

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 126

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de Gynécologie-obstétrique

Par
Julie CHEVALLIER

Née le 11 janvier 1978 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2009

GROSSESSES MULTIPLES MONOZYGOTES APRES
FECONDATION IN VITRO ET TRANSFERT D'UN
BLASTOCYTE.
A PROPOS D'UNE SERIE DE 14 CAS.

Président du jury : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Dalila ALLAOUA-MIANNAY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE

Monsieur le Professeur Patrice LOPES

Madame le Docteur Claudine LEVAILLANT

Monsieur le Docteur Miguel JEAN

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	8
II.	GROSSESSES MULTIPLES MONOZYGOTES	10
1.	Rappel embryologique des grossesses gémellaires	10
a.	Les grossesses dizygotes (faux jumeaux)	10
b.	Les grossesses monozygotes (vrais jumeaux)	12
1)	Les grossesses monozygotes bichoriales biamniotiques	12
2)	Les grossesses monozygotes monochoriales biamniotiques	12
3)	Les grossesses monozygotes monochoriales monoamniotiques	13
c.	Les anastomoses vasculaires : spécificités des grossesses monochoriales bi- ou triamniotiques	15
d.	Complications spécifiques des grossesses monochoriales en dehors du STT	18
e.	Les grossesses triples monozygotes et la réduction embryonnaire	19
2.	Mécanisme de division	21
III.	LA STRATEGIE DE TRANSFERT : ETAT DES LIEUX	24
1.	L'évolution vers le transfert électif d'un embryon	24
2.	SET à J2-J3 versus J5-J6	25
a.	Transfert d'un blastocyste	25
b.	Transfert d'un embryon à un stade de clivage précoce	26
IV.	MATERIELS ET METHODES	29
V.	RESULTATS	31
1.	Incidence des grossesses multiples monozygotes	31
2.	Caractéristiques des 14 couples	32
3.	Caractéristiques des tentatives de fécondation in vitro	34
4.	Caractéristiques des 14 grossesses multiples monozygotes	35
a.	Complications maternelles	35

b.	Réduction embryonnaire	36
c.	Complications fœtales et ovulaires	36
5.	Données néonatales	38
a.	Terme de naissance	38
b.	Poids de naissance	39
c.	Evolution néonatale	40
6.	Résultats de l'enquête individuelle	42
a.	Antécédents familiaux de gémellité	42
b.	Les étapes de la fécondation in vitro	43
c.	L'annonce de la grossesse multiple	
d.	Déroulement de la grossesse et de l'accouchement	43
e.	Premières semaines avec les enfants	43
f.	Le soutien psychologique	44
VI.	DISCUSSION	45
1.	Identification de causes ou facteurs de risque à la division embryonnaire	45
a.	Première hypothèse : la culture prolongée ou le transfert au stade blastocyste	46
1)	Lien entre blastocyste et AMP : revue de la littérature	46
2)	Les milieux de culture	49
b.	Autres théories avancées dans la littérature	49
1)	Manipulation de la zone pellucide (ZP)	49
2)	L'âge maternel	52
3)	La stimulation ovarienne	52
c.	Pour une origine génétique de la division embryonnaire	53
2.	Pronostic de ces grossesses multiples monozygotes	56
a.	La morbidité maternelle	56
b.	Les complications fœtales	57
c.	La prématurité et les complications néonatales	58
d.	Les grossesses monochoriales triamniotiques, la réduction embryonnaire ou interruption sélective de grossesse	59
3.	L'aspect psychologique	61
a.	Le vécu des traitements	61
b.	La grossesse multiple : annonce et vécu	61

c.	L'hospitalisation des enfants et le retour à la maison	62
VII.	CONCLUSION	64
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
IX.	ANNEXES	74
1.	Annexe 1. Questionnaire adressé aux couples	74
2.	Annexe 2. Photos des premiers jours d'un embryon humain	75
3.	Annexe 3. Rappel : les degrés de parenté	79
4.	Annexe 4. Liste des abréviations	79

I. INTRODUCTION

Depuis ses débuts en 1978, la fécondation in vitro (FIV) s'est rapidement imposée comme une des techniques incontournables dans la prise en charge de l'infertilité. Même si la première naissance rapportée après FIV l'a été grâce au transfert d'un seul embryon [1], l'habitude fut prise par la suite de transférer les embryons par deux voire par trois. Cette attitude assure des meilleurs taux de grossesse, mais expose à un risque important de grossesses multiples. Or, le taux de ces grossesses multiples aurait augmenté d'environ 80 % en 35 ans [2].

En France, les chiffres issus des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont désormais publiés par l'Agence de Biomédecine. Les derniers disponibles, ceux de l'année 2007 [3], indiquent que si le taux de grossesse triples est faible (0,4 %), celui de naissance gémellaire reste élevé (19,1 % pour la FIV conventionnelle et 18,8 % pour l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)). En 2004 aux USA, sur 127 977 grossesses issues de l'AMP, on note 32 % de grossesse multiples [4].

Les grossesses multiples sont une préoccupation majeure en santé publique, du fait des risques de complications qu'elles génèrent, tant sur le plan maternel que fœtal. Or l'objectif de tout traitement de l'infertilité est la naissance d'un enfant en bonne santé. Depuis plusieurs années des efforts sont réalisés afin de diminuer le taux des grossesses multiples en AMP. En 1999, une étude rétrospective sur le transfert mono-embryonnaire imposé pour raisons médicales ne trouve pas de différence en terme de taux de grossesse cumulé (c'est-à-dire après transfert des embryons congelé) avec le transfert de deux embryons [5]. Peu à peu s'est imposé le concept de « single embryo transfer » (SET). En 2003 l'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recommande le transfert d'un embryon unique de qualité optimale : « l'elective single embryo transfer » (eSET) [6].

Ainsi, la culture prolongée d'embryon au stade de blastocyste a fait son apparition, afin de faciliter la sélection de l'embryon à transférer. D'autres avantages du transfert de blastocyste ont alors été démontrés : diminution du nombre d'embryons transférés, réduction de l'aneuploïdie, meilleurs taux de grossesses [7-8].

Malgré toutes ces précautions, la survenue d'une grossesse multiple monozygote reste imprévisible. Si le taux en conception naturelle avoisine les 0,4 % [9], on en retrouve de 2 à 8 fois plus parmi les grossesses issues d'AMP [10]. Différentes théories ont été avancées pour expliquer ce phénomène et la culture prolongée avec le transfert de blastocyste ont notamment été incriminés [11]. Or ces grossesses, et en particulier la plus fréquente, la monochoriale biamniotique, ont un pronostic obstétrical et néonatal beaucoup plus sombre qu'une simple grossesse gémellaire dizygote.

L'objet de cette thèse est la description de façon rétrospective d'une série de 14 cas de grossesses multiples monozygotes, douze gémellaires et deux triples, survenue après transfert d'un blastocyste. Ce phénomène inattendu et exceptionnel par son ampleur a surpris tant les couples concernés que l'équipe médicale. Dans ce travail, nous détaillerons le pronostic obstétrical et néonatal de ces grossesses et leurs répercussions psychologiques. Enfin, afin de prévenir la survenue d'une telle situation, nous tenterons de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de risque.

II. GROSSESSES MULTIPLES

MONOZYGOTES

1. Rappel embryologique des grossesses gémellaires

Les grossesses multiples représentent en France 2 % des naissances [12]. Leur classification repose sur la notion de dizygotisme et de monozygotisme. Il existe ainsi 2 types de grossesses gémellaires, selon qu'elles proviennent d'un seul œuf qui se divise secondairement (monozygote) ou de deux œufs différents (dizygote). Le diagnostic échographique de chorionicité réalisé lors de l'échographie du premier trimestre revêt une importance considérable.

a. Les grossesses dizygotes (faux jumeaux)

Elles représentent 75 % [13] des grossesses gémellaires et résultent de la fécondation de deux ovocytes par deux spermatozoïdes. Deux œufs distincts se développent ainsi simultanément au cours de la grossesse et chaque fœtus possède un capital génétique qui lui est propre. Les sexes peuvent être différents.

Chacun des deux œufs évolue pour son propre compte, avec formation de deux placentas et de deux amnios. Chaque zygote est entouré d'une poche possédant une double membrane (provenant de l'amnios et du chorion). Des restes de trophoblaste et de capsule déciduale peuvent s'interposer entre chaque poche, augmentant l'épaisseur de la membrane inter-ovulaire. Celle-ci est formée par l'accolement des deux poches, est donc constituée de quatre feuillets.

Le placenta de ces grossesses gémellaires sera donc toujours bichorial biamniotique. Si l'implantation des zygotés est proche, les deux chorions seront fusionnés ce qui est le cas une fois sur deux.

Le diagnostic est posé à l'échographie par la présence d'un signe dit du « lambda » (cf. figure n°1). Recherché entre 9 et 14 SA, il symbolise le triangle trophoblastique situé au niveau de la zone de réflexion de la cloison sur le placenta. Ce signe a une spécificité et une sensibilité proche de 100 % [14].



Figure 1 : Echographie précoce et signe du lambda.

b. Les grossesses monozygotes (vrais jumeaux)

Elles représentent 25 % des grossesses gémellaires et leur fréquence est quasi-constante : 3,5 pour 1 000 naissances [13].

Les vrais jumeaux ont pour origine un seul ovocyte fécondé par un seul spermatozoïde et proviennent de la division d'un même œuf. Les deux fœtus ont un patrimoine génétique identique, ils sont donc toujours de même sexe.

La division de l'œuf unique peut se faire à différents stades du développement. Plusieurs types de placentation se distinguent selon le délai qui sépare la fécondation de la division.

1) Les grossesses monozygotes bichoriales biamniotiques

Dans 30 % des cas [13], la division s'accomplit dans un délai inférieur ou égal à deux jours par rapport à la fécondation. L'embryon est encore au stade de 2 à 4 blastomères, et se sépare en deux masses cellulaires évoluant pour leur propre compte. Ces masses sont identiques et leur anatomie est celle des grossesses dizygotes c'est à dire bichoriale biamniotique (BCBA). Chaque jumeau se développe dans une cavité amniotique qui lui est propre. La membrane qui les sépare est composée de quatre feuillets deux amnios et deux chorions.

2) Les grossesses monozygotes monochoriales biamniotiques

Dans 70 % des cas, la division débute du troisième jour au septième jour après la fécondation (au stade de la morula ou blastocyste et avant la formation de l'amnios) [13]. Chaque jumeau se développe dans une cavité amniotique qui lui est propre et la membrane qui les sépare est composée de deux feuillets qui sont les deux amnios. Il y a une seule masse placentaire avec un seul chorion réalisant alors un placenta monochorial biamniotique (MCBA).

Le diagnostic échographique repose là sur le signe du T, symbolisant une fine cloison interamniotique s'insérant directement sur la plaque chorale. Ce raccordement en forme de T s'observe sur ce placenta de façon macroscopique (cf. figure n°2). Plus généralement, on remarquera l'absence de signe du lambda.



Figure 2 : Placenta de grossesse monochoriale biamniotique

3) Les grossesses monozygotes monochoriales monoamniotiques

Dans moins de 1 % des cas [13], la division de l'embryon survient à partir du 8^e jour de fécondation (au stade de développement embryonnaire où la cavité amniotique est déjà formée avec embryon à deux feuillets). Les deux jumeaux se développent ensemble dans une cavité amniotique unique. Il existe alors une seule masse placentaire, un seul amnios et un seul chorion. Il s'agit d'une grossesse monochoriale-monoamniotique (MCMA). Si la séparation survient avant le 12^{ème} jour de la fécondation, il se forme deux vésicules ombilicales et deux cordons. Si la séparation est survenue au 12^{ème} ou 13^{ème} jour par rapport à la fécondation, il se forme une seule vésicule ombilicale et un seul cordon bifurqué vers les deux jumeaux séparés.

Le succès de la division est conditionné par l'apparition de deux lignes primitives et la séparation complète de celles-ci, permettant ainsi la formation de deux jumeaux parfaitement détachés.

De façon rarissime (1 pour 90 000 grossesses [13]), cette séparation est incomplète, il y a fusion des deux lignes primitives plus ou moins étendue, aboutissant à des « monstres doubles » que l'on classe en siamois omphalopages (jonction thoracoabdominale), siamois

parapages (jumeaux conjoints à axe parallèle) et siamois crucipages (jumeaux conjoints à axe opposé). L'ultime présentation des jumeaux conjoints est le fœtus in fœtu, correspondant à l'inclusion d'un fœtus à l'intérieur d'un autre fœtus. Sa fréquence est inconnue. Le diagnostic est rarement porté in utero, mais plutôt après la naissance devant la découverte d'une masse abdominale.

Les principales formes de placentation sont résumées dans la Figure 3.

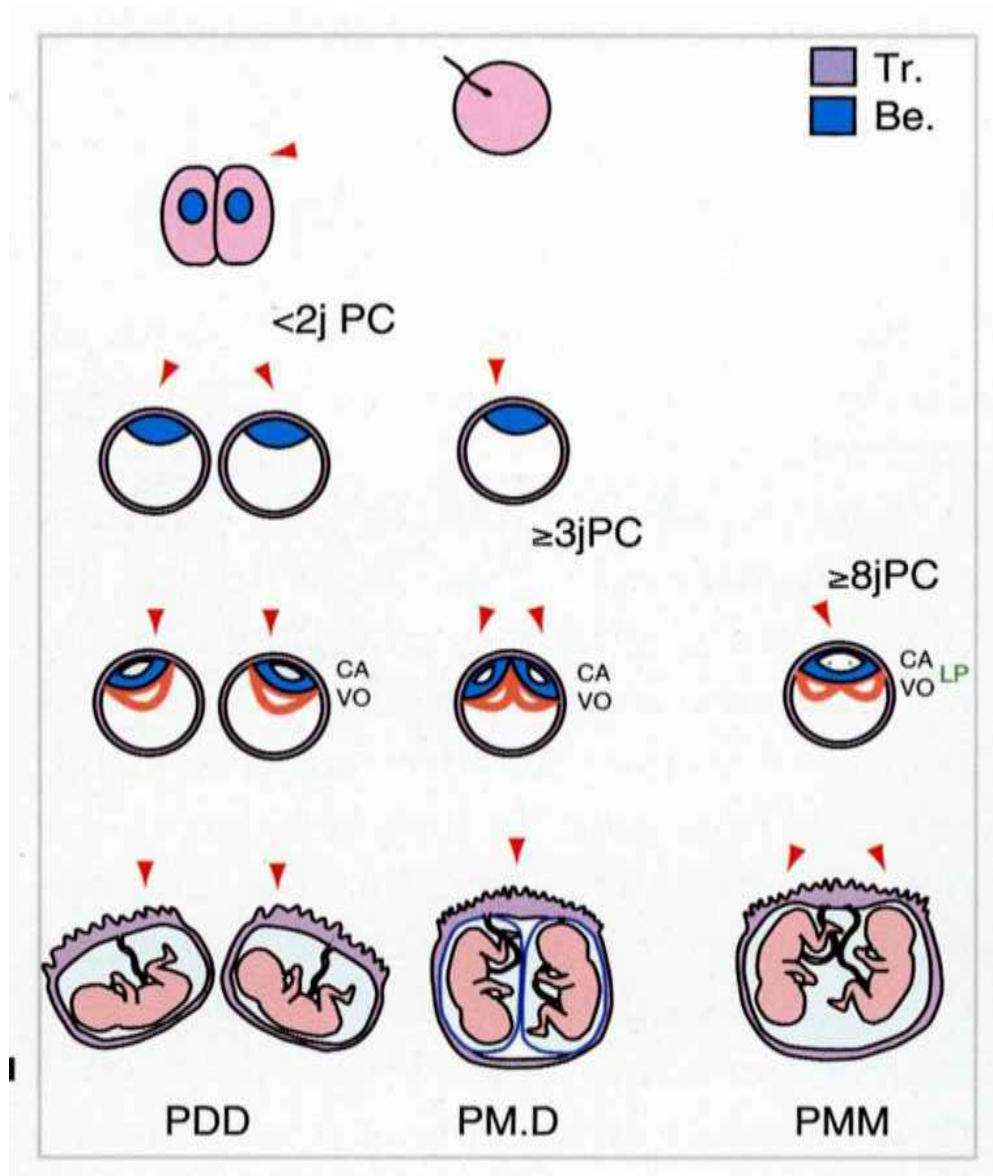


Figure 3 : Schéma de la placentation des grossesses monozygotes (D'après C. Nessman, 2000). Tr: trophoblaste, Be: bouton embryonnaire, CA: cavité amniotique, VO: vésicule ombilicale, PDD: placentas dichoriaux diamniotiques, PM.D: placenta monochorial diamniotique, PMM: placenta monochorial mono-amniotique.

c. Les anastomoses vasculaires : spécificités des grossesses monochoriales bi- ou triamniotiques

Les fœtus issus des grossesses multiples monochoriales sont exposés à certains risques spécifiques dus à la présence quasi constante d'anastomoses vasculaires (cf. tableau n°1).

Tableau 1 : fréquence des anastomoses vasculaires selon la placentation [15].

PLACENTATION	ZYGOCITE		ANASTOMOSES VASCULAIRES
	Monozygote	Dizygote	
Monochoriale biamniotique	100 %		~ 99 %
Bichoriale biamniotique fusionnée	30 %	70 %	~ 1 %
Bichoriale biamniotique séparée	30 %	70 %	~ 1 %

La conséquence principale de la présence de ces anastomoses est le syndrome transfuseur-transfusé (STT) qui se caractérise par la transfusion d'un jumeau (le receveur) par son co-jumeau (le donneur). Si elle varie selon les publications, et surtout selon les critères de définition, la fréquence du syndrome transfuseur-transfusé reste faible, entre 10 et 15 % des grossesses monochoriales [16-17].

