

3

Influence des grossesses multiples

Parmi les facteurs de risque de grande prématurité, les grossesses multiples tiennent une place importante. Toutes les études montrent en effet que les grossesses gémellaires ont un taux de prématurité cinq à dix fois supérieur aux grossesses uniques, et que l'accouchement prématuré est quasiment systématique en cas de grossesse triple ou plus. Cette augmentation de la prématurité se traduit aussi par une augmentation de la grande prématurité (inférieure à 33 semaines d'aménorrhée). Or, depuis quelques années, le nombre de grossesses multiples augmente fortement dans les pays développés, en raison surtout de la pratique de plus en plus fréquente des hyperstimulations de l'ovulation. Une partie de cette augmentation est aussi probablement liée à l'élévation de l'âge moyen à la maternité, ce dernier étant par lui-même un facteur de risque de grande prématurité.

Grossesses multiples

La relation entre grossesses multiples et grande prématurité a été montrée dans de nombreuses études épidémiologiques. Ainsi, Gardner et coll. (1995) ont montré, sur 33 873 naissances, à San Diego entre 1982 et 1986 (tableau 3.I), un taux de grande prématurité 5 à 6 fois supérieur chez les jumeaux par rapport aux grossesses uniques, quelle que soit la borne utilisée pour la définition de la prématurité. La très grande prématurité (inférieure à 29 semaines), concernait 5 % des naissances gémellaires. De même, en Israël, dans une étude comparant la presque totalité des grossesses gémellaires d'une région à des grossesses uniques choisies par tirage au sort parmi l'ensemble de celles de la même région, Fraser et coll. (1991) ont montré une multiplication par 7 du taux de prématurité chez les gémellaires, le taux de naissances avant 32 semaines d'aménorrhée atteignant 8,7 %. Enfin, en France, en 1988-89, un taux de grande prématurité de 7,6 % a été constaté pour l'ensemble des grossesses multiples (Blondel, 1996), 15 fois supérieur à celui observé pour les grossesses uniques. Ces prématurés issus de grossesses multiples représentaient environ 15 % des 9 000 grands prématurés qui naissent chaque année.

En fécondation in vitro, sur plus de 16 000 naissances enregistrées entre 1986 et 1994 dans le registre Fivnat (1996), on retrouve des résultats similaires, le

Tableau 3.1 : Comparaison des taux de grande prématurité selon que la grossesse est gémellaire ou unique.

			Gémellaires (n)	Uniques (n)	Age (sem.)	Prématurité (%)	
						Jumeaux	Uniques
Gardner, 1995	San Diego	Cohorte	432	33 441	<29	5,0	0,8
Fraser, 1991	Israël	E / NE ¹	644	656	<32	8,7	1,2
Blondel, 1996	France	Cohorte	198	9 099	<33	7,6 ²	0,5
Fivnat, 1996	France	Cohorte FIV	2 935	9 128	<32	5,1	1,2
Rufat, 1996	France	Cohorte FIV	295	916	<32	5,6	2,1

¹ : populations exposées/non exposées ; ² : sur l'ensemble des grossesses multiples.

taux de grande prématurité (inférieure à 32 semaines) atteignant 5,0 % chez les jumeaux et 21,9 % chez les triplés, alors qu'il n'est que de 1,3 % dans les grossesses uniques. Le taux de naissances avant 28 semaines est de 1,1 % pour les grossesses gémellaires et de 3,3 % pour les grossesses triples, alors qu'il n'est que de 0,2 % en cas de grossesse unique. Des chiffres équivalents ont été publiés dans l'étude exhaustive des naissances après FIV dans une dizaine de centres (Rufat et coll., 1994).

