosomiques, des troubles du spectre autistique et de la schizophrénie. Les hommes de plus de 40 ans et leurs partenaires devraient être conseillés au sujet de ces risques potentiels lorsqu'ils cherchent à obtenir une grossesse, et ce, bien que ces risques demeurent faibles. (II-2C)
- J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 11, 2011 (suppl. élec. B), p. S1–S13
- Le résumé du présent document a été
publié antérieurement dans :**
J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 11, 2011, p. 1176–1177

INTRODUCTION

À Canada et de par le monde, des tendances sociales ont mené les femmes à reporter la grossesse jusqu'à la trentaine et, dans certains cas, jusqu'à la quarantaine. L'âge moyen des femmes à l'accouchement est passé de 27 à 29,3 ans au cours des 20 dernières années¹. En 2006, le taux de fertilité des femmes de 30 à 34 ans était, parmi tous les groupes d'âge, celui qui était le plus élevé, dépassant même celui du groupe qui présentait auparavant le taux le plus élevé, soit les femmes de 25 à 29 ans². Le pourcentage des femmes connaissant leur première maternité qui ont plus de 30 ans a connu une hausse constante, passant de 11 % en 1987 à 26 % en 2005¹. Au cours de la même période, le pourcentage des femmes connaissant leur première maternité qui ont plus de 35 ans a connu une hausse considérable, passant de 4 % en 1987 à 11 % en 2005; de façon concomitante, le pourcentage des femmes connaissant leur première maternité qui ont moins de 25 ans a connu une baisse¹. Des tendances semblables ont été constatées ailleurs dans le monde³.

La fonction ovarienne connaît une baisse au fur et à mesure que les femmes s'approchent de leurs dernières années génésiques, et ce, jusqu'à la ménopause; de surcroît, le vieillissement est associé à une baisse des taux de fécondité et à l'apparition de l'infertilité. Les femmes connaissent une baisse de leur fertilité naturelle qui débute à la mi-trentaine et deviennent souvent stériles bien des années avant l'arrêt complet des règles⁴. Bien que les TPA puissent aider certains couples aux prises avec des problèmes de fertilité, elles ne peuvent compenser la baisse de fertilité naturelle qui est associée au report de la grossesse⁵. Les TPA sont également effractives, coûteuses et ne sont pas couvertes par la plupart des programmes de santé provinciaux pour cette indication. De plus, l'âge maternel avancé s'accompagne d'une hausse des complications de grossesse tant pour la mère que pour sa progéniture⁶.

Les femmes et leurs fournisseurs de soins de santé devraient être conscients des effets de l'âge sur le potentiel génésique.

ABRÉVIATIONS

FSH	Hormone folliculostimulante
HAM	Hormone antimüllérienne
HOC	Hyperstimulation ovarienne contrôlée
IUI	Insémination intra-utérine
NFA	Numération des follicules antraux
TPA	Technologies de procréation assistée

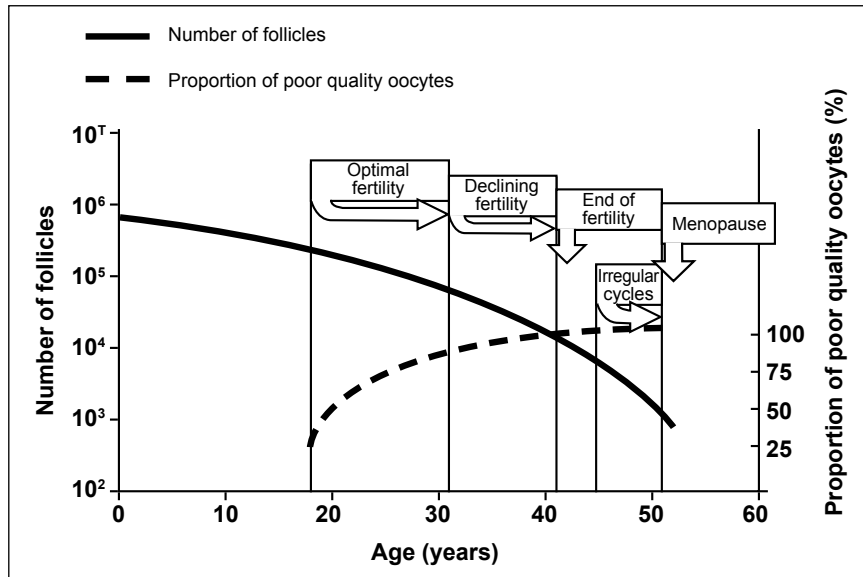
VIEILLISSEMENT OVARIEN

La perte d'ovocytes par les ovaires est un processus continu qui débute *in utero*. À environ 20 semaines de gestation, les ovaires du fœtus féminin renferment de six à sept millions d'ovocytes. À la naissance, il n'en reste plus que d'un à deux millions; qui plus est, ce nombre continue sa dégringolade pour se situer à de 300 000 à 500 000 aux débuts de la puberté⁷. Ce processus se poursuit jusqu'à la ménopause; il ne reste alors plus que quelques centaines d'ovocytes⁸. Au cours des années génésiques, de 400 à 500 ovocytes seront ovulés; la majorité des ovocytes disparaissent par apoptose (mort cellulaire régulée). Les premières recherches avançaient qu'un processus plus accéléré de déclin se manifestait au cours des 10 à 15 dernières années avant la ménopause, le tout débutant autour de l'âge de 38 ans⁹. Cependant, des données plus récentes laissent entendre que la perte d'ovocytes se déroule au même taux tout au long de la vie génésique, la pente du déclin demeurant relativement constante jusqu'à la ménopause¹⁰.

Au fur et à mesure du déclin de la réserve folliculaire ovarienne, les femmes en viendront à connaître l'infertilité, la stérilité, le raccourcissement de leur cycle, l'irrégularité menstruelle et, enfin, la ménopause (Figure 1)¹⁰. En Occident, l'âge moyen de la ménopause est de 51 ans et 1 % des femmes connaîtront une insuffisance ovarienne prématurée avant l'âge de 40 ans¹¹. Il semble y avoir un intervalle fixe pour ce qui est du passage par ces stades de la fonction ovarienne. Les femmes qui connaissent une ménopause précoce connaîtront également une perte précoce de la fertilité¹²; ainsi, près de 10 % des femmes présenteront une fonction ovarienne amoindrie entre le début et la moitié de leur trentaine¹³. La période de procréation prend habituellement fin 10 ans avant la ménopause et cet intervalle est constant, peu importe l'âge de la ménopause^{14,15}. L'irrégularité du cycle se manifeste habituellement de six à sept ans avant la ménopause¹⁴, peu importe l'âge de la ménopause, ce qui coïncide avec la présence d'environ 10 000 follicules restants⁸.

