

LIMITES D'ÂGE EN REPRODUCTION

Cet article a pour but de reprendre les différentes limites d'âge qui entourent la reproduction en Belgique.

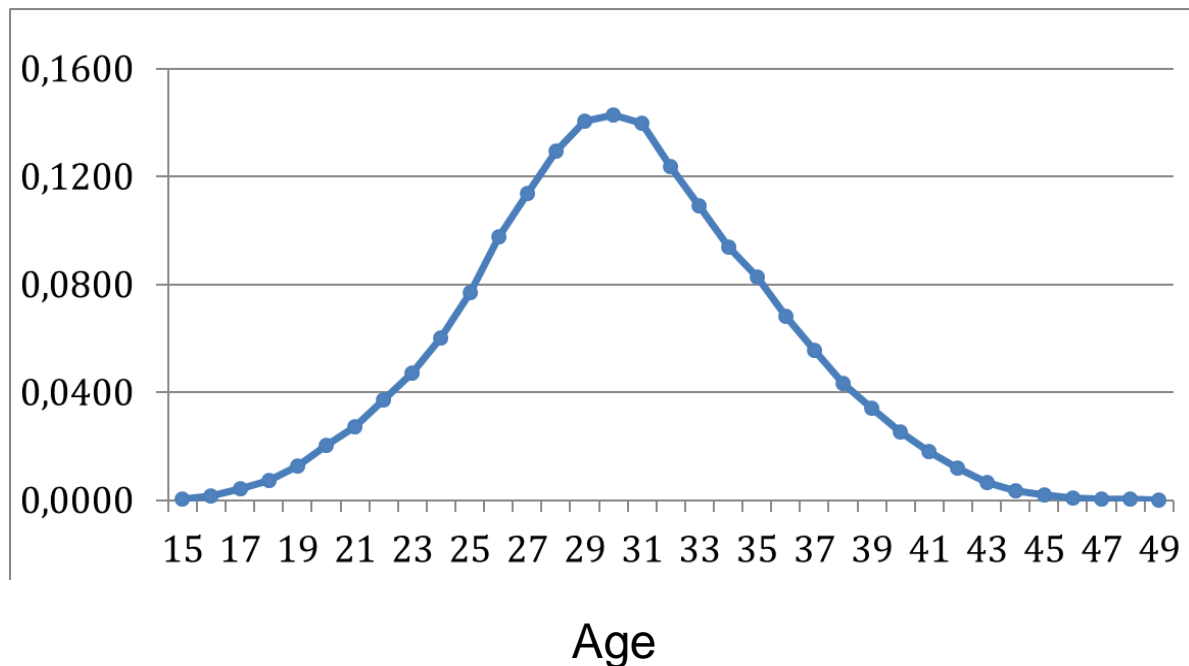
Pour ce faire, seront successivement abordées la physiologie de la fertilité en lien avec l'âge tant de la femme que de l'homme, les taux de succès de la procréation médicalement assistée en fonction de cet âge et les réponses à ses limites, les limitations d'âge reprises dans la législation belge ainsi que les contraintes sociétales de l'âge maternel à la conception.

1. Physiologie de la fertilité et âge

1.1. Age de la femme

- L'ovaire assure 2 fonctions : d'une part la fonction ovulatoire qui comprend le recrutement, le développement et la maturation des ovocytes suivie de l'ovulation, et d'autre part la fonction endocrine qui comprend la production et la sécrétion d'hormones (estradiol, AMH (Hormone Anti-Müllerienne), progestérone, inhibines et androgènes).
- L'étude de la réserve ovarienne associe le dosage de la FSH au comptage des follicules antraux au 3^{ème} jour du cycle (1). Le dosage de l'AMH, réalisé à n'importe quel moment du cycle, améliore l'évaluation de cette réserve (2-3). Ces indicateurs permettent d'estimer la réponse ovarienne à la stimulation lors des traitements de PMA.
- La fonction ovarienne diminue à partir de 35 ans, ce qui est mis en évidence par une élévation du taux plasmatique de FSH au 3^{ème} jour du cycle (>10 UI/L), une diminution du nombre de follicules antraux (<10 follicules sur les deux ovaires) et une diminution du taux plasmatique d'AMH (<1 ng/ml). (4)
- L'AMH est une glycoprotéine qui fait partie de la famille des TGP (transforming growth proteins). Elle est sécrétée par les follicules antraux. Son taux est lié à l'âge de la patiente ainsi qu'à celui de sa ménarche (5). Sa production est influencée par la prise d'une contraception hormonale mais ne dépend pas de la gestité ni de la parité, de la race, du tabagisme, du BMI de la patiente ou encore du cycle menstruel. (3)
- Ces marqueurs de la fonction ovarienne ne permettent cependant pas de prédire la qualité des ovocytes qui diminue également avec l'âge.

