

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Désir tardif d'enfant : les risques materno-foetaux

J. BELAISCH-ALLART, N. CASTAING, I. GREFENSTETTE, F. LAROUSSERIE,
J.-M. MAYENGA, A. MOKDAD, H. MOUMIN *
(Sèvres)

INTRODUCTION

Le désir de grossesse à 40 ans et au-delà est devenu un réel phénomène de société [1]. L'âge de la maternité n'a cessé de reculer en France depuis le milieu des années 70 [2]. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène : amélioration des techniques contraceptives, mariage tardif, poursuite d'une carrière ou seconde union avec un partenaire souvent plus jeune et sans enfant, enfin développement des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation qui, avec le don d'ovocyte, ont reculé les limites de la maternité [1].

Une grande partie de ce texte est extraite de l'actualisation du chapitre : Grossesse et accouchement après 40 ans. Du traité d'Obstétrique de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale [1].

* Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction - Centre Hospitalier des Quatre Villes - Site de Sèvres - 141 Grande Rue - 92318 Sèvres cedex
E-mail : jbelaisch@promptomail.com

Deux populations de femmes enceintes de 40 ans et plus doivent être individualisées : les primipares âgées qui ont repoussé l'âge de leur première maternité volontairement ou involontairement (infertilités traitées), et les grandes multipares. Si les primipares âgées ne sont exposées qu'aux complications obstétricales liées à l'âge, les multipares conjuguent risques liés à l'âge et risques liés à la multiparité. Les publications les plus anciennes sur les grossesses de 40 ans concernaient souvent les grandes multipares, puis dans les années 90 sont parues des études très rassurantes sur des primipares issues de milieu social favorisé avec des effectifs relativement limités [3], enfin depuis les années 2000 sont parues de grandes séries de grossesses et d'accouchements de femmes de 40 ans et nuancant ces résultats rassurants [4, 5]. Ces divergences s'expliquent en partie par l'amélioration de la surveillance prénatale, par certaines imprécisions dans les enquêtes les plus anciennes (prématurité et petit poids de naissances confondus), mais aussi par la différence des populations étudiées, les grandes multipares de bas niveau socio-économique faisant désormais place à des primipares de meilleure situation ayant volontairement repoussé l'âge de leur première grossesse.

La notion de gestante âgée a évolué avec les années. Les femmes de 35 ans et plus (*elderly gravidas* des Anglo-Saxons) étaient initialement considérées comme des gestantes âgées, puis avec le recul de l'âge de la maternité ce terme de parturiente âgée s'est adressé aux femmes de 40 ans. Un nouveau terme a été récemment créé pour définir les grossesses après 45 ans, qui se sont développées depuis l'ère des dons d'ovocytes, on parle désormais d'âge maternel très avancé (*very advanced maternal age*).

I. PATHOLOGIES DE LA GROSSESSE

1.1. Avortements spontanés et aberrations chromosomiques

Le premier écueil de ces grossesses de la quarantaine est leur taux élevé de fausses couches spontanées (FCS). D'après Warbuton, le taux de FCS atteindrait 33,8 % à partir de 40 ans contre 11,7 % entre 30 et 34 ans, 17,7 % entre 35 et 39 et 53,2 % après 45 ans [6]. Ces valeurs, apparemment très élevées, sont confirmées par les résultats obtenus en procréations médicalement assistées où, entre 30 et 35 ans le taux de FCS n'est que de 16,4 dans le bilan FIVNAT [7] alors qu'entre 38 et

40 ans il atteint 24,6 et 39,6 % à partir de 42 ans ($p < 0,01$). On admet généralement qu'au moins 60 % de ces avortements précoces sont liés à des anomalies chromosomiques [8].

L'élévation du taux d'aberrations chromosomiques avec l'âge est bien connue. Le risque de survenue d'anomalie chromosomique est estimé à 1,6 % à 38 ans, 2,21 % à 40 ans et 4 % à 42 ans [9]. La fréquence des atteintes chromosomiques entre 40 et 45 ans est de 3 % des naissances vivantes [9]. La trisomie 21 représente la moitié des atteintes chromosomiques imputables à l'âge maternel.

Hecht et Hook [10] ont actualisé la prévalence à la naissance des trisomies 21, ils l'estiment à 10,4 pour 10 000 à 40 ans, 18,3 à 42 ans, 44,1 à 45 ans et 107 pour 10 000 à 48 ans.

La prévalence des anomalies chromosomiques est bien sûr plus grande au terme du diagnostic prénatal qu'à terme et d'autant plus grande que le diagnostic est réalisé tôt. Un fœtus trisomique risque beaucoup plus la mort in utero qu'un fœtus normal. Les trisomies 13 et 18 augmentent également avec l'âge maternel, de même que les anomalies des chromosomes sexuels, 47 XXX et 47 XXY [10].

Enfin, le passé gynécologique de ces patientes (fibromes, synéchies ou béances du col) explique les FCS tardives où les anomalies chromosomiques ne représentent plus que 10 à 20 % [8].

1.2. Complications de la grossesse

1.2.a. Les pathologies chroniques associées

La littérature est unanime, les pathologies préexistantes sont toutes plus fréquentes chez les femmes de 40 ans et plus : HTA, fibromes, diabète, problèmes cardiaques et dysfonctionnement thyroïdien [11].

