

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2002
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

La grossesse et ses risques en période de pré-ménopause (au cours de la 5^e décennie)

C. D'ERCOLE, F. BRETTELLE, R. DESBRIERE, R. SHOJAI, L. BOUBLI*
(Marseille)

I. GÉNÉRALITÉS – ÉPIDÉMIOLOGIE

Le désir de grossesse au cours de la cinquième décennie de la vie est de plus en plus fréquent. Entre 1970 et 1990, le taux de premières grossesses entre 30 et 39 ans a augmenté de 100 % et de 50 % après 40 ans (1). Cette augmentation est aussi bien observée aux États-Unis qu'en France (2). Les raisons expliquant l'accroissement de ces grossesses tardives sont essentiellement : l'amélioration des techniques de contraception, les progrès de la procréation médicalement assistée, le mariage tardif, la poursuite d'études longues et l'importance accordée à la carrière professionnelle, une seconde union avec désir d'enfant avec le nouveau partenaire.

Le terme de primipare âgée ou de grossesse tardive correspond à des réalités différentes dans la littérature : le seuil est variable en fonction des auteurs et de l'ancienneté de la publication. Initialement fixé à 35 ans (3, 4, 5), ce seuil a ensuite été élevé, avec le recul de l'âge de la maternité, à 40 ans (1, 6, 7).

* Hôpital Nord
Service de gynécologie obstétrique
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Plusieurs travaux se sont intéressés récemment aux grossesses de plus de 45 ans (8, 9, 10, 11) ou même actuellement aux grossesses après 50 ans (12) mais il s'agit alors de don d'ovocytes à des femmes ménopausées, ce qui sort du cadre de notre exposé.

Malgré cet accroissement réel des grossesses tardives, celles-ci restent malgré tout peu fréquentes : les taux publiés de grossesses après 40 ans sont de 2 % environ (7, 13).

Les patientes qui consultent pour un désir de grossesse après 40 ans souhaitent de façon légitime obtenir une information adéquate sur les risques encourus par elles et leurs enfants. De façon historique, et jusqu'à la fin des années 80, il était habituel de décourager une grossesse après 35 ans à cause du risque estimé élevé de mortalité et morbidité materno-fœtales (14, 15, 16, 17, 18). La littérature plus récente est plus optimiste et suggère qu'en dehors des situations pathologiques (telles que l'hypertension artérielle et le diabète) qui sont plus fréquentes à cet âge, le risque lié au seul âge serait en fait réduit.

La plupart des études montrent cependant un accroissement de tous les risques materno-fœtaux. L'étude la plus importante publiée sur le sujet et à laquelle nous ferons préférentiellement référence est celle de Gilbert et al. (7). Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée en Californie, menée entre 1992 et 1993. Elle concerne 1 160 000 naissances dont 24 032 femmes âgées de plus de 40 ans (2 %). Dans ce groupe, 20 % étaient des nullipares. La population témoin était constituée de parturientes âgées de 20 à 29 ans et qui avaient accouché au cours de la même période. Les comparaisons entre les deux groupes ont porté sur les complications de la grossesse et de l'accouchement.

II. LES COMPLICATIONS LIÉES AUX GROSSESSES TARDIVES

1. Mortalité maternelle

La mort maternelle est par définition de la Classification Internationale des Maladies « le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle, ni fortuite » (19).

LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

Malgré une nette diminution depuis 1970, le taux de mortalité maternelle en France est stable depuis 10 ans. Ce taux était de 10,1 pour 100 000 naissances vivantes en 1998 (20). Le risque de décès maternel est très corrélé à l'âge : il est minimum entre 20 et 24 ans et reste faible jusqu'à 29 ans. Il augmente ensuite très fortement : il est de 3 à 4 fois plus élevé à 35-39 ans, et 12 fois plus élevé après 45 ans (Tableau I).

Tableau I

Mortalité maternelle en France (taux pour 100 000 naissances vivantes) par groupes d'âge en 1985-89, 1990-94 et 1995-97 (20)

Âges	Taux de décès/100000 naissances		
	1985-89	90-94	95-97
10-14 ans	–	0,0	0,0
15-19	7,5	7,3	5,1
20-24	6,2	6,4	7,6
25-29	6,7	7,3	7,8
30-34	13,6	12,1	10,1
35-39	21,3	24,7	23,0
40-44	41	44,4	27,3
45 et plus	30,8	145,6	35,1
Tous âges	10,1	11,2	10,8

Bouvier-Colle et al. (20) estiment que du seul fait de l'âge moyen de la maternité, et toutes conditions étant égales par ailleurs, on doit s'attendre à une augmentation de la mortalité maternelle en France et en Angleterre-Galles dans les quelques années à venir.

