

Dépistage et diagnostic prénatals de l'aneuploïdie en ce qui concerne les grossesses gémellaires

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM). Elle a été approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le conseil d'administration du Collège canadien des généticiens médicaux.

AUTEURS PRINCIPAUX

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

R. Douglas Wilson, MD (président), Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

Lola Cartier, MSc, CCGC, Montréal (Québec)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Lynn Murphy-Kaulbeck, MD, Moncton (N.-B.)

Nanette Okun, MD, Toronto (Ont.)

Melanie Pastuck, inf. aut., Calgary (Alb.)

Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)

Mots clés : Prenatal screening, twin pregnancy, prenatal diagnosis, amniocentesis, nuchal translucency, maternal serum screening, chorionic villus sampling

COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCGM

Sylvie Langlois, MD (présidente), Vancouver (C.-B.)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Michael T. Geraghty, MD, Ottawa (Ont.)

Janet Marcadier, MSc, Ottawa (Ont.)

Tanya N. Nelson, PhD, Vancouver (C.-B.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

Vicky Siu, MD, London (Ont.)

Frédérique Tihy, PhD, Montréal (Québec)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectif : Élaborer un document de consensus canadien formulant des recommandations quant au dépistage et au diagnostic prénatals de l'aneuploïdie foetale (p. ex, syndrome de Down et trisomie 18) en ce qui concerne les grossesses gémellaires.

Options : Le processus mis en œuvre pour le dépistage et le diagnostic prénatals dans les cas de grossesse gémellaire est complexe. Le présent document analyse les options offertes aux femmes enceintes et les défis propres au dépistage et au diagnostic dans le cadre d'une grossesse gémellaire.

Issues : Les cliniciens seront mieux renseignés au sujet de la précision des différentes options de dépistage en ce qui concerne les grossesses gémellaires, ainsi qu'au sujet des techniques de diagnostic prénatal effractif à utiliser dans les cas de grossesse gémellaire.

Résultats : Des recherches ont été menées dans PubMed et la base de données Cochrane afin d'en tirer les articles pertinents publiés en anglais et en français entre 1985 et 2010, au moyen d'un vocabulaire contrôlé et de mots clés appropriés (« *aneuploidy* », « *Down syndrome* », « *trisomy* », « *prenatal screening* », « *genetic health risk* », « *genetic health surveillance* », « *prenatal*

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

diagnosis », « *twin gestation* »). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles pertinentes. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en août 2010. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales. Les directives cliniques précédemment publiées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada au sujet du dépistage prénatal ont également été analysées dans le cadre de l'élaboration de la présente directive clinique.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Avantages, désavantages et coûts : La formulation d'une directive clinique traitant particulièrement du dépistage et du diagnostic prénatals dans les cas de grossesse gémellaire s'avère requise. La présente directive clinique devrait aider les fournisseurs de soins de santé à aborder cet aspect des soins prénatals à offrir aux femmes connaissant une grossesse gémellaire.

Déclarations sommaires

1. L'utilisation concomitante de la clarté nucale fœtale et de l'âge maternel constitue un test de dépistage acceptable des aneuploïdies au cours du premier trimestre, dans les cas de grossesse gémellaire. (II-2)
2. L'utilisation concomitante des marqueurs sériques et de la clarté nucale dans le cadre du dépistage mené au cours du premier trimestre pourrait être envisagée pour ce qui est des grossesses gémellaires. Elle offre une certaine amélioration en matière de rendement, par comparaison avec l'utilisation de la clarté nucale et de l'âge maternel, en occasionnant une baisse du taux de faux positif. (II-3)
3. Le dépistage intégré (clarté nucale, conjointement avec le dépistage sérique mené au cours du premier et du deuxième trimestres) constitue une option pour ce qui est des grossesses gémellaires. La tenue d'autres études prospectives s'avère requise dans ce domaine, puisque ce type de dépistage n'a pas été validé dans le cadre d'études prospectives portant sur des grossesses gémellaires. (III)
4. L'offre d'un counseling non directif s'avère essentielle lorsque l'on envisage le recours au dépistage effractif. (III)
5. Lorsque l'on procède au prélèvement des villosités chorales dans le cadre de grossesses multiples non monochorioniques, le recours à une approche combinée transabdominale et transcervicale ou à une approche seulement transabdominale semble fournir les meilleurs résultats pour ce qui est de la minimisation de la probabilité d'erreurs de prélèvement. (II-2)

ABRÉVIATIONS

AFP	Alphafœtoprotéine
CN	Clarté nucale
hCG	Gonadotrophine chorionique humaine
PAPP-A	Protéine plasmatique placentaire A
PVC	Prélèvement des villosités chorales
TD	Taux de détection
TFP	Taux de faux positif
uE3	Estriol non conjugué

Recommandations

1. Toutes les Canadiennes enceintes, sans égard à l'âge, devraient se voir offrir, par l'intermédiaire d'un processus de counseling éclairé, l'option de subir un test de dépistage prénatal visant les aneuploïdies fœtales significatives sur le plan clinique les plus courantes, en plus d'une échographie au deuxième trimestre à des fins de datation, d'évaluation de l'anatomie fœtale et de dépistage des grossesses multiples. (I-A)
2. Les services de counseling doivent être de nature non directive et doivent respecter le choix de la patiente d'accepter ou de refuser toute option ou tout dépistage offert, et ce, à n'importe quel moment au cours du processus. (III-A)
3. Lorsqu'il s'avère possible de procéder à un dépistage prénatal non effractif de l'aneuploïdie, l'âge maternel seul ne devrait pas constituer une indication pour la mise en œuvre d'un diagnostic prénatal effractif dans le cadre d'une grossesse gémellaire. (II-2A) Lorsque la mise en œuvre d'un dépistage prénatal non effractif ne s'avère pas possible, un diagnostic prénatal effractif devrait être offert aux femmes de 35 ans ou plus qui connaissent une grossesse gémellaire. (II-2B)
4. La chorionicité exerce un effet important sur le processus de dépistage prénatal et devrait être déterminée par échographie au cours du premier trimestre de toute grossesse gémellaire. (II-2A)
5. Lorsque le dépistage est effectué au moyen de la clarté nucale et de l'âge maternel, et en présence de jumeaux monochorioniques, un risque propre à la grossesse devrait être calculé. En présence de jumeaux dichorioniques, un risque propre au fœtus devrait être calculé. (II-3C)
6. Pour ce qui est des grossesses gémellaires monochorioniques, les deux poches amniotiques devraient faire l'objet d'un prélèvement pendant l'amniocentèse, sauf lorsque la monochorionicité a été confirmée avant 14 semaines et que les fœtus semblent présenter une concordance en matière de croissance et d'anatomie. (II-2B)
7. Avant que le médecin ne procède à un dépistage effractif ou lorsque des jumeaux présentent une discordance en ce qui concerne une anomalie, la réduction sélective devrait faire l'objet de discussions et être offerte aux patientes qui en font la demande après avoir reçu des services de counseling adéquats. (III-B)
8. La mise en œuvre d'une surveillance visant la coagulation intravasculaire disséminée ne s'avère pas indiquée en ce qui concerne les grossesses gémellaires dichorioniques qui subissent une réduction sélective. (II-2B)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 7 (suppl. élec. B), 2011, p. S1–S18

**Le résumé du présent document a été
publié antérieurement dans :**

J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 7, 2011, p. 754–767

SURVOL DES GROSSESSES GÉMELLAIRES : ÉPIDÉMIOLOGIE, ZYGOSITÉ ET CHORIONICITÉ

Épidémiologie

Au Canada et dans les autres pays développés, l'incidence des grossesses multiples a connu une hausse spectaculaire depuis les années 1980. De 1995 à 2004, le taux de grossesse multiple a connu une hausse constante, passant de 2,2 % à 3,0 %¹. Les deux principales raisons expliquant cette hausse sont l'âge maternel de plus en plus avancé en raison du

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

* La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁹¹.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif⁹¹.

report de la grossesse et le recours de plus en plus fréquent aux techniques de procréation assistée et de déclenchement de l'ovulation.

Zygosité et chorionicité

Le terme « zygosité » fait référence à l'identité génétique de chacun des jumeaux de la grossesse en cause, tandis que le terme « chorionicité » fait référence à la placentation de celle-ci. Dans le cas des jumeaux monozygotes, un seul ovocyte fécondé se scinde en deux organismes distincts à la suite d'un nombre variable de divisions. Ces jumeaux sont pratiquement toujours identiques sur le plan génétique et donc du même sexe. À de rares occasions, des mutations ou une non-disjonction chromosomique donnent lieu à une discordance génétique, ce qui se solde en des différences phénotypiques et chromosomiques entre les jumeaux monozygotes². Lorsque deux ovocytes distincts sont fécondés, l'on obtient des jumeaux dizygotes. Ces organismes sont distincts sur le plan génétique et présentent habituellement une discordance en ce qui concerne les anomalies chromosomiques. L'incidence des grossesses gémeillaires monozygotes spontanées est remarquablement stable à l'échelle mondiale (près de quatre grossesses sur 1 000). Il est clair maintenant que les traitements contre l'infertilité sont associés à un risque de deux à douze fois plus élevé d'obtenir une grossesse gémeillaire monozygote³⁻⁵. Nous ne connaissons toujours pas avec certitude les mécanismes qui sous-tendent cette association². L'incidence des grossesses gémeillaires

dizygotes varie grandement en fonction de facteurs tels que l'âge maternel, l'origine ethnique et les traitements contre l'infertilité, partageant ainsi un mécanisme commun lié à la hausse des taux sériques maternels de FSH. De façon globale, environ 66 % des grossesses gémeillaires sont dizygotes et 33 %, monozygotes.

La détermination de la chorionicité d'une grossesse gémeillaire est d'une importance capitale; idéalement, elle devrait être effectuée au cours du premier trimestre⁶, moment pendant lequel sa précision se situe entre 96 % et 100 %, par comparaison avec environ 80 % au cours du deuxième trimestre⁷⁻⁹. La chorionicité, plutôt que la zygosité, exerce un effet important sur l'issue des grossesses gémeillaires^{10,11}, principalement en raison de complications particulières attribuables à des anastomoses placentaires, comme le syndrome transfuseur-transfusé. La description de ces complications débordé du cadre de la présente directive clinique. La relation entre la chorionicité et la zygosité peut parfois être trompeuse pour les cliniciens. Toutes les grossesses dizygotes sont dichorioniques, tandis que les grossesses monozygotes peuvent être dichorioniques (dans approximativement 33 % des cas) ou monochorioniques (dans 66 % des cas), selon la chronologie de la segmentation des embryons². Bien que la chorionicité puisse être déterminée par échographie, la zygosité ne peut pas toujours être déduite de la détermination de la chorionicité. Une grossesse monochorionique est toujours monozygote, sauf à de très

rare exceptions qui sont attribuables à des modifications post-zygotiques². Les jumeaux dichorioniques présentant une discordance au niveau du sexe sont toujours dizygotes. Dans le cas des jumeaux dichorioniques de même sexe, la zygotité ne peut être déterminée avec assurance, à moins qu'un test génétique ne soit mené (au moyen de techniques faisant appel aux microsatellites ou au polymorphisme mononucléotidique)¹².

