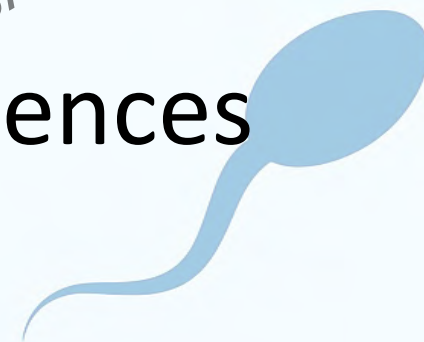
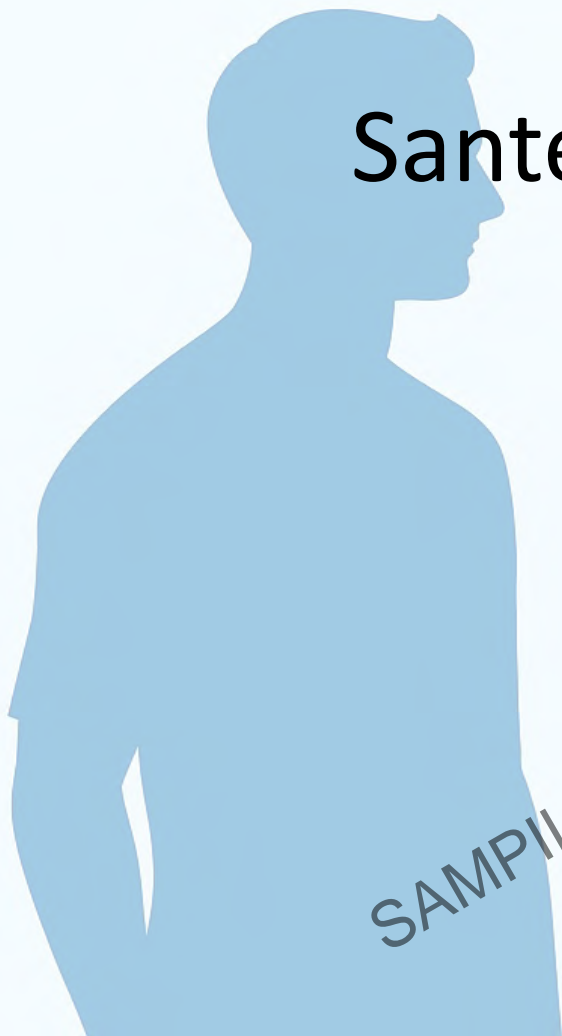




L'homme en infertilité

Santé, mode de vie: quelles conséquences sur l'embryon et l'enfant?



Dr Lucile FERREUX

Service de Biologie de la Reproduction et CECOS
Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Soirée SAMPIL du 18 novembre 2025

CONFLITS D'INTÉRÊTS

- ◇ Conseil médical pour **Cesar Fertility**, dédiée à la prévention en santé reproductive masculine.
- ◇ Collaboration de recherche avec **Yuka** sur les liens entre expositions environnementales et fertilité.

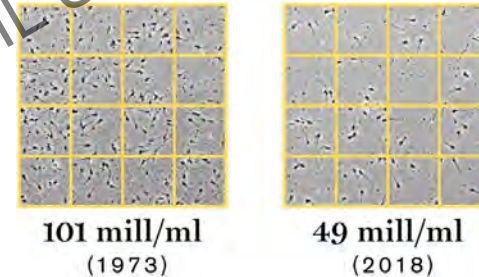
SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL SAMPIL

INTRODUCTION ET ENJEUX



- **Définition:** Infertilité du couple (WHO 2023) et la part masculine (50% des cas, souvent mixte) ([Agarwal et al., Lancet 2021](#)).
- **Contexte:** Déclin quantitatif et qualitatif des paramètres spermatiques observé ces dernières décennies ([Levine et al., HRRU 2023](#)).

Sperm count is declining at an accelerated pace **globally**



INTRODUCTION ET ENJEUX

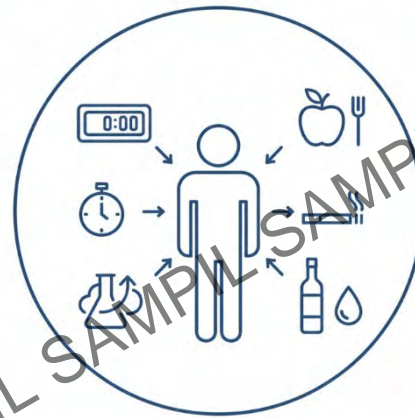


Rappels biologiques sur les rôles du spermatozoïde:

- Apport du génome paternel (ADN), condensé++
 - Epigénome (marques modifiables)
 - Centriole proximal
-
- **Vulnérabilité:** La spermatogenèse est un processus long et sensible aux agressions.
 - Spermatozoïdes dépourvus de systèmes de réparation ADN.

PROBLÉMATIQUE

Quel est l'impact de la **santé** et du **mode de vie du père** sur les **gamètes**, le **développement embryonnaire** et la **descendance**?



