

Vincent Rigo
Service de Néonatalogie
CHU, CHR et Université de Liège

RÉSUMÉ

L'incidence des grossesses gémellaires a présenté un accroissement spectaculaire depuis les années 1970 suite aux augmentations respectives de l'âge maternel et du recours aux techniques d'assistance à la procréation. Cette incidence est stable depuis quelques années, à 1,7% en Belgique et 1,5% en Suisse et en France. Plus de la moitié des grossesses gémellaires aboutissent à un accouchement prématuré. De ce fait, entre 20 et 30% des prématurés, selon le degré de cette prématurité, sont des jumeaux. Le risque global de mortalité périnatale et de morbidité est majoré chez les jumeaux. En dehors de la prématurité, la monochorionicité et la discordance de croissance sont des facteurs de risque reconnus. A âge gestationnel comparable cependant, la mortalité néonatale et la morbidité sont actuellement similaires à ceux des singletons. A terme par contre, les risques vitaux et neurologiques réaugmentent.

ABSTRACT

Increases in maternal age and in assisted reproduction technologies led to a major increase in twin pregnancies since the seventies, with a stabilisation over the last few years. The incidence of twin pregnancies is 1,7% in Belgium and 1,5% in France and Switzerland. Over half of them will end with a premature delivery. Between 20 and 30% of all preterm infants (according to gestational age category) are twins. Twins' risks of mortality and morbidity are increased, and risk factors include prematurity, monochorionicity and discordant growth. Still, when gestational age is accounted for, preterm infants now have similar outcomes to those of singletons. In term infants however, both vital and neurological risks increase.

MOTS CLÉS

Jumeaux/ Grossesses gémellaires/ Epidémiologie/ Prématurité

INTRODUCTION

La fascination culturelle exercée par les jumeaux et jumelles remonte à la nuit des temps. Sur les bords du Danube, une tombe datée de 31 000 ans, partagée par des nouveau-nés jumeaux monozygotes décédés à quelques semaines d'intervalle, constitue le premier témoignage de cette place particulière (1). Cette importance culturelle se vérifie aussi dans les mythes de nombreuses civilisations, comme à Rome avec Romulus et Rémus, en passant par Xololt (dieu des phénomènes doubles) et Tlahuizcalpantecuhtli chez les Aztèques, et ce jusqu'à Luke et Leia Skywalker plus récemment.

Sur le plan médical, les complications maternelles et périnatales associées à la gémellité sont liées soit à une majoration des risques de base, soit à des pathologies spécifiques aux jumeaux. Le risque de prématurité est particulièrement élevé et ces enfants sont surreprésentés dans les services de néonatalogie.

TYPES DE GÉMELLITÉ

Les jumeaux et jumelles dizygotes sont issus de la fécondation de deux ovules. Ils possèdent chacun un placenta et un sac amniotique ; la grossesse est donc bichoriale biamniotique. Le patrimoine génétique des enfants a le même degré de concordance que celui de frères et sœurs d'âges différents.

Des jumeaux issus du même œuf fécondé sont dits monozygotes. Selon l'hypothèse classique, le délai avant la division de l'œuf détermine le nombre de chorions et d'amnios (2). Si cette division précède l'implantation (jours 1 à 3), la grossesse sera bichoriale biamniotique. Le plus souvent, la division a lieu lors de la phase d'implantation du blastocyste, entre les jours 3 et 8 ; on retrouvera alors un seul placenta et deux amnios (grossesse monochoriale biamniotique). Une division la semaine suivante mène à une grossesse monochoriale monoamniotique, nettement plus rare. Une exceptionnelle division encore plus tardive, au-delà du 13^{ème} jour, sera associée à des jumeaux conjoints.

Les progrès et la généralisation des analyses génétiques ont récemment permis d'identifier à deux reprises des jumeaux issus d'un seul ovule fécondé par deux spermatozoïdes (3,4). Cette troisième catégorie de gémeauté est qualifiée de sesquizygote (sesqui : une fois et demie). Dans les deux cas, la concordance des allèles d'origine maternelle était totale, mais celle des allèles d'origine paternelle était estimée à 50% et 78%.

