

# GROSSESSE GÉMELLAIRE BICHORIALE-BIAMNIOTIQUE DONT UN DES FŒTUS EST ATTEINT DE TRISOMIE 18

PAGGETTI H (1), VANDENBOSSCHE G (2)

**RÉSUMÉ :** Le dépistage d'une anomalie chromosomique de type trisomie 18 dans le cadre d'une grossesse gémellaire bichoriale-biamniotique repose sur l'échographie et sur la réalisation d'un test prénatal non invasif (NIPT) à partir de 12 semaines de gestation. Un examen invasif de type amniocentèse est nécessaire pour une confirmation diagnostique. La prise en charge de ces cas compliqués consiste à effectuer un foeticide sélectif au premier ou au troisième trimestre de la grossesse. La trisomie 18 résulte le plus souvent d'une non-disjonction chromosomique d'origine maternelle. En effet, l'âge maternel avancé est une cause majeure d'anomalie chromosomique et un facteur favorisant les grossesses gémellaires. Il s'agit d'une condition sévère avec un taux de mortalité très élevé bien qu'il existe certains cas où les enfants survivent plusieurs années.

**MOTS-CLÉS :** *Grossesse gémellaire bichoriale-biamniotique – Trisomie 18 – Foeticide sélectif - Test prénatal non invasif (NIPT)*

## TRISOMY 18 IN A BICHORIAL-BIAMNIOTIC TWIN PREGNANCY

**SUMMARY :** Screening for chromosomal abnormality such as trisomy 18 in a bichorial-biamniotic twin pregnancy is based on ultrasound and a non-invasive prenatal test (NIPT) from 12 weeks of gestation. An invasive examination such as amniocentesis is necessary for a diagnostic confirmation. The management of these complicated cases consists in performing a selective feticide in the first or third trimester of pregnancy. Trisomy 18 most often results from a chromosomal nondisjunction of maternal origin. Indeed, advanced maternal age is a major cause of chromosomal abnormality and a promoting factor of twin pregnancies. This is a severe condition with a very high stillbirth rate, even though there are certain cases where babies have managed to survive for several years.

**KEYWORDS :** *Twin pregnancy dichorial diamniotic – Trisomy 18 – Fetal reduction – Non invasive prenatal testing*

## INTRODUCTION

À l'heure actuelle, les grossesses d'âge maternel avancé sont de plus en plus fréquentes, ce qui augmente le risque de grossesses multiples et d'anomalies chromosomiques. Le dépistage prénatal des aneuploïdes est particulièrement important dans ces grossesses à risque (1). En effet, il faut envisager une prise en charge précoce de ces grossesses multiples, si elles sont compliquées d'anomalies chromosomiques, et étudier les diverses possibilités thérapeutiques existant actuellement. Depuis peu, le «Non Invasive Prenatal Testing» (NIPT) a révolutionné le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques et plus précisément des trisomies 13, 18 et 21. Récemment remboursé en Belgique, il est utilisé, dès lors, en première ligne à la place du test combiné. Nous décrivons ici un cas de grossesse gémellaire bichoriale-biamniotique dont l'un des jumeaux est atteint d'une trisomie 18 associée à un omphalocèle.

## PRÉSENTATION DU CAS

Il s'agit d'une patiente âgée de 41 ans, pour laquelle une grossesse gémellaire bichoriale-biamniotique a été diagnostiquée en septembre 2017. La grossesse était spontanée et inattendue. En effet, la patiente prenait une contraception orale (Lueva®), mais de façon irrégulière, et se savait hypofertile en raison de son surpoids. Signalons que la patiente a récemment perdu 40 kg suite à la pose d'un anneau gastrique en octobre 2016. Les dernières règles datent de juin 2017 et la date prévue d'accouchement est le 10 mai 2018. Les antécédents médico-chirurgicaux sont sans particularité, mises à part une hypothyroïdie et la mise en place d'un anneau gastrique. Les antécédents gynécologiques sont sans particularité. D'un point de vue obstétrical, on note une grossesse avec un accouchement à terme sans complication et une fausse couche précoce (G3P1). Au niveau des sérologies : la patiente est immunisée contre la toxoplasmose, le cytomégalovirus, la rubéole et l'hépatite. Elle est négative pour le HIV, l'hépatite C et la syphilis. La patiente est de groupe sanguin O Rhésus négatif.

