



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE
LYON-SUD CHARLES MERIEUX**

Année 2016

N° 259

**GROSSESSES TRIPLES TRICHORIALES :
IMPACT DE LA REDUCTION EMBRYONNAIRE
SUR LE TERME D'ACCOUCHEMENT ET LA SURVIE**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard -Lyon 1

et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lisa DELECOUR

Née le 03/03/1987

A Wattrelos (Nord)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE
LYON-SUD CHARLES MERIEUX**

Année 2016

N° 259

**GROSSESSES TRIPLES TRICHORIALES :
IMPACT DE LA REDUCTION EMBRYONNAIRE
SUR LE TERME D'ACCOUCHEMENT ET LA SURVIE**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard -Lyon 1

et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lisa DELECOUR

Née le 03/03/1987

A Wattrelos (Nord)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier Perrot
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEURE DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES
MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
DUBREUIL Christian	O.R.L.
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie

LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LLORCA	Guy Thérapeutique
LONG Anne	Chirurgie vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hématologie ; Transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE	Claire Biochimie et Biologie moléculaire
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOMAS Luc Dermato -	Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DAVID Jean Stéphane	Anesthésiologie et Réanimation urgence
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCO Patricia	Physiologie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
KASSAI KOUPAI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SERVIEN Elvire Chirurgie	Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique

TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES

FILBET Marilène	Thérapeutique
LESURTEL Mickaël	Chirurgie générale
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire

PERROT Xavier Physiologie
PONCET Delphine Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
(2ème Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
COURY LUCAS Fabienne Rhumatologie
DESESTRET Virginie Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud Anesthésiologie
LEGA Jean-Christophe Thérapeutique
LOPEZ Jonathan Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan Cardiologie
NOSBAUM Audrey Immunologie
VUILLEROT Carole Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

ANNAT Guy Physiologie
BELLON Gabriel Pédiatrie
BERLAND Michel Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CARRET Jean-Paul Anatomie - Chirurgie orthopédique
DALERY Jean Psychiatrie Adultes
FABRY Jacques Epidémiologie
MOYEN Bernard Chirurgie Orthopédique
PACHECO Yves Pneumologie
PERRIN Paul Urologie

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur René-Charles RUDIGOZ

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Nous avons bénéficié de la richesse de vos enseignements, et nous admirons la rigueur et la grande humanité avec laquelle vous exercez votre art.

Nous avons toujours eu grand plaisir à apprendre à vos côtés, et sommes très honorée de la confiance que vous nous témoignez.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profonde admiration.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Olivier CLARIS

Nous sommes très honorée que vous ayez accepté de participer à ce jury de thèse. Votre jugement sera riche et juste. Notre collaboration pédiatre – obstétricien est essentielle.

Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Le semestre passé à vos côtés il y a maintenant quelques années a été fondamental pour notre formation obstétricale, nous gardons un souvenir marquant de vos enseignements et de votre grande humanité.

Monsieur le Professeur Gil DUBERNARD

Nous sommes ravie de votre participation à notre jury de thèse. Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir proposé de rejoindre votre équipe : nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous témoignez et nous réjouissons de poursuivre notre formation chirurgicale à vos côtés.

Monsieur le Professeur Cyril HUISSOUD

Vous nous faites l'honneur d'être le directeur de cette thèse et de participer à son jury. Merci de nous avoir accompagnée sur ce sujet auquel nous sommes sensibles. Nous admirons vos connaissances, votre sens clinique, votre investissement au quotidien dans notre enseignement ; et sommes très heureuse de pouvoir bientôt travailler à vos côtés.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

I) MATERIEL ET METHODES.....	19
1) Type d'étude et population.....	19
2) Collecte et description des données.....	21
3) Analyse statistique.....	22
II) RESULTATS.....	23
1) Caractéristiques des patientes.....	24
2) Terme d'accouchement et prématurité.....	25
a) Fausses couches tardives.....	27
b) Grande et très grande prématurité.....	27
c) Prématurité modérée.....	28
d) Causes de la prématurité : prématurité spontanée et prématurité induite.....	28
3) Poids de naissance.....	30
4) Survie néonatale.....	31
5) Temps de séjour.....	32
III) DISCUSSION.....	33
1) Résultats principaux.....	33
2) Critique de la méthodologie.....	33
3) Critique des résultats.....	34
a) Différences entre des deux groupes.....	34
b) Données détaillées sur la prématurité.....	34
c) Patientes perdues de vue.....	35
d) Prise en compte des pertes fœtales.....	35
e) Absence de données sur la morbidité néonatale.....	35
f) Morbidité maternelle.....	35
g) Absence de données sur l'impact psychologique et social de la réduction et de la naissance triple.....	36
4) Implications pratiques de nos résultats et comparaison aux résultats de la littérature.....	36
a) Terme d'accouchement.....	38
b) Pertes de grossesse.....	43
c) Poids de naissance.....	44
d) Survie des nouveau-nés.....	45
e) Temps de séjour et âge gestationnel corrigé à la sortie / Morbidité néonatale.....	48
5) Aspects éthiques, psychologiques et juridiques de la réduction embryonnaire.....	49
a) Aspects psychologiques de la réduction embryonnaire.....	49
b) Aspects éthiques.....	50
c) Cadre juridique.....	52
CONCLUSION.....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	57

ABREVIATIONS

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

IMG : Interruption médicale de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

TCTA : trichoriale, triamniotique

MCTA : monochoriale, triamniotique

BCTA : bichoriale, triamniotique

RPM : Rupture prématurée des membranes

MAP : Menace d'accouchement prématuré

HTA : Hypertension artérielle

FCT : fausse couche tardive

MFIU : Mort fœtale int utero

PMA : Procréation médicalement assistée

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

PAG : Petit pour l'âge gestationnel (poids de naissance <10^e percentile)

MAKP : Malformation adénomatoïde kystique pulmonaire

INTRODUCTION

Les grossesses triples sont associées à une mortalité périnatale et une morbidité néonatale très supérieures à celles des singletons (1) et supérieures à celles des grossesses gémellaires (2), essentiellement en raison d'une prématurité plus fréquente (3)(4)(5).

Au risque élevé de prématurité s'ajoutent les risques spécifiques liées à la chorionicité (syndrome anastomotique) en cas de grossesse triple mono ou bichoriale (6).

La morbidité maternelle n'est pas négligeable, avec des risques augmentés de pré-éclampsie, de césarienne, et d'hémorragie du post-partum notamment (1)(2).

Les naissances triples sont par ailleurs à l'origine de difficultés psychosociales (7)(8).

Si les grossesses triples spontanées restent rares (5), le nombre des grossesses triples s'est considérablement accru avec le développement des techniques d'aide médicale à la procréation (9), passant en France de 0.12 ‰ naissances en 1975 à 0.44 ‰ naissances en 1989 (source : INSEE). Ces dernières années sont marquées par une baisse liée au meilleur contrôle de ces techniques (monitorage de l'ovulation ou limitation du nombre d'embryons transférés) (10)(5): 0.23 ‰ naissances en France en 2014.

Les techniques de réduction embryonnaire au premier trimestre ont été proposées dans le but supposé de réduire la prématurité et le sur-risque liés aux grossesses triples et de rang supérieur (11)(12)(13). Dans les grossesses multichoriales, c'est actuellement la technique transabdominale qui est le plus fréquemment pratiquée (11). Son terme de réalisation optimal serait entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée, soit après qu'ont eu lieu la plupart des réductions spontanées (lyse d'un embryon) (14) et que l'échographie du premier trimestre a permis d'éliminer des signes d'aneuploïdie(15)(16). La chorionicité doit avoir été définie (14). La réduction embryonnaire est associée à un risque de fausse couche, qui augmente avec le nombre d'embryons réduits (11)(17).

La réduction embryonnaire soulève des questions éthiques (7)(18), et n'est pas sans conséquence psychologique (7) (8).

Sur le plan juridique, la pratique de la réduction embryonnaire n'est pas encadrée de manière spécifique ; elle n'entre pas strictement ni dans le cadre de la loi sur l'interruption volontaire de grossesse (7), ni dans le cadre des lois régissant les interruptions de grossesse pour motif médical.

Si la réduction embryonnaire présente un bénéfice reconnu dans les grossesses multiples de rang supérieur ou égal à quatre embryons, avec une diminution des pertes de grossesses et de la morbidité périnatale (11)(19), il n'en est pas de même pour les grossesses triples, dans lesquelles la pratique de la réduction n'est pas consensuelle, au niveau national comme au niveau international (20)(21)(6). Par ailleurs, le pronostic des grossesses triples trichoriales réduites au premier trimestre à deux embryons ne rejoint pas tout à fait celui des grossesses gémellaires primitives: il persiste un sur-risque de prématurité et de fausse couche tardive (22)(23)(24) même si plusieurs auteurs retrouvent des issues obstétricales proches (25)(26) (27).

La réduction des grossesses gémellaires n'apparaît, quant à elle, pas légitime en dehors de quelques très rares indications maternelles (11)(28), c'est la raison pour laquelle la réduction des grossesses triples et de haut rang multichoriales se fait habituellement vers deux embryons et non un (11)(6).

Dans le cadre des grossesses triples trichoriales, l'ensemble des études comparant la réduction embryonnaire de trois en deux embryons à l'attitude expectative font état d'une diminution de la prématurité (22)(29)(30)(27)(31)(32)(33)(25)(34). Mais certains auteurs notent que l'impact sur la survie des nouveau-nés (taux de nouveau-nés vivants rentrant à domicile) est limité, voire non significatif (22)(34)(29). Plusieurs études mettent par ailleurs en évidence une augmentation du risque de fausse couche après réduction embryonnaire, par rapport à une attitude conservatrice (14)(34)(29). Si les différents travaux s'accordent sur la réduction de la prématurité, aucun à notre connaissance ne s'intéresse au type de prématurité, spontanée ou induite; et peu étudient spécifiquement la

très grande prématurité (naissance avant 28 semaines), pourtant associée au plus grand risque de morbidité périnatale (35).

Notre travail avait pour objectif de préciser, dans des pratiques récentes, l'impact de la réduction embryonnaire sur la prématurité et sur la survie néonatale, en comparant l'issue de grossesses triples trichoriales avec réduction à celle de grossesses trichoriales sans réduction : impact sur l'âge gestationnel à l'accouchement, sur la prématurité spontanée, sur la grande et très grande prématurité, sur le nombre de fausses couches tardives, sur le nombre de nouveau-nés survivants ramenés à la maison.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective multicentrique portant sur 31 grossesses triples trichoriales ayant eu une réduction embryonnaire au premier trimestre sur une période de 7 ans, et sur 52 grossesses triples trichoriales évolutives sur la même période. Les objectifs principaux étaient l'étude de l'âge gestationnel à l'accouchement et de la survie néonatale.