DÉPISTAGE PRÉNATAL EN CE QUI CONCERNE LES GROSSESSES GÉMELLAIRES

Estimation du risque d'aneuploïdie en relation avec l'âge maternel, la zygotité et la chorionicité

De façon globale, les grossesses gémellaires sont exposées à un risque d'aneuploïdie plus élevé que les grossesses monofœtales. Cela est principalement attribuable à un âge maternel avancé dans le cadre des grossesses gémellaires. Bien que les jumeaux monochorioniques soient exposés à un risque accru de présenter des anomalies structurales (y compris les anomalies cardiaques, les anomalies affectant le tube neural et le cerveau, les fentes faciales, ainsi que les anomalies gastro-intestinales et affectant la paroi abdominale antérieure), leur risque d'aneuploïdie semble similaire à celui auquel sont exposées les grossesses monofœtales. L'adaptation du risque de syndrome de Down dans le cas des grossesses gémellaires ou multiples est compliquée, puisqu'elle suscite des questions éthiques et pratiques complexes. La zygotité, et non la chorionicité, détermine le degré de risque, en plus d'établir si les fœtus peuvent ou non présenter une concordance ou une discordance en ce qui concerne les anomalies chromosomiques. Dans le cadre des grossesses monozygotes, les deux jumeaux sont soit affectés soit non affectés, le tout ne s'accompagnant que de très rares exceptions, tandis que dans le cadre des grossesses dizygotes, le risque d'aneuploïdie auquel est exposé chacun des jumeaux est plus ou moins indépendant du risque auquel est exposé l'autre jumeau. La modification du seuil d'âge maternel à partir duquel le dépistage effractif est traditionnellement recommandé pour ce qui est des grossesses gémellaires a été suggérée. Rodis et coll.¹³ ont proposé des formules pour calculer la probabilité d'aneuploïdie chez l'un des jumeaux dizygotes ou les deux, ainsi que chez les jumeaux monozygotes¹⁵. Des tableaux dérivés de ces calculs ont été utilisés pour déterminer le risque lié à l'âge d'aneuploïdie fœtale. Le taux de grossesse gémellaire monozygote a été établi à 3,5 grossesses sur 1 000. Les auteurs ont déterminé qu'une femme de 31 ans portant des jumeaux de zygotité inconnue était exposée au même risque d'aneuploïdie fœtale qu'une femme de 35 ans connaissant une grossesse monofœtale. Ils en sont venus à la conclusion que le diagnostic prénatal effractif devrait

être offert à toutes les femmes ≥ 31 ans connaissant une grossesse gémellaire. Cette approximation ne devrait plus être utilisée pour au moins quatre raisons :

1. Le risque lié à l'intervention du dépistage effractif est plus élevé dans le cadre des grossesses gémellaires que dans celui des grossesses monofœtales; de plus, les seuils traditionnels utilisés dans les cas de grossesse monofœtale devraient être mis en balance avec le taux de perte fœtale des interventions effractives.
2. Cette approximation ne peut être appliquée aux grossesses monochorioniques, lesquelles sont exposées au même risque d'aneuploïdie que les grossesses monofœtales. Le taux de monozygotie n'est pas fixe dans les cas de grossesse gémellaire et il est extrêmement difficile à déterminer, particulièrement lorsque la grossesse est attribuable à la mise en œuvre de techniques de procréation assistée.
3. Le seuil établi de 35 ans pour ce qui est de l'offre d'un dépistage effractif n'est plus recommandé par les lignes directrices canadiennes en ce qui concerne les grossesses monofœtales¹⁴.
4. La prévalence constatée du syndrome de Down dans les cas de grossesse gémellaire est beaucoup moins élevée que ce que les calculs théoriques prédisent¹⁵ et n'équivaut pas simplement au double de la prévalence constatée dans les cas de grossesse monofœtale, même pour ce qui est des grossesses dizygotes. Malheureusement, nous ne disposons d'aucune étude de grande envergure permettant d'établir une estimation précise de l'incidence du syndrome de Down dans les cas de grossesse dizygote; de plus, la plupart des études sont fondées sur la modélisation statistique.

Recommandations

1. Toutes les Canadiennes enceintes, sans égard à l'âge, devraient se voir offrir, par l'intermédiaire d'un processus de counseling éclairé, l'option de subir un test de dépistage prénatal visant les aneuploïdies fœtales significatives sur le plan clinique les plus courantes, en plus d'une échographie au deuxième trimestre à des fins de datation, d'évaluation de l'anatomie fœtale et de dépistage des grossesses multiples. (I-A)
2. Les services de counseling doivent être de nature non directive et doivent respecter le choix de la patiente d'accepter ou de refuser toute option ou tout dépistage offert, et ce, à n'importe quel moment au cours du processus. (III-A)

3. Lorsqu'il s'avère possible de procéder à un dépistage prénatal non effractif de l'aneuploïdie, l'âge maternel seul ne devrait pas constituer une indication pour la mise en œuvre d'un diagnostic prénatal effractif dans le cadre d'une grossesse gémellaire. (II-2A)
Lorsque la mise en œuvre d'un dépistage prénatal non effractif ne s'avère pas possible, un diagnostic prénatal effractif devrait être offert aux femmes de 35 ans ou plus qui connaissent une grossesse gémellaire. (II-2B)

Clarté nucale en ce qui concerne les grossesses gémellaires

Puisque la distribution de la clarté nucale n'est pas significativement différente chez les grossesses gémellaires et les grossesses monofœtales, le taux de détection du syndrome de Down constaté dans les cas de grossesse multiple est semblable à celui qui est constaté dans les cas de grossesse monofœtale¹⁶⁻¹⁸. De surcroît, la CN peut être déterminée de façon distincte pour chacun des jumeaux. Ainsi, la mesure de la CN, utilisée conjointement avec l'âge maternel, constitue la méthode privilégiée de dépistage prénatal de l'aneuploïdie dans les cas de grossesse gémellaire¹⁴. Cependant, la chorionicité et la zygosité peuvent toutes deux affecter le risque estimé de syndrome de Down dans les cas de grossesse gémellaire. L'évaluation du risque peut être calculée pour chacun des jumeaux ou pour les deux. Dans le cadre des grossesses monochorioniques, chacun des fœtus est exposé au même risque d'être affecté par le syndrome de Down et le risque global est le même que dans le cadre d'une grossesse monofœtale. Ainsi, on établit la moyenne des mesures de la CN pour calculer une seule estimation du risque pour la grossesse en entier, au moyen des valeurs de CN publiées en ce qui concerne les grossesses monofœtales¹⁸.

Chacun des fœtus d'une grossesse gémellaire dichorionique est évalué séparément et le risque pour chacun d'eux est calculé en utilisant les valeurs médianes de CN propres aux grossesses monofœtales¹⁸. La distance vertex-coccyx de chacun des fœtus est utilisée pour calculer l'âge gestationnel. Puisque chacun des fœtus est exposé à un risque indépendant, le calcul du risque dans les cas de grossesse gémellaire dichorionique peut être exprimé sous forme de risque propre au fœtus ou de risque propre à la grossesse. Dans les deux cas, la CN et la distance vertex-coccyx de chacun de fœtus sont incorporées au calcul. Bien que près de 10 % des jumeaux dichorioniques soient en réalité monozygotes (ils devraient donc voir leur risque calculé en conséquence), nous n'avons pas constaté que ce faible pourcentage affectait la précision globale du dépistage auprès de cette population¹⁹. Cependant, cette approche

donnera probablement lieu à une hausse du taux de faux positifs chez les jumeaux dichorioniques monozygotes. Il est approprié de calculer le risque propre à la grossesse, puisque lorsqu'une femme qui connaît une grossesse gémellaire et qui a obtenu des résultats positifs au dépistage choisit de subir des tests prénatals effractifs afin d'obtenir un diagnostic, la mise en œuvre d'un test visant chacun des jumeaux dichorioniques constitue la norme du point de vue de la pratique clinique. Quoi qu'il en soit, ce risque propre à la grossesse doit être mis en balance avec le risque qu'occasionne la mise en œuvre d'interventions effractives dans les cas de grossesse gémellaire (par comparaison avec la mise en œuvre de telles interventions dans les cas de grossesse monofœtale), ce qui nécessite l'utilisation d'un seuil de dépistage particulier. En utilisant la CN du premier trimestre et l'âge maternel, Sebire et coll. ont calculé le risque de syndrome de Down propre à chacun des jumeaux dans le cadre de 448 grossesses gémellaires¹⁸. Le taux de détection était de 88 % pour un taux de faux positif de 7,3 %. Fait important à souligner, la prévalence de la CN accrue était plus élevée chez les femmes connaissant une grossesse monochorionique que chez celles qui connaissaient une grossesse dichorionique (8,4 %, par comp. avec 5,4 %), ce qui laissait entendre que la présence d'une CN accrue chez des jumeaux monochorioniques pouvait constituer une manifestation précoce du syndrome transfuseur-transfusé^{20,21}. Ainsi, le risque d'aneuploïdie calculé au moyen de la CN devrait être adapté pour ce qui est des cas de grossesse gémellaire monochorionique. Dans le cadre d'une étude portant sur 769 grossesses gémellaires monochorioniques, Vandecruys et coll.²² ont constaté que le meilleur rendement de dépistage était obtenu au moyen de la CN moyenne, plutôt qu'au moyen de la CN la plus élevée ou la plus faible mesurée chez une paire de jumeaux²². L'utilisation de la CN moyenne dans les cas de grossesse gémellaire monochorionique s'est traduite en une sensibilité estimée de 100 %, pour un taux de faux positif de 4,2 %; il s'agit là de la méthode actuellement recommandée par la *Fetal Medicine Foundation* au Royaume-Uni²³. Dans le cadre des grossesses dichorioniques, le taux de détection et le taux de faux positif par fœtus sont semblables à ceux qui sont constatés dans le cadre des grossesses monofœtales, et un risque propre au fœtus est calculé. Les résultats du dépistage en fonction de la clarté nucale et de l'âge maternel sont résumés au Tableau 2. Il semble que, en ce qui concerne les grossesses gémellaires, l'utilisation concomitante de la CN et de l'âge maternel compte le potentiel d'atteindre la norme (établie par la directive clinique de la SOGC de 2007¹⁴) d'une sensibilité de 75 % et d'un taux de dépistage positif de 5 %; toutefois, les études de grande envergure qui s'avèrent requises pour confirmer ces valeurs n'ont pas encore été publiées.