2. Pathologie de la grossesse (pathologie vasculaire gravidique, diabète, hémorragies)

Un certain nombre de pathologies médicales apparaissent plus élevées dans le groupe de femmes âgées de plus de 40 ans ; en particulier le diabète maternel et l'HTA chronique. Ces pathologies ont bien entendu une incidence sur les anomalies gravidiques.

L'élévation importante du risque de diabète gestationnel (risque $\times 4$ dans l'étude de Gilbert et al.) a été mise en évidence

Tableau II

Pathologies au cours de la grossesse d'après Gilbert et al. (7)

Odds Ratio (IC 95 %) ajustés en comparant :

— les nullipares de plus de 40 ans aux nullipares de 20-29 ans (a)

— les multipares de plus de 40 ans aux multipares de 20-29 ans (b)

Diagnostic	Nullipares (a) OR (IC 95%)	Multipares (b) OR (IC 95%)
Hypertension chronique	4,7 (3,7-6)	8,9 (7,8-10,2)
Prééclampsie	1,8 (1,6-2,1)	3,1 (2,8-3,4)
Diabète maternel	3,3 (2,5-4,2)	6,4 (5,8-7,1)
Diabète gestationnel	4,0 (3,6-4,5)	4,0 (3,6-4,5)
Placenta praevia	10,5 (5,4-20)	2,7 (1,8-3,6)
Dépassement de terme	0,6 (0,5-0,7)	0,65 (0,6-0,7)

dans la plupart des études, que ce soit chez les multipares ou les nullipares (1, 7, 13).

Une augmentation de l'HTA et de la prééclampsie est également relevée dans la quasi-totalité des études (1, 7, 13).

Le risque de placenta praevia est habituellement corrélé à la multiparité. L'augmentation du risque de placenta praevia, régulièrement observée après 35 ans, n'était pas toujours retrouvée chez la nullipare dans les publications (2). L'étude de Gilbert et al. (7) montre clairement un risque très augmenté et surtout chez les primipares âgées, par rapport aux nullipares du groupe contrôle (0,25 % versus 0,03 %, OR = 10,5). D'autres auteurs en arrivent aux mêmes conclusions (1,13).

3. Pathologie du travail et de l'accouchement

Tableau III

Pathologies du travail d'après Gilbert et al. (7)

Odds Ratio (IC 95 %) ajustés en comparant :

— les nullipares de plus de 40 ans aux nullipares de 20-29 ans (a)

— les multipares de plus de 40 ans aux multipares de 20-29 ans (b)

Diagnostic	Nullipares (a) OR (IC 95%)	Multipares (b) OR (IC 95%)
Présentation dystocique	1,7 (1,6-1,9)	1,4 (1,3-1,5)
Disproportion foeto-pelv.	1,5 (1,4-1,7)	1,6 (1,4-1,7)
Travail dystocique	1,3 (1,2-1,4)	1,4 (1,3-1,5)
Travail prolongé	1,3 (1,1-1,6)	1,5 (1,3-1,8)

LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

Tableau IV

Pathologie de l'accouchement d'après Gilbert et al. (7)

Comparaison entre :

— les nullipares de plus de 40 ans et les nullipares de 20-29 ans (a)

— les multipares de plus de 40 ans et les multipares de 20-29 ans (b)

Mode d'accouchement (%)	Nullipares		Multipares	
	≥ 40 ans	20-29 ans	≥ 40 ans	20-29 ans
Césarienne	47	22,5	29,6	17,8
Forceps	4,5	3,1	1,2	0,8
Ventouse	9,7	9,8 *	5,1	3,8

* différence non significative. Pour les autres comparaisons, $p < 0,05$

Un taux plus élevé de césariennes à partir de 35 ans est retrouvé dans l'ensemble de la littérature (tableau V). Cette augmentation du taux de césariennes est plus importante chez la primipare mais est également nette chez la multipare.