La physiopathologie du STT est caractérisée par l'existence d'anastomoses artério-veineuses (AAV) profondes avec lit capillaire entre les deux vaisseaux entraînant une circulation dans le même sens sur deux vaisseaux de type différents. Au contraire, les anastomoses artério-artérielles (AAA) ont un effet de soupape car, à calibre égales le flux des AAA est supérieur à celui des AAV. On a montré qu'avec des AAA il existe 15 % de STT versus 61 % sans. Ainsi Taylor [18] distingue trois facteurs pronostiques majeurs du STT que sont le flux diastolique nul pour le donneur, le flux veineux anormal pour le receveur et l'absence d'AAA.

Notons que le syndrome transfuseur-transfusé n'est jamais observé en cas de grossesse monoamniotique, alors que la placentation identique comporte les mêmes anastomoses. La principale différence est l'absence de membrane interamniotique, ce qui permet à certains auteurs d'évoquer la différence de pression hydro-osmotique de part et d'autre de la cloison dans la genèse de la transfusion interfœtale [19].

Le pronostic du STT est conditionné par la surveillance échographique. Celle-ci doit débuter dès l'échographie de 12 SA, et se poursuivre au rythme d'une échographie tous les 15 jours à partir de 16 ou 18 SA, jusqu'à l'accouchement. Il existe des signes très précoces que sont la clarté nucale augmentée, les membranes plissées, un flux anormal dans le canal d'Arantius comme illustré figure n°6.

L'insertion du cordon ombilicale sera également un élément prédictif. En effet les insertions vélamenteuses ou marginales peuvent prédire la survenue d'un STT ou d'un retard de croissance [20].

Par la suite, les différents stades de Quintero [21] guident la surveillance :

- Stade I : discordance des volumes de liquides amniotiques (l'image échographique noté figure n°4 montre d'ailleurs un hydramnios important).
- Stade II : non visualisation de la vessie chez le donneur.
- Stade III : flux diastolique nul dans l'artère ombilicale du donneur ou anomalie du Doppler veineux du receveur.
- Stade IV : anasarque chez le receveur (sur l'image échographique noté figure n°5 on observe une ascite fœtale qui est une des composantes de l'anasarque).
- Stade V : mort in utero d'un ou des deux jumeaux.

Des stades intermédiaires existent, et outre la quantité de liquide, la taille de la vessie et les Doppler, il faut rechercher lors de chaque échographie une augmentation de la taille du foie, de l'index cardio-thoracique et l'apparition d'une insuffisance tricuspидienne. Une anémie sera également systématiquement recherchée grâce à la mesure de la vitesse systolique cérébrale au niveau de l'artère cérébrale moyenne (l'image échographique noté figure n°7 nous montre un index cardio-thoracique anormalement élevé).

La prise en charge du STT est conditionnée par l'âge gestationnel de survenue. Les formes précoces (avant 26 SA) peuvent relever, en fonction de la volonté du couple et de la tolérance fœtale, d'une coagulation laser sélective des anastomoses vasculaires placentaires, du fœticide sélectif d'un fœtus en stade préterminal ou d'une interruption médicale de grossesse. Les formes tardives (après 26 SA) seront traitées par amniodrainage associés à une maturation pulmonaire fœtale de manière à prolonger la grossesse jusqu'à un âge gestationnel d'extraction compatible avec le meilleur pronostic néonatal possible. Dans le cas où le traitement par laser est associé à une résolution de la maladie, il semble prudent de programmer l'accouchement vers 34 SA.



Figure 4: Hydramnios.



Figure 5 : Ascite foetale (STT stade IV).



Figure 6 : Doppler du canal d'Arantius pathologique avec onde A négative.



Figure 7 : Surveillance de l'index cardio-thoracique qui reste ici inférieur à 0,5.

d. Complications spécifiques des grossesses monochoriales en dehors du STT

Outre le STT, il existe une complication spécifique des grossesses monochoriales due à un déséquilibre des flux sanguins à travers des anastomoses placentaires appelé « Fœtus acardiaque ». Sa fréquence est estimée à 1/35 000 naissances. Son évolution est constamment létale pour le fœtus atteint. Celui-ci est défini par une masse hydropique, sans pôle céphalique, et ses différents organes sont des ébauches rudimentaires. Sur le plan physiopathologique, on évoque un mécanisme hypoxique- ischémique provoqué par la séquence TRAP (Twin Reverse Arterial Perfusion).

En excluant les désordres liés à la placentation, les grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques ont un risque de complications périnatales plus important que les grossesses gémellaires bichoriales. Une étude comparative française parue en 2005 s'est attachée à le démontrer [22]. Incluant 503 grossesses gémellaires, Leduc retrouvait un taux significativement plus important de prématurité, de poids de naissance inférieur au 10^e percentile, de discordance de poids de naissance entre les jumeaux supérieure ou égale à 25 %, d'admission en soins intensifs de néonatalogie et d'hémorragie intra-ventriculaire grade 3 et 4.

La plus grande étude de cohorte disponible a été publiée en 2008 par des hollandais [23] sur un total de 1407 grossesses. Les jumeaux à placentation monochoriale biamniotique étaient plus à risque de mort fœtal in utero (même à terme), d'entérocolite nécrosante et de pathologies neurologiques (cf. tableau n°2).

Tableau 2 : Association entre chorionicité et événements périnataux après exclusion des mort-nés. (*ajustés à l'âge gestationnel, poids de naissance et âge maternel) d'après Hack, BJOG, 2007 [23].

	Jumeaux MCBA (n = 366)	Jumeaux BCBA (n=2180)	<i>p</i>	Odds ratio *
Terme de naissance en SA (médiane)	35+4	36+5	< 0.001	
Poids de naissance (en gramme)	2151 ±705	2309 ±739	< 0.001	
Admission en néonatalogie	105 (28.7 %)	414 (19 %)	< 0.001	1.78
Morbidité pendant le séjour	167 (45.6 %)	774 (35.5 %)	< 0.001	1.31

e. Les grossesses triples monochoriales et la réduction embryonnaire.

On estime que les grossesses triples monochoriales ont une incidence spontanée de 0,004 % [24] : il s'agit donc d'un événement rarissime ! S'il est reconnu que les grossesses triples sont à risque de complications fœto-maternelles, la monochorionicité est un facteur aggravant [25].

Pour les grossesses monochoriales, les interruptions sélectives sont plus dangereuses que dans les grossesses bichoriales du fait des anastomoses vasculaires placentaires : le décès d'un jumeau risque d'être délétère pour le ou les fœtus survivants : l'injection d'un produit toxique sans risque dans les grossesses bichoriales peut entraîner la mort du ou des fœtus survivants dans grossesses monochoriales. Les techniques actuellement utilisés sont la coagulation du cordon à la pince bipolaire et au laser, la radiofréquence et la ligature endoscopique. La section du cordon par bistouri à ultrasons a également été décrite. Selon une revue de la littérature publiée récemment [26], il n'existe pas de méthode optimale. Nos patientes ont été prises en charge par le service du Pr Ville qui utilise la coagulation bipolaire échoguidée du cordon ombilical.

Reste à discuter les risques et bénéfices de la réduction embryonnaire, discussion souvent limitée par des études réalisées sur des grossesses multiples sans composantes monochoriales. En effet, la faible incidence des grossesses triples monochoriales triamniotiques ne permet d'obtenir des séries de taille suffisante.

Si nul ne conteste que pour les grossesses de rang supérieur à trois les bénéfices attendus de la réduction l'emportent sur les risques encourus (les taux de survie sont, après réduction, de 88,7 % pour les quadruplés et de 75 % pour les quintuplés, contre respectivement 78 et 40 % sans réduction [27]), le bénéfice n'est pas aussi clair pour les grossesses triples comme l'a montré Souter [28] dans une revue de la littérature. En effet, si les résultats en termes de prématurité, d'hypotrophie fœtale et de tolérance maternelle sont améliorés après réduction embryonnaire d'une grossesse triple, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la morbidité et la mortalité périnatales en comparaison avec des grossesses triples non réduites [29].

Néanmoins, il semble qu'un consensus se crée [27] pour proposer une réduction embryonnaire en cas de grossesse triple associée à un critère évolutif péjoratif (utérus cicatriciel, béance cervicale, malformation utérine, antécédent de menace d'accouchement prématuré...). En revanche, aucune attitude n'est clairement établie en cas de grossesse triple survenant sans facteur de risque, et les décisions dépendent alors de chaque équipe. En France, les données 2006 de l'agence de biomédecine font apparaître que les réductions embryonnaires concernent plus de la moitié des grossesses triples ou plus.

Enfin, l'impact psychologique sur les couples ne doit pas être négligé. La décision d'interruption sélective de grossesse est souvent éthiquement difficile. Le traumatisme psychique ressenti par le couple peut être important et implique un accompagnement. Une telle décision doit être préparée, expliquée au sein d'entretiens préliminaires prolongés suivis d'un délai de réflexion. Cette prise en charge est poursuivie après réalisation du geste et nécessite souvent un soutien psychologique prolongé [27-30].



Figure 8 : grossesse triple (cas n°10) à 12 SA.

2. Mécanisme de division

Les mécanismes ou facteurs de risque impliqués dans le développement précoce de l'embryon et conduisant à la formation de grossesse multiple monozygote (GMM) restent actuellement mal connues. Le manque de modèle animal limite la compréhension de ce phénomène. En effet la monozygotie est rarissime chez les animaux.

Le tatou à neuf bandes est le seul animal qui produit systématiquement des quadruplés issus de la division d'un seul ovocyte fertilisé [31]. Cet événement serait le résultat d'une implantation retardée par rapport à la fécondation. L'embryon se développe ainsi jusqu'à l'éclosion du blastocyste puis suit une période d'arrêt du développement de plusieurs mois. Passée cette période la croissance reprend, le disque embryonnaire subit deux divisions et l'implantation a lieu [32-33].

L'hypothèse selon laquelle la division embryonnaire serait le résultat de l'implantation retardée n'est pas concordante avec l'absence de GMM dans les autres espèces qui subissent la diapause embryonnaire. Cependant, il pourrait exister des mécanismes communs entre l'homme et le tatou. L'observation d'une division partielle du disque embryonnaire à J15 chez un singe rhésus corrobore la possibilité de certaines GMM chez l'humain découlant d'une scission tardive comme chez le tatou [34].

Des GMM ont été induites chez différentes espèces par différents mécanismes. Au début du 20^e siècle, des expériences ont montré chez le poisson qu'un ralentissement du développement embryonnaire précoce obtenu soit par un abaissement de la température d'incubation soit par une réduction du taux d'oxygène conduisait à une hausse du taux de GMM [35]. Par ailleurs, on a démontré qu'une culture embryonnaire en hypoxie chez la souris et une fécondation retardée chez le lapin induisait des GMM [36]. Dans ces cas précis, la gémellité serait induite par une perturbation de la communication entre les blastomères à différents stades de développement (figure n° 9 ; 1A-1, B-1 et C-1).

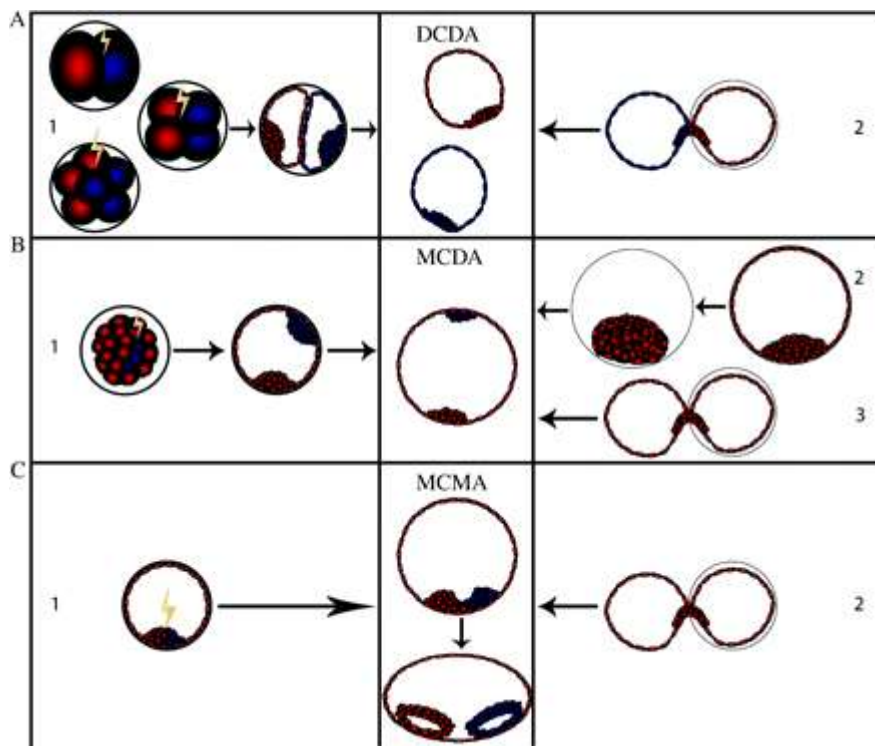


Figure 9 : Mécanismes potentiels de la survenue de grossesses gémellaires monozygotes après AMP. (Aston, 2008) ^[37]

Avec l'amélioration des technologies de microscopie et de micromanipulation, l'induction mécanique de GMM par la bissection d'embryon pré-implantatoire -en général des morulas et des blastocystes- s'est révélée efficace chez un grand nombre d'espèces mammifères incluant bovins [38], souris, moutons, cochons et singe rhésus.

En l'absence de micromanipulation, il a été démontré que la culture in vitro d'embryons de souris pouvait induire des GMM chez 1 % de ces embryons [39]. Notons que les GMM sont un phénomène rare voir inexistant chez la souris. A partir de là, est apparu la théorie d'un double bouton embryonnaire apparaissant au moment d'une éclosion anormale du blastocyste.

Deux cas issus de la FIV humaine attestent d'un double bouton embryonnaire dans la formation des GMM. Un fait clinique rapporte le transfert de deux embryons blastocyste J5 dont un avec un double bouton embryonnaire, ayant mené à une grossesse triple [40]. De façon inattendue, la GMM était une bichoriale biamniotique indiquant que le trophoectoderme était probablement clivé dans l'embryon. Dans un autre laboratoire de FIV, la photographie

par intervalle (time-lapse photography) du développement d'embryons humains a montré la formation de deux boutons embryonnaires distincts sur 2 des 26 embryons analysés.

L'hypothèse fournie était celle de l'implantation et de la prolifération ectopique de cellules du bouton embryonnaire sur le mur opposé du trophoblaste après collapsus du blastocyste et ré-expansion (figure n°9 ; 1 B-2 ; [41]).

Il a aussi été proposé un rôle de la ZP sur la formation des GMM, par cassure mécanique ou perturbation de l'éclosion du blastocyste [42] (figure 9 : A-2, B-3, C-2). Des facteurs comme l'épaississement ou le durcissement de la ZP ont été rapporté comme contribuant à la formation des GMM [42-43]. Si la ZP peut être impliquée dans certains cas de GMM, ce n'est certainement pas le seul mécanisme impliqué. D'ailleurs, on a observé des GMM après transfert de blastocyste sans ZP [44].

Au final, la monozygotie est un phénomène complexe, certainement due à l'interaction de plusieurs facteurs.

III. LA STRATEGIE DE TRANSFERT : ETAT DES LIEUX

1. L'évolution vers le transfert électif d'un embryon

L'objectif de l'Assistance médicale à la procréation est d'aider des couples dans leur désir d'enfant avec comme but ultime un enfant à la maison en bonne santé. Selon les séries, jusqu'à 40 % des grossesses gémellaires serait imputable à la FIV [45] ! La diminution des grossesses multiples se doit être un objectif pour les praticiens. Cette prise de conscience a fait évoluer les pratiques vers le transfert électif d'un embryon : en 2003 l'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recommande le transfert d'un embryon unique de qualité optimale, l'*elective single embryo transfer* (eSET) [5].

Thurin dans un article princeps de 2004 [46] a montré que le transfert d'un embryon suivi si besoin du transfert d'un embryon congelé ne diminuait pas significativement le taux de naissances vivantes par rapport au transfert de deux embryons frais (38,8 % vs 42,9 %). Par contre, le taux de naissances multiples passait de 33,1 à 0,8 % ! C'est dans cet objectif précis que certains pays comme la Belgique ou la Suède imposent depuis plusieurs années un transfert mono-embryonnaire pour une première tentative chez les patientes de moins de 35 ans.

En France, cette pratique n'est pas généralisée, et est même controversée. Les auteurs francophones estiment que la systématisation du transfert mono-embryonnaire n'est pas applicable en France et préfèrent conserver le libre choix de chaque équipe du nombre d'embryons à transférer [47-48]. Pourtant, le nombre moyen d'embryon par transfert tend à diminuer, passant de 2.7 en 1991 à 2.2 en 2002 puis à 2 en 2006 et enfin à 1.9 en 2007 (avec quand même 14.6 % de transfert d'au moins trois embryons). Notons qu'en France, la Sécurité Sociale limite la prise en charge à quatre tentatives et que les chances de succès sont à ce jour plus élevées avec le transfert de deux embryons.

Voici dans le tableau n° 3 les résultats les plus récents publiés par l'agence de biomédecine dans son bilan des activités de procréation et génétiques humaines en France en 2007 [3].