Au fur et à mesure de la chute du nombre total de follicules restants, on assiste à une baisse concomitante de la cohorte folliculaire disponible. En raison de la présence d'une cohorte folliculaire réduite, on constate une baisse de l'inhibine-B, laquelle est produite par les cellules de la granulosa au cours de la phase folliculaire précoce¹⁶. Il existe une corrélation inverse entre la FSH et l'inhibine-B, laquelle est probablement attribuable à une perte en ce qui a trait à la rétroaction négative; la hausse du taux de FSH au cours de la phase folliculaire précoce est l'un des tout premiers signes du vieillissement ovarien¹⁷. Ce stade initial pourrait ne pas être décelable sur le plan

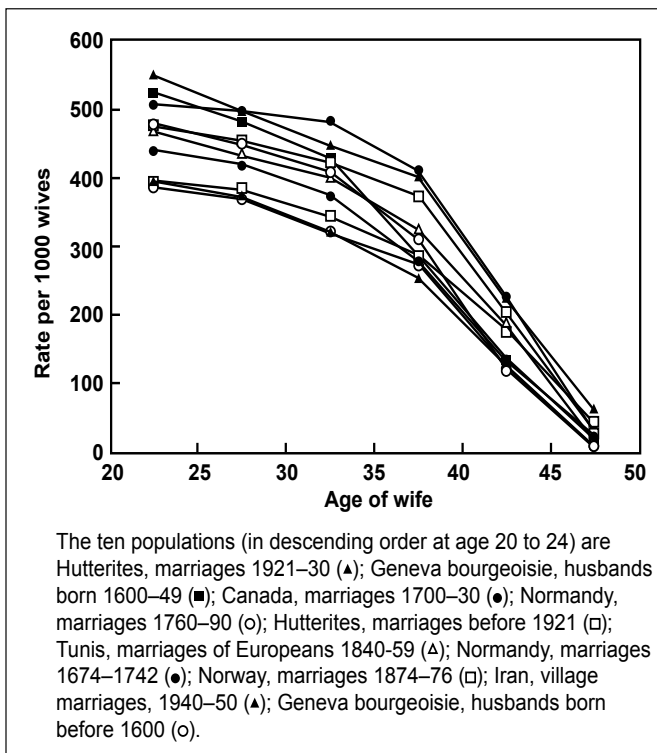
Figure 1 Représentation schématique du nombre de follicules primordiaux présents dans les ovaires et de la qualité chromosomique des ovocytes en relation avec l'âge de la femme et les événements génésiques correspondants



Graphique tiré de Hansen et coll. et de de Bruin et coll.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. « Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences », *Endocr Rev*, vol. 30, 2009, p. 465–9312. Droit d'auteur 2009, *The Endocrine Society*. Reproduit avec permission.

Figure 2 Fertilité naturelle en fonction de l'âge



Menken J, Trussell J, Larsen U. « Age and infertility », *Science*, vol. 233, n° 4771, 1986, p. 1389–13944. Tiré à part avec la permission de l'AAAS.

clinique ou pourrait ne se manifester que sous forme d'infertilité, puisque la production hormonale ovarienne demeure constante et que les femmes continuent d'ovuler et de connaître des cycles réguliers. Le raccourcissement des cycles menstruels (lequel est attribuable à une phase folliculaire écourtée) pourrait constituer le premier signe clinique du vieillissement ovarien. L'accélération du développement folliculaire mène au recrutement plus précoce d'un follicule dominant¹⁸. Au fur et à mesure de cette transition, les femmes remarqueront que leurs cycles s'allongent et deviennent plus irréguliers au moment de leur entrée en transition ménopausique; de plus, l'ovulation devient alors moins constante⁸. Au moment où les femmes commencent à remarquer les signes cliniques du vieillissement ovarien (tels que le raccourcissement ou l'irrégularité du cycle), leur fertilité pourrait déjà se trouver grandement diminuée. Un article analytique a indiqué que les femmes qui étaient stériles après l'âge de 35 ans avaient déjà présenté une fécondité amoindrie avant l'âge de 30 ans¹². Les marqueurs de la réserve ovarienne pourraient s'avérer utiles pour ce qui est de la prédiction d'une ménopause (ou d'une transition ménopausique) précoce chez les femmes qui ne présentent pas encore de signes ou de symptômes cliniques de vieillissement ovarien, mais qui connaissent déjà une baisse de leur fertilité.

Lorsque la ménopause se manifeste, il reste souvent quelques centaines de follicules. L'activité ovarienne et la production d'œstrogènes se poursuivent au cours de la première année à la suite de la ménopause¹⁴. Bien qu'en Occident l'âge moyen de la ménopause se situe à 51 ans, la plage d'âges de la ménopause demeure considérable (de 40 à 60 ans). Les études de fratrie et menées chez des jumelles ont indiqué que l'âge de la ménopause comptait une importante composante génétique¹⁹. Le tabagisme a été associé à une diminution de la réserve folliculaire et à la ménopause précoce¹⁴.

La qualité des ovocytes semble également être affectée par l'âge. Les études portant sur des ovocytes utilisés en FIV ont indiqué que le taux d'aneuploïdie des ovocytes augmente avec l'âge²⁰. Ce taux est faible chez les femmes de moins de 35 ans (10 %), mais passe à 30 % à l'âge de 40 ans, à 40 % à l'âge de 43 ans et à 100 % chez les femmes de plus de 45 ans²⁰. Ces ovocytes étaient issus d'une stimulation aux gonadotrophines; ainsi, il est possible qu'ils ne reflètent pas le taux d'aneuploïdie des ovocytes issus d'un follicule dominant recruté dans le cadre d'un cycle non stimulé ou naturel. Toutefois, cela demeure en corrélation avec la hausse du nombre de grossesses anormales sur le plan chromosomique et d'avortements spontanés avec l'âge. Le déclin de la qualité des ovocytes pourrait se manifester dans la formation et la fonction des fuseaux, lesquels semblent être plus diffus²¹. Cela pourrait se traduire en des chromosomes disposés de façon moins précise, ce qui pourrait donc mener à des erreurs méiotiques. Les données laissent également entendre que le processus de sélection pourrait se détériorer avec l'âge, ce qui permettrait à des ovocytes de moins bonne qualité de se développer dans le follicule dominant ou d'être sélectionnés dans le cadre d'un cycle de FIV. La sélection de la cohorte folliculaire disponible pourrait s'avérer moins discriminatoire, permettant l'arrivée à maturité de follicules qui auraient dû subir une atresie²². Parmi les autres mécanismes proposés, on trouve les dommages cumulatifs que connaît l'ovocyte avec l'âge et la qualité décroissante des cellules de la granulosa²³.

ÂGE GÉNÉSIQUE AVANCÉ ET INFERTILITÉ CHEZ LA FEMME

Les études populationnelles ont régulièrement indiqué que le déclin des taux de naissance débute lorsque les femmes atteignent l'âge de 35 ans (Figure 2)⁴. En moyenne, les femmes accouchent de leur dernier enfant à 41 ans (plage : de 23 à 51)²⁴. Il est possible que les études populationnelles naturelles ne tiennent pas compte de facteurs d'ordre non génésique, tels que la volonté de prévenir la grossesse, la fréquence du coït, le vieillissement des partenaires et d'autres problèmes médicaux pouvant affecter les taux de

naissance vivante. De surcroît, des pathologies telles que les fibromyomes et l'endométriose sont plus fréquentes au cours des dernières années génésiques. Ces études pourraient donc ne pas offrir un reflet fidèle du potentiel maximal de la fertilité d'une femme. Les études sur la fertilité naturelle de patientes qui avaient récemment abandonné la contraception ont indiqué que les femmes plus jeunes présentent un taux de fécondité accru et qu'elles obtiennent donc une grossesse plus rapidement que les femmes plus âgées²⁵.