À l'échographie diagnostique de la grossesse, la datation était de 7 semaines et 2 jours d'aménorrhée, deux embryons évolutifs ainsi que deux sacs amniotiques et deux chorions étaient visualisés (Figure 1). Aucune anomalie n'avait été mise en évidence. L'échographie du premier trimestre a été réalisée à 12 semaines. Un omphalocèle est suspecté au vu des images

(1) Etudiante, Liège Université.

(2) Gynécologue-obstétricien, CHU de Liège.

échographiques (Figures 2 et 3). Les clartés nucales sont respectivement de 0,9 mm et 1,5 mm. Le NIPT met en évidence, pour un des deux bébés, un résultat positif pour la trisomie 18 (syndrome d'Edwards). Une confirmation diagnostique par échographie et ponction de liquide amniotique (PLA) est programmée à 15 semaines d'âge gestationnel et 4 jours d'aménorrhée. L'examen échographique confirme la présence d'un omphalocèle (Figure 4). La PLA est aisée au niveau de la poche du fœtus porteur de l'omphalocèle, elle permet de ramener 20cc de liquide clair. Cependant, directement après la ponction, une perte de liquide amniotique est objectivée avec, comme conséquence, une rupture prématurée des membranes du fœtus anormal. La patiente est alors hospitalisée pendant 3 jours pour bilan de rupture de poche. Elle bénéficie d'un traitement par antibiothérapie, Rho-Gam®, Utrogestan®; elle ne présente pas de signes d'infection, les analyses urinaires et les frottis vaginaux sont négatifs. Lors de ses rendez-vous de suivi, les contrôles échographiques ont montré que le fœtus atteint était en anamnios mais toujours vivant avec un bon rythme cardiaque. Le 2<sup>ème</sup> fœtus était en bonne santé. Par la suite, le liquide amniotique s'est peu à peu reconstitué autour du fœtus anormal qui gardait un rythme cardiaque régulier mais des mouvements fœtaux faibles. Le traitement recommandé à la patiente consistait à rester au repos, ne pas prendre de bain, pas de rapports sexuels, Utrogestan® et Progyn®. La patiente n'a pas présenté de signes d'infection des membranes. De façon concertée, il a été décidé de réaliser un foeticide sélectif du jumeau trisomique à 32 semaines par injection intra-cardiaque d'un analgésique (Fentanyl) et d'un anesthésique (Xilocaine à 1 %).

## DISCUSSION

### AGE MATERNEL AVANCÉ : RELATION AVEC GROSSESSES MULTIPLES ET ANEUPLOÏDIÉS

Actuellement de plus en plus de femmes connaissent leur première grossesse au-delà de 30 ans (1). Parallèlement, l'incidence globale des grossesses multiples a également augmenté ces dernières années, principalement en raison du développement de la procréation médicalement assistée et de l'augmentation de l'âge maternel (2). La grossesse tardive ou d'âge maternel avancé est habituellement décrite comme une grossesse survenant chez

une femme après 35 ans (1). Celle-ci est associée à davantage de complications durant la grossesse, à une hausse du risque de fausse couche et de grossesse ectopique ainsi qu'à un risque majoré d'aberrations chromosomiques, d'anomalies congénitales et de grossesses multiples (1, 3). L'élévation du risque d'aneuploïdie chromosomique s'explique par les erreurs de division liées à l'âge, principalement dues à la dysfonction du fuseau méiotique, entraînant une hausse du risque de non-disjonction, ce qui mène à des produits chromosomiques inégaux à la fin de la division (1, 4). L'âge maternel reste, en effet, le principal et le seul facteur étiologique favorisant les non-disjonctions reconnu actuellement.

### NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT)

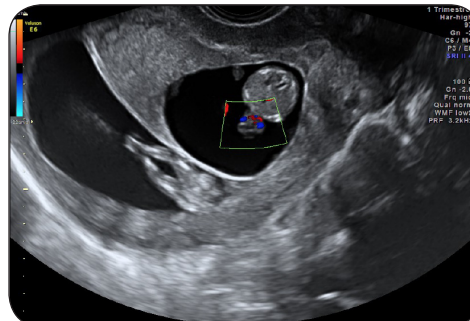
Le NIPT est, depuis peu, un test reconnu pour le dépistage prénatal des trisomies 21, 18, 13 et d'autres anomalies chromosomiques sélectionnées comme les aneuploïdies chromosomiques sexuelles (5). En Belgique, il est remboursé depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2017. Il remplace le test combiné : ce test, réalisé entre 11 et 13,6 semaines de gestation, combine la mesure de la clarté nucale, des analyses sériques maternelles (gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ hCG), estradiol, protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A)) et l'âge maternel afin de produire une probabilité de risque de trisomie 21. Si cette probabilité est supérieure à 1/250, le fœtus est considéré comme «à haut risque», ce qui implique d'envisager des tests diagnostiques. Le NIPT est réalisé à partir de 12 semaines de gestation (5). Cet examen est devenu l'un des tests de dépistage le plus rapidement adopté dans l'histoire (5). Il consiste en l'analyse de courts fragments d'ADN fœtal dérivés du trophoblaste circulant dans le plasma maternel et reflétant le génotype du bébé. Le pourcentage de ces fragments d'ADN dérivés du trophoblaste est appelé la «fraction fœtale» (5, 6). Cette fraction fœtale doit donc être suffisante pour pouvoir être analysée et détecter une anomalie. Cette fraction augmente au cours de la grossesse et, à 10 semaines de gestation, on estime que la fraction fœtale est d'environ 10 %, valeur seuil pour la plupart des tests NIPT. En dessous de cette valeur seuil de fraction fœtale, le test est ininterprétable (5). Comparé au test combiné, le NIPT a une sensibilité plus élevée et un taux de faux positifs beaucoup plus bas (5-7) (Tableau I).

Cependant, il connaît certaines limites et sa valeur prédictive positive (VPP) n'est jamais de 100 % (5, 6, 8). Par conséquent, il reste un

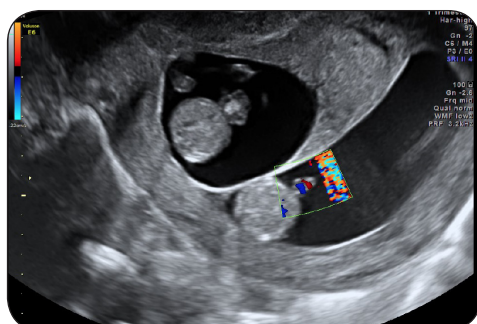
**Figure 1.** Première échographie de visualisation de la grossesse à 7 semaines et 2 jours de gestation.



**Figure 2.** Échographie du premier trimestre réalisée à 12 semaines avec visualisation d'un omphalocèle grâce au doppler.



**Figure 3.** Échographie du premier trimestre réalisée à 12 semaines avec visualisation d'un omphalocèle chez un des jumeaux et du cordon ombilical au doppler chez l'autre jumeau.