Tableau 2 Rendement du dépistage en fonction de la clarté nucale mesurée au cours de premier trimestre et de l'âge maternel dans les cas de grossesse gémellaire

Référence	Seuil de coupure quant au risque à terme	N (nombre total de grossesses gémellaires/de fœtus présentant une T21)	TD de la trisomie 21, %	TFP, %
Sebire et coll., 1996 ¹⁸	1:300	448/8	88	5,0 (fœt.), 10 (gross.)-DC 13 (gross.)-MC
Spencer, 2000 ⁴¹		159/ND*	75,2	5,0
Maymon et coll., 2001 ⁴²		174/2	100	9,0
Spencer et Nicolaides, 2003 ²⁷	1:300	230/4	75	6,8 (fœt.), 9,2 (gross.)
Wald et coll., 2003 ¹⁹	ND*	ND*	73 (MC) 68 (DC) 69 (toutes les grossesses gémellaires)	5,0
Vandercruys et coll., 2005 ²²	1:300	769/6	100	4,2 (MC seulement—CN moyenne)
Gonce et coll., 2005 ²⁵	1:250	100/3	100	8,6 (fœt.), 14,3 (gross.)
Chasen et coll., 2007 ²⁴	1:130	535/7	83	5,0
	1:300		100	11,2

* données modélisées

fœt. : risque calculé pour chacun des jumeaux; gross. : risque calculé pour la grossesse en entier; ND : non disponible; DC : dichorionique; MC : monochorionique.

Déclaration sommaire

1. L'utilisation concomitante de la clarté nucale fœtale et de l'âge maternel constitue un test de dépistage acceptable des aneuploïdies au cours du premier trimestre, dans les cas de grossesse gémellaire. (II-2)

Recommandations

4. La chorionicité exerce un effet important sur le processus de dépistage prénatal et devrait être déterminée par échographie au cours du premier trimestre de toute grossesse gémellaire. (II-2A)
5. Lorsque le dépistage est effectué au moyen de la clarté nucale et de l'âge maternel, et en présence de jumeaux monochorioniques, un risque propre à la grossesse devrait être calculé. En présence de jumeaux dichorioniques, un risque propre au fœtus devrait être calculé. (II-3C)

Utilisation concomitante de la clarté nucale et de marqueurs sériques

Peu d'études se sont penchées sur le rendement du dépistage sérique du premier trimestre faisant appel à la β -hCG libre et à la PAPP-A dans le cadre des grossesses gémellaires^{19,24-27}. Au cours du deuxième trimestre dans les cas de grossesse gémellaire, les taux de marqueurs sériques maternels sont approximativement deux fois plus élevés que ceux que l'on constate au cours du premier trimestre dans le cadre des grossesses monofœtales¹⁶. Dans le cadre d'une

récente étude ayant porté sur 1 914 ensembles de jumeaux, Spencer et coll. ont examiné l'effet de la chorionicité sur les marqueurs sériques du premier trimestre²⁶. Ils en sont venus à la conclusion que le dépistage chez les jumeaux nécessite l'adaptation des multiples de la médiane calculés, et ce, pour tenir compte de la présence de deux fœtus. En général, pour ce qui est de la β -hCG libre, cette adaptation devrait prendre la forme suivante : division des multiples de la médiane corrigés constatés par 2,023. Pour ce qui est de la PAPP-A, deux facteurs différents sont requis : 2,192 chez les jumeaux dichorioniques et 1,788 chez les jumeaux monochorioniques. Spencer et Nicolaides ont signalé un taux de détection du syndrome de Down de 75 % (taux de faux positif de 9 %) en utilisant la CN et les marqueurs sériques du premier trimestre auprès de 206 grossesses gémellaires, y compris quatre jumeaux présentant une discordance pour ce qui est du syndrome de Down²⁷. Le taux de détection obtenu au moyen de la clarté nucale et de l'âge maternel seul était semblable. Wald et coll.¹⁹ ont publié des estimations du rendement du dépistage au moyen de la CN et ont combiné le dépistage pour ce qui est des jumeaux monochorioniques, des jumeaux dichorioniques et de tous les jumeaux en utilisant des estimations « pseudo-risque ». Un risque réel ne peut être calculé dans le cadre des grossesses gémellaires, puisque nous ne connaissons pas la distribution des marqueurs sériques pour ce qui est des grossesses gémellaires présentant le syndrome de Down, ni celle des valeurs de CN chez les fœtus affectés issus de

Tableau 3 Rendement du dépistage combiné du premier trimestre dans les cas de grossesse gémeillaire : PAPP-A + β -hCG libre + clarté nucale + âge maternel

Référence	Seuil de coupure quant au risque à terme	N (nombre total de grossesses gémeillaires/de fœtus présentant une T21)	TD de la trisomie 21, %	TFP, %
Spencer, 2000 ⁴¹	ND	159/ND	80,1 (tous) 79,7 (disc) 81,3 (conc)	5,0
Chasen et coll., 2007 ²⁴	1:198	535/7	100	5,0
	1:300		100	7,0
Spencer et Nicolaides, 2003 ²⁷	1:300	206/4	75	ND
Sebire et coll., 2000 ²¹			73 (MZ); 43 (DZ)	5,0
Vandercruys et coll., 2005 ²²	1:300	769/6	70 (disc); 84 (conc); 72 (tous)	5,0
Wald et coll., 2005 ³²	ND*	ND*	84 (MC)	5,0
			70 (DC)	5,0
			72 (toutes les grossesses gémeillaires)	5,0

* données modélisées

ND : non disponible; DC : dichorionique; MC : monochorionique; disc : discordance en ce qui concerne la T21; conc : concordance en ce qui concerne la T21, MZ : monozygote; DZ : dizygote.

grossesses gémeillaires. Voilà pourquoi un pseudo-risque est calculé; ce dernier est calculé en divisant les taux de marqueur par le taux médian chez les grossesses gémeillaires non affectées, puis en les interprétant par la suite comme s'ils étaient issus d'une grossesse monofœtale. Dans le cadre des grossesses gémeillaires dichorioniques, un jumeau non affecté peut masquer la présence d'un jumeau affecté lorsque l'on fait appel à ce calcul¹⁹. Wald et coll.¹⁹ ont constaté que, pour un taux de faux positif fixe de 5 %, les taux de détection de la clarté nucale utilisée seule ou conjointement avec des marqueurs sériques du premier trimestre étaient respectivement de 73 % et de 84 %, dans les cas de grossesse monochorionique; de 68 % et de 70 %, dans les cas de grossesse dichorionique; et de 69 % et de 72 %, pour ce qui est de toutes les grossesses gémeillaires. La combinaison de la CN et de la biochimie du premier trimestre pourrait fournir, pour ce qui est des grossesses gémeillaires, des taux de détection semblables à ceux que l'on constate dans les cas de grossesse monofœtale, particulièrement en ce qui concerne les grossesses monochorioniques. Cependant, la tenue d'études prospectives de plus grande envergure portant sur le dépistage combiné au cours du premier trimestre dans les cas de grossesse multiple s'avère requise avant que nous puissions formuler des recommandations définitives. La tenue d'études combinant le dépistage sérique maternel du premier et du deuxième trimestres à la détermination de la CN au cours du premier trimestre dans les cas de grossesse gémeillaire s'avère également requise. Tout comme le dépistage sérique maternel au cours du

deuxième trimestre, le dépistage sérique des grossesses multiples au cours du premier trimestre a été critiqué en raison du fait que les taux sériques anormaux attribuables à la présence d'un jumeau affecté seront rapprochés de la moyenne par le jumeau non affecté. De surcroît, l'effet de la procréation assistée sur les marqueurs sériques du premier trimestre se doit de faire l'objet d'une analyse approfondie. Les résultats de différentes études s'étant penchées sur le dépistage au cours du premier trimestre dans les cas de grossesse gémeillaire sont résumés au Tableau 3.

Déclaration sommaire

2. L'utilisation concomitante des marqueurs sériques et de la clarté nucale dans le cadre du dépistage mené au cours du premier trimestre pourrait être envisagée pour ce qui est des grossesses gémeillaires. Elle offre une certaine amélioration en matière de rendement, par comparaison avec l'utilisation de la clarté nucale et de l'âge maternel, en occasionnant une baisse du taux de faux positif. (II-3)

Dépistage sérique maternel

L'utilisation du dépistage sérique maternel dans les cas de grossesse gémeillaire soulève un certain nombre de complications et de questions sans réponse. Premièrement, dans le cadre des grossesses gémeillaires, les taux de marqueur sérique équivalent approximativement au double de ceux qui sont constatés dans le cadre des grossesses monofœtales; toutefois, de grandes variations ont été

constatées d'une étude à l'autre puisque les nombres de cas et de témoins disponibles sont beaucoup plus faibles que dans le cas des grossesses monofoetales^{15,28-33}. Ainsi, pour ce qui est des grossesses gémellaires présentant le syndrome de Down, la distribution des marqueurs sériques n'est pas connue de façon fiable et les pseudo-risques sont estimés plutôt que d'être déterminés en fonction d'importantes cohortes³². Deuxièmement, l'interprétation des marqueurs sériques se rapporte nécessairement à la grossesse en entier, tandis que les marqueurs échographiques (tels que la CN) sont propres à chacun des jumeaux. Troisièmement, le rôle de la zygosity et de la chorionicité dans l'estimation du risque est semblable à leur rôle dans le dépistage au moyen de la CN.

