

Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal

TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Ces lignes directrices sur le diagnostic prénatal ont été préparées par le Comité du diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) et par le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et elles ont été approuvées par le Conseil d'administration du CCGM et le Conseil et le Comité exécutif de la SOGC. Elles constituent une mise à jour des lignes directrices publiées antérieurement (Collège canadien des généticiens médicaux et Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 1993). Elles seront aussi accessibles sur l'Internet à l'adresse : www.sogc.org où elles seront mises à jour régulièrement.

AUTEURS PRINCIPAUX

B.N. Chodirker, MD, Winnipeg (Man.)
C. Cadrin, MD, Montréal (Qc)
G.A.L. Davies, MD, Kingston (Ont.)
A. M. Summers, MD, North York (Ont.)
E.J.T. Winsor, PhD, Toronto (Ont.)
R.D. Wilson, MD, Vancouver (C.-B.)
D. Young, MD, Halifax (N.-É.)

MEMBRES DU COMITÉ DE GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

C. Cadrin (présidente), Montréal (Qc)
B.N. Chodirker, Winnipeg (Man.)
G.A.L. Davies, Kingston (Ont.)
J. Johnson, Toronto (Ont.)
G.J. Reid, Winnipeg (Man.)
D. Shaw, Vancouver (C.-B.)
R.D. Wilson, Vancouver (C.-B.)
D.C. Young, Halifax (N.-É.)

MEMBRES DU COMITÉ DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU CCGM

B.N. Chodirker (président), Winnipeg (Man.)
F. P. Bernier, Calgary (Alb.)
C. Cadrin, Montréal (Qc)
N. Carson, Ottawa (Ont.)
L. Cartier, Montréal (Qc)
R. Carter, Hamilton (Ont.)
V. Désilets, Montréal (Qc)
C. Li, St John's (T.-N.)
J. Seigel-Bartelt, Pasadena (Cal.)
A. M. Summers, North York (Ont.)
E.J.T. Winsor, Toronto (Ont.)

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs 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 ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS SUR LE PROGRAMME D'APPRENTISSAGE AUTOGÉRÉ, CF. PAGE 635.

INTRODUCTION

Les techniques effractives de diagnostic prénatal comprennent le prélèvement des villosités chorales (PVC), l'amniocentèse, la cordocentèse (ou prélèvement percutané de sang ombilical [PPSO]), le prélèvement de tissu foetal, ainsi que l'embryoscopie et la fœtoscopie (Tableau 1). Certains résultats diagnostiques peuvent être obtenus par plus d'une seule de ces techniques : par exemple, le caryotype foetal peut être obtenu soit par l'amniocentèse, soit par le prélèvement des villosités chorales, soit encore à partir d'un échantillon du sang foetal.

AMNIOCENTÈSE

L'amniocentèse est un procédé de diagnostic prénatal effractif, guidé par échographie, normalement pratiqué après la 14^e semaine de gestation dans le but de déterminer le caryotype foetal et de détecter des anomalies moléculaires et biochimiques. D'autres diagnostics génétiques peuvent être faits à partir de cultures d'amniocytes ou par la mesure de substances spécifiques dans le liquide amniotique. Des résultats peuvent généralement être obtenus avant la 20^e semaine de gestation. Le caryotype foetal prend normalement d'une à trois semaines après l'amniocentèse, selon le laboratoire cytogénétique utilisé. Le principal inconvénient de

l'amniocentèse, c'est que les résultats du diagnostic prénatal ne sont connus qu'entre les 17^e et 20^e semaines de gestation. Si des anomalies sont détectées et que la patiente demande une interruption de grossesse, les techniques utilisées pour ce faire comportent des risques physiques et émotionnels plus grands pour la femme qu'au cours du premier trimestre.

TECHNIQUE

On pratique une échographie avant une amniocentèse pour établir l'âge gestationnel du foetus, la position exacte du placenta, le volume de liquide amniotique, l'activité cardiaque foetale, le nombre de foetus et certains autres facteurs de nature utérine, tels que les fibromes, la séparation amnios-chorion ou les contractions. Selon le centre où se pratique l'examen, on peut aussi y ajouter une biométrie foetale plus détaillée. Le lieu de l'insertion de l'aiguille est choisi selon l'information donnée par l'échographie sur la position du foetus et l'emplacement du placenta et le volume du liquide amniotique. Il est recommandé d'éviter le placenta. Bien que les résultats d'études déjà publiés sur l'amniocentèse transplacentaire n'indiquent pas que cela entraîne des risques accrus d'avortement spontané,¹ ils ont cependant indiqué un risque accru de transfusions de la mère au foetus.² Il est recommandé d'utiliser l'échographie pendant l'amniocentèse de façon à permettre d'observer le foetus, le liquide amniotique et la pointe de l'aiguille.

TABLEAU 1		
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR L'AMNIOCENTÈSE ET LE PRÉLÈVEMENT DES VILLOSITÉS CHORIALES (PVC)		
	Amniocentèse	PVC
Procédé	Liquide amniotique prélevé au moyen d'une aiguille et d'une seringue	Les villosités chorales sont prélevées au moyen d'un cathéter et d'une seringue transcervicale (TC) ou par l'insertion transabdominale (TA) d'une aiguille
Moment	de la 15 ^e à la 17 ^e semaine	de la 10 ^e à la 11 ^e 6/7 semaine (> 12 semaines : PVC TA seulement)
Risque additionnel d'avortement spontané dû à l'intervention	de 0,5 à 1,0 %	TA de 1 à 2 % TC de 2 à 6 %
Risques de malformation foetale	—	1 / 3 000 malformations vasculaires des membres (non prouvé)
Chances de réussite du prélèvement d'un échantillon	Environ 99 %	Environ 99 %. En cas d'échec, on peut pratiquer une amniocentèse
Temps requis pour un diagnostic cytogénétique	de 1 à 3 semaines (FISH peut être possible)	de 2 à 3 semaines (on peut utiliser la technique directe rapide dans des cas précis)
Précision (chromosomes) Aneuploïdie et réarrangement structurel majeur	Très précis	Très précis
Mosaïcisme	Niveau 3 - rare	Placenta confiné - de 1,0 à 2,0 %
Anomalie de la moelle épinière par défaut de soudure (ATN)	L'AFP dans le liquide amniotique détecte environ 95 % des ATN	D'autres tests sont requis pour la détection