- Expositions pré-conceptionnelles de l'homme
- Caractère transmissible
- Périmètre hors impact sur les paramètres spermatiques

FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: AGE



- Tendence mondiale à concevoir plus tardivement
- Avantages:
 - Un **statut socio-économique plus élevé**
 - Maturité et stabilité

AGE PATERNEL

- Risques pour la descendance [Neeser et al., HRO 2023](#), [Couture et al., HRU 2021](#):
- **Schizophrénie et troubles psychotiques:**
 - **1 sur 47** si ≥ 50 ans VS **1 sur 141** si ≤ 25 ans ([Zweifel et al., FS 2021](#)).
 - **RR de 2,04** pour schizophrénie chez les enfants de pères ≥ 50 ans.
- **Troubles du spectre autistique (TSA):**
 - Augmentation de 10 ans de l'âge paternel associée à un risque de **TSA 21 %** plus élevé.
 - Association significative avec le Syndrome d'Asperger.
- **Troubles bipolaires :**
 - Père ≥ 50 ans: **2,84** fois (étude finlandaise) ou **1,87** fois (étude taïwanaise)
- **Association avec TDAH**



Risque **intergénérationnel** pour **schizophrénie et TSA**

AGE PATERNEL

- Risques pour la descendance :

human
reproduction
update

Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis

Nadia A. du Fossé^{1,*}, Marie-Louise P. van der Hoorn¹, Jan M.M. van Lith¹, Saskia le Cessie^{2,3}, and Eileen E.L.O. Lashley¹

- **Malformations cardiaques congénitales**

Joinau-Zoulovits F *et al.*, HRU 2020

- **Malformations cardiaques** congénitales (OR = 1,16 ; IC95 % : 1,07–1,25) si plus de 35 ans.

- **Fausses couches**

A du Fossé N *et al.*, HRU 2020

- Risque de FCS 1^{er} Trimestre des pères ≥45 ans VS <30 ans (OR = 1,74 ; IC95 % : 1,26–2,41).

- **Mutations**

Gourinat *et al.*, Andrology, 2023

- Mutation *FGFR3*, **achondroplasie** (1/25 000 naissances), **risque X12 hommes >50 ans** vs <20 ans
- Mutation *FGFR2*, **Syndrome d'Apert**, risque **X9,5 après 50 ans**

AGE PATERNEL

- Impact sur la ploïdie (Hanson et al., FS 2020)

cohorte rétrospective (2012–2018)

4 058 couples, 1^{ère} ICSI avec sperme éjaculé

Critères d'inclusion :