Tableau V

Taux de césariennes après 40 ans et dans les groupes témoins (%) d'après (2)

	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	22,5	29,6	17,8
Chan et Lao (1999)	58,8	15,6	20,8	12,4

L'âge maternel semble être un facteur de risque indépendant d'accouchement par césarienne (21). Les taux de césariennes sont de 16,8 % dans la tranche 20-29, de 26,8 % parmi les 30-34 ans et de 32,4 % chez les patientes de plus de 35 ans ($p = 0,0002$). Il s'agit d'une étude prospective mettant en évidence après régression logistique une augmentation du risque de césarienne en fonction de l'âge : OR 1,6 [0,9-2,7] pour les patientes âgées de 30-34 ans et un OR de 2,3 [1,1-4,8] pour les patientes âgées de plus de 35 ans. Cette augmentation est indépendante des autres facteurs (complications obstétricales, infertilité). Ces données ont été retrouvées par d'autres auteurs (22). Les explications de cette élévation du taux de césariennes avec l'âge ne sont pas claires. Gordon et al. (22) suggèrent que cette augmentation pourrait

être en partie iatrogène et induite par l'angoisse de l'obstétricien et de la parturiente.

Certaines anomalies du travail ont également été décrites : présentation dystocique plus fréquente (7, 14, 23), travail plus long, essentiellement chez la primipare (2), en particulier au niveau de la deuxième phase du travail (5).

Le taux d'extractions instrumentales est également retrouvé plus élevé dans cette tranche d'âge, quelle que soit la parité, dans l'ensemble des études.

4. Pathologie fœtale

Fausse couche spontanées (FCS)

Le risque de fausse couche spontanée est élevé dans la population des femmes > 40 ans (2,2-4,25). D'après Warbuton et al. (23), le taux de FCS serait de 11,7 % entre 30 et 34 ans, 17,7 % entre 35 et 39 ans, 33,8 % à partir de 40 ans et 53,2 % après 45 ans. Le bilan FIVNAT 1996 (25) apporte des données concordantes en procréation médicalement assistée : le taux de FCS rapporté est de 16,4 % entre 30 et 35 ans, 24,6 % entre 38 et 40 ans, 39,6 % à partir de 42 ans ($p < 0,01$).

Mort fœtale in utero (MFIU)

Le risque de MFIU est accru chez les gestantes âgées et cela s'explique de façon logique par l'augmentation des complications obstétricales observées dans cette population. Cependant, il est plus difficile de déterminer si l'âge maternel pris isolément est un facteur indépendant de MFIU. D'après une étude cas-témoin réalisée en Israël (26), l'âge maternel en soi ne serait pas un facteur de risque indépendant de MFIU contrairement à d'autres facteurs tels que la multiparité (> 5 accouchements), les anomalies funiculaires, l'oligoamnios, un liquide méconial, et le retard de croissance intra-utérin.

Anomalies chromosomiques

La plupart des anomalies chromosomiques fœtales et en particulier la trisomie 21 ont un risque de survenue qui s'élève avec l'âge maternel (Tableaux VI et VII). Les estimations de risques liées à chaque tranche d'âge maternel furent disponibles dans les années 80. Il s'agissait de données à partir d'enfants nés vivants qui permettaient de prédire le risque de donner naissance à un

LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

enfant porteur d'une anomalie chromosomique. Avec l'introduction du dépistage anténatal, il est devenu possible d'établir la prévalence des différentes anomalies chromosomiques en tenant compte à la fois de l'âge maternel et de l'âge gestationnel.

Tableau VI

Estimation des risques de trisomies 21 (1/N) en fonction de l'âge maternel et de l'âge gestationnel (27)

Âge maternel	Trisomie 21		
	12 SA	20 SA	40 SA
20	898	1175	1527
25	795	1040	1352
30	526	688	895
35	210	274	356
40	57	74	97

Tableau VII

Estimation des risques de trisomies 18 (1/N) en fonction de l'âge maternel et de l'âge gestationnel (27)

Âge maternel	Trisomie 18		
	12 SA	20 SA	40 SA
20	2484	4897	18013
25	2200	4336	15951
30	1456	2869	10554
35	580	1142	4202
40	157	310	1139

