

FACULTE DE MEDECINE

**AMNIOCENTESES ET ANOMALIES GENETIQUES**  
**À L'HOPITAL DE CHICOUTIMI**

GINETTE HAMEL

Mémoire  
présenté  
pour l'obtention  
du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

ECOLE DES GRADUES

UNIVERSITE LAVAL

JUIN 1991



### Mise en garde/Advice

Afin de rendre accessible au plus grand nombre le résultat des travaux de recherche menés par ses étudiants gradués et dans l'esprit des règles qui régissent le dépôt et la diffusion des mémoires et thèses produits dans cette Institution, **l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** est fière de rendre accessible une version complète et gratuite de cette œuvre.

Motivated by a desire to make the results of its graduate students' research accessible to all, and in accordance with the rules governing the acceptance and diffusion of dissertations and theses in this Institution, the **Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** is proud to make a complete version of this work available at no cost to the reader.

L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

The author retains ownership of the copyright of this dissertation or thesis. Neither the dissertation or thesis, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique), extensionné de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

## RESUME

Depuis les 20 dernières années, l'amniocentèse est devenue un acte médical très répandu. Les données relatives aux 508 amniocentèses génétiques, réalisées à l'Hôpital de Chicoutimi du 14 février 1984 au 1<sup>er</sup> mars 1990, ont été analysées.

L'âge maternel avancé est le motif d'amniocentèse qui compte le plus grand nombre de patientes (soit 62%), suivi des anomalies du tube neural (13,6%), des anomalies chromosomiques (9,4%) et des maladies héréditaires (9%).

Un résultat anormal a été trouvé dans 1,3% des amniocentèses réalisées pour âge maternel avancé, 4% pour des anomalies chromosomiques, 4,3% pour des maladies héréditaires et 9% pour les anomalies du tube neural. Les amniocentèses réalisées suite à une anomalie détectée à l'échographie se sont révélées anormales dans 44% des cas. A l'exception des translocations chromosomiques équilibrées, toutes les autres grossesses dont l'amniocentèse avait donné un résultat anormal ont été interrompues ou se sont terminées spontanément.

## AVANT-PROPOS

Un mémoire est une démarche personnelle qui nécessite souvent les conseils d'intervenants compétents et la supervision d'un bon directeur.

Je tiens à remercier particulièrement le Dr. Marc De Braekeleer, directeur de ma recherche, pour son assistance à me diriger adéquatement, sa disponibilité pour le nombre d'heures qu'il m'a accordées, la minutie de ses corrections et son empressement à répondre aux interrogations même en dehors de ses heures de travail, y compris les fins de semaine.

Je remercie également le Dr. Richard Gagné, généticien au Centre Hospitalier de l'Université Laval de Québec, pour m'avoir fourni de la documentation nécessaire à la rédaction de ce mémoire et qui n'était pas disponible en région. Je tiens à exprimer ma gratitude envers le Dr. Sylvain Gagnon, gynécologue à l'Hôpital de Chicoutimi, pour son assistance, ses conseils et l'encouragement prodigué. Toute ma reconnaissance va également au Dr. Laurier Bouchard, gynécologue à l'Hôpital de Chicoutimi et directement impliqué dans les ponctions de liquide amniotique, qui, à plusieurs reprises et même les fins de semaine, a su éclairer certains points obscurs de cette démarche scientifique. Mes remerciements s'adressent aussi à Mme Claude Prévost, conseillère en génétique de l'Hôpital de Chicoutimi, pour son empressement à me procurer des références susceptibles de justifier certaines constatations. Finalement je tiens à remercier mes parents, frères et soeurs pour leur support moral durant cette démarche, mon mari et mes enfants pour leur tolérance, leur encouragement et la prise en charge de plusieurs tâches qui m'incombent habituellement, et ce pour me donner plus de liberté à accomplir ce travail de recherche.

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	ii
AVANT-PROPOS .....	iii
TABLE DES MATIERES .....	iv
LISTE DES FIGURES .....	vi
LISTE DES TABLEAUX .....	vii
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 - Présentation du sujet et revue de la littérature ..	2
1.1 Historique de la clinique d'amniocentèse .....	2
1.2 Revue de la littérature .....	2
1.3 Objectif général et objectifs spécifiques .....	7
CHAPITRE 2 - Matériel et méthodes .....	8
2.1 La région étudiée .....	8
2.2 Fonctionnement de la clinique d'amniocentèse .....	8
2.3 Matériel .....	12
2.4 Méthodologie .....	12

CHAPITRE 3 - Résultats .....	14
3.1 Fréquence des amniocentèses .....	14
3.2 Age des patientes .....	14
3.3 Provenance géographique des patientes .....	18
3.4 Motifs de consultation .....	18
3.5 Résultats d'amniocentèse .....	22
3.6 Issue de la grossesse .....	25
CHAPITRE 4 - Discussion .....	27
4.1 Fréquence des amniocentèses .....	27
4.2 L'âge des patientes .....	28
4.3 Provenance géographique .....	29
4.4 Motifs de consultation .....	30
4.5 Résultats .....	33
4.6 Problèmes reliés à l'amniocentèse .....	35
4.6.1 Problèmes minimales .....	36
4.6.2 Problèmes plus sérieux .....	36
4.6.3 Solutions .....	36
4.7 Issue de la grossesse .....	38
CONCLUSION .....	40
BIBLIOGRAPHIE .....	42

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Localisation du Saguenay Lac St-Jean . . . . .	9
FIGURE 2 : Fiche d'amniocentèse . . . . .	13
FIGURE 3 : Histogramme du nombre d'amniocentèses par année .	16
FIGURE 4 : Distribution des âges des patientes par groupe d'âge de 5 ans . . . . .	17
FIGURE 5 : Distribution géographique des patientes examinées . .	20
FIGURE6 : Provenance géographique des patientes ayant eu une amniocentèse . . . . .	21

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>TABLEAU 1 : Distribution du nombre d'amniocentèses pour raison génétique par année . . . . .</b>	<b>15</b>
<b>TABLEAU 2 : Distribution du nombre d'amniocentèse par catégorie de consultation . . . . .</b>	<b>23</b>
<b>TABLEAU 3 : Résultats anormaux trouvés à l'analyse du liquide amniotique en fonction du motif de consultation et issue des grossesses considérées. . . . .</b>	<b>24</b>
<b>TABLEAU 4 : Evolution de la grossesse en fonction du résultat de l'amniocentèse . . . . .</b>	<b>26</b>
<b>TABLEAU 5 : Comparaison des motifs de consultation . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>TABLEAU 6 : Comparaison des différents résultats par rapport aux motifs . . . . .</b>	<b>34</b>

## INTRODUCTION

L'amniocentèse est devenue depuis les 20 dernières années un acte médical qui prend de plus en plus d'importance. En effet, l'amélioration des techniques d'identification des chromosomes et le développement de sondes génétiques permettant de diagnostiquer in utero un nombre de plus en plus grand de maladies héréditaires ont entraîné une augmentation considérable du nombre d'amniocentèses réalisées. Plus récemment, l'utilisation de l'échographie en début de grossesse a aussi contribué à augmenter la demande de la part des gynécologues. Pendant ce temps, la technique d'amniocentèse se raffinait notamment par l'utilisation concomitante de l'échographie pour surveiller le cheminement de l'aiguille, ce qui rendait la technique plus sécuritaire.