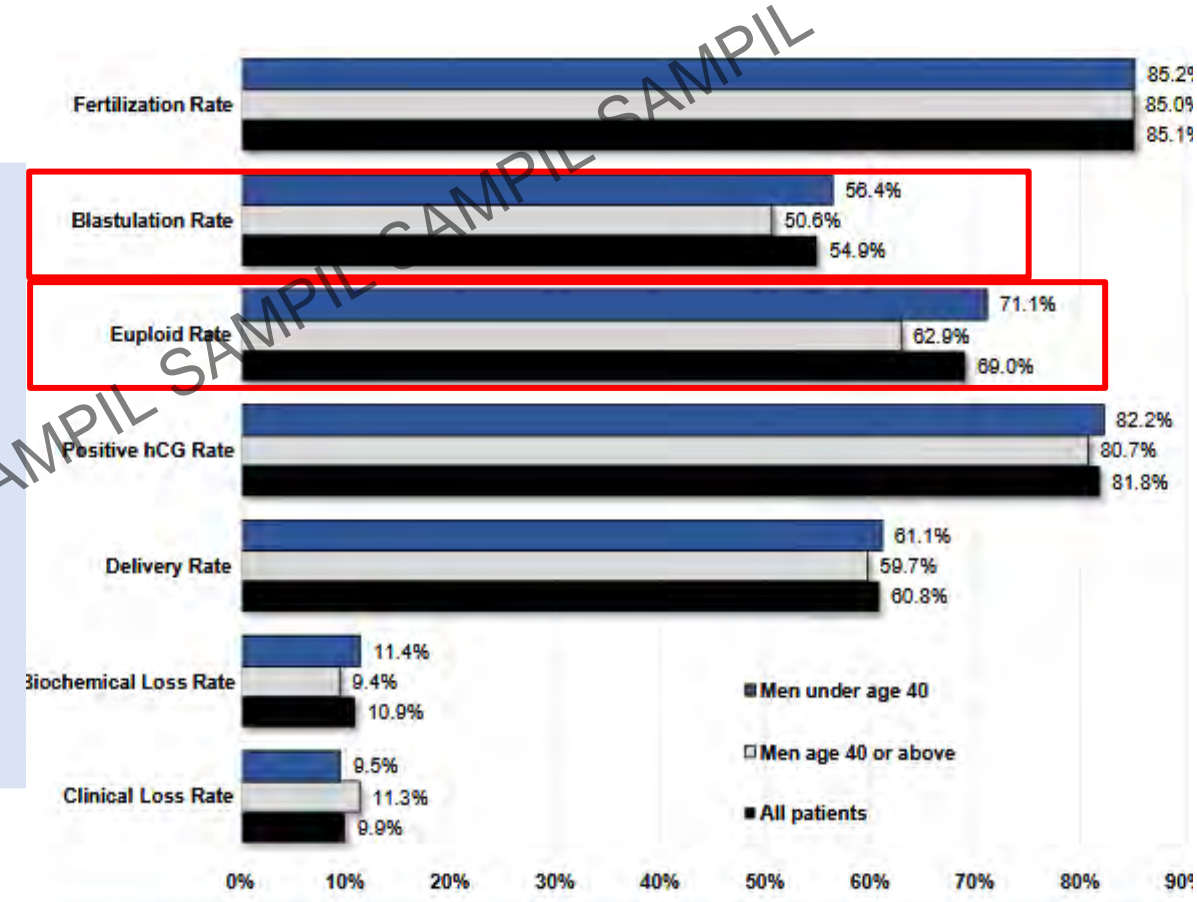
PGT-A → eSET euploïde

Cycles TEC

Exclusion : sperme chirurgical, donneuses d'ovocytes

Groupes comparés : âge paternel <40 ans vs ≥40 ans

Âge moyen des femmes : $35,1 \pm 3,8$ ans



Comparaison des issues en ICSI entre hommes <40 ans et ≥ 40 ans

AGE PATERNEL

- Impact sur la ploïdie (Dviri et al., HRU 2021)

Méta-analyse de 6 études (10 830 embryons issus de don d'ovocytes jeunes) pour neutraliser l'effet de l'âge maternel.



- Aucune association significative entre l'âge paternel et le taux global d'aneuploïdie.
- Pas d'effet sur les aneuploïdies viables (trisomie 21, 18, 13) ni sur les anomalies segmentaires ou les chromosomes sexuels.

AGE PATERNEL

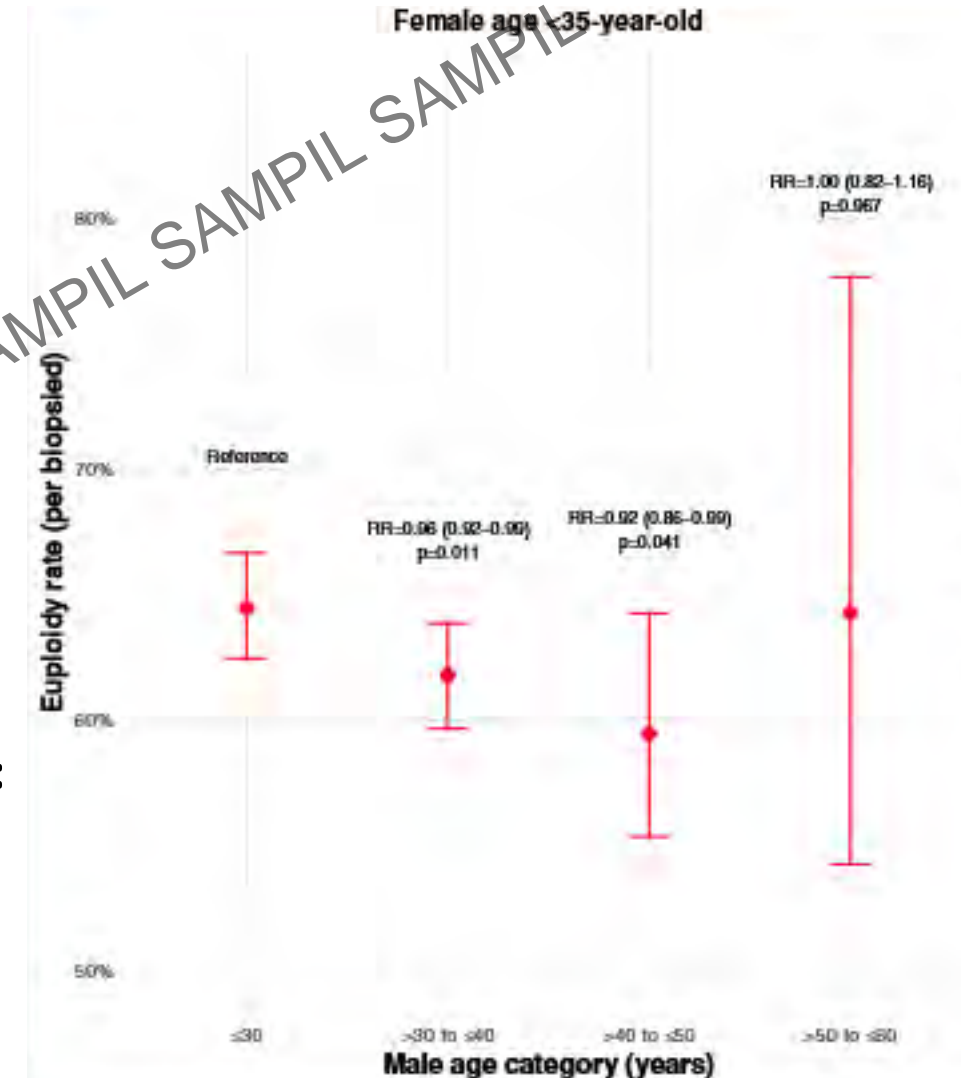
- Impact sur la ploïdie (Elkhatib et al., FS 2025)

Cohorte rétrospective multicentrique
5 847 cycles d'ICSI (47 502 ovocytes matures) avec **PGT-A**



Pourcentage d'embryon euploïdie significativement diminué:

- APA > 40 ans et chez les femmes <35 ans
- APA non significatif chez les femmes plus âgées (35–37 ans)



AGE PATERNEL

- Impact sur le développement embryonnaire ([Yamamoto et al, Reprod Med Biol, May 2025](#))

Evaluer l'effet de l'âge du père sur la **cinétique du développement embryonnaire** (via time-lapse), la **qualité embryonnaire** (iDAScore, critères de Gardner) et les **taux de grossesse** après transfert.

