

Le dépistage prénatal : l'exemple de la trisomie 21

Prenatal screening : the example of Down's syndrome screening

C. Donner¹, C. Daelemans² et G. Ceysens³

Services de Gynécologie-Obstétrique, ¹Hôpital Erasme, ULB, ²C.H.U. Saint-Pierre et ³C.H.U. Ambroise Paré, Mons, ULB

RESUME

Le dépistage de la trisomie 21 a initialement été proposé aux femmes à " haut risque ", âgées de plus de 35 ans. Cependant, la majorité des nouveau-nés atteints du syndrome de Down naissent de mères plus jeunes. Dans un premier temps, des altérations de certains marqueurs biochimiques dans les grossesses porteuses d'un fœtus atteint, ont été mises en évidence (triple test). Dans les années nonante, une association entre une clarté nucale augmentée et une augmentation du risque de trisomie 21 a été observée. L'utilisation de cette mesure combinée aux marqueurs sériques a permis d'augmenter le taux de détection avec un taux de faux positifs aux environs de 5 %. Récemment, les avancées majeures des techniques de séquençage ont permis de mettre en évidence de l'ADN libre d'origine fœtale dans le sang maternel. Ce test, appelé NIPT (Non Invasive Prenatal Test), a été introduit dans certains pays dès 2011. La sensibilité dépasse 99 % et le taux de faux positifs est très faible. Ce test, sans risque pour la grossesse, est plus sensible que les tests précédents. Ce test est largement préféré aux tests invasifs par les femmes à " haut risque " de trisomie 21 (femmes > 35 ans et/ou test de dépistage > 1/250). Son utilisation reste cependant limitée, ceci dû au coût élevé entièrement à charge de la patiente. L'utilisation de ce nouveau test et la complexification progressive de l'ensemble des tests de dépistage pendant la grossesse soulignent la nécessité d'un conseil adapté avant un test de dépistage de la trisomie 21.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 207-11

ABSTRACT

Prenatal screening for Down's syndrome initially targeted high-risk pregnant women (> 35 years old). However, the vast majority of babies with Down's syndrome are born to younger women (as the majority of babies are born in this age category). It was first discovered that some serum analytes were altered in pregnancies affected with Down's syndrome (triple test). In the nineties, the association between an increased nuchal translucency measurement and trisomy 21 was noted. The use of this measurement in combination with serum markers has enabled an increased detection rate but still at the cost of a false positive rate of around five percent (combined test). Recently, major advances in sequencing technologies have allowed researchers to make use of the cell free fetal DNA in maternal blood. This new test (named non invasive prenatal test) made it into clinical use as early as 2011 in some countries. Its sensitivity is above 99 % for trisomy 21 and the false positive rate is very low. It is risk-free and much more accurate than previous approaches. It is largely favored over an invasive test by high risk women (advanced maternal age or high-risk combined test). Its use is still restricted by a high cost which is for the moment still entirely beared by the patient. The availability of NIPT in our routine practice and the increased complexity of screening options have highlighted the need for a more dedicated counselling consultation before Down's syndrome screening is performed.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 207-11

Key words : prenatal screening, Down's syndrome screening

INTRODUCTION

Historiquement, le dépistage néonatal a précédé de quelques décennies le dépistage prénatal. Officiellement en France, le dépistage systématique proposé au 3^e jour de vie sur papier buvard (Guthrie) date de 1963.

En obstétrique, même si en Angleterre des consultations prénatales sont proposées aux femmes enceintes dès 1920, il faudra attendre la fin des années 70 et l'arrivée de l'échographie pour qu'en plus du dépistage de pathologies à haut risque pour la mère, le champ d'action s'élargisse vers le dépistage de maladies affectant le fœtus ou le nouveau-né.

Les dépistages en période néonatale sont justifiés par la possibilité d'instaurer un traitement précoce chez le nouveau-né pour prévenir ou diminuer la sévérité de l'affection dont il est atteint. Le dépistage en période prénatale permet d'informer les parents d'une affection qui atteint le fœtus pour qu'ils puissent choisir de poursuivre ou non la grossesse, prévoir l'accouchement dans un centre spécialisé pour une prise en charge rapide et plus rarement pour une thérapie *in utero*.