La littérature médicale abonde en articles relatant l'expérience de tel ou tel centre. Il s'agit en général de rapports concernant un grand centre hospitalier, ou toute une région, voir même un pays.

Mon étude réalisée au Saguenay Lac St-Jean présente plusieurs particularités qui la rendent très importante et intéressante. D'abord il s'agit d'une étude faite dans une région éloignée où une clinique d'amniocentèse a été implantée il y a seulement quelques années. Ensuite, cette région présente un grand nombre de maladies héréditaires à prévalence élevée. Enfin, la grande majorité des recherches réalisées à ce jour dans cette région ont porté sur les maladies héréditaires.

Ce mémoire est basé sur les 508 amniocentèses réalisées à la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi. Il s'intéresse particulièrement aux motifs d'amniocentèse, aux résultats obtenus ainsi qu'au suivi des grossesses.

## CHAPITRE 1

### PRESENTATION DU SUJET ET REVUE DE LA LITTERATURE

#### 1.1 Historique de la clinique d'amniocentèse.

A ses débuts, le 14 février 1984, la clinique d'amniocentèse est une première régionale; elle dessert une population d'environ 330,000 habitants répartis au Saguenay Lac St-Jean et sur la Côte Nord. Un bassin de population dans lequel plusieurs maladies héréditaires ont atteint des fréquences élevées ainsi que l'âge maternel de plus en plus avancé chez les parturientes justifiaient l'établissement d'une telle clinique. Au départ, la clinique offrait les services d'amniocentèse pour maturité foetale, iso-immunisation et dépistage génétique; ensuite se sont ajoutés successivement les cordocentèses, les exsanguino-transfusions in utéro dans les cas d'iso-immunisation sévère et le service d'interruption de grossesse dans les cas d'avortements thérapeutiques.

#### 1.2 Revue de la littérature.

La première amniocentèse a eu lieu en 1882 par Scharz; elle a été utilisée pour diagnostic d'iso-immunisation en 1950. Dès 1966, l'amniocentèse sert au diagnostic prénatal des maladies génétiques.( Steele et Breg, 1966). Depuis, le rythme a toujours été en augmentant, ce qui s'est traduit par une littérature de plus en plus abondante. Les articles publiés se divisent d'ailleurs en deux groupes : des articles de regroupement statistique d'un grand nombre

d'amniocentèses dans une région ou un centre déterminé qui ont retenu mon attention et d'autres articles pouvant être qualifiés de "case report" qui ont été rejetés. Cette littérature est tellement vaste que j'ai dû me limiter à un certain nombre d'études. Ces articles ont été choisis à différentes périodes mais les études publiées ces dernières années ont plus particulièrement retenu mon attention.

En 1975, Young et ses collaborateurs ont dressé un bilan des problèmes et des conséquences de 242 amniocentèses en Californie.

En 1976, Bartsh et ses collaborateurs, dans une série de 1000 amniocentèses, recherchent les indications qui ont mené à l'examen et les résultats qui se sont avérés anormaux. Cette étude faite en Suède parle de la procédure, de l'utilisation des échographies et dresse un tableau des raisons qui semblent expliquer les 13 cas d'avortements spontanés qui ont suivi l'amniocentèse.

En 1976, Simpsons et ses collaborateurs se sont intéressés aux indications, aux résultats d'amniocentèse ainsi qu'aux problèmes qui en découlaient en se basant sur 1020 prélèvements de liquide amniotique de différents centres canadiens.

En 1977, Milunski & Atkins compilent la littérature concernant les fréquences d'anomalies chromosomiques diagnostiquées prénatalement. Ils analysent les 2950 amniocentèses décrites dans 12 études différentes et concluent que des anomalies chromosomiques sont retrouvées dans 2.7% des cas. De plus, ils y ajoutent leur expérience personnelle sur 1000 amniocentèses; ils observent une fréquence d'anomalie chromosomique de 1.5%.

En 1978, Hsu et ses collègues, dans une étude portant sur 1000 amniocentèses réalisées à New York, discutent des indications, des problèmes liés à la technique et à l'obtention des résultats. Ils insistent sur l'importance de l'échographie et la nécessité d'avoir des médecins habiles pour pratiquer cette technique.

En 1978, Henry et ses collaborateurs rendent compte de 9 années d'expérience au Canada. Cela implique 993 prélèvements de liquide amniotique; l'intérêt de la recherche est axé sur les indications d'amniocentèse, le nombre de résultats anormaux en fonction des motifs d'amniocentèse et sur les problèmes découlant de la technique. Ils insistent aussi sur l'importance de l'information donnée aux patientes.

En 1979, Golbus et ses collaborateurs analysent des données concernant 3000 amniocentèses faites en Californie. Ils décrivent les indications d'amniocentèses, ainsi que les problèmes à obtenir et à communiquer les résultats.

En 1980, Crandall et ses collaborateurs dressent un bilan des indications et des résultats de 2500 amniocentèses pratiquées en Californie. Cette recherche s'intéresse surtout aux anomalies chromosomiques observées dans les amniocentèses faites au second trimestre de la grossesse et au pourcentage d'erreur qui en découle.

En 1982, Daniel et ses collègues rapportent 8 années d'expérience en Australie sur 3000 amniocentèses. Ils mettent en évidence les différents motifs d'amniocentèse et comparent leur étude avec quelques centres nord américains, européens et australiens qui avaient fait des investigations similaires.

En 1984, Stene et ses collègues regroupent 2890 amniocentèses pratiquées pour des risques d'anomalie chromosomique chez des patientes qui ont déjà eu des enfants porteurs d'anomalie chromosomique. Cette recherche représente en fait l'expérience de 12 centres européens.

En 1984, Fergusson-Smith et Yates rapportent les résultats de 52965 amniocentèses pratiquées dans différents centres européens. Ils discutent uniquement des différentes anomalies chromosomiques identifiées et des facteurs qui les influencent.