L'incidence de l'infertilité et de la stérilité est directement proportionnelle à l'âge de la partenaire féminine. Bien que l'incidence réelle de la stérilité soit difficile à déterminer en raison de facteurs d'ordre non génésique tels que la volonté de ne pas avoir d'enfants, les études populationnelles peuvent tout de même nous fournir des éclaircissements. Dans le cadre d'une étude menée auprès de sept populations au sein desquelles le recours à la contraception est rare et qui présentent une faible incidence de grossesses prémaritales, le pourcentage des femmes qui ont évité la grossesse était plus élevé chez les femmes qui se sont mariées à un âge plus avancé⁴. Seulement 6 % des femmes qui se sont mariées au début de la vingtaine ont été à même d'éviter la grossesse, tandis que 64 % des femmes qui ne se sont mariées que dans la quarantaine ont été à même d'éviter la grossesse. Les études menées auprès de la population huttérite confirment une hausse de l'infertilité avec l'âge, passant de 11 % après l'âge de 34 ans à 33 % à l'âge 40 ans et à 87 % à l'âge de 45 ans²⁶.

Bien que des modifications sociales aient mené les femmes à reporter leurs efforts de reproduction, des percées concomitantes dans le domaine des sciences génésiques ont mené à la hausse du nombre des options en matière de traitement contre l'infertilité et de procréation assistée. Malheureusement, cela pourrait donner aux femmes le faux espoir de pouvoir reporter la grossesse de façon à poursuivre leurs études et leur carrière, tout en comptant avoir recours aux TPA pour les aider à obtenir une grossesse en cas de difficultés plus tard au cours de leur vie. Cependant, les taux de réussite des traitements de TPA chez les femmes qui utilisent leurs propres ovules sont directement liés à l'âge²⁷, et il est possible que bon nombre de femmes ne sachent pas que les femmes âgées ayant recours aux TPA ne parviennent à obtenir une grossesse qu'au moyen d'ovules provenant de dons. Des modèles informatiques ont démontré que les taux de réussite actuels des TPA ne peuvent compenser la perte de fertilité naturelle qui survient chez les femmes qui ont reporté la grossesse de 30 à 35 ans⁵.

Les études sur l'insémination artificielle avec donneur confirment l'existence d'un déclin lié à l'âge des taux de grossesse. La plupart des premières études sur l'insémination

artificielle avec donneur ont été menées auprès de couples aux prises de graves causes d'infertilité imputables à l'homme. On estime que ces études offrent un bon reflet de la fertilité féminine puisque des facteurs d'ordre non génésique tels que la fréquence du coït sont alors retirés de l'équation. Un effet négatif sur les taux de grossesse est constaté chez les femmes de plus de 30 ans et s'avère encore plus prononcé chez les femmes de plus de 35 ans²⁸⁻³¹. Une étude ayant porté sur près de 3 000 cycles a indiqué des taux cumulatifs de grossesse après 12 cycles de 62 % chez les femmes de moins de 30 ans et de 44 % chez les femmes de 30 ans ou plus. Les femmes plus jeunes obtiennent souvent une grossesse rapidement et un plus grand nombre de cycles de traitement s'avèrent souvent requis pour les femmes de 35 ans ou plus^{29,31}. Les taux de grossesse issus des cycles de traitement de TPA indiquent l'effet significatif qu'exerce l'âge de la femme sur la réussite. Au Canada, en 2007, le taux de naissance vivante à la suite de la FIV était de 37,4 % chez les femmes de moins de 35 ans, de 26,5 % chez les femmes de 35 à 39 ans et de 11,4 % chez les femmes de 40 ans ou plus³². Les rapports traitant des TPA aux États-Unis indiquent des taux de réussite liés à l'âge similaires³³. L'âge constitue le facteur pronostique le plus significatif pour ce qui est de la réussite de la FIV.

L'infertilité associée à l'âge semble être principalement liée au vieillissement ovarien et à la baisse de la numération folliculaire ovarienne. L'endomètre utérin dispose de la capacité de maintenir une grossesse tout au long des années génésiques d'une femme et (grâce à de nouvelles technologies telles que le don d'ovules) même au-delà des années génésiques naturelles de celle-ci. L'âge n'affecte pas la réaction de l'endomètre à la stimulation hormonale³⁴. Les taux de grossesse tirés des cycles d'insémination artificielle avec donneur d'ovules confirment également que l'âge de la donataire n'affecte pas les taux de grossesse³³.

Recommandations

1. Les femmes dans leur vingtaine ou leur trentaine devraient être conseillées à propos du risque d'infertilité lié à l'âge, et ce, dans le cadre des discussions menées au sujet d'autres questions de santé génésique (comme la santé sexuelle ou la contraception) qui font partie des soins primaires gynécologiques de dépistage qui leurs sont offerts. Les femmes en âge de procréer devraient être avisées du fait que la fertilité naturelle et le taux de réussite des technologies de procréation assistée (exception faite du recours à des ovules provenant de dons) sont considérablement moindres chez les femmes dans la fin trentaine et la quarantaine. (II-2A)

2. En raison du déclin de la fertilité et de l'augmentation du délai avant la grossesse qui se manifestent après l'âge de 35 ans, les femmes de plus de 35 ans devraient être orientées vers des services d'examen de l'infertilité après six mois de tentatives d'obtenir une grossesse. (III-B)

ÉVALUATION DU VIEILLISSEMENT OVARIEN

Le vieillissement ovarien commence avant que les femmes ne soient en mesure de constater quelque modification clinique que ce soit en ce qui concerne leurs cycles menstruels; ainsi, elles n'ont souvent pas conscience qu'elles pourraient être exposées à un risque accru d'infertilité. Le dépistage de la réserve ovarienne a été exploré à titre de moyen de déterminer le potentiel de fertilité d'une femme et de fournir une évaluation du vieillissement ovarien. Bien que l'âge chronologique pris seul constitue un bon marqueur de la réserve ovarienne, certaines femmes connaîtront un déclin de leur fertilité naturelle plus tôt que la moyenne, tandis que certaines femmes plus âgées peuvent être en mesure de maintenir une fonction ovarienne dépassant la moyenne. L'identification de ces deux groupes, au sein desquels la réserve ovarienne ne correspond pas à l'âge chronologique, pourrait s'avérer utile aux fins du counseling et de la planification du traitement³⁵.

De nombreux tests de la réserve ovarienne ont été mis à l'essai. Toutefois, le dépistage a principalement été mené auprès de populations infertiles, tout en ne disposant que de peu de données sur la distribution au sein de la population fertile normale. Le dépistage de la réserve ovarienne ne peut être utilisé pour prédire l'infertilité ou le délai avant l'infertilité; ainsi, son application à la population générale à titre d'outil de dépistage n'a pu être mise à l'essai. La plupart des études ont utilisé ces tests pour tenter de prédire la réaction ovarienne d'une femme et le pronostic pour ce qui est du traitement contre l'infertilité et de la FIV. De façon globale, il a été démontré que les marqueurs de la réserve ovarienne étaient en corrélation avec la quantité d'ovules et la réaction à la stimulation ovarienne, mais non avec la qualité des ovules.