Dans le cadre d'une étude prospective ayant porté sur le dépistage sérique maternel au cours du deuxième trimestre pour ce qui est de 274 grossesses gémellaires, le taux de faux positif était de 5 %³⁴. Puisque aucun cas de syndrome de Down n'a été constaté au sein de la population d'étude, l'évaluation de la sensibilité n'a pas été possible. En ayant recours à la modélisation statistique, les auteurs ont estimé que le taux de détection devrait être de 73 % pour ce qui est des jumeaux monozygotes et de 43 % pour ce qui est des jumeaux dizygotes, le taux global de détection étant de 53 % lorsqu'un taux de faux positif de 5 % était maintenu. Dans le cadre d'une autre étude ayant porté sur le dépistage au cours du deuxième trimestre dans des cas de grossesse multiple, Spencer et coll. ont évalué les taux de β -hCG libre et d'AFP pour ce qui est de 420 grossesses gémellaires et de 19 grossesses triples³⁵. En moyenne, les marqueurs étaient deux fois plus élevés dans le cadre des grossesses gémellaires. Il a été établi que huit ensembles de jumeaux présentaient une discordance pour ce qui est du syndrome de Down. En ayant recours à une approche « pseudo-risque », les auteurs ont estimé que le taux de détection du syndrome de Down devrait être de 51 % (taux de faux positif de 5 %) pour ce qui est des grossesses gémellaires. Muller et coll. ont évalué le dépistage sérique maternel du syndrome de Down au cours du deuxième trimestre dans le cadre de 3 292 grossesses gémellaires³⁰. Les issues de grossesse étaient disponibles dans 3 043 cas. Les taux sériques maternels d'AFP et de β -hCG libre ont été évalués. Dans quatre grossesses, les deux jumeaux présentaient le syndrome de Down, tandis que dans sept autres grossesses un seul des jumeaux était affecté. Bien que les taux médians d'AFP aient été semblables dans les cas de grossesse dichorionique et de grossesse monochorionique, les taux de β -hCG libre ont été plus élevés dans les cas de grossesse monochorionique. Les taux de détection du syndrome de Down et les taux de dépistage positif étaient, respectivement, de 27,3 % et de 6,6 % en

ayant recours à l'âge maternel seul; de 54,5 % et de 24,6 % en ayant recours à l'âge maternel corrigé en fonction de la chorionicité; de 54,5 % et de 7,75 % en ayant recours aux taux constatés d'AFP et de β -hCG libre divisés par 2; de 54,5 % et de 8,05 % en ayant recours aux valeurs médianes constatées au sein de la population gémellaire globale; et de 54,5 % et de 7,75 % en ayant recours aux valeurs médianes propres aux grossesses gémellaires monochorioniques et dichorioniques. Les auteurs en sont venus à la conclusion que le dépistage du syndrome de Down au cours du deuxième trimestre dans les cas de grossesse gémellaire s'avère faisable et meilleur que le dépistage en fonction de l'âge maternel seul. Plus récemment, dans le cadre de la plus importante série signalée à ce jour portant sur le dépistage sérique au cours du deuxième trimestre (dépistage double, en ayant recours à l'AFP et à la β -hCG) dans des cas de grossesse gémellaire, le même groupe français a étudié 11 040 grossesses gémellaires, dont 27 grossesses affectées par le syndrome de Down²⁹. Le groupe témoin consistait en 64 815 grossesses monofoetales, dont 86 étaient affectées. En utilisant un seuil de 1/250, le taux global de détection du syndrome de Down dans le cadre des grossesses gémellaires était de 63 % (17/27) (IC à 95 %, 44,8 – 81,2). Pour ce qui est des grossesses gémellaires, 30,3 % d'entre elles étaient constatées chez des femmes de plus de 35 ans. Lorsque les deux jumeaux étaient affectés, le taux de détection était de 71 %; lorsqu'un seul des deux était affecté, le taux de détection était de 60 %. Dans le cadre des grossesses monofoetales, le taux de détection était de 74,4 % (64/86) (IC à 95 %, 65,2 – 83,6). Dans les cas de grossesse gémellaire, le taux de faux positif était de 10,8 %.

Dans le cadre d'une autre étude, Maymon et al.³⁶ ont comparé les mesures de la CN au cours du premier trimestre au dépistage triple (AFP, β -hCG et uE3) mené au cours du deuxième trimestre pour ce qui est de 60 grossesses gémellaires et de 120 grossesses monofoetales³⁶. Pour ce qui est des grossesses gémellaires, la CN donnait lieu à un taux de dépistage positif inférieur à celui auquel donnait lieu le dépistage triple (5 %, par comparaison avec 15 %). Pour ce qui est des grossesses monofoetales, la CN donnait également lieu à un taux de dépistage positif inférieur à celui auquel donnait lieu le dépistage triple (2,5 %, par comp. avec 6 %). Ce taux élevé de faux positif dans le cadre du dépistage sérique du deuxième trimestre visant les grossesses gémellaires a mené à un taux d'amniocentèse de 18,3 % au sein du groupe « grossesse gémellaire », par comparaison avec un taux de 7,5 % au sein du groupe « grossesse gémellaire ». Ainsi, chez les patientes qui connaissent une grossesse gémellaire, le dépistage sérique maternel du deuxième trimestre pourrait mener à des taux accrus de diagnostic prénatal effractif et de perte

Tableau 4 Rendement du dépistage sérique maternel du deuxième trimestre dans les cas de grossesse gémellaire

Référence	Seuil de coupure quant au risque à terme	N (nombre total de grossesses gémellaires/de fœtus présentant une T21)	TD, %	TFP, %
Muller et coll., 2003 ³⁰ (double)	1:250	3 043/15	54,5	8,0 7,75 (MoM corrigé en fonction de la chorionicité)
Garchet-Beaudron et coll., 2008 ²⁹ (double)	1:250	11 040/34	63 (tous) 71 (conc) 60 (disc)	10,8
Maymon et coll., 1999 ^{15,36}	1:380	60/1	100 (triple)	15,0
Cuckle, 1998 ¹⁵	ND*	ND*	41 (double) 44 (triple) 47 (quad)	5,0 5,0 5,0
Wald et Rish, 2005 ³² (intégré)	ND*	ND*	93 (MC) 78 (DC) 80 (tous)	5,0

disc : discordance en ce qui concerne la T21; conc : concordance en ce qui concerne la T21; ND : non disponible; DC : dichorionique; MC : monochorionique.

* données modélisées; double : AFP + hCG + âge maternel (2^e trimestre); triple : AFP + hCG + uE3 + âge maternel (2^e trimestre); quad : β-hCG total + AFP + uE3 + inhibine A + âge maternel (2^e trimestre); dépistage intégré : clarté nucale + PAPP-A (à 10-13 sem.) + AFP + uE3 + β-hCG libre + inhibine A (à 14-22 sem.) + âge maternel.

fœtale connexe. Par conséquent, on a laissé entendre que l'utilisation concomitante de la mesure de la clarté nucale au cours du premier trimestre et de l'âge maternel pourrait constituer la façon optimale d'évaluer le risque de syndrome de Down chez les patientes qui connaissent une grossesse multiple¹⁴. Cependant, lorsque le dépistage de la CN n'est pas disponible ou que sa mise en œuvre ne s'avère plus possible en raison du caractère tardif du diagnostic de grossesse gémellaire (après 14 semaines), le recours au dépistage sérique maternel du deuxième trimestre pourrait être envisagé dans les cas de grossesse gémellaire.

Dépistage intégré

Pour ce qui est des grossesses monofœtales, le recours au dépistage intégré a été proposé dans le but de combiner les avantages des dépistages du premier et du deuxième trimestre³⁷. Cette méthode (combinant la clarté nucale aux marqueurs sériques évalués au cours des premier et deuxième trimestres) a été validée par d'importantes études prospectives pour ce qui est des grossesses monofœtales; ces études ont constaté des taux de détection élevés et de faibles taux de faux positif³⁸. À ce jour, nous ne disposons d'aucune étude prospective portant sur le rendement du dépistage intégré pour ce qui est des grossesses gémellaires. Wald et Rish ont publié des estimations quant au rendement du dépistage intégré dans le cadre

des grossesses gémellaires³². En fondant leurs calculs sur un certain nombre d'hypothèses, ils ont estimé que, en fonction d'un taux fixe de faux positif de 5 %, le taux de détection serait de 93 %, pour ce qui est des grossesses gémellaires monochorioniques; de 78 %, pour ce qui est des grossesses gémellaires dichorioniques; et de 80 %, pour toutes les grossesses gémellaires (Tableau 4). Le taux estimé de détection du « dépistage intégré sérique » (sans clarté nucale) n'est pas disponible.

Déclaration sommaire

3. Le dépistage intégré (clarté nucale, conjointement avec le dépistage sérique mené au cours du premier et du deuxième trimestres) constitue une option pour ce qui est des grossesses gémellaires. La tenue d'autres études prospectives s'avère requise dans ce domaine, puisque ce type de dépistage n'a pas été validé dans le cadre d'études prospectives portant sur des grossesses gémellaires. (III)

Dépistage échographique de l'aneuploïdie au cours du deuxième trimestre dans les cas de grossesse gémellaire

Bien que l'utilisation de l'échogramme génétique pour détecter le syndrome de Down au cours du deuxième trimestre ait été bien étudiée dans le cadre de grossesses

Tableau 5 Conseils en matière de counseling

Différentes options sont disponibles pour le dépistage prénatal de l'aneuploïdie dans les cas de grossesse gémellaire. À ce jour, nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander un mode de dépistage en particulier. Les options acceptables sont : (1) le dépistage en fonction de la clarté nucale du premier trimestre et de l'âge maternel; (2) la clarté nucale du premier trimestre et l'âge maternel, conjointement avec la biochimie sérique; (3) lorsque la clarté nucale n'est pas disponible, dépistage sérique du deuxième trimestre, conjointement avec l'âge maternel.

Dans les cas de grossesse gémellaire, le dépistage sérique du deuxième trimestre donne lieu à un taux élevé de faux positif (près de 10 %) pour un taux de détection allant de 50 % à 70 %, selon le nombre de marqueurs utilisés et la chorionicité. En ce qui concerne les grossesses géminaires, cette méthode de dépistage, bien que préférable au dépistage en fonction de l'âge maternel seulement, devrait être limitée aux cas dans le cadre desquels la clarté nucale n'est pas disponible.