Cette évolution physiologique conduit à une baisse du nombre de naissances avec l'âge de la patiente.



Naissance et fécondité liées à l'âge, données 2014, Statbel-Direction Générale Statistiques/StatisticsBelgium-SPF Economie, Belgique

1.2. Age de l'homme

On retrouve souvent dans la littérature la notion d'âge paternel avancé (APA).

Il n'y a cependant pas de définition universelle. On parle en général de « APA » à partir d'un âge de 40 ans au moment de la conception. (6)

Chez l'homme, les données montrent une baisse de la qualité de la fertilité à partir de 45 ans.(7)

Ceci est dû à de multiples facteurs tels qu'une altération de la fonction testiculaire, des hormones de la reproduction, de certains paramètres spermatiques, de l'intégrité de l'ADN spermatique, d'un taux augmenté de mutations de novo des cellules germinales ou encore des aneuploïdies spermatiques. (6-8)

Une augmentation de la fragmentation de l'ADN est le plus souvent liée à un déséquilibre entre ROS(réactive oxydatif species = radicaux libres produits par la dégradation de l'O₂) et la capacité anti-oxydative du sperme, ce que l'on nomme: stress oxydatif.

En conditions physiologiques, les ROS sont indispensables pour:

- La maturation des spermatozoïdes
- Leur pouvoir de capacitation
- La réaction acrosomiale
- La fertilisation

En conditions pathologiques (excès de ROS dû à une réduction de leur clearance), on remarque une moindre capacité du spermatozoïde à lutter contre l'attaque de ces ROS. (9)

Un excès de ROS dans le liquide séminal entraîne par peroxydation lipidique une atteinte de l'intégrité de la membrane plasmique du spermatozoïde conduisant à une augmentation des phénomènes de cassure de l'ADN ou fragmentation.(10)

L'altération de cette intégrité membranaire provoque également une réduction de la mobilité du spermatozoïde avec une diminution de sa capacité à pénétrer la membrane ovocytaire.

Une augmentation du nombre de spermatozoïdes apoptotiques est également lié à l'âge.(11)

L'impact de l'âge sur la qualité du sperme est controversé. Les études sont toutefois assez unanimes par rapport à la diminution du volume de l'éjaculat et de la mobilité spermatique avec l'augmentation de l'âge. (6)

Entre 31 et 54 ans, le volume éjaculé diminue de 30%.(6,7,12)

La diminution de la mobilité du sperme serait due à l'atrophie prostatique qui entraîne une modification du contenu en protéines et en eau de ses produits de sécrétion.

Par contre, les différentes études obtiennent des résultats forts discordants quant à une éventuelle modification de la concentration spermatique ainsi que de la morphologie des spermatozoïdes. (6,13,14)

A noter certains facteurs épigénétiques qui ne sont pas une cause de réduction de la fertilité mais qui portent atteinte à la descendance liée à l'âge du père.

2. Les effets de l'âge en PMA (procréation médicalement assistée)

2.1 Age de la femme

Les critères de Bologne, publiés par l'ESHRE en 2011, définissent une patiente mauvaise répondeuse. Parmi ces critères, on retient un âge maternel supérieur ou égal à 40 ans, un antécédent de réponse ovarienne à la stimulation avec moins de 3 ovocytes récupérés et une réserve ovarienne diminuée.

Or, chez une patiente mauvaise répondeuse, les études ont montré une absence de différence dans la réponse ovarienne entre une dose plus élevée ou standard de gonadotrophine lors de la stimulation.