Le dépistage néonatal a généralement bonne presse parce qu'il est assimilé au fait de donner le plus de chance possible à l'enfant. Le dépistage prénatal reste un sujet de controverse puisqu'il peut amener à terminer la grossesse. La notion de dépistage systématique pendant la grossesse est également questionnée selon les indications, certains y voyant une cause d'augmentation de l'anxiété voire un risque de dérive possible dans un choix de société visant à supprimer les fœtus porteurs d'anomalies et d'autres une pratique professionnelle permettant l'accès pour tous aux tests disponibles et un allègement du suivi pour les grossesses à faible risque. Si un test de dépistage n'est pas proposé systématiquement, ce sont les personnes les plus favorisées qui essentiellement ont accès à l'information et demanderont un test de dépistage. Pour organiser un dépistage, il faut s'assurer que l'affection recherchée réponde aux critères requis selon l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.). Ces critères sont résumés dans le tableau 1.

En termes de dépistage, le point de vue de l'obstétricien est bien évidemment prénatal et sera développé dans le cadre particulier de la trisomie 21. Actuellement, ce test est proposé systématiquement et

la réalisation de cette analyse nécessite l'accord de la femme enceinte concernée.

DEPISTAGE PRENATAL : L'EXEMPLE DE LA TRISOMIE 21

Le syndrome de Down (trisomie 21) a été décrit pour la première fois en 1866 par le Docteur Langdon Down dans son traité "*Observations on an ethnic classification of idiots*". La trisomie 21 se caractérise par des traits dysmorphiques, une déficience mentale, une association avec des malformations cardiaques mais aussi par un risque plus élevé de développer une leucémie, des démence et maladie d'Alzheimer¹. La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente ; son incidence est estimée à 1/700 naissances vivantes en Belgique². Jusque dans les années 70, le diagnostic de cette affection se faisait à la naissance ou pendant la période néonatale précoce. Ces observations ont conduit les obstétriciens à étudier les possibilités d'un dépistage et d'un diagnostic anténatal. Le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 augmente avec l'âge maternel. Dès les années 70, des amniocentèses ont été proposées pour réaliser un diagnostic anténatal. Selon les pays en Europe, le seuil à partir duquel un examen était proposé variait ; 38 ans en France, 35 ans dans les pays scandinaves, 35 à 38 ans en Belgique. L'amniocentèse est un acte invasif comportant un risque de fausse couche de 0,5 à 1 %. Une méta-analyse récente tente de montrer que ce risque serait moindre de l'ordre de 0,11 %³. Quel que soit le risque cependant, il paraît important de réserver une procédure diagnostique aux grossesses les plus à risque.

Le dépistage de la trisomie 21 et l'âge maternel

Le critère " âge maternel " utilisé seul s'est rapidement révélé insuffisant. La sensibilité de ce paramètre avec comme seuil un âge maternel de 35 ans est de 24,3 %⁴. D'autre part, en Europe, l'âge maternel moyen des femmes enceintes augmente au fil du temps, en 1970, 5 % des femmes enceintes avaient plus de 35 ans, 10 % en 1990 et 20 % en 2000⁵. Cette évolution augmente évidemment le taux de faux positifs lié à l'utilisation de ce paramètre. Cette situation a entraîné la recherche d'un calcul de risque plus ajusté à chaque grossesse.

Le dépistage de la trisomie 21 et les paramètres biologiques

Dès les années 90, le dépistage par les marqueurs biochimiques (hCG, œstriol, alpha-fœtoprotéine) a été mis en place au 2^e trimestre de la grossesse. Le risque initial lié à l'âge maternel est modifié et calculé à partir des déviations à la médiane des marqueurs (MoM) pour chaque âge gestationnel. Ce test de dépistage (Triple Test) est réalisé entre 14 et 20 semaines de grossesse. Pour un seuil de risque estimé à 1/250, la sensibilité du dépistage est d'environ 65 % et le taux de faux positifs de 5 %⁶.

Tableau 1 : Conditions nécessaires au dépistage (O.M.S.).

- La maladie doit être assez fréquente
- La maladie doit être assez grave
- La maladie doit avoir un stade précoce plus facilement traitable
- Il faut disposer d'un bon test de dépistage
- Le test ne doit pas être trop coûteux (population de grande taille)
- Possibilité de mesures thérapeutiques ou préventives
- Le dépistage doit être simple à mettre en œuvre

Trisomie 21 et signes mineurs

L'échographie du second trimestre, pratiquée vers 20-22 semaines, peut permettre de détecter des malformations évocatrices de trisomie 21 ou des signes d'appel dénommés " signes mineurs ". Ces signes ne sont pas à proprement parler des malformations ; leur présence augmente le risque que le fœtus soit porteur d'une trisomie 21. De nombreux marqueurs ont été proposés afin d'améliorer la détection des fœtus atteints. Ce sont par exemple : l'absence ou une hypoplasie des os propres du nez, une nuque épaisse, une épaisseur pré-nasale augmentée, des pyélectasies (dilatations modérées des bassinets rénaux), un fémur ou un humérus court, un spot hyperéchogène intracardiaque, une hyperéchogénicité intestinale, ...