**Figure 4.** Échographie pré-ponction de liquide amniotique à 15 semaines de gestation et 4 jours d'aménorrhée.



**Tableau I.** Valeurs approximatives de sensibilité et de faux positifs du test combiné comparées à celles du NIPT

|                       | Test combiné | NIPT                    |
|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Sensibilité           | 90%          | 99% pour la trisomie 21 |
|                       |              | 97% pour la trisomie 18 |
|                       |              | 91% pour la trisomie 13 |
| Taux de faux positifs | 5%           | <0,4%                   |

test de dépistage et, en cas de positivité, une amniocentèse, ou une ponction trophoblastique, reste nécessaire pour fournir une certitude concernant le génotype fœtal (5, 6, 8). Il existe plusieurs raisons pouvant expliquer des résultats faussement négatifs ou positifs: une faible fraction fœtale (obésité maternelle, prélèvement fait trop tôt dans la grossesse); une grossesse gémellaire avec l'un des jumeaux atteint d'une anomalie chromosomique et décédé en début de grossesse dont les fragments d'ADN conti-

nent à circuler dans le sang maternel; une grossesse multiple d'ordre supérieur; une anomalie chromosomique maternelle; une greffe de moelle ou d'organe, un cancer, une immunothérapie ou une transfusion chez la patiente; un mosaïcisme ou une trisomie partielle; enfin, une discordance foeto-placentaire (dans le cas d'un mosaïcisme fœtal ou placentaire) (3, 5, 8). Par ailleurs, la fraction fœtale est possiblement plus faible en présence de certaines anomalies chromosomiques, en particulier les trisomies 13 et 18, la monosomie X et la triploïdie. Il peut donc y avoir un risque majoré de ces anomalies dans les échantillons qui échouent au NIPT (5).

Plusieurs études montrent que les VPP du NIPT sont environ de 45 %, 76 % et 84 %, respectivement, pour les trisomies 13, 18 et 21 (8). Cependant, la VPP du NIPT est considérablement plus élevée pour les populations à risque très élevé (5, 6). En conséquence, le NIPT peut être considéré comme un bon test de dépistage permettant de détecter des anomalies ciblées

et offre de nombreux avantages, notamment en permettant de réduire le nombre de faux positifs et de tests invasifs (5, 8).

### TRISOMIE 18 : RAPPEL THÉORIQUE ET DÉPISTAGE PRÉNATAL

La trisomie 18, ou syndrome d'Edwards, est une aneuploïdie chromosomique autosomique due à la présence d'un chromosome 18 surnuméraire (3, 9). La trisomie 18 est le 2<sup>ème</sup> syndrome de trisomie autosomique le plus fréquent après la trisomie 21 (3). Les aneuploïdies résultent, le plus souvent, d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie ou une monosomie (3, 4). Des études récentes ont montré une augmentation de la prévalence globale des grossesses avec trisomie 18 au cours de ces 20 dernières années en raison de l'augmentation de l'âge maternel. Cependant, dans le même temps, il existe une diminution des naissances vivantes suite au développement du diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse qui s'ensuit (3). Cette anomalie expose à un risque important de mortalité *intra-utero*, périnatale et néonatale (3). Cependant, il est inexact d'utiliser le terme «anomalie létale»; en effet, environ 50 % des bébés naissant atteints d'une trisomie 18 survivent plus d'une semaine et 5 à 10 % survivent plus d'une année (3). Ces enfants présentent un handicap psychomoteur et cognitif très important, des problèmes d'alimentation et un retard de croissance, en plus de toutes les autres malformations associées (3, 9).

Le pattern physique du syndrome d'Edwards comprend une microcéphalie, une brachycéphalie, une dysmorphie faciale, une bouche petite avec un palais ogival, une micrognathie, des anomalies des membres (bras repliés, mains crispées, index recouvrant le 3<sup>ème</sup> doigt, le 5<sup>ème</sup> recouvrant le 4<sup>ème</sup>, des pieds bots en varus équin) (3, 9). Il existe un grand nombre de malformations cardiaques, digestives (principalement l'omphalocèle) et rénales associées (3, 9). Les principaux signes d'appels échographiques d'une trisomie 18 sont, au 1<sup>er</sup> trimestre, l'augmentation de la clarté nucale (CN) et l'hydroplasie de l'os nasal et, aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, un retard de croissance intra-utérin, un polyhydramnios, une artère ombilicale unique, un anasarque foeto-placentaire, des malformations du système nerveux central (microcéphalie, kystes des plexus choroïdes bilatéraux), un omphalocèle, des malformations urinaires, des malformations cardiaques, des anomalies de la face (fente labio-palatine, rétromicrognathisme,...), des malformations des membres et

du squelette (pieds bots, mains crispées) (3, 9, 10).