En 1985, Dacus et ses collaborateurs évaluent 2025 amniocentèses échelonnées sur 12 années d'expérience au Tennessee. Ils mettent en

évidence les indications pour la technique et rapportent seulement les résultats d'anomalies chromosomiques. Ils portent beaucoup d'attention à la sécurité de la procédure, aux avortements spontanés et aux résultats erronés.

En 1985, Leschot et ses collègues, dans une étude de 3000 grossesses à Amsterdam, démontre l'importance de l'amniocentèse faite sous vision directe d'échographie et la nécessité que les prélèvements soient pratiqués par des mains expertes.

En 1985, Hanson et ses collègues parlent de l'expérience d'un seul médecin californien et des indications de 2136 amniocentèses pratiquées entre 15 et 19 semaines de grossesse chez des patientes âgées de 16 à 49 ans. Ils établissent une relation entre le risque d'avortement spontané et la teinte du liquide amniotique.

En 1986, Tabor et ses collègues rapportent leur expérience au Danemark sur 4606 patientes âgées entre 24 et 34 ans à faible risque d'anomalie génétique. Ils retiennent uniquement les anomalies chromosomiques de structure et insistent sur les problèmes faisant suite à l'amniocentèse, à court et à long terme.

En 1986, Platt et ses collaborateurs publient un article sur le rôle de l'amniocentèse, lorsque des malformations sont détectées à l'échographie. Cette étude réalisée en Californie sur 20 patientes est principalement consacrée à la procédure de l'amniocentèse.

En 1987, Hunter et ses collègues publient une étude sur 3259 amniocentèses faites en Ontario. Les indications sont mises en évidence et un tableau comparatif de la moyenne d'âge est dressé; celui-ci montre que la moyenne d'âge va en augmentant au cours des périodes considérées. Ils insistent sur la pertinence de bien informer la patiente avant la procédure. Ils voient un avantage certain à centraliser les amniocentèses et discutent des risques de la procédure, entre autres, du risque d'avortement spontané.

En 1987, Davidson et ses collaborateurs, dans une étude portant sur 2049 amniocentèses faites en Angleterre, recherchent les complications de

l'amniocentèse qui sont imputables à la procédure. Ils brossent aussi un tableau des indications qui ont conduit à l'amniocentèse.

En 1988, Wolstenholme et ses collègues rapportent les anomalies chromosomiques trouvées dans 1916 amniocentèses faites à Oxford.

En 1989, Eydoux et ses collaborateurs rapportent les résultats obtenus dans 4 centres européens, sur 936 analyses cytogénétiques faites par amniocentèse, cordocentèse et biopsie chorionique. Ils élaborent sur les différentes anomalies trouvées.

En 1990, Jakobs et ses collègues évaluent les désordres métaboliques en quantifiant les métabolites dans le liquide amniotique.

En 1990, Stripparo et ses collaborateurs étudient 505 amniocentèses faites avant 16 semaines de grossesse. Il s'agit en fait d'une étude comparative entre deux centres de Milan. Les indications pour l'amniocentèse, les procédures utilisées et les issues de la grossesse sont analysées.

En 1990, Schmid, à Zurich, publie une étude panhelvétique portant sur 53177 diagnostics prénataux. Il étudie et discute les indications d'amniocentèse ainsi que les résultats anormaux identifiés lorsque l'amniocentèse était réalisée pour âge maternel avancé. Les aspects légaux et éthiques du diagnostic prénatal sont aussi discutés.

Le contenu de ces articles est très variable. Dès lors, la comparaison des études entre elles ou avec celle de Chicoutimi est en général très difficile. En effet, il existe une très grande hétérogénéité dans les résultats publiés ainsi que dans leur regroupement et leur présentation. C'est ainsi que certaines études insistent sur les anomalies chromosomiques, d'autres sur les anomalies découvertes dans les indications d'âge maternel avancé, d'autres encore sur les problèmes découlant de la technique.

### **1.3 Objectif général et objectifs spécifiques.**

L'objectif général de ma recherche est d'analyser les modalités et les résultats du diagnostic prénatal, par amniocentèse, au Saguenay Lac St-Jean.

Plus spécifiquement, mon étude aura pour objectifs de :

- étudier les caractéristiques des parturientes (âge, provenance géographique, etc.),
- répertorier les motifs d'amniocentèse,
- analyser les résultats d'amniocentèse,
- étudier l'issue de la grossesse.

## **CHAPITRE 2**

### **MATERIEL ET METHODES.**

#### **2.1 La région étudiée.**

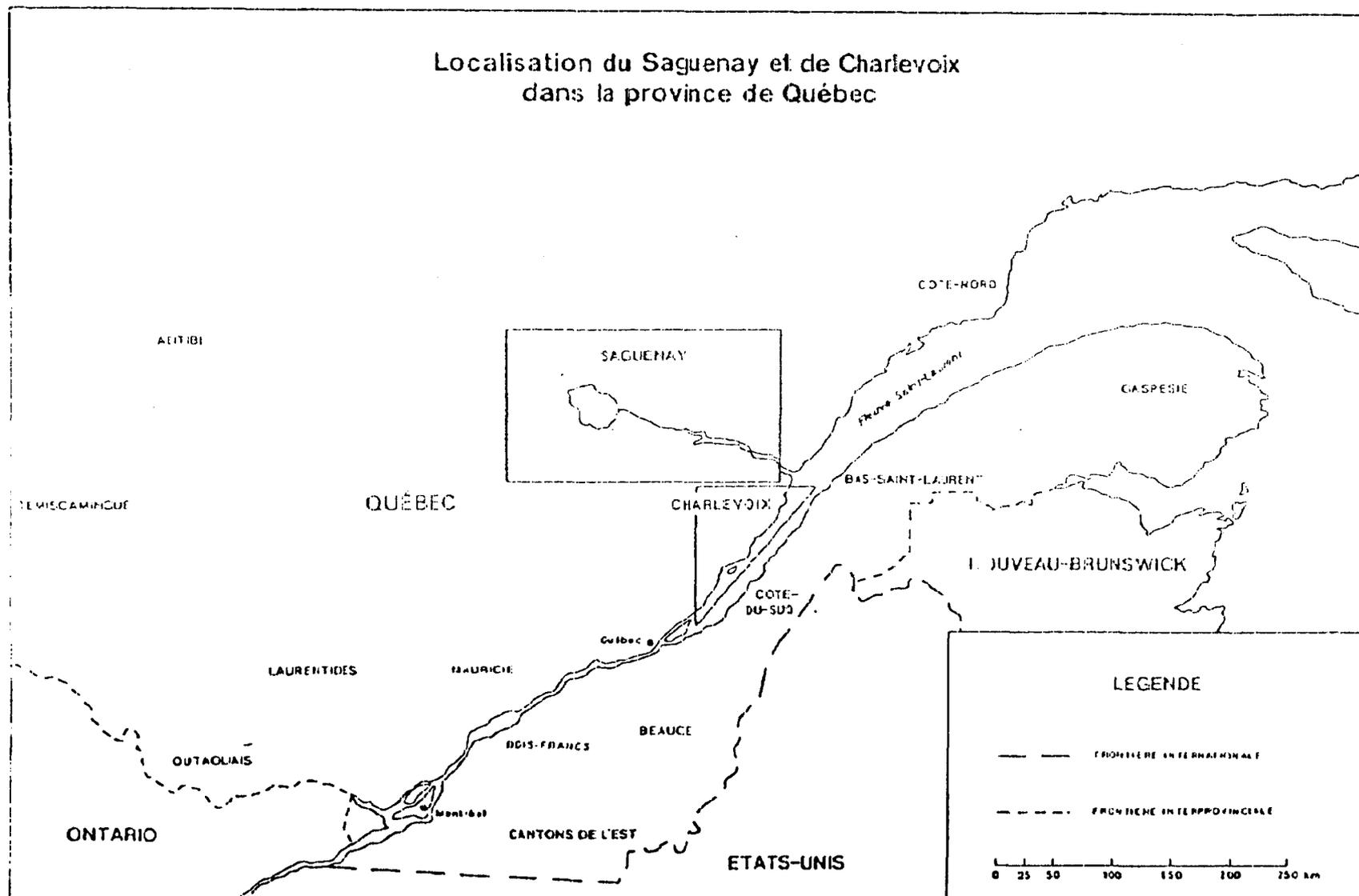
Le Saguenay Lac St-Jean est une région isolée géographiquement située à 200 kilomètres au nord-est de Québec (Figure 1 ). Elle a été ouverte au peuplement blanc en 1838. Jusqu'en 1911, plus de 50% des 28,656 immigrants proviennent de Charlevoix, une autre région isolée située sur la Rive Nord du fleuve St-Laurent à l'est de Québec (Gauvreau et al 1991). Après 1911, l'immigration s'est diversifiée considérablement. La population s'accroît rapidement, passant de 5,000 habitants en 1852 à 50,000 en 1911 et 285,000 en 1986, et ce malgré un solde migratoire négatif en 1870.