I) MATERIEL ET METHODES

1) Type d'étude et population

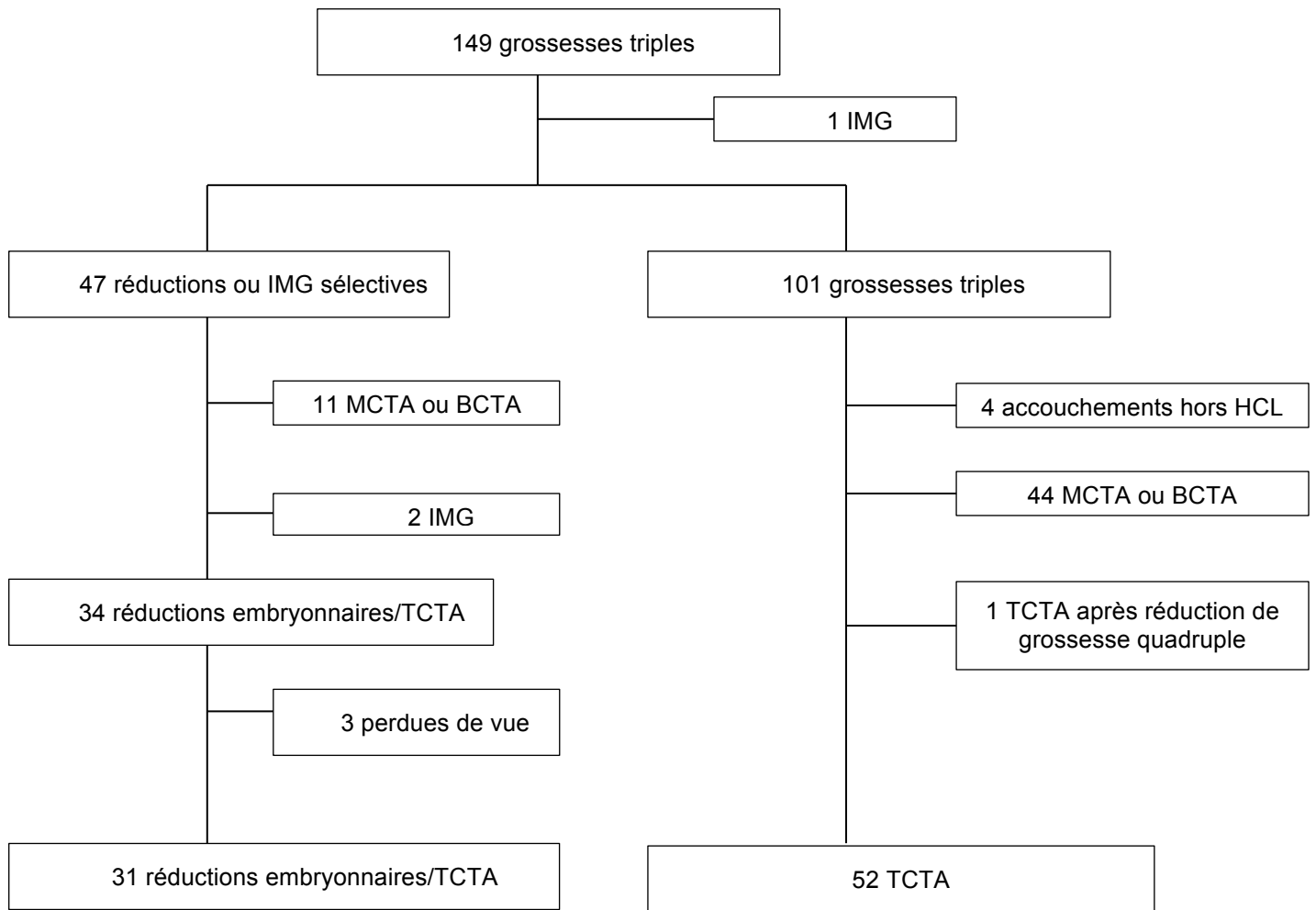
Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive tricentrique réalisée aux Hospices Civils de Lyon (HCL) : Hôpital de la Croix-Rousse, Hôpital Femme Mère Enfant et Centre hospitalier Lyon Sud.

Nous avons inclus toutes les patientes ayant bénéficié, dans le cadre d'une grossesse triple trichoriale triamniotique, d'une réduction embryonnaire de 3 en 2 embryons au premier trimestre entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2015 au sein des HCL. Nous avons également inclus toutes les patientes suivies pour une grossesse triple trichoriale triamniotique évolutive et ayant accouché aux HCL au cours de la même période ([Figure 1](#)).

Les réductions embryonnaires pour interruption médicale sélective de grossesse, ainsi que les réductions embryonnaires de grossesses triples mono- ou bichoriales, ont été exclues.

Dans le groupe des réductions, trois patientes ont été perdues de vue après la procédure, et n'ont donc pu être incluses dans l'étude.

Figure 1 : Grossesses triples et sélection des deux populations étudiées.



IMG : interruption médicale de grossesse
 MCTA : monochoriale triamniotique
 BCTA : bichoriale triamniotique
 TCTA : trichoriale triamniotique

2) Collecte et description des données

Les patientes ont été identifiées suite à une recherche informatique du Département d'Information Médicale portant sur toutes les grossesses triples et à une recherche au niveau des registres des unités de diagnostic prénatal.

Les données ont été recueillies en consultant rétrospectivement les dossiers médicaux maternels et pédiatriques.

Nous avons étudié :

- l'âge gestationnel à l'accouchement ;
- les causes de la prématurité en cas d'accouchement avant 37 semaines : spontanée, induite de manière systématique par la grossesse triple (naissance programmée sans pathologie obstétricale), induite pour pathologie ;
- les fausses couches tardives ;
- le décès périnatal ;
- le poids de naissance, étudié chez les enfants nés vivants après 24 semaines ;
- le temps de séjour hospitalier des nouveau-nés, étudié chez les nouveau-nés survivants à la sortie.

Le décès périnatal pouvait être défini par:

- la perte de grossesse avant 24 semaines,
- la mort fœtale in utero,
- le décès per-partum,
- ou le décès du nouveau-né au cours de sa période d'hospitalisation post-natale.

Par définition, seuls les deux foetus conservés à l'issue de la procédure étaient pris en compte pour la survie dans les grossesses avec réduction.

3) Analyse statistique

Nous avons comparé les issues des deux groupes (réduction embryonnaire et triplés) : âge gestationnel médian à l'accouchement ; accouchement prématuré avant 37 semaines, avant 32 semaines, avant 28 semaines ; causes de prématurité ; fausse couche tardive avant 24 semaines ; décès périnataux ; poids de naissance ; temps de séjour hospitalier et âge gestationnel corrigé à la sortie.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif (n) et pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées soit en médianes pour l'âge gestationnel à l'accouchement (écart interquartile (EI)), soit en moyennes \pm écart-type.

L'hypothèse de normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov et graphiquement par le tracé d'histogrammes.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi-deux ou par un test exact de Fisher quand les conditions d'application du Chi-deux n'étaient pas respectées.

Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test t de Student, après vérification de l'égalité des variances et lorsque la normalité de la distribution était vérifiée, ou par le test non paramétrique de Wilcoxon lorsque la normalité de la distribution n'était pas vérifiée.

Les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS V9.3 (SAS Institute Inc, NC).

II) RESULTATS

Nous avons inclus 31 grossesses triples trichoriales ayant eu une réduction embryonnaire entre 10 et 14 semaines d'aménorrhée, et 52 grossesses triples trichoriales évolutives.

L'âge gestationnel médian auquel a été effectuée la réduction était de 11.9 semaines (écart interquartile (EI), 11-12.9 semaines).

Toutes les réductions embryonnaires ont été réalisées par voie transabdominale par injection intra-thoracique de chlorure de potassium, avec dans 6 cas vidange de la poche de l'embryon réduit.

Pour l'une des patientes, il y a un échec de la réduction à 13 semaines avec nouveau geste de réduction à 14 semaines.

Dans 5 cas, la réduction a été réalisée sur l'embryon ayant la plus petite longueur crânio-caudale ; dans 5 cas elle a été réalisée sur l'embryon le plus accessible, fundique dans 4 de ces cas ; dans un cas, sur un embryon présentant un kyste au cordon ; dans un cas, sur un embryon présentant un retard de réintégration de l'anse primitive. Dans les autres cas les critères de choix de l'embryon réduit n'étaient pas précisés.

1) Caractéristiques des patientes

Les données concernant les caractéristiques des patientes : âge, parité, grossesses obtenues par assistance médicale à la procréation, sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes

	Réduction Embryonnaire (N=31)	Triplés (N=52)	P
Age maternel	32.8 (5.0)	31.7 (5.8)	0.34#
Parité			
0	18 (58.1)	31 (59.6)	0.95*
1	9(29)	14 (26.9)	
2	3 (9.7)	5 (9.6)	
3	1 (3.2)	2 (3.9)	
PMA	30 (96.8)	32 (61.5)	<0.0001*
Antécédents :			
Pré-éclampsie	0	0	
HTA chronique	1 (3.2)	2 (3.8)	1*
Pathologie auto-immune	2 (6.5)	6 (11.5)	0.7*
Accouchement prématuré <32 SA	0	0	
Fausse couche tardive <24 SA	0	1	
Malformation utérine	0	0	
Utérus cicatriciel	1 (3.2)	1 (1.9)	1*

test de Wilcoxon

* test exact de Fisher

Les patientes étaient similaires pour l'âge et la parité. Il y avait significativement plus de grossesses obtenues par PMA dans le groupe des réductions embryonnaires : 96.8% contre 61.5% ($p < 0.0001$).

Les deux groupes n'étaient pas différents concernant les facteurs de risque et antécédents obstétricaux suivants :

- HTA chronique (2 patientes du groupe grossesses triples, une patiente du groupe réduction),

- pathologies auto-immunes (6 patientes du groupe grossesses triples dont 5 dysthyroïdies et une spondylarthrite, 2 patientes présentant une dysthyroïdie dans le groupe réduction),
- malformation utérine, antécédents d'accouchement prématuré avant 32 semaines, de pré-éclampsie : aucune patiente,
- antécédent de fausse couche tardive : une seule patiente dans le groupe grossesses triples,
- utérus cicatriciel : une patiente dans le groupe grossesses triples (polymyomectomie) et une patiente dans le groupe réductions (cicatrice de césarienne).

10 grossesses triples avaient été obtenues par FIV ou FIV-ICSI, 7 par insémination intra-utérine (conjoint ou donneur), 15 par stimulation ovarienne. 6 grossesses avec réduction embryonnaire avaient été obtenues par FIV ou FIV-ICSI, 15 par insémination intra-utérine, 12 par stimulation ovarienne.

2) Terme d'accouchement et prématurité

Les données concernant l'âge gestationnel et les causes de prématurité, spontanée ou induite, sont résumées dans le Tableau 2. La Figure 2 montre la proportion de patientes n'ayant pas encore accouché en fonction de l'âge gestationnel, dans chaque groupe.

L'âge gestationnel médian à l'accouchement était de 36 semaines (EI, 33.1-37.3 semaines) dans le groupe des réductions embryonnaires, et de 32 semaines (EI, 29.5-33.5 semaines) dans le groupe des grossesses triples.

Concernant la voie d'accouchement des naissances > 24 semaines, toutes les mères de triplés ont accouché par césarienne, contre 17 mères ayant eu une réduction (58.6%).