Il faut utiliser une technique stérile : des gants stériles et un plateau d'instruments avec solution antiseptique, tampons de gaze, forceps et champs opératoires stériles. Le lieu d'insertion cutanée est nettoyé au moyen d'une solution antiseptique. Normalement, il n'est pas nécessaire de faire une anesthésie locale de la paroi abdominale. On procède généralement au moyen d'une aiguille spinale de dimension 20 ou 22, en enfonçant l'aiguille d'un seul mouvement continu à travers la paroi abdominale et utérine. Il est important de pénétrer dans le sac amniotique d'un seul coup pour éviter que l'amnios ne forme « une tente ». Une seringue de 10 à 20 cc est utilisée pour aspirer le liquide amniotique, une fois retiré le stylet à aiguille. La quantité de liquide amniotique prélevée est de 15 à 30 cc et dépend de la raison du diagnostic prénatal. La technique du retrait de l'aiguille spinale est semblable à celle de l'insertion.

Les deux tests du liquide amniotique le plus fréquemment pratiqués sont le caryotype foetal à partir des cellules foetales et de la membrane se trouvant dans le liquide amniotique, après une culture des tissus ou les techniques directes d'hybridation par fluorescence *in situ* (FISH), et la mesure directe de l' α -foetoprotéine du liquide amniotique (AFPLA). D'autres diagnostics génétiques peuvent se faire par des techniques biochimiques ou moléculaires, après avoir consulté un centre local de diagnostic prénatal.

Le prélèvement du liquide amniotique se fait généralement en moins d'une minute. Il se peut que la patiente éprouve de légères crampes utérines et des sensations de pression. Normalement, le liquide amniotique ressemble à du vin blanc. Il peut parfois être teinté de sang, le plus souvent en raison d'un saignement maternel dans la cavité amniotique au moment de l'intervention. Si la patiente a des antécédents de saignements antepartum, le liquide amniotique pourrait être brun ou rouge foncé à cause des pigments sanguins absorbés à travers les membranes de l'amnios et du chorion. La présence d'un liquide décoloré lors de l'amniocentèse représente un risque accru de perte de grossesse.

Il est recommandé de ne pas pratiquer plus de deux insertions d'aiguilles dans la paroi utérine. Si l'intervention ne réussit pas, il faut attendre au moins 24 heures avant de faire une autre tentative.

Un liquide amniotique fraîchement teinté de sang doit être analysé séparément au moyen d'un test de Kleihauer et d'une numération cellulaire afin de savoir si le nouveau sang est d'origine maternelle ou foetale. S'il s'agit de sang foetal, il se peut que l'AFPLA soit élevée, en l'absence d'une étiologie révélant une anomalie congénitale.

INCONVÉNIENTS ET RISQUES DE L'AMNIOCENTÈSE

A) LA PERTE DU FŒTUS

La perte du foetus après une amniocentèse est estimée à une sur 100 à 200 interventions au-delà du taux normal de fausses-couches.⁴⁻¹⁰

B) INFECTION

On estime à un ou deux par 3 000 interventions le risque d'infection au moment de l'amniocentèse.¹¹ Des données récentes

indiquent qu'environ 10 à 50 pour cent des pertes foetales se produisant après l'amniocentèse sont liées à des infections minimes, au moment de l'intervention, accompagnés de taux de cytokines accrus dans le liquide amniotique.^{12,13}

C) PRÉJUDICE CORPOREL AU FŒTUS

Il est rare que des préjudices corporels graves soient infligés au foetus au moment de l'amniocentèse, qu'elle soit, ou non, guidée par échographie. De petites lésions de capitonnage cutané ont été observées à la suite du contact de l'aiguille et du foetus, mais elles sont généralement minimales, et le seul aspect à considérer pourrait être l'endroit exact où elles affectent l'anatomie du foetus.¹⁴⁻¹⁶ On demande généralement aux patientes de restreindre leur activité pendant 12 à 24 heures après l'intervention, mais cela n'a pas été bien étudié.

D) COMPLICATIONS MINEURES

Parmi les complications mineures sans perte foetale que peut entraîner l'amniocentèse, on compte la fuite du liquide amniotique, le saignement et l'irritation utérine. On estime que ces complications mineures se produisent à la suite d'un à cinq pour cent des interventions.^{10,17,18} Elles sont généralement spontanément résolutive. On peut recommander le repos au lit et une surveillance par des échographies séquentielles si la fuite du liquide amniotique se poursuit. Les avantages du recours aux antibiotiques en cas de fuite du liquide amniotique n'ont pas encore été évalués.