1.2.b. Le diabète gestationnel

La quasi-totalité des études met en évidence une augmentation de la fréquence du diabète gestationnel dans les grossesses tardives [3, 4, 12-14]. Les études les plus récentes, telles que celles de Gilbert [4] et de Bianco [13], observent une augmentation identique des taux de diabète gestationnel chez les nullipares et les multipares et concluent que l'âge et non la parité est en cause. L'étude de Luke et Brown, parue en 2007, sur toutes les naissances après 30 ans aux USA de 1995 à 2000 (N = 8 079 996) compare les femmes de 30-34 ans (N = 5 211 847), de 35-39 ans (N = 2 399 928), de 40-44 ans (N = 449 886) et de 45 ans ou plus (N = 18 335), et distingue primipares et multipares. La proportion de diabète dans le groupe 40-44 ans est de 6,1 % pour les primipares

et 6,4 % pour les multipares, soit un odd ratio de 1,81 et 1,91 par rapport aux femmes de 30-34 ans où la proportion est de 3,5 % (Tableau I) [4].

Tableau I : Comparaison des complications de la grossesse selon l'âge et la parité (d'après Luke et Brown, 2007)

Âge (ans)	Âge maternel			
	30-34	35-39	40-44	≥ 45
N	5 211 847	2 399 928	449 886	18 335
Naissance après 37 S.A. (%)				
Primipares	90,4	88,5	86,8	83,8
Multipares	91,4	90,1	88,0	86,3
Diabète (%)				
Primipares	3,5	4,8	6,1	7,2
Multipares	3,4	4,7	6,4	8,6
HTA (%)				
Primipares	1,0	1,6	2,6	3,4
Multipares	0,8	1,3	2,3	3,6
Morts périnatales (%)				
Primipares	0,5	0,6	0,7	0,8
Multipares	0,5	0,5	0,7	1,0

1.2.c. L'hypertension artérielle (HTA)

Une augmentation de l'apparition de l'HTA pendant la grossesse à partir de 35 ans est notée dans la grande majorité des études [4, 12-14] avec des chiffres relativement comparables d'une étude à l'autre. Toutefois, pour Cleary-Goldman [15], le risque d'HTA gravidique ne serait plus augmenté après ajustement de plusieurs facteurs dont la parité, l'indice de masse corporelle et le tabagisme.

L'enquête de Berkowitz et coll. [3] qui ne porte que sur des primipares de bon niveau socio-économique (682 femmes de 35 à 39 ans et 117 de 40 ans et plus) rapporte, elle aussi, une augmentation significative de l'HTA de la grossesse avec l'âge.

Les études plus récentes telles que celle de Bianco et al. [13] et celle de Gilbert [4] retrouvent une augmentation de l'HTA et de la pré-éclampsie après 40 ans, quelle que soit la parité, plus nette chez les nullipares. L'étude la plus récente et la plus importante en termes d'effectifs, celle de Luke et Brown [5], conclut elle aussi à une augmentation de

l'HTA chez les primipares comme chez les multipares (odd ratio de 2,6 et de 2,3 par rapport au groupe témoin de 30-34 ans).

1.2.d. Les métrorragies du troisième trimestre et le placenta praevia

À ce sujet, les données de la littérature divergent : si la majorité des études relèvent une plus grande fréquence des métrorragies et des placentas praevia après 35 ans, cette augmentation n'est pas toujours retrouvée chez les primipares [14]. Gilbert [4] annonce cependant un taux de placentas praevia 8 fois plus élevé chez les nullipares âgées que chez les nullipares de 20 à 29 ans, et Luke et Brown [5], comme Bianco et al. [13], et Cleary-Goldman [15] affirment une augmentation après 40 ans, quelle que soit la parité. S'il est logique de penser que la fréquence des hématomes rétroplacentaires est également augmentée avec l'âge, il est difficile d'en apporter la démonstration étant donné la faible incidence de cet accident.

2. MODALITÉS D'ACCOUCHEMENT

Les anomalies de présentation fœtales sont un peu plus fréquentes à partir de 40 ans [4, 5, 16, 17], ce qui peut expliquer en partie l'augmentation du taux des césariennes. Treacy a analysé le travail spontané de 10 737 primipares à terme selon leur âge, et comparé les dystocias en se basant sur les besoins en ocytocine, le travail supérieur à 12 heures, les taux d'extractions instrumentales et de césariennes. Tous les indices augmentent avec l'âge [18].

Un taux significativement plus élevé de césariennes est retrouvé dans toutes les publications dès 35 ans. Cette augmentation du taux de césarienne plus nette chez les primipares est cependant observée le plus souvent aussi chez les multipares [3, 4, 13, 19, 20], sauf pour Kessier [21] (Tableau II). Cette augmentation de la fréquence des césariennes est liée aussi bien à l'augmentation des césariennes de principe (décidées avant la mise en travail) qu'à une augmentation des césariennes en urgence, et est retrouvée pour toutes les indications, souffrance fœtale y compris. Tuck [22] rapporte qu'après 35 ans, la fréquence des césariennes est beaucoup plus élevée chez les femmes infertiles devenues enceintes après un traitement de leur stérilité (20,8 % contre 10,17 %). Autre raison de césarienne, la durée du travail après 40 ans est souvent prolongée [14]. Classiquement, le travail est en effet considéré comme plus

Tableau II : Taux de césarienne après 40 ans et dans les groupes témoins selon la parité (%)

	Nullipares		Multipares	
	≥ 40 ans	20-29 ans	≥ 40 ans	20-29 ans
Bianco et al. (1996)	38,9	18,3	24,7	8,9
Gilbert et al. (1999)	47,00	22,5	29,6	17,8
Chan et Lao (1999)	58,8	15,6	20,8	12,4
Ziadeh (2001)	18	8	14	6
Joseph (2005)	50	23	-	-
Luke et Brown (2007)	43	28,6*	28,3	21,1*

* groupe témoin 30-34 ans, pas de données pour 20-29 ans
Toutes les données concordent, il y a augmentation significative des taux de césariennes, quelle que soit la parité, chez les femmes de 40 ans.

long chez les primipares âgées [14], chez les multipares l'âge ne semble pas prolonger la durée du travail [12].

