

Désir d'enfant après 38 ans

***Spécificité des grossesses
tardives***

J BELAISCH-ALLART

26 mars 2010



Site de SEVRES

11 ème journée Orléanaise sur la prise en charge du couple infertile

Le désir tardif d'enfant est devenu un phénomène de société :



Salma Hayek
40 ans



Nicole Kidman
40 ans



Halle Berry
41 ans



Rachida Dati
43 ans



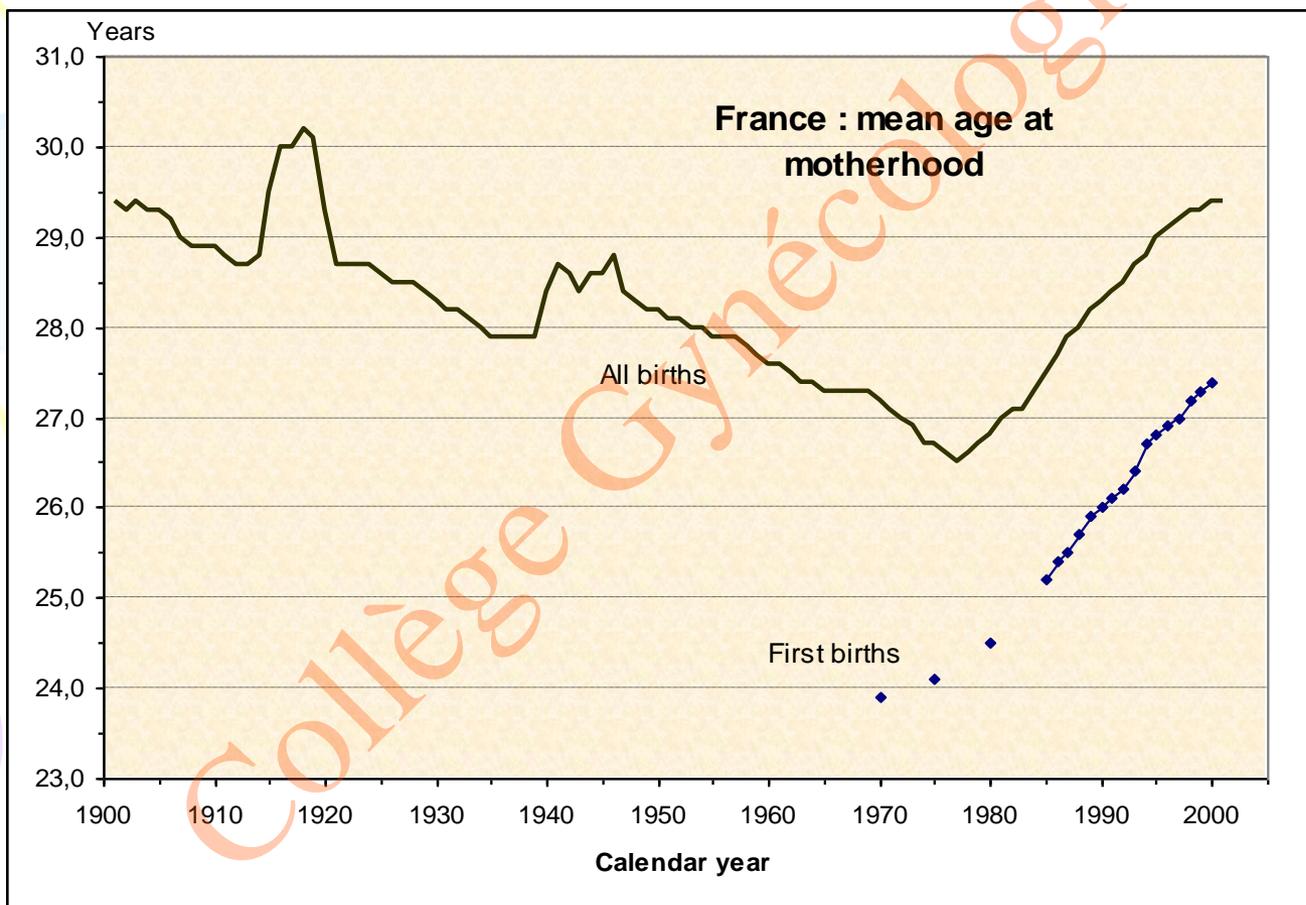
Marcia Cross
44 ans

- ◆ meilleure maîtrise de la contraception
- ◆ carrière féminine, difficultés professionnelles
- ◆ Secondes (ou plus...) unions
- ◆ Ignorance (ou déni) du déclin de la fertilité avec l'âge

Le don d'ovocytes voire l'accueil d'embryon permettent désormais à des femmes de plus en plus âgées d'être enceintes ,parfois bien après « l'âge de procréer »



France, 1900-2000 : âge moyen à la maternité (toutes naissances et premières naissances) Léridon, 2004



2007 : 29,9 ans

2009 : 30 ans

Naissances vivantes en 2008 en France

Données INSEE, 2010

A	B	C
TABLEAU 53 - NÉS VIVANTS PAR GROUPES D'ÂGE		
Année 2008		
E - Ensemble		
Année de naissance de la mère	Âge de la mère	Ensemble
1989 ou après	moins de 20 ans	17 080
1988 - 1984	20 à 24 ans	113 877
1983 - 1979	25 à 29 ans	262 014
1978 - 1974	30 à 34 ans	258 384
1973 - 1969	35 à 39 ans	141 781
1968 - 1964	40 à 44 ans	33 231
1963 - 1959	45 à 49 ans	1 930
1958 - 1954	50 à 54 ans	107
Ensemble		828 404
Champ : France		
Source : Insee, état civil		

≥40 ans : 35 268

A	B	C
TABLEAU 49 - NÉS VIVANTS ET NAISSANCE DE LA MÈRE		
Année 2008		
Année de naissance de la mère	Ensemble	
	(a)	(b)
1968	12 732	5 857
1967	8 712	3 993
1966	6 045	2 784
1965	3 654	1 609
1964	2 088	840
1963	1 053	436
1962	471	194
1961	209	85
1960	127	59
1959	70	25
1958	48	21
1957	29	14
1956	9	4
1955	6	4
1954	15	7
Ensemble	828 404	421 671
a. Total		
b. Dont après anniversaire de la m		
N.B. La forte évolution du nombre		
Champ : France		
Source : Insee, état civil		

Naissances en France

Mères de 40 ans ou plus

- En 1980 : 8 600 naissances (1,1% du total des naissances de l'année)
- En 2004 : 28 600 naissances (3,7% du total)
- En 2008 : 35 268 soit 4,25 % !

Mères de 45 ans ou plus

- En 1980 : 687 naissances (moins de 0,1% du total des naissances de l'année)
- En 2004 : 1 468 naissances (0,2% du total)
- En 2008: 2037 soit 0,25%

France Prioux (Institut national d'études démographiques [INED]) CNGOF 2005 et données INSEE et Ined 2010

Qui sont, en France, les mères de 40 ans ou plus?