La détermination du taux de FSH basal ou au troisième jour du cycle constitue le test de réserve ovarienne le plus couramment utilisé. Un taux basal élevé de FSH (> 14 UI/l) constitue le premier signe de vieillissement ovarien pouvant être décelé chez les femmes; un tel taux se manifeste habituellement chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 40 ans³⁶. Sur le plan physiologique, la réserve folliculaire se trouve réduite à environ 10 % des niveaux présents à la puberté⁹. La hausse du taux basal de

FSH est attribuable à une perte au niveau de la rétroaction ovarienne (inhibine-A et inhibine-B) au fur et à mesure de la diminution de la cohorte folliculaire disponible. Les taux basaux de FSH sont faciles à obtenir; de plus, la tenue de ce test et l'interprétation de ses résultats ne nécessitent aucune compétence particulière, ce qui le rend facilement accessible. Toutefois, il a été démontré que les taux basaux de FSH ne permettaient de prédire l'absence de grossesse et une piètre réaction à la stimulation ovarienne que lorsqu'ils sont extrêmement élevés³⁵. Bien que le recours à un seuil élevé puisse améliorer l'utilité du test pour ce qui est de prédire l'obtention d'un piètre pronostic, seul un faible nombre de femmes obtiendront des résultats anormaux à un tel seuil. De surcroît, il a été associé à un taux de faux positif de 5 %³⁵. Les taux basaux élevés de FSH sont également de moins bons facteurs prédictifs de la grossesse chez les femmes de moins de 35 ans^{37,38}.

Une numération folliculaire antrale ovarienne peut être menée tôt au cours du cycle menstruel. Les follicules antraux dont les dimensions se situent entre 2 mm et 10 mm peuvent être identifiés au moyen d'une échographie transvaginale menée par un échographiste expérimenté utilisant un transducteur vaginal dont la fréquence minimale est de 7 MHz³⁹. Les follicules antraux sont sensibles à la FSH et sont considérés comme étant représentatifs de la réserve folliculaire disponible. Le nombre de follicules antraux semble être en corrélation avec le nombre de follicules primordiaux au sein de l'ovaire, le déclin du nombre de ces derniers étant reflété par la baisse du nombre de follicules antraux²⁴. Au cours des dernières années génésiques, le rapport nombre de follicules antraux/nombre total de follicules pourrait augmenter puisque l'ovaire permet la sélection d'une proportion accrue de follicules. Cela pourrait refléter un assouplissement du processus de sélection¹⁴. Le déclin de la NFA pourrait ne pas être aussi abrupt que le déclin de la fertilité. Bien que le déclin de la NFA soit en corrélation tant avec la transition ménopausique qu'avec la réaction ovarienne à la stimulation, il ne constitue pas un bon facteur prédictif de la grossesse³⁵.

L'hormone antimüllérienne est produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux, mais non par celles des follicules dominants¹². Les taux d'HAM baissent au fur et à mesure que baisse la NFA, laquelle constitue à son tour un marqueur de la numération des follicules primordiaux. Les taux demeurent constants tout au long du cycle menstruel⁴⁰ et deviennent indétectables chez les femmes à la suite de la ménopause⁴¹. Bien que l'HAM soit de valeur modérée pour ce qui est de prédire la réaction ovarienne à la FIV, elle ne constitue qu'un faible facteur prédictif de la grossesse³⁵. À l'heure actuelle, le dépistage de l'HAM n'est pas offert à grande échelle au Canada.

Le test de provocation au clomiphène est mené en administrant 100 mg de clomiphène par jour, et ce, du cinquième au neuvième jour du cycle. Le taux de FSH est mesuré au troisième jour et au dixième jour. Lorsqu'une réaction adéquate au clomiphène est générée, la hausse du taux de FSH sera supprimée par la libération d'estradiol et d'inhibine-B par les follicules en développement. Les analyses systématiques ne sont pas parvenues à démontrer que le test de provocation au clomiphène conférerait un avantage par comparaison avec le taux basal de FSH ou la NFA³⁵. Il n'a pas été démontré que le taux d'inhibine-B et le taux basal d'estradiol étaient des facteurs prédictifs d'une faible réaction ou d'une grossesse plus utiles que le taux basal de FSH³⁵. Cependant, les taux basaux d'estradiol sont souvent dépistés conjointement avec les taux de FSH et peuvent confirmer une chronologie correcte dans le cadre du cycle menstruel. Un taux élevé d'estradiol pourrait également faussement supprimer les taux de FSH.

Bien que les tests de réserve ovarienne menés avant le début des traitements de TPA puissent s'avérer utiles aux fins du counseling, ils ne possèdent qu'une faible puissance prédictive pour ce qui est de la grossesse¹². Il a été démontré que la NFA et le taux d'HAM s'avéraient utiles pour la prédiction d'une faible réaction ovarienne dans le cadre de la FIV¹². Bien que des résultats significativement anormaux soient associés à des taux de grossesse moindres (< 5 %), seulement près de 3 % des femmes obtiendront des résultats se situant dans cette catégorie³⁵. En général, bien que le dépistage de la réserve ovarienne s'avère utile pour prédire la quantité d'ovules et la réaction ovarienne à la stimulation, il n'a que peu de valeur pour ce qui est de la prédiction de la qualité des ovules. Ainsi, bien que ces tests puissent s'avérer utiles aux fins du counseling mené avant les traitements de TPA, le dépistage ne devrait pas être utilisé pour exclure les femmes d'un traitement de TPA; de plus, l'obtention de résultats anormaux à ces tests n'éclipse pas la possibilité d'une grossesse. Ces résultats de test peuvent être utilisés pour obtenir des données pronostiques individuelles contribuant à guider le choix du traitement à utiliser et à permettre l'utilisation optimale des ressources.

La tenue de tests de réserve ovarienne peut être envisagée chez les femmes de plus de 35 ans aux fins du dépistage de l'infertilité liée à l'âge, et ce, bien que leurs résultats ne puissent être utiles qu'aux fins du counseling et que pour éclairer le processus décisionnel des patientes. Chez les femmes de moins de 35 ans, le dépistage peut être envisagé lorsqu'elles présentent des facteurs de risque de baisse de la réserve ovarienne, tels que la présence d'un seul ovaire, le fait d'avoir déjà subi une chirurgie ovarienne, une faible à réaction à la FSH, une exposition préalable à la chimiothérapie ou au rayonnement, ou une infertilité

inexpliquée⁴². Bien que les marqueurs de la réserve ovarienne ne soient pas de bons facteurs prédictifs du taux de grossesse associé au recours aux TPA chez les femmes de moins de 35 ans³⁸, l'identification de ces femmes pourrait faire en sorte de raccourcir le délai avant la mise en œuvre d'explorations de l'infertilité et d'un traitement.