INCIDENCE ET FACTEURS FAVORISANTS

Actuellement, une grossesse sur 58 (soit 1,75 %) est gémeauté en Belgique (données pour la Wallonie et Bruxelles) (5). En cas de conception spontanée (en gardant à l'esprit que l'indicateur « conception » est l'un des plus sujet à erreur dans les bases de données), l'incidence est de 1 grossesse sur 79 (1,26 %). Avec une vision pédiatrique, on constate que 1 enfant sur 27 est un jumeau ou une jumelle. En France et en Suisse, l'incidence totale est identique à 1,56 % des grossesses (6,7).

La fréquence des grossesses gémeauté varie fortement entre les régions du monde (8). Les taux sont plus bas en Asie du Sud-Est (Vietnam : une grossesse sur 162) et en Amérique Latine. La fréquence est par contre beaucoup plus élevée en Afrique Centrale et de l'Ouest (Bénin : 1 sur 35) (9). Cette variabilité est principalement liée aux grossesses dizygotes. En effet, l'incidence de la gémeauté monozygote est considérée comme globalement constante dans le monde, à 4 pour 1000 grossesses (10), même si ce risque aussi est augmenté avec les techniques d'aide à la procréation.

Les familles à jumeaux ne sont pas une légende. On retrouve une composante autosomale dominante avec une pénétrance de l'ordre de 10% (11). Les mères de jumeaux, quelle que soit l'histoire familiale, présentent des pics de FSH plus élevés que celles de singletons. Parmi les régions chromosomiques associées aux familles de jumeaux, on retrouve celle de la sous-unité bêta de la FSH et celle du SAMD 3, un gène associé à la fonction ovarienne (11).

L'incidence de la gémeauté a présenté une évolution biphasique sur le dernier siècle (8). Ces variations temporelles sont principalement expliquées par celles de l'âge maternel et des

pratiques de techniques d'assistance à la procréation (10). La réduction du nombre d'enfants par mère entre les années 1950 et 1970 a entraîné une diminution de l'âge maternel et ainsi de l'incidence des grossesses gémellaires. A partir des années 70, la contraception orale permet des grossesses plus tardives. Le recours aux techniques d'assistance à la procréation commence à la fin de la même décennie, pour devenir progressivement de plus en plus fréquent. Cette combinaison explique l'accroissement rapide des gémellaires. Cette incidence est maintenant stabilisée depuis quelques années.

Parmi les techniques d'aide à procréation, la stimulation ovarienne est celle qui majore le plus le risque de grossesse multiple. En cas de réimplantation d'embryons, le risque va dépendre du nombre de ceux-ci. La limitation à un ou deux embryons réimplantés a permis de réduire le nombre de grossesses multiples dans la majorité des pays. La grossesse unique est ainsi devenue un indicateur de qualité dans les programmes de conception assistée. Par contre, on retrouve en Grèce à la fois le taux de gémellité le plus élevé de l'Union Européenne (5%) (12) ainsi que celui de réimplantations triples ou supérieures (16,9% des réimplantations) (13). Enfin, les manipulations du zygote et une potentielle fragilité liée à l'âge expliquent probablement le risque accru de gémellité monozygote également retrouvé après fécondation in vitro.

PRÉMATURITÉ

Le risque de prématurité en cas de gémellité est multiplié par huit (5). La majorité des naissances (57%) a lieu avant terme. Cette majoration de risque est d'origine multifactorielle. Il existe d'abord une composante mécanique liée à la distension utérine. Ainsi, la gémellité amplifie l'association inverse entre petite taille maternelle et durée de la grossesse (14). La gémellité augmente également la charge métabolique chez la mère. Le risque de pathologie maternelle est ainsi majoré en cas de grossesse double. On retrouve deux fois plus de prééclampsie (10%) et 1,3 fois plus de diabète (12,1%) (5). Ces complications sont connues pour être associées à la prématurité consentie ou spontanée. Enfin, les fœtus eux-mêmes présentent des risques spécifiques comme les malformations, le retard de croissance sélectif,

et les inégalités de perfusion sur placenta unique (syndrome transfuseur-transfusé, syndrome anémie-polycythémie).

L'accouchement survient avant 27 6/7, entre 28 et 31 6/7, entre 32 et 33 6/7 et entre 34 et 36 6/7 semaines dans 3,2%, 6,3%, 8,7% et 39,1% des cas (données CEpiP pour la Wallonie et Bruxelles 2015 à 2017, non publiées). Pour les grossesses menées à terme, seules 3,1% atteignent 39 semaines ou plus.