Des facteurs sociaux, historiques et démographiques ont permis à un certain nombre de maladies héréditaires d'atteindre des incidences élevées au Saguenay Lac St-Jean (De Braekeleer, 1991). A ce jour, aucune recherche concernant les anomalies chromosomiques et les anomalies congénitales n'a été effectuée.

#### **2.2 Fonctionnement de la clinique d'amniocentèse.**

La clinique d'amniocentèse est une ramification de la clinique de gynécologie de l'Hôpital de Chicoutimi.

Figure 1



Les patientes sont référées par leur médecin traitant vers la quatorzième semaine de grossesse pour une première consultation. Même si l'amniocentèse se pratique entre la quatorzième et la seizième semaine de gestation, les parturientes se soumettent à une première rencontre pour obtenir de l'information et ainsi avoir une période de réflexion.

Les formalités d'inscription terminées, l'infirmière accueille la patiente, lui résume le feuillet explicatif sur l'amniocentèse et l'informe de la procédure. Ce feuillet est remis à chaque patiente à sa première visite; il a été écrit par le gynécologue responsable de la clinique, le Dr. Sylvain Gagnon, et se veut un outil de référence pour la patiente. L'infirmière complète le questionnaire officiel émis par le Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) qui accompagne les tubes de liquide amniotique. Cette collecte de données comprend les antécédents familiaux des conjoints, des renseignements sur les grossesses antérieures et toute l'information pertinente sur la grossesse en cours, à savoir: la date du début des dernières menstruations, la consommation de drogues et de médicaments, l'exposition éventuelle à des radiations ou à des infections depuis le début de la grossesse en cours. Une partie de ce questionnaire est complétée par le gynécologue, après l'amniocentèse; il y décrit la technique et les caractéristiques du liquide prélevé. L'information concernant l'âge de la grossesse selon l'échographie, le groupe sanguin de la parturiente et le nom du médecin traitant est aussi consignée.

L'infirmière, après avoir informé la patiente des risques de l'amniocentèse, la rassure des précautions prises durant la technique et explique les attitudes que la patiente devra respecter pour éviter les complications, c'est-à-dire minimiser les efforts pour une période de 24 heures. La patiente lit et signe un consentement légal, émis par le CHUL, qui résume l'information pertinente sur les risques de l'amniocentèse, les analyses effectuées sur les liquides biologiques et la période d'attente pour l'obtention des résultats. L'infirmière agissant comme témoin contresigne le consentement. La conseillère en génétique reçoit alors la patiente en consultation et trace le bilan génétique des familles des conjoints. La patiente est ensuite évaluée par le gynécologue qui procède à une échographie détaillée et fixe la date de l'amniocentèse.

Le matin de l'amniocentèse, l'infirmière effectue des ponctions veineuses pour groupe sanguin, demande de Whinro (immunoglobuline humaine injectée par voie intra-veineuse chez les patientes Rhésus négatif) et alphafoetoprotéine. Le gynécologue refait une échographie de contrôle, cette fois pour déterminer le site de la ponction. Le prélèvement s'effectue sous échographie directe. Après le badigeonnage de l'abdomen, le gynécologue maintient d'une main la sonde d'échographie et de l'autre insère l'aiguille à travers la paroi abdominale. Lorsque l'extrémité de l'aiguille apparaît à l'échographie, le gynécologue demande à l'infirmière de retirer le mandrin. Cette dernière aboute à l'aiguille une seringue munie d'une extension T et retire 30 cc de liquide amniotique. Cette extension T est utilisée pour arrêter momentanément la procédure sans contaminer le liquide, au cas où un peu de sang monterait dans la tubulure. Le gynécologue retire l'aiguille à la fin de la ponction. Le gynécologue refait une échographie de contrôle pour vérifier les battements cardiaques du fœtus. L'infirmière transfère le liquide dans les tubes appropriés. Mentionnons que ces procédures exigent beaucoup d'aseptie et qu'une injection intra-veineuse de Whinro est prescrite à toutes les patientes Rhésus négatif.

A la fin de la clinique, l'infirmière achemine les tubes et les réquisitions au laboratoire de pathologie, ce dernier étant responsable de la préparation des tubes pour le transport. Les prélèvements sont expédiés au Centre Hospitalier de l'Université Laval à Ste-Foy, aux soins des Drs. Richard Gagné et Rachel Laframboise, pour fins d'analyse.