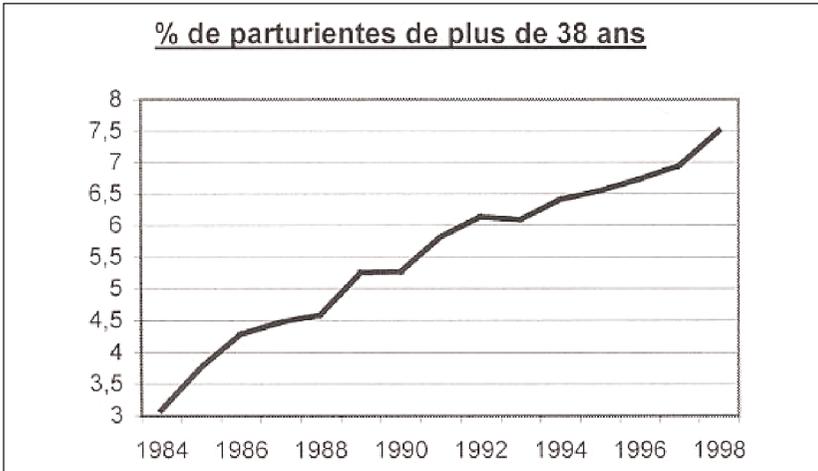
Étant donné le risque accru d'anomalies chromosomiques et en particulier de trisomie 21 chez les patientes enceintes les plus âgées, un dépistage systématique a été envisagé dans ce groupe à partir des années 1970. Ce dépistage était initialement basé uniquement sur l'âge maternel et une amniocentèse était proposée aux patientes âgées de plus de 35 à 38 ans selon les pays. Ce groupe constituait environ 5 % de la population et permettait de dépister environ 30 % des trisomies 21. Il était estimé que ces patientes avaient un risque de 1/250 environ de donner naissance à un enfant trisomique et que ce risque était sensiblement identique au risque de perte fœtale par amniocentèse.

Les techniques de dépistage d'anomalies chromosomiques se sont affinées depuis cette époque initiale. Deux critères de sélection ont complètement modifié le tableau : les marqueurs sériques du deuxième (années 80) puis du premier trimestre et la mesure de la clarté nucale fœtale au cours de l'échographie de 11-14 semaines d'aménorrhée (années 90) (28). La technique de dépistage qui paraît actuellement la plus performante est l'association de la mesure de la clarté nucale, des marqueurs sériques du premier trimestre à l'âge maternel. Spencer et al. (29) montrent que la combinaison de l'âge maternel, de la mesure de la clarté nucale et du dosage de la β hCG libre et de la PAPP-A permet une sensibilité de 89 % dans le dépistage de la trisomie 21 pour un taux de faux positifs de 5 %.

L'opportunité de réaliser un dépistage systématique basé uniquement sur l'âge maternel (amniocentèse « systématique » après 38 ans) est actuellement largement débattue. Cette attitude présente comme avantage la simplicité de compréhension et d'application du test que ce soit pour les patientes, les médecins ou les pouvoirs publics. Les inconvénients sont par contre nombreux : le groupe de femmes âgées de plus de 38 ans tend à devenir de plus en plus important (Figure 1) ; le risque de perte fœtale induite par le prélèvement ovulaire (0,5 à 1 %) est loin

Figure 1

Evolution de l'âge maternel dans les Bouches-du-Rhône (d'après les données 2000 du registre des malformations des Bouches-du-Rhône)



LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

d'être négligeable dans une population où la fécondité est diminuée ; le test appliqué restreint sur l'âge est celui qui présente actuellement la plus mauvaise sensibilité. Enfin l'information apportée à la patiente est erronée car le risque d'anomalie chromosomique qui lui est fourni n'est pas son risque individuel mais le risque d'un groupe d'âge, alors qu'il est tout à fait possible d'affiner ce risque individuel avec nos connaissances actuelles.

Pathologie malformative fœtale non chromosomique

Les rares études qui se sont intéressées au sujet ne retrouvent pas d'augmentation de malformations fœtales spécifiques, en dehors des anomalies chromosomiques, chez les femmes âgées de plus de 35 ans (2, 16).