Cette distribution des accouchements a un impact important sur la proportion de jumeaux parmi les prématurés. Ceux-ci représentent en effet 22% des prématurés extrêmes, 28,8% des grands prématurés, 30,6% des prématurés modérés et 21,5% des prématurés tardifs (données CEpiP 2015-2017). La gémellité influence donc considérablement l'activité des services néonataux.

MORTALITÉ

La mortalité périnatale est majorée en cas de grossesse gémellaire. Dans une étude de population néerlandaise couvrant les années 2002-2010, celle-ci est de 6,6‰ comparée à 4,0‰ en cas de grossesse unique (15).

Une composante importante de cette augmentation découle de la fréquence élevée de la prématurité, et du risque vital associé à celle-ci. Par contre, lorsque l'on reprend cette comparaison en fonction du terme, on observe à âge gestationnel égal un risque réduit de mortalité périnatale chez les jumeaux prématurés (15). L'impact sur la mortalité néonatale varie quant à lui selon les séries. Dans l'étude néerlandaise précitée, la mortalité néonatale des jumeaux grands prématurés reste similaire à celle des singletons d'âges gestationnels comparables (15). En France par contre, la mortalité des jumeaux de la cohorte EPIPAGE 1 de 1997 était plus élevée que celle des singletons (16). Ces séries couvrent cependant des décennies différentes ; dans la population finlandaise, l'ampleur de la diminution des mortalités périnatale et néonatale précoce entre 1987-93 et 2008-14 était nettement plus marquée pour les jumeaux que pour les singletons (17).

En fin de grossesse par contre, les mortalités périnatale et néonatale sont plus importantes pour les jumeaux (15). Le risque de mortalité périnatale sur grossesse non compliquée est minimal à 37 semaines pour les gémellaires bichoriales et à 36 semaines en cas de placenta unique (18), et réaugmente par la suite.

La chorionicité influence la mortalité périnatale dans la plupart des séries. Dans une série finlandaise monocentrique récente, elle augmente de 7,6‰ en cas de bichorionicité à 44,9‰ en cas de monochorionicité (19). Le degré de prématurité serait le facteur principal expliquant cette augmentation, avec également les pathologies menant à une interruption médicale de grossesse, plus fréquente en cas de grossesse monochoriale. Cependant, on retrouve cette augmentation liée au placenta unique même à âges gestationnels comparables dans la cohorte néerlandaise, ici sur base d'une approximation de la chorionicité (15). Le risque vital après la naissance lui varie selon les séries. Dans la cohorte EPIPAGE-2, la mortalité néonatale reste similaire pour les jumeaux bichoriaux et monochoriaux, et ce quelle que soit la catégorie d'âge gestationnel (20). Dans la série finlandaise, la mortalité néonatale est nettement plus élevée chez les jumeaux monochoriaux, mais les données ne sont pas ajustées pour l'augmentation de prématurité (19).

D'autres facteurs influencent les mortalités péri- et néonatales. L'impact d'une discordance pondérale entre les enfants (selon la formule : $(\text{poids du plus lourd} - \text{poids du plus léger}) / \text{poids du plus lourd}$) a été évalué par une méta-analyse (21). Le seuil considéré comme relevant variait de 15 à 25% selon les études incluses. Avec une différence de poids supérieure, le risque de mort fœtale est multiplié par 4 et celui de mort néonatale par 2,7. Le rang de naissance est classiquement associé à une morbidité néonatale plus élevée mais ne semble pas impacter la mortalité de manière significative (17,22). Le lecteur est aussi renvoyé vers l'abstract décrivant les syndromes transfuseur-transfusé et anémie-polycythémie.

MORBIDITÉ

On retrouve chez les jumeaux et jumelles un risque accru de malformations, de complications néonatales et de séquelles à long terme. Ce risque est dépendant de la chorionicité, de la

présence d'une discordance de croissance, de celle d'un déséquilibre de perfusion, du rang de naissance et évidemment du degré de prématurité.