Tableau 3 : FIV± ICSI intraconjugale en France en 2007 : nombre d’embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements.

Embryons transférés	Transferts	% Transferts	Réduction embryonnaire	Accouchement	% acc. /transfert	Acc. Gém	Acc. triple	% acc. Multiple/acc
1	9810	23.3 %	0	1713	17.5 %	26	1	1.6 %
2	26 271	62.3 %	23	6919	26.3 %	1591	18	23.3 %
3	5576	13.2 %	17	1048	18.8 %	218	18	22.5 %
≥ 4	523	1.2 %	1	89	17 %	14	4	20.2 %
Total	42 180		41	9769		1849	47	19.4 %

1. SET à J2-J3 versus J5-J6.

Dans la politique actuelle de l’eSET, une question reste ouverte : faut-il transférer un embryon J2/J3 ou faut-il attendre quelques jours et transférer un blastocyste ?

a. Transfert d’un blastocyste

Certaines équipes, notamment en France, soutiennent la culture prolongée de l’embryon et le transfert de l’embryon au stade blastocyste. En effet, la culture prolongée permet une sélection de l’embryon au plus fort potentiel de développement, comme l’ont démontré plusieurs grandes séries qu’elles soient rétrospectives [49] ou prospectives [6].

Les défenseurs de cette pratique mettent en avant plusieurs avantages. Tout d’abord, la culture prolongée permet la sélection embryonnaire. En effet, l’activation génomique ayant eu lieu aux alentours de J3, le potentiel de développement de l’embryon est mieux apprécié. Ensuite, ce transfert est qualifié de plus « physiologique » : lors d’un transfert plus précoce, les embryons sont encore physiologiquement dans les trompes. Enfin, en augmentant le délai par rapport à la ponction, on réduirait théoriquement les contractions utérines.

Les limites de la culture prolongée sont d’abord le risque de ne pouvoir transférer aucun embryon à l’issue de la tentative faute d’avoir obtenu au moins un embryon. Ainsi selon notre expérience, environ un tiers des embryons n’atteindrait pas le stade blastocyste. L’âge de la femme interviendrait dans le développement embryonnaire : certaines équipes rapportent un taux d’obtention de blastocyste réduit avec l’augmentation de l’âge féminin [50, 51]. Ensuite,

les difficultés de congélation et de décongélation du blastocyste constituent un obstacle important. Il semblerait cependant que les progrès de la vitrification pourraient dans les années à venir améliorer la conservation de ces embryons [52]. Cette technique vise à éviter de passer par une phase de cristallisation génératrice de dommages cellulaires. Bien qu'elle soit utilisée dans de nombreux pays, l'utilisation de la vitrification est pour le moment interdite en France, en application du principe de précaution.

Dans notre centre, nous avons voulu aller vers la réduction du nombre d'embryon transféré en développant les transferts de blastocyste. La culture prolongée a ainsi été introduite en 2004. Dans un premier temps, les indications de transfert mono-embryonnaire au stade blastocyste se limitaient aux patientes présentant une contre-indication à la grossesse gémellaire. Peu à peu et surtout à partir de 2006, les indications se sont étendues. Le transfert de blastocyste était alors proposé aux patientes « de bon pronostic », c'est-à-dire jeunes, avec une bonne réponse à la stimulation ovarienne et une bonne cohorte d'embryons obtenue. Pour nos 14 patientes, la question du transfert d'un embryon unique avait été évoquée et expliquée au préalable. L'intérêt d'éviter les grossesses multiples était clairement exposé et le couple donnait son accord.

b. Transfert d'un embryon à un stade de clivage précoce

D'autres équipes plutôt nord européenne, belge et surtout scandinave, prônent la sélection d'un « top-embryon ». Ils le définissent comme un embryon à 4 ou 5 cellules à J2, ou 7 cellules ou plus à J3, caractérisé par l'absence de blastomères multinucléés et la présence de moins de 20 % d'exsudats anucléés [53]. Cette deuxième attitude semble montrer de meilleurs résultats en termes de grossesses cumulées, c'est-à-dire en prenant en compte le résultat des transferts des embryons congelés. Les études montrent une réduction drastique du taux de grossesses gémellaires [54].

L'étude de Karlström et Bergh [55] résume la pratique du transfert électif d'un embryon en Suède dont l'objectif tend à amener le taux de grossesse gémellaire à un seuil proche de celui observé lors de la conception naturelle. En effet, les auteurs montrent que le taux de grossesse multiple diminue progressivement au fur et à mesure que la proportion des couples concernés par l'eSET augmente, avec parallèlement une stabilité du taux de naissances vivantes. En 2004, le transfert électif d'un embryon chez près de 70 % des couples conduit à un seuil de grossesse gémellaire inférieur à 5%. Sur les deux figures à suivre, on observe que le taux de

naissance par transfert augmente de façon continue aux USA, tandis qu'il stagne à environ 25 % en Suède. On visualise dans la figure 10 que les deux pays ont amélioré leur taux de naissances par embryon transféré avec un avantage pour la Suède, alors que dans ce dernier pays le nombre d'embryon transféré a diminué de plus de la moitié.

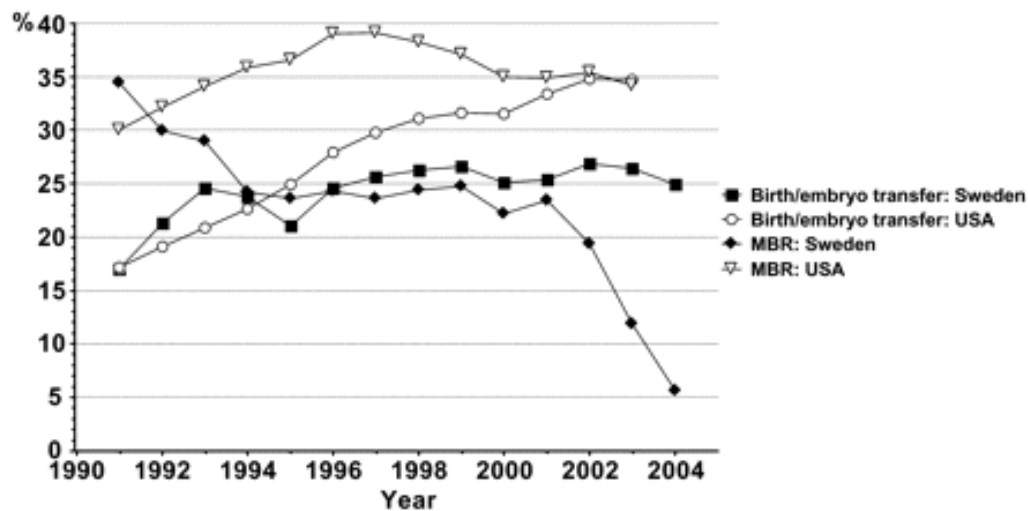


Figure 10 : naissance par embryon transféré (%) et taux de grossesse multiple en Suède et aux USA (Karlström, Hum Reprod, 2007).

MBR = multiple birth rate

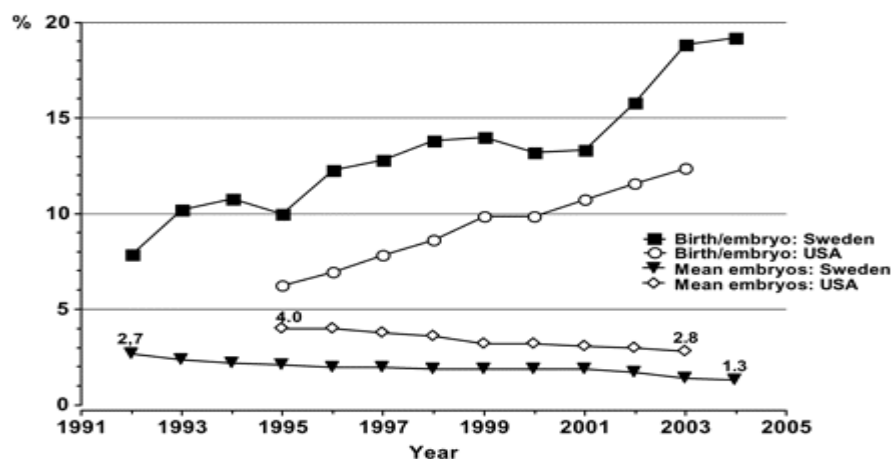


Figure 11 : naissance par embryon transféré et nombre moyen d'embryon par transfert en Suède et aux USA (Karlström, Hum Reprod, 2007)

Kjellberg [56] a lui comparé le SET avec le transfert de deux embryons, non seulement en terme de naissance de singletons et naissances multiples, mais également en terme de conséquences économiques et de qualité de vie des parents 6 mois après la naissance. Il retrouve certes moins de naissances vivantes dans le groupe SET que dans le groupe « transfert de deux embryons », mais une réduction de la prématurité et des complications materno-fœtales. Il met surtout en avant une réduction drastique des coûts globaux dans le groupe SET en incluant dans ce coût global la prise en charge médical mais également le manque de productivité imputable au congé maternité.

En résumé, qu'il s'agisse du stade de développement ou du nombre d'embryon à transférer, le choix de la stratégie adoptée est complexe. Il dépend de la politique sociale du pays concerné et du mode de remboursement des tentatives, ainsi que des capacités de congélation des différents pays. Il s'agit donc d'un enjeu économique, social et politique. Notons que dans beaucoup de pays dans le monde, les pratiques sont loin du transfert sélectif d'un embryon. Ainsi, pour lutter contre les grossesses multiples tout en optimisant les chances de succès par tentative, certaines équipes transfèreraient un nombre élevé d'embryons (le plus souvent tous les embryons obtenus) et auraient recours en cas de grossesse multiple à la réduction embryonnaire. Ces pratiques sont favorisées par le mode de financement des tentatives, souvent entièrement à la charge des couples. Cette attitude n'est éthiquement pas admise en Europe et particulièrement en France.

IV. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive portant sur la survenue de grossesses multiples monozygotes (GMM) après fécondation in vitro entre le 27 mars 2006 et le 15 septembre 2008 (dates des ponctions). Toutes les procédures étaient réalisées dans le service de Biologie et Médecine de la Reproduction au sein du pôle Mère-Enfant du CHU de Nantes. La recherche des cas de GMM a été réalisée grâce au logiciel Filemaker®.

Notre travail comprend deux parties. Nous avons dans un premier temps mesuré l'incidence des GMM pour toutes les grossesses obtenues après une FIV dans cette période. La population étudiée comprenait alors des couples infertiles pour lesquels l'indication de FIV avait été posée au préalable devant des infertilités d'origine féminine, masculine ou mixte. Nous avons inclus de façon indifférenciée les grossesses obtenues après ICSI.

Une analyse statistique descriptive a été conduite pour toutes les variables. Les comparaisons de pourcentage ont nécessité un test de Fisher ou de chi-deux en fonction des effectifs.

Puis, nous nous sommes plus particulièrement penchés sur la série des 14 GMM obtenues après transfert d'un embryon au stade blastocyste. Nous avons considéré les caractéristiques des couples concernés et de la tentative de FIV ainsi que le pronostic obstétrical et néonatal de ces grossesses.

Les 14 couples concernés avaient tous reçu une information sur l'intérêt du transfert mono-embryonnaire au stade blastocyste et donnaient leur consentement. Si le but recherché était de diminuer de façon globale le taux des grossesses gémellaires, il existait quelques situations particulières. Ainsi, une des femmes était porteuse d'une malformation utérine (utérus unicorne). A côté de cela, trois autres couples ne souhaitaient pas avoir de jumeaux pour des raisons personnelles.

Pour la plupart, les patientes ont bénéficié d'une stimulation ovarienne selon un protocole agoniste long avec une première phase de désensibilisation par un agoniste de la GnRH (Décapeptyl®). Trois patientes ont eu un protocole antagoniste avec un blocage en cours de stimulation par Cétrotide®. La stimulation ovarienne a été induite par de la FSH recombinante, Gonal-F® ou Puregon®. Le déclenchement de l'ovulation était effectué par injection d'hCG

recombinante (Ovitrelle®) dès l'obtention des critères de déclenchement. La ponction ovarienne était réalisée 36 heures après le déclenchement par ponction transvaginale échoguidée.

Au laboratoire, les embryons étaient placés dans des étuves à 37°C, dans une atmosphère composée de 5 % de dioxyde de carbone et de 6% d'oxygène. Les milieux de culture utilisés sont dits séquentiels car deux milieux de culture différents sont utilisés consécutivement. Le premier milieu appelé G1 plus® (Société Vitrolife, Göteborg - Suède) est utilisé de J0 à J3 en ICSI et de J1 à J3 en FIV. Pour la FIV, la fécondation se fait dans le G-IVF® de J0 à J1. L'embryon est ensuite placé dans le deuxième milieu G2 plus® de J3 à J5 voire J6. Durant ces procédures, chaque embryon se trouvait placé dans une microgoutte de 30 µL et ils étaient observés à J1, J3, J5 et éventuellement à J6.

La phase lutéale a été soutenue par l'administration de 400 mg de progestérone par voie vaginale (Utrogestan®) à partir du jour de la ponction et ce pendant 14 jours.

Le diagnostic de grossesse était réalisé par dosage plasmatique de β hCG. Les patientes bénéficiaient d'une échographie précoce à 7-8 SA au cours de laquelle le diagnostic de grossesse clinique était posé et son caractère multiple découvert. Précisons qu'une grossesse clinique se définit par la visualisation de l'activité cardiaque. Le diagnostic de chorionicité était ensuite affiné lors de l'échographie de 12 SA. Pour 7 patientes, la chorionicité a été confirmée par un examen anatomopathologique du placenta.

Notons que dans les cas de réductions embryonnaires et de traitement de syndrome transfuseur-transfusé, les patientes étaient adressées à l'équipe du Pr Ville dans le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Necker (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) afin qu'elles bénéficient de la technique de photocoagulation laser par fœtoscopie.

Enfin, nous avons contacté les 14 couples afin d'obtenir des informations sur leur antécédents familiaux de gémellité. Nous les avons aussi interrogés sur leur vécu de ce parcours. Pour cela, nous avons utilisé la voie du courrier traditionnel en leur adressant un questionnaire à retourner en y joignant une enveloppe timbrée. L'alternative d'un entretien téléphonique leur était proposée. Trois patientes préféraient un entretien téléphonique, les autres ont répondu uniquement par courrier. (Questionnaire en annexe)

V. RESULTATS

1. Incidence des grossesses multiples monozygotes

Sur cette période de ponctions comprise entre le 27 mars 2006 et le 15 septembre 2008, on dénombre 2463 ponctions et 940 transferts d'un blastocyste. Sur ces transferts, on compte 378 β hCG positif (40,2 %), 281 grossesses cliniques (29,9 %) et 232 naissances soit 24,7 % d'accouchement par transfert. Nos 14 grossesses multiples monozygotes ont représenté 6 % des naissances après transfert mono-embryonnaire au stade blastocyste.

Le tableau n°4 illustre les résultats obtenus selon le type de transfert.

Tableau 4

Type de T	Nbre de T	β hCG positif (% par T)	Grossesse clinique (% par T)	N. vivantes (% par T)	N. multiples (% par NV)
1E J5/6	940	378 (40.2 %)	281(29.9 %)	232 (24.7 %)	14 (6 %)
1E J2/3	73	11 (15.1 %)	8 (11 %)	7 (9.6 %)	0
2E J2/3	514	206 (40.1 %)	166 (32.3 %)	142 (27.6 %)	42 (29.6 %)
3E J2/3	17	4 (23.5 %)	4 (23.5 %)	4 (23.5 %)	1 (25 %)
<i>Total</i>	1544	599 (38.8 %)	459 (29.7 %)	385 (24.9 %)	57 (14.8 %)

T : transfert, E : embryon, N : naissance, NV : naissance vivante

Les naissances de multiples pour les transferts à J3 sont uniquement des jumeaux. Parmi ces grossesses, on dénombre un cas de grossesse multiple monozygote. Il s'agissait d'une grossesse quadruple obtenue après le transfert de deux embryons et composés de deux grossesses jumeaux monochoriales biamniotiques (MCBA). Cette grossesse a été réduite à une grossesse MCBA à 12 SA et s'est compliquée d'un STT sévère nécessitant un traitement laser à 18 SA. Deux filles de 1205 g et 1520 g sont nées à 34 SA et ont été hospitalisées durant 43 jours.

Au total, on retrouve un taux de GMM de 3.9 %, tous transferts confondus.

Notons que les transferts d'un seul embryon J2/3 correspondent le plus souvent à des cas où un seul embryon était obtenu. Dans le tableau n°5, apparaissent donc les transferts de deux embryons J3 mis en parallèle avec les transferts d'un blastocyste.

Tableau 5

	T 1 J5/6	IC 95 %	T 2 J2/3	IC 95 %	p-valeurs
Tx de N vivantes par T	24,7 %	21,9-27,5	27,6 %	23,7-31,5	0,24*
Tx de N multiples « indifférenciées » par NV	6 %	3-9	29,6 %	22,1-37,1	<0,001**
Tx de GMM par NV	6 %	3-9	0,7 %	0-2,1	0,012**

*Test du chi-deux, **Test de Fisher Tx : taux, N : naissance, NV : naissance vivante, IC : intervalle de confiance. Les naissances multiples dites « indifférenciées » correspondent aux monozygotes ajoutés aux dizygotes.

2. Caractéristiques des 14 couples

L'âge moyen des patientes est de 31.9 ans (± 2.7), celui des hommes est de 34.2 ans (± 5.4).