Tableau 2 : Âge gestationnel à l'accouchement

	Réduction embryonnaire (N=31)	Triplés (n=52)	p
Âge gestationnel (SA) Médiane [1er-3e q]	36 [33.1-37.3]	32 [29.5-33.1]	<0.0001#
Fausse couches tardives <24 SA	2 (6.5)	5 (9.6)	0.71*
Prématurité (24-37 SA)	18 (58.1)	47 (90.4)	<0.001
Spontanée	15 (48.4)	15 (28.8)	0.07
Induite (systématique)	0	16 (30.8)	<0.001
Induite (pathologie)	3 (9.7)	16 (30.8)	0.03
32-37 SA	13 (41.9)	28 (53.8)	0.29
Spontanée	12 (38.7)	7 (13.5)	0.008
Induite (systématique)	0	15 (28.8)	<0.001
Induite (pathologie)	1 (3.2) a	6 (11.5) b	0.25*
28-32 SA	1 (3.2)	16 (30.8)	0.003
Spontanée	0	6 (11.5)	0.08*
Induite (systématique)	0	1 (1.9)	1*
Induite (pathologie)	1 (3.2) c	9 (17.3) d	0.08*
24-28 SA	4 (12.9)	3 (5.8)	0.42*
Spontanée	3 (9.7)	2 (3.8)	0.36*
Induite (pathologie)	1 (3.2) e	1 (1.9) f	1*
Total 24-32 SA	5 (16.1)	19 (36.5)	0.047
Spontanée	3 (9.7)	8 (15.4)	0.52*
Induite	2 (6.5)	10 (19.2)	0.2*

*Test exact de Fisher

Indications de naissance :

a- Pré-éclampsie

b- Pré-éclampsie : 1. Cholestase: 2. RCIU: 2. Anomalies du RCF: 1

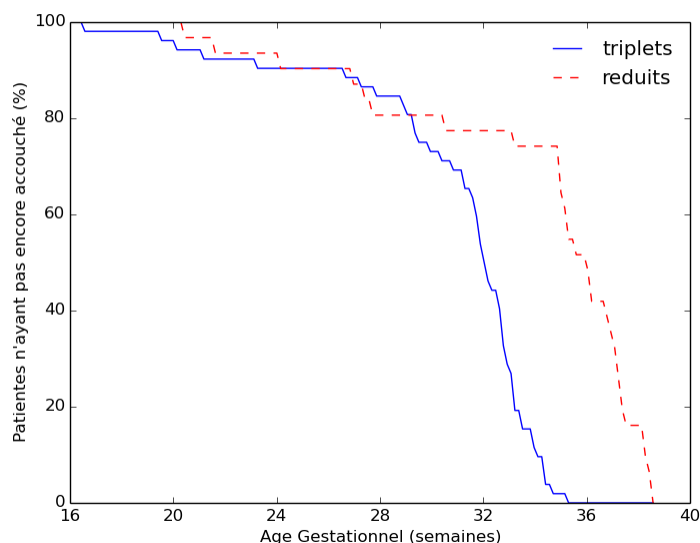
c- Cholestase

d- Pré-éclampsie : 2. Pré-éclampsie avec RCIU : 2. Cholestase : 2. RPM : 3

e- Hématome rétroplacentaire sur placenta praevia

f- Pré-éclampsie

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier montrant la proportion de patientes n'ayant pas encore accouché en fonction de l'âge gestationnel.



a) Fausses couches tardives

Une fausse couche tardive avant 24 semaines est survenue dans 2 cas (6.4%) de grossesses réduites, et dans 5 cas (9.6%) de grossesses triples (différence non significative). L'une des patientes du groupe des grossesses triples avait déjà un antécédent de fausse couche tardive et a fait une fausse couche malgré un cerclage de Benson.

Pour les fausses couches sur grossesses triples, une chorioamniotite était retrouvée dans 3 cas sur 5; pour les 2 fausses couches après réduction, cette information n'était pas disponible. Les fausses couches sont survenues tardivement par rapport à la réalisation de la réduction : à 21 semaines et à 20 semaines. Pour l'une des 2 patientes, une rupture prématurée franche des membranes sur l'embryon réduit est survenue au décours immédiat de la réduction, puis rupture des membranes sur le premier jumeau à 20 semaines et fausse couche au décours.

b) Grande et très grande prématurité

Il y avait moins de naissances entre 24 et 32 semaines dans le groupe des réductions que dans le groupe des grossesses triples : 5 (16.1%) contre 19

(36.5%), $p=0.047$. Ceci s'explique par un moindre taux de grande prématurité (28 à 32 semaines) : 1 (3.2%) dans le groupe des réductions contre 16 (30.8%) dans le groupe des grossesses triples, $p=0.003$. En revanche, il existait davantage de très grande prématurité (24 à 28 semaines) chez les grossesses réduites, mais ce résultat n'était pas significatif : 4 (12.9%) versus 3 (5.8%) chez les triplés, $p=0.23$.

c) Prématurité modérée

La prématurité modérée (32 à 37 semaines) concernait 13 grossesses réduites (41.9%) et 28 grossesses triples (53.8%), sans différence significative entre les deux groupes.

d) Causes de la prématurité : prématurité spontanée et prématurité induite

Les naissances issues de grossesses triples sont toutes survenues avant 37 semaines, avec 15 cas (28.8% des grossesses) de prématurité spontanée, 16 cas (30.8%) de prématurité induite à titre « systématique » (de par le caractère triple) entre 31 semaines + 6 jours et 35 semaines + 2 jours, et 16 cas (30.8%) de prématurité induite pour pathologie entre 27 semaines + 6 jours et 33 semaines + 1 jour. La pathologie était représentée par :

- la pré-éclampsie (7 cas),
- la cholestase gravidique (5 cas),
- la rupture prématurée des membranes (3 cas),
- le retard de croissance intra-utérin de l'un ou plusieurs fœtus (2 cas),
- les anomalies du rythme cardiaque fœtal (1 cas).

Les naissances issues de grossesses réduites sont survenues avant 37 semaines dans 18 cas (58.1% des grossesses). Dans 15 cas (48.4%), la prématurité était spontanée. Dans 3 cas, la prématurité était induite pour pathologie: hématome rétro-placentaire (27 semaines+2 jours), pré-éclampsie (33 semaines) et cholestase (30 semaines + 3 jours).

Ainsi sur l'ensemble des grossesses, il y avait plus de prématurité spontanée (24-37 semaines) dans le groupe des réductions, mais cette différence était juste au-dessus du seuil de significativité: 15/31 grossesses réduites (48.4%) contre 15/52 grossesses triples (28.8%), $p= 0.07$. La prématurité spontanée modérée (32-37 semaines) était plus fréquente chez les grossesses réduites : 12/31 (38.7%) contre 7/52 (13.5%) chez les grossesses triples, $p=0.008$.

Il n'y avait pas de différence en terme de prématurité spontanée avant 32 semaines : 3/31 grossesses réduites (9.7%) contre 8/52 grossesses triples (15.4%), $p=0.52$; ni en terme de prématurité spontanée avant 28 semaines : 3/31 grossesses réduites (9.7%) contre 2/52 grossesses triples (3.8%), $p=0.36$.

Il y avait moins de prématurité induite pour pathologie obstétricale chez les grossesses réduites : 3/31 grossesses réduites (9.7%) contre 16/52 grossesses triples (30.8%), $p=0.03$.

Nous nous sommes intéressés aux pathologies les plus représentées dans les indications de naissance prématurée de notre population : pré-éclampsie, cholestase gravidique et rupture prématurée des membranes (RPM) (15 des 19 indications de naissance). La cholestase concernait une seule grossesse réduite (3.2%), induisant la naissance prématurée à 30 semaines + 3 jours ; elle concernait 5 grossesses triples (9.6%) : cette différence n'était pas significative ($p=0.4$). Chez les grossesses triples, la cholestase représentait l'indication de naissance dans 4 cas entre 30 et 32 semaines +1 jour ; la cinquième patiente est entrée en travail spontané à 31 semaines, et il faut noter qu'elle a présenté une embolie amniotique.

La pré-éclampsie concernait 4 grossesses réduites (12.9%), avec une indication de naissance prématurée à 33 semaines, 2 indications de naissance à 37 semaines, (la quatrième patiente étant entrée en travail spontané à 35 semaines).

Elle concernait 6 grossesses triples (11.5%), représentant à chaque fois l'indication de naissance entre 27 semaines + 6 jours et 32 semaines + 5 jours.

Une rupture prématurée des membranes (entre 24 et 37 semaines) est survenue chez 3 grossesses réduites (9.7%), suivie d'un travail spontané

dans 2 cas (l'une à 24 semaines +1 jour, l'autre à 36 semaines); chez la troisième patiente une cholestase sévère représentait l'indication de naissance. Elle est survenue chez 9 grossesses triples (17.3%, différence non significative : $p= 0.52$) représentant à elle seule l'indication de naissance dans 3 cas entre 30 et 31 semaines.

3) Poids de naissance

Le poids de naissance moyen des enfants nés vivants après 24 semaines était plus élevé chez les jumeaux nés après réduction, comparé aux triplés: 2123g (± 638 g) contre 1573g (± 391 g) ($p < 0.0001$) (Tableau 3).

En revanche, lorsque l'on rapporte le poids de naissance à l'âge gestationnel (courbes de morphométrie néonatale AUDIPOG établies pour les singletons (36)), il y avait plus de poids inférieurs au 10^e percentile pour l'âge gestationnel dans le groupe des réductions embryonnaires : 35.1% contre 16.1% ($p=0.004$), avec une tendance similaire pour les poids inférieurs au 3^e percentile (12.3% contre 5%, différence non significative).

Tableau 3 : Données néonatales

	Réduction embryonnaire (N = 57)	Pas de réduction embryonnaire (N = 141)	p
Poids de naissance moyen	2123 (638.0)	1573 (391.2)	<0.0001~
Poids <10 ^e percentile	20 (35.1)	23 (16.5)	0.004*
Poids <3 ^e percentile	7 (12.3)	7 (5.0)	0.07*
Temps de séjour Manquants	24.0 (30.8) 0	42.4 (22.9) 7 a	0.0001#
Âge gestationnel corrigé à la sortie de l'hôpital (j) (SA) Manquants	269 (9.3) 38+3 0	266 (14.4) 38 7 a	0.13~

*Test du Chi², ~test de Student, #test de Wilcoxon

a- Données manquantes pour 1 nouveau-né et 1 fratrie de triplés. Données non prises en compte pour les 3 nouveau-nés décédés au cours de leur séjour

4) Survie néonatale

Les données sur la mortalité et la survie néonatale à la sortie de l'hôpital sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Survie des nouveau-nés

	Réduction embryonnaire (N=31)	Pas de réduction embryonnaire (N=52)	p*
Aucun survivant : fausses couches tardives	2 (6.5)	5 (9.6)	0.71
Au moins 1 survivant	29 (93.5)	47 (90.4)	0.71
Au moins 2 survivants	28 (90.3)	47 (90.4)	1
1 survivant	1 (3.2)	0	
2 survivants	28 (90.3)	3 (5.8)	0.07
3 survivants	-	44 (84.6)	
Tous survivants**	28 (90.3)	44 (84.6)	0.52
MFIU	1	0	
Décès néonatal	0	3	

* Test exact de Fisher

** Embryons réduits exclus

Le nombre de patientes ayant tous leurs enfants survivants était de 28 (90.3%) dans le groupe des réductions et de 44 (84.6%) dans le groupe des triplés (différence non significative). Les patientes ayant au moins un enfant survivant étaient 29 (93.5%) dans le groupe des réductions et 47 (90.4%) dans le groupe des triplés ; celles ayant au moins deux enfants survivants étaient 28 (90.3%) dans le groupe des réductions et 47 (90.4%) dans le groupe des triplés.

Les décès étaient répartis comme suit : décès en période néonatale de l'un des triplés chez trois grossesses triples; mort fœtale in utero de l'un des jumeaux chez une grossesse réduite au premier trimestre (constatée au cours du travail spontané à 26 semaines+6jours) ; fausse couche tardive avant 24 semaines chez 5 grossesses triples et chez 2 grossesses réduites. L'un des décès périnataux chez les triplés concernait un nouveau-né porteur d'une MAKP sévère, dont le pronostic sombre était décrit en période prénatale, né à 32 SA (prématurité

spontanée) et décédé de sa pathologie pulmonaire à une heure de vie. Les deux autres décès concernaient un enfant né à 32 semaines (prématurité induite pour cholestase) ayant présenté une entérocolite grave à J21, et un enfant né à 28 semaines + 6 jours (prématurité induite pour pré-éclampsie et retard de croissance) ayant présenté un choc septique sur cathéter à J23.

Au total, il y a eu 138 nouveau-nés survivants à l'issue des 52 grossesses triples, soit 88.5% de survivants. Il y a eu 57 nouveau-nés survivants à l'issue des 31 grossesses réduites, soit 91.9% (si l'on exclue les embryons réduits), ou 61.3% (si l'on inclue les embryons réduits).

5) Temps de séjour

La durée de séjour des nouveau-nés sortis vivants de l'hôpital était plus courte dans le groupe des réductions embryonnaires : 24 jours (± 30.8) contre 42.4 jours (± 22.9) dans le groupe des triplés (Tableau 3).

L'âge gestationnel corrigé moyen le jour du retour à la maison était de 38.4 semaines (± 1.3) dans le groupe des réductions, et de 38 semaines (± 2.1) dans le groupe des triplés.

Les données sur le temps de séjour étaient manquantes pour quatre nouveau-nés (une fratrie de triplés et un nouveau-né issu de grossesse triple).