Ainsi, il est clair que le risque de grande prématurité est très fortement augmenté dans les grossesses multiples par rapport aux grossesses uniques, et s'accroît avec le nombre de fœtus. Cette augmentation n'est pas spécifique de la grande prématurité, puisqu'elle se retrouve quelle que soit la borne choisie pour définir la prématurité. L'augmentation de la prématurité entre par ailleurs dans le cadre de l'augmentation de l'ensemble des risques associés aux grossesses multiples. Dans l'étude de Gardner et coll. (1995), les jumeaux ne représentaient que 1,3 % des naissances, mais 12,2 % des prématurés et 14,5 % des très grands prématurés, ainsi que 9,5 % des morts in utero (MIU) et 15,4 % des morts néonatales précoces. Dans l'étude de Fraser et coll. (1991), le risque de MIU était multiplié par 3,7 (intervalle de confiance à 95 %, 1,1-15,3), même en contrôlant l'âge gestationnel. Dans Fivnat (1996), les grossesses gémellaires sont associées à une multiplication par 4 des taux d'hypotrophie (définie par rapport au dixième percentile des courbes de référence) et des transferts en réanimation, et à une multiplication par 3 de la mortalité périnatale. Pour les grossesses triples, ces risques sont multipliés respectivement par 6, 17 et 5. La prématurité est généralement due à la grossesse multiple elle-même, comme l'ont montré Gardner et coll. (1995) : ils ont retrouvé un travail spontané dans 56 % des cas, une rupture prématurée des membranes dans 20 % des cas et une prématurité sur décision médicale dans seulement 24 % des cas.

Grossesses multiples liées à la stimulation de l'ovulation

Les taux de grossesses gémellaires et triples ont considérablement augmenté au cours des dernières années. Ainsi, en France, leurs taux sont passés respectivement de 8,9/1 000 et 0,9/10 000 en 1972 à 13/1 000 et 4,2/10 000 en 1993 (figure 3.1). Cette situation n'est pas propre à la France, et des augmentations voisines ont été mises en évidence dans de nombreux pays développés, en ce qui concerne notamment les grossesses triples (tableau 3.II).

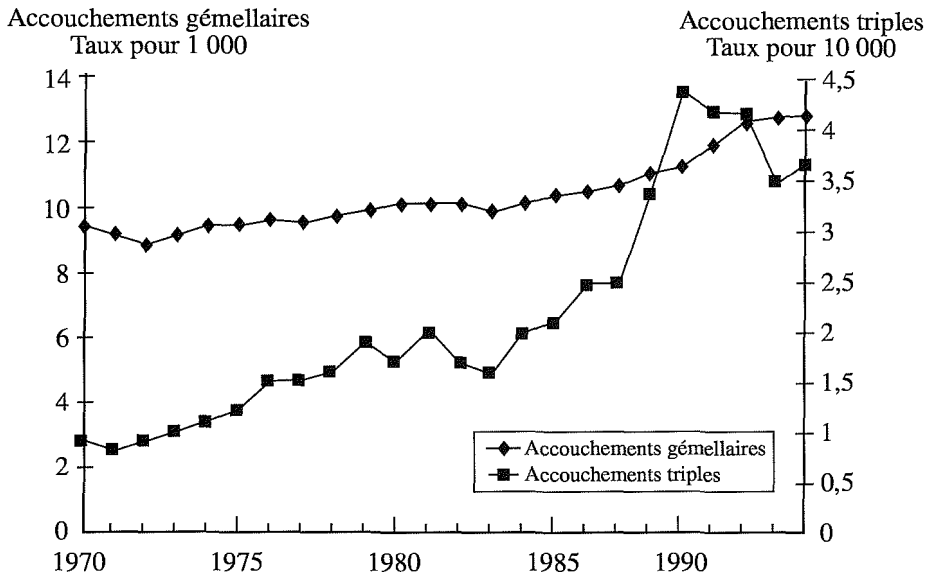


Figure 3.1 : Evolution des taux d'accouchements doubles et triples en France, 1970-1993 (d'après Blondel, 1996).