Le taux moyen de FSH à J3 (bilan hormonal en dehors de la stimulation) est de 6.7 UI/l (± 1.6).

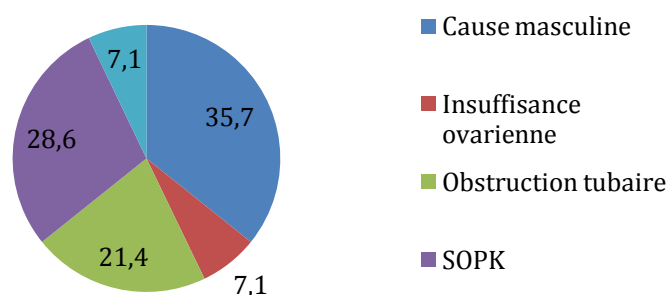
La durée d'infertilité moyenne est de 2.6 ans (± 0.7).

Les causes d'infertilité sont réparties comme figuré dans le graphique n°1.

La moyenne du rang de la tentative est de 1,8 (± 0.7). La répartition est représentée sur le graphique n°2.

Le tableau n°6 reprend cas par cas les caractéristiques de nos 14 couples.

Graphique 1 : répartition des causes de l'infertilité en %age



Graphique n 2 : rang de tentative

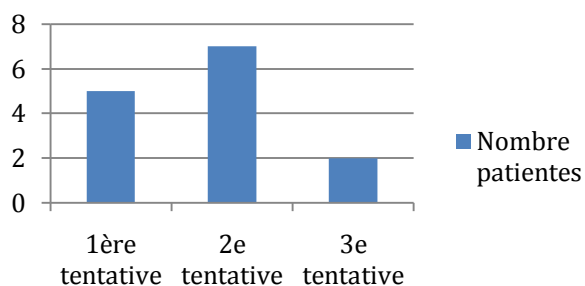


Tableau 6: Caractéristiques des couples

Cas n°	Age Madame	Age Monsieur	FSH J3 (UI/l)	Etiologie infertilité	Durée d'infertilité (années)	Tentative n°	Traitement
1	31	31	8.1	Dystrophie ovarienne	2	1	FIV
2	27	28	6.2	OT	2	2	FIV
3	30	30	6.3	SOPK	2	2	FIV
4	33	35	4.7	AS	2	2	ICSI
5	32	36	9.2	AS + IO	3.5	2	ICSI
6	31	45	5.6	OT	3	1	FIV
7	33	30	5.6	SOPK	3	1	FIV
8	37	38	5.7	IO	3	1	FIV
9	29	30	8.7	OT	2.5	1	FIV
10	36	44	6	AS	2	3	FIV
11	30	30	6.3	AS	3	3	ICSI
12	31	36	5.3	SOPK	2	2	FIV
13	35	36	9.6	AS	4	2	ICSI
14	31	30	6	AS	?	2	ICSI

OT : obstruction tubaire, AS : anomalie du sperme, SOPK : syndrome des ovaires polykystiques, IO : insuffisance ovarienne

3. Caractéristiques des tentatives de fécondation in vitro

Les patientes ont été principalement stimulées par un protocole agoniste long (10/14 soit 71.4 %). En moyenne 1729 ($\pm$ 645) UI/l de FSH recombinante ont été nécessaires. Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement variait de 1023 à 5427 pg/ml pour une moyenne de 3088 ($\pm$ 1437).

Nous relevons 5 ICSI pour 9 FIV classique (35,7 % d'ICSI).

Nous retrouvons une moyenne de 6.9 ($\pm$ 2.6) embryons pour une moyenne de 11.7 ($\pm$ 4.7) ovocytes prélevés. Dans seulement deux cas (14.3%), un embryon surnuméraire a été congelé.

Les tableaux 7 et 8 détaillent les caractéristiques de la tentative pour nos 11 patientes.

Tableau 7 : caractéristiques de la tentative.

Cas n°	Protocole	Nombre UI r FSH	Taux E2 J HCG (pg/ml)	J HCG	Tentative n°	Traitement
1	MF	875	1630	11	1	FIV
2	L ½	1925	1827	12	2	FIV
3	L ½	675	3998	10	2	FIV
4	L ½	1350	4920	11	2	ICSI
5	CA	2700	2508	10	2	ICSI
6	L ½	1500	1992	11	1	FIV
7	L ½	1500	3264	11	1	FIV
8	CA	2700	3742	10	1	FIV
9	L ½	2200	1411	12	1	FIV
10	L ½	2075	3153	12	3	FIV
11	L ½	1375	3157	12	3	ICSI
12	L ½	1000	5182	12	2	FIV
13	L ½	2225	5427	13	2	ICSI
14	CA	2112	1023	11	2	ICSI

MF : mild fauser, L ½ : long demi dose, CA : court antagoniste. Taux d'œstradiol exprimé en pg/ml. J HCG : nombre de jour de stimulation avant déclenchement.

Tableau 8: Caractéristiques de la tentative

Cas n°	Nombre ovocyte	Nombre embryon	Nombre embryon congelé	J transfert
1	6	5	0	5
2	10	7	0	5
3	18	6	0	5
4	13	7	0	6
5	11	9	0	5
6	10	7	0	5
7	18	12	0	6
8	4	3	0	5
9	7	4	0	5
10	9	9	1	5
11	19	6	0	5
12	9	8	1	5
13	15	3	0	5
14	15	10	0	5

4. Caractéristiques des 14 grossesses multiples monozygotes

Nous relevons 12 grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques et 2 triples monochoriales triamniotiques.

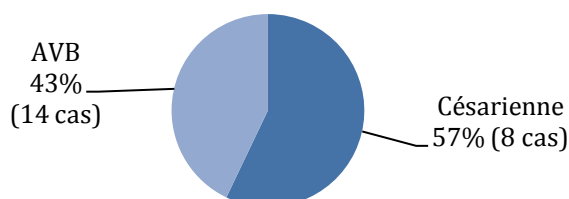
a. Complications maternelles

Sur le plan maternel, on dénombre 4 patientes sur 14 (28,6 %) ayant présenté une complication maternelle. Il s'agissait de :

- une pré-éclampsie sévère,
- un diabète gestationnel traité par insuline,
- une cholestase gravidique associé à une hyperthyroïdie,
- une hémorragie sévère de la délivrance.

L'hospitalisation prénatale a concerné 7 patientes avec pour celles-ci une moyenne de 14.7 jours (± 17.4) d'hospitalisation.

Le mode d'accouchement est représenté par la figure n°12



b. Réduction embryonnaire

Une réduction embryonnaire a été proposée à 3 patientes. Pour les deux grossesses triples, la réduction a été réalisée après proposition de l'équipe médicale, pour des couples informés et motivés.

La troisième patiente concernée par la réduction embryonnaire présentait une grossesse gémellaire sur un utérus malformé, unicorne. Une réunion pluridisciplinaire et une concertation avec le couple ont eu lieu. L'équipe du Professeur Ville a mis en avant les difficultés techniques et les risques devant cette situation inédite. Le couple a finalement refusé la réduction, préférant garder la grossesse gémellaire. Un cerclage prophylactique à 16 SA a été réalisé. Elle a finalement accouché à 32 SA alors que la prématurité était consentie devant un RCIU et des anomalies des Doppler fœto-placentaires.

c. Complications fœtales et ovulaires

Les complications fœtales et ovulaires sont résumées dans le tableau n°9

Tableau n° 9

Types d'événements	n	pourcentage
RCIU	3	21,4
RPM	4	28,6
MAP sévère	3	21,4
MFIU	1	7,1
STT	1	7,1
Malformations congénitales	2	14,3

Le syndrome transfuseur-transfusé a concerné 1 grossesse sur les 14 (soit 7.1 %) et a nécessité un transfert à l'hôpital Necker à Paris pour un traitement endoscopique par coagulation laser avec entrée extra-placentaire. Cinq anastomoses ont été coagulées de façon sélective, et un amniodrainage de 1700 ml est réalisée dans le même temps.

Une mort fœtale in utero est survenue à 27 SA + 4 jours sur une grossesse MCBA. Il s'agissait d'un fœtus présentant une malformation à type de sténose duodénale confirmée à l'examen fœto-pathologique.

Dans un autre cas, l'un des fœtus présentait une malformation cardiaque à type de communication inter-auriculaire et d'insuffisance tricuspide. Cette malformation ne grevait pas le pronostic vital mais a été pris en charge par un cardio-pédiatre depuis la période anténatale.

Les tableaux 10 et 11 reprennent en détail les caractéristiques des grossesses cas par cas. Seules 5 grossesses sur 14 se sont déroulées sans complications materno-fœtales.

Tableau 10 : Caractéristiques des grossesses (1)

Cas n°	Type	chorionicité	Réduction embryon.	Nbre J. hospit prénat	Voie d'acct
1	Triple	MC- TA	Oui 15 SA	0	CS
2	Gémellaire	MC-BA	Non	11	CS
3	Gémellaire	MC-BA	Non	0	CS
4	Gémellaire	MC-BA	Non	0	CS
5	Gémellaire	MC-BA	Non	0	AVB
6	Gémellaire	MC-BA	Non	4	AVB
7	Gémellaire	MC-BA	Non	1	CS
8	Gémellaire	MC-BA	Non	0	AVB
9	Gémellaire	MC-BA	Non	0	CS
10	Gémellaire	MC-BA	Refus	19	CS
11	Triple	MC- TA	Oui 16 SA	15	CS
12	Gémellaire	MC-BA	Non	2	AVB
13	Gémellaire	MC-BA	Non	51	AVB
14	Gémellaire	MC-BA	Non	0	AVB

MCTA : monochoriale triamniotique, MCBA : monochoriale biamniotique, CS : césarienne, AVB : accouchement voie basse

Tableau 11 : caractéristiques des grossesses (2)

Cas n°	Complications maternelles	Complications fœtales	Complications ovulaires
1	Aucune	RCIU J2	Anomalie insertion cordon J2
2	Pré-éclampsie	RCIU J1 et J2	Anomalie insertion cordon et HRP
3	Non	non	Non
4	Non	non	RPM
5	IHC	non	Non
6	Non	non	MAP
7	Non	SFA	MAP
8	DGID	non	RPM
9	Non	non	Non
10	Cerclage (utérus unicorne)	RCIU et altération Doppler J1	Anomalie insertion cordon
11	Non	STT	Amniodrainage, MAP
12	Non	non	RPM
13	Chol.grav. et hyperth.	MIU malformation	RPM
14	Non	non	Non

IHC : intolérance aux hydrates de carbone, RCIU : retard de croissance intra-utérin, chol grav : cholestase gravidique, hyperth. : hyperthyroïdie, MAP : menace d'accouchement prématuré, RPM : rupture prématurée des membranes, HRP : hématome rétro-placentaire, SFA : souffrance fœtale aigue.

5. Données néonatales

a. Terme de naissance

Le terme de naissance moyen à 33 SA + 6 jours ; leur répartition est représentée figure n°12.

On compte 12 accouchements prématurés (soit un terme strictement inférieur à 37 SA) sur les 14 grossesses soit 85,7 % de prématurité. Pour 6 de ces accouchements, le terme était inférieur ou égal à 33 SA (prématurité sévère ou grande prématurité). Parmi les 12, on dénombre 5 prématurités consenties pour raison maternelle ou fœtale et 7 prématurités non consenties dont 5 ruptures prématurées des membranes et 2 mises en travail spontanées.

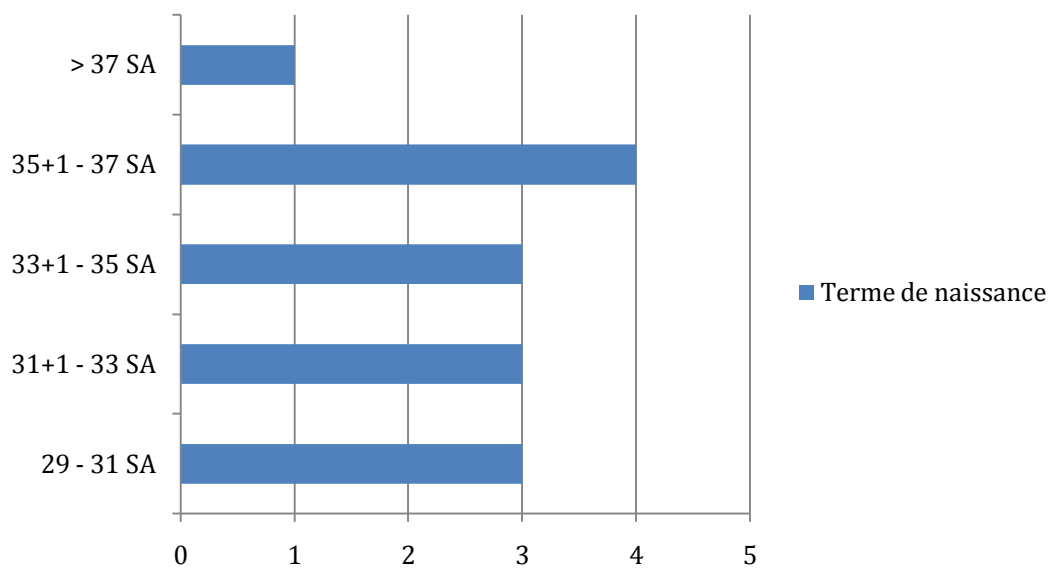


Figure 12 : répartition des termes de naissances

b. Poids de naissance

Le poids de naissance moyen au total est de 1896 g ($\pm$ 612). Il est de 1876 g ($\pm$ 596) pour le premier jumeau, et de 1916 g ($\pm$ 653) pour le deuxième jumeau soit une différence de poids en moyenne de 10.5 % ($\pm$ 9.4). La figure 12 montre que la majorité des poids de naissance se situe dans la fourchette 1000-1500 g. Le tableau n°12 indique lui que la majorité des bébés sont normotrophes puisque leur poids est compris entre le 25^e et le 50^e percentile.

Figure 13 : répartition des poids de naissance

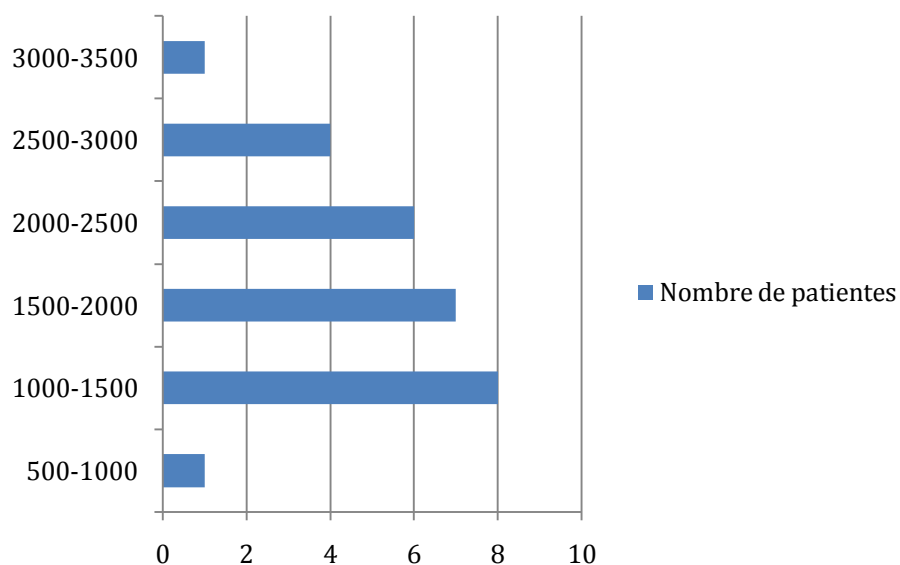


Tableau 12 : répartition des poids de naissance

Poids de naissance	N	%
< 5 ^e percentile	3	11.1
5 ^e au 10 ^e percentile	4	14.8
10 ^e au 25 ^e percentile	4	14.8
25 au 50 ^e percentile	14	51.6
> 50 ^e percentile	2	7.4

c. Evolution néonatale

19 enfants sur 27 soit 70,4 % ont du être hospitalisés en service de réanimation néonatale ou de néonatalogie. Le tableau n°13 synthétise les événements survenus pendant la période néonatale. La durée d'hospitalisation néonatale moyenne pour les enfants concernés était de 28.7 jours ($\pm$ 20.4).

Tableau 13

Types d'événement néonatal	n	Pourcentage
Hypotrophie *	7	25,9
Maladie des membranes hyalines	8	30
Ictère à bilirubine libre	7	25,9
Evènement infectieux	4	28,6
Evolution simple	9	33,3

*poids de naissance inférieur au 10^e percentile

L'évolution actuelle de ces enfants est dans l'ensemble satisfaisante. Un enfant né à 29 SA présente une rétinopathie de stade I bilatérale.

Il existe une majorité de filles avec 10 paires de jumelles pour 4 paires de jumeaux soit 60 % de filles. Cela équivaut à un sex-ratio de 0,286.

Les tableaux 14 et 15 détaillent les caractéristiques néonatales en fonction de chaque cas.