III) DISCUSSION

1) Résultats principaux

Dans notre série, la réduction embryonnaire était associée à un allongement médian du terme d'accouchement de 4 semaines. Il existait une diminution de la grande prématurité, en revanche une tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée. La réduction n'avait pas d'impact significatif sur la survie néonatale.

2) Critique de la méthodologie

Un point fort de notre travail est son caractère multicentrique, mené au sein d'une maternité niveau IIB (Centre hospitalier Lyon Sud) et des deux maternités de niveau III de la métropole de Lyon (Hôpital Femme Mère Enfant et Hôpital de la Croix-Rousse). Chacune des trois maternités comprend son propre CPDPN. Nous avons pu colliger toutes les réductions embryonnaires réalisées sur la période étudiée.

Les deux maternités de niveau III prennent en charge le suivi de la majorité des grossesses triples de la région, permettant d'avoir une population « témoin » assez représentative. 50 de nos patientes du groupe grossesses triples ont accouché en niveau III (41 à l'Hôpital Femme Mère Enfant, 9 à l'Hôpital de la Croix-Rousse), 2 en niveau IIB (Centre hospitalier Lyon Sud).

Un point faible de notre étude est son caractère rétrospectif, commun à plusieurs études similaires (27)(31)(25)(22)(34)(37).

Il existe notamment un biais de sélection : dans le groupe des grossesses triples, nous avons inclus uniquement les patientes suivies et ayant accouché aux HCL, tandis que dans le groupe des grossesses réduites, nous avons inclus les patientes dès la réduction, réalisée au premier trimestre.

Nous n'avons pas étudié les grossesses triples comprenant une paire monochoriale (bichoriales triamniotiques ou monochoriales triamniotiques). Ce point représente à la fois un point faible (moins de cas, interprétation de nos résultats se limitant aux grossesses trichoriales) et un point fort (pas de biais lié à

la morbidité de la monochorionicité dans le groupe des grossesses triples, et homogénéité du groupe des réductions embryonnaires, toutes réalisées de trois en deux embryons).

3) Critique des résultats

Les effectifs limités de notre étude ont pour conséquence un petit nombre de patientes pour certaines variables étudiées : nombre de fausses couches tardives, nombre de naissances prématurées entre 24 et 28 semaines. Ceci invite à la prudence dans l'interprétation de nos résultats.

a) Différences entre des deux groupes

Il y avait 30 grossesses sur 31 obtenues par procréation médicalement assistée dans le groupe des réductions, contre 32 sur 52 dans le groupe des grossesses triples. Cette différence s'explique par le fait qu'il ne s'agisse pas d'une étude randomisée, pour des raisons éthiques évidentes (20).

On pourrait penser que ces résultats influent sur l'issue obstétricale : chez les singletons, plusieurs travaux indiquent que les grossesses obtenues par PMA sont exposées à un risque modérément augmenté de prématurité et de petit poids de naissance (38).

Mais deux études comparant les issues néonatales de grossesses triples obtenues par PMA et de grossesses triples spontanées ne retrouvent pas de différence pour l'âge gestationnel à l'accouchement (39)(40), avec un peu plus de détresses respiratoires néonatales en cas de conception par PMA dans l'étude de Morency et al (40).

b) Données détaillées sur la prématurité

Grande (28-32) et très grande (24-28) prématurités ont été différenciées, ainsi que les causes de la prématurité (travail spontané ou prématurité induite). Ceci représente un point fort de cette étude.

c) Patientes perdues de vue

Trois patientes ont été perdues de vue dans le groupe des réductions, présentant près de 10% des patientes. Deux d'entre elles ont fait suivre leur grossesse à l'étranger. Il est possible que leurs issues obstétricales aient modifié nos résultats.

d) Prise en compte des pertes fœtales

Fausses couches tardives et morts fœtales in utero, ont été prises en compte dans les résultats sur la mortalité et la survie néonatales. Cela ne correspond pas à la définition habituelle du taux de survie à la sortie de l'hôpital, calculée en rapportant le nombre de survivants à la sortie au nombre de naissances vivantes (35). Il s'agit d'un choix visant à exprimer, sur l'ensemble des grossesses triples ou réduites évolutives au-delà du premier trimestre, le nombre de nouveau-nés vivants que les couples auront finalement. Ce choix a déjà été fait par d'autres auteurs étudiant la réduction embryonnaire (22) (29) (34) (25).

e) Absence de données sur la morbidité néonatale

Nous n'avons pas pu analyser la morbidité néonatale, en particulier la morbidité neurologique (hémorragie intra-ventriculaire de grade IV, leucomalacie péri-ventriculaire) en raison d'un manque trop important de données. Nous disposons néanmoins d'une estimation indirecte via le temps de séjour et l'âge gestationnel corrigé à la sortie de l'hôpital, disponible pour presque tous les enfants sortis vivants (temps de séjour manquant pour une fratrie de triplés et un nouveau-né). Nous n'avons par ailleurs pas de données à plus long terme sur l'état de santé des enfants et en particulier sur la présence ou non d'un handicap.

f) Morbidité maternelle

On sait que les grossesses triples sont exposées à un plus grand risque de pré-éclampsie, de RPM, d'hémorragie du post-partum et d'accouchement par césarienne que les grossesses uniques, mais aussi que les grossesses

gémellaires primitives (1)(2). Peu de travaux indiquent si ces différences existent aussi entre grossesses triples et grossesses triples réduites (27)(41).

Notre étude de la morbidité maternelle apporte des éléments de réponse, mais elle ne faisait pas partie de nos objectifs principaux, elle s'est donc limitée à deux éléments:

- les pathologies présentant dans notre population des indications de naissance participant à la prématurité induite : pré-éclampsie, cholestase gravidique, rupture prématurée des membranes ;
- la voie d'accouchement (pour les naissances >24 semaines).

g) Absence de données sur l'impact psychologique et social de la réduction et de la naissance triple

Nous nous sommes intéressés uniquement à l'impact de la réduction embryonnaire en termes médicaux. Pourtant, les couples ne choisissent pas la réduction que sur des données périnatales, les facteurs socio-économiques, psychologiques ou religieux entrant également en compte (20) (18). Les preuves médicales qu'on leur présente sont cependant pour nous, le préalable indispensable aux considérations éthiques autres que médicales.

4) Implications pratiques de nos résultats et comparaison aux résultats de la littérature

Nous avons comparé nos résultats à ceux de plusieurs études comparant la réduction embryonnaire de trois en deux embryons à l'attitude expectative chez des grossesses triples trichoriales, publiées depuis 2000 : tableau 5 (terme d'accouchement), tableau 6 (survie) (27)(31)(30)(32)(33)(25)(29)(34)(22).

Dans ces études la réduction embryonnaire avait été réalisée par voie transabdominale au premier trimestre, sauf dans celle de Boulot regroupant 16 cas de réduction transcervicale et 49 cas de réduction transabdominale. Les études d' Okyay (27), Shiva (31), Drugan (32), Ata (25), Papageorghiou (29), Van de Mheen (22) et Antsaklis (37) portaient exclusivement sur des grossesses trichoriales ; l'étude de Chaveeva (34) étudiait également des grossesses

bichoriales triamniotiques, mais en les différenciant dans leurs résultats (nous nous sommes intéressés uniquement aux résultats portant sur les trichoriales). Seuls Boulot et al (33) ne précisait pas qu'il s'agissait de grossesses trichoriales.

Nous n'avons pas retenu l'étude de Geipel (42), ni l'étude de Li (43) car le groupe des réductions embryonnaires comprenait des interruptions médicales sélectives de grossesses, ni l'étude de Leondires (44) car le groupe des grossesses triples comprenait des réductions embryonnaires spontanées et le groupe des réductions comprenait des réductions de trois en un, ni l'étude de Papageorghiou (45) dont les données étaient incluses dans une étude ultérieure (29). Nous n'avons pas retenu les études publiées avant 2000 (46)(47)(48)(24)(49)(50)(51).

a) Terme d'accouchement

Tableau 5 : Age gestationnel à l'accouchement: résultats combinés de notre travail et de 9 études précédentes

Auteur	n	AG médian (SA)	FCT<24SA	AP 24-28SA	AP 24-32 SA
Van de Mheen					
Réduction	86	36.1	5 (5.8)	-	18 (20.9)
Triplés	44	33.3	5 (11.4)	-	15 (34.1)
Ata					
Réduction	26	-	2 (7.7)	0	1 (3.8)
Triplés	39	-	7(17.9)	6(15.4)	16 (41)
Antsaklis					
Réduction	185	36	15 (8.1)	-	19 (10.3)
Triplés	70	33	2 (2.9)	-	25 (35.7)
Chaveeva*					
Réduction	265	36	21 (7.9)	-	-
Triplés	229	34	9 (3.9)	-	-
Drugan					
Réduction	43	-	3 (7)	-	3 (7)
Triplés	34	-	2 (5.8)	-	13 (38.2)
Okyay					
Réduction	43	-	1 (7)	1(2.3)	-
Triplés	65	-	6 (9.2)	7(10.8)	-
Papageorghiou					
Réduction	180	36.1	9 (4.9)	-	16 (8.9)
Triplés	185	33.8	15 (8.3)	-	42(22.7)
Boulot					
Réduction	65	-	2 (3.1)	2 (3.1)	9(13.8)
Triplés	83	-	5 (6)	5 (6)	26 (31.3)
Shiva					
Réduction	57	-	7 (12.3)	1 (1.8)	(6)10.5
Triplés	58	-	7 (12.1)	7 (12.1)	16 (27.6)
Notre étude					
Réduction	31	36	(6.5)	4 (12.9)	5 (16.1)
Triplés	52	32	(9.6)	3 (5.8)	19 (36.5)
Total					
Réduction			67/981 (6.8)	8/222 (3.6)	77/673 (11.4)
Triplés			62/776 (8.1)	28/297 (9.4)	172/565 (30.4)
p			0.35	0.01	<0.005

* AG médian exclue les FCT <24SA.

Dans notre travail, le terme d'accouchement médian était prolongé de 4 semaines environ, avec un âge gestationnel médian de 36 semaines dans le groupe réduction et de 32 semaines dans le groupe grossesses triples. Les

résultats de la littérature retrouvent un terme d'accouchement similaire pour les grossesses réduites, et un peu plus élevé pour les grossesses triples: âge gestationnel médian de 36 ou 36.1 semaines en cas de réduction et de 33 à 34 semaines en cas de grossesse triple pour Antsaklis (30), Papageorghiou (29), Van de Mheen (22) et Chaveeva (34) (mais cette dernière étude trouvant le terme de 34 semaines exclue les fausses couches tardives <24 semaines).

Dans notre population, les naissances entre 24 et 32 semaines représentaient 16.1% des naissances après réduction, et 36.5% naissances triples. Toutes les études s'accordent sur cette diminution de la prématurité avant 32 semaines, avec des taux relativement proches des nôtres par exemple pour Boulot (33) (13.8% et 31.3%) ou Van de Mheen (22) (20.9% et 34.1%).

La prématurité induite systématique chez les grossesses triples : cause de prématurité modérée

Dans notre travail, toutes les naissances triples ont eu lieu avant 37 semaines, quand la prématurité ne concernait que 58.1% des naissances après réduction embryonnaire.

Ceci s'explique par la pratique clinique d'induire la naissance en cas de grossesse triple, même en l'absence de pathologie obstétricale, autour de 34 semaines, parfois plus tôt en fonction de la fatigue maternelle (la naissance triple la plus tardive a eu lieu à 35 semaines et 2 jours). Le terme de 34-35 semaines est celui auquel a été estimé le moindre risque de mort fœtale et de RCIU (52).

Cette prématurité induite « systématique », représente la moitié des naissances triples survenues entre 32 et 37 semaines (15/28), et près du tiers de l'ensemble des grossesses triples (16/52).