Tableau 3.II : Evolution du taux d'accouchements triples dans différents pays (Blondel, 1996).

	Taux (/10 000 accouchements)		
	1975	1990	1993
États-Unis	1,0	2,3	3,2 ¹
Grande-Bretagne	1,3	3,0	3,7
France	1,3	4,3	3,8
Belgique	1,0	5,8	-
Pays-Bas	1,6	6,0	4,8

¹ : données 1992

Pour expliquer cette augmentation des grossesses gémellaires et triples, si l'élévation de l'âge maternel peut être évoquée, l'essentiel revient certainement aux traitements de l'infécondité, et surtout aux inducteurs de l'ovulation. En effet, depuis leur mise sur le marché en 1967, la consommation du citrate de clomiphène et de l'HMG (*Human menopausal gonadotropin*) a considérablement augmenté (figure 3.2), suivant une courbe parallèle à celle représentant l'évolution du nombre des grossesses triples en France (Tuppin et coll., 1993). En 1995, environ 3 500 000 ampoules d'HMG et/ou de FSH (*Follicle-stimulating hormone*) ont été vendues en France, correspondant certainement (si l'on prend en compte les traitements des années précédentes) au traitement d'au moins 60 000 femmes.

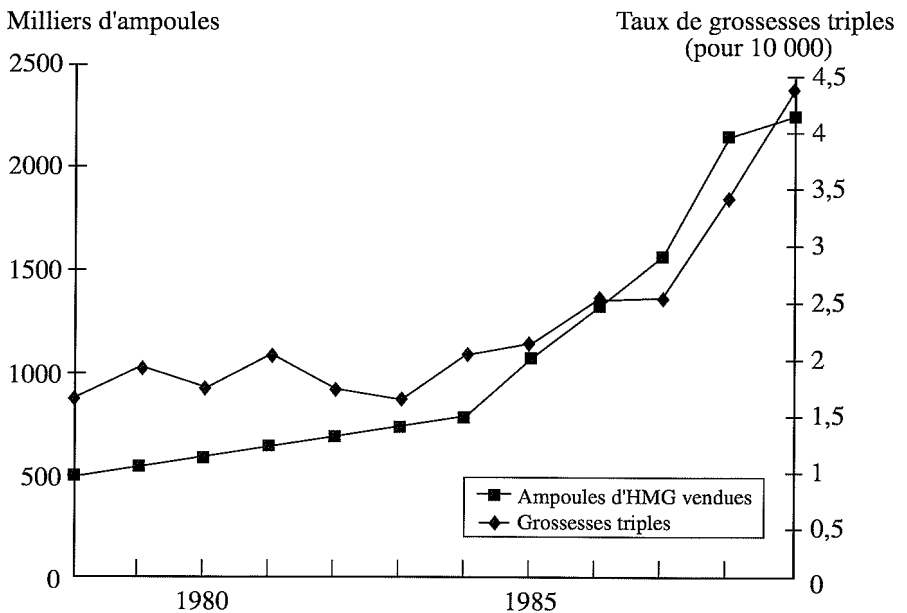


Figure 3.2 : Grossesses triples et ventes d'HMG (*Human menopausal gonadotropin*) en France, 1978-1989 (d'après Tuppin et coll., 1993).

En émettant l'hypothèse que l'essentiel de l'augmentation des grossesses multiples observée était lié aux inductions de l'ovulation (Blondel, 1996), on peut calculer qu'en 1993, un peu plus de 30 % des 9 200 grossesses gémellaires et plus de 75 % des 270 grossesses multiples d'ordre supérieur mettaient en cause les stimulations (tableau 3.III). Approximativement 5 800 jumeaux et plus de 600 triplés sont nés après une stimulation de l'ovulation. En prenant en compte le nombre de tentatives de FIV en 1992 (environ 25 000), de manière à obtenir des naissances en 1993, le taux d'accouchements par ponction (14 %) et les taux de grossesses gémellaires (24,7 %) et triples ou

Tableau 3.III : Part des traitements de l'infécondité dans les grossesses multiples et dans la prématurité liée à celles-ci, en France, en 1993 (d'après Blondel, 1996).