- De plus en plus de primipares (mais ce n'est pas la majorité)
- Des femmes plutôt diplômées, ou au contraire moins diplômées que la moyenne
- Des étrangères (une femme sur cinq)
- Des femmes ayant formé un nouveau couple
- Un fois sur trois le père a moins de 40 ans (mais 3 fois sur 10 il a plus de 45 ans)

France Prioux ,INED,2005

In England and Wales

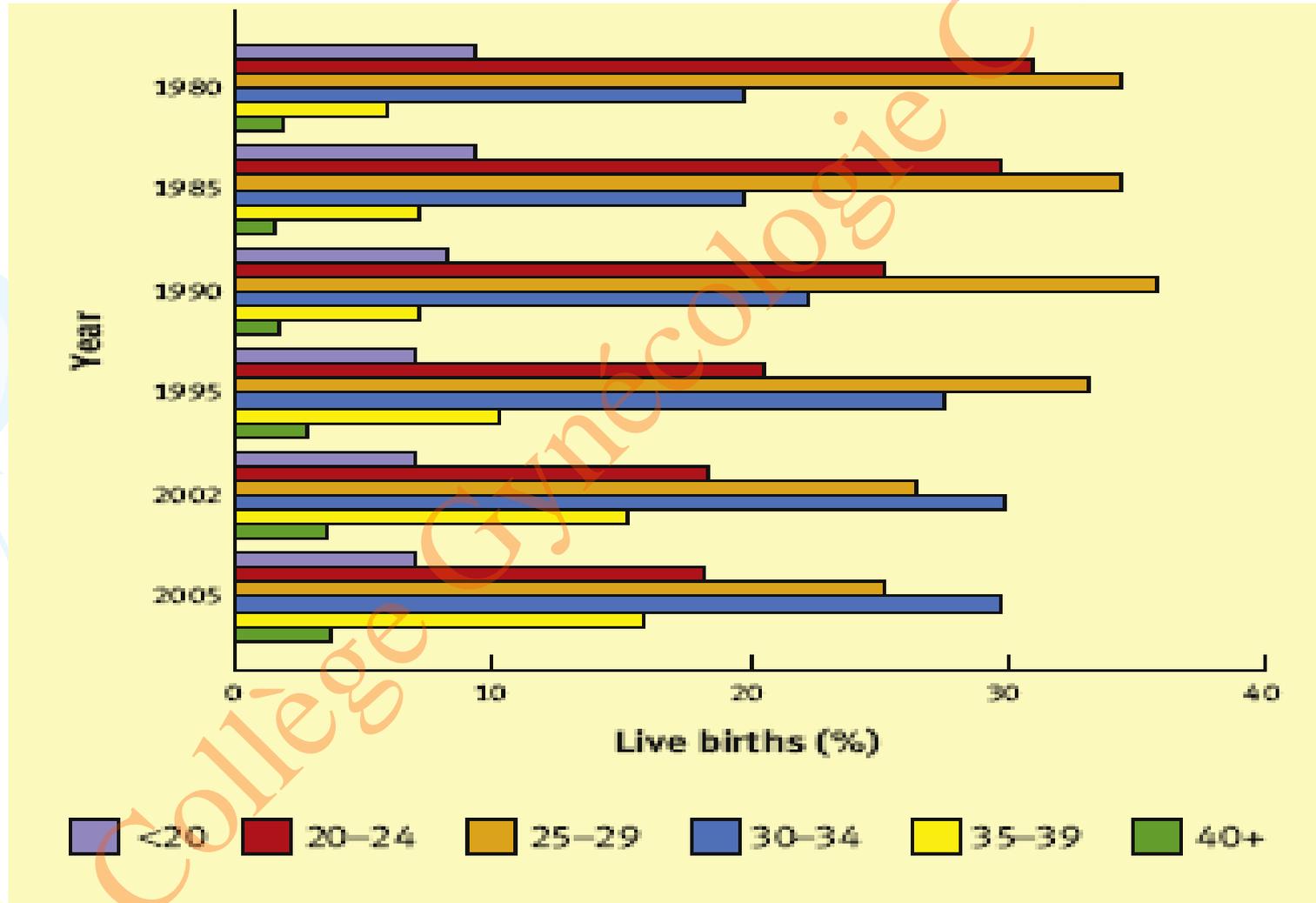


Figure 1 Proportion of babies born to mothers of varying age group, (Aref-Adib, 2007)

Au quotidien ...

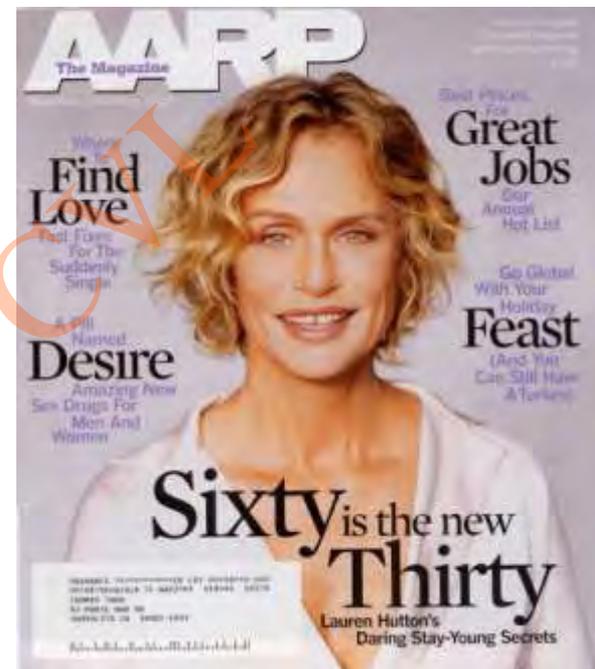
- Les patientes enceintes de 40 ans **et plus ne cessent d'augmenter** dans nos maternités
- Les patientes qui arrivent dans **nos consultations d'infertilité** sont de plus en plus âgées
- L'âge moyen des candidates FIV ne cesse d'augmenter

Pourquoi ?

- 1/3 = Effet purement « mécanique » de l'évolution de la pyramide des âges : les femmes âgées de 40-44 ans sont plus nombreuses qu'en 1980 (générations du baby boom)
- 2/3 = Effet du comportement

F Prioux (INED 2005)

Tout a changé!



En 2 générations ...

- **1950** une femme de 50 ans = une vieille femme , grand mère
- **2009** une femme de 50 ans = une jeune femme qui peut désormais (grâce aux technique de don d'ovocyte ...) être mère

Tout a changé

Grossesse tardive ???

DEFINITION :

- >35 ans « elderly » FIGO 1958
- >40 ans définition française
- >45 ou 50 ans = très (vraiment ?) tardive

- Les primipares âgées qui ont repoussé volontairement ou non **l'âge de la première grossesse (risque obstétrical de l'âge)**
- Les grandes multipares (**risques de l'âge + ceux de la multiparité + souvent problèmes socio-économiques**)
- Les grossesse tardives et les ultra tardives
- Les grossesse spontanées et celles après dons **d'ovocytes**

Conséquences maternelles et foétales des grossesses tardives ?

Les données de la littérature
divergent ...

En apparence du moins

Les avis d'experts aussi....