Elle doit être prise en compte dans la différence d'âge gestationnel à l'accouchement entre grossesses triples et grossesses réduites. Certains auteurs ont d'ailleurs choisi pour l'étude de la prématurité une limite à 34 (25)(34) ou 35 semaines (30)(32).

Dans notre série, la prématurité modérée était fréquente également dans le groupe des réductions, représentant 41.9% des grossesses, essentiellement par prématurité spontanée (38.7% des grossesses).

Grande prématurité

Plusieurs auteurs ont différencié, comme nous, la grande prématurité (28 à 32 semaines) de la très grande prématurité (24 à 28 semaines).

Dans notre population, la grande prématurité était moins fréquente en cas de réduction, puisqu'elle ne concernait que 3.2% des grossesses réduites contre 30.8% des grossesses triples. Ces chiffres se rapprochent des résultats d'Ata et al. (25) (3.8% de grande prématurité sur 26 grossesses réduites et 25.6% sur 39 grossesses triples), tandis que d'autres auteurs retrouvent une diminution moins marquée : 10.8 % de grande prématurité en cas de réduction contre 25.3% en cas de grossesse triple pour Boulot et al. (33), 9.8% en cas de réduction contre 18% en cas de grossesse triple pour Shiva et al. (31).

Très grande prématurité

Un fait marquant de notre travail est que la réduction embryonnaire n'était pas associée à une diminution de la très grande prématurité ; il existait même plus de très grands prématurés dans le groupe réduction (4/31 naissances soit 12.9% contre 3/52 soit 5.9% chez les triplés). A notre connaissance, aucune autre étude n'a retrouvé ce type de résultat sur la très grande prématurité (Tableau 5). Dans l'étude de Boulot et al. (33), seulement 3.1% des naissances après réduction ont eu lieu entre 24 et 28 semaines, contre 6% des naissances après grossesse triple. Pour Ata et al. (25), il n'y avait aucune naissance de 24 à 28 semaines sur 26 réductions, contre 6 naissances (15.4%) sur 39 grossesses triples. Pour Okyay et al. (27), la très grande prématurité ne concernait que 2.3% des grossesses réduites et 10.8% des grossesses triples; pour Shiva et al. (31) elle concernait 1.8% des grossesses réduites et 12.1% des grossesses triples.

Ces discordances s'expliquent peut-être par nos faibles effectifs, notamment dans cette catégorie. Les effectifs de ces 4 études étaient également limités avec au maximum 65 réductions et 83 grossesses triples pour l'étude de Boulot et al. La très grande prématurité étant préoccupante en terme de morbidité périnatale (35)(53), il serait intéressant d'étudier de plus grands effectifs pour mieux connaître l'impact de la réduction embryonnaire sur ce point.

Prématurité spontanée

A notre connaissance, la prématurité spontanée chez les patientes ayant eu une réduction embryonnaire n'a pas été étudiée de manière spécifique dans de précédentes études.

Nous avons observé, dans notre population, une tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée dans le groupe des réductions, par rapport au groupe des grossesses triples. En ce qui concerne la prématurité modérée, cette augmentation est certainement à mettre en relation avec la prématurité induite systématique chez les triplés, très fréquente dans cette catégorie d'âge gestationnel. Cette augmentation n'était pas retrouvée dans la grande prématurité (28 à 32 semaines), où l'on ne notait aucune naissance spontanée chez les grossesses réduites.

En revanche, nous avons trouvé dans notre population une tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée avant 28 semaines, qui représentait près de 10% des grossesses réduites (contre près de 4% des grossesses triples).

Dans notre travail, une des patientes ayant eu une réduction embryonnaire à 11 semaines avait présenté des métrorragies abondantes le soir de la réduction, sans anomalie échographique retrouvée. Elle s'est mise en travail spontané dans un contexte de métrorragies à 26 semaines + 6 jours, et la mort fœtale in utero du premier jumeau a été constatée en cours de travail (le deuxième jumeau, né par césarienne en urgence, a eu une évolution favorable). On peut penser dans ce cas précis que la prématurité spontanée et la perte d'un jumeau avait peut-être un lien avec la procédure de réduction embryonnaire.

La patiente ayant présenté le travail spontané le plus précoce des naissances vivantes, avait elle aussi eu une réduction : il s'agissait d'un travail rapide suite à rupture prématurée des membranes à 24 semaines et 1 jour.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions de ce petit nombre de cas, cependant ces observations nous amènent à nous interroger sur le rôle joué par la réduction embryonnaire, et invitent à mieux étudier le sujet.

Prématurité induite pour pathologie obstétricale

Chez nos patientes, en cas de grossesse triple, la naissance était plus souvent indiquée pour pathologie obstétricale (principalement pré-éclampsie, cholestase, et rupture prématurée des membranes), qu'en cas de grossesse réduite.

En fait, lorsque l'on s'intéressait à l'incidence de ces pathologies en elles-mêmes :

- l'incidence de la cholestase était un peu plus élevée en cas de grossesse triple, mais cette différence n'était pas significative ; cette tendance est logique puisque les concentrations hormonales élevées observées en cas de grossesse multiple favorisent la cholestase (54).
- l'incidence de la pré-éclampsie était presque identique dans les deux groupes (environ 12%), mais semblait survenir un peu plus tôt chez les grossesses triples.
- l'incidence de la RPM était un peu plus élevée dans le groupe des grossesses triples, de manière non significative.

Les données de la littérature retrouvent une incidence augmentée de la pré-éclampsie ou du diabète gestationnel, en cas de grossesse triple, par rapport aux grossesses gémellaires primitives (2).

A notre connaissance, peu d'études ont comparé l'incidence de pathologies obstétricales entre grossesses triples et grossesses triples réduites. Okay et al. (27) trouvaient davantage de pré-éclampsie chez les mères de triplés (13.8%) que chez les mères ayant eu une réduction (2.3%), celles-ci ayant un taux de pré-éclampsie proche de celui des grossesses gémellaires primitives (3%) ; et également davantage de menaces d'accouchement prématuré ayant nécessité une tocolyse. Pour les autres pathologies étudiées, rupture prématurée des membranes et diabète gestationnel, il n'y avait pas de différence significative entre leurs groupes.

Une étude plus ancienne (41) ne retrouvait de différence ni pour l'HTA gravidique, ni pour la RPM, ni pour la MAP nécessitant une tocolyse.

Une autre étude, comparant quant à elle des grossesses triples à des grossesses de rang supérieur ayant été réduites à deux embryons, retrouvait comme Okay plus de pré-éclampsie chez les grossesses triples (30%) que chez les grossesses réduites (14%), mais pas de différence pour la RPM et le diabète.

Nous n'avons pas trouvé de données concernant l'incidence de la cholestase.

b) Pertes de grossesse

Dans notre étude, le taux de fausse couche tardive n'était pas plus élevé en cas de réduction qu'en cas d'attitude expectative. Le taux de fausse couche retrouvé en cas de réduction (6.5%) était concordant avec celui de plusieurs travaux étudiant des réductions embryonnaires réalisées dans les mêmes conditions (voie transabdominale, entre 10 et 14 semaines) (27)(29)(22)(55). Plusieurs études évoquent une augmentation significative du risque de fausse couche suite à une réduction embryonnaire, comparées aux grossesses triples conservées (34)(30), ou au moins une tendance à l'augmentation du risque (29). D'autres ne retrouvent, comme dans notre travail, pas de différence significative (27)(31), d'autres encore retrouvent une tendance à la diminution du risque (25)(9). Chaveeva et al. (34) retrouvent une augmentation significative du risque à la fois sur leurs données seules et en combinant leurs données à celles de 5 études précédentes. Ils avancent deux mécanismes pour expliquer les fausses couches survenant suite à une réduction embryonnaire : les fausses couches survenant précocément après la procédure seraient liées à un traumatisme direct ou à une chorioamniotite ; les fausses couches survenant plus de deux semaines après la procédure, les plus fréquentes, seraient liées à la présence de matériel foeto-placentaire macéré. Ce deuxième mécanisme expliquerait que le risque de fausse couche augmente considérablement avec le nombre d'embryons réduits (17)(34) : 4.5% en cas de réduction d'une grossesse triple contre 15.4% en cas de réduction d'une grossesse de haut rang ≥ 6 embryons pour Evans (17).

Dans les réductions embryonnaires de grossesses triples de trois en deux embryons, il paraît donc logique que le risque de fausse couche soit globalement peu ou pas augmenté par rapport à l'attitude expectative : lorsque nous combinons nos résultats à ceux des neuf études précédentes examinées (tableau 5), nous ne retrouvons pas plus de fausses couches en cas de réduction (6.8% en cas de réduction contre 8.1% en cas de grossesse triple, $p=0.35$).

Dans notre travail, les deux fausses couches tardives observées dans le groupe des réductions ont eu lieu à distance de la procédure.

Plusieurs auteurs suggèrent par ailleurs que le risque de fausse couche lié à la réduction embryonnaire diminue avec l'expérience des opérateurs (9)(11)(25), et

que les risques sont plus importants avec les techniques transvaginales ou surtout transcervicales, abandonnées aujourd'hui (17).

Il faut rappeler le cas dans notre série d'une grossesse réduite avec MFIU de l'un des jumeaux, que l'on peut considérer comme une perte fœtale « partielle ». Boulot et al. rapportaient eux aussi dans leur étude, trois pertes fœtales partielles, sur 65 grossesses réduites.

c) Poids de naissance

Dans notre série, le poids de naissance moyen, plus faible de 550 g chez les triplés, est à mettre en lien avec le terme d'accouchement plus précoce. Nos résultats se rapprochent de ceux des autres séries (27)(31)(30)(32)(33)(22).

Les enfants PAG sont plus exposés à la mortalité néonatale par rapport aux enfants non PAG, et les prématurés PAG présentent davantage de dysplasie bronchopulmonaire, d'entéropathie et d'HTAP que les prématurés non PAG (56). Nous avons donc voulu comparer les proportions de PAG dans nos deux groupes ; mais en l'absence de courbes de croissance spécifiques, les poids de naissance étaient rapportés aux courbes de morphométrie néonatale AUDIPOG (ajustées sur le sexe) établies pour les singletons (36). Pour Garite et al (4) le poids des triplés est similaire au poids des singletons jusqu'à 29 semaines environ, et le poids des jumeaux est similaire au poids des singletons jusqu'à 32 semaines, termes à partir desquels la croissance des multiples tend à s'infléchir. Dans notre population, la réduction embryonnaire était associée à une augmentation des PAG (35.1% des nouveau-nés, contre 16.5% des triplés), avec une tendance similaire pour les PAG sévères (poids de naissance <3^e percentile).

Ces résultats s'opposent à ceux de Boulot et al.(33) qui, s'ils retrouvaient autant de PAG que nous chez les enfants nés après réduction (36.5%), en retrouvaient davantage chez les triplés (55%), et avaient un taux significativement plus faible de PAG sévères en cas de réduction (8.7% versus 18.3%).

Nos observations, rassurantes pour les triplés, ne doivent pas faire omettre le problème de la discordance de poids entre fœtus : le RCIU sélectif d'un seul enfant pouvant être une cause de prématurité induite pour toute la fratrie.

C'est le retard de croissance en valeur absolue, plus que la discordance, qui doit être pris en compte dans les décisions de naissance (4). Dans notre série, le RCIU d'un ou de deux des triplés représentait ainsi une indication de naissance prématurée, à lui seul pour deux grossesses triples, à 32 et 33 semaines, et associé à une pré-éclampsie pour deux grossesses triples, à 28 semaines + 6 jours et 29 semaines + 2 jours.

d) Survie des nouveau-nés

Notre étude ne retrouve pas d'impact significatif de la réduction embryonnaire sur la survie : un peu plus de 90% des patientes ayant eu une réduction ont eu leurs deux nouveau-nés survivants, quand un peu moins de 85% des patientes ayant poursuivi leur grossesse triple ont eu leurs trois nouveau-nés survivants. Cette différence modérée, non significative, s'estompait quand on considérait les chances d'avoir au moins un ou deux enfants vivants à la maison.