	Naissances issues de grossesses	
	Gémellaires	Triples et plus
Accouchements	9 208	259
Naissances totales	18 416	817
<u>Liées à la stimulation</u>	5 808	624
dont après FIV	1 800	300
dont hors FIV	4 008	324
Naissances prématurées (< 33 SA)	1 455	236
<u>Liées à la stimulation</u>	459	180
dont après FIV	142	87
dont hors FIV	317	93

Les chiffres de ce tableau ont été calculés à partir des données de Blondel, 1996.

plus (2,7 %) par accouchement (Fivnat, 1994 et 1995a), on peut estimer à 1 800 et 300 le nombre de jumeaux et de triplés nés après FIV. Des données équivalentes ont été publiées en Grande Bretagne (Levene et coll., 1992), en Belgique (Derom et coll., 1993) et en Australie (Jonas et Lumley, 1993).

Pour calculer le risque attribuable aux grossesses multiples obtenues après stimulation parmi les 9 000 prématurés de moins de 33 SA nés en France annuellement, les taux de grande prématurité observés dans Fivnat ont été appliqués à l'ensemble des grossesses multiples obtenues après stimulation, soit 7,9 % pour les gémellaires et 28,9 % pour les grossesses d'ordre supérieur. On peut ainsi estimer que les stimulations ont été responsables de 639 naissances très prématurées (459 gémellaires, 180 triples), dont 229 par FIV (142 et 87) et 410 hors FIV (317 et 93) par l'intermédiaire des grossesses multiples. Ceci correspond à 7,1 % de l'ensemble des grands prématurés. Par ailleurs, le taux de prématurité total est nettement augmenté dans les FIV, même pour les grossesses uniques (9,1 % dans Fivnat contre 5 %), et on peut s'interroger sur le rôle possible de l'infécondité vis-à-vis de la prématurité qui pourrait s'ajouter au risque de prématurité des grossesses multiples obtenues par les inducteurs.

La mise en évidence du rôle important des stimulations de l'ovulation dans la genèse de la grande prématurité a conduit à poser le problème de la prévention, lors de la mise en œuvre de ces traitements. Si dans le cas des stimulations simples, le nombre de follicules, d'ovocytes et donc, surtout, le nombre d'embryons n'est pas facile à maîtriser, il n'en va pas de même en fécondation in vitro, où le praticien décide (en principe en accord avec sa patiente) du

nombre d'embryons à réimplanter. Le risque de grossesse multiple a été analysé en fonction de ce nombre et de l'âge de la patiente (Fivnat, 1995). Il est clair que le risque de grossesse triple diminue avec l'âge et augmente avec le nombre d'embryons transférés (tableau 3.IV). Ainsi, si trois embryons sont transférés à une femme de moins de 35 ans, le risque de grossesse triple est d'environ 7,5 %. Il augmente à 15 % si 5 embryons sont transférés. En revanche, pour une femme de 40 ou 41 ans, ce risque est voisin de 2 % si trois embryons sont transférés et de 6 % pour le transfert de quatre embryons. Le risque de grossesse triple devient pratiquement nul à partir de l'âge de 42 ans.

Tableau 3.IV : Influence de l'âge maternel et du nombre d'embryons transférés en fécondation in vitro sur les taux de grossesses multiples (Fivnat, 1995b).