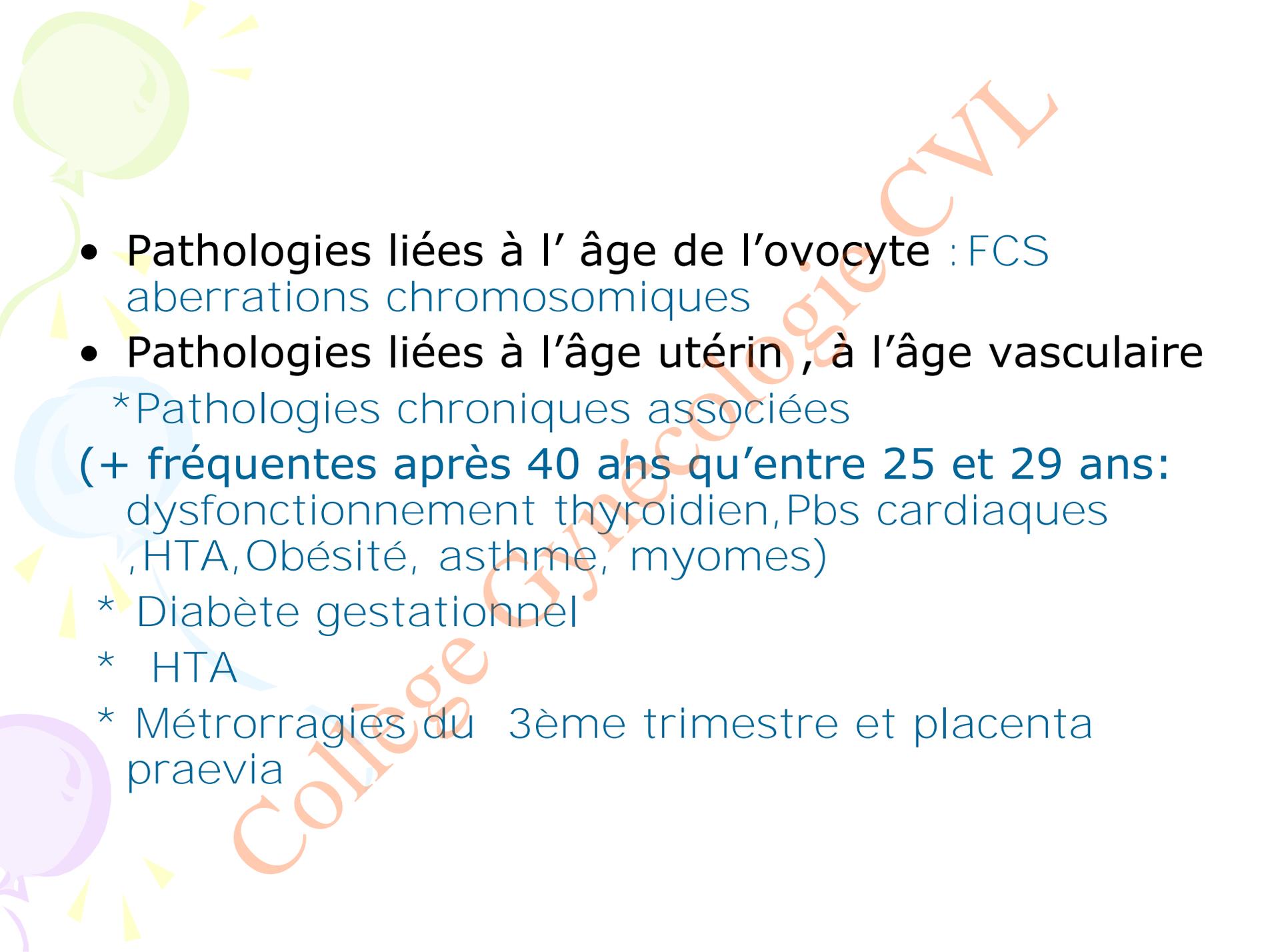
Risques pour la mère et pour l'enfant des grossesses tardives ?

- Dans la plupart des publications antérieures à 1990 une grossesse qualifiée de tardive (> 35 ans) faisait courir des risques accrus à la mère et à l'enfant.
- Les études plus récentes concluent de façon plus optimistes (trop ?) mais font état d'une augmentation des complications avec l'âge .
- Amélioration de la surveillance prénatale? Ou différence de populations étudiées : les grandes multipares de bas niveau socio-économique ayant fait place à des primipares de bon niveau



PATHOLOGIES DES GROSSESSES TARDIVES

Collège Gynécologie CVL

- 
- Pathologies liées à l'âge de l'ovocyte : FCS
aberrations chromosomiques
 - Pathologies liées à l'âge utérin, à l'âge vasculaire
 - * Pathologies chroniques associées
(+ fréquentes après 40 ans qu'entre 25 et 29 ans:
dysfonctionnement thyroïdien, Pbs cardiaques
, HTA, Obésité, asthme, myomes)
 - * Diabète gestationnel
 - * HTA
 - * Métrorragies du 3ème trimestre et placenta
praevia

Avortements spontanés

- FCS précoces : **33,8 % à 40 ans** vs 11,7 entre 30 et 34 ans et **53,2 après 45 ans** (Warbuton , 1993)
60% d'origine chromosomique
- FCS tardives liées au passé gynéco (10 à 20 % **d'anomalies chromosomiques**)

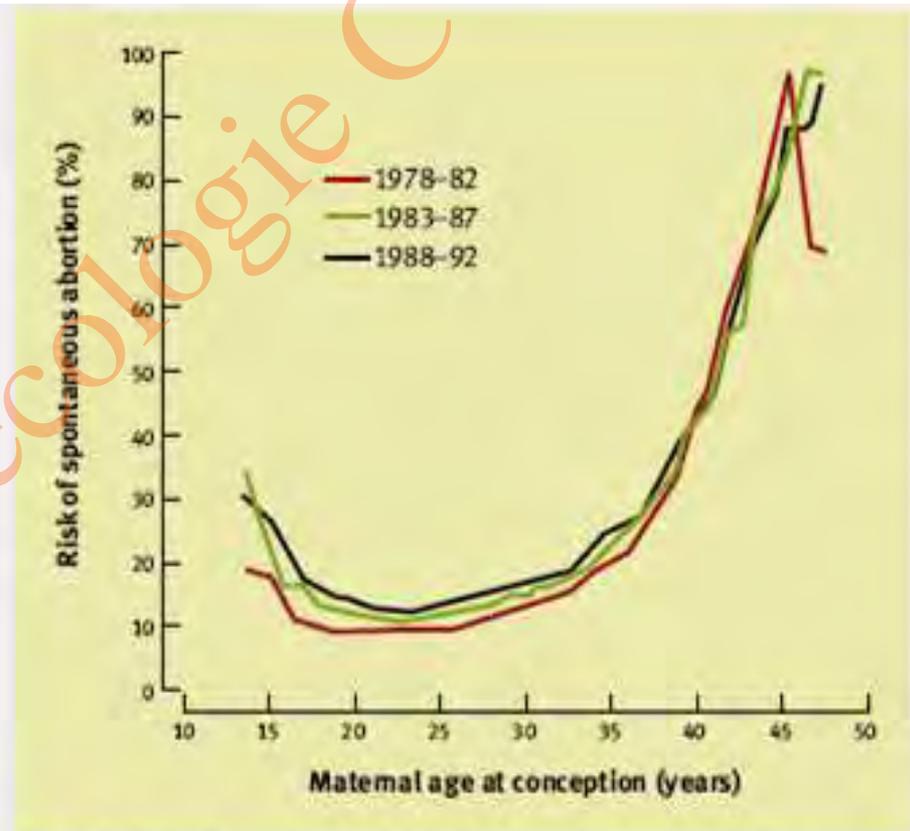


Figure 2 Risk of spontaneous abortion according to maternal age at conception. Reproduced by kind permission from Nybo Anderson. Maternal age and fetal loss: a population based register linkage study. *BMJ* 2000; **320**: 1709.

Aberrations chromosomiques

- **Risque d'anomalie chromosomique**

(Siffroi ,1991):

- 1,6 % à 38 ans
- 2,2 % à 40 ans
- 4 % à 42 ans

T21,T13 et T18 augmentent avec l'âge ,de meme les anomalies des chromosomes sexuels, 21% d'anomalies de structure

A la naissance , prévalence des T21: 10,4 pour 10 000 à 40 ans ; 18,3 à 42 ans ; 44,1 à 48 ans et 107 pour 10 000 à 48 ans (Hecht et Hook,1994)

2S84

C. GO

TABLE II. — *Maternal age and risk of occurrence of live birth with chromosomal abnormality.*

Maternal age	Risk of Down syndrome at birth	Risk of any chromosome abnormality at birth ^a
20	1/1,667	1/526
25	1/1,250	1/476
30	1/952	1/384
35	1/385	1/204
40	1/106	1/65
45	1/30	1/20
49	1/11	1/7

^a 47, XXX excluded for ages 20 to 30 years (data not available). Data from Hook [21]Source: Table from Simpson and Elias [22], p. 19.