À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour formuler quelque recommandation que ce soit au sujet de l'utilisation de l'échogramme génétique du deuxième trimestre (marqueurs faibles) aux fins du dépistage de l'aneuploïdie dans les cas de grossesse gémellaire.

monofœtales, nous ne disposons que de très peu de données pour estimer la précision de cette approche pour ce qui est des grossesses géminaires³⁹. Habituellement, les données issues des études portant sur la grossesse gémellaire sont combinées à celles qui proviennent des études portant sur la grossesse monofœtale; ainsi, l'extrapolation de l'efficacité propre aux cas de grossesse gémellaire s'avère impossible. Dans le cadre d'une étude, la discordance des marqueurs faibles a fait l'objet d'un examen mené auprès d'ensembles de jumeaux présentant une discordance en ce qui concerne le syndrome de Down. On a alors constaté que l'épaisseur nucale avait permis d'identifier correctement cinq cas de syndrome de Down sur neuf; les autres marqueurs se sont avérés considérablement moins efficaces⁴⁰. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander ou déconseiller le recours aux marqueurs faibles échographiques aux fins du dépistage de l'aneuploïdie dans les cas de grossesse gémellaire. La tenue d'autres études prospectives s'avère requise pour évaluer le rendement de ces marqueurs dans les cas de grossesse gémellaire⁶.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL EFFRACTIF EN CE QUI CONCERNE LES GROSSESSES GÉMINAIRES

Offre d'un dépistage effractif dans le cadre d'une grossesse multiple

L'offre de services de counseling non directif s'avère nécessaire pour les patientes connaissant une grossesse multiple qui se voient offrir un dépistage effractif (Tableau 5). Les attitudes et les choix des couples varieront grandement : les couples dont la grossesse gémellaire est attribuable au recours aux techniques de procréation assistée pour des raisons d'infertilité peuvent présenter des attitudes et des choix qui diffèrent de ceux des couples dont la grossesse gémellaire est de nature spontanée⁴³. La discussion devrait comprendre une analyse des options et du profil avantages-risques de chacune des options

disponibles. Le risque de base d'interruption spontanée de grossesse pour ce qui est des grossesses géminaires (de 6 % à 7 %)⁴⁴ devrait être inclus au moment de l'analyse des options avec les couples. Dans tous les cas de grossesse gémellaire (et particulièrement dans les cas de grossesse gémellaire dichorionique), la présence possible de caryotypes discordants et les options disponibles dans une telle situation devraient également faire l'objet d'une analyse⁴⁵.

Déclaration sommaire

4. L'offre d'un counseling non directif s'avère essentielle lorsque l'on envisage le recours au dépistage effractif. (III)

Éléments communs à toutes les interventions diagnostiques effractives pour ce qui est des grossesses multiples

Il est obligatoire de procéder à une évaluation échographique exhaustive avant de mettre en œuvre un dépistage prénatal effractif dans les cas de grossesse multiple. Lorsque la chorionicité n'a pas déjà été déterminée, des mesures visant à la déterminer devraient être tentées, compte tenu de ses conséquences en matière de dépistage (tel que nous l'avons décrit auparavant), ainsi qu'aux fins de la prise en charge des résultats anormaux (concordance et discordance). La présentation et l'emplacement de chacun des jumeaux doivent ensuite être adéquatement identifiés et étiquetés. Tout comme le sexe fœtal, l'emplacement des sacs, des fœtus, des placentas et des points d'insertion des cordons doit être évalué et clairement documenté au moyen de textes et/ou de diagrammes⁴⁵. Cela s'avère important pour s'assurer que les prélèvements (et donc les résultats) sont attribués au bon jumeau. Dans les rares cas où une interruption sélective est demandée, ces renseignements prennent toute leur importance pour s'assurer que l'intervention vise le fœtus sélectionné⁴⁶.

L'évaluation de la zygoté par dépistage génétique moléculaire peut s'avérer utile dans les cas de grossesse multiple complexe (par exemple, chorionicité indéterminée et discordance en matière d'anomalies fœtales) ou lorsque la chorionicité ne peut être clairement établie par échographie. La présence d'une dizygoté confirmée laisse entendre la présence probable d'une dichorionicité et permet la prise en charge de la grossesse en conséquence⁴⁷.

AMNIOCENTÈSE

Aspects techniques

Malgré l'absence d'études de grande envergure ciblant particulièrement la mise en œuvre précoce d'une amniocentèse dans les cas de grossesse multiple, l'amniocentèse est habituellement pratiquée à 15 semaines de gestation ou par la suite, et ce, en raison de la hausse du risque associée à la mise en œuvre précoce de l'intervention dans les cas de grossesse monofœtale⁴⁸. Trois techniques ont été décrites, mais n'ont pas fait l'objet de comparaisons dans le cadre d'études randomisées.

Technique à deux ponctions

La technique la plus fréquemment décrite met en jeu deux ponctions consécutives au moyen de deux aiguilles différentes et à deux endroits différents, soit de chaque côté de la membrane intergémellaire telle qu'identifiée par échographie. Le risque d'effectuer un prélèvement à deux reprises dans la même poche amniotique a été estimé à 1,8 %, dans le cadre d'une récente étude ayant porté sur 260 grossesses géminaires au sein d'un centre canadien où un colorant n'avait pas été instillé dans la première poche⁴⁹. La corrélation entre le sexe fœtal et les résultats caryotypiques peut faciliter l'identification des erreurs de prélèvement (c.-à-d. lorsque les résultats démontrent des caryotypes de même sexe, tandis que l'échographie semble indiquer des fœtus de sexe différent).

L'ajout de colorants a été utilisé afin d'identifier les prélèvements de liquide amniotique provenant de la même poche. Dans le cadre de cette variation de la technique, un colorant est injecté, à la suite du premier prélèvement, dans la poche d'où a été tiré le prélèvement. Lorsque le deuxième prélèvement est effectué, la présence du colorant indique la possibilité que le prélèvement en question ait été tiré de la première poche; il est alors possible de sélectionner un autre point de ponction jusqu'à ce qu'un prélèvement exempt de colorant soit obtenu. Le bleu de méthylène a d'abord été utilisé à cette fin, mais son association avec l'atrésie de l'intestin grêle et la mort fœtale en rend dorénavant l'utilisation contre-indiquée⁵⁰⁻⁵⁴. Le carmin d'indigo est depuis utilisé, sans qu'aucune hausse du risque

d'anomalies congénitales par comparaison avec le risque de base prévu n'ait été signalée^{55,56}; cependant, au moins quatre cas d'atrésie jéjunale ont été signalés chez des nouveau-nés ayant été exposés *in utero* à ce colorant^{53,56,57}. Bien qu'il soit malaisé de déterminer s'il s'agit d'une incidence plus élevée que celle que l'on constate au sein de la population générale, la plupart des opérateurs n'utilisent un colorant pour identifier les poches gestationnels que lorsque la visualisation par échographie est de faible qualité ou en présence de grossesses multiples de rang élevé^{46,58,59}.

Technique à ponction unique

La technique à ponction unique, dans le cadre de laquelle l'aiguille est insérée près de la membrane intergémellaire sous supervision échographique, constitue la deuxième de ces techniques d'amniocentèse⁶⁰⁻⁶⁴. Un prélèvement de liquide est tiré de la première poche, puis l'aiguille est enfoncée sous supervision échographique au travers de la membrane intergémellaire jusque dans la deuxième poche. Les premiers un à deux millilitres de liquide amniotique sont rejetés afin d'abaisser le risque de contamination par le premier sac, puis un prélèvement est tiré de la deuxième poche. Parmi les défis potentiels que pose cette technique, on trouve la présence d'un soulèvement en tente (*tenting*) menant à des difficultés pour ce qui est de l'entrée dans la deuxième poche, la contamination possible du liquide par celui de la première poche⁵⁸ et le risque de créer une monoamnionité iatrogène⁶⁵. Même si la présence de ces défis n'a pas été signalée dans le cadre de deux études offrant des renseignements sur les aspects techniques de l'intervention et portant sur 77 cas en tout, cette technique n'a pas été adoptée à grande échelle⁵⁸.

Technique de visualisation simultanée

La troisième technique d'amniocentèse met en jeu l'insertion simultanée d'une aiguille dans chacune des poches et leur visualisation par échographie⁶⁶. Malgré l'avantage de pouvoir documenter le prélèvement de chaque côté de la membrane, cette technique est peu utilisée en raison du temps requis pour sa mise en œuvre et de l'absence d'avantages cliniques clairement documentés⁵⁸.

Prélèvement simple ou double pour ce qui est des grossesses géminaires monochorioniques

La question de savoir s'il faut procéder à un prélèvement simple ou double dans les cas de grossesse gémellaire monochorionique fait l'objet de nombreux débats. Compte tenu des multiples exposés de cas s'étant penchés sur des grossesses géminaires monochorioniques dont les caryotypes étaient discordants⁶⁷⁻⁶⁸ et de la difficulté de déterminer la présence d'une monochorionicité à des âges gestationnels plus avancés^{7-9,69}, de nombreux spécialistes préconisent l'exécution d'un prélèvement dans les deux

poches amniotiques. Cela s'avère particulièrement utile lorsque les jumeaux présentent une discordance en matière d'anomalies fœtales, d'évaluation de la clarté nucale ou de croissance⁵⁸, ou encore lorsque la chorionicité n'a pas été évaluée avant 14 semaines de gestation⁶.

Recommandation

6. Pour ce qui est des grossesses gémellaires monochorioniques, les deux poches amniotiques devraient faire l'objet d'un prélèvement pendant l'amniocentèse, sauf lorsque la monochorionicité a été confirmée avant 14 semaines et que les fœtus semblent présenter une concordance en matière de croissance et d'anatomie. (II-2B)

Taux de fausse couche ou de perte fœtale

Le taux post-intervention de fausse couche ou de perte fœtale associé à la tenue d'une amniocentèse dans les cas de grossesse gémellaire doit être comparé au taux de fausse couche ou de perte fœtale de base associé aux grossesses gémellaires, en prenant idéalement en considération la chorionicité, et ce, en raison du taux élevé de fausse couche spontanée constaté en ce qui concerne les grossesses gémellaires monochorioniques¹¹. À la suite de la neutralisation du plus grand nombre possible de facteurs parasites, les études les plus récentes signalent un taux de fausse couche ou de perte fœtale attribuable allant de 0,3 % à 2,2 %⁷⁰⁻⁷³. Une étude de cohorte rétrospective canadienne publiée en 2006⁷¹ a estimé que le risque global de fausse couche avant 24 semaines de gestation était de 1 sur 64 ou 1,6 %⁷¹. Lorsqu'une grossesse gémellaire fait suite à la réduction fœtale d'une grossesse multiple de rang élevé, l'amniocentèse ne semble pas s'accompagner d'un plus grand risque de fausse couche que celui que l'on constate dans les cas de grossesse multiple de rang élevé qui subissent une réduction fœtale sans subir d'amniocentèse (taux total de fausse couche de 8,1 %, par comp. avec 12,5 %; aucune différence statistique)⁷⁴⁻⁷⁵.