Le taux d'extraction instrumentale est également plus élevé dans toutes les études quelle que soit la parité.

Les hémorragies de la délivrance sont plus fréquentes après 40 ans, surtout lors du premier accouchement [23]. Les suites de couches sont marquées par un allongement du séjour hospitalier [24] et un risque accru de thrombose. Pour Jolly, le taux d'embolie pulmonaire est de 0,15 % après 40 ans contre 0,05 avant [23].

3. MORTALITÉ MATERNELLE

Malgré sa très nette diminution due à la qualité actuelle du suivi prénatal (Tableau III), le taux de mortalité maternelle s'élève avec l'âge, passant pour la période 2000-2002 de 3,8 pour 100 000 naissances entre 25 et 29 ans, à 33,3 entre 40 et 44 ans et 215,3 après 45 ans [25]). Toutefois, le faible nombre d'accouchements après 45 ans doit inviter à la prudence dans l'analyse de ces chiffres. Les principales causes de mortalité sont les hémorragies obstétricales, les accidents vasculaires, les embolies amniotiques, les infections et les myocardiopathies. Ces chiffres justifient une surveillance accrue des futures

Tableau III : Mortalité maternelle selon l'âge en France

Âge	Décès pour 100 000 naissances		
	1990-1994	1995-2000	2001-2002
< de 20 ans	7,2	3,0	4,3
20-24	6,4	5,7	5,0
25-29	7,3	7,4	3,8
30-34	12,1	9,5	6,3
35-39	24,7	18,9	15,6
40-44	44,4	33,1	33,3
> 45 ans	145,6	81,4	215,3
Tous âges	11,2	10,0	7,5
D'après Philibert, Boisbras et Bouvier-Colle			

mères âgées tant au cours du troisième trimestre de leur grossesse qu'au cours de l'accouchement, pour tenter de prévenir les accidents vasculaires sévères et surtout une information des candidates à la maternité tardive.

4. ÉTAT DES ENFANTS À LA NAISSANCE

4.a. *Prématurité*

Les études anciennes affirmaient toutes que la « prématurité » était plus fréquente en cas de grossesse tardive, mais elles incluait dans le groupe des « prématurés » les enfants de moins de 2 500 grammes [14, 26, 27]. Les études plus récentes, avec définition précise de la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) vont dans le même sens.

Avec la définition exacte de la prématurité, à Bécclère [12], primipares et multipares confondues, la proportion de prématurés passait de 5,7 % avant 35 ans à 8,2 % après 40 ans ($p < 0,001$), cette prématurité étant en partie d'indication médicale (c'est-à-dire due à une décision obstétricale d'interrompre la grossesse pour raison maternelle ou fœtale : 2,9 % avant 35 ans de prématurité iatrogène contre 4,8 % à partir de 40 ans). Uniquement sur des primipares, Tuck et coll. [22]

annoncent également 4 fois plus de naissances prématurées après 35 ans, seul Berkowitz [3] qui n'étudie que des primipares de bon niveau socio-économique n'observe pas cette augmentation du taux de prématurité et observe même une diminution après 40 ans. L'étude de Gilbert [4] confirme cette augmentation de la prématurité par rapport à un groupe contrôle de 20-29 ans aussi bien chez les primipares (14,1 % de naissances avant 37 SA contre 9,1 % dans le groupe témoin) que chez les multipares (13,7 *versus* 10,3 %) (Tableau IV). De même, l'étude de Luke et Brown montre que le taux de naissances après 37 semaines d'aménorrhée passe de 89,7 % chez les primipares de 30-34 ans à 86,8 % à 40-44 ($p < 0,0001$), et de 90,8 à 88 % chez les multipares ($p < 0,0001$) [5].

Tableau IV : Prématurité après 40 ans et dans les groupes témoins selon la parité (%)

	Nullipares		Multipares	
	≥ 40 ans	20-29 ans	≥ 40 ans	20-29 ans
Bianco et al. (1996)	6,1	7,2	8,7	9,3
Gilbert et al. (1999)	14,1	9,1	13,7	10,3
Chan et Lao (1999)	11,8	10,0	7,8	9,6
Joseph (2005)	8,3	5,8	-	-
Luke et Brown (2007)	13,2	10,3*	12	8,6*
* groupe témoin 30-34 ans, pas de données pour 20-29 ans				

Ces données justifient une prise en charge adaptée des primipares comme des multipares âgées, avec prescription de repos préventif plus facile que chez les femmes de moins de 35 ans.

4.b. Poids de naissance

La plupart des études anciennes observaient des poids moyens des enfants identiques quel que soit l'âge de la mère, mais avec une proportion élevée d'enfants de petits poids de naissance et d'enfants de plus de 4 000 grammes (ce qui explique le poids moyen identique), dus pour les uns aux HTA et pour les autres au diabète. Trois études s'opposent cependant à cette vision simpliste. Sur des patientes primipares de 35 ans et plus, Berkowitz et coll. [3] annoncent des enfants de plus petits poids de naissance que chez les mères plus jeunes, mais sans hypertrophie réelle. À parité égale, Lee [28] annonce cependant

une diminution progressive du poids avec l'âge des mères. Gilbert [4], sur ses 24 032 grossesses de plus de 40 ans, tranche avec un poids de naissance abaissé chez les nullipares âgées et inchangé chez les multipares âgées par rapport aux groupes contrôles 20-29 ans. De même, pour Luke et Brown, globalement le poids de naissance moyen diminue avec l'âge maternel, et la proportion de petit (< 2 500 g) et très petit (< 1 500 g) poids de naissances augmente [5].