Le risque de malformation congénitale est multiplié par 1,7 chez les jumeaux (23). Ce risque varie fortement selon la chorionicité, avec une incidence doublée chez les monochoriaux (63,4‰) par rapport aux bichoriaux (34,4‰) (23). On peut estimer que le risque individuel pour les dizygotes est comparable à celui des singletons (1/45), mais qu'il augmente à 1/25, 1/15 et 1/6 chez les monozygotes bichoriaux, monochoriaux biamniotiques et monochoriaux monoamniotiques respectivement (24). La concordance n'est pas absolue : le risque de retrouver une malformation chez les deux enfants est de 23%, soit 37% en cas de jumeaux monozygotes et 17% chez les jumeaux dizygotes (25). L'incidence serait plus élevée chez le deuxième-né (22). De façon générale, on observe des conséquences de l'exiguïté utérine comme des torticolis ou plagiocéphalies, des anomalies d'organe principalement de la ligne médiane (atrésie de l'œsophage) et des problèmes associés aux perturbations des flux vasculaires (sténose de l'artère pulmonaire chez le jumeau récepteur en cas de syndrome transfuseur-transfusé) (24). On trouve ainsi chez les jumeaux une augmentation de l'incidence relative de malformations cardio-vasculaires (en particulier la communication inter-ventriculaire), neurologiques (dont l'hydrocéphalie), digestives et musculosquelettiques (comme la réduction longitudinale du membre) (26).

Les complications de la grande prématurité sont globalement comparables à celles retrouvées chez les singletons. L'incidence de maladie des membranes hyalines est toutefois un peu plus élevée, malgré une corticothérapie anténatale plus fréquente (27). La détresse respiratoire et le recours à la ventilation invasive sont plus fréquents chez le deuxième jumeau (17). Chez les grands prématurés, on peut aussi observer que les garçons ont une influence négative sur leurs sœurs : les incidences de maladie des membranes hyalines et de dysplasie bronchopulmonaire retrouvées chez les filles avec un frère jumeau se rapprochent de celles des garçons (28). Cet impact est potentiellement lié à une exposition paracrine aux hormones masculines.

Le risque neurodéveloppemental comparé à celui des singletons varie selon l'âge gestationnel. Il est similaire chez les grands prématurés dans la plupart des cohortes (16,29). Par contre, le risque relatif de paralysie cérébrale varie selon la durée de la grossesse. Chez les grands

prématurés et les prématurés modérés, il est identique à celui observé chez les singletons et a connu la même évolution favorable dans le temps (30). Par contre, chez les enfants à terme, on retrouve 2% de paralysies cérébrales, soit un risque relatif de 1,9 comparé aux singletons. La légère réduction de ce risque entre 1990 et 2008 n'est quant à elle pas significative (30).

CONCLUSIONS

L'incidence de la gémellité a fortement augmenté en 40 ans suite à la majoration de l'âge maternel et au recours aux techniques d'assistance à la reproduction. Elle semble actuellement stabilisée. La majorité des jumeaux naissent prématurés. La majoration des risques de mortalité et morbidité est d'abord liée à fréquence de la prématurité, bien que le pronostic soit comparable à âges gestationnels équivalents. Par contre, les jumeaux nés à terme présentent de leur côté plus de risques vitaux et neurologiques que les singletons. La monochorionicité et la discordance de croissance sont des facteurs de risque bien identifiés. La surveillance attentive des grossesses gémellaires et les progrès de la prise en charge péri- et néonatales ont permis une amélioration importante de leur devenir au fil des décennies.

RÉFÉRENCES

1. Teschler-Nicola M, Fernandes D, Händel M, Einwögerer T, Simon U, Neugebauer-Maresch C, et al. Ancient DNA reveals monozygotic newborn twins from the Upper Palaeolithic. *Commun Biol.* 2020 Dec 1;3(1).
2. McNamara HC, Kane SC, Craig JM, Short R V., Umstad MP. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb 1;214(2):172–91.
3. Souter VL, Parisi MA, Nyholt DR, Kapur RP, Henders AK, Opheim KE, et al. A case of true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning. *Hum Genet.* 2007

Apr;121(2):179–85.

4. Gabbett MT, Laporte J, Sekar R, Nandini A, McGrath P, Sapkota Y, et al. Molecular Support for Heterogonesis Resulting in Sesquizygotic Twinning. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28;380(9):842–9.
5. Leroy C, Van Leeuw V, Rigo V. Grossesses gémellaires. In: Leroy C, Moreau N, Van Leeuw V, editors. *Santé périnatale en Wallonie 2018*. Bruxelles: Centre d'Épidémiologie Périnatale (CEPiP); 2020. p. 67–77. Available from: https://www.cepip.be/pdf/rapport_CEPiP_Wal2018_2tma.pdf
6. Institut national de la statistique et des études économiques 2020. Data obtained via the Human Multiple Births Database. French Institute for Demographic Studies - INED (distributor). Extracted on Jan 21d, 2022 from: <https://www.twinbirths.org>.
7. Office fédéral de la statistique. Population, Naissances et décès, Naissances. 2020 [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/population/naissances-deces/naissances.html>
8. Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Hum Reprod*. 2021 May 17;36(6):1666–73.
9. Smits J, Monden C. Twinning across the developing world. *PLoS One*. 2011 Sep 28;6(9) : e25239.
10. Pison G, Monden C, Smits J. Twinning Rates in Developed Countries: Trends and Explanations. *Popul Dev Rev*. 2015;41(4):629–649.
11. Boomsma DI. The Genetics of Human DZ Twinning. *Twin Res Hum Genet*. 2020 Apr 1;23(2):74–6.
12. Hellenic Statistical Authority, 2017. Data obtained via the Human Multiple Births Database. French Institute for Demographic Studies - INED (distributor). Extracted Jan 21d, 2022 from: <https://www.twinbirths.org>.
13. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, et al. ART in

- Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021 Jun 29;2021(3): hoab026.
14. Bacelis J, Juodakis J, Adams Waldorf KM, Sengpiel V, Muglia LJ, Zhang G, et al. Uterine distention as a factor in birth timing: Retrospective nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2018;8(10) : e022929.
 15. Vasak B, Verhagen JJ, Koenen S V., Koster MPH, de Reu PAOM, Franx A, et al. Lower perinatal mortality in preterm born twins than in singletons: a nationwide study from The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb 1;216(2):161.e1-161.e9.
 16. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B, Arnaud C, Fresson J, Burguet A, et al. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Nov;98(6) :F480–F487.
 17. Rissanen ARS, Jernman RM, Gissler M, Nupponen IK, Nuutila ME. Perinatal outcomes in Finnish twins: A retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(2).
 18. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354 : i4353
 19. Rissanen A-RS, Gissler M, Nupponen IK, Nuutila ME, Jernman RM. Perinatal outcome of dichorionic and monochorionic-diamniotic Finnish twins: a historical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan 1;101(1):153–62.
 20. Tosello B, Garbi A, Blanc J, Lorthe E, Foix-L'Hélias L, D'Ercole C, et al. The impact of chorionicity on pregnancy outcome and neurodevelopment at 2 years old among twins born preterm: the EPIPAGE-2 cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021 Jan 1;128(2):281–91.
 21. Jahanfar S, Lim K. A systematic review of birth weight discordance and perinatal outcomes. *Fetal Matern Med Rev*. 2014 Nov 1;25(3–4):232–62.
 22. Robillard PY, Bonsante F, Croce-Spinelli M, Boumahni B, Gouyon JB, Boukerrou M, et al. The burden to be second twin: a population-based study of 2686 twins: (2124 dichorionic). Proposal of the concept of mobility. *J Matern Neonatal Med*. 2020 Sep

1;33(17):2950–4.

23. Glinianaia S V., Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: A register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1306–11.
24. Lewi L, Devlieger L, De Catte L, Deprest J. Assessment of Twin Gestation. In: Coady AM, Bower S, editors. *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities*. 3d ed. Churchill Livingstone; 2014. p. 182–210.
25. Jung YM, Lee SM, Oh S, Lyoo SH, Park C-W, Lee SD, et al. The concordance rate of non-chromosomal congenital malformations in twins based on zygosity: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2021 Apr;128(5):857–64.
26. Dawson AL, Tinker SC, Jamieson DJ, Hobbs CA, Berry RJ, Rasmussen SA, et al. Twinning and major birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *J Epidemiol Community Health.* 2016 Jun 20;70(11):1114–21
27. Garg P, Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Bajuk B, Vincent T, Lui K. Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twin and triplet infants in NSW and the ACT, Australia (1994-2005). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jan;95(1): F20-F24.
28. Shinwell ES, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Blickstein I. “Masculinizing” effect on respiratory morbidity in girls from unlike-sex preterm twins: A possible transchorionic paracrine effect. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3): e447-e453.
29. Babatunde OA, Adebamowo SN, Ajayi IO, Adebamowo CA. Neurodevelopmental Outcomes of Twins Compared With Singleton Children: A Systematic Review. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2018 Apr;21(2):136–45.
30. Perra O, Rankin J, Platt MJ, Sellier E, Arnaud C, De La Cruz J, et al. Decreasing cerebral palsy prevalence in multiple births in the modern era: A population cohort study of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Mar 1;106(2):125–30.