Les GEU

- Augmentation avec l'âge est discutée
- Augmentent dans les données du PMSI 2005
- Non retrouvée dans le registre FIVNAT

Les complications de la grossesse

- **Pathologies chroniques associées**

(+ fréquentes après 40 ans qu'entre 25 et 29 ans: dysfonctionnement thyroïdien, Pbs cardiaques, HTA, Obésité, asthme, myomes)

- **Diabète gestationnel**

- **HTA**

- **Métrorragies du 3ème trimestre et placenta praevia**

Le diabète de la grossesse

Augmenté dans # toutes les études

- L'âge et non la multiparité serait en cause
(Gilbert ,1999; Bianco ,1996)
- Luke et Brown (2007) ont étudié toutes les naissances >30ans aux USA de 1995 à 2000
(N=8 079 996)

Odd ratio du diabète entre 40 et 44 ans par rapport 30-34 ans

*** Primipare 1,81**

*** Multipare 1,91**

age maternel	30-34	35-39	40-44	≥45
N	5 211 847	2 399 928	449 886	18 335
Diabète (%)				
Primipares	3,5	4,8	6,1	7,2
Multipares	3,4	4,7	6,4	8,6

HTA

Augmente dès 35 ans

- Même chez les primipares de bon niveau socio-économique (Berkovitz, 1990)
- HTA et pré-éclampsie augmentent après 40 ans, quelque soit la parité (Gilbert et al, 1999 : 24 032 femmes > 40 ans comparées à un groupe contrôle de 20-29 ans)
- Luke et Brown (2007) OR 2,6 et 2,3 vs 30-34ans

age maternel	30-34	35-39	40-44	≥45
N	5 211 847	2 399 928	449 886	18 335

HTA (%)				
Primipares	1,0	1,6	2,6	3,4
Multipares	0,8	1,3	2,3	3,6

Métrorragies du 3^{ème} trimestre et placenta praevia

- Augmentés dans la majorité des études dès 35 ans (sauf Hansen [1986] chez les primipares)
- Gilbert : taux 8 fois plus élevé chez les nullipares âgées que chez les 20-29 ans
- Augmenté après 40 ans quelque soit la parité (Luke et Brown (2007), Bianco(1996), Cleary Goldman(2005))
- HRP logique mais non démontré étant donné la faible incidence

Modalités d'accouchement

- Augmentation des dystocies dynamiques et travail plus long (Treacy, 2006), et des anomalies de la présentation
- Augmentation des extractions instrumentales, quelque soit la parité
- Augmentation des hémorragies de la délivrance (Jolly, 2000)
- Le taux de césariennes augmente dès 35 ans (Leray, 2006) (plus nettement chez les primipares mais aussi chez les multipares)

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

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

* groupe témoin 30 -34 ans pas de données pour 20-29 ans

Toutes les données concordent : augmentation significative des taux de césariennes, quelque soit la parité chez les femmes de 40 ans

Post partum

- Risque thrombo-embolique augmenté dès 35 ans (Jolly, 2000 ; James , 2006)
- De meme les cardiomyopathies puerpuérales (MacArthur, 2006)
- Et les hémorragies intra cérébrales (X2 après 35 ans , Bateman, 2006)
- Allongement de la durée de séjour (Martin et Maillet , 2005)

Mortalité maternelle (tabou ...)

- Augmente avec l'âge dans tous les registres
- SONT EN CAUSE
 - les hémorragies de la délivrance
 - **l'HTA ,les accidents cardio-vasculaires**
 - les embolies amniotiques
 - les complications thrombo-emboliques
 - les cardiomyopathies puerpérales

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant

Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health

B. Khoshnood^{a,*}, M.-H. Bouvier-Colle^{a,b}, H. Leridon^c, B. Blondel^{a,b}

Tableau 3 Effectif des décès maternels, répartition en pourcentage et taux pour 100 000 naissances vivantes, par groupes d'âges, en France, en 1995–99 et 2000–04.

Age-specific numbers and distributions of maternal deaths per 100,000 live births, France, 1995–1999 and 2000–2004.

Âge	Effectifs		Pourcentage		Taux (IC à 95 %)	
	1995–1999	2000–2004	1995–1999	2000–2004	1995–1999	2000–2004
Moins de 20 ans	2	7	0,5	2,5	3,0 (0,4–10,7)	9,1 (2,1–16,0)
20–24 ans	30	24	8,1	8,5	5,7 (3,9–8,2)	4,5 (2,7–6,3)
25–29 ans	100	45	27,0	16,0	7,3 (5,9–8,8)	3,6 (2,5–4,6)
30–34 ans	110	88	29,7	31,2	9,6 (7,8–11,3)	7,0 (5,5–8,4)
35–39 ans	92	76	24,9	27,0	19,5 (15,0–22,8)	13,4 (10,4–16,4)
40 ans et plus	32	42	9,7	14,8	42,3 (29,7–54,9)	32,0 (22,3–41,7)
Tous âges	370	282	100,0	100,0	10,1 (9,0–11,0)	7,4 (6,5–8,2)

Sources Inserm (Cépidc et U149).

Âge maternel élevé

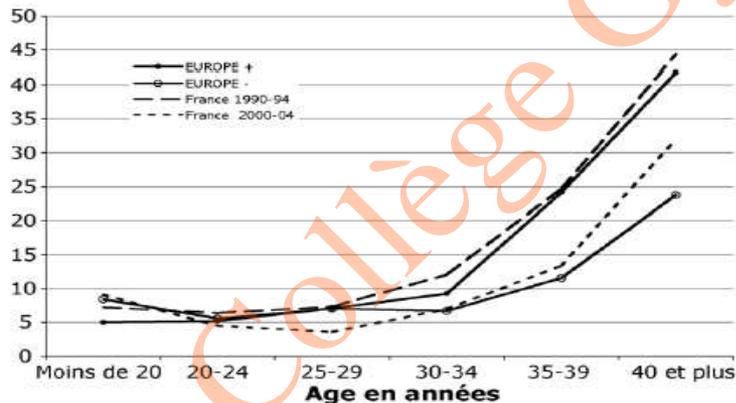


Figure 3 Taux de mortalité maternelle selon l'âge des femmes en France en 1990–94 et 2000–04 et dans les pays européens à forte mortalité (+) ou à faible mortalité (–) en 1999–2000.

- Augmentation significative à partir de 35 ans
- 15 % des morts maternelles surviennent chez des femmes de 40 ans et + , alors que ces mères ne représentent que 3,4 % des naissances

ETAT DES ENFANTS A LA NAISSANCE

La prématurité augmente avec l'âge dans

toutes les études : Gilbert(1999), Foix L'Hélias,(2000), Joseph (2005),Cleary Goldman (2005) Luke et Brown (2007),

(sauf pour Berkovitz ... mais 683 primipares de bon niveau socio-économique > 35 ans et **117 >40 ans**)

Luke et Brown

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

ce qui justifie une prise en charge adaptée de ces grossesses

ETAT DES ENFANTS A LA NAISSANCE

- **Poids moyen abaissé dans les études récentes**

(Gilbert , Luke et Brown) et **Augmentation du risque de poids < 1500 g** (Khoshnood, 2005)

- **Augmentation des anomalies congénitales non chromosomiques** : contestée

* Nulle pour Kessier (1980)

* hypospadias, craniocynostosis et anomalies cardiaques ont été évoquées (Reefhuis, 2004)

* Passerait de 3,5 % entre 25-29 ans à 5 % après 40 ans (Hollier, 2000)

Mortalité périnatale

Augmentation des morts in utero et de la mortalité périnatale dans la quasi-totalité des études malgré l'amélioration de la prise en charge obstétricale

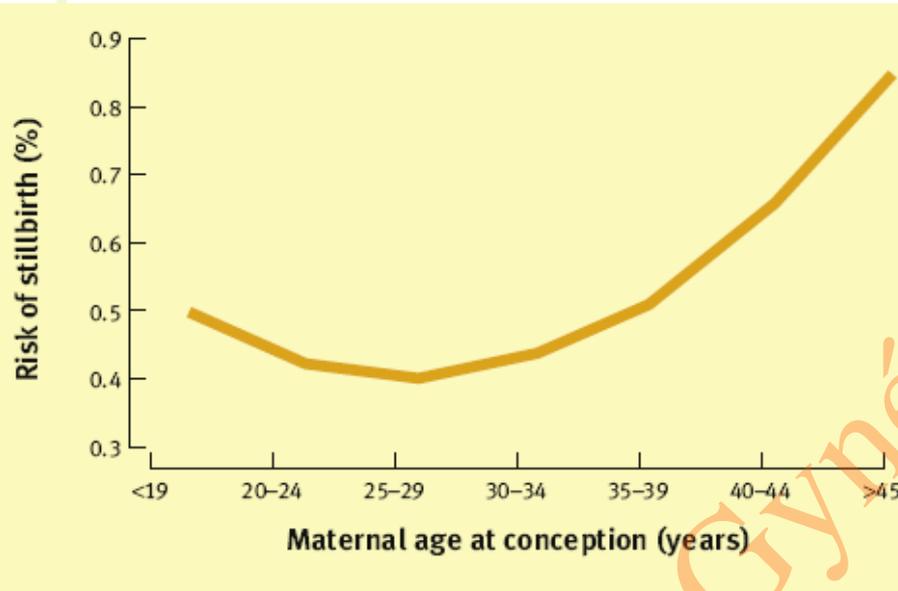


Figure 5 Risk of stillbirth according to maternal age at conception. Reproduced by kind permission from Nybo Anderson. Maternal age and fetal loss: a population based register linkage study. *BMJ* 2000; **320**: 1710.