Embryons transférés	Taux de gémellaires (%)					Taux de triples (%)				
	1	2	3	4	≥ 5	1	2	3	4	≥ 5
Age maternel (années)										
≤ 29	2,2	24,5	26,7	32,3	34,9	-	2,2	8,0	10,9	17,5
30-34	1,5	20,6	26,2	26,9	29,2	-	1,4	7,4	11,3	12,1
35-37	0,0	19,0	23,9	30,1	25,0	-	1,1	3,7	7,3	14,6
38-39	1,9	9,8	20,0	24,1	29,1	-	0,0	3,6	4,0	5,5
40-41	0,0	12,1	13,3	21,7	26,2	-	1,5	1,6	6,1	4,8
≥ 42	0,0	0,0	20,0	14,3	33,3	-	0,0	4,0	0,0	0,0

Taux de grossesses multiples après survenue des « réductions » spontanées.

Le risque de grossesse multiple a été analysé par régression logistique multiple (tableau 3.V) : il est divisé par 2 au-dessus de 37 ans et multiplié par 3 lorsque cinq embryons sont transférés (par rapport aux transferts de trois embryons et moins). Il est augmenté de 60 % lorsque la FIV est réalisée pour indication masculine et de 50 % lorsque le taux de fécondation (pourcentage d'embryons obtenus par rapport aux ovocytes mis en fécondation) est supérieur à 50 %. Tous ces facteurs doivent être pris en compte dans la décision du nombre d'embryons à transférer. On estime que le taux de grossesses triples serait d'environ 1,5 % si le nombre d'embryons transférés n'excédait jamais 2, avec seulement une très faible diminution du taux de réussite par transfert (de 23,7 % à 21,8 %). Dans le même temps, le taux de grossesses gémellaires passerait de 23 % à 15 % (Fivnat, 1995b).

En ce qui concerne les stimulations simples, très peu d'informations sont disponibles quant à leur pratique réelle, en France notamment, en terme d'indications, de nombre de cycles pour un couple, de doses, de durée de traitement, de taux de grossesses et d'évolution de celles-ci. Ces informations ne peuvent venir que d'enquêtes spécifiques qu'il faudrait promouvoir. Il est

Tableau 3.V : Facteurs de risque de grossesse multiple, en fécondation in vitro (Fivnat, 1995b).

	Grossesse gémellaire (Odds ratio)	Grossesse triple (Odds ratio)
Age > 37 ans	0,78 (0,65-0,94 ; p<0,01)	0,55 (0,38-0,79 ; p<0,01)
Indication masculine	1,44 (1,21-1,72 ; p<0,001)	1,63 (1,19-2,22 ; p<0,01)
Taux de fécondation > 50 %	1,30 (1,05-1,60 ; p<0,05)	1,53 (1,01-2,30 ; p<0,05)
Transfert de 4 embryons ¹	1,45 (1,23-1,71 ; p<0,001)	1,67 (1,22-2,27 ; p<0,001)
Transfert de 5 embryons ¹	1,96 (1,53-2,53 ; p<0,001)	3,02 (1,98-4,62 ; p<0,001)
Transfert d'1 embryon supplémentaire	1,11 (0,95-1,31 ; ns)	1,21 (0,90-1,64 ; ns)

¹ : par rapport au transfert de 3 embryons et moins ; ns : non significatif

clair que la stimulation doit être mieux surveillée, et que l'on devrait inciter à ce qu'elle soit mono- ou bi-ovulaire, et proposer aux couples l'absence d'insémination et de rapports lorsque trois follicules ou plus se sont développés.

Grossesses multiples liées à l'âge maternel

Le risque de grossesse gémellaire s'accroît lorsque l'âge des mères augmente, passant de 0,86 % à 1,77 % lorsque l'âge passe de 25-29 ans à 35-39 ans (Couet et Tamby, 1995). L'enquête nationale périnatale de 1995 (tableau 3.VI) a montré que le taux de naissances gémellaires (enfants) est élevé pour les femmes de moins de 20 ans (3,7 %), qu'il est minimum entre 20 et 24 ans (2,1 %), et remonte ensuite à 3 % à partir de 35 ans. Une interprétation de l'augmentation des grossesses gémellaires, et plus généralement multiples, avec l'âge maternel, vient d'être donnée dans une étude récente (Lazar, 1996). Elle suggère que le nombre de follicules ovariens arrivant à maturation pourrait être fonction de la taille du stock de follicules, à un âge donné. Un facteur inhibiteur de la maturation pourrait être produit de façon proportionnelle à ce stock : lorsque la femme vieillit, le taux d'inhibiteur diminuerait, rendant possible la maturation de deux ovules, voire davantage.

Tableau 3.VI : Influence de l'âge maternel sur le taux de naissances gémellaires (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).

Age maternel (années)	≤ 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	≥ 40
Répartition des naissances (%)	2,4	19,0	38,2	27,8	10,2	2,3
Taux de naissances de jumeaux (%)	3,7	2,1	2,3	2,5	3,1	2,6

En conclusion, les grossesses multiples jouent un rôle important parmi les facteurs de prématurité, puisqu'elles sont en cause dans 16 % de la grande prématurité alors qu'elles représentent seulement 2 % des naissances. Parmi ces grossesses, celles liées à la stimulation de l'ovulation sont importantes pour au moins deux raisons. D'une part, elles sont en augmentation constante et sont responsables actuellement d'un quart de l'ensemble des jumeaux, de trois quarts des triplés, et de 7,1 % de la grande prématurité. D'autre part, elles peuvent certainement être diminuées de moitié, et à moindre frais, par une meilleure pratique de la stimulation en dehors de la FIV et, le plus souvent possible, une réduction à 2 du nombre d'embryons transférés en FIV. Quant à l'élévation du risque de grossesse multiple avec l'âge des femmes, il semble difficile de proposer des mesures qui ne pourraient concerner qu'une incitation des femmes à avoir des enfants entre 20 et 35 ans.

BIBLIOGRAPHIE

ALBRECHT JL, TOMICH PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 1551-1556

ALSALILI M, YUZPE A, TUMMON I, PARKER J, MARTIN J, DANIEL S, REBEL M, NISKER J. Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in vitro fertilization : >5000 cycles at one centre. *Hum Reprod* 1995, **10** : 470-474

BERKOWITZ R, LYNCH L, LAPINSKI R, BERGH P. First-trimester transabdominal multifetal pregnancy reduction : A report of two hundred completed cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 17-21

BIGGER L, LEURGANS HR, SIETSEMA D. The cost of prematurity - A case-control study of twins vs singletons. *Am J Public Health* 1996, **86** : 809-814

BLONDEL B, TURPIN P, KAMINSKI M, BRÉART G. Les grossesses multiples : évolution de la fréquence et risque périnatal. *Reprod Hum et Horm* 1994, **7** : 9-14

BLONDEL B. L'épidémiologie des grossesses multiples. Evolution, facteurs favorisants et issue de la grossesse. In : Xèmes journées de techniques avancées en gynécologie, obstétrique, PMA et pédiatrie. AGPA, Paris, 1996, 333-340

BLONDEL B, DUAZAUBRUN C, BRÉART G. Enquête Nationale Périnatale 1995. *Rapport de fin d'étude*. Paris, 1996

BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M, DANCOINE F. Bilan des procréations médicalement assistées en France en 1989. *Contracep Fertil Sex* 1990, **18** : 583-587

CNATTINGIUS S, FORMAN MR, BERENDES HW, ISOTALO L. Delayed child-bearing and risk of adverse neonatal outcome. A population based study. *JAMA* 1992, **268** : 886-890

COUET C, TAMBY I. La situation démographique en France en 1992. INSEE résultat. *Démographie et société* 1995, 42

DEROM C, DEROM R, VLIETINCK R et coll. Iatrogenic multiple pregnancies in East Flanders, Belgium. *Fertil Steril* 1993, **60** : 493-496

DILDY GA, JACKSON GM, FOWERS GK, OSHIRO BT, VARNER MW, CLARK SI. Very advanced maternal age-pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 668-674