Dans la majorité des cas (environ 94 %), la trisomie 18 est complète, c'est-à-dire que chaque cellule contient trois copies entières du chromosome 18. Cependant, une petite portion des patients (moins de 5 %) sont porteurs d'un mosaïcisme pour la trisomie 18 et présentent à la fois une lignée cellulaire normale et une lignée trisomique; leur phénotype est extrêmement variable. La dernière forme de trisomie 18 est la forme partielle (environ 2 % des cas de syndrome d'Edwards), dans laquelle un seul segment du bras long du chromosome 18 est présent en triple et de phénotype variable également (3).

### INTERRUPTION SÉLECTIVE DE GROSSESSE (ISG)

Dans le cas de notre patiente, un foeticide sélectif ou interruption sélective de grossesse (ISG) a été programmé à 32 semaines de gestation. Cette prise en charge est-elle adéquate? Dans quelles conditions un tel acte peut-il être pratiqué ? A quel âge gestationnel réaliser le foeticide ? Quels sont les risques encourus pour le bébé restant et pour la mère ? Quelles sont les modalités pratiques de cet acte technique? Autant de questions auxquelles nous allons essayer de répondre.

Par définition, l'ISG est décrite comme l'interruption du développement d'un ou plusieurs fœtus au sein d'une grossesse multiple au-delà du premier trimestre. Lorsqu'elle est réalisée au premier trimestre, il s'agit d'une réduction embryonnaire (11). Le premier cas d'ISG décrit dans la littérature a été cité par Aberg et coll. en 1978 (12). L'ISG est indiquée suite au diagnostic prénatal d'anomalies chromosomiques, génétiques, malformatives sévères ainsi que dans certaines situations de pathologies spécifiques aux grossesses gémellaires (syndrome transfuseur-transfusé sévère, fœtus acardiaque, hydramnios, ...) (2, 11). L'infanticide étant interdit par la loi, le foeticide est donc une solution légale (car le fœtus n'a pas le statut de «personne») indiquée en cas d'anomalies sévères et incurables ou lorsque la grossesse met en péril grave la santé de la femme (13). D'un point de vue éthique, il permet à l'enfant d'éviter des souffrances inutiles et, aux parents, d'éviter d'assister au décès de leur bébé ou de devoir élever un enfant sévèrement handicapé (11).

Une grande étude a montré que, dans le cas où elle est réalisée entre 10 et 23 semaines et 6 jours d'aménorrhée, l'ISG améliore l'âge gestationnel à terme et le poids de naissance en com-

paraison à une grossesse gémellaire évolutive normale. Néanmoins, elle expose également à un risque accru de perte fœtale et d'accouchement prématuré (jusqu'à un âge gestationnel de 35 semaines) (2). Plus le foeticide est réalisé tôt dans la grossesse, plus le risque d'accouchement prématuré est diminué (2). En conséquence, le plus prudent serait d'effectuer le foeticide sélectif le plus tôt possible dans la grossesse (idéalement avant 14 semaines, le temps de faire le dépistage prénatal). Une autre option serait de postposer le foeticide jusqu'à 32 semaines de gestation (solution choisie dans notre cas), âge gestationnel acceptable pour le jumeau viable dans le cas d'un accouchement prématuré dans les suites du foeticide (2). Les techniques d'ISG répondent à des contraintes différentes selon la chorionicité. Dans le cas des grossesses bichoriales, le foeticide consiste à administrer en intrafuniculaire ou en intracardiaque l'association d'une drogue analgésiante (sufentanil ou thiopental) et de chlorure de potassium (KCl) (ou de lidoïcaine) (2, 11, 14). En cas de grossesse bichoriale, le passage de substances provenant de l'un des jumeaux dans la circulation de l'autre est peu probable en raison de l'absence d'anastomoses placentaires (ce n'est que de façon exceptionnelle qu'il peut exister des anastomoses). Ainsi, le KCl peut être injecté en toute sécurité pour l'autre bébé (11). La voie d'injection intracardiaque, bien que plus douloureuse, est souvent préférée en cas de foeticide sélectif en raison d'une plus grande facilité d'exécution et de précision du geste (11, 14). De plus, cette voie d'injection limite les risques de passage du KCl dans la circulation maternelle, bien que ces risques soient quasi nuls (11, 15). Pour les grossesses monochoriales, les procédures interventionnelles sont beaucoup plus compliquées qu'une simple injection (11). Les principales complications de l'ISG sont : la rupture prématurée des membranes, l'accouchement prématuré et la mort fœtale *in utero* du jumeau sain (11, 14).