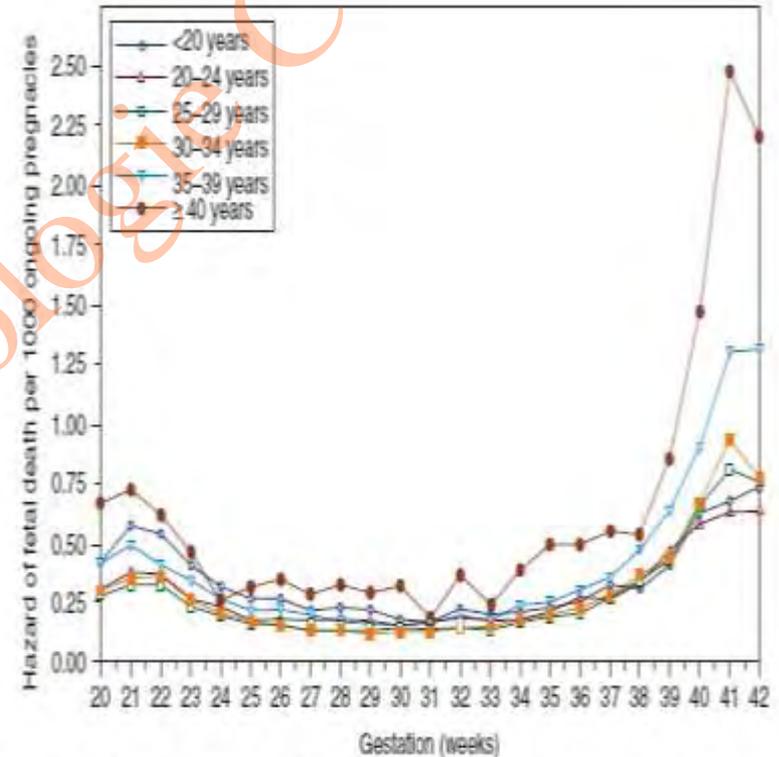


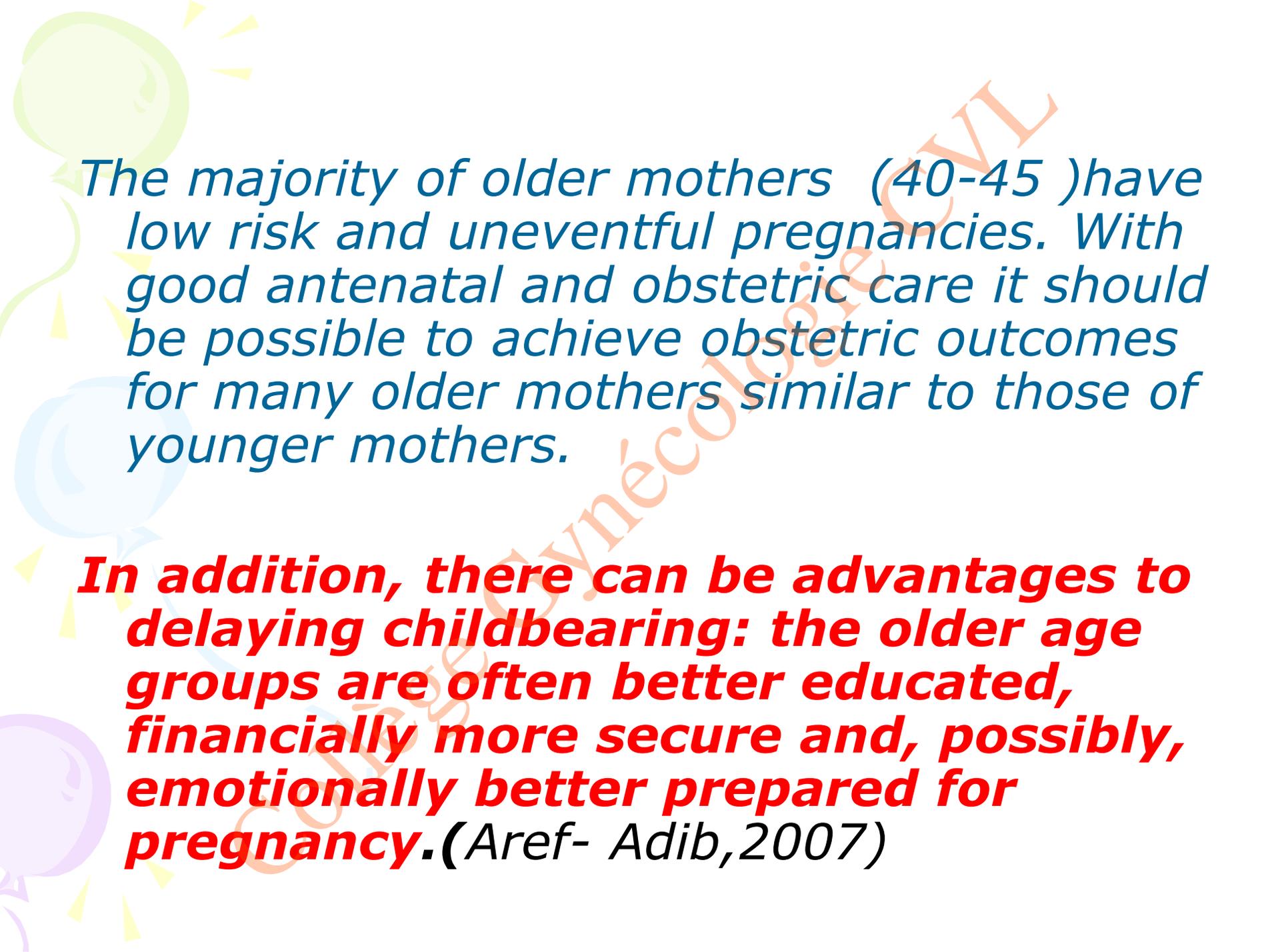
Figure 4 The risk of stillbirth by gestational age and maternal age. The risk for stillbirth for singleton births without congenital anomalies by gestational age, 2001-02. Reproduced from Reddy U, Ko C, and Willinger M (2006) Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the US. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 195: 764-770, with permission from Elsevier.

La proportion d'enfants mort-nés augmente avec l'âge de la femme (1,6% à 40-44 ans, 4,1% à 45 ans ou plus, contre 0,8% à 30-34 ans) INED 2005

QUE CONCLURE pour les grossesses de la quarantaine ?

- Berkovitz (1990) primipares favorisées : résultats favorables mais effectifs limités
- **Gilbert et al (1999) 24 032 femmes \geq 40 ans :** augmentation des complications (mères et enfants)
- Luke et Brown (2007): seules 81,6% des grossesses de 40-44 ans sont des grossesses à bas risque contre 86,3% entre 30 et 34 ans « *ces risques devraient être pris en compte dans la prise en charge des femmes âgées lors des traitements de l'infertilité et dans leur prise en charge néonatale* »
- **Globalement : devenir plutôt favorable**

Martin et Mailliet (CNGOF 2005) « la plupart des femmes âgées de 40 à 45 ans peuvent espérer une grossesse normale et une issue favorable »



The majority of older mothers (40-45)have low risk and uneventful pregnancies. With good antenatal and obstetric care it should be possible to achieve obstetric outcomes for many older mothers similar to those of younger mothers.