GROSSESSE GÉMELLAIRE

Il est essentiel de bien définir l'emplacement du placenta et la présence ou l'absence des membranes de séparation. Il faut avoir une description situant le jumeau A ou B (jumeau du côté droit ou gauche avec emplacement du placenta), surtout si une anomalie n'est observée que dans l'un des jumeaux. On estime le risque de perte de grossesse à la suite d'une amniocentèse pour une grossesse gémellaire à un ou deux pour cent.¹⁹⁻²¹

AMNIOCENTÈSE PRÉCOCE

Les résultats de l'essai canadien à grande échelle, multicentrique, prospectif et randomisé^{10,22} qui a comparé l'amniocentèse précoce (de la 11^e à la 12^e semaine et 6 jours) et l'amniocentèse du deuxième trimestre (de la 15^e à la 16^e semaine et 6 jours) ont confirmé les conclusions d'autres essais randomisés plus petits. On a constaté des différences importantes entre l'amniocentèse précoce et celle pratiquée au deuxième trimestre, pour les issues suivantes : 1) nombre total de pertes foetales, avant et après l'intervention, les morts-nés et les décès néonataux (7,6 % pour l'amniocentèse précoce c. 5,95 % pour l'amniocentèse du deuxième trimestre, $p = 0,01$), les pieds bots à la naissance (incidence de 1,3 % dans le groupe précoce, comparé à 0,1 pour le groupe du deuxième trimestre, $p = 0,0001$) et la perte de liquide amniotique (3,7 % pour le groupe précoce, comparé à 1,5 % au deuxième

trimestre, $p = 0,0001$). Les échecs des cultures cytogénétiques étaient plus vraisemblables dans le groupe de l'amniocentèse précoce (1,8 % pour l'amniocentèse précoce contre 0,2 % pour l'amniocentèse au deuxième trimestre, $p < 0,0001$), ce qui a obligé d'avoir recours à des techniques de diagnostic prénatal effractif pour ces femmes si un diagnostic supplémentaire s'avérait nécessaire. Dans les deux groupes, il n'y a pas eu de différences importantes dans l'incidence des maladies respiratoires néonatales ou des dislocations congénitales de la hanche.

L'amniocentèse précoce ne semble pas indiquée pour le diagnostic prénatal systématique pratiqué de la 11^e à la 12^e semaines et 6 jours de gestation. L'innocuité exacte de l'amniocentèse pour les âges gestationnels de 13 à 14 semaines n'a pas encore été établie par des essais randomisés.

PRÉLÈVEMENT DES VILLOSITÉS CHORIALES

Le prélèvement des villosités choriales (PVC) est la technique effractive de diagnostic prénatal le plus fréquemment utilisée au premier trimestre pour l'évaluation du caryotype fœtal et des anomalies moléculaires et biochimiques. Le PVC, accompagné d'une échographie, est normalement pratiqué de la 10^e à la 11^e semaine et 6 jours de grossesse. Bien que, à l'origine, cette technique ait été conçue comme une technique transcervicale, deux méthodes, l'une transcervicale et l'autre transabdominale, sont, depuis peu, devenues possibles. On considère généralement que 12 semaines est l'âge gestationnel minimum pour la technique transcervicale, mais, à mesure qu'on acquiert plus d'expérience dans l'utilisation de la technique du PVC transabdominal, on peut la pratiquer à un âge gestationnel de 10 semaines ou plus. Contrairement à l'amniocentèse, qui prélève du liquide amniotique, le PVC prélève des tissus choriaux à partir du placenta.

TECHNIQUE

Le prélèvement transcervical des villosités choriales se fait au moyen d'un cathéter de plastique flexible ou d'un obtrudeur métallique ou de plastique dont la forme peut être moulée pour permettre le passage du cathéter, guidé continuellement par l'échographie, à travers le col de l'utérus jusqu'au tissu placentaire. Avant l'insertion du cathéter, un spéculum placé dans le vagin et le col de l'utérus permet de nettoyer les parois avec une solution antiseptique. Dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire de faire d'autres manipulations de l'utérus et du col avec un tenaculum. La technique du prélèvement transabdominal des villosités choriales se pratique généralement avec les mains libres, sous la surveillance continue de l'échographie, comme on le fait pour l'amniocentèse et la cordocentèse. Une aiguille spinale de dimension 19 ou 20 est employée pour la technique transabdominale. On peut aussi choisir un jeu de deux aiguilles ayant une dimension extérieure de 18. La technique transcervicale et la technique transabdominale obtiennent toutes deux, normalement, un échantillon de cinq à 25 mg de tissu chorial, aspiré dans le cathéter

ou l'aiguille par une seringue à pression négative de 20 à 30 cc, attachée au bout du cathéter ou de l'aiguille. Le cathéter est retiré à travers le tissu placentaire ou l'aiguille est avancée et reculée (5 à 10 fois) dans le tissu placentaire afin d'obtenir un échantillon avec une pression négative exercée par la seringue pour les deux techniques. La technique transcervicale est utilisée pour la majorité des sites postérieurs du placenta alors que la technique transabdominale est plus appropriée pour les sites fundiques et antérieurs du placenta. Une quantité adéquate de villosités choriales est généralement obtenue par une seule aspiration, mais deux tentatives n'augmentent pas le risque de perte après l'intervention.²³

La précision du prélèvement des villosités choriales est semblable, qu'il soit fait par voie transabdominale ou par voie transcervicale.²⁴ La technique transcervicale entraîne un plus grand risque de saignements légers après l'intervention (10-20 %)²⁵ alors que la technique transabdominale entraîne davantage de malaises utérins et de crampes.²⁶ Chez un nombre important de patientes ayant subi un PVC transcervical, on n'a pas signalé le risque d'infection comme étant un facteur important.²²

Certains centres de génétique utilisent les techniques du PVC pour les grossesses uniques aussi bien que gémellaires. Un petit nombre de centres rapportent que le PVC pour les grossesses gémellaires est sécuritaire et précis.^{27,28} La prophylaxie pour la maladie Rh doit se faire de façon semblable à la méthode décrite pour l'amniocentèse ; cependant, on ne connaît pas l'horaire idéal pour ce faire.