4 240 analyses de sperme

907 cycles de FIV/ICSI et 828 transferts d'embryons congelés

Âge paternel divisé en 3 groupes : <34 ans, 35–44 ans, >45 ans



APA entraîne :

Aucun effet significatif sur la cinétique embryonnaire, la qualité embryonnaire (iDAScore, Gardner) ou les taux de grossesse.

AGE PATERNEL

- Vieillesse spermatique

Neville, M. D. C., et al. Nature 2025, Seplyarskiy, V., et al. Nature, 2025

Sperme de 81 hommes âgés de 24 à 75 ans , technique NanoSeq
Etude complémentaire ADN : 54 000 trios parents-enfants et 800 000 individus

- Pourcentage de spermatozoïdes porteurs de mutations pathogènes augmente avec l'âge :
 - ~2 % à 30 ans
 - 3–5 % entre 40 et 70 ans
- **40 gènes** identifiés et favorisés par sélection naturelle au cours de la spermatogenèse, dont plusieurs associés à :
 - * Maladies du développement,
 - * Troubles neurodéveloppementaux sévères,
 - * Risque accru de cancer.

“Selfish spermatogonial selection” : les spermatozoïdes porteurs de la mutation auraient un **avantage sélectif**, favorisant leur transmission.

FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: POIDS ET ALIMENTATION



- Un **habitant** de la planète **sur trois** est aujourd'hui en **surpoids** ou **obèse**, tous âges confondus



- D'ici à **2050**, plus de la moitié des adultes pourraient être **obèses** ou en **surpoids**.

POIDS ET ALIMENTATION

- Impact de l'IMC sur les naissances. [Buyun Liu et al., The Lancet, Septembre 2015](#)

8 787 096 triades parents-enfant

Risque global augmenté selon IMC des parents

Situation parentale	Risque combiné ↑
Père obèse , mère IMC normal	+4 %
Mère obèse, père IMC normal	+10 %
Deux parents obèses (IMC ≥ 28)	+16 %
Décès périnatal (2 parents obèses)	+17 %

Risque combiné sur les issues de grossesse:
FCS, prématurité, malformations congénitales, décès
périnatal, SGA/LGA.

◇ **Associations spécifiques** si les deux parents obèses:

• **LGA (grand pour l'âge gestationnel)** : risque ↑
→ RR = **1,70 (1,65–1,74)**

• **SGA (petit pour l'âge gestationnel)** : risque ↓
→ RR = **0,73 (0,69–0,76)**

POIDS ET ALIMENTATION

- Issues en AMP : FIV / ICSI: [Mushtaq et al., RBMO 2018](#)

IMC ♂ augmenté ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$):

- Diminution des **taux de grossesses cliniques** et **naissances vivantes** en FIV /ICSI.
- Analyse en sous-groupe: **FIV** ou **ICSI**, l'effet du BMI élevé **n'est pas significatif**.