Recommandations

3. Le dépistage de la réserve ovarienne peut être envisagé chez les femmes de 35 ans ou plus, ainsi que chez les femmes de moins de 35 ans qui présentent des facteurs de risque de baisse de la réserve ovarienne, tels que la présence d'un seul ovaire, le fait d'avoir déjà subi une chirurgie ovarienne, une faible à réaction à l'hormone folliculostimulante, une exposition préalable à la chimiothérapie ou au rayonnement, ou une infertilité inexplicée. (III-B)
4. Bien que le dépistage de la réserve ovarienne mené avant la mise en œuvre d'un traitement ayant recours aux technologies de procréation assistée puisse être utilisé aux fins du counseling, il ne dispose que d'un faible coefficient de prévision pour ce qui est de l'absence de grossesse et ne devrait être utilisé pour exclure les femmes du traitement que lorsque les taux sont considérablement anormaux. (II-2A)

TRAITEMENT CONTRE L'INFERTILITÉ LIÉE À L'ÂGE

Le traitement contre l'infertilité liée à l'âge vise à accroître la fécondité mensuelle et à raccourcir le délai avant l'obtention d'une grossesse. Les femmes peuvent se voir offrir une hyperstimulation ovarienne contrôlée au citrate de clomiphène ou aux gonadotrophines, ou encore une FIV, afin d'améliorer leurs chances de grossesse et de diminuer le délai avant la grossesse. Ces deux traitements ont pour but d'accroître le nombre d'ovocytes matures chaque mois pour faire contrepoids à la baisse de qualité des ovocytes; toutefois, ils ne traitent pas du problème sous-jacent de la quantité ou de la qualité des ovocytes. Le don d'ovocytes constitue le seul traitement efficace contre l'infertilité liée à l'âge et la baisse de qualité des ovocytes.

En réalité, les taux de grossesse et de naissance vivante associés au recours à l'HOC chez les femmes plus âgées sont faibles. Dans le cadre d'une analyse rétrospective de plus de 4 000 cycles de traitement faisant appel au citrate de clomiphène et à l'insémination intra-utérine, les taux de grossesse étaient de 7 % chez les femmes de 38 à 40 ans, de 4 % chez les femmes de 41 à 42 ans et de 1 % chez les femmes de plus de 42 ans⁴³. Une étude de faible envergure ayant

porté sur 130 cycles d'HOC (au moyen de gonadotrophines) et d'IIU a constaté un taux de naissance vivante de 6 % chez les femmes de 38 à 39 ans et de 2 % chez les femmes de plus de 40 ans⁴⁴. Toutes les naissances vivantes se sont produites au cours du premier ou du second cycle. Les femmes plus âgées pourraient envisager un ou deux cycles d'HOC lorsqu'elles ne souhaitent pas avoir recours à la FIV à titre de traitement de première intention; cependant, elles devraient rapidement passer à la FIV lorsque les quelques premiers cycles ne s'avèrent pas fructueux⁴⁵.

Bien que les chances de réussite diminuent avec l'âge, la FIV offre toujours des taux de grossesse et de naissance vivante plus élevés que ceux de l'HOC, quoique considérablement inférieurs aux taux que permet le don d'ovocytes. En 2007, les taux de naissance vivante étaient de 11,4 % par cycle chez les femmes de plus de 40 ans au Canada³². Une étude ayant porté sur des femmes de plus de 40 ans qui avaient recours à la FIV a indiqué que, chez les femmes de 42 ans ou plus, les taux de naissance vivante chutaient en deçà de 5 %⁴⁶. Dans le cadre de cette étude, aucune naissance vivante n'a été signalée en 54 cycles chez les femmes âgées de 45 ans ou plus. Une étude distincte a constaté une chute significative des taux de naissance vivante associés à la FIV chez les femmes de 43 ans ou plus. Les taux de naissance vivante étaient de 7,4 % chez les femmes de 40 à 42 ans et de seulement 1,1 % chez les femmes de 43 ans ou plus. Les taux de fausse couche étaient de 43,1 % au sein du groupe d'âge plus jeune et de 65,2 % au sein du groupe d'âge plus vieux⁴⁷.

Le don d'ovocytes offre aux femmes dont l'utérus est intact l'occasion de vivre une grossesse malgré le déclin de leur fonction ovarienne ou la ménopause. Au Canada, la *Loi sur la procréation assistée* de 2004 régleme toutes les technologies génésiques, y compris le recours à des gamètes issus de donneurs. Plus particulièrement, la loi interdit la vente d'ovules, de spermatozoïdes ou de services de maternité de substitution⁴⁸. L'offre d'une compensation monétaire aux donneurs pour leurs dépenses facturables (comme pour l'achat de médicaments et le stationnement) est permise⁴⁹, bien que les règlements traitant de cette situation ne soient pas encore disponibles. Bon nombre de pays, dont les États-Unis, ont recours à des donatrices d'ovules rémunérées, souvent anonymes, pour assurer un approvisionnement adéquat permettant de répondre à la demande importante en ce qui a trait à cette option de traitement. Cependant, puisque cette pratique est interdite au Canada, les Canadiennes doivent s'en remettre au don altruiste d'ovules, habituellement de la part de membres de la famille, de proches amis ou de collègues. Malheureusement, de nombreuses femmes ne connaissent pas de donatrices appropriées; ainsi, le don d'ovules peut

ne pas constituer une option pour elles. D'autres femmes jettent leur dévolu sur le tourisme génésique et cherchent à obtenir des traitements aux États-Unis ou en Europe.

Les taux de grossesse associés au don d'ovocytes sont fondés sur l'âge de la donatrice et non sur celui de la donataire^{33,50}. Des grossesses et des naissances vivantes ont été signalées chez des femmes dans la soixantaine⁵¹; toutefois, le recours à des ovules issus d'un don chez les femmes de plus de 50 ans constitue une question controversée. Plus l'âge maternel est avancé, plus les taux de complications obstétricales et maternelles (y compris le décès maternel, l'hypertension, la prématurité, le décès fœtal et néonatal, et l'accouchement opératoire) augmentent⁵²⁻⁵⁵. Au moins un décès étant survenu immédiatement à la suite de l'accouchement a été signalé, celui d'une femme de 50 ans dont la grossesse était attribuable au don d'ovocytes⁵⁶. Cependant, bon nombre de ces études indiquent que ces risques sont déjà accrus chez les femmes de plus de 40 ans; quoi qu'il en soit, le traitement est offert aux femmes de 40 à 50 ans sans que cela ne suscite de débats significatifs. De nombreux cliniciens estiment que l'âge naturel de la ménopause constitue un âge maximal approprié pour l'offre du recours au don d'ovocytes; d'autres estiment cependant qu'il s'agit là d'un seuil arbitraire⁵⁷. Au Canada, aucun règlement n'établit un âge limite pour ce qui est du recours au don d'ovocytes; toutefois, cela n'a pas empêché de nombreuses cliniques de déterminer que l'âge de la ménopause constituait l'âge maximal pour ce qui est de l'accès à ce traitement.

