Le problème des grossesses multiples

Sur invitation de la Fondation Bertarelli, une réunion d'experts* sur le thème des grossesses multiples s'est tenue le 25 novembre 2005. La loi suisse sur la procréation médicalement assistée, qui interdit la sélection d'embryons, réduit le taux de réussite des fécondations in vitro (FIV). Sous la législation en vigueur, une nouvelle baisse du taux de grossesses multiples après fécondation in vitro est difficilement envisageable. Le corps médical, les couples concernés et la population en général devraient être mieux informés des implications de cette législation restrictive. On ignore souvent que l'induction simple de l'ovulation est à l'origine d'un nombre considérable de grossesses multiples.

Theres Lüthi

Les grossesses multiples s'accompagnent d'une série de complications, pour la mère comme pour l'enfant. Ainsi, le risque de décès de la mère à la naissance de jumeaux est deux à trois fois plus élevé que lorsqu'elle accouche d'un enfant unique. En outre, les jumeaux naissent quatre fois plus souvent prématurés, nécessitent seize fois plus de séjours aux soins intensifs, et présentent cinq à dix fois plus de paralysies cérébrales. Le taux de mortalité des jumeaux est trois fois plus élevé que celui des «singletons» (un seul bébé), celui des triplés quatre fois plus élevé. Les grossesses multiples revêtent également une importance économique. Ainsi, une étude a démontré qu'aux Etats-Unis, les naissances multiples occasionnaient chaque année 640 millions de dollars de frais d'hospitalisation supplémentaires [1]. En outre, elles peuvent mettre en difficulté financière les familles dans le besoin.

Malgré tout, les naissances multiples, en particulier les jumeaux, jouissent d'une bonne réputation au sein de la population. Chez les couples qui ont dû attendre longtemps pour avoir des enfants et qui vont commencer un traitement de la stérilité, la nouvelle d'une grossesse multiple possible est souvent bien accueillie. Il n'est pas rare d'entendre des témoignages tels que: «Avec des jumeaux, plus besoin de traitement pour fonder la famille de deux enfants souhaitée», «Les naissances multiples rattrapent le temps perdu» ou «Deux enfants pour le prix d'un». Cette idée positive que les couples se font des naissances multiples s'explique, entre autres, par l'absence ou le manque d'information des couples sur les risques pour la santé. De plus, pour ces parents, d'autres intérêts figurent au premier plan. «Pour de nombreuses personnes qui entreprennent une insémination artificielle», écrit un auteur, «le problème principal est l'échec du traitement, et non les futurs problèmes de santé de l'enfant. Les jumeaux leur offrent souvent la possibilité avantageuse de compléter leur famille, et de nombreux couples sont prêts à prendre des risques pour parvenir à une grossesse.» [2]

La hausse des grossesses multiples est étroitement liée à l'introduction, en 1978, de la fécondation *in vitro* (FIV). La probabilité d'une grossesse multiple est sensiblement plus élevée après une FIV qu'après une grossesse spontanée. Aux Etats-Unis, 53% des traitements FIV aboutissent à une grossesse multiple [3]. Elles représentent à peine 2% des grossesses spontanées.

Le taux de naissances multiples est lié au nombre d'embryons transférés. En Europe, on transfère plus de trois embryons dans seulement 6,7% des FIV, contre 33% aux Etats-Unis. En conséquence, le taux de naissances multiples est bien moins élevé en Europe qu'aux Etats-Unis. Toutefois, il existe également des disparités au sein de l'Europe. En Allemagne, on transfère encore trois embryons dans presque 50% des cas. Le taux de triplés allemand est donc logiquement le plus élevé d'Europe: en Allemagne, les triplés représentent 2,4% des accouchements après FIV. Avec 0,2%, la Finlande affiche le taux de triplés le plus faible d'Europe. En 2001, les triplés représentaient 1,5% des naissances en Suisse. Aujourd'hui, dans la plupart des pays européens, on transfère deux embryons par cycle. Le taux de gémellité suisse fait bonne figure par rapport à la moyenne européenne: en 2002, environ 20% des traitements FIV ont abouti à la naissance de jumeaux. La moyenne européenne est de 26%.

* Conférenciers et participants à la discussion: Professeur Hans Ulrich Bucher, Klinik für Neonatologie (Clinique de néonatologie), Universitätsspital, Zürich; Dr. Peter Fehr, Rheinweg 7/Euro-Haus, Schaffhausen; Professeur Michael K. Hohl, Médecin-chef de la maternité, Frauenklinik, Kantonsspital, Baden; Professeur Bruno Imthurn, Klinik für Endokrinologie (Clinique d'endocrinologie), Universitätsspital, Zürich; PD Marinella Rosselli, Centro Endomed, Bellinzona; Dr. Alfred Senn, Centre de Procréation Médicalement Assistée, Lausanne; Dr. Dorothea Wunder, FIV/médecine de la reproduction, Universitäts-Frauenklinik (Maternité universitaire), Bern; Conrad Engler, Secrétaire de l'association «Verein Kinderwunsch», Bâle, qui réunit des personnes qui ont, ou ont eu, recours à la procréation médicalement assistée; Dr. Marysa Emery, Centre de Procréation Médicalement Assistée, Lausanne; Dr. Judit Pok, Universitätsspital, Zürich; Dr. Jean Cohen, membre du Conseil de la Fondation Bertarelli, Kehrsatz; Professeur Marc Germond, vice-président de la Fondation Bertarelli, Kehrsatz.

Correspondance:
Bertarelli Foundation
C. P. 119
CH-3122 Kehrsatz

secretary@bertarelli.edu

Cependant, en Suisse, le nombre absolu des naissances multiples a constamment augmenté ces dernières décennies. Depuis la naissance du premier bébé éprouvette en 1983, la procréation médicalement assistée jouit, en Suisse comme ailleurs, d'une popularité grandissante. Le nombre de cycles de FIV s'accroît d'année en année; depuis 1993, plus de 50 000 cycles ont été réalisés en Suisse (les cycles ICSI, qui consistent à injecter directement un spermatozoïde dans un ovule, inclus). En 2003, environ 1000 enfants sont venus au monde grâce à la procréation médicalement assistée.

L'âge des patientes entreprenant un traitement FIV a également augmenté. En 1993, la moyenne était encore de 34 ans; aujourd'hui elle est presque de 36 ans. Les Suissesses ayant recours à un traitement FIV sont donc en moyenne de un à deux ans plus âgées que les Américaines. Il est vrai que plus l'âge de la femme augmente, plus le taux de réussite d'un traitement FIV diminue. Toutefois, le risque de grossesse multiple est important, même chez les femmes plus âgées. Ainsi, chez les femmes âgées de 20 à 29 ans, le transfert de trois embryons entraîne dans 46% des cas une grossesse multiple, contre 29% chez les femmes âgées de 35 à 39 ans [4].

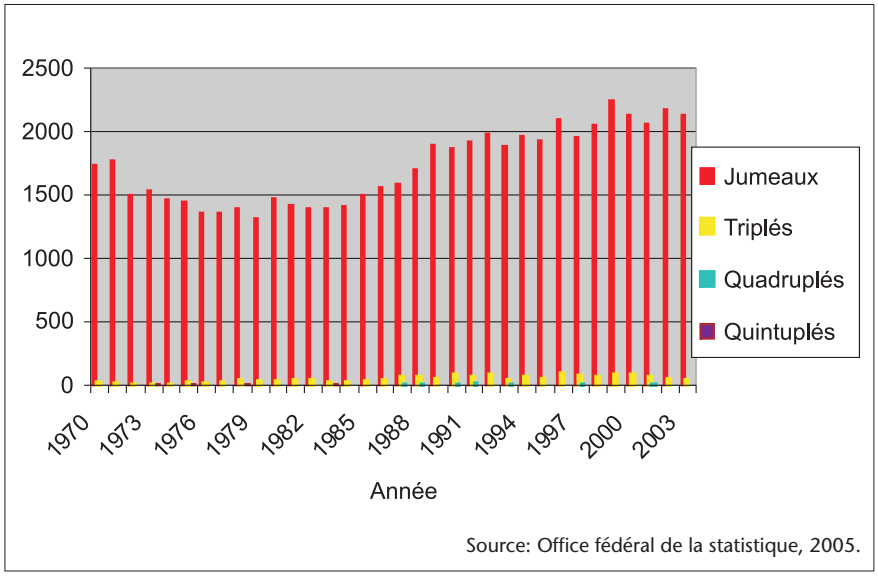
La loi restrictive sur la procréation médicalement assistée

L'objectif de tout médecin de la reproduction devrait être d'obtenir de bons taux de grossesses tout en limitant les taux de complications. Dans l'idéal, le transfert d'un seul embryon aboutit à une grossesse. En Suisse, la loi sur la procréation médicalement assistée (FMedG), en vigueur depuis 2001, entrave la poursuite de cet objectif, car elle n'autorise que la cryoconservation des zygotes, et pas celle des embryons. Qualifiée plus simplement de «règle des trois», cette loi est l'une des plus restrictives au monde. Elle limite à trois le nombre d'ovules fécondés pouvant être transformés en embryons, et devant être transférés dans l'utérus de la femme. Toutefois, tous les ovules fécondés sont loin de devenir des embryons viables. En Suisse, il faut distinguer dès le lendemain de l'insémination les zygotes qui deviendront des embryons de ceux qui doivent être congelés. Cette décision serait plus facile à prendre au deuxième ou au troisième jour, lorsque les embryons dont le développement est plus rapide et plus régulier apparaissent clairement. Dans d'autres pays, on peut féconder davantage d'ovules à la fois, pour ensuite sélectionner, au cinquième jour, les embryons présentant le meilleur potentiel de développement et les transférer dans l'utérus. C'est précisément ce procédé qui est impossible en Suisse.

En outre, la loi suisse sur la procréation médicalement assistée interdit le diagnostic préimplantatoire (DPI). Ce procédé permet de tester génétiquement les embryons, afin de déceler une éventuelle maladie héréditaire, ou certaines caractéristiques susceptibles de compliquer, voire d'empêcher, la nidation dans l'utérus ou le développement *in utero*. En Suisse, le diagnostic génétique *in utero* est autorisé en cas de maladies graves et incurables. Fin 2005, les membres du Conseil fédéral suisse ont voté une motion pour assouplir l'interdiction du DPI. Le DPI est autorisé dans de nombreux pays. Toutefois, rien ne prouve encore qu'il accroisse incontestablement le taux de réussite d'une FIV.

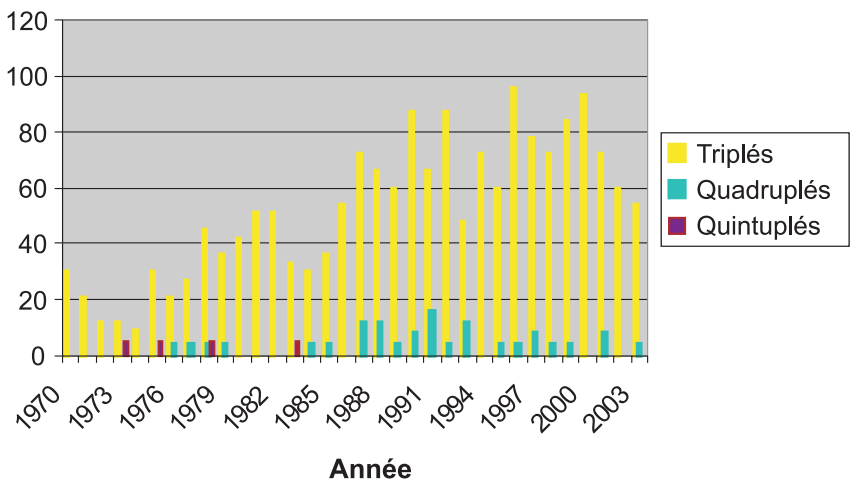
Avant l'introduction de la loi en 2001, chaque médecin pouvait décider lui-même du nombre d'embryons qu'il souhaitait transférer. Le niveau maximum a été enregistré en 1995: 2,6 embryons étaient alors transférés par cycle en moyenne. Corrélativement, cette année-là le taux de grossesses multiples a également atteint son maximum: les grossesses gémellaires représentaient 23% des grossesses après FIV, et les grossesses triples 5%. La soudaine hausse des grossesses multiples et l'augmentation des naissances prématurées qui l'a accompagnée ont posé de gros problèmes, en particulier aux néonatologues. En effet, les triplés naissent en général vers la 32e semaine de grossesse, et séjournent près de deux mois aux soins intensifs. «Les naissances multiples après

Figure 1
Nouveau-nés en Suisse: comparaison entre jumeaux, triplés, quadruplés et quintuplés.



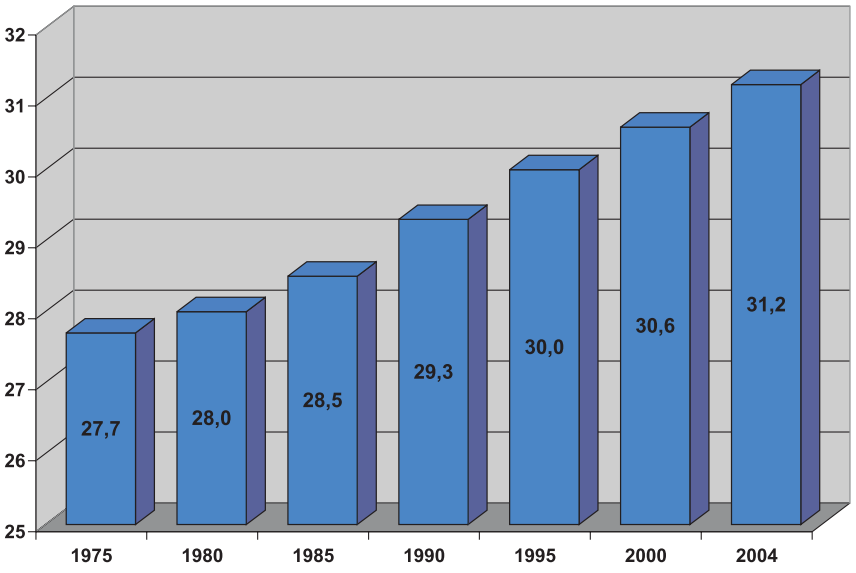
FIV encombrent nos services de soins intensifs», reprochaient les néonatologues. «Il n'y a plus de place pour les autres bébés qui ont besoin de notre aide.» C'est essentiellement sous la pression des néonatologues que la «règle des trois» a été inscrite dans la loi. Certes, la situation s'est fortement améliorée ces dernières années, mais 75 naissances de triplés par an suffisent à surcharger les départements de néonatologie.

Figure 2
Nouveau-nés en Suisse: comparaison entre triplés, quadruplés et quintuplés.



Source: Office fédéral de la statistique, 2005

Figure 3
Age moyen des femmes en Suisse à l'accouchement de leur premier enfant.



Source: Office fédéral de la statistique, 2005

Toutefois, ces chiffres ne devraient guère changer tant que la loi interdit la sélection d'embryons. En effet, le problème fondamental est le suivant: pour réduire le taux de grossesses multiples, il faut transférer moins d'embryons. Or, à taux de réussite égal, il n'est possible de transférer moins d'embryons que si l'on sélectionne ceux qui possèdent le meilleur potentiel de développement.

La sélection des embryons étant interdite, il ne reste plus aux médecins suisses qu'à évaluer la capacité de développement des ovocytes et des stades pronucléaires. Pour cela, on apprécie avant tout la position et la forme des pronuclei. Ces critères sont utiles, mais n'ont en fin de compte qu'une influence limitée sur les taux de grossesses.

Le modèle belge

L'expérience montre que le nombre d'embryons transférés est moindre lorsque la procréation médicalement assistée est prise en charge par la caisse maladie. Tandis qu'en Suède par exemple, les caisses maladie prennent en charge l'ensemble des frais de FIV, en Suisse les caisses ne financent que les tests de stérilité et le traitement conservateur de la stérilité. En Suisse, les assurés doivent payer eux-mêmes le traitement FIV/ICSI, qui coûte des milliers de francs suisses. Dans des cas extrêmes, les caisses refusent même de payer le test préalable à un traitement FIV, la FIV ne représentant pas une prestation obligatoire de la caisse maladie.

L'*homo oeconomicus* tolère les taux de réussite moindres qui vont de paire avec le transfert d'un seul embryon, tant qu'il ne doit pas payer lui-même le traitement. En revanche, s'il doit en supporter lui-même les frais, et s'il ne peut se permettre qu'un cycle, voire deux au maximum, ce sont les chances de réussite au premier transfert qui l'intéressent avant tout, et il se réjouit également de la naissance de jumeaux. Du reste, les éventuels frais supplémentaires en cas de naissance gémellaire sont intégralement pris en charge par la caisse maladie.

Le «modèle belge de remboursement», introduit en 2003, est une méthode très efficace pour réduire le taux de naissances multiples. Il consiste à ne transférer qu'un embryon pour chacun des deux premiers cycles, si la patiente est âgée de moins de 37 ans. Si elle est plus âgée, ou si deux tentatives ont déjà échoué, deux embryons sont transférés. La caisse maladie prend intégralement en charge six tentatives par patiente. Cette méthode a permis de réduire le taux de naissances multiples. Mieux: l'argent économisé suffit à financer l'ensemble

des traitements FIV/ICSI d'une année. Toutefois, il est hors de question d'appliquer ce modèle en Suisse, car il suppose la sélection des embryons.

Est-il économiquement judicieux de transférer un embryon au lieu de deux? Dans les faits, la différence n'est pas très grande, si l'on en croit la conclusion d'une analyse [5]. Les coûts par naissance sont comparables. En effet, le transfert de deux embryons occasionne davantage de frais avant et après la naissance (du fait du taux plus élevé de grossesses gémellaires). Toutefois, ces frais supplémentaires sont compensés par le nombre plus élevé de cycles nécessaires pour obtenir le même nombre d'enfants en cas de transfert d'un seul embryon.

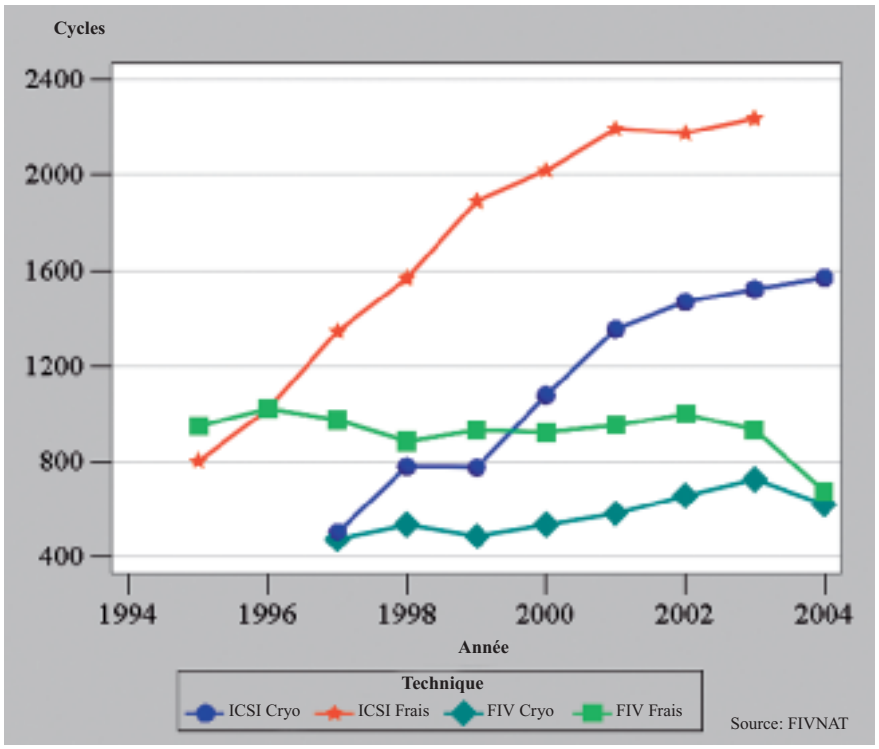
Des directives pour l'induction simple de l'ovulation?

Manifestement, la hausse des grossesses multiples est liée à l'introduction de la FIV. Cependant, elle n'en est pas la seule cause. L'âge croissant des mères contribue également au problème; en effet, le risque de naissance multiple augmente avec l'âge en cas de grossesse spontanée. En Suisse, l'âge de la mère au moment de son premier accouchement a augmenté de presque trois ans en une génération seulement. En 1975, l'âge moyen d'une femme lors de son premier accouchement était encore de 27,7 ans. En 2000, il était déjà de 30,6 ans. Autrement dit, le pourcentage de femmes âgées de plus de 35 ans lors de leur premier accouchement est passé de 2,8% (1975) à 12% (2000) en une génération. On estime que l'augmentation des grossesses multiples est due pour un quart à l'augmentation de l'âge des mères [6].

Toutefois, le traitement hormonal d'induction simple de l'ovulation (IO), a une influence bien plus importante sur la problématique des naissances multiples, fait auquel on ne portait jusqu'à présent que peu d'intérêt. Lorsque la descendance n'arrive pas, un couple prend en général conseil auprès de son médecin généraliste ou d'un gynécologue. Souvent, la première étape consiste à prescrire un traitement hormonal. On sait que l'IO accroît le risque de naissance multiple; toutefois, le pourcentage de grossesses multiples dues à l'IO reste incertain. En 1994, une étude américaine a conclu que l'insémination artificielle et l'IO contribuaient à parts égales à la problématique des grossesses multiples [7]. En Suisse, où le nombre d'embryons transférés au cours d'une FIV est régi par la loi, l'IO devrait jouer un plus grand rôle encore en cas de grossesse multiple de plus de trois embryons.

Tandis que le nombre de naissances multiples après FIV est consigné dans différents registres, il n'existe pas de données correspondantes pour l'IO. En Suisse, aucun médecin ne doit rendre compte du nombre de traitements hormonaux prescrits et de leur nature. Le traitement de la stérilité ne suppose aucune expertise dans le domaine. Pour réduire encore le nombre de naissances multiples, une meilleure réglementation de la pratique de l'IO s'impose. Contrairement à la FIV, ces médicaments sont remboursés par la caisse maladie. Il conviendrait, d'une part, de proposer des programmes de formation pour les médecins, et d'autre part, d'exiger un certificat de capacité: les médicaments ne seront couverts par la caisse maladie que si le médecin traitant peut faire preuve d'une expertise suffisante.

Figure 4
Evolution des cycles par technique.



Résumé

1. En Suisse, environ 20% des traitements FIV aboutissent à une grossesse multiple. La position de la Suisse au niveau international est bonne.
2. Sous la législation en vigueur actuellement, une nouvelle réduction du taux de naissances multiples est presque impossible. En effet, la

loi interdit la sélection d'embryons. Pourtant, cette sélection est nécessaire afin d'éviter la baisse du taux de réussite d'une FIV. Les grossesses multiples doivent donc être considérées comme le résultat, indésirable mais difficile à éviter, de la procréation médicalement assistée.

3. Toutes les grossesses multiples ne sont pas dues à la FIV. Le traitement hormonal classique, souvent envisagé au début d'un traitement de la stérilité, entre pour beaucoup dans le risque de naissance multiple. Toutefois, à l'heure actuelle cette méthode de traitement n'est pas réglementée.
4. La qualité d'un centre de FIV devrait être mesurée non seulement au taux de grossesses, mais également au taux de complications. L'objectif doit être un enfant unique, en bonne santé. Si, auparavant, on aspirait encore au «meilleur taux de grossesses pour un taux de complications raisonnable», aujourd'hui on vise «l'absence de complications pour un taux de grossesses raisonnable.»

Références

1 Adamson D, Baker V. Multiple births from assisted reproductive technologies: a challenge that must be met. Fertil Steril 2004;81(3):517-22.

2 Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. Hum Reprod 2003;18(6):1234-43.

3 Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2002. MMWR Surveill Summ 2005;54:1-24.

4 Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM, Wilcox LS. Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization. JAMA. 1999;282(19):1832-8.

5 Gerris et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. Hum Reprod 2004;19:917-23.

6 Blondel B, Kaminsky M. The increase in multiple births and its consequences on perinatal health. J Gynecol Obstet Bio Reprod 2002;31(8):724-40.

7 Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. N Engl J Med 1994;331:244-9.