Ainsi, la PMA ne compense pas l'effet de l'âge en termes de taux de grossesse.

Stimulation ovarienne hors FIV :

Les études montrent des taux de grossesse après stimulation par **citrate de clomifène** compris entre 1 et 4% chez les patientes infertiles de 40 ans et plus. (15,16)

Pour les stimulations par **gonadotrophines**, les résultats du Belrap 2015 (registre national belge en PMA, édité par le collège des Médecins de Médecine de la Reproduction, www.belrap.be) sont éloquentes avec des taux de grossesse de 3% pour les patientes infertiles de 40 à 43 ans. (17)

	<36	36-40	40-43	>=43	Moyenne tout âge confondu
Taux de grossesse clinique par induction de l'ovulation sans IUI	15,2%	10,8%	2,6%	4,2%	13,9%

Belrap 2015 (Table3.10)

On retrouve des valeurs semblables après insémination intra-utérine au de-là de 40 ans (taux de grossesse de 8% et d'accouchement de 3,5%).

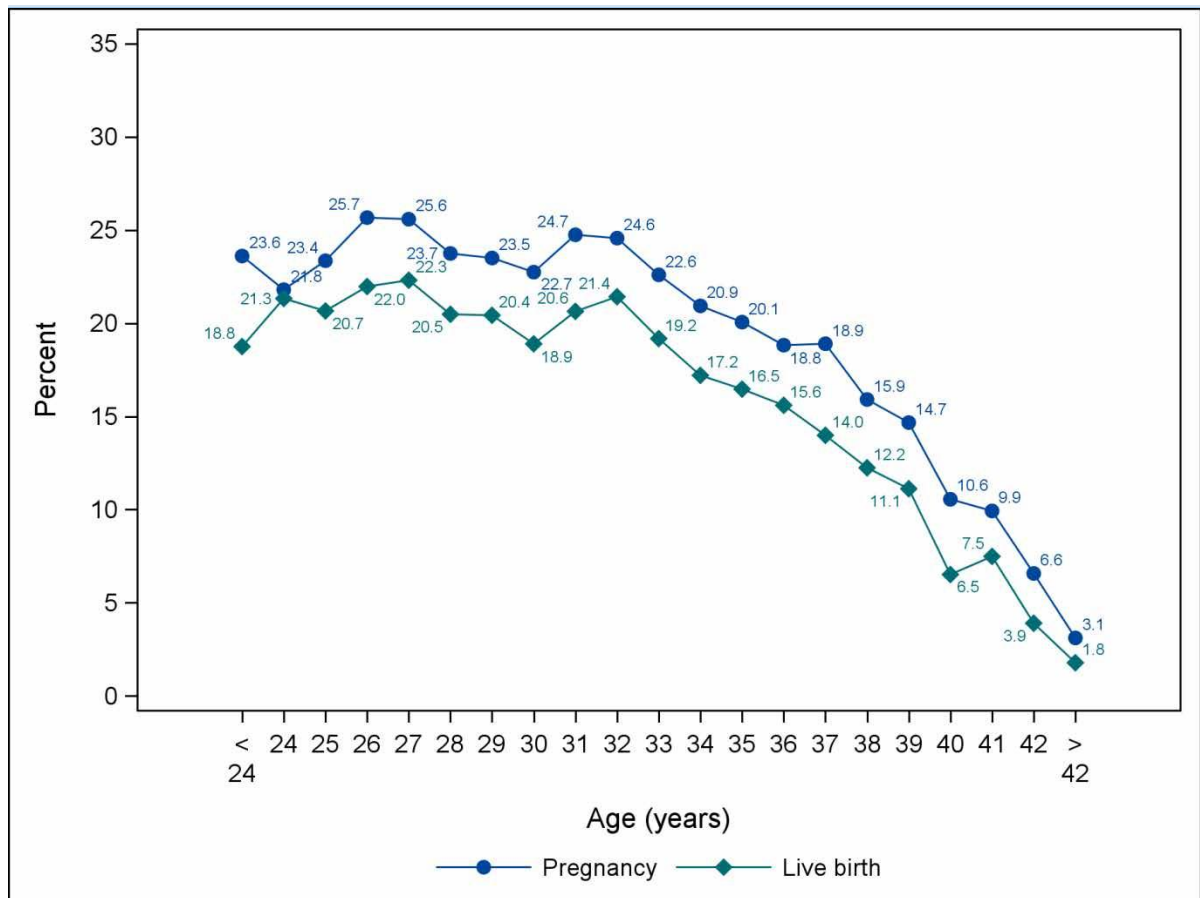
	<36	36-40	40-43	>=43	Moyenne tout âge confondu
Taux de grossesse clinique avec stimulation par gonadotrophines et IUI	16,4%	13,7%	8,9%	2,6%	15,0%