Âge gestationnel et chronologie de l'intervention

Les études s'étant penchées sur la grossesse monofœtale indiquent que l'amniocentèse ne devrait pas être menée avant 15+0 semaines, en raison du risque accru d'anomalies congénitales et de fausse couche⁴⁸. Lorsque la présence d'une discordance du caryotype entre les jumeaux est probable, l'option d'une amniocentèse tardive peut être envisagée une fois que le risque de mortalité et de morbidité périnatales auquel est exposé le jumeau non affecté se trouve abaissé de façon significative. Bien que les avantages soient manifestes pour un jumeau en santé, les fournisseurs de soins doivent prendre en considération tant les risques de travail et d'accouchement prétermes

survenant avant l'obtention des résultats ou avant la tenue de la réduction sélective (lorsque cette intervention est demandée) que les problèmes psychologiques associés au report de l'intervention. Weisz et Rodeck⁵⁸ avancent que l'amniocentèse ne devrait être reportée que lorsque des anomalies fœtales associées à un risque accru d'aneuploïdie sont diagnostiquées entre la 22^e et la 28^e semaine de gestation et lorsque le risque de complications associées à l'intervention (donnant lieu à une grave prématurité pour les deux jumeaux) pourrait l'emporter sur les avantages de l'obtention d'un diagnostic⁵⁸. Dans de telles situations, l'orientation de la patiente vers un spécialiste de la médecine fœto-maternelle est particulièrement recommandée.

PRÉLÈVEMENT DES VILLOSITÉS CHORIALES

Aspects techniques

La complexité associée au PVC connaît une hausse significative dans les cas de grossesse multiple, par comparaison avec les grossesses monofœtales. Cela englobe la cartographie intra-utérine précise des placentas (emplacement et site d'implantation) et de leur relation avec chacun des fœtus, ainsi que l'obtention d'un prélèvement précis dans chacun des placentas loin de leur rebord⁵⁸. Le remplissage relatif de la vessie devrait également être noté, puisque cela pourrait modifier considérablement la position de l'utérus et, donc, la position relative des placentas et des fœtus⁷⁶. La tenue fréquente (hebdomadaire) d'échographies au cours de l'intervalle séparant le PVC et la disponibilité des résultats a été recommandée par certains spécialistes pour suivre la position de chacun des fœtus.

Des approches transabdominales et transcervicales ont été utilisées pour la tenue du PVC dans les cas de grossesse multiple, à titre de méthode unique ou en combinaison⁷⁶⁻⁸². Il est évidemment important de remplacer l'aiguille ou l'instrument transcervical pour chacun des prélèvements. Casals et coll.⁷⁷ ont signalé le besoin de procéder à une amniocentèse de suivi pour une variété d'indications, dont l'absence de diagnostic et l'incertitude des résultats dans 15 cas sur 38 où les deux placentas avaient fait l'objet d'un prélèvement transcervical (malgré qu'une amélioration de la technique ait été constatée proportionnellement avec l'expérience)⁷⁷. Pour ce qui est des grossesses gémellaires monochorioniques, un prélèvement unique s'avère indiqué malgré le faible risque d'avoir affaire à une grossesse monochorionique hétérocaryotypique.

Taux de fausse couche ou de perte fœtale

Le taux post-intervention de fausse couche ou de perte fœtale associé à la tenue d'un PVC a été très difficile à établir. Le nombre de prélèvements requis pour en obtenir un de

qualité adéquate a été signalé comme se situant entre 2,02 et 2,2, jusqu'à cinq insertions ayant été décrites⁵⁸. Le taux global de fausse couche pour le groupe ayant subi ces interventions semblait être similaire au taux établi pour un groupe témoin apparié⁵⁸. Dans le cadre d'une analyse qui portait sur quatre études comptant un total de 614 grossesses gémellaires subissant un PVC, le taux global de fausse couche ou de perte fœtale avant 22 semaines a été signalé comme étant de 3,1 %, le taux total de fausse couche ou de perte fœtale (jusqu'à l'accouchement) étant d'environ 4,8 %⁷⁸⁻⁸².

Erreur de prélèvement des villosités choriales

Le risque d'erreur de prélèvement des villosités choriales est mis en relief de la façon la plus éclatante lorsque la concordance de sexe déterminée par analyse caryotypique est démentie par la naissance de jumeaux de sexes discordants. Une expérience précédente a signalé un taux d'erreur de ce type pouvant atteindre jusqu'à 6 % dans les cas de grossesse gémellaire subissant un PVC, tandis que des études plus récentes signalent des taux moindres (de 2 % à 4 %)^{45,59,80,81,83}. L'analyse par hybridation *in situ* en fluorescence a plus fréquemment permis d'identifier une contamination fœtale-fœtale (jusqu'à 11,5 %)⁸³. Afin d'abaisser le risque d'erreur de prélèvement, Jenkins et Wapner ont suggéré de procéder au prélèvement près du point d'insertion du cordon dans le placenta, en évitant la membrane de séparation et en utilisant une approche combinée transabdominale et transcervicale⁴⁵. À la suite de la mise en œuvre de ces améliorations, la recommandation actuelle prévoit de mentionner un risque de contamination ou d'erreur de prélèvement d'approximativement 3 % à 4 %⁵⁸.

Déclaration sommaire

5. Lorsque l'on procède au prélèvement des villosités choriales dans le cadre de grossesses multiples non monochorioniques, le recours à une approche combinée transabdominale et transcervicale ou à une approche seulement transabdominale semble fournir les meilleurs résultats pour ce qui est de la minimisation de la probabilité d'erreurs de prélèvement. (II-2)

Choix du PVC ou de l'amniocentèse

Les avantages que permet la mise en œuvre d'un PVC (diagnostic anticipé et accès à une interruption plus tôt) peuvent devenir encore plus pertinents dans le contexte des grossesses multiples, puisque certains auteurs ont avancé que les interruptions sélectives menées plus tôt sont associées à un risque moindre de fausse couche involontaire⁸⁴⁻⁸⁵. Toutefois, des données plus récentes ne semblent pas soutenir cette position au-delà de 13 à 14 semaines de grossesse. L'utilisation du PVC dans la planification d'une réduction multifœtale déborde du cadre de la présente directive clinique.

Les défis techniques associés à l'intervention de PVC et son risque accru d'erreur de prélèvement favorisent le recours à l'amniocentèse. Dans le cadre d'une étude comparant la précision diagnostique de 286 interventions d'amniocentèse à celle de 159 interventions de PVC dans des cas de grossesse gémellaire, van den Berg et coll. ont constaté la réussite du prélèvement dans 99,3 % des amniocentèses et dans 99,7 % des PVC adoptant l'approche à deux passages (« *two-pass* »)⁸⁶. Les résultats se sont avérés infructueux dans le cadre de sept interventions de PVC (cinq de ces sept cas étaient attribuables à un mosaïcisme placentaire); aucune des interventions d'amniocentèse n'a obtenu de tels résultats. L'amniocentèse a été utilisée avec succès pour clarifier les résultats de ces sept interventions de PVC.

Nous n'avons accès qu'à deux études pour comparer les taux de fausse couche de l'amniocentèse et du PVC dans les cas de grossesse gémellaire^{59,79}. Elles signalent des taux globaux de fausse couche semblables pour ce qui est des grossesses gémellaires à la suite du PVC (de 3,2 % à 4,5 %) et de l'amniocentèse (de 2,9 % à 4,2 %); de plus, chacune de ces études signale une différence non significative de 0,3 % en matière de taux global de fausse couche, et ce, malgré le fait que ni l'une ni l'autre ne disposait de la puissance statistique nécessaire à la détermination d'une telle différence. Puisque ces études n'étaient pas randomisées (elles faisaient appel à des cohortes contemporaines) et que l'intervention sélectionnée avait été choisie par la patiente et le fournisseur de soins, nous ne pouvons procéder à des généralisations et l'équivalence ne peut être présumée. Aucune de ces deux interventions n'a semblé disposer d'un avantage significatif lorsqu'elles ont été mises en œuvre par des opérateurs qualifiés et expérimentés^{58,78}.

Reportez-vous au Tableau 6 pour un résumé des conseils cliniques.

PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES GÉMELLAIRES PRÉSENTANT UNE DISCORDANCE EN MATIÈRE D'ANOMALIES CARYOTYPIQUES

Counseling initial

Tout comme dans les cas de grossesse monofœtale, les patientes qui font face à un diagnostic de caryotype fœtal anormal avec ou sans anomalies anatomiques connexes dans le cadre d'une grossesse gémellaire devraient recevoir les meilleurs renseignements disponibles, d'une façon non directive et impartiale qui respecte leurs valeurs et qui reconnaît les besoins des personnes handicapées et les divers points de vue en matière de qualité de vie. Des renseignements précis quant à la gamme des issues à court et à long terme de l'anomalie en question devraient être offerts et toutes les questions devraient se voir octroyer une réponse.

Tableau 6 Conseils en matière d'intervention

L'étiquetage positionnel rigoureusement documenté de chacun des fœtus doit être mené avant de procéder au dépistage effractif. La chorionicité devrait également être déterminée et documentée (si cela n'a pas déjà été fait).

Les patientes devraient être avisées que, dans les cas de grossesse gémellaire, le risque d'erreur de prélèvement (prélèvements tirés deux fois de la même poche) peut atteindre jusqu'à 1,8 % lorsque l'amniocentèse est menée par des fournisseurs de soins expérimentés. La corrélation des résultats caryotypiques avec ceux de l'évaluation du sexe fœtal par échographie est recommandée.

Lorsqu'une technique à deux ponctions est utilisée, il faudrait envisager l'instillation d'un colorant à la suite de la première ponction, particulièrement lorsque la visualisation par échographie est de piètre qualité ou en présence d'une grossesse multiple de rang élevé.

Le bleu de méthylène ne devrait pas être utilisé à titre de colorant, compte tenu des risques d'atrésie de l'intestin grêle fœtal et de décès fœtal qui lui sont associés.

Le carmin d'indigo semble être le colorant le plus sûr parmi les colorants actuellement disponibles, mais devrait être utilisé avec précaution.

Nous ne disposons pas d'assez de données pour soutenir la supériorité de la technique à ponction unique ou à deux ponctions ou de la technique de visualisation simultanée en matière de fausse couche et d'erreurs de prélèvement dans les cas de grossesse gémellaire. Les professionnels appelés à mettre en œuvre l'intervention dans le cadre d'une grossesse gémellaire devraient choisir la technique d'amniocentèse avec laquelle ils sont le plus familiers.