### MORT FŒTALE INTRA-UTERO ET GROSSESSE GÉMELLAIRE

Dans le cas de notre patiente, il faut envisager la possibilité que le fœtus en anamnios décède *intra-utero*. Dans ce cas, quelles conséquences peut-on redouter pour le jumeau survivant et pour la mère ? Rappelons que la grossesse gémellaire en elle-même expose initialement à un risque plus élevé de mort fœtale *in utero* (MFIU) et de prématurité (15, 16). Les différentes études réalisées sur le sujet ont montré que le risque principal de la MFIU d'un seul jumeau était l'accouchement préma-

turé (68 % et 57 %, respectivement, pour les grossesses monochoriales et bichoriales) et pour le jumeau survivant toutes les complications qui en découlent (Apgar faible, petit poids de naissance, décès) (1-17). Le risque accru d'accouchement prématuré peut s'expliquer par la libération de cytokines en réaction à l'inflammation provoquée par la persistance des tissus embryonnaires du jumeau décédé. Suite à cette libération de cytokines, des contractions utérines prématurées peuvent survenir et provoquer l'accouchement. Ceci explique que l'accouchement prématuré survienne la plupart du temps dans les 2 à 3 semaines suivant la MFIU (16, 17). Il existe aussi des risques de mortalité et de lésions anoxo-ischémiques, notamment neurologiques, pour le jumeau restant mais qui dépendent essentiellement de la chorionicité (15-17).

En effet, en cas de grossesse bichoriale, il n'existe pas d'interaction vasculaire placentaire entre le jumeau mort et le jumeau survivant. Il n'y a donc pas de conséquence directe sur celui-ci et les risques de MFIU et neurologiques pour l'autre jumeau sont faibles (respectivement 4 % et 1 %) et probablement liés, la plupart du temps, à la cause initiale de la MFIU elle-même. La stratégie de prise en charge recommandée dans la littérature consiste essentiellement à prévenir la prématurité et ses complications (15-17).

En ce qui concerne les grossesses monochoriales, il existe une augmentation significative des risques de morbi-mortalité et de lésions neurologiques (respectivement 12 % et 18 %) du jumeau survivant (15, 17). En effet, ce sont les anastomoses présentes au niveau du placenta des grossesses monochoriales, permettant la communication entre les circulations des deux fœtus, qui sont responsables de ces complications (15-17). Il existe plusieurs théories expliquant les effets néfastes de la MFIU d'un jumeau sur son co-jumeau (15, 17). La plus plausible, et celle validée par les études, est la théorie hémodynamique, mettant en avant le déséquilibre hémodynamique brutal au décours de la MFIU d'un jumeau monochorial et entraînant une exsanguination du fœtus vivant vers le fœtus mort à travers les anastomoses placentaires. Il en résulte une hypovolémie et une hypoxémie importantes chez l'autre jumeau pouvant provoquer sa mort ou des lésions ischémiques sévères (15-17). Il n'existe pas de consensus global sur la prise en charge de grossesses monochoriales compliquées d'une MFIU, mis à part un suivi échographique rapproché. Le moment optimal pour l'accouchement reste assez flou, mais la plupart des auteurs

s'accordent sur le fait d'accoucher ces patientes avant 39 semaines (15, 17).