4.c. Score d'Apgar et transfert en soins intensifs

Les publications divergent totalement sur ce point ou ne le mentionnent pas. L'étude de Béclère observe une augmentation parallèle du taux d'enfants avec Apgar < 7 à la naissance, de l'âge de la mère, et des transferts en unité de soins intensifs, ce qui n'était pas observé à Boucicaut [12]. Paradoxalement, Berkowitz [3] n'observe pas de score d'Apgar plus bas mais rapporte plus de transferts en soins intensifs, ce qui peut paraître surprenant mais on connaît la valeur limitée du score d'Apgar à la naissance. L'étude de Bianco [13] retrouve aussi une diminution du score d'Apgar à 1 minute et une augmentation des admissions en unité de soins intensifs pour les enfants des nullipares âgées.

4.d. Malformations congénitales

Le problème des malformations congénitales hors observation chromosomique après 40 ans est peu abordé dans les études publiées et les données sont contradictoires. L'âge maternel, comme la parité sont souvent reconnus comme jouant un rôle mineur dans le risque d'avoir un enfant présentant une malformation congénitale [29].

L'étude de Yasin et Beydoun [20] rapportait une augmentation de ces malformations mais surtout d'ordre chromosomique ; ceci est probablement dû au fait que leur étude porte sur une population de bas niveau socio-économique avec peu de diagnostic anténatal, alors que ces malformations sont éliminées dans les autres études par les interruptions thérapeutiques de grossesse.

L'élévation des malformations congénitales admise dans les anciennes études est désormais contestée si l'on individualise les aberrations chromosomiques. Kessier et al., dans l'une des rares études qui rapportent le taux de malformation chez les femmes de 35 ans et plus, n'observent aucune augmentation [30]. À l'inverse, Hollier rapporte une augmentation des anomalies congénitales à caryotype normal qui passent de 3,5 % entre 20 et 24 ans à 5 % après 40 ans [31].

4.e. *Mortalité périnatale*

Pour la majorité des auteurs, il existe une augmentation des morts *in utero* et de la mortalité périnatale dans les grossesses tardives [5, 14]. Ceci est observé même dans les études les plus récentes qui se veulent plus optimistes ; Darbois et Boulanger [19] rapportent, après 40 ans, une mortalité périnatale de 30 pour mille, 2,5 fois plus élevée que dans l'ensemble des accouchées. L'étude de Fretts et coll. [32] qui analyse 94 346 accouchements à Montréal de 1961 à 1993 a montré une diminution des morts fœtales liée à l'amélioration de la prise en charge obstétricale, mais confirme l'effet néfaste de l'âge maternel dès 35 ans chez les nullipares comme chez les multipares. Berkowitz [3] sur ses primipares « favorisées » n'observe pas cette pathologie, et une étude de Kiely [33], avec ajustement sur la parité, le niveau socio-économique et autres cofacteurs, retrouve seulement une augmentation des morts *in utero*. Reddy [34] a démontré, sur 5 458 735 grossesses uniques sans malformations congénitales aux USA, que l'augmentation des morts *in utero* avec l'âge maternel persiste même si l'on tient compte de l'ethnie, de la parité et des pathologies médicales. Jacobson [35], comparant 31 662 femmes de 40-44 ans à 876 361 femmes de 20-29 ans, rapporte une augmentation des morts *in utero* et de la mortalité périnatale après 40 ans (odd ratio pour la mortalité périnatale : 1,7 [IC 1, 5-1,] et pour les morts *in utero* : 2,1 [IC 1,8-2,4].

5. COMPARAISON PRIMIPARE/MULTIPARE

Cette distinction n'est malheureusement pas faite dans toutes les publications. Les conclusions optimistes de l'étude de Berkowitz [3] sur des primipares de 35 ans et plus, de bon niveau socio-économique, laissaient penser qu'une première grossesse à 40 ans se déroulerait mieux qu'une 2^e ou 3^e grossesse. Les rares études comparant multi et primipares [4, 5, 12, 13, 20, 36] ne corroborent pas cette hypothèse. Les études de Luke et Brown [5] et de Yasin [20] sur des femmes de 40 ans et plus montrent que même chez les primipares, il y a une augmentation des pathologies de la grossesse par rapport aux parturientes plus jeunes (bien que le mécanisme ne soit peut être pas le même que chez les multipares). Chan et Lao [36], comparant 51 primipares de 40 ans et plus à 154 multipares du même âge, ont observé chez les primipares plus d'HTA (17,6 *versus* 5,2 % $p = 0,015$), plus de métrorragies après 28 semaines d'aménorrhée (17,6 *versus* 5,8 %, $p = 0,0188$) et plus de

césariennes (58,8 *versus* 20,8 %, $p < 0,001$), mais un état néonatal identique dans les deux groupes, des poids de naissances identiques et aucune différence pour ce qui concerne les risques de diabète gestationnel et les taux de prématurité. L'étude de Gilbert [4], sur 24 032 femmes de 40 ans et plus, dont 64 % de multipares, va dans le même sens. Bien entendu, le taux de césariennes est beaucoup plus élevé chez les nullipares (47 %) que chez les multipares, mais de plus toutes les complications de la grossesse sont plus fréquentes chez les nullipares que chez les multipares, seule la mortalité périnatale est supérieure chez les multipares.

CONCLUSION DES GROSSESSES À 40 ANS

La plupart des études anglo-saxonnes anciennes qualifiaient de grossesses tardives les grossesses à partir de 35 ans, et les effectifs de femmes de 40 ans et plus étudiés étaient faibles. L'étude de Berkowitz et coll. [3] parue en mars 1990 a été largement diffusée en France à titre d'encouragement à procréer tardivement en raison de ses résultats plutôt favorables. Cependant les auteurs, eux-mêmes, concluent en signalant qu'ils ont étudié 683 primipares de 35 ans et plus, et seulement 117 femmes de 40 ans et plus, de bon niveau socio-économique et que s'il est vrai qu'ils n'ont pas observé d'effet néfaste de la maternité retardée sur l'enfant, ils ont par contre observé des taux de complications pendant la grossesse et de césariennes nettement plus élevés que chez les patientes plus jeunes !