Les patientes devraient être avisées que le taux de fausse couche attribuable qui est associé à l'amniocentèse dans les cas de grossesse gémellaire est estimé à 1 sur 64 ou 1,6 %.

En ce qui concerne les grossesses multiples, toutes les amniocentèses devraient être menées après 15+0 semaines de gestation par un spécialiste en médecine fœto-maternelle ou une personne expérimentée en ce qui concerne cette intervention, et ce, en raison de la complexité associée à la cartographie détaillée des fœtus et aux prélèvements.

Les patientes devraient être avisées que le taux global de fausse couche associé au PVC dans les cas de grossesse gémellaire est estimé à de 3 % à 4,5 %.

Les patientes devraient être avisées que le risque d'erreur de prélèvement ou de prélèvement inexact pour ce qui est du PVC mené dans des cas de grossesse gémellaire est estimé à de 3 % à 4 %.

Pour ce qui est des grossesses multiples, le PVC devrait être mené par des spécialistes en médecine fœto-maternelle expérimentés, et ce, en raison de la complexité associée à l'intervention.

Les patientes devraient être avisées que les taux globaux de fausse couche associés au PVC et à l'amniocentèse dans les cas de grossesse gémellaire semblent être similaires, malgré le fait que le taux de fausse couche attribuable n'ait pas été clairement défini pour ce qui est du PVC.

Le PVC et l'amniocentèse semblent constituer des options acceptables aux fins du diagnostic prénatal dans les cas de grossesse multiple. Une discussion sur les avantages et les désavantages de chacune de ces options devrait fournir à la patiente les renseignements dont elle a besoin pour prendre une décision éclairée fondée sur les avantages qu'elle perçoit.

Lorsque le diagnostic prénatal détecte une anomalie chez l'un des jumeaux ou les deux, un conseiller en génétique, un généticien ou un spécialiste en médecine fœto-maternelle devrait offrir à la patiente des renseignements non directifs et impartiaux sur la pathologie en question, et ce, afin de faciliter la prise d'une décision.

Réduction sélective

Puisque une discordance en matière de caryotypes gémellaires se manifeste habituellement dans le cadre de grossesses gémellaires dizygotiques (et donc dichorioniques), la présente directive clinique se centre sur la réduction sélective dans un tel contexte et ne procède pas à l'analyse de la réduction sélective dans les cas de grossesse gémellaire monochorionique. La réduction sélective ne devrait être mise en œuvre qu'après avoir renseigné la patiente de façon exhaustive et non directive au sujet de l'anomalie et de l'intervention en tant que telle.

La prise de décision à ce chapitre peut s'avérer difficile; il est recommandé de consulter des spécialistes de la génétique médicale et de la médecine fœto-maternelle pour faciliter le processus. Le recours à des conseillers disposant d'habiletés particulières en matière de soutien au processus décisionnel peut également s'avérer utile pour les femmes et les familles qui doivent prendre de telles décisions.

Recommandation

- Avant que le médecin ne procède à un dépistage effractif ou lorsque des jumeaux présentent une discordance en ce qui concerne une anomalie, la réduction sélective devrait faire l'objet de discussions et être offerte aux patientes qui en font la demande après avoir reçu des services de counseling adéquats. (III-B)

Aspects techniques

L'identification du jumeau qui présente une anomalie chromosomique s'avère d'une importance capitale. Ce processus débute au moment de l'intervention effractive et doit faire l'objet d'une réévaluation rigoureuse lorsque des caryotypes discordants sont identifiés. Une analyse détaillée des descriptions au moment du dépistage effractif et de l'évaluation échographique s'avère requise dès que possible à la suite de l'établissement du diagnostic⁷⁶. Toute incertitude

Tableau 7 Facteurs à prendre en considération en matière de réduction sélective

L'asystole du jumeau sélectionné devrait être confirmée pendant au moins cinq minutes à la suite de la mise en œuvre de la réduction sélective.

Les patientes qui envisagent une réduction sélective devraient être avisées que, à la suite de cette intervention, le taux de fausse couche se situe entre 2,4 % et 7,9 %, dans les cas de grossesse gémellaire dichorionique, et entre 8,2 % et 11,1 %, dans les cas de grossesse triple et multiple de rang élevé. À la suite de l'intervention, le taux de prématurité est semblable à celui qui est constaté dans le cadre des grossesses gémellaires dichorioniques n'étant pas soumises à une réduction sélective.

La tenue d'autres études cherchant à déterminer le moment idéal de procéder à une réduction sélective dans les cas de grossesse gémellaire dizygotes s'avère requise.

diagnostique devrait mener à une réévaluation par dépistage effractif et détermination rapide du caryotype⁷⁶.

Dans les cas de grossesse gémellaire dichorionique, l'interruption sélective est habituellement menée par voie transabdominale en insérant une aiguille de calibre 20 ou 22 dans le cœur fœtal et en y injectant du chlorure de potassium ou de la lidocaïne jusqu'à ce que l'asystole soit confirmée. Puisque certains échecs ont été associés à la confirmation de l'asystole pendant seulement deux minutes, bon nombre de spécialistes recommandent la mise sous observation pendant au moins cinq minutes et certains d'entre eux recommandent également de procéder à une reconfirmation dans les 24 à 48 heures suivant l'intervention⁷⁶. Le fœtus demeure dans l'utérus pendant le reste de la grossesse et est habituellement accouché au même moment que le jumeau vivant. Des cas d'accouchement du jumeau réduit de quelques jours à quelques semaines avant celui du jumeau vivant ont été décrits. Dans ces cas, le jumeau réduit était positionné plus bas dans l'utérus que le jumeau vivant. Lynch et coll.⁸⁷ ont signalé, pour ce qui est de l'accouchement préterme du jumeau vivant, un rapport de cotes de 4,1 (IC à 95 %, 1,4 – 12,3), lorsque le jumeau réduit était celui qui était en présentation⁸⁷. Berkowitz et coll.⁸⁸ ont décrit trois cas de modification paramétrique de la coagulation dans le cadre de leur 100 premières réductions sélectives menées dans des cas de grossesse gémellaire dichorionique, mais aucun d'entre eux n'était significatif sur le plan clinique.

Reportez-vous au Tableau 7 pour un résumé des facteurs à prendre en considération en matière de réduction sélective.

Recommandation

8. La mise en œuvre d'une surveillance visant la coagulation intravasculaire disséminée ne s'avère pas indiquée en ce qui concerne les grossesses gémellaires dichorioniques qui subissent une réduction sélective. (II-2B)

Issue de grossesse

Evans et coll. ont décrit une expérience internationale portant sur 402 cas et ayant constaté un taux global de

fausse couche de 8,2 % à la suite de la réduction sélective, le taux de fausse couche le plus élevé ayant été constaté chez les femmes comptant trois fœtus ou plus au début de la grossesse⁸⁹. Le taux global de fausse couche à la suite d'une réduction sélective menée dans des cas de grossesse gémellaire était de 7,9 %. Toutefois, une étude ayant porté sur 200 réductions sélectives menées au sein d'un seul centre a signalé un taux de fausse couche de 2,4 % dans les cas de grossesse gémellaire dichorionique, par comparaison avec 11,1 % dans les cas de grossesse comptant trois ou quatre fœtus⁹⁰.

Dans les cas de grossesse ne connaissant pas de fausse couche, l'âge gestationnel moyen à l'accouchement est de 36 à 37 semaines, les séries les plus importantes signalant que 6 % des accouchements surviennent entre 25 et 28 semaines^{89,90}. Ces valeurs sont semblables aux issues constatées au sein d'une population de grossesses gémellaires dichorioniques, ce qui laisse entendre que la réduction sélective en elle-même n'exerce que peu d'effet sur le taux de prématurité.

Chronologie de l'intervention

Evans et coll. ont signalé une tendance vers une relation directement proportionnelle entre le taux de fausse couche et l'âge gestationnel (5,4 % à 9-12 semaines, 8,7 % à 13-18 semaines et 6,8 % à 19-24 semaines), mais cela ne s'est pas avéré significatif sur le plan statistique⁸⁹. Eddleman et coll. ont constaté une tendance contraire, le taux de fausse couche en ce qui concerne les interventions menées avant 20 semaines ayant été de 5,9 %, par comparaison avec 1,3 % après 20 semaines⁹⁰. Une fois de plus, cette différence ne s'est pas avérée significative sur le plan statistique ($P = 0,09$).

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada - édition 2008*, Ottawa : PHAC, 2008.
2. Hall JG. « Twinning », *Lancet*, vol. 362, 2003, p. 735-43.
3. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. « Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review », *Reproduction*, vol. 136, 2008, p. 377-86.