In addition, there can be advantages to delaying childbearing: the older age groups are often better educated, financially more secure and, possibly, emotionally better prepared for pregnancy. (Aref- Adib,2007)

A 45 ans ?



Review

Maternal and perinatal risks for women over 44—A review

2009

Corina Schoen*, Todd Rosen

Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, United States

- 16 études (6 G spontanées, 6 A M P)
- Augmentation des complications, risques relatifs
 - HTA : 2,8
 - Diabète gest.: 14,2
 - Césariennes : 4,1
 - Mortalité périnatale : 2,4

Conclusion

*Women giving birth after the age of 44 can expect higher complication rates. Patients should be counseled about the increased chances of delivery via cesarean section, for pregnancy-induced hypertension, and gestational diabetes. In addition, they should be made aware of the increased risk for perinatal mortality. Though significant, the overall risk of perinatal mortality is still low and **healthy 44-year-old women can expect overall good pregnancy outcomes.***

Fécondité spontanée à 45 ans: étude des populations « naturelles »: sans contraception

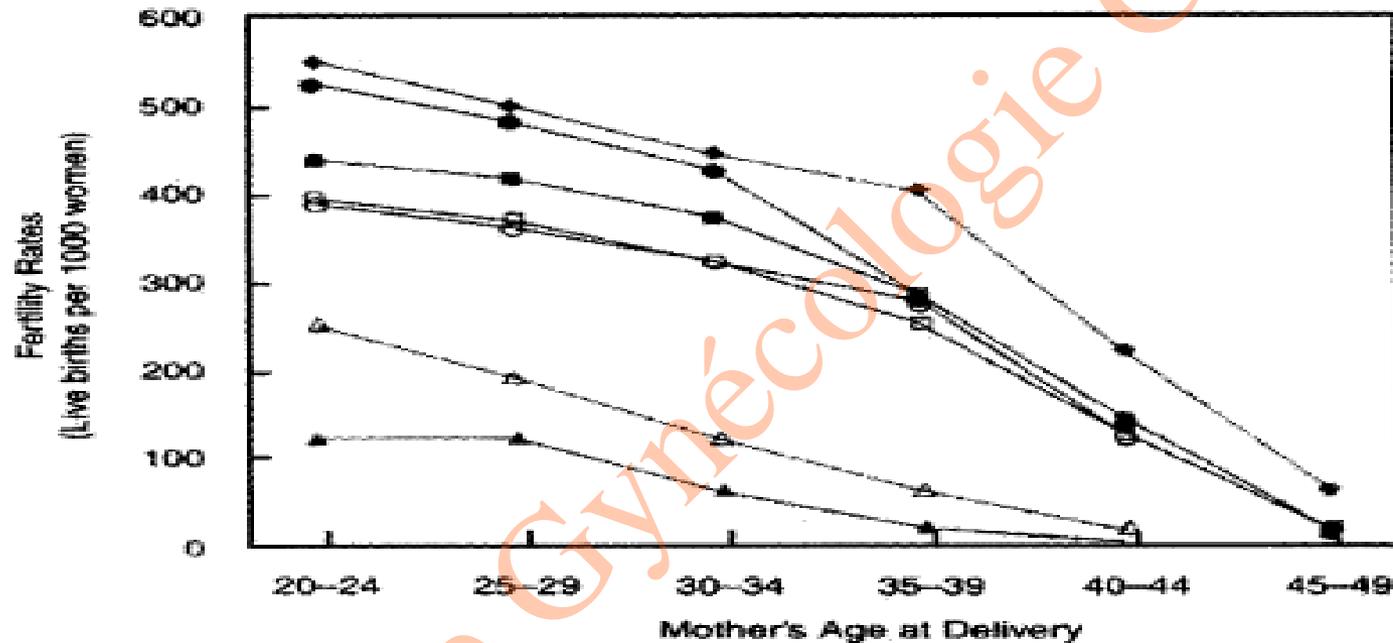


FIGURE 8.4 Fertility rates in natural populations, and recent United States populations, note a dramatic fall beginning approximately at age 30 years to almost negligible levels at age 45 years. [black four pointed star], Hutterites (United States 20th Century); *, Burgeoisic Geneva 17th Century; [white circle], Burgeoisic Geneva 16th Century; [black small square], French Village 17th Century; [white square], Iranian Village 20th Century; [white up pointing small triangle], United States (1955); [black up pointing small triangle], United States (1981). Maroulis GB. Affect of aging on fertility and pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1991;9:165-175.

Fécondité spontanée à 45 ans



Figure 1 Age-related decrease in fecundity based on the age of marriage in eight historical cohorts. This figure displays the chance that women within a historical cohort would have a child based on the age at which she married. If she married at 35 years of age, their chances of having a child were between 30% and 45%. Reprinted from Menken J, Trussell J, and Larsen U (1986) Age and infertility. *Science* 233: 13899. Reprinted with permission from AAAS.

The current fertility rates for women aged 35–39 years are 41.4/1000, for women aged 40–44 years, 8.3/1000, and for women aged 45–54 years, 0.5/1000 as compared to 103.6/1000 for women aged 20–24 years and 113.6/1000 for women aged 25–29 years.

Fécondité après A M P ou après don d'ovocyte ?

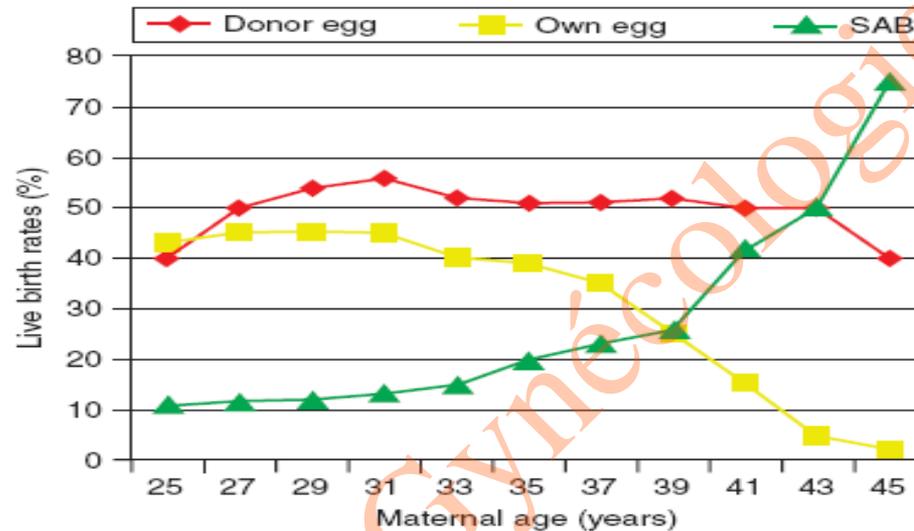


Figure 2 Live birth rates using fresh and donor eggs and the spontaneous abortion rate. SAB* Spontaneous abortion rate among women who had advanced reproductive technology cycles using their own eggs. Although the live birth rate using donor eggs was not influenced by the age of the recipient, the live birth rate using fresh eggs was significantly influenced by maternal age. Adapted from 2002 Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports, Centers for Disease Control, 2002.

GROSSESSES APRES DON D' OVOCYTE

- **Antinori et al (1995)**: 113 femmes de 45-63 ans, pré-éclampsies «excellent neonatal outcome»
- Sauer (1995): 22 grossesses, 47 % de complications
- Abdallah (1998):
232 grossesses 11 % d'hémorragies de la délivrance
- Simchen (2006) : 123 grossesses >45 ans dont 23 de 50 à 64 ans
(hospitalisation pdt la grossesse 63 % apres 50 ans vs 22 % avant 50 ans) 14 % >34 SA et 5 % > 32SA
« le pronostic est globalement bon mais les femmes de 50 ans sont plus à risque que celles de **moins de 50 ans** »
- **Sunol Sala (2007)** : 154 grossesses , >45
Maternal Pathology 15 % : (HTA , diabetes , prematurity) 8 % de **foetal pathology** : 8 % **small for date and prématurity**
« Good results but very important pre inclusion examinations »

GROSSESSES APRES 50 ANS

Spontanées ?