L'intérêt des signes mineurs est de modifier le risque de trisomie 21 en le recalculant à partir du risque obtenu au 1^{er} trimestre. Si on veut quantifier la modification du risque en fonction de la présence d'un ou plusieurs signes mineurs, on utilise généralement le " Rapport de Vraisemblance " (RV) (*Likelihood Ratio*). Il y a cependant des obstacles à leur utilisation en routine. Premièrement, la détermination de leur valeur a été réalisée dans des populations qui n'ont pas eu de dépistage au premier trimestre, ce qui est rarement le cas actuellement. Deuxièmement, la valeur du RV des signes mineurs varie d'une étude à l'autre. Troisièmement, le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre s'améliorant progressivement, la prévalence de la maladie au 2nd trimestre diminue. Dès lors, la valeur prédictive des signes d'appels du 2^e trimestre diminue aussi. Il faudrait donc régulièrement réévaluer leur " performance " en fonction de la prévalence réelle de la trisomie 21 au moment de l'échographie du 2^e trimestre.

La conclusion du programme national britannique de dépistage des anomalies fœtales en 2010 est que : " à l'exception d'une nuque épaisse, les signes mineurs ne doivent pas être utilisés pour modifier un risque lors d'un test préalable, ni dans un sens ni dans l'autre "7. Ils semblent néanmoins utiles dans la mesure où leur présence doit inciter à la recherche attentive d'une anomalie chez le fœtus. En effet, près de 90 % des fœtus ayant une trisomie 21 et une malformation ont aussi un signe mineur⁸.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit qu'il n'est pas anodin " d'inquiéter " un couple en signalant la présence d'un signe mineur. Une étude réalisée à New York dans une population de femmes dépistées au premier trimestre a montré un excès d'amniocentèses (19,7 % vs 4,7 %) quand on leur signalait la présence d'un signe mineur (un spot hyperéchogène intracardiaque) même si cela ne modifiait pas significativement leur risque de trisomie 21⁹. Dans le même ordre d'idées, une étude française a montré plus d'anxiété et de dépression au 3^e trimestre ainsi que plus de troubles de l'interaction mère - nouveau-né par rapport au groupe contrôle dans le groupe de femmes dont le fœtus avait un signe mineur même après

exclusion d'anomalies chromosomiques¹⁰.

Le dépistage de la trisomie 21 et le test combiné du premier trimestre

Fin des années 90, les marqueurs biochimiques dosés au 1^{er} trimestre de la grossesse (hCG, PAPP-A, *Pregnancy Associated Plasma protein A*) sont associés à la mesure de la clarté nucale. Cette mesure est effectuée entre 11 semaines et 14 semaines, selon des critères stricts définis par la FMF (*Fetal Medicine Foundation*) en 1998 (figure)¹¹. La sensibilité observée de ce calcul de risque combiné (seuil 1/250) peut atteindre 90 % pour un taux de faux positifs de 5 %¹². Il est important par ailleurs pour chaque laboratoire et institution d'établir ses propres statistiques de distribution des MoM pour chaque âge gestationnel afin de vérifier régulièrement la qualité des tests effectués. Un exemple de ce contrôle régulier est illustré dans le tableau 2 qui montre la stabilité du nombre de tests positifs obtenus chaque année entre 2006 et 2013 à l'Hôpital Erasme (ULB).

Plusieurs évaluations des effets de la mise en



Figure : Mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Tableau 2 : Nombre de tests avec un risque combiné > 1/250 au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Période	Nombre de tests effectués	Nombre de tests > 1/250 (%)*
2006	2.730	105 (3,5 %)
2007	3.405	119 (3,5 %)
2008	2.653	92 (3,5 %)
2011	2.404	130 (5,4 %)
2012	1.925	89 (4,6 %)
2013	1.906	100 (5,2 %)

*Tests effectués à l'Hôpital Erasme (ULB) d'après Christine Gervy (Laboratoire de Biologie clinique).

place de ce test de dépistage ont été menées dans différents pays européens. Si l'on prend l'exemple de la France qui a implémenté le test du 1^{er} trimestre seulement à partir de 2009, les résultats des analyses montrent (environ 600.000 tests/an) une diminution de 47 % des tests invasifs sans diminution du nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21¹³. Ces évaluations sont comparables à celles effectuées en population générale dans d'autres pays européens¹⁴⁻¹⁶.