Belrap 2015 (Table 2.18)

Stimulation ovarienne en FIV :

Nous remarquons avec les résultats ci-dessous une diminution continue des taux de grossesse et principalement des taux de naissance avec l'âge maternel qui avance. (17,18,19,20)

Figure 10. Percentages of ART Cycles using fresh nondonor eggs or embryos that resulted in pregnancies and live births, by age of woman. Données du Belrap 2015.



Nous retrouvons la même observation suivant les données du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) des USA. (21)

Après l'âge de 30 ans, même avec les traitements de FIV, le taux de grossesse évolutive diminue de 1,5% par an et celui des fausses-couches augmente exponentiellement pour atteindre plus de 70% au-delà de 44 ans.

Les techniques de PMA classiques deviennent alors inefficaces à cet âge-là et il faut s'orienter vers d'autres options.

2.2 Age de l'homme

En FIV, on remarque une diminution du taux de fécondation en insémination normale (64% si l'homme a moins de 40 ans et 55% au-delà de 50 ans). Pour l'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection), cette différence n'est pas statistiquement significative.

Ceci est principalement dû à une moins bonne pénétration du spermatozoïde dans la zone pellucide ainsi qu'à une diminution de la mobilité-fonction de la protéinase acrosomiale. (22,23)

Il y a également une diminution de la formation des blastocystes. En effet, les études montrent une prédominance du contrôle embryonnaire par le génome maternel dans les premiers stades (méthylation des J2 à J3). L'activation du génome paternel survient plus tardivement lors de la compaction et de la blastulation. (24)

L'intégrité de l'ADN spermatique est importante pour un développement embryonnaire normal. L'augmentation de la fragmentation de l'ADN a donc des répercussions sur ce développement. (25,26)

3. Les limites d'âge légales de la PMA

- En Belgique, l'accès à la PMA est légiféré.

Le cadre législatif des techniques de procréation médicalement assistée repose essentiellement sur deux textes de loi, l'un de mai 2003 relatif à la recherche sur les embryons in vitro (Moniteur belge du 11/5/2003, <http://www.ejustice.just.fgov.be>), l'autre de juillet 2007, relatif à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes (Moniteur belge du 17/07/2007, <http://www.ejustice.just.fgov.be>).

Sur base de cette loi, la réalisation d'un traitement de FIV avec aspiration folliculaire est autorisée jusqu'à 45 ans et une patiente peut bénéficier jusqu'à l'âge de 47 ans d'une implantation d'embryons (obtenus après aspiration folliculaire réalisée avant l'âge de 45 ans) ou de gamètes. Cette limite ne doit pas être confondue avec la limite de remboursement qui a été fixée à la veille de 43 ans (date de la ponction ovocytaire).

Il est intéressant de constater que le législateur belge s'est concentré essentiellement sur l'âge de la patiente, reliant cette limite d'âge aux faibles résultats obtenus en FIV et en IIV pour les patientes âgées de 43 ans et plus.

Aucune limite d'âge chez l'homme n'a été fixée par le législateur. La plupart des centres belges limite cependant à 45 ans l'âge maximum des donneurs de sperme et à 65 ans l'âge du conjoint.

Pour les autres pays européens, la législation et le remboursement varient mais sont en général limités entre 45 et 50 ans pour la femme.