- TOULEMON (INED 1993)
estimation après 50 ans :
 - 30 naissances /ans
 - 45 IVG
 - 25 FCS
- OFFICE OF POPULATION, Censuses and Surveys
In England and Wales, a mean of 64 women
aged 50-55 have delivered each year during
1981-1990 .

Ou après don d'ovocyte ?

Spontanées ?



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Maturitas 59 (2008) 381–386

MATURITAS

THE EUROPEAN
MENOPAUSE
JOURNAL

www.elsevier.com/locate/maturitas

Maternal, perinatal and infant outcome of spontaneous pregnancy in the sixth decade of life

Enrique Donoso*, Jorge A. Carvajal

Unidad de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Received 9 November 2007; received in revised form 22 March 2008; accepted 28 March 2008

217 Naissances au Chili de 1990 à 2004

**Morts fœtales ,néonatales et post natales
significativement augmentés vs les femmes
de 20 à 34 ans (n= 2 817 7742)**

Childbearing Beyond Maternal Age 50 and Fetal Outcomes in the United States

2003

Hamisu M. Salihu, MD, PhD, M. Nicole Shumpert, MPH, Martha Slay, MPH, Russell S. Kirby, PhD, and Greg R. Alexander, ScD

- 539 deliveries among older mothers (aged 50 and above)
 - The majority of women were married, had received at least 12 years of education
 - Multiple gestation were most frequent among 50-year-old mothers, comprising about one third of all deliveries in that age group. Of the 198 multiples among older mothers, 165 (83.3%) were twins, 29 were triplets (14.7%), and four were quadruplets (2.0%).
 - Among singleton gestations, the risks for low birth weight (<2500g) **preterm, and very preterm (<37 and 33 weeks' gestation), were tripled among older mothers**, whereas the occurrence of very low birth weight (<1500g), small size for gestational age, and fetal mortality were approximately doubled compared with those for young mothers.
- Older mothers also had greater risks for fetal morbidity and mortality than their immediate younger counterparts (40–49 year olds)

CONCLUSION: Pregnancy beyond age 50 was associated with increased risks for the fetus for both singleton and multiple gestations. Our findings suggest that this age group is a distinct obstetric high-risk entity that require special counseling before and after

absence of information on assisted reproduction technology in these data...

Age limite en don d'ovocyte?

- En France « en age de procréer »
- prise en charge SS < 1^{er} jour du 43^{eme} anniversaire
- En pratique pénurie d'ovocyte et la liste d'attente: limite #40 ans pour l'inclusion
- A l'étranger: Age limite 50 ans en Espagne, Belgique et Grèce ,

Grossesse après don d'ovocyte

- Parité réduite
- Bon niveau socio économique
- Suivi obstétrical +++

Collège

Gynécologie

CVL

Après don d'ovocyte ?

- Les risques liés à l'âge maternel +
- Les risques liés au don d'ovocyte lui meme

*HTA

*accidents thrombo-emboliques

*hémorragies du post partum

*prématurité

*RCIU

ARTICLE IN PRESS

Placental pathology in egg donor pregnancies

Fusun Gundogan, M.D.,^a Diana W. Bianchi, M.D.,^b Sicco A. Scherjon, M.D., Ph.D.,^c and Drucilla J. Roberts, M.D.^d

^aDepartment of Pathology, Women and Infants Hospital, Providence, Rhode Island; ^bDepartment of Pediatrics, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ^cDepartment of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; and ^dDepartment of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Objective: To determine placental pathology and immune response at the maternal-fetal interface in pregnancies conceived by IVF via egg donation compared with nondonor IVF pregnancies.

Design: Retrospective case-control study.

Setting: Academic medical center.

Patient(s): The study population included 20 egg donor and 33 nondonor IVF pregnancies of >24 weeks' gestation.

Intervention(s): None.

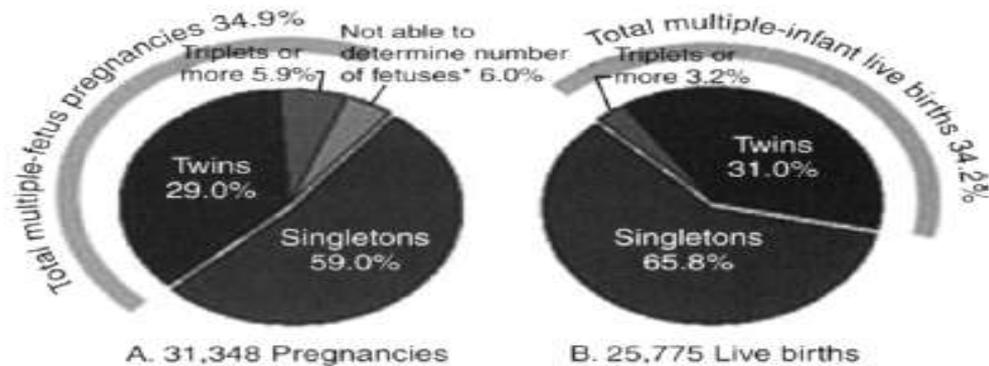
Main Outcome Measure(s): Perinatal complications (gestational hypertension, abortion, preterm delivery, cesarean section), microscopic features indicating an immune response and trophoblast damage, and characterization of inflammatory cells using immunohistochemistry.

Result(s): There was an increase in gestational hypertension and preterm delivery in egg donor pregnancies. Dense fibrinoid deposition in the basal plate with severe chronic deciduitis containing significantly increased numbers of T helper and natural killer cells were demonstrated in egg donor placentas. Trophoblast damage was also increased in the preterm egg donor group.

Conclusion(s): There are significant histological and immunohistochemical differences between the placentas of egg donor and nondonor IVF pregnancies. The increased immune activity and fibrinoid deposition at the maternal-fetal interface of egg donor pregnancies could represent a host versus graft rejection-like phenomenon. (Fertil Steril® 2009; ■-■-■. ©2009 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Egg donation, placenta, pathology, immunology

Collège Gynécologie CVL



*Number of fetuses not known because the pregnancy ended in early miscarriage.

FIGURE 8.15 Risk of having multiple-fetus pregnancy and multiple-infant live birth from ART cycles using fresh donor eggs. (Data from www.cdc.gov/ART/ART2003.)

Les grossesses multiples....

- 25 à 40 % des grossesses apres don
- Jusqu' à 4 à 6 embryons transférés!
- Après 40 ans il faut transférer 3 embryons si l'ovocyte a 40 ans
- 1 seul si l'ovocyte provient d'une donneuse de 25 ans sinon risque majeur de grossesse multiple
- **Risque = Age + don d'ovocyte + grossesse multiple !**

Les grossesses multiples ...

- 1/4 à 1/3 de l'augmentation actuelle des naissances multiples est expliquée par l'augmentation de l'âge maternel, indépendamment des traitements de l'infertilité (Blondel, 2002)
- 300% increase in twin pregnancies between 15 and 37 years old

(Bulmer, 1970, ie *avant l'A M P ...*)

Et celles liées au transfert de 3 embryons d'une femme de 25 ans !

- Grossesses obtenues à l'étranger (dont la conception est illégale en France « en âge de procréer ...)
- Dont les complications sont à assumer par les équipes françaises
- Sur des femmes insuffisamment averties?

Le don d'ovocytes Agence de la Biomédecine

S'informer avant une AMP à l'étranger

Ce que vous devez savoir avant de vous rendre à l'étranger pour une AMP

Les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont strictement réglementées en France. Les centres d'AMP et les praticiens sont spécifiquement autorisés pour la réalisation des actes d'AMP en lien avec la bonne qualité des soins qui sont donnés, ils sont soumis au respect des règles de bonnes pratiques. Les praticiens sont contrôlés annuellement par l'Agence de la Biomédecine.

L'Agence de la Biomédecine souhaite attirer votre attention sur le fait que tous les pays, y compris ceux appartenant à l'Union européenne, n'adoptent pas les mêmes règles et standards d'agrément des praticiens et de bonnes pratiques, ce qui peut avoir des conséquences sur la qualité des soins et la sécurité sanitaire.