Cette absence d'impact sur la survie peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Si l'âge gestationnel médian est de 4 semaines plus élevé dans le groupe des réductions, nous retrouvons autant de très grande prématurité (<28 semaines) : 12.9% pour les réductions contre 5.8% pour les grossesses triples. Or c'est justement la très grande prématurité qui apparaît statistiquement être la plus associée à la mortalité néonatale : Torchin et al. (35) retrouvent, sur plusieurs cohortes réalisées dans des pays à haut niveau de soins, une mortalité d'un peu plus de 10% en cas de naissance avant 28 semaines. Dans la cohorte d'enfants prématurés français Epipage 2 (53), les taux de survie rapportés aux naissances vivantes étaient seulement de 59.1% à 25 semaines, 75.3% à 26 semaines contre 93.7% à 27-31 semaines.
- Les pertes fœtales (fausse couche tardive et mort fœtale in utero), étaient prises en compte dans la mortalité. Les taux de pertes totales de la grossesse (fausses couches tardives) étaient proches dans les deux groupes. Il y avait également un cas de mort fœtale in utero dans le groupe des réductions.
- Enfin, il est possible que l'issue obstétricale des trois patientes perdues de vues dans le groupe des réductions, ait changé nos résultats.

Certaines études évoquent un impact plus marqué sur la survie. Celle d'Ata et al (25) compare 26 grossesses trichoriales réduites à 39 grossesses trichoriales poursuivies : en cas de réduction, 88.5% des patientes avaient tous leurs enfants survivants; en cas d'attitude expectative elles n'étaient que 66.7%. Si l'on considère « au moins un survivant », elles étaient 92.4% en cas de réduction contre 77% en cas d'expectative.

Dans l'étude de Okyay et al portant sur des grossesses triples obtenues par FIV (27), 93% des patientes ayant eu une réduction (n=43) avaient au moins un enfant vivant contre 83.1% de celles ayant poursuivi la grossesse triple (n=65) (différence significative).

D'autres études retrouvent un impact limité sur la survie. Van de Mheen et al. (22) retrouvent, en comparant 86 grossesses après réduction embryonnaire et 44 grossesses triples, des taux de survie (survie à 7 jours et non à la sortie) proches entre les deux groupes et comparables aux nôtres : sur 86 patientes ayant bénéficié d'une réduction, 87.2% avaient tous leurs nouveau-nés survivants ; sur 44 patientes ayant poursuivi leur grossesse triple, elles étaient 81.8% ; ces chiffres s'élevant à 93% et 88.6% si l'on considère celles ayant au moins un enfant survivant.

Sur une large étude rétrospective comparant 265 grossesses réduites au premier trimestre à 229 grossesses triples, Chaveeva et al.(34) trouvent des résultats rassurants pour les grossesses triples: les patientes ayant eu une réduction étaient 88.3% à avoir tous leurs nouveau-nés survivants, celles ayant conservé la grossesse triple étaient 87.3%. Celles ayant au moins un enfant survivant étaient 91.7% parmi les grossesses réduites, et 94.8% parmi les grossesses triples. Papageorghiou et al. (29) ont des résultats similaires avec 88.3% de survie des deux nouveau-nés en cas de réduction (n=185) contre 87% de survie des trois nouveau-nés en cas de grossesse triple (n=180), et 91.1% de survie d'au moins un nouveau-né en cas de réduction contre 93.5% en cas de grossesse triple.

Sur l'ensemble des études, si l'on excepte celle d'Ata et al., la différence sur le critère « au moins un enfant survivant » est faible.

En combinant les données de ces 5 études et de notre travail, on retrouve 91.9% des patientes ayant au moins un enfant survivant après réduction, et 91.2% des

patientes ayant au moins un enfant survivant après grossesse triple (Tableau 6). Les deux nouveau-nés ont survécu suite à 88.6% des grossesses réduites, et les trois nouveau-nés ont survécu suite à 85% des grossesses réduites (différence non significative, p=0.41).

Tableau 6 : Survie des nouveau-nés : résultats combinés de notre travail et de 5 études précédentes

	Tous survivants*		Au moins 1 survivant		Au moins 2 survivants	
	Réduction	Triplés	Réduction	Triplés	Réduction	Triplés
Van de Mheen** 2000-2010	75/86 (87.2)	36/44 (81.8)	80/86 (93)	39/44 (88.6)	75/86 (87.2)	39/44 (88.6)
Papageorghiou 1986-2005	159/180 (88.3)	161/185 (87)	164/180 (91.1)	173/185 (93.5)	159/180 (88.3)	169/185 (91.4)
Ata 1987-2009	23/26 (88.5)	26/39 (66.7)	24/26 (92.4)	30/39 (77)	23/26 (88.5)	29/39 (74.3)
Chaveeva 1986-2013	234/265 (88.3)	200/229 (87.3)	243/265 (91.7)	217/229 (94.8)	-	-
Okyay 2003-2012	-	-	40/43 (93)	54/65 (83.1)	-	-
Notre étude 2009-2015	28/31 (90.3)	44/52 (84.6)	29/31 (93.5)	47/52 (90.4)	28/31 (90.3)	47/52 (90.4)
Total	519/586 (88.6) p= 0.41	467/549 (85)	580/631 (91.9) p=0.99	560/614 (91.2)	285/323 (88.2) p=0.76	284/320 (88.7)

*Embryons réduits exclus

**survie à 7 jours de vie

Etudes éliminées : car pas d'étude du nombre de survivants par grossesse

Boulot (20)

Antsaklis (30)

Shiva (31)

Drugan (32)

Il est évident que la réduction d'un embryon au premier trimestre n'est pas du tout comparable en termes de vécu parental à la perte de l'un des triplés en période néonatale (57). Par définition, les parents ayant choisi la réduction embryonnaire, auront « d'emblée » un enfant de moins.

Néanmoins, ces résultats montrent que, si l'on considère l'objectif pour les parents d'avoir au moins un enfant vivant à la maison, la réduction embryonnaire n'apporte aucun avantage (22). Et si l'on considère la survie de l'ensemble des nouveau-nés (deux pour les grossesses réduites, trois pour les grossesses triples), l'impact de la réduction en termes d'amélioration de la survie n'est pas significatif. Ceci nous semble être une information primordiale

à délivrer aux parents au début d'une grossesse triple, notamment pour ceux qui ne souhaiteraient pas de réduction embryonnaire.

e) Temps de séjour et âge gestationnel corrigé à la sortie / Morbidité néonatale

Dans notre étude, le temps de séjour moyen des jumeaux nés suite à une grossesse réduite était presque deux fois plus court que le temps de séjour des triplés, résultat lié à un terme d'accouchement plus élevé.

Les temps de séjour prolongés des triplés dans les unités de néonatalogie correspondent à un coût de santé important pour la société. Dans leur travail, Drugan et al.(58) considèrent la « diminution du coût de soins par enfant survivant » comme un avantage secondaire de la réduction embryonnaire.

Chez les enfants rentrés à domicile, nous retrouvons un âge gestationnel corrigé moyen à la sortie de l'hôpital très proche dans les deux groupes, de l'ordre de 38 semaines ; mais nous manquons de données pour mieux préciser la morbidité néonatale. Dans la littérature, on dispose de peu de données précises concernant l'impact de la réduction embryonnaire sur la morbidité néonatale. L'étude de Drugan et al. (32) retrouvait moins de morbidité neurologique (hémorragie intra-ventriculaire de grade III et IV) et respiratoire (dysplasie bronchopulmonaire, détresse respiratoire sévère) chez les enfants nés après réduction que chez les triplés.

Papageorghiou et al (45)(29) ont estimé des taux de handicap prévisibles en fonction de l'âge gestationnel à l'accouchement, qui seraient plus faibles chez les enfants nés après réduction (0.6%) que chez les triplés (1.5%).

Une étude, comparant 14 enfants prématurés ayant une leucomalacie périventriculaire à 1390 enfants prématurés contrôle, suggère que la réduction embryonnaire pourrait être un facteur de risque additionnel de leucomalacie ; cependant elle ne disposait pas de comparaison avec des triplés (59).

En-dehors du contexte de la réduction embryonnaire, plusieurs travaux retrouvent une morbidité neurologique plus fréquente chez les triplés que chez les jumeaux, et plus fréquente chez ces derniers que chez les singletons (60)(61), mais hormis le rôle joué par la prématurité elle-même, il semblerait

que ces observations soient surtout en lien avec la monochorionicité, en cas de mort fœtale in utero de l'un des fœtus (6)(62).

De manière générale, la morbidité néonatale des triplés semble essentiellement liée à l'âge gestationnel à l'accouchement : à âge gestationnel égal, plusieurs auteurs ne retrouvent pas plus de morbidité, y compris neurologique, chez les triplés que chez les jumeaux ou les singletons (3)(4).

5) Aspects éthiques, psychologiques et juridiques de la réduction embryonnaire

a) Aspects psychologiques de la réduction embryonnaire

Les études s'intéressant à l'impact psychologique de la réduction embryonnaire ont montré qu'il s'agissait toujours d'une expérience douloureuse, voire traumatisante (8)(63)(64)(57)(65). La plupart des patientes ressentait un fort sentiment de culpabilité face à cette situation complexe et paradoxale (8). La décision semblait plus facile et mieux vécue lorsque le couple avait reçu une information complète et le soutien de l'équipe médicale, et était plus difficile à accepter pour la femme que pour l'homme (63). Dans la plupart des publications, lorsque la grossesse avait eu une évolution favorable, les symptômes dépressifs en lien avec la réduction tendaient à diminuer avec le temps, notamment grâce à l'accomplissement du projet parental (57)(64). La réduction embryonnaire peut cependant être responsable de troubles persistants dans la relation mère-enfants, affectant le développement affectif de ces derniers (65). Les patientes restant les plus affectées par la réduction étaient les patientes jeunes, celles ayant une pratique religieuse, et celles ayant vu à plusieurs reprises leurs embryons à l'échographie avant la procédure (64).

En cas de fausse couche tardive au décours de la réduction, il y a un risque important d'épisode dépressif majeur (65).

Les conséquences psychologiques liées à la réduction doivent être mises en balance avec les difficultés émotionnelles et la fatigue faisant suite à une

naissance triple. Garel et al. (8) ont comparé 11 mères de triplés de deux ans à 14 mères de jumeaux ayant fait le choix d'une réduction embryonnaire : les mères de triplés ressentait plus de difficultés à faire face au comportement de leurs enfants, avaient plus souvent des difficultés maritales, et avaient un peu plus souvent des symptômes anxio-dépressifs.

Ces travaux étudiant l'impact psychologique de la réduction ou des grossesses triples sont peu nombreux, et sous-estiment probablement les conséquences négatives de chaque décision, notamment car les couples ayant vécu une fausse couche n'y participent que très rarement (28). On manque par ailleurs de connaissances sur les conséquences à long terme de la réduction embryonnaire (8).

b) Aspects éthiques

Les quatre principes de l'éthique biomédicale moderne (autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, justice) s'appliquent évidemment à la patiente enceinte ; la réflexion éthique sur la réduction embryonnaire dépend du statut moral que l'on confère au fœtus (18).

En fonction de ce statut, on peut considérer :

- que ces quatre principes s'appliquent, ou non, au fœtus,
- que dans le cas d'une grossesse multiple, ils s'appliquent à chacun des fœtus, ou à l'ensemble de la grossesse.

Mc Cullough et Chervenak (66)(67) évoquent deux liens possibles entre le statut de « fœtus » et le statut d' « enfant », donc de personne, de patient :

- Dans le cas où le fœtus est viable (il peut avoir une vie extra-utérine en cas d'intervention médicale, en général après le terme de 24 semaines), il doit être considéré comme un patient ; cependant les décisions doivent toujours être prises en tenant compte des obligations de bienfaisance et d'autonomie dues à la mère ;
- Dans le cas où le fœtus n'est pas encore viable, il n'aurait le statut de « patient » que si la mère lui confère.