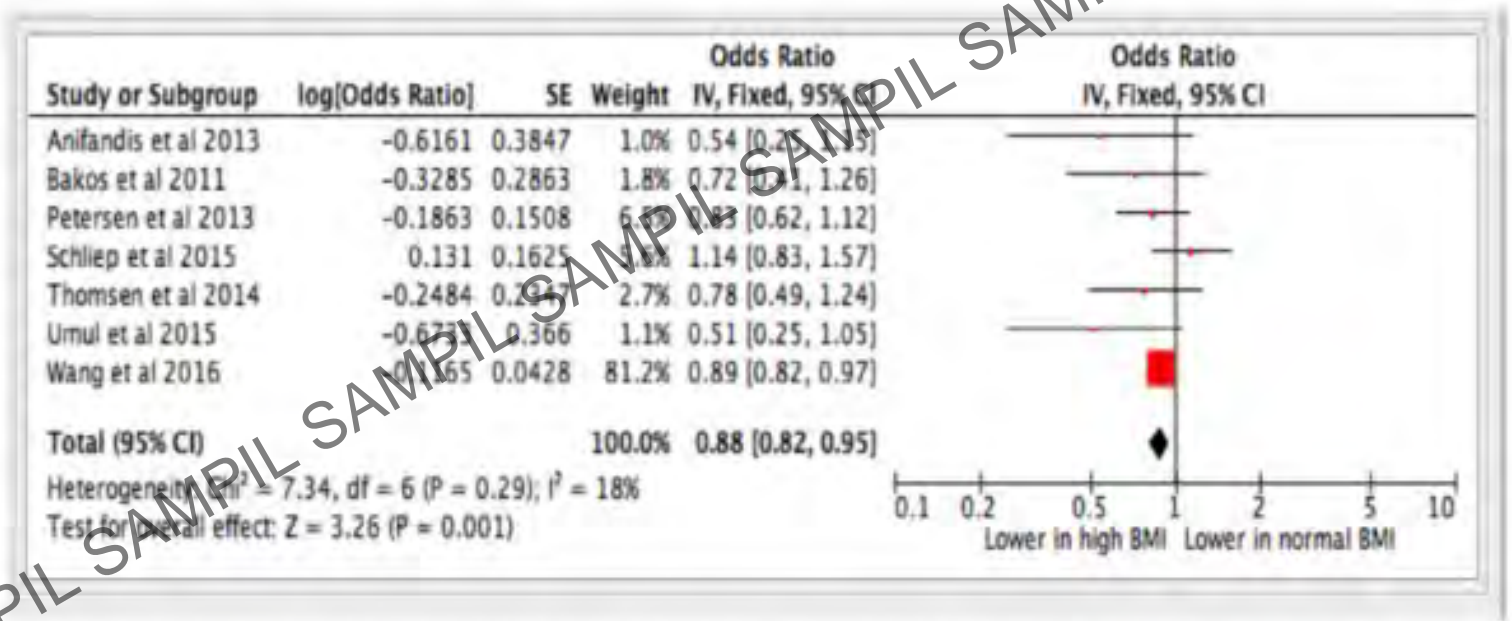


Figure 3 – Meta-analysis of the effect of high male body mass index on live birth rate in assisted reproduction techniques.



- Développement embryonnaire: [Hoek et al., 2021 Andrology](#)
211 hommes : 86 IMC N, 94 en surpoids, 41 obèses.
- **Taux de fécondation réduit en FIV/ICSI**: Chaque point d'IMC $\uparrow \rightarrow -1\%$ de fécondation ($p = 0,002$)
- **Plus rapide au cours des 1^{ères} divisions de clivage**

POIDS ET ALIMENTATION

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF

4.3.9. Question 20 : Chez l'homme infertile, une intervention nutritionnelle améliore-t-elle les chances de naissance vivante ?

Experts : Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, Rachel Lévy

RECOMMANDATION

R20 : Il est recommandé d'informer les hommes infertiles qu'une alimentation équilibrée suivant les recommandations du programme national nutrition santé (PNNS), reprenant les grandes lignes du régime méditerranéen, pourrait améliorer les chances de grossesse et de naissance vivante.

QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE
RECOMMANDATION FORTE



FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: ACTIVITÉ PHYSIQUE



Recommandations OMS:

- Activité d'endurance modérée : Au moins **150 à 300 minutes par semaine** (ex. : marche rapide, jardinage, vélo "plaisir").

OU

- Activité d'endurance soutenue : **Au moins 75 à 150 minutes par semaine** (ex. : course à pied, sports collectifs).

ACTIVITÉ PHYSIQUE

- Foucaut et al., PlosOne 2019, ALIFERT
- Etude observationnelle multicentrique cas (n=79) –témoins (n=72)
- Infertilité idiopathique

Facteur de risque (Analyse multivariée)	Association indépendante à l'Infertilité Idiopathique	OR Ajusté (Intervalle de Confiance à 95 %)
Inactivité Physique (< 150 min/semaine)	OUI	2,20 (1,06 – 4,58)
Excès de Masse Grasse (> valeurs de réf. pour l'âge)	OUI	2,83 (1,31 – 6,10)
Comportement Sédentaire (≥5 h/jour assis)	NON	1,20 (0,55 – 2,61)

➡ Données de la littérature insuffisante pour conclure à un impact significatif sur les chances de NV

FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU



1/3 des français dorment moins de 6h/nuit



- **15% d'insomnies chroniques.**
- **SAS env 5%**
- Nous dormons **1h30 de moins qu'il y a 50 ans**

- Facteurs de risques: écrans++, professions à horaires décalées
- Altérations du rythme circadien → Dérégulation sécrétions hormonales

SOMMEIL

- Résultats en AMP [Du et al., Nature and Science of Sleep, 2022](#)

Objectif : Évaluer l'impact de la qualité du sommeil des hommes (score PSQI) sur les résultats de l'AMP.
n = 282 couples

◇ Principaux résultats :

Taux de fécondation plus bas chez les hommes au sommeil de mauvaise qualité

→ 60,1 % vs 67,4 % ($p < 0.001$)

Poids de naissance : diminué avec l'augmentation du score PSQI

→ $\beta = -63,8$ g (IC95 % $-119,9$ à $-8,5$; $p = 0.047$)

Multivariée: Taux de naissance vivante réduit avec un sommeil de mauvaise qualité

→ OR = 0,88 (IC95 % 0,78–0,99 ; $p = 0.047$)

→ Pas d'association avec : qualité embryonnaire, taux d'implantation, grossesse clinique ou fausse couche.

FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: EXPOSITIONS AUX TOXIQUES



- Comportements:
 - Tabac
 - Alcool
 - Cannabis

- Environnement:
 - Pollution
 - Eaux
 - Additifs alimentaires (colorants, conservateurs, agents de texture, antioxydants)
 - Plastiques/Pesticides/Métaux lourds
 - Cosmétiques (Sels d'aluminiums...)
 - Produits d'entretien, textiles, travaux, bricolages: VOC

EXPOSITIONS AUX TOXIQUES

- Tabac:

Pas de relation entre statut tabagique du partenaire et résultats de FIV (taux de grossesse et de naissance).