Voici quelques exemples de limite d'âge aux traitements de PMA pour la femme : 40 ans pour la Finlande et les Pays-Bas, 43 ans pour la Slovénie et le Luxembourg, 45 ans pour la Belgique, la Bulgarie, le Danemark ou l'Irlande, et enfin jusqu'à 50 ans en Grèce et en Estonie.

D'autres membres de l'UE avancent le concept plus flou «d'âge naturel de reproduction», comme l'Allemagne, l'Espagne, la France, le Portugal, le Royaume-Uni, la République Tchèque et la Suède. En l'absence de plus de précision, l'accès à la PMA repose alors sur l'avis des praticiens, au cas par cas. Enfin, dix pays ne posent aucune limite en termes d'âge: l'Autriche, Chypre, la Hongrie, l'Italie, la Lettonie, la Lituanie, Malte, la Pologne, la Roumanie et la Slovaquie. (28)

Enfin, dans le cadre du don d'ovocyte, il est généralement admis un âge limite de la receveuse de 50 ans mais cette recommandation n'est pas toujours suivie.

4. Les réponses à ces limites d'âge

4.1 Le recours aux gamètes et embryons de donneurs

Quand les limites physiologiques sont atteintes, les patients doivent soit renoncer au projet d'enfant, soit se tourner vers d'autres solutions telles que le don d'ovocyte direct ou indirect, le don de sperme, le don d'embryon anonyme ou encore l'adoption.

En Belgique, le recours au don d'ovocytes concerne 3% de la totalité des cycles frais de FIV.(17) Cela peut se faire par don direct quand le couple receveur reçoit d'une patiente choisie et connue ou encore de manière indirecte quand le couple receveur reçoit de manière anonyme.

En ce qui concerne le don de sperme en Belgique, selon les données du Belrap 2015, 38% des IUI sont réalisées avec du sperme de donneur. Il est important de noter que les indications sont multiples et non pas seulement liées à l'âge de l'homme.

Quelques rares centres pratiquent du don anonyme d'embryons. Ceci est décidé au cas par cas.

4.2. Ya-t-il une place pour la prévention ?

Certaines patientes décident de vitrifier leurs ovocytes avant 40 ans afin de les utiliser, si nécessaire, ultérieurement quand les conditions d'accès à la maternité leur semblent davantage favorables. On parle généralement de « social freezing ». Cette procédure est onéreuse (plus de 3000 euros) puisqu'elle comprend les frais liés au traitement par gonadotrophines, au travail de laboratoire avec la conservation des gamètes pour 10ans, à l'hospitalisation et aux honoraires médicaux liés à la ponction ovarienne. Actuellement en effet, la mutuelle n'intervient pas pour cette indication.(29,30)

Les hommes peuvent également congeler leurs spermatozoïdes pour utilisation dans le futur si besoin. Cette pratique n'est pas couramment appliquée, suite à l'ancienne croyance d'une fertilité masculine qui n'évolue que très peu avec l'âge.

5. Les conséquences de l'âge maternel et paternel sur la grossesse et le devenir des enfants

5.1. L'âge maternel

Les risques obstétricaux chez une mère de plus de 35 ans sont bien connus. (31)

Hypertension artérielle et pré-éclampsie, diabète gestationnel, placenta prævia et percreta ainsi que hémorragie de la délivrance sont augmentés. Le taux de césarienne est également plus élevé pour cette population.

A noter que ces possibles complications ne diminuent pas en cas de recours au don d'ovocytes. Ceci est dû à une anomalie de la placentation et à des lésions de l'endothélium vasculaire utérin lié à l'âge avancé de la receveuse.

Au-delà de 40 ans, on constate en outre, une augmentation des accouchements prématurés, des retards de croissance intra-utérins, des petits poids de naissance, des morts in utéro ainsi que de la mortalité périnatale.(32,33,34,35)

Le taux d'aneuploïdies des embryons augmente chez les femmes à partir de 37 ans, et il est de 33% à partir de 42 ans. Le taux de monosomies et trisomies est réparti de manière égale. (36)

Ceci implique donc un risque de fausse-couche plus élevé à partir de 37 ans.