Enquête nationale périnatale 1995 (données non publiées)

Fivnat préparé par ROULIER R, BACHELOT A, de MOUZON J, RUFAT P, LOGEROT H. Bilan Fivnat 1992. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 354-357

Fivnat préparé par DE MOUZON J, POULY JL, LE VU B, LOGEROT-LEBRUN H, BACHELOT A, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 358-361

Fivnat préparé par LOGEROT-LEBRUN H, NICOLLET B, DE MOUZON J, BACHELOT A, PAUCHARD MS, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 362-366

Fivnat préparé par BELAÏSCH ALLART J, DE MOUZON J, BACHELOT A, LOGEROT-LEBRUN H, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 367-370

Fivnat préparé par BACHELOT A, TESTART J, RUFAT P, LOGEROT H, de MOUZON J. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1994, **22** : 278-281

Fivnat préparé par BACHELOT A, THÉPOT F, DEFFONTAINES D, LOGEROT H, DE MOUZON J. Bilan Fivnat 1994. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 490-493

Fivnat présenté par BELAÏSCH-ALLART J, SALAT-BAROUX J, LOGEROT-LEBRUN H, de MOUZON J. Grossesses multiples. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 494-497

Fivnat présenté par BACHELOT A, ROSSIN-AMAR B, LOGEROT-LEBRUN H, DE MOUZON J. Bilan général. *Contracept Fertil Sex* 1996, sous presse

FRASER D, PICARD R, PICARD E. Factors associated with neonatal problems in twin gestations. *Acta Genet Med Gremellol* 1991, **40** : 193-200

GARDNER MO, GOLDENBERG RL, CLIVER SP, TUCKER JM, NELSON KG, COPPER RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 553-557

JONAS HA, LUMLEY J. Triplets and quadruplets born in Victoria between 1982 and 1990. *J Med Aust* 1993, **158** : 659-653

KRISTIANSSON P, SVARDSUDD K, VONSCHOULTZ B, WRAMSBY H. Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in vitro fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle. *Hum Reprod* 1996, **11** : 2036-3040

LAZAR P. Maturation folliculaire, conceptions gémellaires dizygotes et âge maternel. *C R Acad Sci Paris* 1996, **319** : 1139-1144

- LEVENE M, WILD J, STEER P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992, **99** : 607-613
- MANZUR A, FREDERICK J, GOLDSMAN M, BALMACEDA J, STONE S, ASCH R. Outcome of triplet pregnancies after assisted reproductive techniques : how frequent are the vanishing embryos ? *Fertil Steril* 1995, **63** : 252-257
- de MOUZON J, BACHELOT A, SPIRA A. Establishing a national in vitro fertilization registry : Methodological problems and analysis of success rates. *Stat Med* 1993, **12** : 39-50
- RUFAT P, OLIVENNES F, de MOUZON J, DEHAN M, FRYDMAN and collaborative group. Outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France : 1987-1989). *Fertil Steril* 1994, **61** : 324-330
- SMITHLEVITIN M, KOWALIK A, BIRNHOLZ J, SKUPSKI DW, HUTSON JM, CHERVENAK FA, ROSENWAKS Z. Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 878-882
- TALLO C, VOHR B, OH W, RUBBIN L, SEIFER D, HANING R. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995, **127** : 794 -800
- TOMLINSON MJ, AMISSAHARTHUR JB, THOMPSON KA, KASRAIE JL, BENTICK B. Pronostic indicators for intrauterine insemination (iui) - Statistical model for iui success. *Hum Reprod* 1996, **11** : 1892-1896
- TUPPIN P, BLONDEL B, KAMINSKI M. Trends in multiple deliveries and infertility treatment in France. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, **100** : 383-385
- WANG J, CLARK A, KIRBY C, PHILIPSON G, PETRUCCO O, ANDERSON G, MATTHEWS C. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 1994, **9** : 141-146