AVANTAGES DU PVC

L'avantage principal du PVC est qu'il se pratique à un âge gestationnel plus précoce, ce qui permet d'avoir des résultats plus tôt. Si une anomalie chromosomique ou de l'ADN est détectée et que la patiente demande une interruption de grossesse, certains des effets émotionnels pénibles entraînés par l'interruption de grossesse peuvent être moindres que lorsque celle-ci fait suite à une amniocentèse pratiquée à un âge gestationnel plus avancé. Un deuxième avantage est lié aux diagnostics précis qui sont possibles lorsque l'ADN est extrait directement des villosités, permettant des résultats plus précoces sans devoir faire de cultures cellulaires pour des anomalies génétiques. Enfin, le troisième avantage est qu'il peut être possible de faire une analyse chromosomique directe, dans certaines situations, permettant des résultats rapides en moins de 24 heures, soit par une technique cytogénique soit par FISH.

INCONVÉNIENTS ET RISQUES DU PVC

A) MOSAÏCISME PLACENTAIRE CONFINÉ

Le mosaïcisme placentaire confiné, une discordance entre les chromosomes des tissus choriaux et fœtaux, est un facteur biologique placentaire présent dans un à deux pour cent des grossesses.²⁹⁻³¹ Bien que ce phénomène soit généralement limité au tissu placentaire et qu'il ne soit pas généralement présent dans le fœtus, il est recommandé de pratiquer une amniocentèse supplémentaire pour

approfondir l'évaluation. Cette intervention supplémentaire pourrait augmenter le risque de complications. Les effets cliniques du mosaïcisme placentaire confiné peuvent varier selon le chromosome affecté. Dans cette situation, il faut être à l'affût d'une disomie monoparentale et des risques d'anomalies placentaires entraînant une restriction de croissance intra-utérine et la mort fœtale.

B) CONTAMINATION MATERNELLE

La contamination par le tissu caduc maternel est possible, mais ce risque possible peut être minimisé en s'assurant de nettoyer ou de retirer très soigneusement les villosités choriales des cellules caduques maternelles sous un microscope de dissection avant de faire la culture du tissu. Ce problème ne s'est pas avéré important dans la plupart des laboratoires cytogénétiques ayant une longue expérience en PVC.^{32,33}

C) PERTE DE GROSSESSE

Une fois que l'échographie a confirmé l'existence d'une grossesse viable à la 10^e semaine de gestation, on estime le risque global de perte spontanée de grossesse chez les femmes enceintes d'un âge plus avancé, quand aucune intervention n'est pratiquée, à deux ou trois pour cent.³⁴ La technique du PVC ajoute environ d'un à deux pour cent à ce risque alors que l'amniocentèse ajoute un risque de 0,5 à 1,0 pour cent.^{9,35,36} Des saignements vaginaux se produisant avant l'intervention augmentent le risque de perte de grossesse après un PVC, quelle que soit la technique employée. Comme le risque de perte de grossesse augmente avec le nombre de tentatives nécessaires pour obtenir le tissu chorial, on ne devrait pas faire plus de deux tentatives. Les facteurs de risque liés à l'intervention peuvent être affectés par la position de l'utérus et du placenta selon la technique de PVC utilisée. Les fibromes utérins peuvent affecter les chances de succès de la technique et faire augmenter le risque de perte de grossesse. Les techniques de PVC transcervical ou transabdominal ont des taux de risque de perte de grossesse différents à la suite de l'intervention. Les risques liés à la technique transcervicale sont à peu près le double (3-6 %).^{17,37,38}

D) ANOMALIES DES MEMBRES OU DU VISAGE

Le risque d'anomalies des membres ou du visage est plus élevé si le PVC est pratiqué avant la neuvième semaine de gestation. Le PVC ne se pratique généralement qu'à partir de la 10^e semaine ou après dans la plupart des centres. Dans l'ensemble de la population, on estime l'incidence de membre transverse (mineure ou majeure) à neuf sur 3 000 naissances vivantes.³⁹⁻⁴⁵ Un tiers de ces anomalies pourraient être dues à une séquence de perturbations vasculaires, telle que le PVC. Le risque de malformation d'un membre ou du visage, associé à l'intervention du PVC, pourrait s'élever à un sur 3 000 fœtus. Un rapport récent publié par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conclu que le PVC n'était pas associé à des risques accrus de perte fœtale ou d'anomalies.⁴⁶

CORDOCENTÈSE

La cordocentèse, ou prélèvement percutané de sang ombilical (PPSO), s'utilise pour prélever du sang fœtal depuis la 12^e semaine de gestation jusqu'à terme, mais, le plus souvent, on ne l'utilise qu'après la 16^e semaine.⁴⁷ Les indications de la cordocentèse sont : le caryotypage fœtal quand des malformations congénitales ou un retard de croissance intra-utérine sont notés à l'échographie, les infections virales, les anomalies hématologiques, comme le Rh ou d'autres maladies immunohémolytiques, les troubles plaquettaires maternels ou fœtaux et les erreurs innées de métabolisme. De plus, l'examen physiologique du fœtus peut se faire en mesurant des composantes telles que les gaz du sang fœtal, le glucose et le lactate. Cette technique peut s'employer comme thérapie fœtale quand des transfusions intravasculaires s'avèrent nécessaires ainsi que pour l'administration de médicaments destinés à traiter le fœtus et, à l'avenir, pour les protocoles de thérapie fœtale.

TECHNIQUE

La cordocentèse est une technique guidée par échographie à mains libres ou par une aiguille-guide qui permet l'insertion d'une aiguille spinale de dimension 22 dans les vaisseaux du cordon ombilical, soit à l'entrée du cordon ombilical dans le placenta, soit dans une boucle libre du cordon. Les chromosomes fœtaux peuvent normalement être obtenus par une culture des leucocytes fœtaux, dans les 48 à 72 heures qui suivent. La technique varie selon l'emplacement du placenta ainsi que selon la position et l'activité du fœtus. Il est parfois nécessaire de produire une paralysie du fœtus (pancuronium). Les échantillons du sang fœtal peuvent normalement être obtenus en moins de cinq ou 10 minutes. Selon les indications ayant donné lieu au test et l'âge gestationnel du fœtus, on prélève d'un à trois millilitres de sang pour analyse. Il faut confirmer qu'on a bien prélevé le sang fœtal, ce qui peut se faire par un test Apt initial (un test de chevet permettant de différencier l'hémoglobine fœtale de l'hémoglobine maternelle) suivi par une confirmation du laboratoire qu'il s'agit bien de l'hémoglobine fœtale (Kleihauer). Les taux de succès déclarés pour la cordocentèse vont de 93,7 à 98,5 pour cent.⁴⁸⁻⁵¹

AVANTAGES DE LA CORDOCENTÈSE

Le principal avantage de la cordocentèse est qu'elle permet un accès direct au fœtus, non seulement à des fins de diagnostic, mais aussi pour des interventions thérapeutiques.

INCONVÉNIENTS ET RISQUES DE LA CORDOCENTÈSE

A) PERTE DE GROSSESSE

On associe la perte de grossesse attribuable à la technique, à la suite d'une cordocentèse, à plusieurs facteurs : l'indication ayant donné lieu à l'intervention, la souffrance fœtale (bradycardie) et un saignement prolongé du cordon.^{52,53} L'indication donnant

lieu à l'intervention contribue grandement à faire augmenter le risque de perte de grossesse qui, en cas d'anomalies fœtales ou de restriction de croissance intra-utérine, est d'environ 3,2 pour cent alors qu'il n'est que de 1,25 pour cent chez les fœtus ayant une croissance et une anatomie normales.^{53,54} Après une cordocentèse, pratiquée en présence de structures fœtales normales, de structures fœtales anormales, d'évaluation physiologique fœtale (RCIU) et d'hydropisie non immunitaire, à l'exclusion des avortements thérapeutiques, on a rapporté une incidence de perte de grossesse d'un, de sept, de 14 et de 25 pour cent, respectivement.⁵⁵ D'autres facteurs signalés comme augmentant le risque de perte fœtale sont la durée de l'intervention (plus de 14 minutes) et l'emplacement du placenta (le placenta antérieur fait augmenter le risque, comparativement au placenta postérieur).^{49,51,56}

B) BRADYCARDIE FŒTALE

La bradycardie fœtale (souffrance fœtale), au moment de l'intervention ou après, peut entraîner une morbidité fœtale et la mort du fœtus. Son risque varie, mais on peut l'estimer à cinq ou 10 pour cent. Le risque de bradycardie est plus élevé quand l'artère ombilicale est percée (17 %) alors qu'il est moindre si c'est la veine qui est percée (2 %).^{57,58}

C) SAIGNEMENT

La fréquence de saignements à l'endroit où le cordon est percé va de 10 à 40 pour cent, mais ils durent moins de 90 secondes dans la majorité des cas.⁴⁹

AUTRES PRÉLÈVEMENTS DE TISSUS FŒTAUX

Les techniques utilisées pour obtenir des tissus fœtaux à partir de la peau, du foie ou des liquides tirés des voies urinaires du fœtus, de l'abdomen, du thorax ou d'un lymphangiome kystique du fœtus sont semblables à celles guidées par échographie à mains libres, comme l'amniocentèse ou la cordocentèse. L'insertion de l'aiguille à des points précis du fœtus exige une connaissance exacte de la position du fœtus. Il peut être nécessaire d'immobiliser le fœtus. Les protocoles pour provoquer la paralysie fœtale peuvent varier d'un centre à l'autre.⁵⁹ Les risques de complications liées à cette intervention sont semblables à celles de la cordocentèse, mais le risque de mort du fœtus est plus élevé en présence de malformations congénitales sérieuses et de retard de croissance. La précision du test dépend du tissu obtenu et de l'analyse exacte requise. Pour une évaluation à partir des voies urinaires, on peut pratiquer une aspiration dans la vessie pour obtenir des échantillons à des fins d'osmolalité urinaire, d'électrolytes et d'autres facteurs urinaires. Les liquides thoraciques et abdominaux peuvent être évalués pour leur contenu cellulaire ou protéinique, comme en cas de chylothorax. Le liquide lymphatique du lymphangiome kystique peut être utilisé pour l'analyse chromosomique. On prélève des échantillons du foie,

d'un muscle et de la peau pour vérifier la présence de syndromes génétiques précis.⁵⁹ Ces interventions sont rares et doivent d'abord être discutées avec les conseillers génétiques et périnataux régionaux.

RADIOGRAPHIE ET IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Le recours à la radiographie pour le diagnostic prénatal est beaucoup moins fréquent depuis l'existence de l'échographie en temps réel, mais, dans certaines situations peuvent encore justifier l'utilisation d'une radiographie unique avec film ordinaire de l'abdomen et du pelvis de la mère. L'indication la plus fréquente en est le besoin d'obtenir des renseignements supplémentaires quand des anomalies importantes du squelette, telle que le nanisme, ont été diagnostiquées par échographie. Une radiographie unique pourrait permettre un diagnostic spécifique ante-partum des particularités des os et de l'apparence. Il semble ne pas y avoir de risques maternels liés à cette technique et aucune étude n'a, jusqu'ici, révélé un risque accru que l'individu soit atteint de leucémie infantile.

Les anomalies fœtales, pouvant être diagnostiquées au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), comprennent : celles du système nerveux central (SNC) (anomalies cérébrales ou du tube neural, holoprosencéphalie, hydranencéphalie, porencéphalie, schizencéphalie, ventriculomégalie, malformations AV, sclérose tubéreuse, hémorragie intracrânienne), le teratome cervical (la masse et son rapport avec les vaisseaux de voies respiratoires et du cou), les masses dans la poitrine (hernie diaphragmatique congénitale, malformations kystiques adénomateuses congénitales, séquestration broncho-pulmonaire, kyste neurentérique, obstruction myringo-trachéale) et le neuroblastome surrénal.

Le Comité de la sécurité de la Société d'imagerie par résonance magnétique a émis des directives et des recommandations sur l'utilisation sécuritaire de l'IRM et sur la prise en charge des patientes.⁶⁰ L'IRM peut être employée pendant la grossesse si d'autres formes non ionisantes d'images diagnostiques s'avèrent insuffisantes ou si l'examen est susceptible de fournir une information qui nécessiterait, autrement, une radiation ionisante.⁶⁰ Il est recommandé d'informer les femmes enceintes que, jusqu'ici, il n'y a pas eu d'indication que le recours à l'IRM clinique pendant la grossesse ait produit des effets nuisibles. Cependant, comme le fait remarquer la *Food and Drug Administration* (FDA), la sécurité de l'IRM pendant la grossesse n'est pas encore prouvée.^{60,61}

FŒTOSCOPIE ET EMBRYOSCOPIE

Il existe actuellement très peu d'indications pour l'usage de la fœtoscopie pour le diagnostic prénatal ou le traitement. Cette technique permet une visualisation directe des caractéristiques ou

des structures externes du fœtus dont on ne peut juger à l'échographie. Cela peut aider à poser un diagnostic génétique non chromosomique. Les risques de la fœtoscopie sont plus élevés que ceux des autres techniques effractives de diagnostic prénatal.⁶²

À l'heure actuelle, l'embryoscopie est une technique de recherche. Elle permet une visualisation précoce de l'embryon par l'insertion d'une sonde rigide par le col jusqu'à l'espace entre l'amnios et le chorion. Comme l'échographie vaginale est capable de donner des détails sur l'embryon ou le nouveau fœtus de façon comparable, il est peu probable que cette technique effractive aura des applications importantes.

ÉCHOGRAPHIE

Des déclarations de principe ont été émises antérieurement par le Comité d'imagerie diagnostique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada quant au recours à l'échographie pour le diagnostic prénatal.⁶³⁻⁶⁵ Veuillez vous reporter à ces documents pour plus de détails.

CELLULES FŒTALES DANS LA CIRCULATION MATERNELLE

Ce domaine du diagnostic prénatal doit être considéré comme expérimental, à l'heure actuelle.⁶⁶ Plusieurs groupes continuent de raffiner ces méthodes pour permettre d'isoler des cellules fœtales, de les identifier et d'en faire l'analyse génétique.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DES PROGRAMMES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

1. Toute patiente qui envisage la possibilité d'un diagnostic prénatal devrait avoir accès à des professionnels qui connaissent bien le domaine et sont versés dans l'utilisation de ces techniques.
2. Chaque région devrait être intégrée de manière à offrir à toutes les patientes un répertoire complet de services. Les progrès de la télémédecine laissent entrevoir la possibilité de conseiller les patientes en face à face et d'interpréter l'échographie à distance, une possibilité qui s'avère d'une grande pertinence dans le contexte canadien.
3. Il est recommandé que les praticiens spécialisés dans ces techniques pratiquent un minimum de 50 interventions effractives par année pour leur permettre de maintenir un degré de compétence adéquat. Des exceptions à ce nombre de cas peuvent être justifiées pour des raisons géographiques singulières. Le consentement éclairé des patientes n'en demeure pas moins essentiel.
4. Pour assurer des normes élevées d'efficacité, un laboratoire cytogénétique devrait avoir un minimum de 100 échantillons prénatals.
5. Chaque patiente doit recevoir une évaluation adéquate de

ses antécédents familiaux et une consultation génétique avant de subir un diagnostic prénatal effractiv.

6. La consultation génétique doit être faite de manière non directive pour permettre au couple de faire un choix éclairé.
7. La différence entre un examen de dépistage et un examen de diagnostic doit être expliquée, notamment, la fréquence des résultats anormaux et des tests faux positifs et faux négatifs. La précision des résultats, la fréquence du besoin de répéter le test et le risque de perte de grossesse sont des questions particulièrement importantes lorsqu'il s'agit d'interventions de diagnostic prénatal effractives. Le couple doit savoir que des résultats de tests normaux n'excluent pas la possibilité d'une anomalie génétique ou structurelle quelconque chez leur fœtus.
8. Avant de s'engager à subir un test de diagnostic prénatal, les couples doivent être mis au courant de tous les choix qui s'offriront à eux si les résultats indiquent une anomalie. Avant de subir un examen de diagnostic prénatal, il n'est pas exigé de s'engager à mettre fin à la grossesse si le test révélait une anomalie fœtale. Chaque centre doit bien connaître les politiques et les protocoles locaux, régionaux, nationaux et internationaux quant à la cessation de grossesse et informer le couple en conséquence, avant d'entreprendre un diagnostic prénatal. Cela est d'une importance particulièrement grande lorsque la gestation dépasse les 20 semaines.
9. Il est recommandé de faire une analyse biologique de l'AFPLA pour vérifier chaque échantillon du liquide amniotique prélevé à l'âge convenable, quelle que soit l'indication motivant le prélèvement.
10. La décision de caryotyper des échantillons du liquide amniotique, des villosités choriales, du sang ou du tissu fœtal, obtenus lorsque l'indication originale des tests ne comprenait pas le caryotypage, doit être prise sur une base individuelle, en tenant compte des politiques et directives régionales et provinciales. Bien que cela se fasse souvent, l'analyse caryotypique n'est pas obligatoire pour tous les échantillons reçus. Avant de prendre la décision finale de ne pas faire d'études chromosomiques, une exigence minimale devrait être de passer en revue les résultats des tests de dépistage déjà connus afin de décider s'il y a, en fait, une indication pour le caryotypage.
11. Il n'est pas acceptable de déterminer le sexe du fœtus de manière à pouvoir choisir le sexe de l'enfant pour des raisons non médicales.
12. En l'absence d'une indication médicale, le test génétique pour déterminer la paternité n'est pas une indication pour le diagnostic prénatal, à l'exception, peut-être, des cas de violence sexuelle. S'il s'agit d'un cas de violence sexuelle, la police pourrait s'intéresser à connaître l'ADN du fœtus, par exemple, pour comparer l'ADN d'un spermatozoïde prélevé au moment de l'attaque à l'ADN du suspect. Dans ce cas, le diagnostic prénatal pourrait se faire à la demande de la femme et des autorités policières et le test d'ADN devrait se

faire dans un laboratoire judiciaire. S'il n'y a pas de poursuites judiciaires, mais que la femme désire savoir si le père du fœtus est son partenaire ou l'agresseur, afin de demander un avortement dans le second cas, un diagnostic prénatal pourrait être justifié si on le juge dans l'intérêt du couple. Cependant, étant donné que des poursuites judiciaires pourraient s'ensuivre, le test d'ADN devrait être pratiqué par un laboratoire privé, suivant les directives émises pour les tests de paternité des affaires civiles et être accompagné d'une consultation adéquate offerte au couple. Le diagnostic prénatal pour déterminer la paternité ne doit jamais être pratiqué sans un counseling adéquat de la mère et une consultation légale approfondie. Si une femme subit un test prénatal effractif pour des raisons médicales valables, telle qu'en raison de son âge, elle peut demander que les cellules surnuméraires soient utilisées pour un test de paternité. Il n'y a pas, normalement, de raisons pour qu'un laboratoire refuse de céder ces cellules à un autre laboratoire en vue d'un test de paternité.

13. L'utilisation de toute nouvelle méthode de diagnostic prénatal et tout changement aux approches établies requièrent un suivi et une vérification judicieuse pour en évaluer les risques, la précision et les effets.

SOMMAIRE DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS

1. Il est recommandé de faire le dépistage des femmes ayant un risque élevé d'accoucher d'un enfant atteint d'une anomalie chromosomique en raison de leur âge. (II-2 A)

2. Il est recommandé de faire un dépistage sérologique pour identifier les femmes ayant un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une anomalie chromosomique. Le dépistage sérologique peut être utilisé pour modifier les risques liés à l'âge maternel. (II-2 A)
3. Il est recommandé de pratiquer un dépistage de l'AFP sérique maternelle chez les femmes ayant un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une anomalie du tube neural. (II-2 A)
4. Il est recommandé d'offrir une amniocentèse aux femmes ayant un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une anomalie chromosomique. (I A)
5. Il est recommandé d'offrir aux femmes le choix entre le PVC et l'amniocentèse, là où les ressources le permettent. (I A)
6. La cordocentèse peut être offerte aux femmes à risque élevé, dans certaines circonstances. (II-2 B)

REMERCIEMENTS

Nous sommes très reconnaissants aux docteurs David Chui, Barbara Triggs-Raine et Clarke Fraser pour leur aide.

J Obstet Gynaecol Can 2001;23(7):625-34

TABLEAU 2 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ÉVIDENCE ⁶⁷	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS ⁶⁷
<p>Les recommandations de ces lignes directrices ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation de l'évidence établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.⁶⁷</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de ces lignes directrices ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.⁶⁷</p> <p>A : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C : On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