Les études plus récentes [4, 5, 11, 32, 35, 36] concluent également à un devenir fœtal plutôt favorable mais soulignent toutes l'augmentation des complications avec l'âge maternel, quelle que soit la parité. L'étude de Luke et Brown [5] conclut que seules 81,6 % des grossesses de 40-44 ans sont des grossesses à bas risque contre 86,3 % entre 30 et 34 ans, ces données sont interprétées de façon clairement péjorative par Luke et Brown qui terminent leur article par « ces risques devraient être pris en compte dans la prise en charge des femmes âgées lors des traitements d'infertilité et dans leur prise en charge anténatale ». Ces mêmes chiffres, cités par d'autres auteurs, sont interprétés comme positifs et rassurants puisque plus de 80 % des grossesses après 40 ans sont à bas risques !

Comme le concluaient en 2005 dans les journées du CNGOF Martin et Maillet [24], les grandes séries montrent que la plupart des

femmes âgées de 40 à 45 ans peuvent espérer une grossesse normale et une issue favorable, l'optimisme peut donc rester la règle... Ces propos optimistes doivent toutefois être tempérés car le plus grand risque d'une femme de 40 à 45 ans est de ne pas obtenir de grossesse malgré l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) [37]...

6. LES GROSSESSES APRÈS 45 ANS (VERY ADVANCED MATERNAL AGE)

Les publications sur les grossesses spontanées entre 45 ans et 50 ans sont rares. Leridon [2] rapporte en France pour l'année en 1993, avant le développement des dons d'ovocytes, 870 naissances provenant de femmes de 45 ans et plus. Dildy [38], étudiant 126 500 naissances sur 10 ans, a retrouvé 79 grossesses de mères de 45 ans et plus (44 de 45 ans, 21 de 46 ans et 14 de 47 ans et plus). Seules 3 de ces 79 grossesses provenaient de l'assistance médicale à la procréation. 37 d'entre elles, soit 46,8 %, ont présenté des complications obstétricales dont les deux plus fréquentes sont le diabète gestationnel (12,7 %) et la pré-éclampsie (10,1 %). Sur 79 grossesses ayant dépassé 20 SA, 8 (soit 9,9 %) anomalies de caryotype ont été dépistées. Le taux de césarienne est de 31 %. Le poids moyen de naissance est de 3 466 g mais 17,3 % sont inférieurs à 2 500 g et 19,8 % supérieurs à 4 000 g. Le terme moyen est de 39 SA. Le taux de mortalité périnatale est de 1,3 % ; aucune mort maternelle n'est à déplorer. Les auteurs, qui reconnaissent l'absence de groupe contrôle plus jeune, concluent que le devenir maternel et fœtal est bon. Cette étude présente un biais, la majorité de ces patientes appartenant à une minorité religieuse avec une gestité moyenne de 9 et de 7 à 9 enfants vivants par femme. Il s'agit donc d'une population très particulière qui ne permet pas de tirer des conclusions valables. L'étude israélienne de Dulitzki et coll. [39] porte sur 109 femmes de 44 ans et plus, comparées à 309 patientes de 20 à 29 ans. Les patientes sont plus classiques avec une parité moyenne de 3,6 et 27 % de ces grossesses ont été obtenues par traitement de l'infertilité. L'HTA et le diabète viennent au premier rang des complications comme dans l'étude précédente mais les auteurs concluent différemment, bien que globalement les résultats soient favorables, un âge maternel élevé est pour eux facteur de complications de la grossesse. Le taux de césarienne est également élevé : 39,4 % contre 4,2 % dans le groupe 20-29 ans,

de même que le taux de naissance avant 37 SA : 18,3 % contre 8,4 % dans le groupe contrôle.

De plus en plus d'études nord-américaines publient désormais les résultats des grossesses après 45 ans sur des séries importantes, sans préciser toutefois la part des grossesses spontanées et après traitement (essentiellement don d'ovocyte dont on sait qu'il peut lui-même être source de complications obstétricales). Jacobson, en 2004, a étudié 1 205 grossesses après 45 ans, comparées à 876 361 femmes de 20-29 ans. Diabète, pré-éclampsie, prématurité, morts *in utero* (Odd Radiot [OR] 3,8) et mortalité périnatale (OR 2,4) sont significativement augmentés [35]. En 2007, Luke et Brown [5] ont comparé 18 335 femmes de 45 ans et plus à 5 211 847 femmes de 30-34 ans, le taux de prématurité atteint 16,2 % pour les primipares et 13,7 % chez les multipares (*versus* 9,6 et 8,6 %). L'odd ratio du diabète est de 2,19 (intervalle de confiance [IC] : 1,94-2,47), de l'HTA 3,4 (IC 3,11-4,41), celui des césariennes est de 3,14 pour les primipares et de 2,55 pour les multipares ! Sunol Sala vient de rapporter une série de 154 grossesses obtenues par don d'ovocyte chez des femmes de plus de 45 ans [40]. 15 % de ces grossesses seulement ont présenté une pathologie obstétricale : HTA, diabète et prématurité. Pour les enfants ont été observées 8 % de pathologies : prématurité et retard de croissance *in utero* venant au premier plan. Les bons résultats obtenus seraient liés au bilan préalable incluant ECG et test d'effort, échographie cardiaque, radiographie pulmonaire, monitoring tensionnel, bilans sanguins généraux, mammographie et mesure de la densité osseuse.

7. LES GROSSESSES APRÈS 50 ANS

7.a. *Épidémiologie*

Les grossesses spontanées après 50 ans existent mais sont rarissimes. Le développement des techniques d'AMP et plus spécifiquement du don d'ovocyte, voire de l'accueil d'embryon, les rend désormais techniquement possibles. Ces grossesses sont qualifiées de vraiment tardives ou d'ultra tardives, par opposition aux grossesses dites tardives des femmes de 40 ans. Ces grossesses ultra tardives obtenues par don d'ovocytes sont théoriquement interdites en France puisque la loi dite de Bioéthique de 2004 précise que l'homme et la femme doivent être vivants, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune depuis au moins 2 ans et en âge de procréer.

Certes cette formulation « en âge de procréer » n'est pas claire et on peut comprendre par là tant qu'ils le peuvent, c'est-à-dire pour l'homme jusqu'à la mort et pour la femme jusqu'à la ménopause. Toutefois, les spécialistes français de l'AMP sont à peu près tous d'accord pour ne pas faire de dons d'ovocytes après 43 ans ; de plus la pénurie actuelle de donneuses d'ovocytes en France conduit d'ailleurs la plupart des centres d'AMP à ne pas prendre en charge les femmes de plus de 40 ans. Les Françaises de plus de 45 ans qui cherchent à obtenir une grossesse par don d'ovocyte (et qui en ont les moyens financiers) ont donc recours au tourisme procréatif vers des pays où la loi est plus libérale : Espagne, Belgique, Angleterre, Grèce viennent au premier rang de ces destinations reproductives. En 2008, en France, si les demandes de femmes de 45 ans existent, les demandes des femmes de 50 ans restent l'exception.

Des grossesses spontanées sont observées après 50 ans comme en attestaient les chiffres fournis par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) ou par l'Institut National d'Études Démographiques (INED) avant l'ère des dons d'ovocytes [41, 42]. C'est ainsi que l'INSEE en 1991 avait rapporté que 51 enfants étaient nés vivants en 1989 de mères nées entre 1939 et 1935, c'est-à-dire ayant entre 50 et 54 ans (Tableau V) ! Le rapport sur la situation démographique de la France (INED, 1991 et 1992) décrit l'évolution du nombre de naissances selon l'âge de la mère atteint dans l'année, et l'on peut constater que dès 1980 (où n'existaient pas les grossesses par don d'ovocyte), 22 femmes de 50 ans avaient accouché, mais aussi 4 de 51 ans, 4 de 52 ans et qu'en 1990 on observe le même chiffre de 20 femmes de 50 ans, mais aussi 6 de 51 ans, 3 de 52 ans, 3 de 53 ans, et 5 de

Tableau V : Naissances selon l'âge atteint par la femme dans l'année

Âge de la femme (ans)	Années			
	1980	1985	1989	1990
50	22	17	13	20
51	4	9	18	6
52	4	12	9	3
53	4	7	7	3
54	1	8	7	5

Rapports sur la situation démographique en France, INED 1991-1992
(d'après L. Toulemon)

54 ans. Enfin, un rapport de Nicole Guignon (document statistique du SESI n° 145, juillet 1992) rapporte le nombre d'avortements selon l'âge atteint par la femme dans l'année, et on a la surprise de découvrir qu'en 1980 il y avait 34 IVG répertoriées en France chez des femmes de 50 ans, et qu'en 1989 il y en a encore 20, et 30 en 1991.

Toulemon de l'INED estimait, en 1993, avant la diffusion des dons d'ovocytes, qu'après le 50^e anniversaire, on compte près de 30 naissances par an, 45 avortements et 25 fausses couches spontanées [41].

7b. Pronostic obstétrical après 50 ans

L'analyse du pronostic des grossesses après 50 ans après don d'ovocyte est complexe pour de multiples raisons. Comme pour les femmes de 40 ans, deux populations de femmes enceintes de 50 ans doivent être individualisées : les primipares âgées (ayant repoussé l'âge de leur première maternité volontairement ou involontairement) desquelles il faut rapprocher les femmes ayant eu 1 ou 2 enfants d'un premier conjoint, et les grandes multipares. Si les paucipares âgées ne sont exposées qu'aux complications obstétricales liées à l'âge, les multipares conjuguent risques liés à l'âge et risques liés à la multiparité. Les anciennes publications sur les grossesses de 50 ans concernaient souvent les grandes multipares [38]. Dans les grossesses obtenues par don d'ovocytes, toutes les pathologies liées à l'ovocyte vieillissant sont a priori exclues (anomalies chromosomiques, fausses couches précoces), seules les pathologies liées à l'utérus ou au corps vieillissant de la femme persistent.

Sauer a publié, en 1993, le premier travail sur les grossesses après 50 ans obtenues par don d'ovocyte [43]. Avant d'être acceptées dans ce protocole, les femmes devaient être soumises à un bilan médical incluant électrocardiogramme d'effort, radiographie pulmonaire, mammographie, hyperglycémie provoquée (HGPO), dosage du cholestérol, bilan complet de la coagulation et bilan gynécologique. Chaque couple devait également être reçu par deux psychologues. Parmi les 18 femmes initialement retenues, 4 ont été éliminées, deux en raison d'un électrocardiogramme d'effort anormal, une pour une HGPO perturbée, et la dernière en raison d'un volumineux fibrome. L'âge moyen des femmes était de 52,2 ans, allant de 50 à 59 ans, 8 des 14 patientes n'avaient jamais eu d'enfant, tandis que 3 sur les 6 qui avaient déjà été mères, étaient déjà grand-mères ! Les conjoints étaient légèrement plus jeunes, 47,8 ans avec des extrêmes allant de 27 à 70 ans ! Les ovocytes provenaient de donneuses anonymes d'âge moyen de 28,1 ans, recrutées par les médias et rémunérées 2 000 dollars par ponction. D'avril 91 à août 92, 22 ponctions avaient été réalisées

aboutissant à 8 grossesses cliniques (c'est-à-dire avec un taux d'hCG supérieur à 1 000 mui/ml et/ou la présence d'un sac embryonnaire vu à l'échographie). Les auteurs concluaient que, bien après la ménopause, bien après que les ovaires aient cessé de produire des ovocytes normaux, l'utérus peut avoir une bonne réceptivité à des embryons provenant de femmes jeunes. Bien que n'ayant pas de complication obstétricale sérieuse à déplorer, ils reconnaissaient que leur effectif était trop faible pour permettre de conclure. Deux ans plus tard, en 1995, les mêmes auteurs ont publié l'évolution de 22 grossesses obtenues par don d'ovocytes chez des femmes de plus de 50 ans [44]. Sur ces 22 grossesses, seules 17 étaient des grossesses évolutives, et 9 des 17 étaient des grossesses multiples ! Huit patientes sur 17 ont présenté des complications, soit 47 % [HTA (n = 7), prématurité (n = 3), diabète gestationnel (n = 2), et pré-éclampsie (n = 1)].

En 2006, Simchen [45] a publié une série de 123 grossesses chez des femmes de plus de 45 ans dont 23 de 50 à 64 ans, toutes obtenues par don d'ovocytes. Chez ces femmes de plus de 50 ans, le taux d'hospitalisation pendant la grossesse est de 63 *vs* 22 % pour les femmes de moins de 50 ans ($p < 0,001$), la proportion d'enfant de petit poids (61 *vs* 32 %, $p = 0,002$) est plus élevée et le terme inférieur (36,9 *vs* 38,4 SA), les auteurs concluent que le devenir néonatal est globalement bon mais que les femmes de plus de 50 ans sont plus à risques que celles de moins de 50 ans ! Donoso et Carjaval [46] viennent de publier dans une revue consacrée à la ménopause (!) l'analyse de toutes les naissances, a priori hors don de gamète affirment les auteurs, chez des femmes de plus de 50 ans au Chili de 1990 à 2004 (n = 217), en les comparant à celles des femmes de 20 à 34 ans (n = 2 817 742), ils rapportent des risques de morts fœtales, néonatales et postnatales significativement plus élevés chez les femmes de plus de 50 ans.

Globalement, mises à part les toutes premières études très positives, toutes les études récentes vont dans le même sens et concluent à l'augmentation des risques pour la mère et pour l'enfant après 50 ans.

7.c. Les problèmes soulevés

Les grossesses après 50 ans sont donc possibles, mais les problèmes qu'elles posent sont nombreux, physiques et éthiques.

Les risques physiques pour la femme ou pour l'enfant liés à l'âge de femmes bien sélectionnées semblent réels mais faibles. À défaut de données sur les enfants nés de mère âgée, les données psychologiques sur les enfants nés de père âgé ne sont pas encourageantes. Auroux [47] avait démontré sur les performances des petits rats, puis des humains en cours de service militaire, qu'il était préférable de ne pas

être un enfant né de père âgé. Les psychiatres ont une vision plutôt péjorative des adolescents nés de père vieillissant, (père vulnérable à protéger et contre lequel l'adolescent ne s'autorise pas à se révolter).

Enfin, il n'est plus possible de négliger le coût de telles grossesses. Sans même parler du coût du déroulement de la grossesse, on ne peut négliger le coût de la tentative d'AMP.

Le vrai problème n'est en fait pas médical, c'est un problème de société. Y a-t-il un âge pour être mère ou au contraire le développement des techniques d'autoconservation ovocytaire et ovarienne va-t-il permettre aux femmes de repousser l'âge de la maternité et tout comme les hommes d'avoir un enfant à tout âge ? Au nom du féminisme, les femmes doivent-elles absolument tout faire comme les hommes ? L'égalité n'exclut pas la différence...

Il est vrai que désormais, au-delà de 50 ans, il est techniquement possible d'obtenir une grossesse, il est également vrai qu'il faut réfléchir avant de condamner formellement de telles pratiques, certains cas exceptionnels (décès d'un enfant par exemple) pourraient les justifier, mais il est évident qu'il faut encore plus réfléchir avant de laisser s'établir en France la pratique des procréations médicalement assistées au-delà de 50 ans.

Résumé

Le désir de grossesse après 40 ans est devenu un réel phénomène de société dans la plupart des pays développés dont la France. De plus désormais, le don d'ovocyte, voire l'accueil d'embryon permettent une grossesse à tout âge. La proportion de femmes de plus de 40 ans enceintes est en constante augmentation, le but de ce travail est d'analyser les conséquences maternelles (diabète, hypertension artérielle, taux de césarienne et mortalité maternelle) et fœtales (prématurité, retard de croissance in utero, mortalité périnatale) du vieillissement maternel. Tous les risques s'aggravent avec l'âge maternel, ces faits devraient être mieux connus, pris en compte dans le suivi de ces grossesses et diffusés aux femmes souhaitant retarder leur maternités afin de ne pas banaliser excessivement ces grossesses tardives, bien que force est de reconnaître que la grande majorité des grossesses entre 40 et 45 ans se passent bien et donnent naissance à des enfants en bonne santé.