5. État néonatal

Tableau VIII

Complications néonatales d'après Gilbert et al. (7)

Odds Ratio (IC 95 %) ajustés en comparant ;

— *les nullipares de plus de 40 ans aux nullipares de 20-29 ans (a)*

— *les multipares de plus de 40 ans aux multipares de 20-29 ans (b)*

Diagnostic	Nullipares (a) OR (IC 95%)	Multipares (b) OR (IC 95%)
Prématurité	1,7 (1,6-1,9)	1,4 (1,3-1,5)
Hypotrophie 1,9 (1,6-2,3)	1,6 (1,4-1,8)	
Traumatisme obstétrical	0,8 (0,7-0,9)	1,1 (1,0-1,15)
Asphyxie néonatale	1,6 (1,4-1,8)	1,5 (1,4-1,7)
Hémorragie intraventriculaire	1,9 (0,9-3,9)	1,9 (1,3-2,8)
Décès néonatal	1,4 (0,9-2,2)	1,7 (1,3-1,9)

Tableau IX

Risque de prématurité après 40 ans et dans les groupes témoins (%), d'après (2)

	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

De nombreuses études confirment la notion d'augmentation de la morbidité néonatale en fonction de l'âge des mères, en particulier concernant la prématurité (7, 23, 29, 31) (Tableau IX) et le risque d'hypotrophie (7, 23, 32).

L'augmentation de la mortalité néonatale dans ce groupe est plus controversée. Certaines études montrent une augmentation significative de la mortalité néonatale (15, 23), tandis que d'autres sont non significatives ou ne montrent pas d'augmentation (5, 33, 34). Certaines de ces études manquent de puissance ce qui pourrait expliquer l'absence de différence significative.

Berkowitz et al. (5) ne retrouvent pas d'augmentation de risque pour l'enfant à la naissance chez une cohorte de primipares âgées de plus de 35 ans et bénéficiant de conditions socio-économiques privilégiées (patientes privées).

Dans une autre étude rétrospective, Prysak et al. (35) concluent que la nullipare de plus de 35 ans présente un risque accru de complications prénatales et périnatales, pour elle et son enfant. Ce travail montre que la population âgée de plus de 35 ans présente des caractéristiques différentes par rapport aux femmes âgées de 25-29 ans : conditions socio-économiques, prise de poids, obésité, HTA, diabète préexistant ou non, asthme, métrorragies. Après analyse statistique appropriée, les facteurs de risque de mortalité néonatale sont l'existence de fibromes (OR 2,6 [1,3-5]), d'accouchement prématuré (OR 4,9 [3,1-7,7]), de chorioamniotite (OR 5,9 [3,1-11,4]) ; en revanche l'âge en soi n'est pas un facteur de risque dans cette série.

Le tabac semble particulièrement nocif chez la femme > 35 ans.

D'après une étude portant sur une cohorte de 538 829 patientes (registre suédois) (36), le tabac favorise le RCIU et l'accouchement prématuré, en particulier chez la nullipare âgée.

Tableau X

Risque de prématurité induit par le tabac et l'âge maternel, d'après Cnattingius et al. (36)

		20-24 ans OR (IC 95%)	≥ 35 ans OR (IC 95%)
Multipare	Non tabagique	1 *	1,4 (1,3-1,5)
	Tabagique	1,6 (1,6-1,7)	2,3 (2,1-2,4)
Nullipare	Non tabagique	1,5 (1,4-1,6)	2,1 (1,9-2,2)
	Tabagique	1,7 (1,6-1,8)	2,3 (2,1-2,5)
* groupe de référence			

LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

Tableau XI

Risque d'hypotrophie induit par le tabac et l'âge maternel, d'après Cnattingius et al. (36)

		20-24 ans OR (IC 95%)	≥ 35 ans OR (IC 95%)
Multipare	Non tabagique	1 *	1,2 (1,1-1,4)
	Tabagique	2,5 (2,3-2,7)	4,4 (3,9-5,0)
Nullipare	Non tabagique	1,8 (1,7-2,0)	2,5 (2,2-3,0)
	Tabagique	4,5 (4,0-5,1)	9,0 (7,7-10,4)
* groupe de référence			

III. GROSSESSES TRÈS TARDIVES

Quelques rares publications se sont focalisées sur les femmes enceintes de plus de 45 ans (9, 10, 11). La prévalence de ces grossesses varie de 0,63 /1000 naissances (10) à 3,3/1000 naissances (9).

Les risques précédemment décrits sont évidemment retrouvés accrus dans ce groupe mais plus particulièrement le diabète, la prééclampsie et l'accouchement par césarienne. Néanmoins, les trois publications concluent que l'issue materno-fœtale est très généralement favorable.