Recommandations

5. Les taux de grossesse associés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée sont faibles chez les femmes de plus de 40 ans. Ces femmes devraient envisager d'avoir recours à la FIV lorsqu'elles ne parviennent pas à obtenir une grossesse à la suite d'un ou de deux cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée. (II-2B)
6. Le don d'ovocytes constitue le seul traitement efficace contre le vieillissement ovarien. Les femmes qui présentent une réserve ovarienne appauvrie devraient se voir offrir l'option d'avoir recours au don d'ovocytes, puisque les taux de grossesse associés à ce traitement sont considérablement plus élevés que ceux qui sont associés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée ou à la fécondation *in vitro* faisant appel aux propres ovules de la patiente. (II-2B)

COMPLICATIONS MATERNELLES ET AUX DÉBUTS DE LA GROSSESSE

En plus d'être associé à l'infertilité, l'âge génésique avancé est associé à des complications survenant aux débuts et à la fin de la grossesse. L'âge est un facteur de risque reconnu pour ce

qui est de l'avortement spontané. Bien que le risque de fausse couche clinique soit faible chez les femmes de moins de 30 ans (de 7 % à 15 %), il commence à augmenter chez les femmes de 30 à 34 ans (de 8 % à 21 %) et chez les femmes de 35 à 39 ans (de 17 % à 28 %), et connaît une hausse spectaculaire chez les femmes de 40 ans ou plus (de 34 % à 52 %)¹⁵. Les données issues des cliniques canadiennes de TPA indiquent également une hausse du taux de fausse couche spontanée à la suite des traitements de TPA. Les taux de fausse couche à la suite d'une grossesse intra-utérine clinique allaient de 10,4 % chez les femmes de moins de 35 ans à 16,4 % chez les femmes de 35 à 39 ans et passaient à 33 % chez les femmes de 40 ans ou plus²⁷.

Une hausse du risque d'anomalies chromosomiques se manifeste également avec l'âge. La hausse du risque de fausse couche aux débuts de la grossesse pourrait être, en bonne partie, attribuable à la hausse du taux de grossesse anormale sur le plan chromosomique. Les mécanismes sous-jacents du vieillissement ovarien et du déclin de la qualité des ovules qui mènent à la hausse du taux d'aneuploïdie des ovocytes dont nous avons déjà discuté pourraient mener à une hausse du taux d'anomalies chromosomiques chez les embryons et les grossesses qui en résultent. Le risque lié à l'âge de syndrome de Down passe de 1 sur 1 477 chez les femmes de 20 ans à de 1 sur 939 chez les femmes de 30 ans, à de 1 sur 353 chez les femmes de 35 ans, à de 1 sur 85 chez les femmes de 40 ans et à de 1 sur 39 chez les femmes de 44 ans. Les risques liés à l'âge en ce qui concerne toutes les anomalies chromosomiques passent de 1 sur 526 chez les femmes de 20 ans à de 1 sur 384 chez les femmes de 30 ans, à de 1 sur 204 chez les femmes de 35 ans, à de 1 sur 65 chez les femmes de 40 ans et à de 1 sur 2 chez les femmes de 45 ans⁵⁸.

Chez les femmes de plus de 40 ans, la grossesse est également associée à un risque accru de complications obstétricales, y compris l'accouchement opératoire, le diabète gestationnel, la prééclampsie, le RCIU et le faible poids de naissance⁶. Avant la mise en œuvre d'un traitement contre l'infertilité, le recours au dépistage préconceptionnel des pathologies significatives telles que l'hypertension ou le diabète devrait être envisagé pour les femmes qui sont exposées à un risque accru.

Recommandations

7. Les femmes devraient être avisées que le risque de fausse couche spontanée et d'anomalies chromosomiques s'accroît avec l'âge. Les femmes devraient être conseillées au sujet du dépistage prénatal et s'en voir offrir un qui est adapté à leur situation, une fois la grossesse établie. (II-2A)

8. Le counseling préconceptionnel au sujet des risques de la grossesse à un âge maternel avancé, la promotion d'une santé et d'un poids optimaux, et le dépistage des pathologies concurrentes telles que l'hypertension et le diabète devraient être envisagés pour ce qui est des femmes de plus de 40 ans. (III-B)

ÂGE PATERNEL AVANCÉ

Bien qu'un accent particulier ait été mis sur le vieillissement génésique féminin, force est de constater que l'on assiste également à un déclin de la fonction spermatique et de la fertilité masculine avec l'âge. Bien que l'« andropause » ne constitue pas un événement aussi clairement défini chez l'homme que l'est la ménopause chez la femme, nous constatons bel et bien un déclin de la fonction testiculaire, lequel comporte la baisse des taux de testostérone chaque année⁵⁹. Les paramètres spermatiques (y compris le volume de sperme et la motilité et la morphologie des spermatozoïdes) connaissent une baisse avec l'âge; toutefois, la présence d'un déclin de la concentration en spermatozoïdes n'a pas été démontrée⁶⁰.

Les études qui ont tenté de dépeindre les effets de l'âge de l'homme sur la fertilité naturelle n'ont souvent pas tenu compte de l'âge de la femme. Une étude a avancé que les probabilités de grossesse baissaient de 3 % par année, tandis que d'autres études ont indiqué que l'effet de l'âge de l'homme pris seul sur le taux mensuel de grossesse naturelle était faible^{61,62}. De façon semblable, les études sur les traitements aux TPA n'ont souvent pas su neutraliser adéquatement l'effet de l'âge maternel^{63,64}. Une étude a avancé que, dans le cas des hommes de plus de 35 ans, l'âge pourrait exercer un effet sur l'IIU; toutefois, la plupart des études semblent indiquer que l'âge de l'homme n'affecte pas les taux de grossesse associés à la FIV / à l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde, et ce, malgré une motilité et des taux de fécondation moindres^{65,66}. Aucune différence n'a également été constatée en ce qui concerne les cycles utilisant des ovules issus d'un don^{67,68}. Chez les couples ayant recours à des traitements de TPA, l'effet de l'âge paternel sur le nombre d'embryons en étant au stade de la segmentation semble être faible⁶⁹. Cependant, une baisse significative du taux de formation d'embryons en étant au stade du blastocyste au cinquième jour et du nombre d'embryons pouvant être cryoconservés a été constatée^{70,71}.

L'âge paternel supérieur à 40 ans semble être associé au risque d'avortement spontané, même à la suite de la neutralisation de l'effet de l'âge maternel^{72,73}. Pour ce qui est des anomalies chromosomiques, l'effet de l'âge maternel

constitue un facteur si significatif que l'effet exercé par l'âge paternel semble faible par comparaison; il s'est même avéré inexistant dans le cadre de nombreuses études à la suite de la neutralisation de l'effet de l'âge maternel⁷⁴⁻⁷⁷. Cependant, de récentes études laissent entendre que, qu'il soit pris seul ou considéré conjointement avec un effet maternel, l'effet paternel pourrait accroître le risque de syndrome de Down⁷⁸. Bien que des données contradictoires aient été obtenues en ce qui a trait à une association avec l'accouchement préterm et le faible poids de naissance, une étude menée aux États-Unis et une étude populationnelle menée en Alberta ne sont pas parvenues à constater une telle association à la suite d'analyses de régression multiple et logistique⁷⁹⁻⁸¹. L'âge paternel avancé a été associé à des maladies héréditaires dominantes autosomiques telles que le syndrome d'Alport, l'achondroplasie, et la neurofibromatose⁸²⁻⁸⁷. On avance que le risque estimé de maladies héréditaires dominantes autosomiques chez la progéniture de pères de 40 ans ou plus est inférieure à 0,5 %⁷⁸.

