

Report de la grossesse

Avis: La présente directive clinique est publiée officiellement dans le *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*. Par conséquent, la date de parution pourrait ne pas correspondre à la date de publication originale. Aucune modification n'a été apportée au contenu.

La présente opinion de comité a été rédigée par le comité sur la génétique, analysée par le comité sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité, et approuvée par le Comité exécutif et le conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURES PRINCIPALES

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Suzanne Tough, PhD, Calgary (Alb.)

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

R. Douglas Wilson, MD (président), Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Claire Blight, inf. aut., Dartmouth (N.-É.)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

Lola Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Québec)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Lynn Murphy-Kaulbeck, MD, Moncton (N.-B.)

Nanette Okun, MD, Toronto (Ont.)

Les recherches documentaires et le soutien bibliographique nécessaires aux fins de la rédaction de la présente directive

Mots clés : Maternal age, delayed child-bearing, reproductive technology, oocyte donation, late maternal age

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.09.015>

clinique ont été assurées par Mme Becky Skidmore, analyste de recherche médicale, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

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

Résumé

Objectif : Offrir une synthèse du report de la grossesse et en décrire les conséquences pour les femmes et les fournisseurs de soins de santé.

Options : Le report de la grossesse, phénomène ayant connu une forte croissance au cours des dernières décennies, est associé à une hausse des risques d'infertilité, de complications de la grossesse et d'obtention d'une issue indésirable de la grossesse. La présente directive clinique offre des renseignements qui optimiseront le counseling et les soins offerts aux Canadiennes en ce qui concerne leurs choix génésiques.

Issues : L'âge maternel est le plus important déterminant de la fertilité; les risques obstétricaux et périnataux sont directement proportionnels à l'âge maternel. De nombreuses femmes ne sont pas au courant des taux de réussite ou des limites propres aux technologies de procréation assistée et de la hausse des risques médicaux qu'entraîne le report de la grossesse; parmi ces risques, on trouve les grossesses multiples, l'accouchement préterme, la mortinaissance et la césarienne. La présente directive clinique offre un cadre de référence permettant de traiter de ces questions.

Résultats : Les études publiées entre 2000 et août 2010 ont été récupérées par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed et la *Cochrane Library* au moyen de mots clés (« *delayed child-bearing* », « *deferred pregnancy* », « *maternal age* », « *assisted reproductive technology* », « *infertility* » et « *multiple births* ») et de termes MeSH (« *maternal age* », « *reproductive behaviour* », « *fertility* ») appropriés. Des recherches ont également été menées dans Internet au moyen de mots clés semblables; de plus, les directives cliniques et les déclarations de principe publiées par des sociétés de spécialité médicale nationales et internationales ont fait l'objet de recherches. Les données ont été extraites en fonction des buts, de l'échantillon utilisé, des auteurs, de l'année de publication et des résultats.

J Obstet Gynaecol Can 2016;38(12S):S1–S17

Copyright © 2016 Published by Elsevier Inc. on behalf of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

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

Tableau 1. Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

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

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹⁰¹.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif¹⁰¹.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Commanditaire : La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Recommandations

1. Les femmes qui reportent la grossesse sont exposées à un risque accru d'infertilité. Les personnes qui songent à avoir des enfants (et plus particulièrement les femmes) devraient être avisées que leur fécondité et leur fertilité commencent à décliner de façon significative après l'âge de 32 ans. Ces personnes devraient également être avisées que les technologies de procréation assistée ne peuvent garantir l'obtention d'une naissance vivante ou entièrement contrebalancer le déclin lié à l'âge de la fertilité. (II-2A)
2. Une évaluation de la fertilité devrait être mise en œuvre après six mois de relations sexuelles sans protection n'ayant pas mené à une grossesse chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 37 ans; une telle évaluation devrait être mise en œuvre plus tôt chez les femmes de plus de 37 ans. (II-2A)
3. Les personnes qui songent à avoir des enfants devraient être avisées que la qualité du sperme et que la fertilité masculine se détériorent au fur et à mesure du vieillissement, et que le risque de

voir apparaître des troubles génétiques chez la progéniture augmente en conséquence. (II-2A)

4. Les femmes de 35 ans ou plus devraient se voir offrir un dépistage de l'aneuploïdie fœtale et subir un examen échographique détaillé au deuxième trimestre visant à déceler la présence d'anomalies congénitales fœtales significatives (particulièrement celle d'anomalies cardiaques). (II-1A)
5. Le report de la grossesse est associé à une hausse du taux de complications obstétricales et périnatales. Les fournisseurs de soins doivent garder ces complications à l'esprit et modifier les protocoles de prise en charge obstétricale afin d'assurer l'obtention d'issues maternelles et périnatales optimales. (II-2A)
6. Tous les adultes en âge de procréer devraient être mis au courant des risques obstétricaux et périnataux de l'âge maternel avancé, de façon à pouvoir prendre des décisions éclairées au sujet de la détermination du moment propice à la grossesse. (II-2A)
7. Des stratégies permettant d'améliorer la capacité des futurs parents à prendre des décisions éclairées devraient élaborées, mises en œuvre et évaluées. Ces stratégies devraient offrir aux adultes l'occasion de comprendre les possibles conséquences médicales, sociales et économiques de la grossesse tout au long des années de fécondité. (III-B)
8. Les obstacles à la saine procréation (y compris les politiques en milieu de travail) devraient être analysés afin d'optimiser la probabilité de connaître une grossesse en santé. (III-C)

ABRÉVIATIONS

- APT Accouchement préterme
- FPN Faible poids de naissance
- HF Hypotrophie fœtale
- IICS Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde
- IIU Insémination intra-utérine
- RC Rapport de cotes
- TPA Technologies de procréation assistée

INTRODUCTION

En ce qui concerne la survenue de la grossesse à un âge maternel plus avancé. Non seulement y a-t-il plus de femmes de plus de 30 ans qui connaissent une grossesse, mais la proportion des premiers accouchements survenant chez les femmes de plus de 30 ans connaît également une hausse constante depuis les 20 dernières années¹. À l'heure actuelle, 11 % des premiers accouchements surviennent chez les femmes de 35 ans ou plus¹. Cette tendance au report de la grossesse est également constatée en Europe occidentale, en Australie, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis².

Bon nombre des raisons pour lesquelles les femmes choisissent de reporter la grossesse sont le reflet de la disponibilité de moyens de contraception sûrs, efficaces et réversibles, lesquels ont offert aux femmes l'autonomie génésique de décider du moment où elles auront des enfants ou même de décider de ne pas en avoir. Sur le plan biologique, la période optimale pour connaître une grossesse se situe entre l'âge de 20 et de 35 ans. Après 35 ans, la fertilité connaît un déclin et les risques de fausse couche, d'avortement spontané, de complications de la grossesse et d'issues de grossesse indésirables (y compris l'APT et les grossesses multiples) sont en hausse³. Au fur et à mesure que les femmes gagnent en âge, bon nombre d'entre elles choisissent d'avoir recours à des traitements contre l'infertilité en vue d'améliorer leurs chances de concevoir. L'efficacité de diverses technologies de procréation assistée connaît un déclin constant après l'âge de 35 ans, tandis que les risques de connaître des complications et des issues de grossesse indésirables sont directement proportionnels tant à l'âge maternel qu'au recours à une aide génésique^{4,5}. Parmi ces complications de la grossesse, on trouve la grossesse ectopique, l'avortement spontané, les anomalies chromosomiques fœtales, certaines anomalies congénitales, le placenta prævia, le diabète gestationnel, la prééclampsie, les grossesses multiples, l'APT et la césarienne. Ces complications sont à leur tour associées à une hausse du risque d'accouchement préterme et de mortalité et de morbidité périnatales et maternelles⁶⁻¹⁰. Les enfants prématurés (particulièrement ceux qui sont issus de grossesses multiples) sont exposés à un risque accru de morbidité, de mortalité et d'invalidité de longue durée.

Si cette tendance quant au report de la grossesse se poursuit, la société peut s'attendre à une hausse de la demande en services d'aide génésique et à des hausses connexes de la demande en soins prénataux, postpartum et propres au développement de la petite enfance plus

sophistiqués. Bien qu'un report de la grossesse de courte durée n'expose la femme qu'à un faible risque absolu, force est de constater que de faibles fluctuations au niveau des courbes de distribution de la population en viennent tout de même à affecter un grand nombre de femmes, ce qui entraîne d'importantes conséquences pour le système de santé.

La SOGC espère attirer l'attention des fournisseurs de soins aux conséquences de ce problème émergent de santé publique et souligner le besoin urgent d'offrir de meilleurs renseignements au public en vue de permettre la prise de décisions génésiques plus éclairées.

DÉFINITION DU REPORT DE LA GROSSESSE

La fertilité est inversement proportionnelle à l'âge maternel, particulièrement après la mi-trentaine. Pour cette raison, le report de la grossesse est traditionnellement défini comme un phénomène donnant lieu à une grossesse chez une femme de 35 ans ou plus. Cette population a été désignée comme étant d'âge maternel avancé. Au cours des dernières années, les percées dans le domaine des TPA ont remis en question les limites traditionnelles liées à l'âge en matière de reproduction, permettant même aux femmes postménopausées de concevoir et d'accoucher¹¹. Avant l'arrivée des TPA, c'était une femme de 57 ans qui avait connu la grossesse de conception naturelle la plus tardive¹². Grâce aux TPA et à des ovocytes issus de dons, le taux d'accouchement chez les mères âgées a connu une hausse spectaculaire; dans un cas particulier, une femme de 70 ans a même pu accoucher. Ces femmes sont désignées comme suit : « âge maternel très avancé » (44 ans ou plus), gravida « mature » ou gravida « extrêmement âgée ».