En ce qui concerne les grossesses de haut rang > 3 embryons, où le bénéfice médical est démontré, si la mère confère le même statut à tous les

foetus, on peut penser que cela risque de compromettre la grossesse tout entière (risque élevé de fausse couche ou d'accouchement très prématuré): la mère peut donc conférer le statut de « patients » à certains foetus et non à d'autres, afin d'améliorer les chances de survie et de diminuer les risques de morbidité pour les survivants (18).

Ainsi le groupe de travail sur l'éthique et la loi de l'ESHRE (23) estime que dans le cas d'une grossesse de haut rang > 3 embryons, les bénéfices de la réduction pour les embryons restants l'emportent sur les inconvénients ; mais dans le cas d'une grossesse triple, les opinions varient, notamment en fonction de l'accès aux soins néonataux.

Le groupe de travail remarque que si les dilemmes éthiques concernant la réduction embryonnaire sont étroitement liés à la question de l'avortement, il existe une différence essentielle entre les 2 démarches : le but dans la réduction n'étant pas d'arrêter la grossesse mais d'augmenter les chances de développement des foetus qui restent. Il considère la réduction comme « moralement acceptable, si les praticiens ont respecté les règles de bonne pratique et tenté de minimiser le risque de grossesse multiple ».

Le Comité d'Ethique de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (68) insiste quant à lui sur la distinction entre réduction embryonnaire d'un foetus normal et interruption sélective de grossesse d'un foetus anormal. En vertu du principe du respect de l'autonomie, c'est pour le Comité à la mère que doit revenir la décision, en fonction de déterminants médicaux mais aussi éthiques, religieux et socio-économiques. Le comité évoque que si un médecin ne se doit pas de participer à des activités qu'il juge moralement inacceptables, il se doit de connaître les enjeux éthiques et médicaux des situations complexes que représentent les décisions de réduction embryonnaire, afin de pouvoir répondre aux demandes des patients concernant la réduction.

Evans et ses collaborateurs (69)(50) mettent également en avant le principe d'autonomie de la patiente et le respect des circonstances individuelles dans la choix de réaliser ou non une réduction ; la patiente doit bénéficier d'un temps de réflexion consacré aux enjeux psychologiques et moraux de la réduction avant d'exprimer son choix.

En France, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé (7) estime que la réduction ne devrait pas trouver sa justification hors des cas de détresse ou de nécessité thérapeutique, et insiste sur l'importance de l'expérience des opérateurs.

Il semble également important d'introduire l'information sur les risques de grossesses multiples, et la réflexion éthique sur la décision de réduction embryonnaire, dès le début de la prise en charge en PMA (18)(7)(68)(23).

Au vu des conséquences médicales et psychologiques possibles de la réduction embryonnaire, on ne peut enfin qu'insister sur la nécessité de limiter l'incidence des grossesses triples en contrôlant les techniques de procréation médicalement assistée (monitorage de l'ovulation ou limitation du nombre d'embryons transférés). Cette « éthique préventive », déjà recommandée par le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé en 1991 (7), est également un élément primordial pour l'ESHRE(23) (2003), le Comité d'éthique de l'ACOG (68) (2013), et plusieurs auteurs tels que Papageorghiou (18) ou ceux ayant étudié l'impact psychologique de la réduction embryonnaire (57)(8).

c) Cadre juridique

En France, la pratique de la réduction embryonnaire n'est pas encadrée de manière spécifique sur le plan juridique. Certains considèrent qu'elle entre dans le cadre de la loi sur l'interruption volontaire de grossesse (loi 75-17 du 17 janvier 1975, dite « loi Veil ») (11). Or il ne s'agit pas d'une interruption de grossesse à proprement parler, mais de l'interruption du développement d'un embryon chez une patiente souhaitant poursuivre sa grossesse(7)(23). La pratique de la réduction embryonnaire des grossesses multiples n'existait d'ailleurs pas en 1975 (premières procédures décrites au milieu des années 1980 (11)(12)(13)). Le CCNE remarquait dès 1991 que l'application éventuelle de la loi du 17 janvier 1975 à la réduction embryonnaire posait un problème juridique non résolu, et recommandait qu'une disposition législative soit élaborée pour encadrer ces réductions (6).

La réduction ne peut pas non plus être assimilée à une interruption de grossesse pour motif médical (IMG), régie par la loi 94-654 du 29 juillet 1994 et la loi 2001-588 du 4 janvier 2001 : ces lois stipulent que l'interruption de grossesse pour motif médical peut être pratiquée à tout moment « si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic » ; l'un des médecins au moins devant exercer au sein d'un CPDPN.

Il ne s'agit encore une fois pas d'interrompre totalement la grossesse, mais d'interrompre un embryon probablement sain.

Même si l'on prend en compte la morbi-mortalité de la grande et très grande prématurité, d'une part, les naissances de triplés avant 32 semaines sont loin d'être systématiques (moins de la moitié des naissances dans notre série), d'autre part, la survie sans morbidité sévère reste majoritaire chez les prématurés, hormis chez les enfants nés entre 24 et 26 semaines (53).

Lorsque l'on est face à une patiente enceinte de triplés au premier trimestre, hors facteurs de risque particulier (par exemple antécédent d'accouchement prématuré ou de pré-éclampsie sévère, malformation utérine), on est donc clairement en-dehors du contexte d'une « forte probabilité pour l'enfant à naître d'être atteint d'une affection d'une particulière gravité » ou du « péril grave pour la santé de la femme ».

La décision de réduire une grossesse triple doit-elle faire l'objet d'une discussion en réunion de CPDPN ? La réponse serait simple si l'on considère la réduction comme une IMG : « oui », et si la considère comme une IVG : « non » à condition que la demande soit réalisée avant 14 semaines, terme légal de l'IVG en France. La réduction n'entrant dans aucun de ces cadres juridiques, les pratiques sur le terrain ne sont pas homogènes. Dans deux des maternités de notre étude, la décision de réduction n'est jamais prise sans une discussion préalable en réunion de concertation du CPDPN, et est soumise à l'accord signé de deux médecins comme c'est le cas pour une IMG. Dans la troisième, les couples rencontrent tous un médecin obstétricien et une sage-femme membres du CPDPN, ainsi qu'une psychologue s'ils le

souhaitent ; mais la décision de réduction n'est pas, hors cas particuliers, discutée en réunion de CPDPN ni soumise à l'accord de deux médecins.

Au vu de l'importance de cette décision tant au niveau personnel – conséquences psychologiques pour le couple et la famille – qu'au niveau éthique – réduction d'un embryon sain, il nous paraît souhaitable qu'un cadre juridique plus spécifique soit mis en place, permettant de mieux définir la prise en charge des demandes de réduction embryonnaire.

CONCLUSION

Notre objectif était d'évaluer, sur une série rétrospective de grossesses triples trichoriales avec et sans réduction embryonnaire au premier trimestre, l'impact de la réduction sur le terme d'accouchement et la survie néonatale.

Dans notre série, la réduction embryonnaire était associée à un allongement médian du terme de 4 semaines, lié principalement à une prématurité induite plus fréquente en cas de grossesse triple, avec de nombreuses naissances « systématiques » entre 32 et 37 semaines.

Il y avait, en cas de réduction, une diminution de la grande prématurité, mais en revanche une nette tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée, et une tendance à l'augmentation de la très grande prématurité. Sur ce dernier point, nos données discordent avec la littérature des 15 dernières années.

L'impact de la réduction embryonnaire sur la prématurité mériterait d'être davantage étudié sur les points suivants : influence sur la prématurité spontanée avant 28 et avant 32 semaines, influence sur l'incidence des pathologies obstétricales représentant des indications de naissance anticipée telles que la pré-éclampsie ou la cholestase, et surtout impact sur la très grande prématurité, la morbidité des enfants « prématurisimes » restant préoccupante.

La réduction embryonnaire n'était pas associée, dans notre travail, à une augmentation du taux de fausses couches tardives.

L'impact de la réduction embryonnaire sur la survie néonatale restait très limité.

Au vu de nos résultats combinés à ceux de cinq études précédentes, si l'on considère l'objectif pour les parents d'avoir au moins un enfant vivant à la maison, la réduction embryonnaire n'apportait pas d'avantage, avec au moins un survivant pour environ 90% des grossesses. Si l'on considère la survie par

grossesse de l'ensemble des nouveau-nés, embryons réduits exclus : 2 pour les grossesses réduites, 3 pour les grossesses triples, l'impact de la réduction en termes d'amélioration de la survie n'était pas significatif.

Enfin la réduction était associée, de par un terme d'accouchement plus tardif, à un poids de naissance moyen plus élevé, et à une moindre durée de séjour hospitalier des nouveau-nés.

Mais elle était en fait associée à un taux plus important d'enfants de petit poids pour l'âge gestationnel (<10^e percentile), et l'âge gestationnel corrigé à la sortie de l'hôpital était identique dans les deux groupes.


La réduction embryonnaire n'est pas un acte anodin pour le couple de futurs parents. On ne peut par ailleurs nier, au-delà des risques médicaux, les difficultés psycho-sociales liées à une naissance triple. La pratique des techniques de procréation médicalement assistée doit ainsi s'attacher à limiter le risque de survenue d'une grossesse multiple.

En conclusion, le bénéfice médical apporté par la réduction embryonnaire en cas de grossesse triple trichoriale n'est pour nous pas démontré, en ce sens qu'elle n'améliore pas significativement la survie des nouveau-nés, et qu'en dépit d'un allongement médian du terme d'accouchement elle ne semble ni diminuer la prématurité spontanée ni la très grande prématurité.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Maïeutique
Lyon-Sud Charles Mérieux


Carole BURIGNON

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

recondice


Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 16/09/2016

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales


Pierre Cochot

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies--a happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2014;19(4):222-7.
2. Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2008;198(4):401.e1-10.
3. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 26 mars 2003;107(1):28-36.
4. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2004;191(3):700-7.
5. Blickstein I, Keith LG. The decreased rates of triplet births: temporal trends and biologic speculations. *Am J Obstet Gynecol.* août 2005;193(2):327-31.
6. Blickstein I. How and why are triplets disadvantaged compared to twins? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2004; 18 (4)= 631-44.
7. Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis N° 24 - 24 juin 1991. Avis sur les réductions embryonnaires et foetales. [En ligne]. 1991 [cité le 23 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis024.pdf>
8. Garel M, Stark C, Blondel B, Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Zorn JR. Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction: a 2-year follow-up study. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 1997;12(3):617-22.
9. Evans MI, Andriole S, Britt DW. Fetal reduction: 25 years' experience. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):69-82.
10. Simmons R, Doyle P, Maconochie N. Dramatic reduction in triplet and higher order births in England and Wales. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* août 2004;111(8):856-8.
11. Delabaere A, Lemery D, Laurichesse H, Jacquetin B, Gallot D. Le point sur les thérapies foetales - Interruption sélective de grossesse. In: CNGOF. Mises à jour en Gynécologie Obstétrique. [En ligne]. 2010 [cité le 21 juil 2016]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_017_delabaere.pdf
12. Dumez Y, Oury JF. Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy. *Contrib Gynecol Obstet.* 1986;15:50-3.
13. Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Alvarez E. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N Engl J Med.* 21 avr 1988;318(16):1043-7.
14. Antsaklis A, Anastasakis E. Selective reduction in twins and multiple pregnancies. *J Perinat Med.* 2010;39(1):15-21.
15. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies – A happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2014;19(4):222-7.

16. Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2010; 15(6):327-35.
17. Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA, et al. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2001;184(2):97-103.
18. Papageorghiou AT. Ethical considerations in embryo-reduction. *Curr Obstet Gynaecol.* juin 2006;16(3):181-4.
19. Evans MI, Ciorica D, Britt DW. Do reduced multiples do better? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2004;18(4):601-12.
20. Boulot P. [Reduction of triplet pregnancies: for or against? For]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2001;29(4):324-6.
21. Oury JF. [Reduction of triplet pregnancies: for or against? Against]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2001;29(4):327-8.
22. Van de Mheen L, Everwijn SMP, Knapen MFCM, Oepkes D, Engels M, Manten GTR, et al. The effectiveness of multifetal pregnancy reduction in trichorionic triplet gestation. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2014;211(5):536.e1-6.
23. ESHRE Task Force on Ethics and Law. 6. Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2003;18(9):1976-9.
24. Melgar CA, Rosenfeld DL, Rawlinson K, Greenberg M. Perinatal outcome after multifetal reduction to twins compared with nonreduced multiple gestations. *Obstet Gynecol.* nov 1991;78(5 Pt 1):763-7.
25. Ata B, Rasillo LJ, Sukhdeo S, Son WY, Tan SL, Dahan MH. Obstetric outcomes of IVF trichorionic triamniotic triplets which are spontaneously or electively reduced to twins. *J Assist Reprod Genet.* déc 2011;28(12):1217-22.
26. Haas J, Hourvitz A, Dor J, Elizur S, Yinon Y, Barzilay E, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies after early transvaginal multifetal pregnancy reduction. *Fertil Steril.* mai 2014;101(5):1344-8.
27. Okyay E, Altunyurt S, Soysal D, Kaymak O, Soysal S, Danisman N, et al. A comparative study of obstetric outcomes in electively or spontaneously reduced triplet pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* juill 2014;290(1):177-84.
28. Sentilhes L, Audibert F, Dommergues M, Descamps P, Frydman R, Mahieu-Caputo D. [Multifetal pregnancy reduction: indications, technical aspects and psychological impact]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. févr 2008;37(2 Pt 2):295-306.
29. Papageorghiou AT, Avgidou K, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaides KH. Risks of miscarriage and early preterm birth in trichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: new data and systematic review. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2006;21(7):1912-7.
30. Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Papantoniou N, Koutra P, Kavalakis Y, et al. Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2004;16(4):219-22.

31. Shiva M, Mohammadi Yeganeh L, Mirzaagha E, Chehrazi M, Bagheri Lankarani N. Comparison of the outcomes between reduced and nonreduced triplet pregnancies achieved by Assisted Reproductive Technology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2014;54(5):424-7.
32. Drugan A, Ulanovsky I, Burke Y, Blazer S, Weissman A. Fetal reduction in triplet gestations: twins still fare better. *Isr Med Assoc J IMAJ.* déc 2013;15(12):745-7.
33. Boulot P, Vignal J, Vergnes C, Dechaud H, Faure JM, Hedon B. Multifetal reduction of triplets to twins: a prospective comparison of pregnancy outcome. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2000;15(7):1619-23.
34. Chaveeva P, Kosinski P, Puglia D, Poon LC, Nicolaidis KH. Trichorionic and dichorionic triplet pregnancies at 10-14 weeks: outcome after embryo reduction compared to expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(4):199-205.
35. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2015;44(8):723-31.
36. Mise à jour des courbes de morphométrie néonatale, AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie) [En ligne]. 2008 [cité 16 sept 2016]. Disponible sur: http://www.audipog.net/courbes_morpho.php
37. Antsaklis AJ, Drakakis P, Vlazakis GP, Michalakis S. Reduction of multifetal pregnancies to twins does not increase obstetric or perinatal risks. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 1999;14(5):1338-40.
38. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1 mars 2013;19(2):87-104.
39. Fennessy KM, Doyle LW, Naud K, Reidy K, Umstad MP. Triplet pregnancy: is the mode of conception related to perinatal outcomes? *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* juin 2015;18(3):321-7.
40. Morency A-M, Shah PS, Seaward PGR, Whittle W, Murphy KE. Obstetrical and neonatal outcomes of triplet births – spontaneous versus assisted reproductive technology conception. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 mars 2016;29(6):938-43.
41. Kadhel P, Olivennes F, Fernandez H, Vial M, Frydman R. Are there still obstetric and perinatal benefits for selective embryo reduction of triplet pregnancies? *Hum Reprod.* déc 1998; 13(12): 3555-9.
42. Geipel A, Berg C, Katalinic A, Plath H, Hansmann M, Smrcek J, et al. Targeted first-trimester prenatal diagnosis before fetal reduction in triplet gestations and subsequent outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2004;24(7):724-9.
43. Li S, Wang X, Li H, Wang Y, Hou H. [Clinical analysis of pregnancy outcomes and fetal loss after fetal reduction of triplets to twins or singleton pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* avr 2015;50(4):268-73.
44. Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott RT. Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* août 2000;183(2):454-9.

45. Papageorgiou AT, Liao AW, Skentou C, Sebire NJ, Nicolaides KH. Trichorionic triplet pregnancies at 10-14 weeks: outcome after embryo reduction compared to expectant management. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mai 2002;11(5):307-12.
46. Lipitz S, Reichman B, Uval J, Shalev J, Achiron R, Barkai G, et al. A prospective comparison of the outcome of triplet pregnancies managed expectantly or by multifetal reduction to twins. *Am J Obstet Gynecol.* mars 1994;170(3):874-9.
47. Sebire NJ, D'Ercole C, Sepulveda W, Hughes K, Nicolaides KH. Effects of embryo reduction from trichorionic triplets to twins. *Br J Obstet Gynaecol.* oct 1997;104(10):1201-3.
48. Bollen N, Camus M, Tournaye H, Wisanto A, Van Steirteghem AC, Devroey P. Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. *Fertil Steril.* sept 1993;60(3):504-9.
49. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Sattar MA, Kamal A, Amin YM. Multifetal pregnancy reduction: modification of the technique and analysis of the outcome. *Fertil Steril.* févr 1999;71(2):380-4.
50. Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, Moldenhauer JS, Kramer RL, Johnson MP, et al. Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1999;180(5):1268-71.
51. Porreco RP, Burke MS, Hendrix ML. Multifetal reduction of triplets and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* sept 1991;78(3 Pt 1):335-9.
52. Warner BB, Kiely JL, Donovan EF. Multiple births and outcome. *Clin Perinatol.* juin 2000;27(2):347-61, ix.
53. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
54. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* juill 1989;9(1):84-90.
55. Kuhn-Beck F, Moutel G, Weingertner AS, Kohler M, Hornecker F, Hunsinger MC, et al. Fetal reduction of triplet pregnancy: one or two? *Prenat Diagn.* févr 2012;32(2):122-6.
56. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Retard de croissance intra-utérin [En ligne]. 2013 [cité le 11 sept 2016]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf
57. Bergh C, Möller A, Nilsson L, Wikland M. Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 1999;14(8):2170-5.
58. Drugan A, Ulanovsky I, Burke Y, Blazer S, Weissman A. Fetal reduction in triplet gestations: twins still fare better. *Isr Med Assoc J IMAJ.* déc 2013;15(12):745-7.
59. Geva E, Lerner-Geva L, Stavorovsky Z, Modan B, Freedman L, Amit A, et al. Multifetal pregnancy reduction: a possible risk factor for periventricular leukomalacia in premature newborns. *Fertil Steril.* mai 1998;69(5):845-50.

60. Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 1996;75(3):F174-7.
61. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ.* 13 nov 1993;307(6914):1239-43.
62. Gaucherand P, Rudigoz RC, Piacenza JM. Monofetal death in multiple pregnancies: risks for the co-twin, risk factors and obstetrical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 juin 1994;55(2):111-5.
63. Garel M, Charlemaine É. Trois et plus. *Enfances Psy.* 1 mars 2007;no 34(1):50-9.
64. Schreiner-Engel P, Walther VN, Mindes J, Lynch L, Berkowitz RL. First-trimester multifetal pregnancy reduction: acute and persistent psychologic reactions. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1995;172(2 Pt 1):541-7.
65. McKinney M, Downey J, Timor-Tritsch I. The psychological effects of multifetal pregnancy reduction*. *Fertil Steril.* juillet 1995;64(1):51-61.
66. Chervenak FA, McCullough LB. The fetus as a patient: an essential concept for the ethics of perinatal medicine. *Am J Perinatol.* nov 2003;20(8):399-404.
67. Chervenak FA, McCullough LB. The limits of viability. *J Perinat Med.* 1997;25(5):418-20.
68. ACOG Committee Opinion, N° 553, fév 2013 [En ligne]. 2013 [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Ethics/co553.pdf?dmc=1&ts=20160913T1543243230>
69. Evans MI, Britt DW. Multifetal pregnancy reduction: evolution of the ethical arguments. *Semin Reprod Med.* juill 2010;28(4):295-302.

DELECOUR Lisa.

Grossesses triples trichoriales : impact de la réduction embryonnaire sur le terme d'accouchement et la survie.

Thèse Méd : Lyon 2016, N°259

RESUME

INTRODUCTION : Dans les grossesses triples, le bénéfice médical de la réduction embryonnaire reste débattu. L'objectif de notre travail était d'évaluer, sur une série retrospective de grossesses triples trichoriales avec et sans réduction de trois en deux embryons, l'impact de la réduction sur le terme d'accouchement et la survie néonatale.

MATERIELS et METHODES : Etude rétrospective tricentrique comparant 31 réductions embryonnaires réalisées aux HCL à 52 grossesses triples ayant accouché aux HCL sur la période 2009-2015. Les variables étudiées étaient l'âge gestationnel à l'accouchement, les causes de la prématurité (spontanée ou induite), les fausses couches tardives, le décès périnatal (in utero, per partum ou néonatal intra-hospitalier), le poids de naissance et le temps de séjour des nouveau-nés.

RESULTATS : La réduction embryonnaire était associée à un allongement médian du terme de 4 semaines : 36 contre 32 semaines. Ce résultat est à mettre en relation avec une prématurité induite plus fréquente en cas de grossesse triple : 28.8% des naissances triples correspondaient à une prématurité systématique entre 32 et 37 semaines. Il y avait, en cas de réduction, une diminution de la grande prématurité : 3.2% contre 30.8%, $p=0.003$; mais en revanche une nette tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée : 48.4% contre 28.8%, $p=0.07$, et une tendance à l'augmentation de la très grande prématurité : 12.9% contre 5.8% ($p=0.52$). Cette dernière tendance n'était pas retrouvée dans la littérature des 15 dernières années. Il n'y avait pas de différence pour le taux de fausses couches tardives : 6.5% contre 9.6%, $p=0.71$. La réduction n'avait pas d'impact sur la survie néonatale : 90.3% des patientes du groupe réduction avaient leurs deux enfants survivants et 84.6% des patientes du groupe grossesses triples avaient leurs trois enfants survivants ($p=0.52$) ; 93.5% des patientes ayant eu une réduction avaient au moins un enfant survivant contre 90.4% des patientes du groupe grossesses triples ($p=0.71$). Ces résultats sur la survie et le taux de fausse couche tardive sont concordants avec la littérature des 15 dernières années. La réduction était associée à un poids de naissance moyen plus élevé, mais un taux plus important de PAG ; et à une moindre durée de séjour hospitalier des nouveau-nés.

CONCLUSION : Le bénéfice médical apporté par la réduction embryonnaire en cas de grossesse triple trichoriale n'est pas démontré : en dépit d'un allongement médian du terme, la réduction n'améliore pas la survie des nouveau-nés. Notre étude retrouve une tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée et de la très grande prématurité en cas de réduction, aspects qui mériteraient d'être davantage examinés.

MOTS CLES

- Réduction embryonnaire
- Grossesse triple
- Prématurité
- Terme d'accouchement
- Survie néonatale

JURY

Président : Professeur René-Charles RUDIGOZ
Membres : Professeur Olivier CLARIS
Professeur Pascal GAUCHERAND
Professeur Gil DUBERNARD
Professeur Cyril HUISSOUD, directeur de thèse


DATE DE SOUTENANCE

04 octobre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

13 Chemin du Trouillat 69130 ECULLY
lisa.delecour-salameh@chu-lyon.fr



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr