

# Taux de perte foétale associée à l'amniocentèse menée au cours du deuxième trimestre

La présente opinion de comité a été approuvée par le comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC

Sylvie Langlois, MD, FRCPC

Jo-Ann Johnson MD, FRCSC

## COMITÉ DE LA SOGC SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie PA

Valérie Désilets, MD, Montréal (Québec)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

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

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

Philip Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Victoria Allen, MD, Halifax (N.-É.)

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

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

## COMITÉ DU CCGM SUR LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

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

David Chitayat, MD, Vancouver (C.-B.)

Sandra A. Farrell, MD, Mississauga (Ont.)

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

Sarah M. Nikkel, MD, Ottawa (Ont.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

## Résumé

**Objectif :** Déterminer le taux de perte post-intervention associée à l'amniocentèse génétique menée au deuxième trimestre.

**Issue :** Réduction des taux de biopsie bénigne.

**Avantages :** Offrir de meilleurs conseils aux femmes au sujet des risques et des avantages de l'amniocentèse génétique menée au deuxième trimestre, et s'assurer que les femmes bénéficient de renseignements / de services de counseling suffisants pour prendre une décision quant au dépistage.

**Déclaration sommaire :** Chaque patiente compte un risque de subir une perte post-intervention qui lui est propre et qui dépend de multiples variables.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 29, n<sup>o</sup> 7, 2007, p. 591–595.

## AMNIOCENTÈSE MENÉE AU DEUXIÈME TRIMESTRE : QUEL EST LE RÉEL TAUX DE PERTE POST-INTERVENTION?

L'amniocentèse génétique menée au deuxième trimestre est l'intervention effractive la plus couramment utilisée aux fins du diagnostic prénatal des troubles chromosomiques et des maladies déterminées par un seul gène. Traditionnellement, cette intervention a été offerte aux femmes âgées de 35 ans ou plus et à celles qui couraient un risque accru de présenter une anomalie chromosomique, lequel avait été déterminé en fonction de leurs antécédents personnels / familiaux ou des résultats d'un dépistage prénatal non effractiv (échographique et/ou biochimique). Cet âge maternel recommandé avait été sélectionné, en ce qui concerne l'intervention, parce que le risque qu'une femme de 35 ans donne naissance à un nouveau-né présentant une anomalie chromosomique était approximativement équivalent au risque de fausse couche attribuable à l'intervention, lequel est de 0,5 % (1/200) dans la plupart des centres canadiens<sup>1</sup>. Cette approche est maintenant désuète, compte tenu de l'existence de

**Mots clés :** Pregnancy, genetic amniocentesis, prenatal screening, miscarriage

La présente opinion de comité ai état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci 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.

modalités améliorées de dépistage non effractif et de la récente publication de la directive clinique de la SOGC<sup>2</sup>, laquelle indique qu'il n'est plus approprié d'offrir aux femmes une amniocentèse seulement en fonction de l'âge maternel; toutes les femmes enceintes devraient plutôt se voir offrir un dépistage multimarqueur et seulement celles dont les résultats de dépistage se situent au-delà d'un seuil de coupure prédéterminé devraient se voir offrir un dépistage effractif. Un âge maternel de 40 ans ou plus au moment de l'accouchement est considéré comme présentant un risque préalable suffisamment élevé pour justifier directement l'offre d'un dépistage ou d'un diagnostic effractif.

### CONTEXTE

Deux types de perte signalés dans la littérature devraient être pris en considération : (1) le taux total de fausse couche post-intervention, lequel englobe le taux de fond de fausse couche associée à l'âge gestationnel en question et le taux de fausse couche associée à l'intervention; et (2) le taux de fausse couche associée à l'intervention. Les taux totaux de perte post-amniocentèse ont été établis à partir d'études (n'ayant pas fait appel à un groupe témoin ou ayant fait appel à un groupe témoin qui consistait en des populations de femmes enceintes qui ont subi une autre intervention) portant sur des populations de femmes enceintes qui ont subi une amniocentèse. Les taux de fausse couche associée à l'amniocentèse ont été établis à partir d'études ayant comparé des femmes enceintes qui ont subi une amniocentèse à un groupe témoin de femmes n'ayant subi aucune intervention.

Une étude publiée récemment par Eddleman et coll.<sup>3</sup> laisse entendre que le taux de perte associée à l'amniocentèse pourrait être beaucoup plus faible que ce qui a été signalé par le passé, ce qui remet encore plus en question les indications du recours à un dépistage effractif en fonction d'un rapport « risques-avantages » traditionnel. Bien que le comité reconnaisse que le temps est maintenant venu de réévaluer cette question, nous estimons que la conclusion d'Eddleman, selon laquelle le taux de fausse couche attribuable à l'amniocentèse est de 0,06 % (1/1 600), est trompeuse et qu'elle devrait être interprétée avec circonspection<sup>3</sup>. L'étude est fondée sur une analyse secondaire des données de l'essai « *First and Second Trimester Evaluation of Risk for Aneuploidy* » (FASTER)<sup>4</sup>, l'objectif premier duquel était de comparer les méthodes non effractives de dépistage génétique prénatal au cours du premier et du deuxième trimestres. Parmi les 35 003 participantes, 3 096

avaient subi une amniocentèse (le groupe expérimental) et 31 907 (le groupe témoin) n'en avaient pas subie. Dans le groupe expérimental, le taux de fausse couche spontanée avant la 24<sup>e</sup> semaine de gestation était de 1 %, ce qui ne diffère pas (sur le plan statistique) du taux de 0,94 % constaté dans le groupe témoin. On a signalé que le risque de fausse couche attribuable à l'amniocentèse équivalait à la différence entre ces deux taux, soit 0,06 % (1/1600). Cependant, les taux constatés dans le groupe expérimental ne tenaient pas compte des interruptions de grossesse ayant eu lieu en raison d'une anomalie chromosomique, alors que dans le groupe témoin (sans amniocentèse), toutes les grossesses s'étant spontanément soldées en une fausse couche (y compris les grossesses présentant une anomalie chromosomique) ont été comptabilisées. Vraisemblablement, bon nombre des grossesses interrompues au sein du groupe expérimental étaient destinées à une fausse couche spontanée et leur exclusion mène à une sous-estimation du taux de fausse couche dans le groupe expérimental, par comparaison avec le groupe témoin. De surcroît, il est important de reconnaître que ces groupes prospectifs avaient fait l'objet d'une sélection serrée et qu'ils ne sont peut-être pas comparables à la plupart des patientes subissant une amniocentèse.

La conclusion de l'essai FASTER a fait l'objet de critiques formulées sous forme de lettres au rédacteur<sup>5-9</sup>. Nadel<sup>5</sup> a rétorqué que bien que la différence, en matière de risque non corrigé de fausse couche avant la 24<sup>e</sup> semaine de gestation entre les groupes « amniocentèse » et « sans amniocentèse », n'ait pas été significative sur le plan statistique ( $P = 0,74$ ), la différence en matière d'estimations ponctuelles entre ces deux groupes (0,06 %) présentait un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,26 % à 0,49 %. Il en a conclu que la probabilité qu'une amniocentèse entraîne la perte d'un fœtus euploïde était inférieure à 0,5 % (sa valeur exacte demeure inconnue).

Smith<sup>7</sup> a indiqué que les méthodes utilisées pour inclure ou exclure les patientes ayant subi une interruption de grossesse menaient au paradoxe d'une hausse, significative sur le plan statistique, du nombre d'avortements spontanés, dans le cas des femmes ne subissant pas une amniocentèse en présence d'un dépistage positif et des femmes de 35 ans ou plus. Au sein de la littérature, le plus faible taux de risque associé à l'amniocentèse à avoir été signalé est d'environ 1 sur 300<sup>8</sup>.

## Résumé des études menées auprès de populations ayant subi une amniocentèse au deuxième trimestre

### A. Taux totaux de fausse couche post-amniocentèse

Étude	Type	Amniocentèse au deuxième trimestre	Témoin	Taux de perte post-amniocentèse	Signification
Smidt-Jensen (1992) <sup>26</sup>	ECR	1 042	PVC TC 1 010 TA 1 027	1,16 %	—
Lippman (1992) <sup>27</sup>	ECR	1 200	PVC 1 191	0,9 % (0,3 % < 4 semaines)	—
Johnson (1996) <sup>28</sup>	ECR	339	AP 344	3,3 %	NS
CEMAT (1998) <sup>29</sup>	ECR	1 775	AP 1 916	1,0 %	—
Collins (1998) <sup>30</sup>	C	1 747	AP 1 207	1,1 %	—
Reid (1999) <sup>31</sup>	C	3 953	—	0,7 %	—
Antsaklis (2000) <sup>32</sup>	C	3 910	autre amnio* 5 324	2,1 % / 1,5 %	P = 0,01
Horger (2001) <sup>33</sup>	C	4 600	—	0,95 %	—
Caughey (2006) <sup>34</sup>	C	30 893	PVC 9 886	0,83 %; 0,46 % (brut); (corrige)	—

### B. Taux de fausse couche associé à l'intervention

Étude	Type	Amniocentèse au deuxième trimestre	Témoin (aucune intervention)	Taux de perte associée à l'intervention (taux de perte du groupe « amniocentèse »; taux de perte du groupe « aucune intervention »)	Signification
Tabor (1986) <sup>35</sup>	ECR	2 302	2 304	1 % (3,2 %; 2,2 %)	NS
Muller (2002) <sup>36</sup>	C	3 472	47 004	0,7 % (1,12 %; 0,42 %)	IC à 95 % 0,39–1,13
Kong (2006) <sup>37</sup>	C	3 468	1 125	0,86 % (corrige en fonction du taux de perte de fond)	IC à 95 % 0,19–1,53
FASTER (2006) <sup>3</sup>	C	3 096	31 907	0,06 % (1,0 %; 0,94 %)	IC à 95 % -0,26–0,49
Seeds (2004) <sup>38</sup>	Analyse	11 372	12 097	0,6 % (1,68 %; 1,08 %)	IC à 95 % 0,31–0,9

ECR : essai comparatif randomisé; C : étude de cohorte / cas-témoins; PVC : prélèvement de villosités chorales (TA : transabdominal; TC : transcervical); AP : amniocentèse précoce; RR : risque relatif; IC : intervalle de confiance; NS : différence non significative.

\* Groupe expérimental : femmes de 20–34 ans subissant une amniocentèse en raison d'un risque accru d'aneuploïdie ou d'infection maternelle; groupe témoin : femmes de 20–34 ans ne courant que de faibles risques, mais subissant tout de même une amniocentèse

## COUNSELING

Dans le cadre du counseling offert avant l'amniocentèse, il est important d'aviser les patientes qu'il existe encore, à ce stade de leur grossesse, un taux de fausse couche de fond et que l'amniocentèse entraînera l'ajout d'un taux de fausse couche associée à l'intervention. La notion de taux de fausse couche de fond (qu'il soit populationnel ou individuel) est importante, puisque la patiente ne sera pas en mesure de déterminer si sa fausse couche est attribuable au « risque de fond » ou au « risque associé à l'intervention ». Dans le cadre des services de counseling qui lui sont offerts, la patiente devrait être avisée du taux total de fausse couche, de façon à

ce qu'elle puisse pleinement comprendre les répercussions possibles de sa décision. Il est possible que l'offre de services de counseling nécessite la connaissance des facteurs de risque individuels associés à l'intervention, et ce, en raison des variables réelles qui contribuent au risque de fond populationnel ou individuel.

### A. Facteurs associés à la patiente

1. Âge maternel / âge paternel<sup>10–14</sup>
2. Antécédents génésiques<sup>13</sup>
3. Pathologies maternelles préexistantes (diabète, hypertension, infertilité, maladie auto-immune)

4. Grossesse / utérus (techniques de procréation assistée, saignements vaginaux, fibromes utérins, emplacement du placenta, perte de liquide amniotique, oligohydramnios, hématome rétrochorial, grossesses monofœtales / multifœtales)<sup>16-19</sup>
5. Méthodologie du dépistage<sup>20</sup>
  - i) Moment choisi (premier trimestre, deuxième trimestre, premier et deuxième trimestres)
  - ii) Technique (échographie seule, biochimie, biochimie et échographie, clarté nucale +/- biochimie, marqueurs faibles uniques ou multiples, ou anomalies congénitales)

### B. Facteurs associés à l'intervention

1. Variation du calibre de l'aiguille d'amniocentèse<sup>21</sup>
2. Expérience de l'opérateur<sup>22-24</sup>
3. Échographie guidée (à main levée; aiguille-guide)
4. Emplacement utérin / placentaire
5. IMC maternel

### C. Facteurs post-interventions

1. Repos pendant 24 heures ou activités normales (aucune comparaison factuelle disponible)
2. Complications (membranes rompues, infection)<sup>25</sup>

Le Tableau résume les rapports publiés récemment (essais comparatifs randomisés et études de cohorte avec ou sans groupe témoin [témoins n'ayant subi aucune intervention ou ayant subi une autre intervention]). Il illustre une gamme de pertes faisant suite à une amniocentèse menée au deuxième trimestre allant de 0,75 % à 3,3 % (9 études; moyenne 1,41 %, médiane 1,1 %). Quatre études ont comparé l'amniocentèse menée au deuxième trimestre à l'absence d'intervention et ont indiqué une gamme de différences, dont des pertes plus élevées à la suite de l'amniocentèse allant de 0,06 % à 1,0 % (moyenne 0,64 %; taux de perte constatés par chacune des études 1,0 %, 0,80 %, 0,70 %, 0,06 %). En fonction des intervalles de confiance du taux de perte accrue associée à l'intervention dans ce deuxième groupe d'études comparatives (moins les résultats de l'étude FASTER), la gamme va de 0,19 % à 1,53 %<sup>26-38</sup>. Seeds, dans le cadre d'une analyse statistique des risques de l'amniocentèse constatés par des études publiées, a indiqué que le taux de fausse couche associée à l'intervention était de 0,6 %, en fonction de la différence entre les taux de fausse couche dans les groupes « témoin » (1,08 %) et « intervention » (1,68 %) (IC, 0,31-0,9)<sup>38</sup>.

Compte tenu des valeurs constatées par les autres études comparatives, la différence en matière de fausse couche (amniocentèse; aucune amniocentèse) constatée dans le cadre de l'étude FASTER constitue clairement une observation aberrante et fait apparaître que le mode d'analyse de

cette étude a sous-estimé le taux de fausse couche associée à l'intervention (à la suite d'une amniocentèse menée au deuxième trimestre) en excluant les grossesses interrompues au sein du groupe « amniocentèse », ce qui a entraîné l'obtention d'un taux de fausse couche intrinsèque plus faible dans ce groupe que dans le groupe témoin.<sup>3,4</sup>

### RÉSUMÉ

Il n'existe **pas** de pourcentage (ou de rapport de cotes) unique exprimant le risque de fausse couche à la suite d'une amniocentèse menée au deuxième trimestre dans le cadre de grossesses monofœtales. Le risque est propre à chaque patiente et se fonde sur de multiples variables, comme le résume la présente opinion de comité. La meilleure gamme d'estimations à prendre en considération dans le cas du taux accru de fausse couche attribuable à l'amniocentèse va de 0,6 % à 1,0 % (1/175-1/100), mais peut également atteindre un creux de 0,19 % ou un pic de 1,53 %, en fonction des intervalles de confiance (IC) signalés par diverses études. La meilleure estimation du risque en ce qui concerne les grossesses gémellaires a été publiée récemment et est de 1,6 % (IC, 0,3 %-3 %) <sup>16</sup>.

### RÉFÉRENCES

1. Wilson RD. « Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal (2005) Techniques de diagnostic prénatal. Directives cliniques de la SOGC, n° 168, novembre 2005 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 1055-62.
2. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. « Dépistage prénatal de l'anéuploïdie fœtale. Directive clinique commune SOGC-CCGM », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, n° 2, 2007, p. 162-79.
3. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukas K, Berkowitz RL, Kharbutli Y. « Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 108, 2006, p. 1067-72.
4. Fergal D, Malone FD, Jacob A, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA et coll. « First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 19, 2005, p. 2001-11.
5. Nadel A. « Letter to Editor: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 109, 2007, p. 451.
6. Wilson RD. « Letter to Editor: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 109, 2007, p. 451-2.
7. Smith L. « Letter to Editor: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 109, 2007, p. 452.
8. Wapner RJ, Evans MI, Platt LD. « Letter to the editor. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 109, n° 3, 2007, p. 780.
9. Nicolaidis K. « Letter to the Editor. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis », *Obstet Gynecol*, vol. 109, n° 3, 2007, p. 780.
10. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. « Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis », *BJOG*, vol. 108, n° 10, 2001, p. 1053-6.
11. Jacobson B, Ladfors L, Milson I. « Advanced maternal age and adverse perinatal outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 104, n° 4, 2004, p. 727-33.
12. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, Davis R, Norton ME. « History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 107, n° 5, 2006, p. 1098-102.

13. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. « Paternal age and spontaneous abortion », *Obstet Gynecol*, vol. 108, n° 2, 2006, p. 369–77.
14. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. « Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 499–504.
15. Mattison DR. « Characterizing the effect of environmental and occupational environmental and occupational exposures on reproduction and development », dans : Evans MI, Johnson MP, Yaron Y, Drugan A, éd. *Prenatal Diagnosis*, New York : McGraw-Hill, 2006, p. 137–48.
16. Wapner RL, 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, n° 1, 1993, p. 49–56.
17. Allen VM, Wilson RD. « Issues de grossesse à la suite du recours aux techniques de procréation assistée. Directive clinique commune de la SOGC et de la SCFA, n° 173, mars 2006 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 28, 2006, p. 234–50.
18. 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, n° 6, 2006, p. 512–8.
19. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, Chou D, McGrath C, Parry S et coll. « Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, 2006, p. 797–802.
20. Huang T, Owolabi T, Summers A, Meier C, Wyatt PR. « The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 395–403.
21. Gratacós E, Devlieger R, Decaluwé, Wu J, Nicolini U, Deprest JA. « Is the angle of needle insertion influencing the created defect in human fetal membranes? Evaluation of the agreement between specialists' opinions and ex vivo observations », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, n° 3, 2000, p. 646–9.
22. Johnson JM, Wilson RD, Singer J, Winsor E, Harman C, Armson BA. « Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian early (EA) versus mid-trimester (MA) amniocentesis trial », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 732–8.
23. Blessed WB, Lacoste H, Welch RA. « Obstetrician-gynecologists performing genetic amniocentesis may be misleading themselves and their patients », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, 2001, p. 1340–4.
24. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor A, Van Dyke DL, Blessed WB. « Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, 2006, p. 189–91.
25. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JFX. « Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, 2000, p. 937–9.
26. Smidt-Jensen S, Permin M, Phillip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE. « Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling », *Lancet*, vol. 340, n° 8830, 1992, p. 1237–44.
27. Lippman A, Tomkins D, Shime J, Hamerton. « Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report », *Prenat Diagn*, vol. 12, 1992, p. 385–476.
28. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. « The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis », *Fetal Diagn Ther*, vol. 11, n° 2, 1996, p. 85–93.
29. 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. 242–47.
30. Collins VR, Webley C, Sheffield LJ, Halliday JL. « Fetal outcome and maternal morbidity after early amniocentesis », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 767–72.
31. Reid KP, Gurrin LC, Dickinson JE, Newnham JP, Phillips JM. « Pregnancy loss rates following second trimester genetic amniocentesis », *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, vol. 39, 1999, p. 281–5.
32. Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E, Michalakis S. « Genetic amniocentesis in women 20–34 years old: associated risks », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 247–50.
33. Horger EO, Finch H, Vincent VA. « A single physician's experience with four thousand six hundred genetic amniocentesis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, 2001, p. 279–88.
34. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. « Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss », *Obstet Gynecol*, vol. 108, n° 3, 2006, p. 612–6.
35. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. « Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women », *Lancet*, vol. 1, 1986, p. 1287–93.
36. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C. « Risk of amniocentesis in women screened with positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 1036–9.
37. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY et coll. « Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 925–30.
38. Seeds JW. « Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, 2004, p. 608–16.