5.2. L'âge paternel

Un âge paternel avancé (APA) a également des conséquences sur l'évolution des grossesses. (25)

Rochebrochard et Thonneau en 2002 ont montré, que dans les cas de grossesses spontanées, il y a une augmentation du taux de FC lié à un APA, indépendamment de celui de la mère. Ceci semble dû entre autre à l'augmentation de la fragmentation de l'ADN. (26)

Paternal age	Maternal age		
	20-29 years	30-34 years	35-44 years
20-29 years			<i>high risk zone</i>
30-34 years	<i>standard risk zone</i> 1.00 (reference)		2.87 (1.86-4.45)
35-39 years			
40-64 years		<i>high risk zone</i>	<i>highest risk zone</i> 5.65 (3.20-9.98)

Risque de FC pour les couples selon différents groupes d'âge. Présentation de l'odds ratio avec un intervalle de confiance de 95%. (Rochebrochard et Thonneau en 2002)

Une autre étude démontre deux fois plus de risque de mort fœtale avant 20 SA chez les APA de plus de 50 ans que chez les hommes jeunes. (37)

Un APA a également un impact sur la santé de l'enfant. On note ainsi une augmentation des taux d'aneuploïdies: le risque connu de T21 augmenté pour une maman de plus de 40 ans est dû pour plus de 50% au père si celui-ci est APA. (6)

Il y a également une augmentation de la mortalité infantile (< 5 ans) : un enfant décédé en plus pour 2285 pères de plus de 45 ans (pour un âge de la mère de 25-39 ans). (38)

Ceci est dû entre autre à une augmentation des pathologies cancéreuses chez ces enfants : rétinoblastome, leucémie, lymphome non hodgkinien,...(8)

On remarque également une élévation du risque d'achondroplasie ou de syndrome d'Alpert ou encore de syndrome de Marfan pour toute grossesse obtenue avec un âge paternel avancé.(8)

Il est intéressant de noter que le monde médical se penche sur le devenir psycho-comportemental des enfants issus de ces grossesses tardives. En effet, certaines études indiquent une possible augmentation des cas de schizophrénie (x5), d'autisme (x2,7), des troubles bipolaires (x1,4) mais également des cas d'épilepsie ou encore des troubles de l'alimentation.(8-39)

Ces données doivent encore être étayées.

6. Les limites sociétales

La société est également responsable d'une limitation à l'accès à la PMA.

En effet, il n'existe pas encore de possibilité pour une patiente qui suit un traitement de PMA d'aménager son temps de travail.

De plus, rien n'est fait pour qu'une femme puisse procréer à un âge plus jeune. La valorisation de la carrière et de la réussite professionnelle sont au premier plan, et souvent la femme qui recourt aux traitements de PMA le fait au détriment de cette carrière.

Enfin, les études auprès des femmes et de la société en général, démontrent une méconnaissance de l'âge idéal pour procréer et du déclin de la fertilité, contribuant à la tendance à postposer le projet de grossesse. (40)

Ce manque de connaissance se retrouve également au niveau du corps médical et paramédical. Ainsi, dans une étude réalisée en Espagne, l'âge limite de conception spontanée est supérieur à 39 ans pour 36,1 % des gynécologues, comparé à 77,3% des médecins généralistes et 72,9% des infirmières. (41)

Il est donc important pour la société d'assurer un rôle éducatif précoce, par exemple à l'école, et pour les soignants d'assumer un rôle informatif complet auprès des femmes en consultation, afin qu'elles puissent être mieux éclairées par rapport à leur fertilité et leur projet de grossesse. La mise en place d'un programme éducatif a donné lieu, en Suède, à une amélioration des connaissances des femmes et une meilleure prise de conscience de leur fertilité. (42,43)

Au Danemark, Petersen a développé des consultations d'évaluation de la fertilité et de conseils personnalisés. (44)

Plusieurs centres belges développent ces consultations également.

7. Conclusions

Les limites physiologiques d'un âge avancé en matière de reproduction, qu'il soit maternel ou paternel, méritent une plus grande attention et une meilleure diffusion de l'information sachant que les traitements de PMA, ne peuvent pas compenser l'effet délétère de l'avancement de l'âge.