Quelles différences entre la France et les pays étrangers ?

Les tests pratiqués sur les donneurs de gamètes pour la recherche de certaines affections virales ou génétiques ne sont pas systématiquement réalisés avant le don comme cela est fait en France.

- Les chances de grossesse, annoncées par quelques centres étrangers, ne reflètent pas toujours la réalité. Certains taux de succès affichés et particulièrement attractifs ne font pas l'objet d'une validation officielle par les autorités compétentes des pays concernés.
- Vous pouvez vous exposer à un risque de grossesse multiple aux conséquences parfois graves pour votre santé ou celle des enfants. Le choix du nombre d'embryons transférés doit prendre en compte l'ensemble des données médicales contenues dans votre dossier. En France, la règle ferait à ne permettre le transfert que de deux embryons, voire d'un seul.
- Les règles appropriées à la conservation et à la confidentialité des données médicales de votre dossier ne sont pas appliquées avec la même rigueur dans tous les pays.
- La législation concernant l'anonymat du don de gamètes et les règles de filiation est variable selon les pays. Ces différences peuvent entraîner des difficultés juridiques parfois insurmontables et toujours dommageables pour l'équilibre de votre famille.
- Le recrutement des donneurs, et plus spécifiquement celui des donneuses d'ovocytes, est régi par des principes éthiques destinés à les protéger de tout abus. Des règles portant notamment sur l'absence de rémunération des dons et l'attention portée à ce que les dons n'aient pas de conséquence sur la santé des donneuses, ne sont pas toujours prévues ou respectées.

Toutes les difficultés que vous pouvez anticiper

Avant de vous engager à suivre un traitement d'AMP dans un pays étranger, vous devez être parfaitement informé des conditions dans lesquelles ce traitement va être réalisé.

- Il est important que vous disposiez de votre dossier médical complet qui contient toutes les informations nécessaires à votre prise en charge dans les meilleures conditions possibles.
- Vous devez connaître les moyens de recours possible au cas où surviendrait un événement

- Globalement mises à part quelques rares études , toutes les études vont dans le même sens , augmentation des **risques pour la mère et pour l'enfant** apres 45 ans et encore plus à 50 ans
- A plus long terme quels conséquences **pour l'enfant ?**
(cf les pères agés)



«Ce n 'est pas la vie qui est prolongée c'est la vieillesse» F Queré

Effets sur l'enfant de l'âge paternel

- **Effet cognitif démontré sur les rats et les conscrits (Auroux , 2000)**
- **Effets psychologiques : dans l'enfance tout va bien mais tout se gâte à l'adolescence**

le père vieillissant est un père vulnérable à protéger... Les adolescents cherchent à se différencier de leur parents tout en comptant sur eux , la « désidéalisation » parentale est d'autant plus facile que les parents sont solides ce qui n'est pas le cas des pères vieillissants .

La relation avec les pères de 70 ans et plus serait marquée par la honte et la gêne vis-à-vis de leur entourage , ces adolescents évitant de montrer leur pères . Ils auraient à la fois des idées méchantes vis-à-vis de ce père âgé et un sentiment de culpabilité , les filles surtout éprouvent ce sentiment de culpabilité et de surprotection . Ces sentiments font entrave à l'agressivité naturelle des adolescents qui se retourne donc contre eux même , plus de tentatives de suicides et de troubles du comportement alimentaires sont observés chez ces adolescents

- Conséquences familiales , sur les enfants précédents qui supportent mal cette deuxième famille de leur père surtout s'ils sont alors adolescents et qui entrent dans une rivalité impossible avec leur père , d'où une contestation majeure et des troubles du comportement .
- Dernière conséquence des paternités tardives , il n'y a plus de grand parents , au moment où les enfants en ont le plus besoin , à l'adolescence .

Conclusion

- Différencier les grossesses de la cinquantaine de celles de la quarantaine dont le pronostic est relativement bon
le problème de ces grossesses n'est pas tant leur déroulement et leur issue que de réussir à les obtenir . Ne leurrions pas nos patientes ne recommençons pas « un enfant quand je veux » par une banalisation excessive

Le plus grand risque...

Modèle de Léridon (2004)

- sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de **30 ans**, 91 auront un enfant dans les quatre ans sans recourir à l'AMP, trois y parviendront ensuite grâce à l'AMP (deux FIV) et les **six** autres resteront sans enfant ;
- sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de **35 ans**, 82 auront un enfant dans les trois ans, quatre grâce à l'AMP, et **14** resteront sans enfant ;
- **en cas de début de recherche à partir de 40 ans, 57 réussiront dans les deux ans, sept en recourant à l'AMP et 36 resteront sans enfant.**

L'Assistance Médicale à la Procréation n'est pas une baguette magique ...



PRACTICE COMMITTEE REPORT

Age-related fertility decline: a committee opinion

The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Age is a significant factor influencing a woman's ability to conceive. Social trends have led to deferred childbearing, and an increasing number of women are experiencing age-related infertility and pregnancy loss. Women older than 35 years should receive expedited evaluation and treatment after 6 months of failed attempts to conceive, or earlier if clinically indicated. (Fertil Steril® 2008;90:486-7. ©2008 by American Society for Reproductive Medicine.)

years, 29.9% for women aged 41-42 years, and 30.0% for women older than 42 years (11). Therefore, given the anticipated age-related decline in fertility, the increased incidence of disorders that impair fertility, and the higher risk of pregnancy loss, women older than 35 years should receive expedited evaluation and treatment after 6 months of failed attempts to conceive, or earlier if clinically indicated.

In conclusion, fertility in women is closely related to reproductive age and becomes significantly compromised before the onset of perimenopausal menstrual irregularity

Education and enhanced awareness of the impact of age on fertility is essential in counseling the patient who desires pregnancy. Women older than 35 years should receive expedited evaluation and treatment after 6 months of failed attempts to conceive, or earlier if clinically indicated.

COMMUNIQUE du Collège National des Gynécologues
Obstétriciens français (CNGOF) , de la Fédération Nationale
des Collèges des Gynécologie Médicale (FNCGM) et de la
Société Française de Gynécologie (SFG)

- A l'issue de leur journée commune organisée le 4 décembre lors des journées du CNGOF ,consacrée aux réponses **médicales au désir d'enfant , le CNGOF , la FNCGM et la SFG** rappellent à tous les médecins de France la chute de la fertilité avec l'âge de la femme. Ils souhaitent que les professionnels en informent les femmes.
Ils rappellent que la majorité des grossesses survient dans les 6 premiers mois et qu'il est donc souhaitable de consulter après 1 an de rapports réguliers en l'absence de grossesse (avant 1 an en cas de troubles patents) .
- **Si la femme a plus de 35 ans une prise en charge plus rapide est nécessaire et il est conseillé de consulter dès 6 mois**
- **Les 3 sociétés attirent l'attention des médecins et des femmes sur les risques des grossesses tardives ,au premier rang desquels vient le risque de ne jamais obtenir la grossesse désirée .**



La cryofiction?

- Congeler à 20 ans un fragment de cortex ovarien ou quelques ovocytes
- greffe ou MIV et ICSI quand on **rencontre l'homme de sa vie à 40 ,50 ou 60 ans**
- **Maisla technique reste expérimentale et le nombre de grossesses limitées!**
- Qui payera ?

Conclusions....

- *Évolution de la notion de grossesse tardive*
- *Il y eu banalisation de la grossesse à 40ans*
- *et à 45 ans ? ??*
- *Ne leurrons pas nos patientes ne recommandons pas « un enfant quand je veux » par une banalisation excessive*



N'attendez pas 40 ans pour faire des enfants »

IL FAUT UN MESSAGE POSITIF

SINON IL NE PASSERA PAS
Ni auprès des medias ni auprès
des femmes



Que les femmes et les hommes soient informées de la chute de la fertilité avec l'âge, et orientent ensuite leur vie en toute connaissance de cause, devrait être le but de tous les médecins.