Les résultats sont communiqués à l'infirmière de la clinique d'amniocentèse par téléphone, 3 à 5 semaines plus tard. Outre le nom de la patiente, son numéro de dossier est mentionné lors des communications téléphoniques, afin d'éviter des erreurs possibles. Si le résultat est normal, l'infirmière entre en contact avec la patiente. Si le résultat est anormal, le Dr. Richard Gagné ou la Dr. Rachel Laframboise contacte un des gynécologues de la Clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi. Pour des raisons de sécurité, le CHUL envoie un FAX, dans la même journée.

Il revient alors au gynécologue d'entrer en communication avec le médecin traitant ou avec la patiente. Cette dernière sera revue par le gynécologue, possiblement la conseillère en génétique, voir même par le psychologue afin de recevoir de l'information. Suite à la décision du couple, il y aura ou non interruption de grossesse. Ces interruptions de grossesses sont pratiquées à la clinique d'amniocentèse par les gynécologues.

### **2.3 Matériel.**

Les données faisant l'objet de cette recherche ont été recueillies à la clinique d'amniocentèse. Ces dossiers s'échelonnent sur une période de 6 ans, à savoir du 14 février 1984 au premier jour du mois de mars 1990. Seuls les dossiers concernant les amniocentèses pour raisons génétiques ont été retenus pour la présente recherche. Dès lors, les dossiers concernant les amniocentèses pour maturité foetale, iso-immunisation, cordocentèse, exsanguino-transfusion ainsi que les dossiers des patientes qui ont consulté sans avoir d'amniocentèse ont été rejetés.

### **2.4 Méthodologie.**

Après autorisation écrite du Directeur des Services Professionnels de l'Hôpital de Chicoutimi, chaque dossier fut étudié. Les informations suivantes ont été extraites de chacun des dossiers : le numéro de dossier, l'année de consultation, les âges respectifs du père et de la mère, leur provenance géographique, les antécédents médicaux, le motif de consultation, le résultat de l'amniocentèse et l'issue de la grossesse (Figure 2 ). Certaines données ont été codifiées afin de faciliter leur manipulation.

Les données ont ensuite été informatisées dans un ordinateur personnel IBM compatible à l'aide du logiciel Micro Stat 2. Elles ont alors été comparées avec la collecte originale pour vérifier si des erreurs ne s'étaient pas glissées lors de l'entrée des données. Le traitement statistique de ces données a été réalisé en utilisant Micro Stat 2; il a consisté en des regroupements pour étude de fréquences et de moyennes.

Figure 2

**AMNIOCENTESE**No record No dossier Année de consultation Age de la mère Age du père Provenance géographique Antécédents médicaux Motif de la consultation Code de consultation Résultat Code résultat Décision Code décision

## **CHAPITRE 3.**

### **RESULTATS.**

#### **3.1 Fréquence des amniocentèses.**

La clinique d'amniocentèse a commencé ses activités le 14 février 1984 et continue d'opérer à un rythme toujours croissant (Tableau 1).

La figure 3 montre la fréquence croissante des amniocentèses réalisées pour fin d'analyse génétique par année d'existence de la clinique. De cinquante prélèvements de liquide amniotique en 1984, elle a atteint 111 prélèvements en 1989. Cependant la clinique n'a pas été opérationnelle pendant toute l'année 1984, ce qui contribue à sous évaluer le nombre d'amniocentèses pour cette année. Vingt-six amniocentèses ont été exécutées pendant les deux premiers mois de l'année 1990 (date de la fin de la présente étude). Si l'on extrapole les résultats des années antérieures, il est plausible d'anticiper à 125 le nombre d'amniocentèses qui auraient été réalisées au cours de l'année 1990.

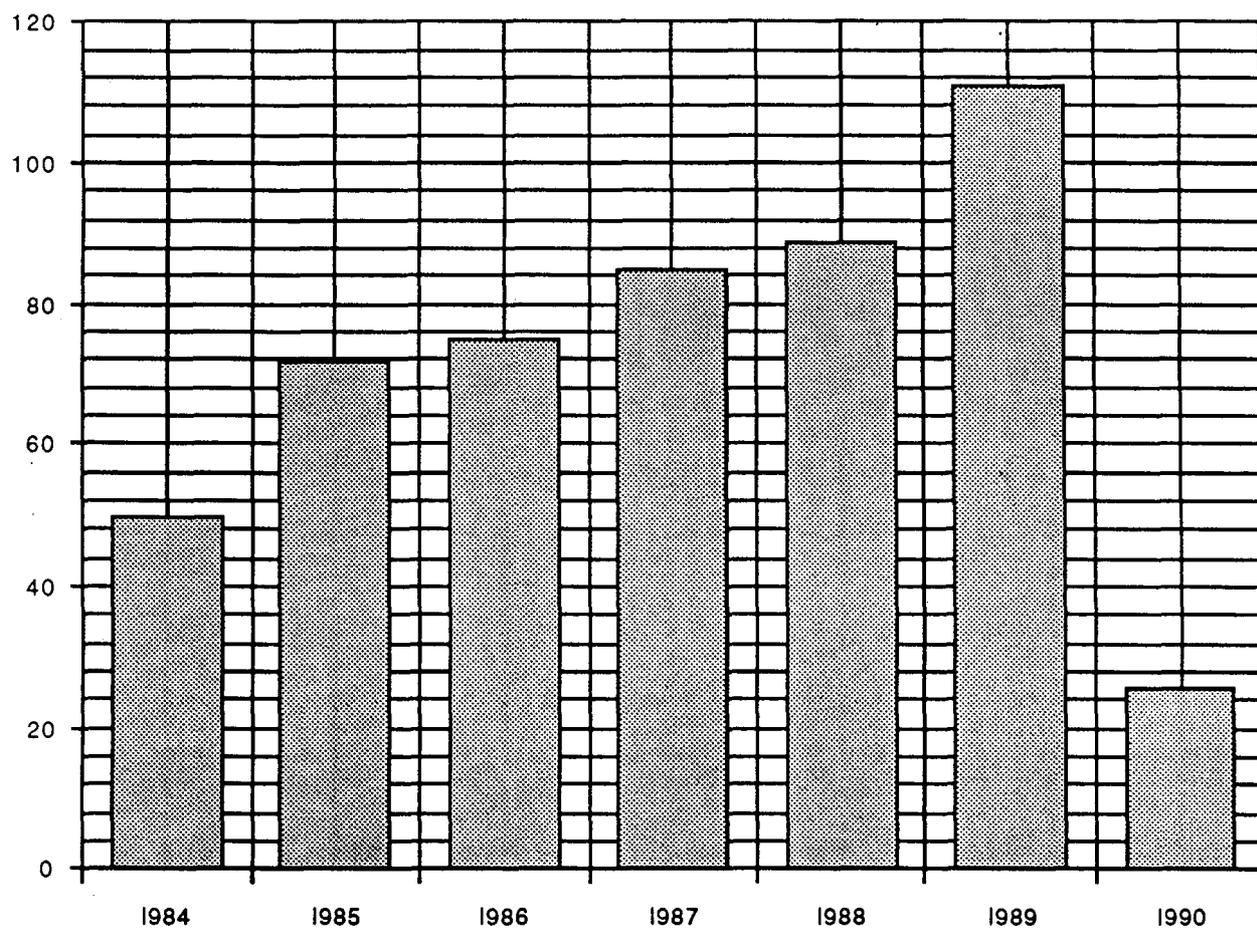
#### **3.2 Age des patientes.**

La figure 4 montre la distribution de l'âge par tranches d'âge de cinq ans des patientes ayant subi une amniocentèse pour des raisons génétiques entre 1984 et 1990. La patiente la plus jeune était âgée de 18 ans alors que la plus âgée avait 45 ans, l'âge moyen étant de 34,02 ans (écart-type: 5,29 ans). L'âge de la majorité des patientes se situait entre 35 et 40 ans.