Analyse de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel - Non Invasive prenatal test (NIPT)

En 1997, l'équipe de Lo arrive à mettre en évidence la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel pendant la grossesse¹⁷. Les quantités circulantes varient en fonction de l'âge gestationnel (10-20 % de la totalité de l'ADN circulant). Dans un premier temps, les techniques utilisées permettent seulement de détecter la présence de caractères normalement absents chez la mère. Cette analyse permet de diagnostiquer le sexe (présence de Y) et le groupe sanguin fœtal (RH+ chez une mère RH-). Depuis 2008, grâce à une nouvelle génération de séquenceurs, cet ADN circulant est utilisé pour le dépistage des aneuploïdies 13, 18, 21¹⁸. La sensibilité et la spécificité du test pour le dépistage de la T21 avoisinent 99 %¹⁹. Ce test peut être proposé à partir de 11 semaines d'aménorrhée. Plusieurs études tentent de mesurer l'impact de l'utilisation de ce nouveau test ; les résultats sont concordants et montrent une diminution du recours aux actes invasifs et environ 50 % de NIPT parmi le groupe qui, avant l'existence de ce test, n'aurait pas souhaité d'investigation complémentaire et ce pour un même taux de détection global de la trisomie 21²⁰. L'utilisation de ce test requiert un temps plus important pour le conseil pré et post-test. Ce conseil doit être dispensé par un généticien ou un autre praticien compétent dans ce domaine²¹. Les performances de ce test sont clairement plus élevées que les autres tests de dépistage utilisés jusqu'à présent. Cependant son coût élevé en limite l'utilisation et l'accessibilité. Actuellement, dans la plupart des équipes, le test est proposé pour des patientes détectées comme à risque par les autres tests de dépistage. Une évaluation partielle de l'utilisation de ce test a été menée dans trois sites bruxellois du réseau de l'Université libre de Bruxelles (ULB). 758 dossiers des patientes ayant bénéficié du *Non Invasive Prenatal Test* (NIPT) ont été analysés. La performance du NIPT ne semble pas dépendre de l'indication ; l'âge maternel moyen de prescription du test est de 36 ans, l'âge gestationnel moyen est de 14 semaines d'aménorrhée. L'indication " haut risque " (test combiné > 1/250, signe échographique...) représente 27,7 % des tests réalisés et un âge maternel > 35 ans, 32,8 %. Une diminution de proposition d'actes invasifs dans le groupe à haut risque est mise en évidence. Dans le même temps, une enquête a été réalisée auprès des gynécologues et 74 réponses ont été obtenues. Les spécialistes souhaiteraient pouvoir prescrire le test à toutes les patientes mais le non-remboursement du test limite les indications au groupe à risque pour la plupart d'entre eux²².

DEPISTAGE PENDANT LA GROSSESSE, PERSPECTIVES

L'augmentation des connaissances et des capacités techniques grâce à l'introduction de l'échographie fin des années 70, et le développement de la biologie moléculaire, ont permis d'introduire pendant la période anténatale des dépistages qui auparavant ne pouvaient être réalisés qu'après la naissance. L'exemple du dépistage de la trisomie 21 montre aussi que la plupart des tests de dépistages peuvent être réalisés dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. D'autres développements sont prévus dans les prochaines années particulièrement en génétique mais aussi pour le dépistage précoce de pathologies sévères de la grossesse comme la prééclampsie, l'accouchement prématuré ou le retard de croissance intra-utérin.