4. Blickstein I. « Estimation of iatrogenic monozygotic twinning rate following assisted reproduction: pitfalls and caveats », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 365–8.
5. Blickstein I, Jones C, Keith LG. « Zygotic-splitting rates after single-embryo transfers in in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 348, 2003, p. 2366–7.
6. Morin L, Lim K; comité d'imagerie diagnostique de la SOGC; comité de génétique de la SOGC; comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC. « Échographie et grossesse gémellaire. Directive clinique de la SOGC n° 260, juin 2011 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 33, 2011, p. 657–74.
7. Machin GA. « Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? », *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 18, 2004, p. 515–30.
8. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. « The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 7, 1996, p. 421–3.
9. Shetty A, Smith AP. « The sonographic diagnosis of chorionicity », *Prenat Diagn*, 25: 2005, p. 735–9.
10. Dube J, Dodds L, Armson BA. « Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 579–83.
11. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. « The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 104, 1997, p. 1203–7.
12. Hannelius U, Gherman L, Makela VV, Lindstedt A, Zucchelli M, Lagerberg C et coll. « Large-scale zygosity testing using single nucleotide polymorphisms », *Twin Res Hum Genet*, vol. 10, 2007, p. 604–25.
13. Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scorza WE. « Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations », *Obstet Gynecol*, vol. 76, 1990, p. 1037–41.
14. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD; comité de génétique de la SOGC; comité de diagnostic prénatal du CCGM; comité d'imagerie diagnostique de la SOGC. « Dépistage prénatal de l'aneuploidie fœtale. Directive clinique de la SOGC n° 187, février 2007 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, 2007, p. 146–79.
15. Cuckle H. « Down's syndrome screening in twins », *J Med Screen*, vol. 5, 1998, p. 3–4.
16. Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. « First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy », *Semin Perinatol*, vol. 29, 2005, p. 395–400.
17. Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Berkowitz RL. « Prenatal diagnosis and multiple pregnancy », *Semin Perinatol*, vol. 29, 2005, p. 312–20.
18. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. « Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 103, 1996, p. 999–1003.
19. Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. « Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 588–92.
20. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. « Increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 10, 1997, p. 86–9.
21. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. « Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 2008–10.
22. Vandercruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. « Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 25, 2005, p. 551–3.
23. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG et coll. « First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 19, 2002, p. 353–9.
24. Chasen ST, Perni SC, Kalish RB, Chervenak FA. « First-trimester risk assessment for trisomies 21 and 18 in twin pregnancy », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, 2007, p. 374 e1–e3.
25. Gonc A, Borrell A, Fortuny A, Casals E, Martinez MA, Mercade I et coll. « First-trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 1156–61.
26. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. « Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers », *Prenat Diagn*, vol. 28, 2008, p. 49–52.
27. Spencer K, Nicolaides KH. « Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience », *BJOG*, vol. 110, 2003, p. 276–80.
28. Bersinger NA, Noble P, Nicolaides KH. « First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 157–62.
29. Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N, Oury JF, Muller F. « Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11 040 twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 28, 2008, p. 1105–9.
30. Muller F, Dreux S, Dupoizat H, Uzan S, Dubin MF, Oury JF et coll. « Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 331–5.
31. Noble PL, Snijders RJ, Abrahams HD, Sherwood RA, Nicolaides KH. « Maternal serum free beta-hCG at 10 to 14 weeks of gestation in trisomic twin pregnancies », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 104, 1997, p. 741–3.
32. Wald NJ, Rish S. « Prenatal screening for Down syndrome and neural tube defects in twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 740–5.
33. Watt HC, Wald NJ, George L. « Maternal serum inhibin-A levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 927–9.
34. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. « Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 29–34.
35. Spencer K, Salonen R, Muller F. « Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha-fetoprotein and free beta hCG », *Prenat Diagn*, vol. 14, 1994, p. 537–42.
36. Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S, Bukovsky I, Weinraub Z, Herman A. « Comparison of nuchal translucency measurement and second-trimester triple serum screening in twin versus singleton pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 727–31.
37. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. « Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters », *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 461–7.
38. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et coll. « First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome », *N Engl J Med*, vol. 353, 2005, p. 2001–11.
39. Bush MC, Malone FD. « Down syndrome screening in twins », *Clin Perinatol*, vol. 32, 2005, p. 373–86, vi.
40. Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL. « Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible? », *Obstet Gynecol*, vol. 73, 1989, p. 267–70.
41. Spencer K. « Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 91–5.

42. Maymon R, Jauniaux E, Holmes A, Wiener YM, Dreazen E, Herman A. « Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome after assisted conception versus spontaneously conceived twins », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1999–2004.
43. Geipel A, Berg C, Katalinic A, Ludwig M, Germer U, Diedrich K et coll. « Different preferences for prenatal diagnosis in pregnancies following assisted reproduction versus spontaneous conception », *Reprod Biomed Online*, vol. 8, 2003, p. 119–24.
44. Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, Moldenhauer JS, Kramer RL, Johnson MP et coll. « Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, 1999, p. 1268–71.
45. Jenkins TM, Wapner RJ. « The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 12, 2000, p. 87–92.
46. Taylor MJ, Fisk NM. « Prenatal diagnosis in multiple pregnancy », *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 14, 2000, p. 663–75.
47. Levy R, Mirlisse V, Jacquemard F, Daffos F. « Prenatal diagnosis of zygosity by fetal DNA analysis, a contribution to the management of multiple pregnancies. A series of 31 cases », *Fetal Diagn Ther*, vol. 17, 2002, p. 339–42.
48. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. « Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis », *Lancet*, vol. 351, 1998, p. 242–7.
49. MF Delisle, L Brosseuk, RD Wilson. « Amniocentesis for twin pregnancies: is alpha-fetoprotein useful in confirming that the two sacs were sampled? », *Fetal Diagn Ther*, vol. 22, 2007, p. 221–5.
50. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R et coll. « A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy », *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 11, 1997, p. 200–13.
51. Wapner RJ. « Genetic diagnosis in multiple pregnancies », *Semin Perinatol*, vol. 5, 1995, p. 361–2.
52. Kidd SA, Lancaster PAL, Anderson JC. « Fetal death after exposure to methylene blue dye during mid-trimester amniocentesis in twin pregnancy », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 39–47.
53. van der Pol JG, Wolf H, Boes K, Treffers PE, Leschot NJ, Hey HA et coll. « Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 99, 1992, p. 141–3.
54. McFadyen I. « The dangers of intra-amniotic methylene blue », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 99, 1992, p. 89–90.
55. Cragan JD, Martin ML, Khoury MJ, Fernhoff PM. « Dye use during amniocentesis and birth defects », *Lancet*, vol. 341, 1993, p. 1352.
56. Pruggmayer MR, Jahoda MG, van der Pol JG, Baumann P, Holzgreve W, Karkut G et coll. « Genetic amniocentesis in twin pregnancies: results of a multicenter study of 529 cases », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 2, 1992, p. 6–10.
57. Brandenburg H. « The use of synthetic dyes for identification of the amniotic sacs in multiple pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 17, 1997, p. 281–2.
58. Weisz B, Rodeck C. « Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 751–8.
59. Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Kavalakis Y, Michalas S. « Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 20, 2002, p. 476–81.
60. Jeanty P, Shah D, Roussis P. « Single-needle insertion in twin amniocentesis », *J Ultrasound Med*, vol. 9, 1990, p. 511–7.
61. Buscaglia M, Ghisoni L, Bellotti M, Marconi AM, Zamerini P, Stripparo L et coll. « Genetic amniocentesis in diamniotic twin pregnancies by a single transabdominal insertion of the needle », *Prenat Diagn*, vol. 15, 1995, p. 17–9.
62. van Vugt JM, Nieuwint A, van Geijn HP. « Single-needle insertion: an alternative technique for early second-trimester genetic twin amniocentesis », *Fetal Diagn Ther*, vol. 10, 1995, p. 178–81.
63. Cirigliano V, Cañadas P, Plaja A, Ordoñez E, Mediano C, Sánchez A et coll. « Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies and zygosity in multiple pregnancies by amniocentesis with single insertion of the needle and quantitative fluorescent PCR », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 629–33.
64. Sebire NJ, Noble PL, Odibo A, Malligiannis P, Nicolaides KH. « Single uterine entry for genetic amniocentesis in twin pregnancies », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 7, 1996, p. 26–31.
65. Megory E, Weiner E, Shalev E, Ohel G. « Pseudomonoamniotic twins with cord entanglement following genetic funipuncture », *Obstet Gynecol*, vol. 78, 1991, p. 915–7.
66. Bahado-Singh R, Schmitt R, Hobbins JC. « New technique for genetic amniocentesis in twins », *Obstet Gynecol*, vol. 79, 1992, p. 304–7.
67. Schmid O, Trautmann U, Ashour H, Ulmer R, Pfeiffer RA, Beinder E. « Prenatal diagnosis of heterokaryotypic mosaic twins discordant for fetal sex », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 999–1003.
68. Shalev SA, Shalev E, Pras E, Shneur Y, Gazit E, Yaron Y et coll. « Evidence for blood chimerism in dizygotic spontaneous twin pregnancy discordant for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 782–4.
69. Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Berkowitz RL. « Prenatal diagnosis and multiple pregnancy », *Semin Perinatol*, vol. 29, 2005, p. 312–20.
70. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. « Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 200, 2009, p. 257.e1–e6.
71. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. « Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 28, 2006, p. 512–8.
72. Ghidini A, Lynch L, Hicks C, Alvarez M, Lockwood CJ. « The risk of second-trimester amniocentesis in twin gestations: a case-control study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 169, 1993, p. 1013–6.
73. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. « Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 231–4.
74. McLean LK, Evans MI, Carpenter RJ Jr, Johnson MP, Goldberg JD. « Genetic amniocentesis following multifetal pregnancy reduction does not increase the risk of pregnancy loss », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 186–8.
75. Stephen JA, Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Alonso CM. « Amniocentesis after multifetal pregnancy reduction: is it safe? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, 2000, p. 962–5.
76. Rochon M, Stone J. « Invasive procedures in multiple gestations », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 15, 2003, p. 167–75.
77. Casals G, Borrell A, Martinez JM, Soler A, Cararach V, Fortuny A. « Transcervical chorionic villus sampling in multiple pregnancies using a biopsy forceps », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 260–5.
78. Appelman Z, Furman B. « Invasive genetic diagnosis in multiple pregnancies », *Obstet Gynecol Clin N Am*, vol. 32, 2005, p. 97–103.
79. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. « Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling », *Obstet Gynecol*, vol. 82, 1993, p. 49–56.
80. Brambati B, Terzian E, Tognoni G. « Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods », *Prenat Diagn*, vol. 11, 1991, p. 285–93.
81. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA et coll. « The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations », *Prenat Diagn*, vol. 12, 1992, p. 377–84.

82. De Catte L, Liebaers I, Foulon W. « Outcome of twin gestations after first trimester chorionic villus sampling », *Obstet Gynecol*, vol. 96, 2000, p. 714–20.
83. Fiddler M, Frederickson MC, Chen PX, Pergament E. « Assessment of fetal status in multiple gestation pregnancies using interphase FISH », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 196–9.
84. Evans M, Ciorica D, Britt DW, Fletcher JC. « Update on selective reduction », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 807–13.
85. Brandenburg H, van der Meulen JH, Jahoda MG, Wladimiroff JW, Niermeijer M, Habbema JD. « A quantitative estimation of the effect of prenatal diagnosis in dizygotic twin pregnancies in women of advanced maternal age », *Prenat Diagn*, vol. 14, 1994, p. 243–56.
86. van den Berg C, Braat APG, Van Opstal D, Wladimiroff JW, Niermeijer M, Habbema JD et coll. « Amniocentesis or chorionic villus sampling in multiple gestations? Experience with 500 cases », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 234–44.
87. Lynch L, Berkowitz RL, Stone J, Alvarez M, Lapinski R. « Preterm delivery after selective termination in twin pregnancies », *Obstet Gynecol*, vol. 87, 1996, p. 366–9.
88. Berkowitz RL, Stone J, Eddleman KA. « One hundred consecutive cases of selective termination of an abnormal fetus in a multifetal gestation », *Obstet Gynecol*, vol. 90, 1997, p. 606–10.
89. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J et coll. « Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, 1999, p. 893–7.
90. Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. « Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, 2002, p. 1168–72.
91. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.