INCIDENCE DU REPORT DE LA GROSSESSE

À l'heure actuelle, l'âge moyen des femmes qui accouchent au Canada est de 29 ans, ce qui représente une hausse considérable par comparaison avec les décennies précédentes⁷. La proportion des premiers accouchements qui surviennent chez les femmes de 35 ans ou plus est également passée de 4 % en 1987 à 11 % en 2005. Au même moment, la proportion des premiers accouchements qui surviennent chez les femmes dont l'âge se situe entre 30 et 34 ans est passée de 18,9 % en 1982 à 31,4 % en 2006 et, pour la première fois, le taux de fertilité des femmes dont l'âge se situe entre 30 et 34 ans a dépassé celui des femmes dont l'âge se situe entre 25 et 29 ans¹³. Au cours de la même période, la proportion des naissances vivantes issues de femmes dont l'âge se situe entre 35 et 39 ans et entre 40

et 44 ans a également connu une hausse, passant de 4,7 % à 14,8 % et de 0,6 % à 2,8 %, respectivement¹⁴.

Au fur et à mesure que les femmes reportent la grossesse et que l'âge au moment du premier accouchement s'accroît, le nombre total d'accouchements par femme connaît un déclin et la taille, la composition et la croissance future de la population s'en trouvent affectées. Le report des premiers accouchements a été associé à des familles de moindre envergure et à une hausse du nombre de couples sans enfant, ce qui contribue au déclin global du taux de fertilité que l'on constate au Canada et dans d'autres pays, dont l'Espagne, la Suède, le Royaume-Uni et l'Australie. Au Canada, le taux de fertilité (nombre moyen d'enfants par femme) de 1,66 (2007) se situe bien en deçà du seuil de renouvellement des générations de 2,1 enfants par femme¹⁵.

CAUSES DU REPORT DE LA GROSSESSE

Un certain nombre de facteurs ont été proposés dans la littérature des domaines de la démographie et de la sociologie pour expliquer le phénomène du report de la grossesse, y compris la disponibilité de moyens de contraception sûrs et efficaces, les modifications des attentes de la société envers les femmes pour ce qui est de l'éducation postsecondaire et du marché du travail, et une augmentation de la population des femmes dont l'âge se situe entre 35 et 44 ans¹².

En effet, le niveau de scolarité maternel a été identifié comme étant l'un des plus forts facteurs prédictifs du recours à la contraception, de la détermination du moment propice à la grossesse et de la détermination du nombre total d'enfants qui seront conçus par une femme. Dans le cadre d'une étude menée par Tough et coll., la sécurité financière et les facteurs relationnels (p. ex. l'intérêt du partenaire envers le fait d'avoir des enfants et sa compatibilité avec cette tâche) se sont avérés être les deux plus importants facteurs influençant la volonté d'obtenir une grossesse¹⁶.

Un faux sentiment de sécurité est associé aux percées dans le domaine des TPA et la plupart des femmes ne savent pas que la technologie n'est pas entièrement en mesure de contrebalancer les effets du vieillissement génésique, exception faite du contrepoint potentiel que permet le don d'ovocytes. Une étude récente qui a été menée auprès de 360 étudiantes canadiennes de premier cycle et qui évaluait leur compréhension du vieillissement génésique a constaté que ces étudiantes, bien que la plupart d'entre elles savaient que la fertilité connaissait un déclin lié à l'âge, avaient considérablement surestimé la probabilité d'une grossesse

pour toutes les tranches d'âges et ne connaissaient pas l'ampleur du déclin de la fertilité en fonction de l'âge. Bien que ces femmes aient également surestimé le risque de fausse couche pour toutes les tranches d'âges, elles n'ont pas identifié l'âge comme en étant le plus important facteur de risque¹⁷.

CONSÉQUENCES DU REPORT DE LA GROSSESSE

Le report de la grossesse est associé à une hausse du risque d'infertilité, de comorbidité maternelle, de complications de la grossesse et de l'accouchement, ainsi qu'à une morbidité et à une mortalité maternelles et fœtales accrues. Les femmes qui fondent leur famille dans la vingtaine et connaissent leur dernière grossesse avant l'âge de 35 ans sont exposées à des risques considérablement moindres.

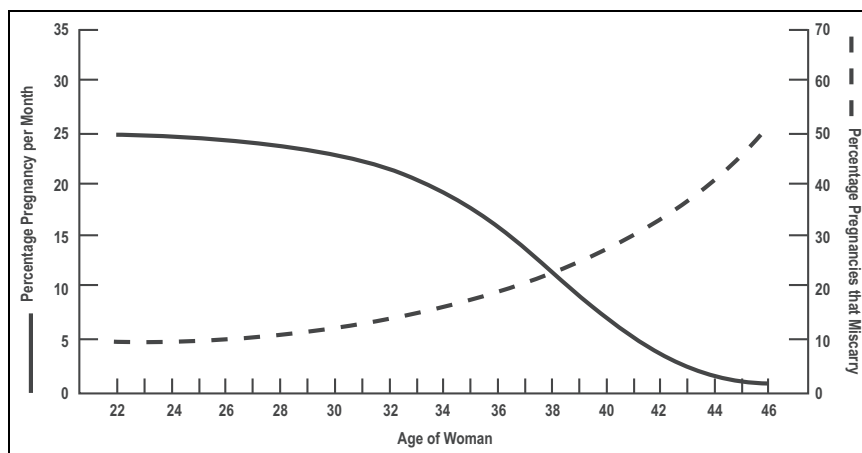
HYPOFERTILITÉ MATERNELLE LIÉE À L'ÂGE

Le vieillissement maternel est associé à une prolongation du délai moyen avant l'obtention d'une grossesse¹⁸. La fécondabilité (c.-à-d. la probabilité d'obtenir une grossesse dans le cadre d'un cycle menstruel) commence à connaître une baisse considérable aux débuts de la trentaine (aux alentours de l'âge de 32 ans); habituellement, l'hypofécondabilité devient plus manifeste à partir de l'âge de 37 ans¹⁹.

L'influence de l'âge de la femme sur la fertilité a clairement été établie par un certain nombre d'études observationnelles qui ont régulièrement démontré l'existence d'un déclin des taux de grossesse au fur et à mesure du vieillissement maternel (Figure 1)^{7,20-22}. De surcroît, les cycles qui aboutissent en grossesse sont moins susceptibles de mener à des naissances vivantes, et ce, en raison des taux accrus d'aneuploidie et d'avortement spontané que l'on constate chez les femmes plus âgées¹⁹.

La baisse progressive du nombre et de la qualité des ovocytes, de la vie fœtale à la ménopause, est à l'origine du déclin lié à l'âge de la fertilité chez la femme. La réserve d'ovocytes atteint son maximum lorsque le fœtus de sexe féminin se trouve encore dans l'utérus (elle atteint environ de 6 à 7 millions d'ovocytes à 20 semaines de gestation)²³. Par la suite, une atrophie progressive se manifeste, tant et si bien que le nombre des ovocytes restants est d'environ 1 à 2 millions à la naissance et de 250 000 aux débuts de la puberté. Tout au long des années de fécondité, cette atrophie se poursuit et elle s'accélère après l'âge de 37 ans chez la femme moyenne¹⁸. L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans, moment à partir duquel il ne reste plus qu'environ 1 000 ovocytes.

Figure 1. Conception naturelle : Tableau indiquant les tendances en ce qui concerne les taux de grossesse et de fausse couche, en fonction de l'âge



Reproductive Ageing: Guidelines for First Line Physicians for Investigation of Infertility Problems (Société canadienne de fertilité et d'andrologie, 2004). Utilisé avec permission.

Le déclin du nombre d'ovocytes s'accompagne d'un déclin de leur qualité; celle-ci atteint, à terme, un seuil en deçà duquel la grossesse n'est plus possible. Cette baisse de qualité est principalement attribuable à une prévalence accrue d'ovocytes aneuploïdes¹⁸. La trisomie autosomique est la constatation la plus fréquente et l'on estime qu'elle est associée aux modifications liées à l'âge affectant le fuseau méiotique qui prédisposent à la non-disjonction²⁴. Les embryons anormaux sur le plan chromosomique sont à l'origine de la baisse des chances de grossesse et de la hausse des taux d'avortement spontané.

En plus de ces facteurs ovariens, les femmes plus âgées sont exposées à une probabilité accrue de présenter une pathologie médicale sous-jacente qui nuit à la fertilité, comme l'endométriose, des léiomyomes, une pathologie tubaire et des polypes. Ces pathologies (et d'autres) accroissent la probabilité d'antécédents de chirurgie ovarienne, d'exposition à des rayonnements ou de chimiothérapie, lesquels constituent des menaces à la fertilité. Les femmes plus âgées sont plus susceptibles d'être obèses, de présenter une pathologie médicale chronique et de connaître des problèmes liés au mode de vie (dont la baisse de la fréquence du coït), ce qui peut affecter la fertilité.

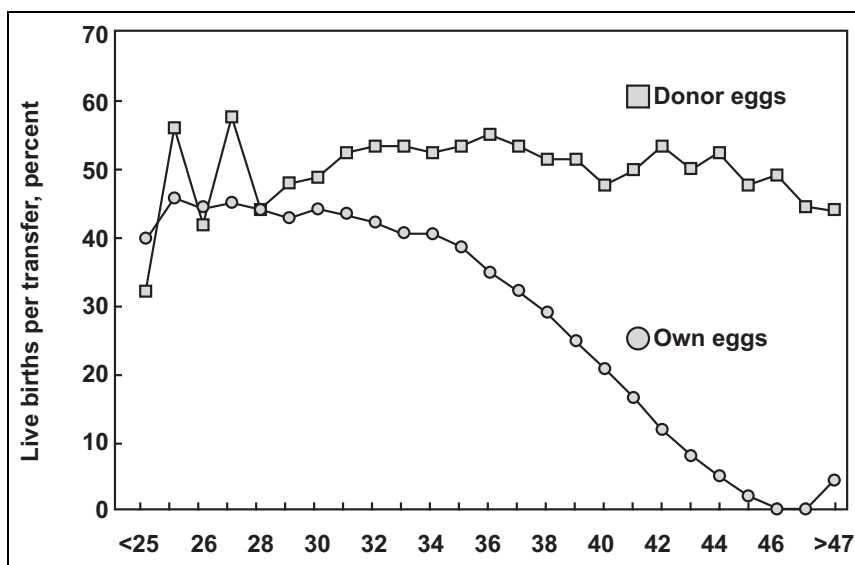
HAUSSE DU RECOURS AUX TECHNOLOGIES DE PROCRÉATION ASSISTÉE

Les femmes qui reportent la grossesse peuvent être réparties en trois grandes catégories : (1) celles qui obtiennent une grossesse sans intervention; (2) celles qui disposent toujours d'ovocytes fertiles et qui obtiennent une grossesse au moyen des TPA; et (3) celles qui obtiennent une grossesse à la suite d'un don d'ovules. Les femmes qui ont moins de 37 ans

devraient bénéficier d'une prise en charge non interventionniste d'une durée pouvant atteindre jusqu'à six mois; par la suite, la patiente devrait se voir offrir une orientation vers un spécialiste. Pour ce qui est des femmes de 37 ans ou plus, l'orientation vers un spécialiste est recommandée sans que l'on ait à attendre six mois dans l'espoir d'assister à une grossesse « spontanée », et ce, en raison du fait que la réserve ovarienne pourrait s'amenuiser davantage au cours d'une telle période d'attente. Pour ce qui est des femmes des catégories 2 et 3, des options de traitement actif pourraient être mises en œuvre à la suite de la tenue d'explorations appropriées (lesquelles débordent du cadre de la présente directive clinique); parmi celles-ci, on trouve l'hyperstimulation ovarienne contrôlée s'accompagnant de l'IIU, la fécondation *in vitro* et le don d'ovocytes. Bien que l'IIU et la FIV puissent écourter le délai avant l'obtention d'une grossesse, elles ne peuvent contrebalancer le déclin naturel de la fertilité attribuable à l'âge. Au fur et à mesure du vieillissement maternel, les chances de voir une femme passer des débuts du traitement visant la procréation assistée à la grossesse et à l'accouchement d'un enfant vivant, en faisant appel à ses propres ovules, diminuent à chacune des étapes du traitement TPA (Figure 2)³. Par exemple, il a été démontré que le taux de naissance vivante par cycle de FIV passait d'environ 31 % à l'âge de 35 ans à < 5 % à l'âge de 42 ans²⁵.

Le don d'ovocytes constitue la seule option efficace à la disposition des femmes plus âgées (> 40 ans) qui présentent une réserve ovarienne amoindrie²⁵. Par comparaison à la FIV ne faisant pas appel à des ovules issus de donneuses, le taux de réussite de la FIV faisant appel à de tels ovules ne varie pas de façon significative en fonction de l'âge de la donataire, et ce, jusqu'à l'âge de 50 ans, moment à partir duquel l'on constate une baisse des taux

Figure 2. pourcentage des transferts qui ont mené à des naissances vivantes dans le cadre de cycles de TPA faisant appel à des embryons frais issus d'ovules provenant de la patiente ou d'un don, en fonction de l'âge de la patiente soumise aux cycles de TPA, 2006



Tiré de Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports, Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2006.

d'implantation, de grossesse clinique et d'accouchement^{26,27}. Dans le cadre de la plus importante étude qui s'est penchée sur les issues de grossesse chez les femmes ayant bénéficié d'un don d'ovules (17 339 cycles de TPA), aucun effet attribuable à l'âge de la donataire n'a été constaté entre 25 et 45 ans; cependant, les âges de donataire plus avancés ont été associés à des taux statistiquement moindres d'implantation, de grossesse clinique et d'accouchement²⁷. Cet effet s'est d'abord manifesté lorsque les femmes se trouvaient à la fin de la quarantaine et s'est accentué à l'âge de 50 ans²⁷. Les taux de fausse couche chez les donataires de 45 ans ou plus se sont également avérés légèrement supérieurs (3 %), par comparaison avec les donataires plus jeunes²⁷. Certains estiment que des facteurs utérins liés à l'âge jouent un rôle dans ces issues, l'irrigation sanguine réduite de l'utérus affectant la réceptivité utérine à l'implantation et au maintien de la grossesse²⁷⁻³⁰.

Le risque d'obtenir une grossesse multiple est substantiellement accru dans le cas des grossesses attribuables aux TPA. Au Canada, l'incidence de la grossesse gémellaire a connu une hausse de l'ordre de 35 % entre 1974 et 1990, tandis que celle des grossesses triple et multiple de rang élevé a connu une hausse de l'ordre de plus de 250 % au cours de la même période³¹. Les grossesses multiples sont exposées à de plus grands risques de fausse couche, d'accouchement préterme et de complications maternelles que les grossesses monofœtales.

Les enfants issus d'une grossesse multiple sont exposés à des risques accrus de mourir pendant la période néonatale, de connaître des troubles du développement et de nécessiter des soins particuliers importants pendant toute leur vie. Puisque la majorité des grossesses multiples donnent lieu à des accouchements prématurés qui, par conséquent, nécessitent une attention médicale additionnelle avant l'obtention du congé de l'hôpital, leurs effets sur les ressources des services d'obstétrique et de soins intensifs néonataux et sur le système de santé ont été spectaculaires. L'offre de soins aux enfants issus de grossesses multiples a été associée à un stress significatif sur les plans physique, économique et psychologique pour les familles, par comparaison avec l'offre de soins aux enfants issus de grossesses monofœtales^{7,32-37}.

Recommandations

1. Les femmes qui reportent la grossesse sont exposées à un risque accru d'infertilité. Les personnes qui songent à avoir des enfants (et plus particulièrement les femmes) devraient être avisées que leur fécondité et leur fertilité commencent à décliner de façon significative après l'âge de 32 ans. Ces personnes devraient également être avisées que les technologies de procréation assistée ne peuvent garantir l'obtention d'une naissance vivante ou entièrement contrebalancer le déclin lié à l'âge de la fertilité. (II-2A)
2. Une évaluation de la fertilité devrait être mise en œuvre après six mois de relations sexuelles sans protection

n'ayant pas mené à une grossesse chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 37 ans; une telle évaluation devrait être mise en œuvre plus tôt chez les femmes de plus de 37 ans. (II-2A)

ÂGE PATERNEL AVANCÉ

Bien que les conséquences génésiques de l'âge paternel avancé (≥ 40 ans au moment de la conception)³⁸ ne soient pas aussi bien définies que les risques qu'engendre l'âge maternel avancé, les données semblent indiquer une baisse de la fertilité des pères plus âgés et une augmentation de la fréquence des troubles génétiques chez leur progéniture.

La baisse de la fertilité associée à l'âge paternel avancé est liée à un certain nombre de facteurs. Parmi ces facteurs, on trouve la baisse de la fréquence du coït, une fonction sexuelle amoindrie et une baisse de la qualité du sperme (baisse du volume de l'éjaculat, de la motilité des spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes normaux). Il est cependant important de souligner que les paramètres standard des spermatozoïdes ne sont pas nécessairement en corrélation avec la capacité de fécondation et le taux de grossesse^{39,40}.

L'âge paternel avancé est associé à une hausse du risque de nouvelles mutations génétiques⁴¹⁻⁴³. Au cours de la spermatogenèse, les cellules germinales de l'homme subissent plus de réplifications mitotiques que les cellules germinales de la femme, ce qui engendre un plus grand nombre d'occasions d'erreur; de plus, ce nombre augmente avec l'âge paternel. Les pathologies les plus fortement associées à l'âge paternel avancé sont celles qui sont causées par des substitutions uniques de bases qui donnent lieu à des affections autosomiques dominantes telles que, en ordre décroissant de fréquence, l'achondroplasie, la dysplasie thanatophore, le syndrome d'Apert, le syndrome de Pfeiffer, le syndrome de Crouzon, l'adénomatose pluri-endocrinienne 2A et l'adénomatose pluri-endocrinienne 2B⁴⁴. Nous disposons également de données indiquant que l'âge paternel avancé est associé à une hausse du risque de certaines anomalies congénitales, de schizophrénie, de troubles du spectre autistique et de certaines formes de cancer. Pour la plupart de ces pathologies, le risque relatif est ≤ 2 et le mécanisme demeure inconnu³⁸. Nous ne disposons d'aucune donnée indiquant que l'âge paternel avancé est associé à une hausse du risque d'anomalies chromosomiques sauf, peut-être, en ce qui concerne la trisomie 21 et le syndrome de Klinefelter³⁸.

À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucun test de dépistage particulier permettant de cibler les pathologies

liées à l'âge paternel avancé. Lorsque le partenaire masculin est âgé de 40 ans ou plus, le couple devrait bénéficier du même traitement que tout autre couple et se voir offrir un dépistage et un diagnostic prénatal, conformément aux lignes directrices de la SOGC.

Recommandation

3. Les personnes qui songent à avoir des enfants devraient être avisées que la qualité du sperme et que la fertilité masculine se détériorent au fur et à mesure du vieillissement, et que le risque de voir apparaître des troubles génétiques chez la progéniture augmente en conséquence. (II-2A)

RISQUE LIÉ À L'ÂGE MATERNEL DE PATHOLOGIES GÉNÉTIQUES ET D'ANOMALIES CONGÉNITALES

Aneuploïdie chromosomique

Le risque d'aneuploïdie chromosomique fœtale (principalement les trisomies) s'accroît avec l'âge maternel (Tableau 2)⁶. Du point de vue biologique, cette constatation s'explique par le fait que les ovocytes atteignent la métaphase I au cours de la période fœtale (cinq mois post-fécondation) et que les chromosomes demeurent alignés sur la plaque équatoriale jusqu'à ce que l'ovocyte se divise avant l'ovulation. Les erreurs liées à l'âge, en grande partie attribuables à la dysfonction du fuseau méiotique, entraînent la hausse du risque de non-disjonction, ce qui mène à des produits chromosomiques inégaux à la fin de la division. Il en résulte des taux accrus d'embryons aneuploïdes et d'avortement spontané, ainsi que des chances amoindries d'obtenir une issue de grossesse réussie. On estime qu'après l'âge de 45 ans, la majorité des ovocytes pourraient être aneuploïdes⁶.

L'offre à toutes les femmes enceintes, sans égard à l'âge, d'un dépistage non effractif visant l'aneuploïdie chromosomique au moyen de diverses combinaisons de mesures échographiques et de marqueurs sériques maternels, en vue de tenir compte du risque lié à l'âge de la mère, constitue une norme de diligence⁴⁵. Les femmes dont les tests de dépistage semblent indiquer un risque élevé d'aneuploïdie se voient offrir un dépistage effractif diagnostique (amniocentèse, prélèvement des villosités choriales).

Exception faite des grossesses conçues au moyen du recours à l'IICS, le taux d'anomalie chromosomique chez les couples qui font l'objet d'un traitement TPA est semblable au taux que l'on constate dans le cas des grossesses conçues de façon spontanée. On estime que l'utilisation de spermatozoïdes issus d'hommes hypofertiles et l'intervention d'IICS en elle-même mènent à une hausse du

Tableau 2. Risque de syndrome de Down et d'autres anomalies chromosomiques auquel sont exposées les naissances vivantes, en fonction de l'âge maternel

Âge maternel (à terme)	Risque		Âge maternel (à terme)	Risque		Âge maternel (à terme)	Risque	
	Syndrome de Down	Total des anomalies chromosomiques		Syndrome de Down	Total des anomalies chromosomiques		Syndrome de Down	Total des anomalies chromosomiques
25	1 sur 1 250	1 sur 476	32	1 sur 637	1 sur 323	39	1 sur 125	1 sur 81
26	1 sur 1 190	1 sur 476	33	1 sur 535	1 sur 286	40	1 sur 94	1 sur 63
27	1 sur 1 111	1 sur 455	34	1 sur 441	1 sur 224	41	1 sur 70	1 sur 49
28	1 sur 1 031	1 sur 435	35	1 sur 356	1 sur 179	42	1 sur 52	1 sur 39
29	1 sur 935	1 sur 417	36	1 sur 281	1 sur 149	43	1 sur 40	1 sur 31
30	1 sur 840	1 sur 385	37	1 sur 217	1 sur 123	44	1 sur 30	1 sur 21
31	1 sur 741	1 sur 385	38	1 sur 166	1 sur 105	≥45	≥1 sur 24	≥ 1 sur 19

Tiré de BC Prénatal Genetic Screening Program, Provincial Health Services Authority.

Source : Hecht CA, Hook EB.1996

risque d'anomalies chromosomiques chez les enfants conçus au moyen de cette méthode^{46,47}. Les couples qui font l'objet d'une FIV- IICS en raison de causes d'infertilité imputables à l'homme devraient se voir offrir des renseignements et des services de counseling génétique au sujet du risque accru d'anomalies chromosomiques *de novo* (principalement des anomalies chromosomiques sexuelles) qui est associé à leur condition. Un diagnostic prénatal par prélèvement des villosités chorales ou par amniocentèse devrait être offert à ces couples lorsqu'ils parviennent à obtenir une grossesse⁴⁷.

Le recours au diagnostic génétique préimplantatoire s'accompagne d'un transfert d'embryons normaux sur le plan chromosomique a été suggéré à titre de moyen d'accroître les taux d'implantation et de réduire les risques d'avortement spontané chez les femmes plus âgées, ainsi qu'en vue d'éviter les grossesses anormales sur le plan chromosomique. Toutefois, malgré le nombre élevé d'embryons aneuploïdes qui sont écartés dans le cadre de cette intervention, nous ne sommes pas parvenus à établir l'efficacité, pour ce qui est de l'amélioration des issues de grossesse chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 41 ans, du diagnostic génétique préimplantatoire utilisé aux fins de la sélection par dépistage de l'aneuploïdie; il n'est pas recommandé de mettre en œuvre cette pratique lorsque la seule présence d'un âge maternel avancé en constitue le motif^{48,49}.

Anomalies génétiques

L'effet de l'âge maternel avancé sur les maladies monogéniques et les événements épigénétiques, ailleurs que dans le domaine clinique de la procréation assistée, n'est pas bien connu. Des études épidémiologiques ont laissé entendre qu'il existait une corrélation entre l'autisme et l'âge avancé de la mère et du père; cependant, des études

de plus grande envergure devront être menées pour que l'on puisse parvenir à comprendre cette association⁵⁰.

Malformations congénitales

Il a été démontré que le risque de certaines anomalies congénitales non chromosomiques connaît une hausse avec l'âge maternel. Dans le cadre d'une étude ayant porté sur plus d'un million de nouveau-nés issus de grossesses monofœtales après 20 semaines de gestation et qui ne présentaient pas d'anomalies chromosomiques, l'âge maternel avancé (de 35 à 40 ans) a été associé à une hausse du risque de tous les types d'anomalies cardiaques (RC 1,12; IC à 95 %, 1,03 - 1,22), d'atrésie tricuspide (RC 1,24; IC à 95 %, 1,02 - 1,50), d'anomalies de la chambre artérielle droite (RC 1,28; IC à 95 %, 1,10 - 1,49), d'hypospadias du deuxième degré ou de degré supérieur (RC 1,85; IC à 95 %, 1,33 - 2,58), d'anomalies génitales masculines (exception faite de l'hypospadias (RC 1,25; IC à 95 %, 1,08 - 1,45) et de craniosynostose (RC 1,65; IC à 95 %, 1,18 - 2,30)⁵¹.

Hollier et coll. ont catalogué, de façon prospective, les malformations détectées à la naissance ou à la pouponnière sur une période de six ans pour ce qui est de 102 728 grossesses, y compris les avortements, les mortinaissances et les naissances vivantes⁴⁶. Après avoir écarté les nouveau-nés présentant des anomalies chromosomiques, ils ont constaté que l'incidence des nouveau-nés présentant une malformation structurale augmentait progressivement avec l'âge maternel. Le RC des anomalies cardiaques était de 3,95 chez les nouveau-nés issus de femmes de 40 ans ou plus, par comparaison avec les femmes dont l'âge se situait entre 20 et 24 ans⁵². Les risques de pied bot et d'hernie diaphragmatique augmentaient également avec l'âge maternel. De façon globale, le risque additionnel lié à l'âge de malformations non

chromosomiques était d'environ 1 % chez les femmes de 35 ans ou plus.

Recommandation

4. Les femmes de 35 ans ou plus devraient se voir offrir un dépistage de l'aneuploïdie fœtale et subir un examen échographique détaillé au deuxième trimestre visant à déceler la présence d'anomalies congénitales fœtales significatives (particulièrement celle d'anomalies cardiaques). (II-1A)

EFFET DE L'ÂGE MATERNEL SUR L'ISSUE DE LA GROSSESSE

De nombreux ouvrages décrivent l'effet de l'âge maternel avancé sur l'issue de la grossesse. Par comparaison avec les femmes plus jeunes, les femmes de plus de 35 ans sont exposées à un risque accru d'avortement spontané, de grossesse ectopique, de placenta praevia^{8,52,53}, de diabète prégestationnel, d'éclampsie^{8,53,54}, d'hypertension provoquée par la grossesse⁸, de césarienne^{8,52,55} et de déclenchement du travail^{8,55,56}. Les taux de décès périnatal et néonatal et de mortinaissance augmentent également avec l'âge maternel⁵⁵. Certaines de ces complications obstétricales semblent n'être liées qu'au seul processus du vieillissement, tandis que d'autres sont liées à des facteurs concomitants tels que la grossesse multiple, la parité accrue et des pathologies médicales chroniques sous-jacentes (hypertension, diabète sucré et autres maladies chroniques) qui deviennent plus prévalents avec l'âge^{8,52,55,56}.

En septembre 2011, l'Institut canadien d'information sur la santé a publié les résultats d'une étude de trois ans (de 2006 à 2009)⁵⁷ qui a déterminé que l'âge maternel avancé était associé à un risque accru de complications de grossesse et d'autres issues indésirables. Cette étude a lié les dossiers de naissance et les dossiers hospitaliers des mères pour plus d'un million de cas de naissance vivante en hôpital. Les résultats de l'étude comprennent ce qui suit :

- Les femmes de plus de 40 ans étaient au moins trois fois plus susceptibles de voir apparaître un diabète gestationnel et un placenta praevia que les femmes plus jeunes.
- Plus de 50 % des femmes de plus de 40 ans connaissant leur première grossesse ont subi une césarienne, par comparaison avec 25 % des femmes dont l'âge se situait entre 20 et 24 ans.
- L'incidence des troubles chromosomiques était quatre fois plus élevée chez les femmes de 35 ans ou plus que chez les femmes dont l'âge se situait entre 20 et 34 ans; de plus, leurs taux d'accouchement préterme et d'HF

présentaient une augmentation de l'ordre de 20 % et de 7 %, respectivement.

Ces données concordent avec la littérature analysée dans le cadre de la présente directive clinique et offrent un soutien supplémentaire aux recommandations. Elles soulignent également davantage l'importance d'accroître la sensibilisation du public envers cette cause potentiellement évitable de morbidité maternelle et néonatale.

Ce document laisse également entendre que les frais supplémentaires que le système a dû assumer en association avec les accouchements à l'hôpital vécus par des femmes plus âgées (> 35 ans), par comparaison avec des femmes plus jeunes, ont été de 61,1 millions de dollars au cours de ces trois années. Les principaux inducteurs de coût en ce qui concerne les soins de maternité sont les complications du travail et de l'accouchement et/ou leurs interventions connexes, la césarienne, l'APT et la durée de l'hospitalisation; ces derniers étaient tous plus élevés chez les femmes plus âgées, par comparaison avec leurs homologues plus jeunes. Ces renseignements d'attribution des coûts engendrent d'importantes conséquences en matière de politique, de planification et d'offre de soins au Canada.

Avortement spontané

Les femmes plus âgées présentent un taux accru d'avortement spontané. Ces pertes sont tant aneuploïdes qu'euploïdes et la plupart d'entre elles surviennent entre 6 et 14 semaines de gestation. Dans le cadre d'une étude de grande envergure menée au Danemark, le risque calculé d'avortement spontané chez les femmes de plus de 35 ans équivalait à plus du double de celui des femmes de moins de 30 ans (25 %, par comp. avec 12 %) et était > 90 % en ce qui concerne les femmes de 45 ans ou plus⁵⁸. L'influence de l'âge maternel sur le taux d'avortement spontané ne dépendait pas de la parité ni de la présence d'antécédents d'avortement, bien que ces caractéristiques aient également constitué des facteurs de risque de fausse couche. Les embryons anormaux sur le plan chromosomique (principalement des trisomies autosomiques) sont à l'origine de la majorité des avortements spontanés constatés chez les femmes plus âgées. Dans le cadre d'une récente étude ayant porté sur plus de 2 000 grossesses par FIV au cours desquelles l'activité cardiaque fœtale a été documentée par échographie transvaginale, le taux de fausse couche était considérablement supérieur chez les femmes plus âgées, passant de 5 % chez les femmes de moins de 30 ans à 13 % et à 22 % chez les femmes dont l'âge se situait entre 35 et 39 ans et chez les femmes de 40 ans ou plus, respectivement^{59,60}.

Grossesse ectopique

La grossesse ectopique constitue une source importante de mortalité et de morbidité maternelles aux débuts de la grossesse. L'âge maternel ≥ 35 ans est associé à un risque de grossesse ectopique de quatre à huit fois plus élevé que celui auquel les femmes plus jeunes sont exposées⁶⁰. Cela est attribuable à une accumulation de facteurs de risque avec le temps, comme le fait d'avoir connu de multiples partenaires sexuels, l'infection pelvienne et la pathologie tubaire.

Pathologies médicales coexistantes

Les deux problèmes médicaux qui compliquent le plus couramment la grossesse sont l'hypertension (préexistante et gestationnelle) et le diabète sucré (prégestationnel et gestationnel); qui plus est, le risque de voir apparaître ces deux complications augmente avec l'âge maternel. La prévalence des maladies médicales et chirurgicales (telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires, rénales et auto-immunes) augmente également au fur et à mesure du vieillissement. Ainsi, les femmes enceintes de 35 ans ou plus présentent des taux de deux à trois fois plus élevés d'hospitalisation, de césarienne et de complications liées à la grossesse que ceux que l'on constate chez les femmes plus jeunes⁶¹⁻⁶⁷. Des facteurs liés au mode de vie (tels que le tabagisme et la consommation d'alcool pendant la grossesse) ont été associés à une hausse du risque de FPN, de morbidité périnatale et de mortinaissance dans tous les groupes d'âge; de plus, ces risques sont davantage accentués chez les femmes plus âgées⁶⁸⁻⁷⁰.

Hypertension

Bien que la morbidité et la mortalité maternelles et fœtales liées aux troubles hypertensifs pendant la grossesse puissent être atténuées par la mise en œuvre d'un monitoring serré et d'interventions opportunes, ces troubles sont néanmoins associés à une hausse de l'incidence de l'accouchement préterme, de l'HF et de la césarienne. L'incidence de l'hypertension chronique est de deux à quatre fois plus élevée chez les femmes de 35 ans ou plus que chez les femmes dont l'âge se situe entre 30 et 34 ans⁷¹. Au sein de la population obstétricale générale, les taux de prééclampsie se situent entre 3 % et 4 %. Ces taux passent à de 5 % à 10 % chez les femmes de plus de 40 ans et peuvent atteindre jusqu'à 35 % chez les femmes de plus de 50 ans⁷².

Diabète

Le diabète préexistant est associé à une hausse des risques d'anomalies congénitales et de morbidité et de mortalité périnatales, tandis que la macrosomie fœtale et ses séquelles constituent la principale complication du diabète gestationnel⁷³. La prévalence du diabète augmente avec

l'âge maternel. L'incidence du diabète sucré préexistant et du diabète gestationnel est de trois à six fois plus élevée chez les femmes de 40 ans ou plus que chez les femmes dont l'âge se situe entre 20 et 29 ans^{53,65,73}. L'incidence du diabète gestationnel est également de trois à quatre fois supérieure chez les femmes plus âgées (de 7 % à 12 % chez les femmes de plus de 40 ans; 20 % chez les femmes de plus de 50 ans), par comparaison avec l'incidence de 3 % que l'on constate au sein de la population obstétricale générale.

Anomalies placentaires

La prévalence des problèmes placentaires (tels que le décollement placentaire, le placenta prævia et le placenta accreta) est accrue chez les femmes plus âgées^{12,74}. La multiparité est à l'origine d'une proportion considérable du risque excédentaire en ce qui concerne ces troubles. Par exemple, il n'existe aucune corrélation significative entre l'âge maternel et le décollement lorsque la parité et l'hypertension sont prises en considération. L'âge maternel est, cependant, un facteur de risque indépendant de placenta prævia. Les nullipares de 40 ans ou plus sont exposées à un risque dix fois plus élevé de placenta prævia, par comparaison avec les nullipares dont l'âge se situe entre 20 et 29 ans, bien que le risque absolu demeure faible (0,25 %, par comp. avec 0,03 %) ⁷⁴.

Le placenta accreta survient dans près d'un accouchement sur 2 500 et son incidence peut atteindre pas moins de 10 % chez les femmes qui présentent un placenta prævia. L'âge maternel avancé et le fait d'avoir déjà subi une césarienne constituent des facteurs de risque indépendants de placenta accreta⁷⁴.

Morbidité périnatale

Les nouveau-nés issus d'un accouchement préterme et présentant une HF sont exposés à un risque accru de décès, de morbidité et d'invalidité de longue durée. Parmi ces invalidités, on trouve les troubles du développement (p. ex. infirmité motrice cérébrale et cécité), troubles respiratoires, problèmes d'apprentissage (p. ex. QI et rendement scolaire moindres) et problèmes comportementaux (p. ex. trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité)⁷⁵⁻⁷⁷.

L'âge maternel avancé a été associé à une hausse du risque de FPN ($< 2 500$ g) et d'APT. Une étude prospective de grande envergure menée en Suède a comparé les issues de grossesse qu'ont connues des nullipares en santé, dans le cadre d'une grossesse monofœtale vécue à un âge se situant entre 35 et 40 ans, aux issues de grossesse qu'ont connues des femmes dont l'âge se situait entre 20 et 24 ans⁷⁸. À la suite de la neutralisation de l'effet du tabagisme, de la présence d'autres pathologies médicales et des

antécédents d'infertilité, l'âge maternel avancé a été associé à une hausse significative du risque de FPN et d'APT : très FPN, < 1 500 g (RC 1,9); FPN modéré, 1 500 à 2 499 g) (RC 1,7); accouchement très préterme < 32 semaines (RC 1,7); accouchement modérément préterme, entre 33 et 36 semaines (RC 1,2); et HF < 2 σ en fonction de l'AG (RC 1,7).

Une étude en population générale prospective subséquente, également menée en Suède, a évalué les issues de grossesse chez plus de 32 000 femmes de 40 ans ou plus et a confirmé la présence d'un risque accru d'APT⁵¹. À la suite de la neutralisation de l'effet de facteurs parasites tels que la gestation multiple, le tabagisme, la parité et la présence de pathologies médicales maternelles, les taux d'APT < 32 semaines chez les femmes de 20 à 29 ans, de 40 à 44 ans et de 45 ans ou plus étaient de 1,01, de 1,80 et de 2,24 %, respectivement.

Tough et coll. ont comparé le poids de naissance et les taux d'APT constatés chez des femmes de 35 ans ou plus à ceux de femmes de moins de 35 ans⁷². Chez les mères plus âgées, le risque de connaître un accouchement FPN était considérablement plus élevé dans toutes les catégories de poids (< 2 500 g, < 1 500 g, < 1 250 g, < 1 000 g) (RC 1,1 - 1,6), tout comme l'était le taux d'APT (< 37, < 35, < 32 et < 30 semaines de gestation) (RC 1,1 - 1,3). Au cours de la période d'étude, le report de la grossesse a été à l'origine de 78 % de la hausse du taux de FPN et de 36 % de la hausse du taux d'APT au sein de la population. L'âge maternel n'a pas été associé à des modifications en matière d'HF, ce qui laisse entendre que l'effet de l'âge s'exerçait par l'intermédiaire de complications de grossesse ayant mené à l'APT et au FPN.

En 2005, Joseph et coll⁵⁶. ont publié les résultats d'une importante étude en population générale ayant porté sur toutes les grossesses monofœtales (n = 157 445) qui sont survenues en Nouvelle-Écosse entre 1988 et 1995. Le risque d'accouchement très préterme (< 32 semaines) et préterme (< 37 semaines) et d'HF (3^e et 10^e percentiles) augmentait en présence d'un âge maternel avancé, ce qui révélait un risque excédentaire significatif sur le plan statistique chez les femmes de 35 ans ou plus, par comparaison avec les femmes de 20 à 24 ans⁵⁶.

Mortalité périnatale

La plupart des études de grande envergure menées de par le monde ont signalé que les femmes de 35 ans ou plus sont exposées à un risque plus important de mortalité périnatale que les femmes plus jeunes (risques relatifs se situant entre 1,2 et 4,5)⁷⁹. Cette mortalité périnatale excédentaire constatée chez les femmes plus âgées est présente

même à la suite de la neutralisation de l'effet de facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète, le saignement antepartum, le tabagisme et la gestation multiple; de plus, elle est en grande partie attribuable à des mortinaissances inexpliquées^{47,79-85}.

Dans le cadre d'une étude ayant porté sur plus de cinq millions de grossesses monofœtales aux États-Unis, Reddy et coll. ont signalé que le risque de mortinaissance était de 3,73, de 6,41 et de 8,65 par 1 000 grossesses en cours chez les femmes de moins de 35 ans, de 35 à 39 ans et de 40 ans ou plus, respectivement, le risque connaissant une hausse brutale à 40 semaines de gestation (Figure 3)⁸³.

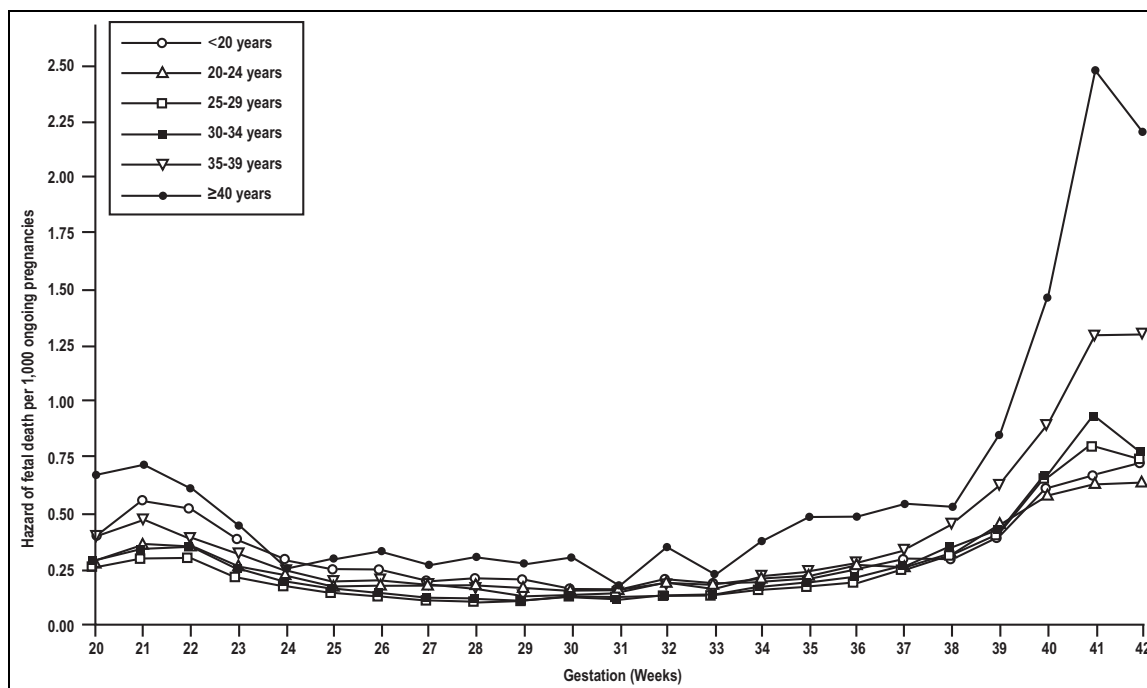
Bahtiyar et coll⁸⁵. ont analysé plus de six millions de grossesses monofœtales aux États-Unis afin de déterminer l'influence de l'âge maternel sur le risque de mortinaissance. Après avoir écarté les femmes présentant des anomalies congénitales et des complications médicales, ils ont comparé les femmes plus âgées à un groupe de femmes de 25 à 29 ans exposées au risque de mortinaissance le plus faible. La probabilité d'une mortinaissance à terme a augmenté de façon significative avec le vieillissement : de 30 à 34 ans, RC 1,24, (IC à 95 %, 1,13 - 1,36), de 35 à 39 ans, RC 1,45, (IC à 95 %, 1,21 - 1,74) et de 40 à 44 ans, RC 3,04 (IC à 95 %, 1,58 - 5,86)⁸⁵. Fait à souligner, le risque de mortinaissance à 39 semaines chez les femmes de 40 à 44 ans était comparable au risque auquel étaient exposées les femmes de 25 à 29 ans à 42 semaines. Les auteurs en sont venus à la conclusion que l'âge maternel avancé constituait un facteur prédictif indépendant de mortinaissance et que, chez les femmes de 40 ans ou plus, le dépistage prénatal devrait être entamé à 38 semaines de gestation. Ils ont également suggéré de mener l'accouchement à 39 semaines chez les femmes de plus de 40 ans, et ce, puisque le risque cumulatif de mortinaissance à 39 semaines chez les femmes de 40 à 44 ans est identique au risque auquel sont exposées les femmes de 25 à 29 ans à 42 semaines de gestation⁸⁵.

Ces données semblent indiquer que les femmes de 40 ans ou plus devraient être considérées comme étant « postterme » sur le plan biologique à 39 semaines de gestation et que le monitoring fœtal (évaluation fœtale bihebdomadaire) devrait être entamé à 38 semaines chez les femmes de ce groupe d'âge.

Grossesse multiple

Le vieillissement maternel est associé à une prévalence accrue de la grossesse gémellaire, ce qui est attribuable tant à la hausse du taux de grossesse gémellaire de conception naturelle qu'à un recours accru aux TPA chez les femmes plus âgées⁸⁶. Des données issues des *Centers for Disease Control and Prevention*⁸⁷

Figure 3. Danger (risque) de mortinaissance auquel sont exposées les grossesses monofœtales ne présentant pas d'anomalies congénitales, en fonction de l'âge gestationnel, 2001-2002



Tiré de Reddy UM, Ko CW, Willinger M., « Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, n° 3, 2006, p. 764–70. Tous droits réservés 2006, avec la permission de Elsevier.

indiquent que, entre 1980 et 2006, les taux de grossesse gémellaire ont connu une hausse de 27 % chez les mères de moins de 20 ans, par comparaison avec 80 % chez les femmes dont l'âge se situe entre 30 et 39 ans, et 190 % chez les mères de 40 ans ou plus. En 2006, 20 % des grossesses vécues par les femmes dont l'âge se situait entre 45 et 54 ans étaient gémellaires, par comparaison avec environ 2 % des grossesses vécues par les femmes dont l'âge se situait entre 20 et 24 ans. Ces données sont principalement le reflet du recours accru aux TPA chez les femmes plus âgées⁸⁶. Bien que le taux global de grossesse gémellaire ait connu une hausse de 70 % entre 1980 et 2004, passant de 18,9 par 1 000 naissances à 32,1 par 1 000, il est essentiellement demeuré le même entre 2004 et 2006, ce qui semble indiquer un possible ralentissement de cette tendance à la hausse. Le taux de grossesse triple et de grossesse multiple de rang élevé (grossesses quadruples, quintuples et autres grossesses multiples de rang élevé par 100 000 naissances vivantes), qui avait connu une hausse de plus de 400 % au cours des années 1980 et des années 1990, a également connu une baisse (de l'ordre de 21 %) au cours de la même période (après avoir atteint son summum historique en 1998 : 193,5 par 100 000 naissances totales)⁸⁷. Cela est probablement attribuable, en partie, à des modifications apportées aux pratiques des cliniques de FIV au pays.

Les grossesses multiples sont exposées à un risque élevé de connaître une issue indésirable; plus de 12 % des grossesses gémellaires et 30 % des grossesses triples donnent lieu à un accouchement < 32 semaines, par comparaison avec 2 % des grossesses monofœtales. Le taux de mortalité périnatale est considérablement plus élevé dans les cas de grossesse gémellaire (29,8 par 1 000) et de grossesse triple (59,6 par 1 000) que dans les cas de grossesse monofœtale (6,0 par 1 000)^{86,87}.

Césarienne

Les femmes de 35 ans ou plus sont plus susceptibles que les femmes moins âgées de subir une césarienne^{25,50}. Chez les femmes dont l'âge se situe entre 40 et 45 ans, le taux de césarienne approche les 50 % et passe à environ 80 % chez les femmes dont l'âge se situe entre 50 et 63 ans, et ce, bien que le taux constaté au sein de la population obstétricale générale soit d'environ 25 %^{55,68,87}.

Parmi les raisons qui expliquent le taux élevé de césarienne chez les femmes plus âgées, on trouve une prévalence accrue de complications médicales, la malposition fœtale, la disproportion céphalo-pelvienne, le déclenchement du travail, un essai de travail s'étant soldé en échec et la rupture utérine^{88–93}.

Dans le cadre d'une étude menée par Smith et coll., une hausse linéaire des RC en ce qui concerne la césarienne en

fonction du vieillissement maternel (≥ 16 ans) a été démontrée (RC corrigé pour une augmentation de cinq ans en matière d'âge : 1,49; IC à 95 %, 1,48 - 1,50)⁹¹. Au cours de la période d'étude (1980 - 2005), la proportion des femmes de 30 à 34 ans a triplé, la proportion des femmes de 35 à 40 ans a septuplé et la proportion des femmes de plus de 40 ans a plus que décuplé. Les auteurs ont utilisé ces données dans un modèle de calcul afin de déterminer l'apport de l'âge maternel avancé au taux global de césarienne et en sont venus à la conclusion que si la distribution de l'âge maternel était demeuré au niveau qui existait en 1980, 38 % des césariennes additionnelles n'auraient pas été menées.

Il existe également un seuil moindre chez les femmes et les médecins pour ce qui est de la tenue d'une césarienne chez les femmes plus âgées; de plus, la demande d'une césarienne de la part de la mère est plus courante chez les femmes plus âgées⁸⁸. Il existe une relation négative continue entre l'âge et la fonction utérine tout au long des années de fécondité⁹⁰.

Mortalité maternelle

La mortalité maternelle augmente avec l'âge maternel⁹⁴⁻⁹⁶; cependant, le risque de mourir pendant l'accouchement est très faible au sein des pays développés (taux total de mortalité maternelle au Canada : 6,1 par 100 000 naissances vivantes)⁹⁷. Au fur et à mesure qu'augmente la proportion des femmes qui reportent la grossesse à plus tard, nous pourrions en venir à constater des hausses liées à l'âge en matière de mortalité maternelle^{98,99}.

Recommandations

5. Le report de la grossesse est associé à une hausse du taux de complications obstétricales et périnatales. Les fournisseurs de soins doivent garder ces complications à l'esprit et modifier les protocoles de prise en charge obstétricale afin d'assurer l'obtention d'issues maternelles et périnatales optimales. (II-2A)
6. Tous les adultes en âge de procréer devraient être mis au courant des risques obstétricaux et périnataux de l'âge maternel avancé, de façon à pouvoir prendre des décisions éclairées au sujet de la détermination du moment propice à la grossesse. (II-2A)

Avantages du report de la grossesse

Avoir des enfants à un âge avancé compte tant des avantages que des désavantages : la grossesse génère alors plus d'anxiété, mais les parents sont plus matures et plus susceptibles d'être mieux nantis sur le plan financier et de détenir un niveau de scolarité plus élevé. Chez les femmes

plus âgées, les grossesses multiples se soldent en issues légèrement plus favorables.

En général, lorsque les femmes plus âgées sont en mesure de soutenir une grossesse, les issues de grossesse peuvent être positives et les partenaires peuvent être bien préparés à faire face aux stress physiques et affectifs de la grossesse et du rôle de parent⁵⁷. Les parents plus âgés peuvent vouer davantage d'expérience, de connaissances et de ressources économiques à l'éducation des enfants, ce qui pourrait sembler indiquer que le report de la grossesse constitue un avantage sur le plan social¹⁰⁰.

RÉSUMÉ

La proportion des femmes qui reportent la grossesse au-delà de l'âge de 35 ans a connu une augmentation considérable au cours des dernières décennies. Le fait de connaître une grossesse après l'âge de 35 ans a été associé à une hausse de la probabilité de l'infertilité, de la fausse couche, de l'avortement spontané, de la mortinaissance, des risques médicaux, de l'accouchement opératoire et des complications de grossesse. L'âge maternel avancé donne lieu à une hausse des risques de grossesse multiple, d'APT et/ou de FPN, lesquels donnent lieu à leur tour à une hausse du potentiel de nécessiter des soins médicaux additionnels et constituent des menaces au développement pendant toute la vie.

Bien que la plupart des femmes aient conscience, dans une certaine mesure, de leur « horloge biologique » et reconnaissent que les difficultés de concevoir augmentent avec l'âge, bon nombre d'entre elles ne sont pas au courant des limites des TPA ou du risque accru d'influences indésirables sur le développement de l'enfant qui est associé à l'APT et à la grossesse multiple. Compte tenu de ces écarts en matière de sensibilisation et de connaissances génésiques, des efforts d'éducation et de counseling préconceptionnel à grande échelle s'avèrent requis et doivent être mis en œuvre, de façon à ce que les 95 % de Canadiens qui prévoient avoir des enfants à un moment donné puissent prendre des décisions éclairées. Les femmes (et les hommes) doivent être avisées que l'âge constitue le déterminant le plus important de la fertilité féminine (naturelle ou assistée) et que les TPA ne sont pas en mesure de contrebalancer le déclin lié à l'âge de la fertilité.

La SOGC se voit maintenant offrir l'occasion de mener cette initiative par l'élaboration et la distribution de documents pédagogiques et de santé publique de grande qualité et dignes de respect.

De surcroît, les stratégies de communication pourraient atteindre leur efficacité maximale si elles sont adaptées aux besoins du gouvernement, des décideurs et des employeurs ayant un intérêt direct dans le développement d'une main-d'œuvre compétente et en santé, laquelle pourrait être compromise par le report de la grossesse et ses conséquences. Nous disposons de l'occasion d'améliorer la compréhension du public au sujet de la santé génésique et du fait de vivre une grossesse entre l'âge de 25 et de 35 ans, des limites des TPA et des limites de la science en ce qui a trait à la détermination de l'identité des familles qui seront exposées à des risques en présence d'un report de la grossesse. L'influence qu'exercent les facteurs entourant l'obtention d'un congé de maternité, les soins à donner à l'enfant, le milieu de travail et la sécurité relationnelle du couple sur les décisions quant à la grossesse nécessite une compréhension plus approfondie (laquelle se situe au-delà du cadre de la présente directive clinique).

Recommandations

7. Des stratégies permettant d'améliorer la capacité des futurs parents à prendre des décisions éclairées devraient être élaborées, mises en œuvre et évaluées. Ces stratégies devraient offrir aux adultes l'occasion de comprendre les possibles conséquences médicales, sociales et économiques de la grossesse tout au long des années de fécondité. (III-B)
8. Les obstacles à la saine procréation (y compris les politiques en milieu de travail) devraient être analysés afin d'optimiser la probabilité de connaître une grossesse en santé. (III-C)

RÉFÉRENCES

1. Bushnick T, Garner R. *Les enfants des femmes plus âgées qui sont mères pour la première fois au Canada : leur santé et leur développement*. Septembre 2008, Statistique Canada. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/pub/89-599-m/2008005/5200192-fra.htm>. Consulté le 3 octobre 2011.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *RCOG statement on later maternal age*. Disponible à : <http://www.rcog.org.uk/what-we-do/campaigning-and-opinions>. Consulté le 3 octobre 2011.
3. Leridon H. Can assisted reproductive technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004;19:1548–53.
4. *Human Fertilisation and Embryology Authority, facts and figures 2006: fertility problems and treatment*, Octobre 2008. London: HEFA; 2010.
5. Leader A. Pregnancy and motherhood: the biological clock. *Sex ReprodMenopause* 2006;4:3–6.
6. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11–7.
7. Nybo Andersen A, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12. n° 7251.
8. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;105:983–90.
9. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsj P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:345–9.
10. Luke B, Brown MB. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertil Steril* 2007;88:283–93.
11. Blickstein I. Motherhood at or beyond the edge of reproductive age. In *J Fertil Womens Med* 2003;48:17–24.
12. Frets RC. *Effect of advanced age on fertility and pregnancy in women*. 2009. Disponible à : <http://www.uptodate.com>. Consulté le 28 octobre 2011.
13. Statistique Canada. *Naissances 2005*, (n° de cat. 84F0210XIE), 2007, Ottawa: Ministère de l'Industrie; 2007.
14. Fell DB, Joseph KS, Dodds L, Allen AC, Jangaard K, Van den Hof M. Changes in maternal characteristics in Nova Scotia, Canada from 1988 to 2001. *Can J Public Health* 2005;96:234–8.
15. Statistique Canada. *Le Quotidien. Le 26 septembre 2002*. Disponible à : <http://www.statecan.ca/Daily/English/020926/d020926c.htm>. Consulté le 3 octobre 2011.
16. Tough S, Tofflemire K, Benzies K, Fraser-Lee N, Newburn-Cook C. Factors influencing childbearing decisions and knowledge of perinatal risks among Canadian men and women. *Matern Child Health J* 2007;11:189–98.
17. Brehterick KL, Fairbrother N, Avila L, Harbord S, Robinson WP, Karla L. Fertility and aging: do reproductive-aged Canadian women know what they need to know? *Fertil Steril* 2010;93:2162–8.
18. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90:486–7.
19. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342–6.
20. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389–94.
21. Laufer N, Simon A, Samueloff A, Yaffe H, Milwidsky A, Gielchinsky Y. Successful spontaneous pregnancies in women older than 45 years. *Fertil Steril* 2004;81:1328–32.
22. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the first level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002;17:1399–403.
23. Peters H. Intrauterine gonadal development. *Fertil Steril* 1976;27:493–500.
24. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003;112:195–203.
25. Frets R, Wilkins-Haug L, Barss V. Management of infertility and pregnancy in women of advanced age, *UpToDate*, 2009. Disponible à : <http://www.uptodate.com>. Consulté le 3 octobre 2011.
26. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:855–60.
27. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996–1998. *Fertil Steril* 2002;78:1038–45.
28. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:702–10.
29. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992;268:1275–9.

30. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:835–9.
31. Millar WJ, Wadhera S, Nimrod C. Multiple Births: Trends and Patterns in Canada 1974-1990 Health Reports.
32. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, et al. Incidence and complications of multiple gestation in Canada: Proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online* 2007;14:773–90.
33. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261–8.
34. Bower C, Hansen M. Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:329–33.
35. Fisher J, Stocky A. Maternal perinatal mental health and multiple births: implications for practice. *Twin Res* 2003;6:506–13.
36. Cook R, Bradley S, Golombok S. A preliminary study of parental stress and child behaviour in families with twins conceived by in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:3244–6.
37. Ellison MA, Hall JE. Social stigma and compounded losses: quality-of-life issues for multiple-birth families. *Fertil Steril* 2003;80:405–14.
38. Toriello HV, Meck JM, Professional Practice and Guidelines Committee. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* 2008;10:457–60.
39. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003;18:447–54.
40. Araujo AB, Mohr BA, McKinlay JB. Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1502–9.
41. Risch N, Reigh EW, Wishnick MW, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am J Hum Genet* 1987;41:218–48.
42. Crow JF. The high spontaneous mutation rate: is it a health risk? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:8380–6.
43. Crow JF. Age and sex effects on human mutation rates: an old problem with new Complexities. *J Radiat Res* 2006;47(suppl. B):B72–82.
44. Hook EB. Paternal age and effects on chromosomal and specific locus mutations and on other genetic outcomes in offspring, dans: In: Mastroianni L, Paulsen CA, editors. *Aging, reproduction, and the climacteric*. New York: Plenum Press; 1986. p. 117–45.
45. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD, Comité de la SOGC sur la génétique, Comité du CCGM sur le diagnostic prénatal; comité de la SOGC sur l'imagerie diagnostique. Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale. Directive clinique de la SOGC n° 187, février 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:146–61.
46. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000;15:944–8.
47. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Comité de la SOGC sur la génétique, Comité de la SOGC sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité. Issues de grossesse à la suite du recours aux techniques de procréation assistée. Directive clinique de la SOGC n° 173, mars 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220–50.
48. Gianaroli L, Magli MC, Munne S, Fiorentino A, Montanaro N, Ferraretti AP. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy? *Hum Reprod* 1997;12:1762–7.
49. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007;357:9–17.
50. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:326–33.
51. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta—1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:572–9.
52. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000;96:701–6. n° 5 (1^{re} partie).
53. Jacobsson B. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727–33.
54. 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;15:2433–7.
55. Ozalp S, Tanir HM, Sener T, Yazan S, Keskin AE. Health risks for early (< or =19) and late (> or = 35) childbearing. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:172–4.
56. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005;105:1410–8.
57. Institut canadien d'information sur la santé. Le moment propice : pourquoi l'âge de la mère est déterminant. Ottawa : Institut canadien d'information sur la santé. Septembre 2011. Disponible à : http://secure.cih.ca/cihiweb/products/AIB_InDueTime_WhyMaternalAgeMatters_F.pdf. Consulté le 6 octobre 2011.
58. Smith KE, Buyalos RP. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril* 1996;65:35–40.
59. Spandorfer SD, Davis OK, Barmat LI, Chung PH, Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. *Fertil Steril* 2004;81:1265–9.
60. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282.
61. Bell JS, Campbell DM, Graham WJ, Penney GC, Ryan M, Hall MH. Can obstetric complications explain the high levels of obstetric interventions and maternity service use among older women? A retrospective analysis of routinely collected data. *BJOG* 2001;108:910–8.
62. Newcomb WW, Rodriguez M, Johnson JW. Reproduction in the older gravida. A literature review. *J Reprod Med* 1991;36:839–45.
63. Hollander D, Breen JL. Pregnancy in the older gravida: how old is old? *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:106–12.
64. Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19:1–8.
65. Edge V, Laros Jr RK. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1881–4. n° 6 (1^{re} partie).
66. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9–14.
67. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996;87:917–22.
68. Salihu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, Kirby RS, Alexander GR. Smoking-associated fetal morbidity among older gravidas: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:329–34.
69. Salihu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, Alexander MR, Kirby RS, Alexander GR. Stillbirths and infant deaths associated with maternal smoking among mothers aged > or = 40 years: a population study. *Am J Perinatol* 2004;21:121–9.
70. Aliyu MH, Salihu HM, Wilson RE, Alio AP, Kirby RS. The risk of intrapartum stillbirth among smokers of advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:39–45.
71. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007;22:1264–72.
72. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al. Pregnancy in the sixth decade of life. Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA* 2002;288:2320–3.

73. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869–73.
74. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:210–4.
75. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149–57.
76. McCormick MC, Richardson DK. Premature infants grow up. *N Engl J Med* 2002;346:197–8.
77. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Hum Dev* 1999;53:193–218.
78. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA* 1992;268:886–90.
79. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics* 2002;109:399–403.
80. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:165–72.
81. Fretts RC, Usher RH. Fetal death in women in the older reproductive age group. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1997;9:173–7.
82. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:840–5.
83. Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:764–70.
84. Canterino JC, Ananth CV, Smulian J, Harrigan JT, Vintzileos AM. Maternal age and risk of fetal death in singleton gestations: USA, 1995–2000. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:193–7.
85. Bahtiyar MO, Funai EF, Rosenberg V, Norwitz E, Lipkind H, Buhimschi C, Copel JA. Stillbirth at term in women of advanced maternal age in the United States: when could the antenatal testing be initiated? *Am J Perinatol* 2008;25:301–4.
86. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod* 2008;23:2145–50.
87. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S et al, Division of Vital Statistics Births: final data for 2006, *National vital statistics reports*. Hyattsville, MD : National Center for Health Statistics, vol. 57, n° 7, 2009.
88. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnancy outcomes in women of very advanced maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:12–6.
89. Lin HC, Xirasagar S. Maternal age and the likelihood of a maternal request for cesarean delivery: a 5-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:848–55.
90. Main DM, Main EK, Moore 2nd DH. The relationship between maternal age and uterine dysfunction: a continuous effect throughout reproductive life. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1312–20.
91. Smith GC, Cordeaux Y, White IR, Pasupathy D, Missfelder-Lobos H, Pell JP, et al. The effect of delaying childbearing on primary Cesarean section rates. *PLoS Med* 2008;5:E144. n° 7.
92. Greenberg MB, Cheng YW, Sullivan M, Norton ME, Hopkins LM, Caughey AB. Does length of labor vary by maternal age? *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, p. 428.e1-7.
93. Bujold E, Hammoud AO, Hendler I, Berman S, Blackwell SC, Duperron L, et al. Trial of labor in patients with a previous cesarean section: Does maternal age influence the outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1113–8.
94. Shipp TD, Zelop C, Repke JT, Cohen A, Caughey AB, Lieberman E. The association of maternal age and symptomatic uterine rupture during a trial of labor after prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;99:585–8.
95. Agence de la santé publique du Canada. Rapport spécial sur la mortalité maternelle et la morbidité maternelle grave au Canada. Surveillance accrue : la voie de la prévention. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/srmm-rsmm/page3-fra.php>. Consulté le 3 octobre 2011.
96. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1–8.
97. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Department of Health, Department of Health and Social Services, Northern Ireland. *Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1997–1999*, London : The Stationary Office, 2001.
98. Australia Institute of Health and Welfare. Report on Maternal Deaths in Australia, 1994–96. AIHW Cat. No. PER 13. Canberra: Australia Institute of Health and Welfare; 2000.
99. Santé Canada. Rapport sur la santé périnatale au Canada, 2003. Ottawa: Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux; 2003.
100. Stein Z, Susser M. The risks of having children later in life: Social Advantage may make up for biologic disadvantage. *BMJ* 2000;320:1681–2.
101. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

ANNEXE DONNÉES FACTUELLES AU SUJET DU REPORT DE LA GROSSESSE

L'âge maternel avancé (> 35 ans) est associé à ce qui suit :

- Baisse de la fertilité et de la fécondité
- Hausse du risque de fausse couche
- Hausse du risque de grossesse ectopique
- Hausse du risque d'aberrations chromosomiques et d'anomalies congénitales
- Hausse du risque de grossesse multiple

L'âge paternel avancé (> 40 ans) est associé à ce qui suit :

- Baisse de la fertilité et de la qualité du sperme
- Hausse du risque de certains troubles génétiques

Éléments de pratique

- Le counseling préconceptionnel est recommandé pour tous les couples au sein desquels l'un des partenaires (ou les deux) présente un âge génésique avancé.
- La mise en œuvre de services de counseling préconceptionnel et d'efforts de sensibilisation de la part des gouvernements et des instances de santé publique s'avère nécessaire pour bien aviser les jeunes femmes et les jeunes hommes des conséquences possibles du report de la grossesse, et ce, avant qu'ils prennent une décision à cet égard.
- Lorsqu'une femme de 35 ans ou plus devient enceinte, une échographie devrait être menée de façon précoce afin de documenter l'emplacement, la nature (monofœtale ou multiple) et la viabilité de la grossesse.
- Le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques et une échographie menée au deuxième trimestre devraient être offerts à toutes les femmes, conformément à la norme de diligence.

Chez les femmes de 35 ans ou plus, la grossesse est associée à ce qui suit :

- Hausse du risque de troubles médicaux concomitants
- Troubles hypertensifs de la grossesse et prééclampsie
- Diabète préexistant et diabète gestationnel
- Hausse du risque de placenta prævia
- Hausse du risque de FPN et d'APT
- Hausse du risque de mortinaissance
- Hausse du taux de césarienne

Éléments de pratique

Les femmes de 35 ans ou plus devraient

- faire l'objet d'une prise d'antécédents exhaustifs et d'un examen physique;
- faire l'objet d'un hémogramme prénatal qui englobe les fonctions hépatiques et rénales de base, ainsi que d'un mammogramme (> 40 ans) et d'une consultation en cardiologie (> 45 ans);
- faire l'objet d'une surveillance étroite visant les troubles hypertensifs de la grossesse et la prééclampsie; chacune d'elles devrait également se soumettre à un dépistage du diabète gestationnel;
- faire l'objet d'une localisation rigoureuse du placenta au moment de l'échographie menée au deuxième trimestre; un suivi devrait être effectué à 28 semaines de gestation en présence d'un placenta bas ou prævia.

La mise en œuvre d'une échographie au troisième trimestre pour documenter la croissance fœtale et l'emplacement du placenta devrait être envisagée.

Chez les femmes de 40 à 44 ans, le risque cumulatif de mortinaissance à 39 semaines est pratiquement identique à celui auquel sont exposées les femmes de 25 à 29 ans à 42 semaines de gestation.

Ainsi, en ce qui concerne les femmes de plus de 40 ans, la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage prénatal débutant à 38 semaines de gestation et s'accompagnant d'un accouchement mené à la fin de la 39^e semaine devrait être envisagée.