Dans ce contexte, il est important de rester vigilant à propos de l'impact que le dépistage peut avoir sur le vécu des couples et de la femme enceinte. Le concept de dépistage introduit la notion de risque. Le concept de risque a envahi toutes les branches de la médecine mais est particulièrement présent dans le cadre de médecine materno-fœtale. Même si la majorité des femmes enceintes seront à faible risque et pourront avoir une surveillance allégée, la notion de risque est porteuse d'anxiété. Quelques équipes ont étudié le niveau de stress et d'anxiété face à un test de dépistage positif²³, montrant que si l'information est bien donnée concernant le test, la proposition du test de dépistage n'augmente pas le niveau d'anxiété, et que si le test est positif, le niveau d'anxiété important généré par ce résultat revient rapidement au niveau pré-test lorsque le résultat du test diagnostique est normal et ce sans séquelle à plus long terme. Le niveau de stress peut être influencé par les informations données, les conseils, l'accompagnement, les résultats et le devenir de la grossesse. Une information complète est fondamentale pour rappeler entre autres qu'un test de dépistage avec un risque augmenté ne signifie pas que le fœtus est atteint de l'affection recherchée, que si l'on parle de risques, cela veut aussi dire qu'on parle de chances, qu'à chaque étape, la femme enceinte peut décider de ne pas continuer la démarche de dépistage. La complexification du suivi anténatal a multiplié les interlocuteurs, les notions de communication sont importantes lors d'un travail multidisciplinaire et les formations communes indispensables²⁴. Le dépistage s'inscrit maintenant dans un processus de continuité, la naissance n'étant plus une frontière entre la période anténatale et la période néonatale. Cette continuité pourrait déjà s'initier avant la grossesse lors d'une visite pré-conceptionnelle où une grande partie des tests de dépistage peuvent être prescrits (hypothyroïdie maternelle, diabète, HTA, sérologie, traitement, ...). Cette consultation n'étant par ailleurs aucunement une prérogative du gynécologue.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C *et al.* : The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21 : the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med Off* 2009 ; 11 : 611-6
2. EUROCAT Prevalence Data Tables [Internet]. Consulté le 29 avril 2015 (en ligne). <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/resultsPdf.aspx?title=A5&allanom=false&allregf=true&allrega=true&anomalies=89&winx=1342&winy=620>
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F : Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling : a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 ; 45 : 16-26
4. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH : Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 109-14
5. Morris J, Alberman E : Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009 ; 339 : 1-5
6. Wald NJ, Rodeck C, Hacshaw A, Walters J, Chitty I, Mackinson A : First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome : the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003 ; 7 : 1-77
7. Kirwan D : NHS Fetal Anomaly Screening Programme, 2010
8. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD : Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007 ; 27 : 535-44
9. Chasen ST, Razavi AS : Echogenic intracardiac foci : disclosure and the rate of amniocentesis in low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 209 : 377
10. Viaux-Savelon S, Dommergues M, Rosenblum O *et al.* : Prenatal Ultrasound Screening : False Positive Soft Markers May Alter Maternal Representations and Mother-Infant Interaction. *PLoS ONE* 2012 ; 7 : e30935
11. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH : Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 31 : 618-24
12. Snijders RJ1, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH : UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 343-6
13. Pessione F, Simon-Bouy B, Zebina A, Levy P, Royère D : Evaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France, 2009-2012. *BEH* 2015 ; 16 : 272-4
14. Ekelund C, Jorgensen F, Petersen O, Sundberg K, Tabor A : Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark : population based cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : a2547
15. Morgan S, Delbarre A, Ward P : Impact of introducing a national policy for prenatal Down syndrome screening on the diagnostic invasive procedure rate in England. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 ; 41 : 526-9
16. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyanen M, Marttala J : Comparison of combined, biochemical and nuchal translucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 ; 92 : 769-74
17. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF *et al.* : Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997 ; 350 : 485-7
18. Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y *et al.* : Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105 : 20458-63
19. Zhang H, Gao Y, Jiang F *et al.* : Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13 : clinical experience from 146.958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 ; 45 : 530-8
20. Wax J, Cartin A, Chard R, Lucas F, Pinette M : Noninvasive Prenatal Testing : Impact on Genetic Counseling, Invasive Prenatal Diagnosis, and Trisomy 21 Detection. *J Clin Ultrasound* 2015 ; 43 : 1-6
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Genetics and the Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Committee opinion number 545 : Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2012 ; 120 : 1532
22. Sudi Mwanvua S : Analyses des données récoltées après un d'utilisation du NIPT (Non Invasive Prenatal Test) comme test de dépistage de la trisomie 21 au cours des deux premiers trimestres de grossesse : étude rétrospective observationnelle multicentrique. In : Mémoire en vue de l'obtention du grade de Master en Médecine. Bruxelles, ULB, 2015
23. Kleinveld J, Timmermans D, de Smit D, Adér H, van der Wal G, ten Kate L : Prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women ? A longitudinal randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2006 ; 26 : 354-61
24. Donner C : Le suivi prénatal au XXI^e siècle, vecteur de stress ? In : Stress et grossesse, quelle prévention, quel risque ? Toulouse, Erès ; 2011 : 167-71

Correspondance et tirés à part :

C. DONNER
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : catherine.donner@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 7 juillet 2015 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2015.