Tableau 14 : Données néonatales (1)

Cas n°	Terme (SA+j)	Poids naissance J1	Poids naissance J2	Différence de poids (%)	Date d'accouchement	Sexe
1	34+3	1970	1320	33	29/08/2008	F
2	30+5	1040	925	11.1	01/07/2007	F
3	36+4	2340	2240	4.3	23/06/2008	F
4	35	2400	2585	7.2	21/06/2007	G
5	37	2225	2150	3.4	10/01/2008	F
6	33	1900	1995	4.8	08/11/2007	G
7	29+2	1110	1350	17.8	23/03/2008	F
8	36	1875	2355	20.4	23/11/2006	F
9	37+3	2920	3040	3.9		F
10	32	1210	1495	19.1	19/12/2008	F
11	34+1	1570	1710	8.2	08/01/2009	F
12	29	1140	1110	2.6	04/04/2008	G
13	33	1955	(820)	/	14/07/2008	G
14	36+3	2610	2640	1.1	14/06/2009	F

Tableau 15 : Données néonatales (2)

Cas n°	Apgar J1/J2	Nbre jour hospit néonat	Pathologies néonatales J1	Pathologies néonatales J2
1	10/10	20	Hyperlactacidémie	Ictère à BL
2	10/10	46	MMH et IMF	MMH, IMF septicémie
3	NR	9	hypotrophie	
4	10/10	0	Evolution simple	Evolution simple
5	10/10	0	Evolution simple	Evolution simple
6	10/10	22	Ictère à BL	Ictère à BL
7	10/10	53	MMH et anémie aigue	MMH, ictère
8	10/10	13	Evolution simple	Hypotrophie et hypoglycémie
9	10/10	0	Evolution simple	Aucune
10	10/10	26*	Ictère à BL	MMH et ictère à BL
11	9/10	21	Ictère à BL	MMH, ictère à BL
12	3-10/5-10	69	MMH, candidose digestive	MMH, infection nosocomiale à SC. Candidose dig. et urinaire
13	10/10	8	MFIU	Ictère à BL
14	10/10	0	Aucune	Aucune

BL : bilirubine libre, NR : non renseigné. MMH : maladie des membranes hyalines, IMF : infection materno-fœtale, MFIU : mort fœtale in utéro. SC : staphylocoque capitis.
 (* : avant transfert en néonatalogie d'hôpital périphérique).

6. Résultats de l'enquête individuelle

Nous avons reçu 11 réponses à nos questionnaires soit un taux de réponses de 79 %.

a. Antécédents familiaux de gémellité

L'antécédent familial de gémellité concernait 8 couples sur les 11 interrogés soit un taux de 72 %. Le tableau n° 16 détaille les résultats obtenus pour les couples qui ont répondu positivement. (Rappel sur les degrés de parenté en annexe 3)

Tableau 16

Cas N°	Atcd familiaux Mme/M.	Membres de la famille concernés	D° de parenté
1	Oui / NR	Arrière grand-père, fille d'une cousine(*)	3 ^e et > 4
2	NRN		
3	Non / Non		
4	Oui / Non	Grand-père**	2 ^e
5	NR		
6	Oui / Non	Grand-oncle**, Cousine paternelle	4 ^e et > 4
7	Oui / Non	Arrière grands-parents (x2)	4 ^e
8	Non / Oui	Grand-oncle	4 ^e
9	Non / Non		
10	Oui / NR	NR	
11	Oui / Non	Grand-tante (x2) **	4 ^e
12	NR		
13	Oui / Oui	Grands-parents	2 ^e
14	Non / Non		

Atcd : antécédent. * : cas de triplés, NR : information non renseignée, ** : « vrais » jumeaux (dans les autres cas, soit cette information n'est pas connue de façon certaine, soit nous n'avons pas obtenu cette précision).

b. Les étapes de la fécondation in vitro

Sept femmes sur onze rapportent avoir bien vécu cette période. Viennent ensuite les difficultés d'organisation clairement exprimées pour six d'entre elles, notamment par rapport à l'activité professionnelle. Quatre femmes utilisent les termes de « stress, stressant, angoisse » devant les périodes d'attente et la peur de l'échec. L'inconfort physique est relevé seulement à trois reprises. Deux femmes évoquent le choix difficile de transférer un embryon unique.

c. L'annonce de la grossesse multiple

Le terme qui revient le plus souvent est celui de surprise pour six patientes, voir de véritable choc. Indépendamment de la surprise, six patientes sur onze expriment des sentiments très positifs à l'annonce de la grossesse gémellaire avec des termes de « cadeau », de « joie », elles étaient « contentes » ou « ravies », une parle même « d'instant magique ». Parmi celles-ci, trois exprimaient secondairement de l'anxiété par rapport à cette nouvelle. Les 5 autres patientes, dont font parties les deux grossesses triples, avaient au contraire des sentiments négatifs. Deux gémellaires notamment avaient fait part à l'équipe en amont de la tentative du souhait de n'avoir qu'un seul enfant et l'une dit avoir eu un « choc ». Parmi les sentiments négatifs, ceux de la patiente porteuse d'un utérus malformé à qui les médecins avaient répétés que son utérus ne pourrait pas accueillir deux bébés. Enfin, les deux grossesses triples : plus que surprises, effondrée pour l'une d'elle, les deux mamans parlent d'un choix compliqué de réduction embryonnaire, d'un moment de stress intense.

d. Déroulement de la grossesse et de l'accouchement

Sept patientes sur onze affirment que leur grossesse s'est bien, voire très bien déroulée malgré pour certaines d'entre elles des hospitalisations en service de grossesse à risque. Les quatre autres parlent de grossesses difficiles, pénibles, angoissantes. Elles expriment la crainte de l'apparition d'une complication à chaque nouvelle échographie. Les sentiments sont globalement positifs par rapport à l'accouchement, seules deux patientes l'ont très mal vécu.

e. Premières semaines avec les enfants

Ces premières semaines avec les bébés se sont révélées être une étape difficile pour 9 des mères qui se sont exprimées (« le retour aux réalités »). Le principal fait ressortant des questionnaires est la fatigue, exprimée par 8 des patientes. Six patientes sur onze parlent de difficulté d'organisation à la maison. Parmi elles, deux remercient leur conjoint pour leur soutien, une souligne le rôle de sa propre mère et une autre regrette de ne pas avoir reçu d'aide extérieure.

Une seule maman parle de la difficulté de différencier ses deux enfants. Une autre s'est plainte de difficultés à reconnaître ses deux bébés comme ses propres enfants. Enfin, une dernière a du s'organiser par rapport au retour à la maison décalé dans le temps de ses deux jumelles.

f. Le soutien psychologique

Six patientes ont bénéficié d'un soutien psychologique spécialisé au cours de leur parcours et notamment les deux patientes concernées par la réduction embryonnaire. Une autre a eu la nécessité de recourir à un suivi psychologique à distance des événements et semble vivre encore difficilement l'ambivalence entre la joie d'être mère et la difficulté de s'occuper de deux jeunes enfants. Sur celles qui n'ont pas eu ce soutien, une seule le regrette à distance. Dans l'ensemble, les femmes soulignent l'importance primordiale du soutien morale des équipes médicales et paramédicales, à toutes les étapes de leur parcours. Elles mettent en avant leur disponibilité, leur gentillesse. Le rôle des associations, notamment Amphore et Multiples a également été cité.

La majorité des femmes ne veulent plus d'autres grossesses (6/11). Certaines (3/11) voudraient une autre grossesse pour la vivre autrement. Une seule affirme vouloir une autre grossesse sans exprimer de crainte particulière.

VI. DISCUSSION

1. Identification de causes ou facteurs de risque à la division embryonnaire

Dans la période concernée, les 14 grossesses multiples monozygotes observées ont représenté 6 % des naissances après transfert mono-embryonnaire au stade blastocyste. Ce taux obtenu est multiplié par 15 par rapport au taux de ce type de grossesse après conception spontanée qui est, rappelons-le, de 0,4 %.

Nous avons comparé les résultats de transferts d'un embryon unique blastocyste et ceux de deux embryons à un stade de clivage précoce (J2/J3). Il apparaît que les taux de naissances vivantes ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Sans surprise, nos résultats font apparaître une différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le taux de naissances multiples en général (6 % versus 29,6 %). De façon plus inattendue, on retrouve également une différence significative entre les deux groupes pour le taux de GMM par naissances vivantes (6 % versus 0,7 %).

La première publication concernant les jumeaux monozygotes issus de l'AMP date de 1984 [57] et depuis, de nombreux auteurs ont démontrés l'augmentation du taux de gémellaire monozygote. Une méta-analyse de Vitthala paru en 2009 [10] a repris 27 études : il retrouvait un taux de grossesses gémellaires monozygotes de 0.4 % (95 % CI 0.4-0.4) après conception spontanée. Ce même taux était de 0.9 % après conception avec les techniques d'AMP. Précisons que parmi ces études seules trois rapportaient des taux de GMM après transfert mono-embryonnaire. Par comparaison, dans notre série le taux de GMM était de 3.9 % tous transferts confondus. Le tableau n°17 reprend les deux plus grandes études disponibles qui ont calculé l'incidence naturelles des grossesses multiples monozygotes (GMM) [9 et 58].

Tableau 17 : Lien entre monozygotie et AMP, population contrôle

	Total grossesses	Nombre de grossesses monozygotes	Pourcentage de grossesses monozygotes
Derom (1987)	100 052	449	0,44 %
Tandberg (2007)	2 181 698	9529	0.43 %

Différentes théories ont été avancées afin d'expliquer ce phénomène, notamment la culture prolongée, les milieux de culture, les manipulations de la zone pellucide, l'âge maternel et la stimulation ovarienne. Nous évoquerons chacune d'entre elles avant d'aborder l'hypothèse d'une contribution génétique à ce phénomène.

a. Première hypothèse : la culture prolongée ou le transfert au stade blastocyste

Le transfert d'un embryon au stade blastocyste serait associé à une augmentation du taux de grossesses par rapport au transfert d'embryon plus jeune [7]. A côté de cela, cette culture prolongée pourrait contribuer à l'augmentation des GMM. Nous avons ainsi retrouvé dans notre série une différence significative du taux de GMM en comparant les transferts au stade blastocyste et les transferts à un stade de clivage précoce. C'est en 1999 que l'on retrouve le premier article rapportant deux cas de grossesses gémellaires monozygotes après le transfert de blastocyste, et sans manipulation de la zone pellucide [59].

1) Lien entre blastocyste et AMP

De nombreuses études ont évoqué un lien entre culture prolongée et grossesses multiples monochoriales. Les principales sont représentées dans le tableau n°18.

Une étude rétrospective menée par Behr [60] a collecté des données multicentriques, retrouvant une incidence de GMM de 5 % après transfert de blastocystes. Ce chiffre est proche des 6 % retrouvé dans notre série. Plusieurs autres petites séries ont rapportées les

mêmes conclusions [61 et 62]. Wright a étudié les grossesses pour lesquelles le nombre d'activité cardiaque vue à l'échographie excédait le nombre d'embryons transférés. De cette façon, il retrouvait 226 GMM sur 39 198 grossesses (0,6 %). De façon significative, une plus grande proportion de GMM était issue de transfert à J5 ou J6 [4].

Da Costa a lui mené une étude rétrospective sur des embryons issus d'ICSI ; il retrouve 5 GMM sur 129 transferts de blastocystes (3.9 %) et seulement 6 sur 814 transferts d'embryon de 4 à 8 cellules (0.7 %, $p < 0.001$) [11]. De la même manière, Jain et al ont comparé le taux de GMM de 96 transferts à J3 à celui de 75 transferts de J5 et ont retrouvé un taux de 2.1 % versus 13.2% [63]. Notre série, en comparant les transferts de 2 embryons J2/3 versus 1 embryon J5/6 retrouve respectivement 0.7 et 6 % de GMM ($p = 0.012$).

Une étude rétrospective par Milki [64] a rapporté également une différence significative de l'incidence des GMM après transfert de blastocyste (5,6 %, contre 2,0%, $p < 0,03$). Quatre ans plus tard, la même équipe a réalisé une étude similaire pour déterminer l'impact de l'expérience acquise : le taux de GMM après transfert de blastocyste est passé à 2,3 %, contre 1.8 % après transfert plus précoce, la différence devenant non significative [65]. Ils concluaient qu'avec l'amélioration des conditions de culture et l'acquisition d'expérience de la culture et du transfert de blastocyste, ils contribuaient à diminuer le nombre de GMM. Existerait-il une « courbe d'apprentissage » dans la technique de la culture prolongée ?

A l'inverse, Certaines études ne retrouvent pas ce lien entre blastocyste et GMM. Dans un essai randomisé, Papanikolaou [7] ont été comparés des transferts d'embryon unique à J3 et à J5 chez des patientes de moins de 36 ans. S'il retrouvait un taux plus important de grossesses cliniques après transfert de blastocyste, il n'y avait aucune GMM dans le groupe de transfert à J5 sur 73 grossesses, contre 2 dans le groupe de transfert à J3 sur 59 grossesses. Le même auteur dans une publication de 2009 [66], avec des effectifs plus importants, ne retrouve pas de différences significatives en termes de GMM entre transfert à J3 ou à J5.

Pourtant, dans une récente étude de Skiadas [67] qui rapportait une association entre manipulation de la ZP et incidence des GMM, des analyses multivariées ont permis de montrer que la combinaison des deux paramètres ICSI et culture prolongée avait un effet synergique sur le taux de GMM avec un Odds ratio porté à 24.42 (IC 95 % 7.03-84.82) ! Cependant, si 2501 patientes étaient incluses dans l'étude, seules 41 avaient une grossesse multiple avec au moins une paire monochoriale.

Tableau 18 : Lien entre monozygotie et jour de transfert

Publications	Jour de transfert	Total transferts	Total grossesses	Nombre de grossesses monozygotes	Pourcentage de grossesses monozygotes
Behr et al. (2000)	J5		199	10	5.0 %
da Costa et al. (2001)	J3	2584	814	10	0.7 %
	J5	335	186	6	2.7 %
Jain et al. (2004)	J3	90	47	1	2.1 %
	J5	75	38	5	13.2 %
Milki et al. (2003)	J3		357	7	2.0 %
	J5		197	11	5.6 %
Moayeri et al. (2007)	J3		547	10	1.8 %
	J5		385	9	2.3 %
Papanikolaou et al. (2006)	J2	176	41	2	4.9 %
	J5	175	58	0	0 %
Rijnders et al. (1998)	J2		960	5	0.5 %
	J3		735	5	0.7 %
	J5		111	3	2.7 %
Sheiner et al. (2001)	J3		204	3	1.5 %
	J5		9	2	22.2 %
Wright et al. (2004)	J2	6679	2337	5	0.2 %
	J3	77256	29144	117	0.4 %
	J4	3169	1010	4	0.4 %
	J5	17628	7921	119	1.5 %
	J6	3604	1122	10	0.9 %
Fady et al (2009)	J3		46	0	0 %
	J5		254	4	1.57 %
Papanikolaou et al. (2009)	J3		308	8	2.6 %
	J5		271	5	1.8 %

En résumé, même si la plupart des études recensées suggère un lien entre le transfert d'embryon au stade blastocyste et l'incidence de GMM, la controverse reste ouverte.

2) Les milieux de culture

Dans l'hypothèse où la culture prolongée favoriserait la division embryonnaire, on peut se demander si cela n'est pas lié à l'exposition prolongée aux milieux de culture. La littérature est assez pauvre à ce sujet.

Les français Cassuto et Menezo ont travaillé sur ce sujet précis et ont conclu que l'augmentation de GMM était dû aux conditions de culture et non à la durée de culture [68]. Le tableau n°19 illustre leurs résultats. La seule différence entre les protocoles était le milieu M3 utilisé pendant 48 heures. On voit apparaître avec le deuxième protocole une augmentation significative du taux de GMM.

Tableau 19 (*Medicult, Copenhague, Danemark)

	Transferts	J 5/6	J 2/3
ISM 1* / ISM 2*	Grossesses	223	727
	GMM : n (%)	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
ISM 1/ M 3* / ISM 2	Grossesses	93	220
	GMM : n (%)	5 (5,5 %)	1 (0,45 %)

L'influence des milieux de culture sur la fréquence de survenue des GMM est soutenue par les conclusions de Moayeri [65]. Il constatait en effet la diminution du taux des GMM avec l'amélioration des milieux de culture.

Pendant la période concernée par la série de GMM dans notre centre, nous n'avons procédé à aucun changement dans les milieux de culture précédemment décrits dans le chapitre « Matériel et Méthode ».

Dans notre centre, nous utilisons comme dans l'expérience de Menezo des milieux de culture séquentiels. Par contre nous utilisons des milieux de marques différentes. Notons que les compositions des différents milieux disponibles sont très peu divulguées car ils constituent des secrets industriels.

b. Autres théories avancées dans la littérature

1) *Manipulation de la zone pellucide (ZP)*

Deux techniques de manipulation de la ZP sont utilisées. L'ICSI tout d'abord, est communément utilisée depuis le milieu des années 1990 dans le cadre des infertilités masculines (cf. illustration en annexe). La deuxième technique utilisée est l'éclosion assistée (assisted hatching AH). Elle consiste en la réalisation d'une brèche dans la zone pellucide de l'embryon au 2e ou 3e jour après l'insémination, juste avant le transfert in utero, de manière à favoriser l'éclosion de l'embryon in vivo (vers le 7e jour) et son implantation. Elle est réalisée mécaniquement ou chimiquement. C'est Cohen [69] qui en a été l'initiateur en 1990 : il observait alors que les embryons dont la zone pellucide est d'épaisseur variable (75 % des embryons) s'implantent mieux (taux d'implantation 29 %) que ceux dont la zone pellucide est uniforme (taux d'implantation 10 %).

L'utilisation de ces deux techniques serait responsable de zones de fragilisation de la ZP, à l'origine d'anomalies de l'éclosion et de la division de la masse cellulaire interne. De nombreuses études indiquent que la manipulation de la ZP augmente le risque de GMM [70 à 73, 43, 67]. A l'inverse quelques études démontrent l'absence d'association entre manipulation de la ZP et GMM [60, 64, 74, 75].