- Etude prospective: Risque **FCS de 2,9 % pour chaque 1 mg d'apport de nicotine** (Firns et al., *Reprod Biol Endocrinol* 2015).
- **Diminution du risque d'échec d'AMP de 4% pour chaque année d'arrêt du tabac** (Vanegas et al., *Fertil Res Pract* 2017).

- Cannabis:

Pas d'association avec délai de conception en population générale ou chances de naissance en AMP.



- Alcool

- Chaque verre supplémentaire par jour augmente le risque de ne pas obtenir une naissance vivante d'un facteur allant de 2 à 8 selon la durée;

Etude prospective multi-centrique (Klonoff-Cohen et al., *FS* 2003)

- Pas d'association avec risque de FCS (Eisenberg et al., *RBMO* 2025)

EXPOSITIONS AUX TOXIQUES

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF



R18. 1: Il est recommandé d'informer les hommes infertiles de l'impact délétère du tabagisme sur le risque de fausse-couche dans le couple et sur la diminution des chances de naissance vivante.

QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

RECOMMANDATION FORTE

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES



Constats clefs:


- Fertilité = marqueur de santé général (Priskorn et al. HR 2025), lignée « sensible » (G.David).
- **Fragmentation de l'ADN spermatique** (réparation ovocytaire) et **mutation génétiques accumulées**
- **Risques:** Potentiel impact sur le développement embryonnaire et la santé future de l'enfant.
- Santé et le mode de vie du père (alimentation, sommeil, expositions) ne sont pas seulement des **cofacteurs d'infertilité**, mais des **déterminants potentiels de la santé future de l'enfant** (Concept de DOHaD - *Developmental Origins of Health and Disease*).

Conséquences épigénétiques

Tuulari et al., Mol Psy 2025

Transmission et effets transgénérationnels



- 
- **Conseils préconceptionnels masculins:** information structurée et de proposer des interventions thérapeutiques ciblées sur le mode de vie (diététique, sommeil, activité physique...)
 - Risques associés à l'**APA** modestes
 - La sédentarité et l'excès de masse grasse, le manque de sommeil pourraient représenter des **facteurs de risque indépendants** d'infertilité (paramètres spermatiques) mais pas de lien de causalité net avec chances de grossesse
 - Caractère **réversible** des leviers environnementaux encourageant++
 - Efforts débutant pour accompagner le versant masculin de l'infertilité: **Gap de genre des connaissances**

[www. Cesarfertility.com](http://www.Cesarfertility.com)

Santé
reproductive
masculine.





- ❑ **CECOS, IVF Laboratory and Andrology unit:** **C Chalas**, V Barraud-Lange, A Chargui, V Drouineaud, L Ferreux, F. Steinberger, J. Firmin, B. Eraud, JP Wolf, J Vandame, S Bonan-Benchetrit, F Giuliano, C Pannissard. **Pocate-Cheriet**, A Chargui, L Ferreux, B. Eraud.
- **Cadre:** E Melgire
- **Special thank to the lab technicians** C Angot, J Bras, JC Cambronne, K Chaouali, L Capdeville, C. Degbé, A Gauthier, J Hadjadj, AL Hassan, TW Hunh, C Journo, M Lemanissier, K Lorenzo, I Meunier, Mouawad C, B Oualid, M. Renon, M Rossi, C Tatin, C Villalon, P Cabore, L.Beja
- **Secretary team:** A. Benbourriche, C Delhaye, B Diaby, E Diakou Bahonda, S Knosp, R. Peter, G. Telle, A Thomassin, C Tchibozo, E Zelée
- ❑ **GENOM'IC platform:** F .Letourneur, Benjamin St-Pierre
- ❑ **Institut Cochin U1016, Paris.** Team "From Birth to Gamete". D. Vaiman, M Foritano, S Barbaux. Groups "**Sperm motility and structure**". A Zyyiat. "**Epigenetic spermiogenesis**". J Cocquet.
- ❑ **Gynecology, Reproductive ART and Infertility unit :** P Santulli, M Bourdon, C Maignien, V Blanchet, J Gonnot, C Cervantes, E Laviro
- ❑ **Institut Hors Murs Santé des femmes:** FHU PREMA: C Deneux, V Tstatsaris.