IV. CONCLUSIONS

L'ensemble de la littérature retrouve un risque obstétrical et néonatal globalement accru chez les femmes de plus de 40 ans. Une partie de ces pathologies gravidiques est liée à la fréquence plus élevée de pathologies médicales (HTA, diabète, influence accrue du tabac) dans cette population. Il est par contre plus difficile d'établir si, indépendamment des pathologies associées, l'âge est un facteur de risque indépendant de complications obstétricales. L'âge maternel est également un facteur de risque mal expliqué d'accouchement par césarienne, particulièrement

chez la primipare. Ce risque paraît en partie liée à l'inquiétude de l'accoucheur et de la parturiente.

Lorsqu'une patiente souhaite une grossesse après 40 ans, il est donc nécessaire de l'informer d'un probable sur-risque pour elle et son enfant. Il faut cependant garder à l'esprit que la majorité des publications concluent malgré tout à un pronostic obstétrical et néonatal globalement favorable.

Bibliographie

1. 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.
2. Belaisch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. *Encycl Med Chir . Edition Elsevier. Gynécologie/obstétrique*, 5-016-B-10, 2000, 6p.
3. Grimes D, Gross G. Pregnancy outcomes in black women aged 35 and older. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 614-620.
4. Kirz DS, Dorchester W, Freeman RK. Advanced maternal age: the mature gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 7-12.
5. Berkowitz G, Skowron ML, Lapinski R, Berkowitz R. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990; 322: 659-664.
6. Chan BC, Lao TTL. Influence of parity on the obstetric performance of mothers aged 40 years and above. *Hum Reprod* 1999; 14: 833-837.
7. Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. Childbearing beyond age 40 pregnancy outcome in 24032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 9-14.
8. Leridon H. Des naissances de plus en plus tardives. *Lettre Gynécol* 1996; 210: 5-7.
9. Abu-Heija AT, Jallad MF, Abukteish F. Maternal and perinatal outcome of pregnancies after the age of 45. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 Feb; 26: 27-30.
10. 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.
11. Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, 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.
12. Sauer M, Paulson R, Lobo R. Pregnancy after age 50: applying oocyte donation to women following natural menopause. *Lancet* 1993; 341: 321-323.
13. Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 2001; Mar 265(1): 30-3.
14. Kane SH. Advanced age and the primigravida. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 409-414.
15. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 726-742.
16. Kessler I, Lancet M, Borenstein R and Steinmetz A. The problem of the older primipara. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 165-169.
17. Kim DS, Dorchester W and Freeman RC. Advanced maternal age: The mature gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 7-12.

LA GROSSESSE ET SES RISQUES EN PRÉMÉNOPAUSE

18. Naeye N. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 210-216.
19. OMS. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Dixième révision. Organisation Mondiale de la Santé, Genève 1995; vol 2: 139-41.
20. Bouvier-Colle MH, Pequignot F, Jouglà E. Mise au point sur la mortalité maternelle en France: fréquence, tendances et causes. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2001; 30: 768-775.
21. Peipert J, Bracken MB. Maternal age: an independent risk factor for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 81: 200-5.
22. Gordon D, Milberg J, Daling J, Hickok D. Advanced maternal age as a risk factor for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 493-7.
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: 2433-7.
24. Warbuton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognised conceptions. In: H Porter, A eds Willey (Ed.) *Perinatal genetics: diagnosis and treatment*. New York: Academic Press.
25. FIVNAT. Âge et PMA. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 503-506.
26. Oron T, Sheiner E, Shoham-varidi I, Mazor M, Katz M. Risk Factors for antepartum fetal death. *J Reprod Medicine* 2001; 46: 825-30.
27. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995; 10: 356-367.
28. Snijders RJM, Noble PL, Sebire NJ, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *The Lancet* 1998; 352: 343-346.
29. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000; 107: 1271-5.
30. Forman MR, Meirik O, Berends HW. Delayed Childbirth in Sweden. *JAMA* 1984; 252: 3135-9.
31. 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.
32. Tuck SM, Yudkin PL, Turnbull AC. Pregnancy outcome in elderly primigravidae with and without a history of infertility. *BJOG* 1988; 95: 230-7.
33. Cnattingius S. Delayed Childbearing and risk of adverse perinatal outcome. *JAMA* 1992; 268: 886-90.
34. Edge VL, Iaros RK. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1881-5.
35. Prysak M, Lorenz RP, Kisly A. Pregnancy outcome in nulliparous women 35 years and older. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 65-70.
36. Cnattingius S, Forman M, Heinz W, Berebdes, Graubard B, Isolatos L. Effect of age, parity and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 16-21.