Mots clés : grossesse tardive, âge maternel, femme de 40 ans, complications de la grossesse

Bibliographie

- [1] Belaïsch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-016-B-10, 2008.
- [2] Leridon H. Des naissances de plus en plus tardives. *La Lettre du Gynécologue* 1996;210:5-7.
- [3] Berkowitz G, Skowron ML, Lapinski R, Berkowitz R. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990;3 22: 659-664.
- [4] Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. Childbearing beyond age 40 pregnancy outcome in 24 032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9-14.
- [5] Luke B, Brown M. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcome with increasing maternal age. *Hum reprod* 2007; 22:1264-1272.
- [6] Warbuton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognised conceptions. In *Perinatal Genetics: diagnosis and treatment*. Edited Porter H, Willey A, New York, Académie Press,133.
- [7] FIVNAT. Âge et PMA. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:503-506.
- [8] Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1 500 karyotypes spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12,11-26.
- [9] Sifroi JP, Molina-Gomes D. Le point sur le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques. *Reproduction Humaine et Hormones* 1991;4:185-191.
- [10] Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrom by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729-738.
- [11] Joseph K, Allen A, Dodds L, Turner L et al. The perinat effect of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005;105:1410-1418.
- [12] Belaïsch-Allart J, Lafay-Pillet MC, Taurille R. Les grossesses après 40 ans. *Reproduction Humaine et Hormones* 1991;4:176-180.
- [13] Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz R. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996;87:917-922.
- [14] Hansen J. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynec Survey* 1986;41:726-742.
- [15] Cleary-Goldman J, Malone F, Vidaver J, Ball R, Nyberg D, Comstock C, Saade G, Eddleman K, Klugman S, Dugoff L, Timor-Tritsch I, Craigo S, Carr S, Wolfe H, Bianchi D, D'Alton M, FASTER Consortium. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:983-990.
- [16] Roman H, Robillard PY, Julien JC, Kaufmann E, Lafitte A, Gabriele M, Marpeau L, Barau G. Grossesses chez 382 femmes de plus de 40 ans : étude rétrospective dans la population de l'île de la Réunion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:615-622.
- [17] Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 65:30-33.
- [18] Treacy A, Robson M, O'Herlihy C. Dys-tocia increases with advancing maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:760-763.
- [19] Darbois Y, Boulanger MC. Les grossesses survenant après 40 ans sont-elles à haut risque ? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990;85:158-160.
- [20] Yasin S, Beydoun S. Pregnancy outcome at 20 weeks gestation in women in their 40. Case control study. *J Reprod Med* 1988;33:209-213.
- [21] Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Steinmetz A. The problems of the older primipara. *Obstet Gynecol* 1980;56:165-169.
- [22] Tuck R, Yudking P, Turnbull L. Pregnancy outcome in elderly primigravidae with and without a history of infertility. *Br J Obstet Gynaec* 1988;95:230-237.
- [23] Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000;15:2433-243.
- [24] Martin A, Maillet R. Les grossesses après 40 ans. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Mises à jour en Gynécologie Obstétrique publiées par B. Carbone, Diffusion Vigot - Paris, 2005;65-89.
- [25] Philibert M, Boisbras F, Bouvier-Colle MJ. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, de 1996 à 2002 : fréquence, facteurs et cause. *BEH* 2006;50:392-395.
- [26] Israël SL, Deutschberger J. Relation of the mother's age to obstetric performance. *Obstet Gynecol* 1964;24:411-417.

- [27] Morrison J. The elderly primigravida. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:465-470.
- [28] Lee KS, Ferguson R, Corpuz M, Gartner L. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:84-89.
- [29] Ghazi H, Spielberger C, Kallen B. Delivery outcome after infertility. A registry study. *Fertil Steril* 1991;55:726-732.
- [30] Kessier I, Lancet M, Borenstein R, Steinmetz A. The problems of the older primipara. *Obstet Gynecol* 1980;56:165-169.
- [31] Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntyre D et al. Maternal age and malformation in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000; 96:701-706.
- [32] Fretts R, Schmittiel J, Me Lean F, Usher R, Goldman M. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995;333:953-957.
- [33] Kiely J, Paneth N, Susser M. An assessment of the effects of maternal age and parity in different components of perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 1986;123:444-454.
- [34] Reddy U, Chia-Wen K, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol* 2006;195:764-770.
- [35] Jacobson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-733.
- [36] Chan BCP and Lao TTL. Influence of parity on the obstetric performance of mothers aged 40 years and above. *Hum Reprod* 1999;14:833-837.
- [37] Leridon J. Can assisted reproduction technology compensate for the material decline in fertility with age? *Hum Reprod* 2004;19:1548-1553.
- [38] Dildy G, Jackson M, Fowers G, Oshiro B, Varner M, Clark S. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 1994;175:668-674.
- [39] Dulitzki M, Soriano D, Schiffe, Chetrit A, Mashian S, Seidman D. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarian delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:935-939.
- [40] Sunol Sala J, Jove I, Garcia J, Lami R, Marina D, Marina F, Marina S. Evolution of clinical pregnancies obtained from patients > 45 years old receiving oocyte donation. O256 Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the ESHRE, Lyon, France, 1-4 July 2007. *Hum Reprod* 2007;i102.
- [41] INED 1991 et 1992. Rapport sur la situation démographique en France.
- [42] INSEE. Résultats. La situation démographique en 1989. 1991;75-110.
- [43] Sauer M, Paulson R, Lobo R. Pregnancy after age 50: applying ovocyte donation to women following natural ménopause. *Lancet* 1993; 341:321-323.
- [44] Sauer M, Paulson R, Lobo R. Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively established pregnancies from ovocyte donation. *Fertil Steril* 1995;64:111-115.
- [45] Simchen M, Ynon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. Pregnancy outcome after age 50. *Obstet Gynecol* 2006;108:1084-1088.
- [46] Donoso E, Carvajal J. Maternal, perinatal and infant outcome of spontaneous pregnancy in the sixth decade of life. *Maturitas* 2008;59:381-386.
- [47] Auroux M. Évolution de la fertilité masculine en fonction de l'âge et risque pour la progéniture. *Contracept Fert Sex* 1991;19:945-949.