Quant au risque théorique de coagulation intravasculaire disséminée chez la femme enceinte, il semble peu probable. En effet, cette complication n'a jamais été observée dans les études faites sur la MFIU d'un jumeau (17).

## CONCLUSION

Étant donné la prévalence croissante des grossesses multiples et parallèlement d'âge maternel avancé, le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques est primordial pour une prise en charge précoce. Ce dépistage repose sur des signes d'appel échographique et sur le test NIPT qui possède un taux de détection de presque 100 % pour les trisomies 21, 18 et 13. Au vu de la littérature, dans ces cas de grossesses gémellaires avec un des jumeaux atteint d'anomalie sévère non létale, une prise en charge par foeticide sélectif est possible. Cependant, l'âge gestationnel opportun pour réaliser cet acte reste sujet à discussion. Enfin, en cas de décès *intra-utero* du fœtus atteint, le risque principal pour le jumeau survivant serait la prématurité et les complications associées.

## BIBLIOGRAPHIE

- Johnson JA, Tough S.— Report de la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012, **34**, 1-17.
- Van De Mheen L, Everwijn SMP, Knapen MFCM et al.— Pregnancy outcome after fetal reduction in women with a dichorionic twin pregnancy. *Hum Reprod*, 2015, **30**, 1807-1812.
- Cereda A, Carey JC.— The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2012, **7**, 1-14. En ligne : <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-81> consulté le 7 janvier 2018.
- Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale- Sanlaville D, Turleau C.— (2010-2011). Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. En ligne : [http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique\\_19/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/cours.pdf), consulté le 9 janvier 2018.
- Harraway J.— Non-invasive prenatal testing. *Australian Family Physician* (scholarly journal of The Royal Australian College of General Practitioners), 2017, **46**, 735-739.
- Alllyse M, Minear MA, Berson E, et al.— Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenge. *Int J Womens Health*, 2015, **7**, 113-126.
- Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M et al.— Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010, **35**, 353-361.
- Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, et al.— Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, **217**, 1-6.
- Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale- Moncla A. — (2010-2011). Aspects cliniques des anomalies des autosomes hors trisomie 21. En ligne: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique20/site/html/cours.pdf>, consulté le 9 janvier 2018.
- Dorin S, Dufour Ph, Valat AS, et al.— Signes d'appels échographiques des aberrations chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1998, **27**, 290-297.
- Delabaere A, Lemery D, Laurichesse H, et al.— Le point sur les thérapies fœtales-interruption sélective de grossesse. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique : Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), 2010, 17-37.
- Aberg A, Mitelman F, Cantz M, Gehler J.— Cardiac puncture of fetus with Hurler's disease avoiding abortion of unaffected co-twin. *Lancet*, 1978, **2**, 990-991.
- Loi belge relative à l'interruption de grossesse. (1990). Article 2 (4°).
- Houfflin-Debarge V, Vaast P.— Interruption médicale de grossesse : processus décisionnel et prise en charge. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), 2008, **32**, 41-62.
- Giwnewer U, Wiznitzer A, Friedler JM, et al.— Intrauterine fetal death of one twin of diamniotic twins is associated with adverse perinatal outcome of the co-twin. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, **25**, 1453-1455.
- Chelli D, Methni A, Boudaya F, et al.—Grossesse gémellaire avec mort fœtale in utero d'un jumeau : étiologies, prise en charge et pronostic. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2009, **38**, 580-587.
- Senat MV.— Mort fœtale in utero et grossesse gémellaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2009, **38**, 100-103.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Vandebossche Gautier, Service de Gynécologie-obstétrique, CHU Liège, Belgique.  
Email : [docteurvdb@gmail.com](mailto:docteurvdb@gmail.com)