C Patrat

Professor and Head, Reproductive biology

P Santulli

Professor and Head, Reproductive ART and Infertility unit

C Chapron,

Professor and Chair, Gynaecology Obstetrics II and
Reproductive Medicine

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES



Human Reproduction, 2025, 40(4), 730–738

<https://doi.org/10.1093/humrep/deaf023>

Advance Access Publication Date: March 5, 2025

Original Article



Reproductive epidemiology

Semen quality and lifespan: a study of 78 284 men followed for up to 50 years

L. Priskorn ^{1,2,*}, R. Lindahl-Jacobsen ^{3,4}, T.K. Jensen ^{1,2,5}, S.A. Holmboe ^{1,2}, L.S. Hansen ^{1,2}, M. Kriegbaum ⁶, B.S. Lind ⁷, V. Siersma ⁶, C.L. Andersen ^{6,8}, and N. Jørgensen ^{1,2}

TMSC >120 millions → 80,3 ans

TMSC 0–5 millions → 77,6 ans

→ Différence d'environ **2,7 ans.**

Mortalité (HR ajustés, référence = TMSC >120 M) :

* **Azoospermie** : HR = 1,39

* **0–5 M** : HR = 1,61

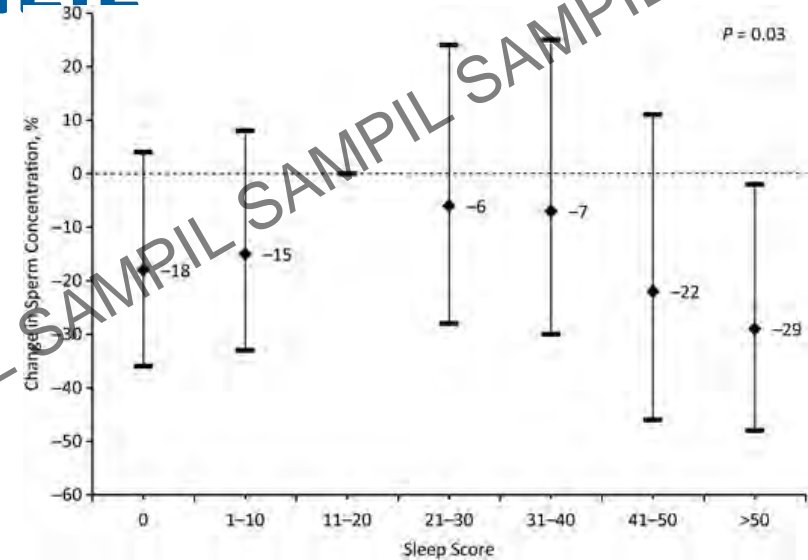
* **5–10 M** : HR = 1,38

* **10–40 M** : HR = 1,27

* **40–80 M** : HR = 1,16

FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: SOMMEIL

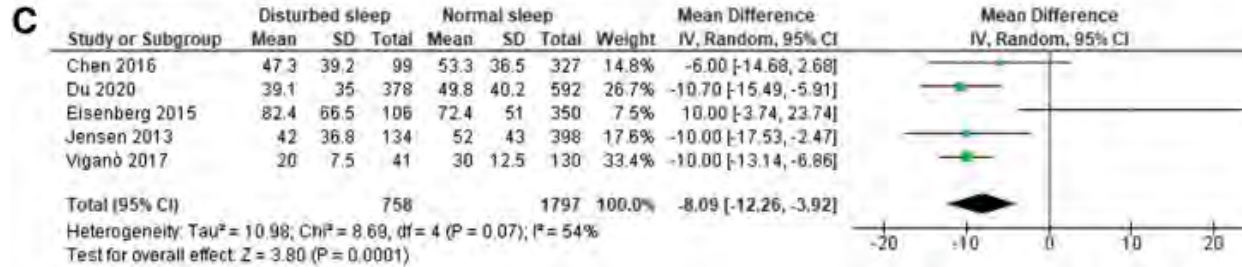
- Chen et al., Sleep 2020
- Corrélation en « U » entre durée de sommeil et concentration spermatique
- Jensen et al., Am J of Epidemiol 2013
- N=953 recrues militaires
- Perturbation importantes du sommeil (score Karolinska >50) ↓ 29% concentration spermatique
- Perturbation importantes du sommeil (score Karolinska >50) ↓ 1,6% morphologie



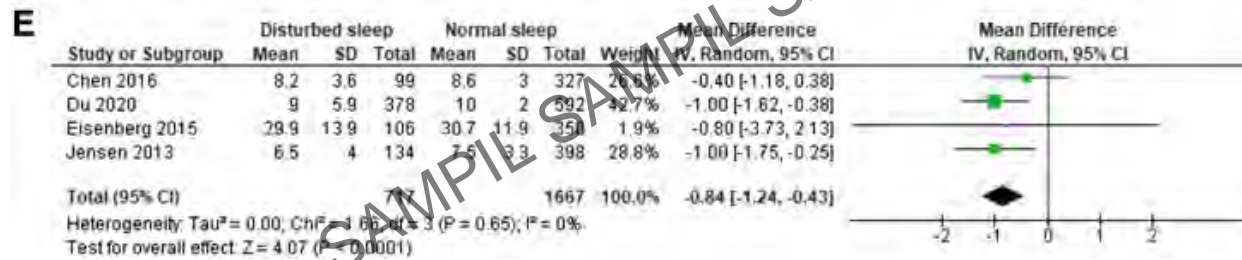
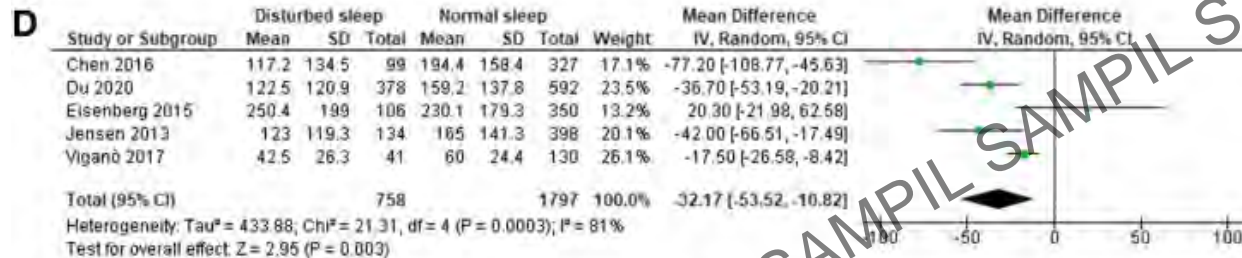
FACTEURS LIÉS À LA SANTÉ ET AU MODE DE VIE DU PÈRE: SOMMEIL