En effet, la PMA a elle-même ses limites qui sont définies par la physiologie du système reproducteur et donc la qualité des gamètes mais également par la législation ou encore par la société.

Des réponses partielles existent à ces limites telles que le « social freezing », le don de gamètes ou encore d'embryons. De nombreuses questions éthiques et sociétales liées à l'âge parental au moment de la conception devront encore être débattues.

8. Bibliographie

1. Bilan de la réserve ovarienne, Groupe de travail de la « médecine de la reproduction », GGOLFBB Gunaikeia, vol 19, n°1, 2014.
2. F.J.Broekmans, J.Kwee, D.J.Hendriks, B.W.MolandC.B.Lambalk .A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome.Human Reproduction Update 2006, Vol.12, No.6 pp. 685–718.
3. Simone L. Broer, Frank J.M. Broekmans, Joop S.E. Laven,and Bart C.J.M. Fauser. Anti-Muëllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Human Reproduction Update 2014, Vol.20, No.5 pp. 688–701.
- 4.Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. J ClinEndocrinolMetab. 2012 Dec; 97(12): 4650–4655.
- 5.Didier Dewailly, Claus Yding Andersen, Adam Balen, Frank Broekmans, NafiDilaver, Renato Fanchin, Georg Griesinger,Tom W. Kelsey, Antonio La Marca, Cornelius Lambalk, Helen Mason,Scott M. Nelson, Jenny A.Visser,W. Hamish Wallace, and Richard A. Anderson. The physiology and clinical utility of anti-Muëllerian hormone in women.Human Reproduction Update 2014, Vol.20, No.3 pp. 370–385.
6. Rakesh Sharma, Ashok Agarwal, Vikram K Rohra, Mourad Assidi, Muhammad Abu-Elmagd and Rola F Turki. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring.Reproductive Biology and Endocrinology (2015) 13:35.
- 7.Kidd SA¹, Eskenazi B, Wyrobek AJ.Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature.FertilSteril. 2001 Feb;75(2):237-48.
8. Gideon A.Sartorius and Eberhard Nieschlag.Paternal age and reproduction. Human Reprod Update, Vol.16, N°1 pp.65-79, 2010.
- 9.Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini L, Lenzi A.The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. Asian J Androl2011 Sep; 13(5):690-7.
- 10.Murarka Shiva a, Anil K. Gautam a, YogendraVerma a, Vijay Shivgotra a, HareshDoshi b, Sunil Kumar.Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity.Clinical Biochemistry (2011) 44: 319–324.
- 11.Engel KM, Springsguth CH, Grunewald S. What happens to the unsuccessful spermatozoa?Andrology.2018 Feb 13.
- 12.Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM, Sides GD, Cordell WH, Harrison LM, Whitaker JS. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. J Androl2006 May-Jun; 27(3):421-8.
- 13.Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. Journal of Assisted Reproductive Genetique 2011; 28:425-32.
14. Eskenabi B, Wyrobek AJ, Sloter E, Kidd SA, Moore L, Young S, et al. The association of age and semen quality in healthy men. Human Reproduction 2003; 18:447-54.
15. Dovey S, Sneeringer R, Penzias A. Clomiphene citrate and intra-uterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. Fertility Sterility 2008; 90(6):2281-6.