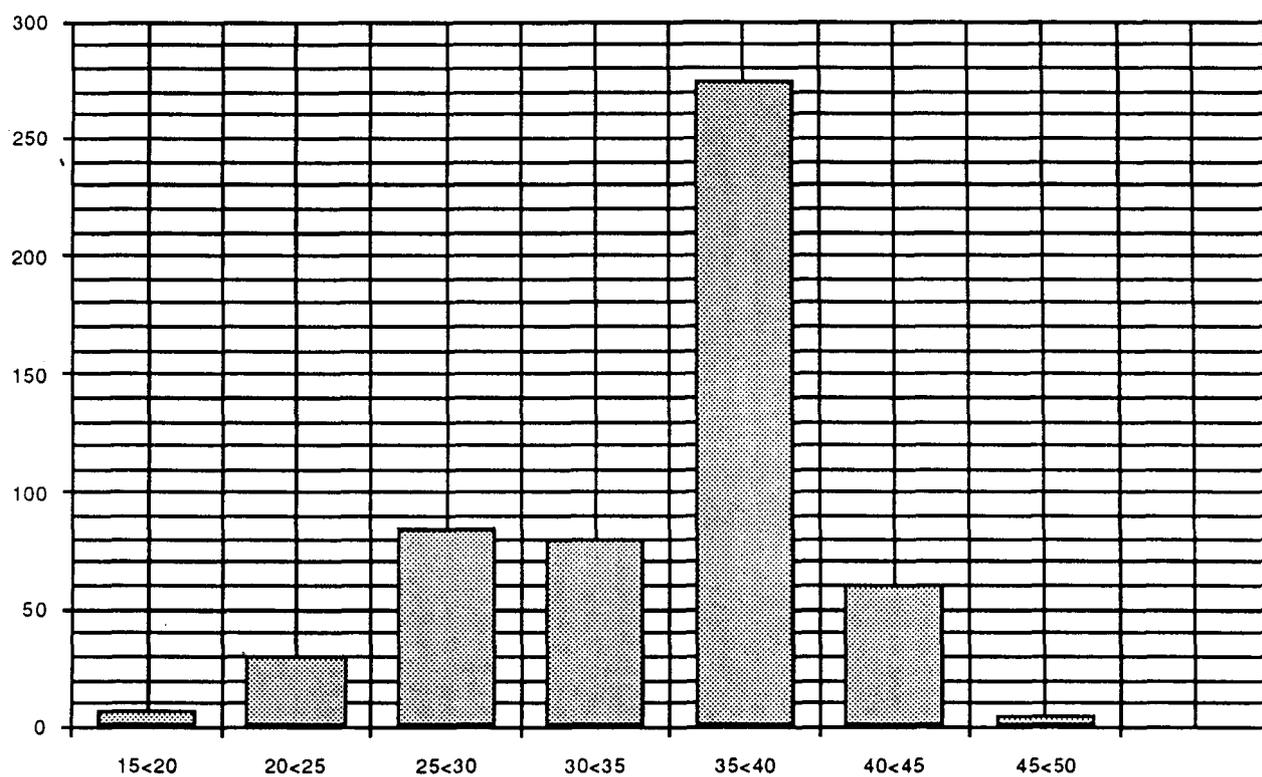
**Tableau I :**  
**Distribution du nombre d'amniocentèses pour raison génétique**  
**par année**

année	nombre d'amniocentèses
1984	50
1985	72
1986	75
1987	85
1988	89
1989	111
1990	26

Figure 3 : Histogramme du nombre d'amniocentèses par année



**Figure 4 :**  
**Distribution des âges des patientes par**  
**groupe d'âge de 5 ans**



### **3.3 Provenance géographique des patientes.**

La figure 5 montre la distribution géographique des patientes ayant eu une amniocentèse pour des raisons génétiques, entre 1984 et 1990. Une patiente résidait à La Tuque et une autre à Mont Apica. Dix-huit patientes habitaient la Côte Nord, treize à Chibougameau et quatre cent soixante-quinze le Saguenay Lac St-Jean.

La figure 6 montre la distribution géographique par municipalité des 475 amniocentèses réalisées chez les femmes habitant le Saguenay Lac St-Jean. Un plus grand nombre d'amniocentèses ont été réalisées chez des patientes du Saguenay comparativement au Lac St-Jean. En fait, 339 amniocentèses sur les 475 (71.4%) réalisées sur des femmes du Saguenay Lac St-Jean l'ont été chez des parturientes habitant le Saguenay. Des variations importantes ont été observées entre les municipalités. Par exemple, bien que les populations de Chicoutimi et de Jonquière aient la même taille, le nombre de femmes ayant eu une amniocentèse résidant à Chicoutimi (identifiée par la lettre C) était de 151, alors qu'il n'était que de 98 à Jonquière (identifié par la lettre J). De même, alors que la population d'Alma (identifié par la lettre A) est légèrement plus importante que celle de La Baie (identifié par la lettre B), seulement 21 patientes habitaient Alma alors que 52 venaient de La Baie.