Qualité du sommeil masculin et résultats en AMP



Caetano et al., FS 2020



(C) Sperm concentration, $10^6/\text{mL}$. (D) Total sperm count, 10^6 . (E) Percent of sperm with normal morphology

AGE PATERNEL



- Réparation de l'ADN [Karabulut et al., Reprod Science, 2025.](#)



- Femmes ≤ 40 ans, SCD sans impact significatif sur les paramètres embryonnaires ou cliniques.

Étude rétrospective : 540 couples infertiles, ICSI, (2019–2023).

Groupes selon l'âge maternel :

- * ≤ 36 ans
- * 37–40 ans
- * > 40 ans

Sous-groupes selon le taux de **fragmentation de l'ADN spermatique** Technique Sperm Chromatin

Dispersion(SCD) (Halosperm) :

- * < 30 % (faible)
- * ≥ 30 % (élevé)

- * Chez les **femmes > 40 ans**, SCD ≥ 30 % associé à :

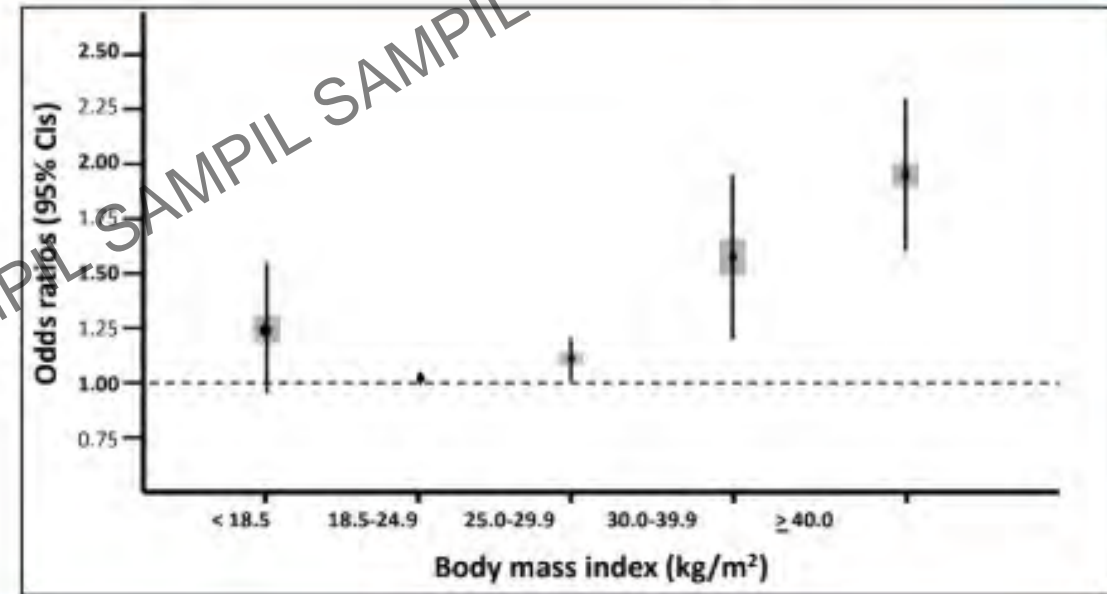
- * \downarrow qualité embryonnaire (J3 & J5)
- * \downarrow taux de blastulation
- * \downarrow taux d'implantation et de grossesse

Hypothèses: Ovocytes âgés ont une capacité réduite à réparer l'ADN spermatique endommagé, entraînant une baisse des issues en FIV/ICSI.

POIDS ET ALIMENTATION

Paramètres spermatiques Sermondade et al., Archives of Internal Medicine, 2012.
Sermondade et al., HRU Update, 2013

- 21 études, 13 077 hommes
- **Courbe en « J »** entre l'IMC et le risque de présenter une diminution du nombre de spermatozoïdes



- Surpoids et obésité, associés à :
 - **altération des paramètres spermatiques**
 - prévalence accrue de l'**azoospermie** ou de l'**oligozoospermie** (Leisgang, 2021 Andrologia, Bieniek, 2016 FS, Belloc, 2014 FS)
 - augmentation du risque de **fragmentation de l'ADN spermatique** chez les hommes obèses (Cambell, 2015 RBMO, Dupont, 2013 AJA, Chavarro, 2010 FS)