16. Tsafir A, Simon A, Margalioth E, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained fertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI or IVF? *Reprod Biomed Online*; www.rbmonline.com/Article/4334 on web 15 sept 2009.
17. Rapport du Belrap 2015. College van Geneesheren Reproductieve Geneeskunde Collège de Médecins Médecine de la Reproduction College of Physicians of Reproductive Medicine IVF Report Belgium 2015.
18. A La Marca, E Papaleo, V Grisendi, C Argento, S Giulini, A Volpe. Development of a normogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 2012 Sep; 119(10):1171-9.
19. Ernesto Bosch, Anders Nyboe Andersen, Pedro Barri, Juan Antonio Garcia-Velasco, Petra de Sutter, Manuel Fernandez-Sanchez, Hana Visnova, Bjarke M. Klein, Bernadette Mannaerts and Joan-Carles Arce. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Mullerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH. *Clinical Endocrinology* (2015) 83, 902–912.
20. Simone L. Broer, Jeroen van Disseldorp, Kimiko A. Broeze, Madeleine Dolleman, Brent C. Opmeer, Patrick Bossuyt, Marinus J.C. Eijkemans, Ben-Willem J. Mol, and Frank J.M. Broekmans. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human Reproduction Update* 2013, Vol.19, No.1 pp. 26–36.
21. CDC: Centers for disease control and prevention. National summary Report/2014 ART Report/Division of reproductive Health/ CDC.
22. Martha Luna, Elissa Finkler, Jason Barritt, Natan Bar-Chama, Benjamin Sandler, Alan B. Copperman, Lawrence Grunfeld. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril* 2009 Nov; 92(5):1772-5
23. S. Belloc et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* (2014) 78:22-29.
24. Okae H, Chiba H, Hiura H, Hamada H, Sato A, Utsunomiya T, Kikuchi H, Yoshida H, Tanaka A, Suyama M, Arima T. Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development. *PLoS Genet.* 2014 Dec 11; 10(12).
25. J. Stern, B. Luke, M. Hornstein, H. Cabral, D. Gopal, H. Diop and M. Kotelchuck. The effect of father's age in fertile, subfertile, and assisted reproductive technology pregnancies: a population based cohort study. *J Assisted Reprod Genet* (2014) 31:1437-1444.
26. Kuhnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Human Reproduction Update* 2004; 10(4):327-39.
27. Katib AA, Al-Hawsawi K, Motair W, Bawa AM. Secondary infertility and the aging male, overview. *Central European Journal of Urology* 2014; 67:184-8.
28. Encadrement juridique international dans les différents domaines de la Bioéthique. Actualisation 2016. Agence de la Biomédecine. France.
29. Stoop D, van der Veen F, Deneyer M, Nekkebroeck J, Tournaye H. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online*. 2014 May; 28(5):548-51.
30. Belaisch-Allart J1, Brzakowski M, Chouraqui A, Grefenstette I, Mayenga JM, Muller E, Belaid Y, Kulski O. Social egg freezing: which problems? *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Sep; 41(9):518-20.

31. van Katwijk C. and L.L.H. Peeters. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. *Human Reproduction Update* 1998, Vol. 4, No. 2 pp. 185–194.
32. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Human reproduction* 1996 Nov; 11(11):2540-3.
33. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov; 122(5):1122-31.
34. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol.* 1999 Jan; 93(1):9-14.
35. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, Francis MM, Jain JK. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA.* 2002 Nov 13; 288(18):2320-3.
36. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar; 101(3):656-663.
37. Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, Davey Smith G. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004 Dec 15; 160(12):1214-22.
38. S.K. Urhoj, L.N. Jespersen, M. Nissen, L.H. Mortensen, and A.-M. Nybo Andersen. Advanced paternal age and mortality of offspring under 5 years of age: a register-based cohort study. *Human Reproduction* 2014, Vol. 29, No. 2 pp. 343–350.
39. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011 Aug; 128(2):344-55.
40. F.C. Billari, A. Goisis, A.C. Liefbroer, R.A. Settersten, A. Aassve, G. Hagestad and Z. Spéder. Social age deadlines for the childbearing of women and men. *Hum Reprod.* 2011 Mar; 26(3): 616–622.
41. García D, Vassena R, Prat A, Vernaev V. Poor knowledge of age-related fertility decline and assisted reproduction among healthcare professionals. *Reprod Biomed Online.* 2017 Jan; 34(1):32-37.
42. Daniluk JC, Koert E. Fertility awareness online: the efficacy of a fertility education website in increasing knowledge and changing fertility beliefs. *Hum Reprod.* 2015 Feb; 30(2):353-63
43. Wennberg AL, Rodriguez-Wallberg KA, Milsom I, Brännström M. Attitudes towards new assisted reproductive technologies in Sweden: a survey in women 30-39 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Jan; 95(1):38-44.
44. Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC, Macklon KT, Pinborg A, Nyboe Andersen A. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Human Reprod* 2015 Jan ; 30(1) :9-15.