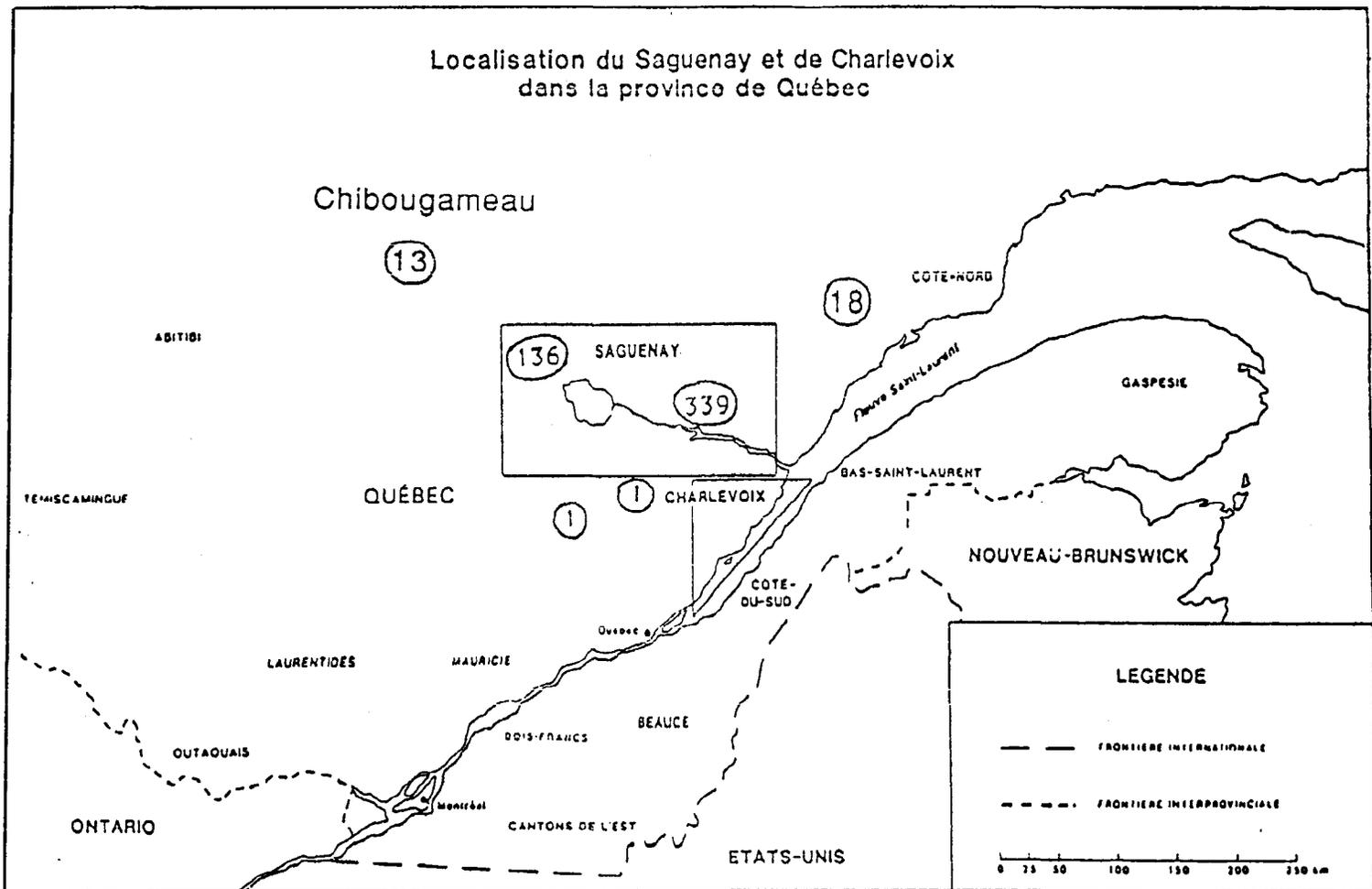
### **3.4 Motifs de consultation.**

Plusieurs raisons ont motivé une consultation à la clinique d'amniocentèse et ultérieurement une amniocentèse. Lors d'une première compilation, 41 motifs ont été mis en évidence:

- 1) Age maternel avancé
- 2) Mucopolidose
- 3) Tyrosinémie
- 4) Syndrome de Turner
- 5) Anencéphalie
- 6) Age maternel avancé et mucopolidose
- 7) Macrosomie et hydramnios

- 8) Myéломéningocèle
- 9) Hydramnios
- 10) Spina-bifida
- 11) Trisomie 21
- 12) Hydrocéphalie
- 13) Hydrocéphalie et myéломéningocèle
- 14) Elargissement dorso-lombaire à l'échographie
- 15) Mort foetale et hydramnios
- 16) Trisomie 21 et hydramnios
- 17) Masse kystique à l'échographie
- 18) Mort foetale
- 19) Avortement spontané
- 20) Microcéphalie et hydramnios
- 21) Anacéphalie et spina-bifida
- 22) Age maternel avancé et syndrome de Turner
- 23) Anomalie du tube neural
- 24) Evaluation chromosomique
- 25) Microcéphalie
- 26) Monosomie 3p26
- 27) Trisomie 16
- 28) Atrésie oesophagienne
- 29) Fibrose kystique
- 30) Jumeaux dont 1 anacardiaque
- 31) Mosaïque chromosomique chez les parents
- 32) Hygroma
- 33) Triploidie
- 34) Malformation à l'échographie
- 35) Consanguinité
- 36) Age maternel avancé et myéломéningocèle
- 37) Polyneuropathie sensori motrice
- 38) Réassurance
- 39) Age maternel avancé et anémie
- 40) Prise de tégrétol
- 41) Microcéphalie

Figure 5 : Distribution géographique des patientes examinées





Ces 41 motifs de consultation ont ensuite été regroupés en 12 catégories différentes (Tableau 2). La catégorie la plus fréquente était l'âge maternel avancé (62%), suivie des anomalies du tube neural (13,6%) et des évaluations chromosomiques (9,4%). Les maladies héréditaires étaient un motif de consultation dans 9% des amniocentèses.

### **3.5 Résultats d'amniocentèse.**

Parmi les 508 amniocentèses réalisées entre 1984 et 1990, 492 résultats normaux ont été obtenus. Une amniocentèse a été impossible à réaliser et la culture des cellules amniotiques d'une autre amniocentèse a échoué. Des résultats anormaux ont été identifiés dans 14 cas (Tableau 2).

Le tableau 3 donne le nombre de résultats anormaux par motifs de consultation. Parmi ces résultats anormaux, cinq sont des découvertes fortuites, puisque le résultat ne correspond pas au motif de consultation. Notamment, une trisomie 13 a été trouvée chez le fœtus d'une patiente qui consultait pour un risque élevé de tyrosinémie. De même, une translocation 6;12 a été trouvée chez une patiente qui consultait pour âge maternel avancé. Une translocation 4;22 a été identifiée chez le fœtus d'une patiente porteuse d'une mosaïque 45,XO/ 46,XX/ 47,XXX et une t (4;14) (q22;q23) chez une patiente qui consultait pour un risque de trisomie 21. Finalement, une délétion du bras court du chromosome 5 (5p-) a été observée dans le caryotype d'un fœtus décédé.

Parmi les sept amniocentèses réalisées pour mort foetale, une amniocentèse a été impossible à réaliser et une culture a échoué; une délétion du bras court du chromosome 5 chez le fœtus ainsi que 4 caryotypes normaux ont été rapportés.