RÉFÉRENCES

1. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:728-32.
2. Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:528-34.
3. Hess LV, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986;67(suppl):44-6.
4. National Institute of Child Health and Human Development, National Registry for Amniocentesis Study Group. Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis: Safety and accuracy. *J Am Med Assoc* 1976;236:1471-76.
5. Medical Research Council of Canada. Diagnosis of Genetic Disease by Amniocentesis During the Second Trimester of Pregnancy. Report No. 5. Ottawa: Medical Research Council of Canada, 1977.
6. Working Party on Amniocentesis. An assessment of the hazards of amniocentesis. *Br J Obstet Gynecol* 1978;85:1-4.
7. Hunter AG, Thompson D, Speevak M. Midtrimester genetic amniocentesis in eastern Ontario: a review from 1970 to 1985. *J Med Genet* 1987;24:335-43.
8. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Noergard-Peterson B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1(8493):1287-93.
9. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First Report. *Lancet* 1989;1(8628):1-6.
10. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7.
11. D'Alton ME. Prenatal diagnostic procedures. *Semin Perinatol* 1994;18:140-62.
12. Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Two-thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic midtrimester amniocentesis are the result of a pre-existing subclinical inflammatory process of the amniotic cavity (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:261.
13. Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, Du Bard MB, Johnston KE, Hemstreet GP. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:830-3.
14. Anandakumar C, Wong YC, Annapoorna V, Arulkumaran S, Chia D, Bongso A, et al. Amniocentesis and its complications. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:97-9.
15. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995;85:865-7.
16. Petrikovsky BM, Kaplan GP. Fetal responses to inadvertent contact with the needle during amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:83-5.
17. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, et al. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:97-101.
18. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomized study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350(9079):697-703.
19. Pruggmayer M, Baumann P, Schutte H, Osmer R, Bartels I, Jovanovich V, et al. Incidence of abortion after genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1991;11:637-40.
20. Ghidini A, Lurch L, Hicks C, Alvarez M, Lockwood CJ. The risk of second-trimester amniocentesis in twin gestations: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1013-6.
21. Wilson RD, Kent NE, Johnson J, Bebbington M. Twin gestation: evidence-based outcome analysis and literature review for chromosomal aneuploidy, congenital malformations, and pregnancy loss. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1997;19:1189-1200.
22. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P, Fan YS, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn* 1999;19:620-7.
23. Wilson RD, Cho K, McGillivray B, Kalousek D, Shaw D, Baldwin V. Chorionic villus sampling: analysis of fetal losses to delivery, placental pathology and cervical microbiology. *Prenat Diagn* 1991;11:539-50.
24. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990;35:160-4.
25. Shime J, Benzie R, Mohide P, Wilson D, Natale R, Johnson J. Canadian multicenter randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis: detailed obstetrical procedures and results. *Prenat Diagn* 1992;12:411-22.
26. Wilson RD. Chorionic villus sampling: a risk benefit breakdown. *Can J Diagn* 1996;13(2):43-61.
27. 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* 1993;82:49-56.
28. De Catte L, Liebaers I, Foulon W, Bonduelle M, Van Assche E. First trimester chorionic villus sampling in twin gestations. *Am J Perinatol* 1996;13:413-7.
29. Kalousek DK, Dill FJ, Pantzar T, McGillivray BC, Yong SL, Wilson RD. Confined chorionic mosaicism in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1987;77:163-7.
30. Kalousek DK, Howard-Peebles PN, Olson SB, Barrett JJ, Dorfmann A, Black SH, et al. Confirmation of CVS mosaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth retardation association with confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 1991;11:743-50.
31. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993;52:8-16.
32. Rudd N, Cox D. Prenatal diagnosis: chorionic villus sampling (CVS) update. *Bull Hered Dis Program Alberta* 1989;8:13-6.
33. Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, Pergament E, Jackson L, Yang-Feng T, et al. Cytogenetic results of chorionic villus sampling: high success rate and diagnostic accuracy in the United States collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):495-501.
34. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome following normal first trimester ultrasound. *Obstet Gynecol* 1986;67:352-5.
35. Rhoades GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989;320:609-63.
36. Medical Research Council Working Party on the Evaluation of Chorion Villus Sampling, Medical Research Council European trial of chorion villus sampling 1991. *Lancet* 1994;337:1491-9.
37. Silver RK, MacGregor SN, Muhlback LH, Kambich MP, Ragin A. A comparison of pregnancy loss between transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994;83:657-60.
38. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82.
39. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35.
40. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337:762-3.
41. Burton BK, Schultz CJ, Burd LI. Limb abnormalities associated with chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1992;79:726-30.
42. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99.
43. Holmes LB. Limb deficiency defects among 125,000 newborn infants. *Am J Hum Genet* 1992;51(suppl):A18.

44. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in limb reduction defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:323-38.
45. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347(9000):489-94.
46. WHO/PAHO Consultation on CVS. Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-9.
47. Hobbins JC, Grannum PA, Romero R, Reece EA, Mahoney MJ. Percutaneous umbilical blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1-6.
48. Pielet BV, Socol ML, MacGregor SN, Ney JA, Dooley SL. Cordocentesis: an appraisal of risks. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1497-500.
49. Shalev E, Dan U, Weiner E, Romano S, Giselevitz J, Mashiach S. Prenatal diagnosis using sonographic guided cordocentesis. *J Perinat Med* 1989;17:393-8.
50. Boulot P, Deschamps F, Lefort G, Sarda P, Mares P, Hedon B, et al. Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: technical aspects of 322 cases. *Prenat Diagn* 1990;10:93-100.
51. Hickok DE, Mills M. Percutaneous umbilical blood sampling: results from a multicenter collaborative registry. The Western Collaborative Perinatal Group. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1614-8.
52. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling: indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998;18:934-40.
53. Wilson RD, Farquharson DF, Wittmann BK, Shaw D. Cordocentesis: overall pregnancy loss rate as important as procedure loss rate. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:142-8.
54. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-60.
55. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:892-7.
56. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Lauricella S, Bertolino O, Maggio A. The risks of early cordocentesis (12-21 weeks): analysis of 500 procedures. *Prenat Diagn* 1990;10:425-8.
57. Weiner CP. Cordocentesis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:283-301.
58. Jauniaux E, Donner C, Simon P, Vanesse M, Hustin J, Rodesch F. Pathologic aspects of the umbilical cord after percutaneous umbilical blood sampling. *Obstet Gynecol* 1989;73:215-8.
59. Nicolini U, Rodeck CH. Fetal Blood and Tissue Sampling. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds). *Prenatal diagnosis and screening*, Churchill Livingstone, 1992;pp.39-51.
60. Hubbard AM, Meyer JS. Magnetic Resonance Imaging of the Fetus. In: Milunsky A (ed). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 4th ed. Baltimore: Johns Hopkins UP, 1998;pp.848-82.
61. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, Haselgrove JC. Left-sided congenital diaphragmatic hernia: value of prenatal MR imaging in preparation for fetal surgery. *Radiology* 1997;203:636-40.
62. Montemagno R, Soothill P. Invasive Procedures. In: Fisk NM, Moise KJ Jr. (eds). *Fetal Therapy: Invasive and Transplacental*. Cambridge: Cambridge UP, 1997;pp.9-26.
63. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Guidelines for the performance of ultrasound examination in obstetrics and gynaecology. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1995;17:263-6.
64. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Policy statement, obstetric/gynaecologic ultrasound. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1997;65:871-2.
65. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Policy statement, suggested terminology and expectations for ultrasound examinations used in obstetrics. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1997;65:876-7.
66. Bianchi DW. Prenatal Diagnosis Through the Analysis of Fetal Cells in the Maternal Circulation. In: Milunsky A (ed). *Genetic Disorders of the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 4th edition. Baltimore: Johns Hopkins UP, 1998;pp.931-51.
67. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Wang E. Pour évaluer l'efficacité clinique des mesures préventives: principes analytiques et méthodes systématiques permettant d'examiner l'évidence et d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique. Rapport du Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique. *J. d'épidémiologie clinique*. 1990;43(9):891-905.