Le premier à évoquer la question fut Alikani [76] dans une étude de 6 cas de GMM toutes associées soit à une ZP fine, soit à une manipulation de la ZP. Dans cette étude rétrospective, aucune GMM ne résultait d'embryons porteurs d'une ZP d'épaisseur normale, ou intacte. Hershlag [70] ne relève aucune GMM à la suite du transfert de 559 embryons indemnes de AH, contre une grossesse triple monozygote et 7 grossesses doubles monozygotes à la suite du transfert de 674 embryons après AH (soit 1.2 %). Notons que le premier groupe d'embryons fut transféré entre 1990 et 1993, les autres entre 1994 et 1996 sans que l'on est d'information sur le stade de l'embryon le jour du transfert.

L'analyse des données japonaises recueillies entre 1994 et 1995 retrouve 3.2% de GMM, et évoque un lien entre le taux de GMM et le niveau d'intervention sur la ZP [72]. Dans une autre série, il est retrouvé 5.9 % de GMM après ICSI contre 0% après FIV conventionnelle ($p = 0.033$) [42]. Trois autres séries vont dans ce sens mais sans résultats significatifs [71, 73,

77]. Plus récemment, Skiadas évoque lui une association significative entre ICSI et GMM [67].

Tableau 20 : Lien entre monozygotie et manipulation de la ZP

Publications	Type d'AMP	Total transferts	Total grossesses	Nombre de grossesses monozygotes	Pourcentage de grossesses monozygotes
Alikani et al. (2003)	FIV		2185	35	1.6 %
	ICSI		1537	37	2.4 %
Elizur et al. (2004)	FIV		389	4	1.0 %
	ICSI		667	6	0.9 %
Hershlag et al. (1999)	FIV	559	141	0	0 %
	AH	674	250	8	3.2 %
Meldrum et al. (1998)	FIV		320	3	0.9 %
	AH		136	1	0.7 %
Milki et al. (2003)	FIV		267	10	3.7 %
	ICSI et/ou AH		287	8	2.8 %
Saito et al. (2000)	FIV	3105	196	3	1.5 %
	ICSI, SUZI ou PZD	1044	83	6	7.2 %
Schachter <i>et al.</i> (2001)	FIV	475	139	1	0.7 %
	ICSI et/ou AH	1438	463	4	0.9 %
Schieve et al. (2000)	FIV	21 490	7163	9	0.1 %
	FIV+AH	3310	1327	2	0.2 %
SiIls et al. (2000b)	FIV		121	3	2.5 %
	ICSI		151	1	0.7 %
	AH		589	8	1.4 %
	ICSI et AH		813	7	0.9 %
Tarlantzis et al. (2002)	FIV	48	15	0	0 %
	ICSI	79	33	6	18.2 %

Si l'ICSI concernerait en France en 2007 61% des ponctions [3], notre série en compte seulement 36 %. Notons enfin que pendant la période désignée, notre centre ne pratiquait pas l'éclosion assistée qui ne peut donc être mise en cause.

La très faible incidence des GMM constitue la limite la plus importante de ces études et explique la difficulté à obtenir des résultats significatifs.

Il est intéressant de noter que le diamètre d'effraction de la ZP après AH est de 25-30 μm contre 7-8 μm après ICSI [74]. Pourtant la méta-analyse de Vitthala retrouve un taux de gémellaires monozygotes plus important après ICSI qu'après AH [10].

2) *L'âge maternel*

L'âge moyen de nos patientes (31,8 ans) est globalement assez jeune avec 9 patientes sur 14 (64.3 %) entre 30 et 34 ans. Au niveau national, les statistiques situent également la majorité des patientes entre 30 et 34 ans (34.8 % pour la FIV hors ICSI et 36 % pour l'ICSI).

Après conception spontanée, l'âge maternel est le seul facteur reconnu comme augmentant le taux de grossesses multiples monozygotes [78]. Des travaux récents rapportent une tendance à l'augmentation du risque de gémellaire monozygote chez des femmes âgées de plus de 35 ans dans un contexte de FIV/ICSI [71]. Cette affirmation s'appuie cependant sur un très faible nombre de grossesses. Le processus physiopathologique serait la diminution progressive de l'épaisseur de la zone pellucide à l'origine d'une lyse multiple. Le processus d'éclosion serait alors perturbé par l'existence de plusieurs zones lysées au lieu d'une seule habituellement. Au contraire, Skiadas n'a trouvé aucune association entre âge maternel et jumeaux monochoriaux dans une étude regroupant 2501 patientes [67].

3) *La stimulation ovarienne*

La première observation de l'augmentation du taux grossesses multiples monozygotes à la suite d'une stimulation ovarienne se basait sur les données de l'East Flanders Prospective Twin Study (EFPTS), recueillies entre 1978 et 1985. Le taux de GMM après stimulation ovarienne s'élevait à 1.2 %, soit 3 fois le taux en grossesses spontanées [9]. Källén indiquait

que le taux de naissance gémellaire monozygote chez des femmes subissant une stimulation ovarienne seule (FIV/ICSI exclue), était proche du double par rapport à une population contrôle [79]. Une autre analyse de l'EFPTS, plus tardive, indiquait qu'une plus grande proportion de jumeaux conçus après stimulation ovarienne avec citrate de clomiphène (CC) était monozygote comparé à des gémellaires iatrogènes pour lesquelles le CC n'avait pas été utilisé [80]. Schachter mettait également en cause la stimulation ovarienne par gonadotrophines en montrant que la fréquence des GMM était de 1.5 % après stimulations ovariennes et inductions de l'ovulation, de 0.72 % après FIV conventionnelles, et de 0.86 % après ICSI avec ou non éclosion assistée [75]. Il a été suggéré que les traitements hormonaux induiraient soit un retard d'implantation [81], soit un durcissement de la zone pellucide [9 et 42]. Enfin, Blickstein et Keith [31] avançaient une autre théorie : seuls certains ovocytes seraient susceptibles de se diviser et la stimulation de l'ovulation augmenterait artificiellement le nombre de ces ovocytes et donc le nombre de gémellaires monozygotes.

Tableau 21 : Lien entre monozygotie et stimulation de l'ovulation

Publications	Total grossesses	Nombre de grossesses monozygotes	Pourcentage de grossesses monozygotes
Derom (1987)	1552	18	1.2 %
Kallen (2002)	4029	31	0.8 %
Schachter (2001)	129	2	1.6 %

En résumé, les deux facteurs que sont les manipulations de la zone pellucide et l'âge maternel ne semblent pas pouvoir être à l'origine des GMM observées dans notre série. Par contre, on ne peut pas écarter le rôle potentiel de la stimulation ovarienne.

c. Pour une origine génétique à la division embryonnaire

Le résultat de notre enquête individuelle a mis en évidence que 72 % des couples interrogés présentaient des antécédents de gémellité dans leur famille.

S'il est largement admis qu'il existe une prédisposition familiale pour les grossesses gémellaires dizygotes, on a longtemps pensé que le phénomène des GMM était indépendant d'une quelconque influence génétique.

L'origine génétique des grossesses monozygotes a pourtant été depuis longtemps suggérée : Harvey et Shapiro ont rapporté le cas de 10 familles comportant un grand nombre de jumeaux monozygotes [82, 83]. L'étude de ces familles particulières a fait évoquer une atteinte d'une des protéines de la zone pellucide fragilisant celle-ci. Le mode de transmission serait monogénique, avec une faible pénétrance [84]. Plus récemment a été décrit une autre famille dans laquelle 30 cas de jumeaux monozygotes sur 5 générations étaient répertoriés [85]. Selon Lichtenstein, les femmes qui sont elles-mêmes jumelles monozygotes ont une probabilité plus élevée d'avoir elle-même des jumeaux monozygotes [86]. Le même auteur a publié deux ans plus tard une étude similaire observant la descendance d'hommes eux-mêmes jumeaux monozygotes [87]. Il ne retrouvait pas de lien entre la gémellité des hommes et celle de leur descendance. Il concluait tout comme Parisi en 1983 [84] que le ou les gènes impliqués dans la division embryonnaire proviendraient probablement de la mère uniquement.

Plus récemment, une étude américaine a recherché des antécédents familiaux de gémellité chez des parents de jumeaux monozygotes obtenus après FIV [81]. Pour cela l'auteur a lancé un appel via les médias et a reçu 109 réponses. Parmi celles-ci, 78 provenaient de mères d'enfants nés de grossesses multiples monozygotes (dont 13 triplés issus du transfert de deux embryons). Il les a comparés à 33 cas de triplés monozygotes spontanés ayant également des antécédents familiaux de gémellité. Il en conclut qu'il existe bien une influence génétique sur la formation des GMM, spécialement après FIV. Cette influence semble pour lui être corrélée à l'âge maternel.

Bien que notre échantillon de patientes soit de taille modeste, les résultats de notre enquête vont dans le sens d'une influence génétique de la monozygotie. En effet 72 % des couples interrogés dans notre série signalaient des antécédents familiaux de gémellité. C'était le cas notamment pour deux grossesses triples. Notons que dans 7 cas sur 8 (soit 87,5 %), l'antécédent familial était repéré du côté de la mère ou des deux parents, ce qui corrobore résultats des études précitées. Enfin, sauf dans un cas, nous avons noté le degré de parenté des membres de la famille concernées par cet antécédent particulier. On remarque que les degrés d'apparenté débutaient au 2^e degré, sans aucun cas d'apparenté au 1^{er} degré. La majorité (4/7) des cas se situaient au 4^e degré.

Sex-ratio

L'idée d'une influence génétique est soutenue par l'observation d'un déséquilibre du sexe ratio. Le sex-ratio correspond à la proportion de naissances de garçons rapportée au total des naissances. Dans notre série, il est de 0,286 soit un déséquilibre en faveur des filles.

Rappelons que le sex-ratio pour les singletons ainsi que celui des jumeaux dizygotes est de 0,514, soit un léger excès de garçons. James (tableau n°22) note qu'il existe parmi les jumeaux monozygotes spontanés un excès de filles, tout comme parmi les triplés et les quadruplés, toujours en conception spontanée [88]. La proportion de filles augmente encore pour les jumeaux monoamniotiques et les jumeaux conjoints.

Tableau 22 : Sex-ratio chez les jumeaux, James [88].

Type de jumeaux	Sex-ratio (garçon /garçons+filles)
Dizygotes et singletons	0.514
Ensemble des monozygotes	0.484
Ensembles des monoamniotiques	0.231
Jumeaux conjoints	0.230

Ce déséquilibre serait lié à un développement embryonnaire précoce retardé parmi les embryons de sexe féminin [89]. Il existerait chez ces embryons un délai plus important jusqu'à l'inactivation du chromosome X, mimant une situation d'aneuploïdie. Cette situation, propre à l'humain, expliquerait en partie l'absence de jumeaux monozygotes chez les autres mammifères.

2. Pronostic de ces grossesses multiples monozygotes

Les résultats de notre série de grossesses soulignent le risque de complications graves, tant sur le plan maternel que fœtal. Les grossesses monozygotes constituent des événements rares en dehors de l'AMP mais potentiellement à risque. Comme nous l'avons souligné dans la première partie, les grossesses monochoriales bi- ou triamniotiques comportent des risques spécifiques qui en font des grossesses potentiellement plus compliquées que de simples grossesses gémellaires dizygotes.

a. La morbidité maternelle

Les complications maternelles pendant la grossesse ont concerné 3 patientes sur 14 (21 %) avec surtout un cas de pré-éclampsie sévère lui-même compliqué d'un hématome rétro-placentaire. A travers la littérature, on constate pour les grossesses gémellaires une hausse des syndromes vasculo-rénaux qu'il s'agisse d'une simple hypertension gravidique ou d'une réelle pré-éclampsie avec une fréquence qui varie dans la littérature entre 20 et 30 %. Ainsi Ros retrouve un lien significatif entre pré-éclampsie et gémellarité avec un Odds ratio de 4.17 (95% intervalle de confiance 2.30-7.55) [90].

Classiquement, les grossesses multiples sont associées à une augmentation de la morbidité maternelle : la méta-analyse de Senat [91] montrait une mortalité maternelle multipliée par 3 en Europe en cas de grossesse multiple, passant de 5,2/100 000 à 14,9/100 000 (OR = 2,9, IC= 1,4-6,1) Ce risque est principalement rapporté aux complications de l'hypertension artérielle, aux taux plus élevés de césarienne et aux hémorragies de la délivrance.

Avec un taux de césarienne de 57 %, notre série dépasse les chiffres de la littérature concernant les accouchements de gémellaire. On retrouve en effet selon les séries des taux de césariennes aux alentours de 40 % [92]. Rappelons que le taux de césarienne en France est de 20 %. Les accouchements par voie basse de gémellaire sont classiquement des accouchements à haut risque du fait de l'association fréquente d'une prématurité, d'un RCIU, d'une

présentation dystocique, d'une dystocie dynamique liée à la surdistention utérine, d'une procidence du cordon et d'efforts expulsifs moins efficaces.

Enfin les hémorragies de la délivrance par atonie utérine sont également plus fréquentes. Dans notre série, l'hémorragie de la délivrance a concerné une patiente.

b. Les complications fœtales

Parmi les 14 grossesses, une s'est compliquée d'un STT sévère, soit une incidence de 7 %. Ce taux correspond à celui retrouvé dans la littérature qui est de 10 à 15 % des grossesses monochoriales [15-16].

En outre, dans une grossesse monochoriale, un RCIU peut survenir en l'absence d'un STT caractérisé. Le cas s'est présenté pour trois de nos patientes. Cette situation de retard de croissance, favorisée par la monozygotie est fréquente mais a souvent peu de conséquences selon Smith [93].

Pour nos trois grossesses concernées par ces RCIU, des anomalies d'insertion du cordon étaient spécifiées lors de la surveillance échographique. On retrouve dans la littérature cette association. En effet, sur le placenta unique, les deux cordons s'insèrent de façon aléatoire et il s'ensuit une fréquence importante d'insertions marginales ou vélamenteuses d'un ou des deux cordons. Une équipe américaine a ainsi étudié rétrospectivement 447 grossesses gémellaires et a retrouvé un lien significatif entre discordance de poids de naissance et anomalies d'insertion du cordon, et ceci uniquement pour les variétés monochoriales biamniotiques [94]. Il a été supposé sur plus de 4000 grossesses gémellaires que ces anomalies d'insertion du cordon étaient plus fréquentes chez les jumeaux issus des techniques d'AMP [95] ! Le repérage échographique de l'insertion cordonale doit donc assurément faire partie de la surveillance échographique de ce type de grossesse.

Au total, les retards de croissance (auquel on ajoute le cas de STT) ont concernés 4 grossesses sur 14 soit 28,6 %. Il s'agit presque d'un tiers de nos grossesses !

Enfin, l'une des grossesses de notre série s'est compliquée d'une MFIU à 27 SA chez un fœtus malformé. La fréquence des malformations congénitales est multipliée par un facteur 3 en cas de grossesse monozygote [96]. Cette mort d'un des deux fœtus, outre le retentissement psychologique qu'elle engendre pose le problème majeur du retentissement potentiel sur le

foetus survivant. En effet l'hypotension qui en découle peut entraîner une hypoperfusion cérébrale. Le jumeau survivant doit faire l'objet d'une surveillance échographique rigoureuse, complétée par une IRM fœtale. [97]

c. La prématurité et les complications néonatales

Il s'agit de la complication la plus fréquente tant dans notre étude que pour les grossesses multiples en général. Pour notre série, 12 accouchements sur 14 étaient prématurés (85.7 %), et 6 sur 14 survenaient avant 33SA (43 %). La prématurité globale en France est de 6.3 % [98]. Il est admis dans la littérature que 50 % des patientes accouchent avant 37 SA dans le cas des gémellaires ce qui est confirmé dans l'enquête périnatale française de 2003 [98]. Comme il a été souligné en première partie, plusieurs grandes séries montrent que les jumeaux monozygotes seraient plus touchés par la prématurité [23 et 99].

Même si on assiste depuis une vingtaine d'années à une augmentation de la survie des prématurés liée aux progrès de la pédiatrie, la prématurité reste la plus grande cause de mortalité périnatale et de morbidité néonatale. La fréquence de survenue de la maladie des membranes hyalines est de 11 % chez les jumeaux contre 2 % dans la population générale. Le pourcentage de jumeaux chez les sujets atteints d'une infirmité motrice cérébrale atteint 5 à 10 %, le handicap moteur le plus souvent retrouvé étant la diplégie spastique des membres inférieurs, séquelle de la prématurité [100]. Les grossesses monozygotes sont identifiées dans une étude française comme un facteur de risque de séquelles neurologiques à l'âge de 2 ans lorsque la naissance survient avant 33SA [101]. Cette constatation a été étayée dans une étude d'Adegbite qui comparait le développement neurologique de prématurés issus de grossesses gémellaires en fonction de la chorionicité. En résumé, les jumeaux monochoriaux avaient un risque 8 fois supérieur de morbidité neurologique avec comme facteurs de risque essentiels le STT, la discordance des poids de naissance et la mort in utero d'un des jumeaux [102].

Notons que tous les enfants issus des grossesses de notre série ont à ce jour un développement psychomoteur satisfaisant, nous ne sommes pas encore en mesure d'apprécier les séquelles neurologiques à plus long terme.

d. Les grossesses monochoriales triamniotiques, la réduction embryonnaire ou interruption sélective de grossesse

Nous avons été confrontés à deux grossesses triples monozygotes. Dans les deux cas, il a été réalisé une réduction embryonnaire à 15 et 16 SA. L'une d'elle s'est compliquée d'un STT sévère et précoce. Les grossesses triples constituent un événement rare spontanément mais dont la fréquence a été augmentée par les techniques d'AMP (75 % de ces grossesses seraient issus des traitements d'infertilité en France) [103]. Ces triplés sont dans une large majorité issue de trois œufs différents. Les grossesses triples monozygotes sont des événements rarissimes et représenteraient 4,5 % de l'ensemble des triplés. Ces grossesses seraient associées à un taux de morbidité et de mortalité néonatale de 25 % [24].

A notre connaissance, seulement deux cas de grossesses triples ont été rapportées après transfert d'un blastocyste [104-105] et six cas après le transfert de 2 ou 3 blastocystes [63, 106 à 110]. L'étude de ces cas révèle un taux élevé d'avortement et de complications (prématurité, hypotrophie, STT).

Le tableau n°23 reprend les cas publiés de grossesse triples monozygotes après AMP.

Tableau 23 : de Lionel Dessolle et al, Monochorionic triplet pregnancies after single blastocyst transfer : two cases resulting in the birth of healthy twins. Article soumis pour publication.

Auteur, Année	Type	Fécondation Milieu de culture Hatching	Embryon(s) transférés	Déroulement de la grossesse
Salat-Baroux, 1994 ^[111]	GTMM + BCBA	FIV	4 J3	8 SA: réduction (aspiration transvaginale). 13 SA: fausse-couche spontanée.
Belaish-Allart, 1995 ^[112]	GTM	FIV	3 J3 (embryon congelé)	20 SA : hospitalisation. 26 SA : MAP 35 SA : césarienne. Garçons: 2000, 2000, 2380 gr. Bonne évolution
Yakin, 2001 ^[110]	GTM + MCBA	ICSI M. séquentiel	3 J5	12 SA: réduction. Naissances de jumeaux en bonne santé à 38 SA, 2500 et 3500 g.
Ghulmiyyah, 2003 ^[106]	GTM	ICSI (Sperme chirurgical) Hatching	2 J3	21 SA: cerclage en urgence 30 SA: pré-éclampsie, 33 SA : CS en urgence, 3 filles, 1021, 1021 et 1475 g, 1 EN traitée chirurgicalement.
Unger, 2004 ^[107]	GTM + MCBA	ICSI Sp. congelé	2 J5	13 SA: réduction sélective de l'un des triplés mais MIU des 2 autres 24SA: grossesse MCBA évolutive
Zikopoulos, 2004 ^[108]	GTM +MCBA	ICSI M. séquentiel	2 J5	Réduction de la GTT 22 SA: grossesse MCBA évolutive
Risqueuz, 2004 ^[113]	GTM	ICSI M. séquentiel Hatching,	1 J3	18 SA: grossesse évolutive
Ulug, 2004 ^[114] Cas A	GTM + 1 GS	ICSI M. séquentiel Hatching	3 J3	14 SA: réduction à 2 GS 15 SA: MIU du fœtus issu de la GT. Evolution normale. 36 SA: CS, fille de 3050 gr
Ulug, 2004 Cas B	GTM	ICSI Sp. chirurgical M. séquentiel Hatching,	3 J3	32 SA: RPM, CS. 3 filles en bonne santé de 1530, 1870, 1960g.
Jain, 2004 ^[63]	GTM	Non renseigné	2 J5	10 SA: arrêt spontané d'un des triplés 34 SA: CS.2 filles en bonne santé;
Henne, 2005 ^[109]	GTM	FIV M. séquentiel	2 J5	10 SA: IVG
Yanaihara, 2007 ^[104]	GTM	Vitrification Hatching	1 J5 (embryon congelé)	11 SA: IVG
Faraj, 2008 ^[115]			1 J3 (embryon congelé)	Grossesse normale 34 SA: CS pour mise en travail 3 filles : 1500, 1560, 1695g,
Lee, 2008 ^[105]	GTM	ICSI M. séquentiel	1 J5	Grossesse normale 35 SA: CS, 3 garçons en bonne santé
Pantos, 2009 ^[116]	GTM + MCMA	ICSI Hatching,	3 J4	Réduction 38 SA: CS, 1 garçon en bonne santé.

GTMM : grossesse triple monozygote monoamniotique, GTM : grossesse triple monozygote (triamniotique sous-entendu), BCBA : bichoriale biamniotique, MCBA : monochoriale biamniotique, M : milieu, CS : césarienne, IVG : interruption volontaire de grossesse.

3. L'aspect psychologique

a. Le vécu des traitements

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont permis de décrire les difficultés rencontrées par les couples infertiles et le stress associé aux différentes étapes du parcours d'AMP, démontrant la nécessité de soutenir ces couples au cours de leur traitement. On retiendra une étude belge dont la méthodologie s'approche de la notre [117]. Dans cette étude comme dans les résultats de nos questionnaires, on remarque que pendant les traitements, les couples attendent plus un soutien des membres de l'équipe qu'une aide psychologique spécialisée. Ainsi, l'équipe soignante est citée comme soutien et remerciée par les couples. Bien qu'il soit établi que le traitement est lourd sur le plan médical, les moments le plus pénibles pour les couples semblent avoir été l'attente (que ce soit l'attente en salle d'attente ou l'attente des résultats) et l'anxiété apparaît comme un des sentiments le plus cités.

b. La grossesse multiple : annonce et vécu

L'annonce de la grossesse multiple a été pour toutes nos patientes une surprise, un choc pour certaines. Différents auteurs se sont penchés sur l'aspect psychologique de la grossesse multiple après AMP. On retrouve ce terme de « choc » dans la littérature, voire d'une sidération à la vision sur l'écran de l'échographe de la multiplicité. On note également fréquemment un sentiment de joie devant cette annonce. Le danois Højgaard est allé jusqu'à affirmer que le transfert mono-embryonnaire allait contre le désir des couples qui pour 58 % d'entre eux préféreraient avoir deux enfants en même temps, plutôt qu'un [118]. Cette affirmation a été largement pondérée par l'équipe française de Garel qui avait elle aussi établi un questionnaire à ce sujet [119]. D'après leur étude, les couples pris en charge en AMP préfèrent envisager l'éventualité d'une grossesse gémellaire plutôt que pas de grossesse du tout. Ils répondaient ainsi à Højgaard en soulignant la grande complexité du désir d'enfant des couples infertiles.

L'équipe de Garel s'est intéressée aux difficultés psychologiques des mères d'enfants multiples [120]. Ils soulignent que les femmes ayant eu recours à l'AMP ont eu à affronter un vécu douloureux de stérilité. La grossesse enfin obtenue est alors marquée par la peur de l'échec et la peur de perdre ces bébés. La crainte d'accoucher prématurément, l'inquiétude pour l'un des bébés qui se développe moins bien, le repos imposé sont autant de source de difficultés psychologiques pendant la grossesse. Le mythe de la grossesse forcément épanouissante est difficile à rompre sans risque de passer pour une « mauvaise mère », d'autant plus après un parcours de lutte contre la stérilité.

L'accouchement, à risque, obéit à un protocole médical strict et laisse peu de place à la dimension intime et physiologique de la naissance. Il ressort de l'étude de Garel le sentiment d'avoir manqué quelque chose, surtout en cas de césarienne. La césarienne en plus de cela impose une convalescence plus longue et des contacts avec les enfants rendus plus difficile, surtout s'ils sont hospitalisés dans un service de néonatalogie. Plusieurs de nos patientes ont pourtant exprimé leur satisfaction par rapport à la césarienne, qui pour elle apparaissait comme un mode d'accouchement plus rassurant. Un point important que Garel souligne dans les jours qui suivent la naissance peut être la difficulté à reconnaître ses enfants. Cette difficulté pourrait constituer une blessure narcissique, une atteinte à la fonction de parent. Elle a été exprimée par une seule de nos mamans.

c. L'hospitalisation des enfants et le retour à la maison

En 2003, 40 % des jumeaux ont été transférés ou ont été hospitalisés au sein de la maternité, contre 7 % des enfants uniques [45]. Cela représentait 70 % des enfants dans notre série. Etre séparé des bébés, même si leur état de santé n'est pas alarmant, est toujours vécu douloureusement. La séparation complique aussi des mécanismes d'attachement déjà fort complexes. Il peut arriver qu'au sein d'une même fratrie, les enfants n'aient pas la même durée d'hospitalisation ce qui rajoute à la complexité de la situation. L'accompagnement de l'équipe soignante est fondamental pour permettre à chaque mère de trouver son rythme, sa place de mère. Parmi les mères de notre série, plusieurs remercient là encore chaleureusement l'équipe médicale et paramédicale qui les a entourées lors de cette hospitalisation.

Le retour à la maison provoque une surcharge de travail pour la mère : travail domestique et soins des bébés. La fatigue et l'ampleur des tâches matérielles à accomplir ne facilitent pas la

rencontre avec chaque enfant. Toujours selon Garel, ces mamans rêvent d'avoir un jour un bébé avec lequel elles pourraient connaître une relation dyadique. C'est donc lors du séjour à la maternité que l'aide concernant le retour à la maison doit être organisée : le recours à une travailleuse familiale ou à une aide ménagère, les contacts avec les associations de parents type « jumeaux et plus », les consultations pédiatriques. Il s'agit de rompre le cercle vicieux qui risque de s'installer entre la fatigue physique et le malaise psychique et qui rend la mère inapte à s'investir dans des relations satisfaisantes. Nos résultats illustrent cette nécessité d'organisation en amont : les mamans dont les enfants ont été hospitalisés semble avoir mieux vécu le retour à la maison que celles qui n'ont pas eu cette période de transition et donc d'organisation. Plusieurs soulignent le rôle positif des associations de parents.

VII. CONCLUSION

Sur une période de 41 mois, les transferts mono-embryonnaires au stade blastocyste ont abouti à une série 14 grossesses multiples monozygotes soit 6 % des naissances vivantes.

Les grossesses doubles et triples monochoriales nécessitent une prise en charge médicale lourde. Outre le coût économique pour la société qu'elles engendrent, ces grossesses sont à l'origine de pathologies obstétricales sévères comme des retards de croissance et d'une prématurité fréquente. Cette prématurité génère elle-même des hospitalisations et une certaine morbidité néonatale. Sur le plan psychologique, ces parcours sont de véritables épreuves pour les couples concernés.

L'observation de cette série de cas de grossesses monozygotes nous pose question. Peut-on mettre en cause le transfert au stade blastocyste et les milieux de culture qui lui sont propres ? Faut-il par ailleurs incriminer l'hérédité ? Les antécédents familiaux de gémellité retrouvés dans une majorité des cas nous incitent à le croire, même si nous ne pouvons pas conclure de façon formelle.

Sans remettre en question la stratégie de transfert mono-embryonnaire au stade blastocyste, nous pensons qu'il faudrait sans doute cibler les indications. Ainsi, ne devrait-on pas réserver ce type de transfert à des femmes jeunes et indemnes d'antécédents familiaux de gémellité ?

En intégrant la recherche de ce type d'antécédent à l'interrogatoire du couple infertile de manière systématique, nous serions en mesure de mettre en place une étude prospective, et pourquoi pas multicentrique, qui seule apporterait une véritable réponse à nos interrogations.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Aug 12;2(8085):366.
2. Cutting R, Morroll D, Roberts SA, Pickering S, Rutherford A; BFS and ACE. Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum Fertil (Camb)*. 2008 Sep;11(3):131-46.
3. Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine 2008. Bilan des activités de procréation en France. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/pdf/V_1.pdf
4. Wright V, Schieve LA, Vahratian A, Reynolds MA. Monozygotic twinning associated with day 5 embryo transfer in pregnancies conceived after IVF. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1831-6. Epub 2004 Jun 10.
5. Vilska S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2392-5.
6. SHRE : Task Force on Ethics and Laws. Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod* 2003;18(9):1976-1979.
7. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1190-3.
8. Criniti A, Thyer A, Chow G, Lin P, Klein N, Soules M. Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1613-9.
9. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1236-8.
10. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan-Feb;15(1):45-55. Epub 2008 Oct 15.
11. Da Costa AL, Abdelmassih S, de Oliveira FG, Abdelmassih V, Abdelmassih R, Nagy ZP, Balmaceda JP. Monozygotic twins and transfer at the blastocyst stage after ICSI. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):333-6.
12. Pison G. Trends in the frequency of twins births. *Rev Prat* 2006;56:2222-6.
13. Kutnahorsky R, Vayssiere C. Les grossesses gémellaires. Site éditeur UVP 5 - Campus Gynéco-Obst

14. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(6):421-3.
15. Boog G. Le syndrome transfuseur-transfusé. Cours de DIU d'échographie obstétricale, 2007.
16. Ville Y Étude Eurofoetus. Syndrome transfuseur-transfusé. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998 ; 27 : 255-257.
17. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twintotwin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15:2008-2010.
18. Taylor MJ, Farquharson D, Cox PM, Fisk NM. Identification of arterio-venous anastomoses in vivo in monochorionic twin pregnancies: preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Sep;16(3):218-22.
19. Saade GR, Belfort MA, Berry DL, Bui TH, Montgomery LD. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther* 1998 ;13:86-93.
20. De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2005;26(6):471-5.
21. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat.* 1999 Dec;19(8 Pt1):550-5.
22. Leduc L. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Nov;21(13):1145-7.
23. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman- Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG.* 2008 Jan;115(1):58-67. Epub 2007 Nov 12.
24. Imaizumi Y. A comparative study of zygotic twinning and triplet rates in eight countries, 1972–1999. *J Biosoc Sci* 2003; 35:287–302.
25. De Catte Camus M, Foulon W. Monochorionic high-order multiple pregnancies and multifetal pregnancy reduction. *Obstet Gynecol.* 2002 Sep;100(3):561-6.
26. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb;200(2):123-9.
27. Fasioulotis S, Schenker J. Multifetal pregnancy reduction: a review of the world results for the period 1993-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 ;75:183-190.
28. Souter I, Goodwin TM. Decision making in multifetal pregnancy reduction for triplets. *Am J Perinatol* 1998;15:63-71.

29. Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott RT Jr. Triplets: Outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:454-9.
30. Bergh C, Möller A, Nilsson L, Wikland M. Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction. *Hum Reprod*. 1999 Aug;14(8):2170-5.
31. Blickstein I, Keith LG. On the possible cause of monozygotic twinning: lessons from the 9-banded armadillo and from assisted reproduction. *Twin Res Hum Genet*. 2007 Apr;10(2):394-9.
32. Enders AC. The structure of the armadillo blastocyst. *J Anat*. 1962 Jan;96:39-48.
33. Enders AC. Implantation in the nine-banded armadillo: how does a single blastocyst form four embryos? *Placenta*. 2002 Jan;23(1):71-85.
34. Enders AC. Formation of monozygotic twins: when does it occur? *Placenta*. 2002 Feb-Mar;23(2-3):236-8.
35. Stockard CR Developmental rate and structural expression: an experimental study of twins, double monsters and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am J Anat* 1921; 28 115-262.
36. Hall JG. Twinning. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):735-43.
37. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction*, 2008oct;136(4):377-86.
38. Ozil JP, Heyman Y, Renard JP. Production of monozygotic twins by micromanipulation and cervical transfer in the cow. *Vet Rec*. 1982 Feb 6;110(6):126-7.
39. Hsu YC, Gonda MA. Monozygotic twin formation in mouse embryos in vitro. *Science*. 1980 Aug 1;209(4456):605-6.
40. Meintjes M, Guerami AR, Rodriguez JA. Prospective identification of an in-vitro assisted monozygotic pregnancy based on a double inner cell mass blastocyste. *Fertil Steril* 2001;76 S172-S173.
41. Payne D, Okuda A, Wakatsuki Y, Takeshita C, et al. Time-lapse recording identifies human blastocysts at risk of producing monozygotic twins. *Hum Reprod* 2007 ;22(suppl1)i9-i10.
42. Edwards RG, Mettler L, Walters DE. Identical twins and in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1986 Apr;3(2):114-7.
43. Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):196-8.
44. Frankfurter D, Hackett R, Meng L, Keef DL. Complete removal of the zona pellucida by pronase digestion prior to blastocyste embryo transfer does not eliminate monozygotic pregnancies following IVF. *Fertil Steril* 2001 ;76:S44.
45. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants and consequence of multiple births *Semin Perinatol*. 2002 Aug;26(4):239-49.

46. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2392-402.
47. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstette I, Chouraqui A, Serkine AM, Abirached F, Kulski O. Single embryo transfer: is Scandinavian model valuable in France? *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Nov;36(11):1151-7.
48. Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Grenier N, Sanguinet P, Henry I, Brasseur F, Copin H. Against the obligation of single embryo transfer *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 May;35(5):474-9.
49. Reh A, Fino E, Krey L, Berkeley A, Noyes N, Grifo J. Optimizing embryo selection with day 5 transfer. *Fertil Steril*. 2009 Apr 13. [Epub ahead of print]
50. Shapiro B, Richter K, Harris D, Daneshmand S. Influence of patient age on the growth and transfer of blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2002; 77:700-5.
51. Langley M, Marek D, Gardner D. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. *Hum Reprod*. 2001, 16:902-8.
52. Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, Kuwayama M, Jambor V, Brohammer R, Kato O. Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jul;11(1):53-7.
53. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, Eestermans W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2345-9.
54. Lundin K, Bergh C. Cumulative impact of adding frozen-thawed cycles to single versus double fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jul;15(1):76-82.
55. Karlström PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod*. 2007 Aug;22(8):2202-7.
56. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):210-6. Epub 2005 Sep 19.
57. Yovich JL, Stanger JD, Graaug A, Barter RA, Lunay G, Dawkins RL, Mulcahy MT. Monozygotic twins from in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1984 Jun;41(6):833-7.
58. Tandberg A, Bjørge T, Børdahl PE, Skjaerven R. Increasing twinning rates in Norway, 1967-2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):833-9.
59. Peramo B, Ricciarelli E, Cuadros-Fernández JM, Huguet E, Hernández ER. Blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril*. 1999 Dec;72(6):1116-7.
60. Behr B, Fisch JD, Racowsky C, Miller K, Pool TB, Milki AA. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet*. 2000 Jul;17(6):349-51.

61. Rijnders PM, Van Os HC, Jansen CAM. Increased incidence of monozygotic twinning following the transfer of blastocysts in human IVF/ICSI. *Fertil Steril*. 1998;70:S16-S17.
62. Sheiner E, Har-Vardi I, Potashnik G. The potential association between blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):217-8.
63. Jain JK, Boostanfar R, Slater CC, Francis MM, Paulson RJ. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2004 Apr;21(4):103-7.
64. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):503-6.
65. Moayeri SE, Behr B, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA. Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8-year experience. *Fertil Steril*. 2007 May;87(5):1028-32.
66. Papanikolaou EG, Fatemi H, Venetis C, Donoso P, Kolibianakis E, Tournaye H, Tarlatzis B, Devroey P. monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer *Fertil Steril*. 2009 Feb 23.
67. Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Gee RE, Racowsky C. Risk factors associated with pregnancies containing a monochorionic pair following assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1366-71.
68. Cassuto G, Chavrier M, Menezo Y. Culture conditions and not prolonged culture time are responsible for monozygotic twinning in human in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):462-3.
69. Cohen J, Elsner C, Kort H, Malter H, Massey J, Mayer MP, Wiemer K. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. *Hum Reprod*. 1990 Jan;5(1):7-13.
70. Hershlag A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kvapil G. Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril*. 1999 Jan;71(1):144-6.
71. Abusheikha N, Salha O, Sharma V, Brinsden P. Monozygotic twinning and IVF/ICSI treatment: a report of 11 cases and review of literature. *Hum Reprod Update*. 2000 Jul-Aug;6(4):396-403.
72. Saito H, Tsutsumi O, Noda Y, Ibuki Y, Hiroi M. Do assisted reproductive technologies have effects on the demography of monozygotic twinning? *Fertil Steril*. 2000 Jul;74(1):178-9.
73. Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB, Jeng G, Burnett NM, Wilcox LS. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):288-94.
74. Sills ES, Moomjy M, Zaninovic N, Veeck LL, McGee M, Palermo GD, Rosenwaks Z. Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. *Hum Reprod*. 2000 Apr;15(4):890-5.

75. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1264-9.
76. Alikani M, Noyes N, Cohen J, Rosenwaks Z. Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. *Hum Reprod.* 1994 Jul;9(7):1318-21.
77. Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1937-43.
78. Bulmer MG. *The Biology of Twinning in Man.* Clarendon Press, Oxford.
79. Källén B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol.* 2002 Sep;100(3):414-9.
80. Derom C, Leroy F, Vlietinck R, Fryns JP, Derom R. High frequency of iatrogenic monozygotic twins with administration of clomiphene citrate and a change in chorionicity. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):755-7.
81. Steinman G. Mechanisms of twinning. VI. Genetics and the etiology of monozygotic twinning in in vitro fertilization. *J Reprod Med* 2003;48(8):583-90.
82. Harvey MA, Huntley RM, Smith DW. Familial monozygotic twinning. *J pediatr.* 1977 Feb;90(2):246-7.
83. Shapiro LR, Zemek L, Shulman MJ. Familial monozygotic twinning: an autosomal dominant form of monozygotic twinning with variable penetrance. *Prog Clin Biol Res.* 1978;24 Pt B:61-3.
84. Parisi P, Gatti M, Prinzi G, Caperna G. Familial incidence of twinning. *Nature* 1983;304:626-8.
85. Hamamy Ha, Ajlouni HK, Ajlouni KM. Familial monozygotic twinning: report of an extended multi-generation family. *Twin Res.* 2004 Jun;7(3):219-22.
86. Lichtenstein P, Olausson PO, Källén AJ. Twin births to mothers who are twins: a registry based study. *BMJ.* 1996 Apr 6;312(7035):879-81.
87. Lichtenstein P, Källén B, Köster M. No paternal effect on monozygotic twinning in the Swedish Twin Registry. *Twin Res.* 1998 Dec;1(4):212-5.
88. James WH. Sex ratio and placentation in twins. *Ann Hum Biol* 1980; 7: 273-76.
89. Lubinsky MS, Hall JG. Genomic imprinting, monozygotic twinning, and X inactivation. *Lancet* 1991; 337: 1288.
90. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1998 Jun 1;147(11):1062-70.
91. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Breart G. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity ? *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Mar;41(1):78-83.
92. Cabrol D, Geraudie P. Conduite pratique de l'accouchement gémellaire. In: Papirnik-berkhauer E, Pons JC : *Les grossesses multiples.* Doin, Paris, 1991 : 211-220.

- 93.** Smith AP, Ong S, Smith NC, Campbell D. A prospective study of growth velocity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 ;18:485-7.
- 94.** Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL, Vintzileos AM. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):477-82.
- 95.** Delbaere I, Goetgeluk S, Derom C, De Bacquer D, De Sutter P, Temmerman M. Umbilical cord anomalies are more frequent in twins after assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2007 Oct;22(10):2763-7. Epub 2007 Aug 24.
- 96.** Minakami H, Honma Y, Matsubara S, Uchida A, Shiraishi H, Sato I. Effects on placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med.* 1999 Jul;44(7):595-600.
- 97.** Tordjman N, Dufour PH, Vinatier D, Mathieu E. Mort fœtale in utero dans les grossesses multiples au cours des 2e et 3e trimestres. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996 ;25 :594-601.
- 98.** INSERM U149. Enquête Périnatale 2003, INSERM, 39 pages, mars 2003.
- 99.** Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997 Oct;104(10):1203-7.
- 100.** Himpe E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:334-40.
- 101.** Burguet A Monnet E, Pauchard JY, Roth P, Fromentin C, Dalphin ML, Allemand H, Maillet R, Menget A. Some risk factors for cerebral palsy in very premature infants: importance of premature rupture of membranes and monochorionic twin placentation. *Biol Neonate.* 1999 Mar;75(3):177-86.
- 102.** Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):156-63.
- 103.** Antoine JM, Audebert J, Avril C, Belaisch-Allart J, Blondel B et al. Treatments of sterility and multiple pregnancies in France : analysis and recommendations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004; 32(7-8):670-83.
- 104.** Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Watanabe H, Kawamura T. Monozygotic multiple gestation following in vitro fertilization: analysis of seven cases from Japan. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2007 Sep 22;4:4.
- 105.** Lee SF, Chapman M, Bowyer L. Monozygotic triplets after single blastocyst transfer: Case report and literature review. *Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008; 48: 543-6.
- 106.** Ghulmiyyah LM, Perloe M, Tucker MJ, Zimmermann JH, Eller DP, Sills ES: Monochorionic-triamniotic triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection, assisted

hatching, and two embryo transfer: first reported case following IVF. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003, 3:4.

107. Unger S, Hoopmann M, Bald R, Foth D and Nawroth F. Monozygotic triplets and monozygotic twins after ICSI and transfer of two blastocysts: case report. *Hum Reprod* 2004; 19(1): 110-3.

108. Zikopoulos K, Platteau P, Kolibianakis E, Albano C, Van Steirteghem A and Devroey P. Quintuplet pregnancy following transfer of two blastocysts: Case report. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 325-7.

109. Henne MB, Milki AA, Westphal LM: Monochorionic triplet gestation after in vitro fertilization using donor oocytes: case report and review. *Fertil Steril* 2005, 83:742-748.

110. Yakín K, Kahraman S, Cömert S. Three blastocyst stage embryo transfer resulting in a quintuplet pregnancy. *Hum Reprod.* 2001;16(4):782-4.

111. Salat-Baroux J, Antoine JM, Alvarez S. A case of triple monoamniotic pregnancy combined with a bioamniotic twinning after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9(2): 374-5.

112. Belaish-Allart J, Elaoufir A, Mayenga JM, segard L, Bernard JP, Plachot M, Mandelbaum J, Cohen J, Labbé F. Monozygotic triplet pregnancy following transfer of frozen-thawed embryos. *Hum Reprod* 1995; 10: 3064-66.

113. Rísquez F, Gil M, D'Ommar G, Poo M, Sosa A, Piras M. Rísquez F, Gil M, D'Ommar G, Poo M, Sosa A, Piras M. Monochorionic triplets after single embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2004; 9(4): 370-1.

114. Ulug U, jozwiak EA, Bener F, Bahceci M. Monochorionic triplets following intracytoplasmic sperm injection: a report of two consecutive cases. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57:177-80.

115. Faraj R, Evbuomwan I, Sturgiss S, Aird I. Monozygotic triplet pregnancy following egg donation and transfer of single frozen-thawed embryo. *Fertil steril* 2008; 89(5): 1260.e9-12. Epub 2007 Jul 12.

116. Pantos K, Kokkali G, Petroutsou K, Lekka K, Malligiannis P, Koratzis A. Monochorionic Triplet and Monoamniotic Twins Gestation after Intracytoplasmic Sperm Injection and Laser-Assisted Hatching. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(1):144-147. [Epub ahead of print].

117. Place I, Laruelle C, Kennof B, Revelard P, Englert Y.. What kind of support do couples expect when undergoing IVF treatment? Study and perspectives. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002 Mar;30(3):224-30.

118. Højgaard A, Ottosen LD, Kesmodel U, Ingerslev HJ. Patient attitudes towards twin pregnancies and single embryo transfer - a questionnaire study. *Hum Reprod.* 2007 Oct;22(10):2673-8. Epub 2007 Sep 1.

119. Garel M, Blondel B, Karpel L, Blanchet V, Breart G, Frydman R, Olivennes F. Patient attitudes towards twin pregnancies and SET: a questionnaire study. *Hum Reprod.* 2008 May;23(5):1232-3; author reply 1233-4.

120. Garel M, Charlemaine E, Blondel B. Conséquences psychologiques des naissances multiples.
Gyn Obst Fertil 2006 ;34 :1058-63.

IX. ANNEXES

1. Annexe 1 : Questionnaire adressé aux couples.

- 1) Existe-il des jumeaux dans votre famille, côté madame et monsieur ? Si oui, quel membre de votre famille est concerné ? S'agit-il de vrais jumeaux ?
- 2) Comment vont vos enfants ?
- 3) Comptez-vous reprendre une activité professionnelle après l'arrivée des enfants ? Si oui, quelle profession exercez-vous, et comment seront-ils gardés ?
- 4) Comment avez-vous vécu les étapes de la fécondation in vitro ?
- 5) Comment avez-vous vécu l'annonce de la grossesse multiple ?
- 6) Comment avez-vous vécu la grossesse et l'accouchement ?
- 7) Comment se sont déroulées les premières semaines de vos bébés ?
- 8) Avez-vous bénéficié d'un soutien psychologique au cours de cette aventure ?
Sinon l'auriez-vous souhaité ?
- 9) Projetez-vous une autre grossesse ?

2. **Annexe 2** : Photos des premiers jours d'un embryon humain (Merci au Dr Marie-Laure Langlois, laboratoire d'AMP de la clinique Jules Verne à Nantes)

Photo 1 : L'ovocyte au sein de son complexe cumulo-ovocytaire



Photo 2 : le poste d'ICSI

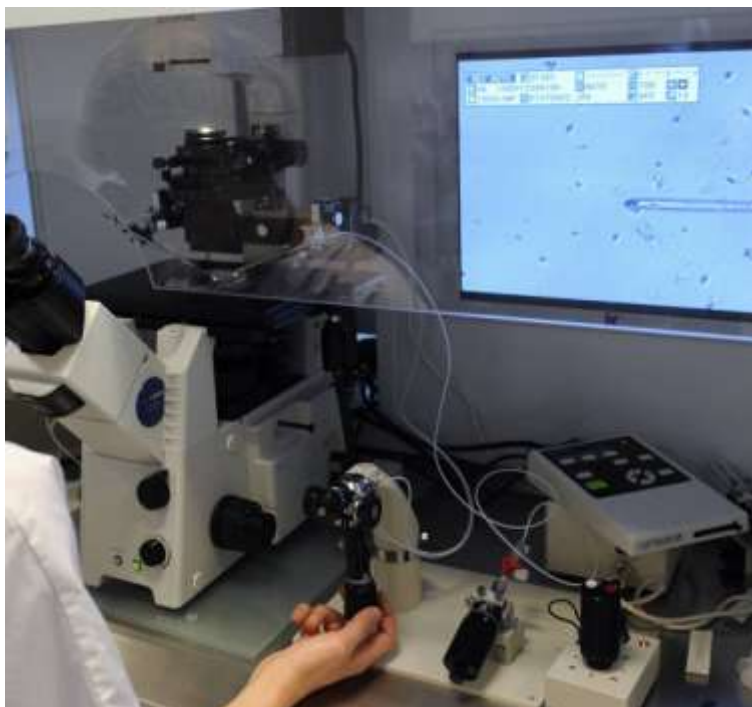


Photo 3 : L'ICSI



Photo 4 : l'embryon à J1



Photo 5 : Un embryon à J2



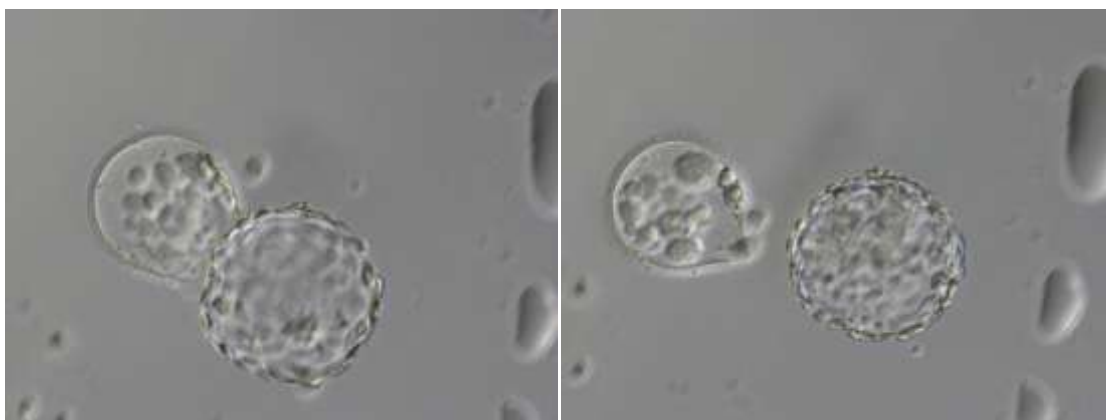
Photo 6 : Un embryon à J3



Photo 7 : Un jeune blastocyste



Photo 8 : L'éclosion d'un blastocyste



3. Annexe 3 : Rappel : les degrés de parenté

Apparenté au 1^{er} degré : père, mère, fille, fils.

Apparenté au 2^e degré : grands-parents, petits-enfants, frère, sœur.

Apparenté au 3^e degré : arrière grands-parents, oncle, tante, neveu, nièce

Apparenté au 4^e degré : cousin, cousine.

4. Liste des abréviations.

AAA : Anastomose Artério-Artérielle

AAV : Anastomose Artério-Veineuse

AH : Assisted Hatching (éclosion assistée)

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BCBA : Bichoriale Biamniotique

FIV : Fécondation In Vitro

GMM : Grossesse Multiple Monozygote

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde)

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MCBA : Monochoriale Biamniotique

MCMA : Monochoriale Monoamniotique

MFIU : Mort Fœtale In Utero

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SET : Single Embryo Transfer (transfert mono-embryonnaire)

SA : Semaine d'Aménorrhée

STT : Syndrome Transfuseur-Transfusé

ZP : Zone Pellucide

NOM : CHEVALLIER

PRENOM : JULIE

Titre de Thèse : GROSSESSES MULTIPLES MONOZYGOTES APRES FECONDATION
IN VITRO ET TRANSFERT D'UN BLASTOCYSTE.
A PROPOS D'UNE SERIE DE 14 CAS.

RESUME

Dans le but de réduire les grossesses gémellaires générées par l'assistance médicale à la procréation (AMP), a été développé le transfert d'un embryon unique sélectionné par la culture prolongée au stade blastocyste. De façon inattendue, on a constatée entre 2006 et 2009 une série de 14 cas de grossesses multiples monozygotes (12 gémellaires et 2 triples), soit un taux 15 fois plus élevé qu'en conception spontanée. Nous avons étudié le pronostic obstétrical et néonatal de ces grossesses, et tenté de mettre en évidence certains facteurs de risque. Outre la complexité de ces grossesses (nous retrouvons 79 % de complications fœto-maternelles, 86 % de prématurité, 70 % d'hospitalisation en néonatalogie), nous avons mis en évidence que 72 % des couples interrogés avaient un antécédent familial de gémellité. Au total, sans remettre en question la culture embryonnaire prolongée, il serait intéressant d'intégrer à l'avenir la recherche de ce type d'antécédent dans l'interrogatoire du couple infertile.

MOTS-CLES

Assistance Médicale à la Procréation. Fécondation in vitro. Blastocyste. Grossesse Multiple (gémellaire, triple). Monozygote. Hérité. Pronostic obstétrical. Syndrome transfuseur-transfusé.