Les troubles du spectre autistique et la schizophrénie ont été associés à l'âge paternel avancé par des études de base de données populationnelles et de cohorte de plus grande envergure. Une importante étude prospective danoise sur l'autisme menée auprès d'un million d'enfants a constaté un RR de 1,6 chez les pères dont l'âge se situe entre plus de 40 ans et 44 ans, tandis qu'une étude de cohorte israélienne a constaté un RC de 5,75 chez les pères dont l'âge se situe entre 40 et 49 ans^{88,89}. Une importante étude américaine a constaté une association entre l'autisme et l'âge tant maternel que paternel, le tout s'accompagnant d'un RR de 1,3 pour chaque tranche supplémentaire de 10 ans en matière d'âge paternel⁹⁰. On a d'abord estimé que le lien entre l'âge paternel et la schizophrénie était de nature constitutionnelle : les gens aux prises avec cette pathologie ont tendance à se marier et à se reproduire plus tard au cours de leur vie. À Jérusalem, une cohorte de près de 90 000 enfants ont été liés au *Israeli Psychiatric Registry*. Le RR pour ce qui est de la progéniture schizophrène était de 2,0 chez les pères de 45 à 49 ans et de 3,0 chez les pères de plus de 50 ans⁹¹. Ce résultat a été constaté par d'autres études menées auprès d'autres populations ethniques, y compris au Danemark, en Suède et au Japon⁹²⁻⁹⁴.

The American College of Medical Genetics ne recommande pas la tenue de tests prénatals supplémentaires qui ne seraient motivés que par la présence d'un âge paternel avancé (défini comme étant supérieur ou égal à 40 ans), et ce, bien que des services de counseling prénatal au sujet des risques potentiels de l'âge paternel avancé se devraient d'être offerts⁷⁸.

Recommandation

9. L'âge paternel avancé semble être associé à une hausse du risque d'avortement spontané et de la fréquence de certaines maladies héréditaires dominantes autosomiques, des troubles du spectre autistique et de la schizophrénie. Les hommes de plus de 40 ans et leurs partenaires devraient être conseillés au sujet de ces risques potentiels lorsqu'ils cherchent à obtenir une grossesse, et ce, bien que ces risques demeurent faibles. (II-2C)

CONCLUSIONS

Le vieillissement génésique est une cause courante d'infertilité chez les femmes dans la fin trentaine et la quarantaine. Les fournisseurs de soins de santé devraient conseiller les femmes au sujet des réalités de l'horloge biologique et s'assurer qu'elles entretiennent des attentes réalistes envers les taux de fertilité naturelle et assistée, lorsqu'elles choisissent de reporter la grossesse à la fin de leurs années génésiques.

RÉFÉRENCES

1. Statistique Canada. *Le Quotidien*. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/080924/dq080924a-fra.htm>. Le 24 septembre 2008. Consulté le 31 août 2011.
2. Statistique Canada. *Le Quotidien*. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/080926/dq080926a-fra.htm>. Le 26 septembre 2008. Consulté le 31 août 2011.
3. Maher J, Macfarlane A. « Trends in live births and birthweight by social class, marital status and mother's age, 1976–2000 », *Health Stat Q*, vol. 23, 2004, p. 34–42.
4. Menken J, Trussell J, Larsen U. « Age and infertility », *Science*, vol. 233, n° 4771, 1986, p. 1389–94.
5. Leridon H. « Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1548–53.
6. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. « Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases », *Obstet Gynecol*, vol. 93, n° 1, 1999, p. 9–14.
7. Baker TG. « A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries », *Proc R. Soc Lond B Biol Sci*, vol. 158, 1963, p. 417–33.
8. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. « Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 65, 1987, p. 1231–7.
9. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. « Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause », *Hum Reprod*, vol. 7, 1992, p. 1342–6.
10. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. « A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause », *Hum Reprod*, vol. 23, 2008, p. 699–708.
11. Nikolaou D, Templeton A. « Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1137–9.
12. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. « Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences », *Endocr Rev*, vol. 30, 2009, p. 465–93.
13. Johnson NP, Bagrie EM, Coomarasamy A, Bhattacharya S, Shelling AN, Jessop S et coll. « Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy », *BJOG*, vol. 113, 2006, p. 1472–80.
14. te Velde ER, Pearson PL. « The variability of female reproductive ageing », *Hum Reprod Update*, vol. 8, 2002, p. 141–54.
15. Stein ZA. « A woman's age: childbearing and child rearing », *Am J Epidemiol*, vol. 121, 1985, p. 327–42.
16. Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. « Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, 1996, p. 1946–51.
17. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. « Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, 1996, p. 1038–45.
18. Klein NA, Harper AJ, Houmar BS, Sluss PM, Soules MR. « Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, 2002, p. 5746–50.
19. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER et coll. « The role of genetic factors in age at natural menopause », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 2014–8.
20. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. « Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes », *Hum Genet*, vol. 112, 2003, p. 195–203.
21. Volarcik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, bdul-Karim FW, Hunt P. « The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 154–60.
22. Gougeon A, Chainy GB. « Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages », *J Reprod Fertil*, vol. 81, 1987, p. 433–42.
23. Warburton D. « Biological aging and the etiology of aneuploidy », *Cytogenet Genome Res*, vol. 111, n° 3–4, 2005, p. 266–72.
24. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. « Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause », *Menopause*, vol. 11, n° 6 (1^{re} partie), 2004, p. 607–14.
25. Tietze C. « Fertility after discontinuation of intrauterine and oral contraception », *Int J Fertil*, vol. 13, 1968, p. 385–9.
26. Tietze C. « Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women », *Fertil Steril*, vol. 8, 1957, p. 89–97.
27. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L; IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, vol. 93, n° 7, 2011, p. 2189–201.
28. Schwartz D, Mayaux MJ. « Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS », *N Engl J Med*, vol. 306, 1982, p. 404–6.
29. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, Tan SL. « Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years », *Hum Reprod*, vol. 8, 1993, p. 60–4.

30. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. « Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy », *BMJ*, vol. 302, n° 6789, 1991, p. 1361–5.
31. Virro MR, Shewchuk AB. « Pregnancy outcome in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for successful pregnancy », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 148, 1984, p. 518–24.
32. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L; IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, vol. 95, n° 2, 2011, p. 542–7.
33. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Assisted Reproductive Technology (ART) Report, National Summary*. Disponible à : <http://apps.nccd.cdc.gov/art/Apps/Marquee.aspx>. Consulté le 19 mai 2010.
34. Noci I, Borri P, Chieffi O, Scarselli G, Biagiotti R, Moncini D et coll. « I. Aging of the human endometrium: a basic morphological and immunohistochemical study », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 63, 1995, p. 181–5.
35. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. « A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome », *Hum Reprod Update*, vol. 12, 2006, p. 685–718.
36. Sherman BM, West JH, Korenman SG. « The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 42, 1976, p. 629–36.
37. Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, Tozer A, Al-Shawaf T. « Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age », *Reprod Biomed Online*, vol. 17, 2008, p. 10–9.
38. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. « Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles », *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 7, 2009, p. 100.
39. Broekmans FJ, de ZID, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. « The antral follicle count: practical recommendations for better standardization », *Fertil Steril*, vol. 94, 2010, p. 1044–51.
40. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJ. « Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, 2006, p. 4057–63.
41. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D et coll. « Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, n° 9, 2008, p. 3478–83.
42. « Aging and infertility in women », *Fertil Steril*, vol. 86, n° 5 (suppl. 1), 2006, p. S248–S252.
43. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. « Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles », *Fertil Steril*, vol. 90, 2008, p. 2281–6.
44. Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. « Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women », *Fertil Steril*, vol. 94, 2010, p. 144–8.
45. Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. « What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age—ovulation induction and IUI, or IVF? », *Reprod Biomed Online*, vol. 19 (suppl. 4), 2009, p. 4334.
46. Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, Baum M, Dor J, Levron J. « Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old? », *Reprod Biomed Online*, vol. 19, 2009, p. 599–603.
47. Serour G, Mansour R, Serour A, Aboulghar M, Amin Y, Kamal O et coll. « Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above », *Fertil Steril*, vol. 94, 2010, p. 1707–12.
48. *Loi sur la procréation assistée*, L.C. 2004, ch. 2, p.7.
49. *Loi sur la procréation assistée*, L.C. 2004, ch. 2, p.12.
50. United States Centers for Disease Control and Prevention. *2005 assisted reproductive technology report*. Disponible à : <http://www.cdc.gov/ART/ART2005/section4.htm>. Consulté le 23 avril 2010.
51. Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM, Salvador HS. « Successful pregnancy in a 63-year-old woman », *Fertil Steril*, vol. 67, 1997, p. 949–51.
52. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. « Advanced maternal age and adverse perinatal outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 727–33.
53. Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. « Pregnancy outcome after age 50 », *Obstet Gynecol*, vol. 108, n° 5, 2006, p. 1084–8.
54. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et coll. « Impact of maternal age on obstetric outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 105, n° 5 (1^{re} partie), 2005, p. 983–90.
55. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. « The perinatal effects of delayed childbearing », *Obstet Gynecol*, vol. 105, 2005, p. 1410–8.
56. Schutte JM, Schuitemaker NW, Steegers EA, van RJ. « Maternal death after oocyte donation at high maternal age: case report », *Reprod Health*, vol. 5, 2008, p. 12.
57. Smajdor A. « The ethics of egg donation in the over fifties », *Menopause Int*, vol. 14, 2008, p. 173–7.
58. Hook EB. « Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages », *Obstet Gynecol*, vol. 58, 1981, p. 282–5.
59. McLachlan RI. « The endocrine control of spermatogenesis », *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 14, 2000, p. 345–62.
60. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. « Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 237–48.
61. Goldman N, Montgomery M. « Fecundability and husband's age », *Soc Biol*, vol. 36, n° 3–4, 1989, p. 146–66.
62. 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*, vol. 15, 2000, p. 1703–8.
63. 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*, vol. 191, 2004, p. 507–14.
64. de La RE, de MJ, Thepot F, Thonneau P. « Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France », *Fertil Steril*, vol. 85, 2006, p. 1420–4.
65. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. « Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 334–8.
66. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L et coll. « Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection », *Reprod Biomed Online*, vol. 14, 2007, p. 588–92.
67. Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohi J, Pellicer A. « Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model », *Fertil Steril*, vol. 66, 1996, p. 260–4.
68. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. « The lack of influence of age on male fertility », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, 2001, p. 818–22.

69. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. « The effect of paternal age on assisted reproduction outcome », *Fertil Steril*, vol. 95, 2011, p. 1–8.
70. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB et coll. « Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients », *Fertil Steril*, vol. 92, 2009, p. 1772–5.
71. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. « Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles », *Fertil Steril*, vol. 90, 2008, p. 97–103.
72. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. « Paternal age and spontaneous abortion », *Obstet Gynecol*, vol. 108, 2006, p. 369–77.
73. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. « Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study », *BJOG*, 114: 2007, p. 170–86.
74. Erickson JD. « Paternal age and Down syndrome », *Am J Hum Genet*, vol. 31, 1979, p. 489–97.
75. Erickson JD, Bjerkedal TO. « Down syndrome associated with father's age in Norway », *J Med Genet*, vol. 18, 1981, p. 22–8.
76. Hook EB, Cross PK. « Paternal age and Down's syndrome genotypes diagnosed prenatally: no association in New York state data », *Hum Genet*, vol. 62, 1982, p. 167–74.
77. Stene J, Fischer G, Stene E, Mikkelsen M, Petersen E. « Paternal age effect in Down's syndrome », *Ann Hum Genet*, vol. 40, 1977, p. 299–306.
78. Toriello HV, Meck JM. « Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age », *Genet Med*, vol. 10, 2008, p. 457–60.
79. Tough SC, Faber AJ, Svenson LW, Johnston DW. « Is paternal age associated with an increased risk of low birthweight, preterm delivery, and multiple birth? », *Can J Public Health*, vol. 94, 2003, p. 88–92.
80. Basso O, Wilcox AJ. « Paternal age and delivery before 32 weeks », *Epidemiology*, vol. 17, 2006, p. 475–8.
81. Astolfi P, De PA, Zonta LA. « Paternal age and preterm birth in Italy, 1990 to 1998 », *Epidemiology*, vol. 17, 2006, p. 218–21.
82. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. « Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta », *Am J Med Genet*, vol. 59, 1995, p. 209–17.
83. North K. « Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic », *J Child Neurol*, vol. 8, 1993, p. 395–402.
84. Bunin GR, Needle M, Riccardi VM. « Paternal age and sporadic neurofibromatosis 1: a case-control study and consideration of the methodologic issues », *Genet Epidemiol*, vol. 14, 1997, p. 507–16.
85. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, Ponder MA, Huson SM, Carey J et coll. « Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis », *Nature*, vol. 343, n° 6258, 1990, p. 558–9.
86. Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty R, Bontke C. « The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations », *Am J Med Genet*, vol. 18, 1984, p. 169–76.
87. Carothers AD, McAllion SJ, Paterson CR. « Risk of dominant mutation in older fathers: evidence from osteogenesis imperfecta », *J Med Genet*, vol. 23, 1986, p. 227–30.
88. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. « Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study », *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 46, 2005, p. 963–71.
89. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S et coll. « Advancing paternal age and autism », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, 2006, p. 1026–32.
90. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. « Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 161, 2007, p. 334–40.
91. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D et coll. « Advancing paternal age and the risk of schizophrenia », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 58, 2001, p. 361–7.
92. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. « Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 60, 2003, p. 673–8.
93. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y et coll. « Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population », *Schizophr Res*, vol. 76, n° 2–3, 2005, p. 337–42.
94. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingsson T, Owen MJ et coll. « Paternal age and risk for schizophrenia », *Br J Psychiatry*, vol. 183, 2003, p. 405–40.
95. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.