**Tableau 2:**  
**Distribution du nombre d'amniocentèses par catégorie de**  
**consultation**

Catégories de consultation	Nb. d'amnio- centèses	Nb. de résultats anormaux
1) Age maternel avancé	315 (62%)	4 (1,3%)
2) Anomalie du tube neural	69 (13,6%)	2 (2,9%)
3) Evaluation chromosomique	48 (9,4%)	2 (4,0%)
4) Maladies héréditaires	46 (9%)	2 (4,3%)
5) Anomalies détectées à l'échographie	9 (1,8%)	4 (44,4%)
6) Mort foetale inexplicquée	6 (1,2%)	0
7) Hydramnios	5 (1%)	0
8) Consanguinité	4 (0,9%)	0
9) Avortements habituels	2 (0,4%)	0
10) Grossesse antérieure, bébé avec malformation	2 (0,4%)	0
11) Réassurance	1 (0,2%)	0
12) Prise de médicaments	1 (0,2%)	0
<b>TOTAL</b>	<b>508 (100%)</b>	<b>14</b>

**Tableau 3:**  
**Résultats anormaux trouvés à l'analyse du liquide amniotique**  
**en fonction du motif de consultation et issue des grossesses**  
**considérées.**

Motif de consultation	Résultat	Issue de la grossesse
1) <b>Age maternel avancé</b>	t (6;12) équilibrée Trisomie 21 Trisomie 21 Trisomie 21	Grossesse continuée Interruption Interruption Interruption
2) <b>Anomalie chromosomique</b> 45,XO /46,XX /47,XXX  Trisomie 21	t 4;22 équilibrée  t (4;14) (q22;q23) équilibrée	Grossesse continuée avec échographies sériées Grossesse continuée
3) <b>Maladies héréditaires</b> Tyrosinémie Tyrosinémie	Tyrosinémie Trisomie 13	Interruption Interruption
4) <b>Anomalie tube neural</b> Hydrocéphalie  Méningocèle	Caryotype normal Alphafoetoprotéine élevée Syndrome de Turner	Interruption  Interruption
5) <b>Anomalie à l'échographie</b> Anomalie membres inférieurs  Masse kystique à l'échographie Masse à l'échographie Mort foetale	Alphafoetoprotéine élevée Syndrome de Turner Syndrome de Turner Délétion bras court du chromosome 5	Interruption  Interruption Interruption Expulsion foetale

### 3.6 Issue de la grossesse.

Le tableau 4 montre l'évolution de la grossesse en fonction du résultat de l'amniocentèse.

Les deux expulsions observées dans les cas "pas de résultat" étaient des morts foetales. Parmi les 14 résultats anormaux, un couple a décidé de poursuivre la grossesse en se soumettant à des échographies sériees; il s'agit du foetus porteur de la translocation équilibrée t (4;22). La grossesse a été poursuivie dans le cas de la t (6;12) et dans celui de la t (4;14) (q22;q23), ces deux translocations étant équilibrées. Le foetus décédé porteur d'une délétion au bras court du chromosome 5 a été expulsé spontanément.

Une interruption de grossesse a été effectuée dans les dix autres cas de résultats anormaux. Parmi les 492 résultats normaux, la grossesse a été poursuivie dans 486 cas. Une expulsion foetale a été observée dans 6 cas. Il s'agit notamment de 2 morts foetales diagnostiquées à l'échographie, avec des caryotypes normaux et de jumeaux dont un avait un caryotype normal et l'autre était anacardiaque.

**Tableau 4**

**Evolution de la grossesse en fonction  
du résultat de l'amniocentèse**

<b>Résultats</b>	<b>Décision</b>
Normaux 492	Grossesse continuée 486 Expulsions foetales 6
Anormaux 14	Interruptions 10 Expulsion 1 Grossesse continuée 3
Pas de résultat 2	Expulsion 2
<b>TOTAL 508</b>	<b>508</b>

## CHAPITRE 4

### DISCUSSION

#### 4.1 Fréquence des amniocentèses.

Les données recueillies à la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi ont donc montré que, depuis son ouverture en 1984, le nombre d'amniocentèses n'a cessé d'augmenter. Les dernières compilations de données se terminaient à la fin du mois de février 1990 et, d'après la figure 1, on pouvait anticiper qu'environ 125 amniocentèses seraient pratiquées durant l'année 1990, si on avait affaire à une augmentation linéaire. Une vérification auprès des registres de la clinique d'amniocentèse a permis de constater que 151 amniocentèses y sont inscrites entre le premier janvier 1990 et le 31 décembre 1990.

Hunter et ses collaborateurs, en 1987, ont constaté une augmentation de la clientèle. Ils ont remarqué que l'amniocentèse génétique avait pris place au moment où le nombre de femmes enceintes à 35 ans et au-delà était en chute libre. Cette courbe a pris une tangente à la hausse vers 1976-1977, c'est-à-dire à une période où l'information mentionnait la grande fiabilité du test et la centralisation du programme. Ils ont constaté qu'un grand nombre de femmes âgées de 35 ans et plus eurent des enfants à partir de cette date.

A la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi, l'augmentation de la fréquence des amniocentèses est due à plusieurs facteurs. L'âge maternel est vraisemblablement le facteur qui a contribué le plus à cette augmentation. Le niveau élevé de consultations en génétique et d'information donnée aux

patientes, ainsi que l'arrivée d'une conseillère en génétique a contribué à augmenter la satisfaction chez les patientes. Les journées médicales Alcan où obstétriciens, gynécologues se rencontrent et où se diffusent l'information concernant la pertinence de diriger les patientes à risque prédisposent à une meilleure connaissance de la nécessité de référer. La disponibilité des généticiens du Centre Hospitalier de l'Université Laval à l'occasion de consultations téléphoniques, leur empressement à communiquer les résultats surtout dans les dossiers litigieux, permettent de répondre dans un court délai à la patiente, de calmer l'anxiété ou encore de prendre une décision rapidement. Le raffinement de la technique, à savoir le maintien de l'échographie durant la procédure d'amniocentèse, a contribué à la rendre plus sécuritaire. La dextérité des gynécologues qui exécutent l'amniocentèse s'est toujours améliorée, car la technique est pratiquée par un nombre restreint de gynécologues. L'ajout de procédures nouvelles telles que les cordocentèses qui donnent un caryotype en 72 heures et les exsanguino-transfusions in utéro évitent aux patientes de consulter à l'extérieur. Les interruptions de grossesse, qui se pratiquent maintenant à l'Hôpital de Chicoutimi, encouragent les habitants de la région à consulter dans leur hôpital régional plutôt que de se diriger dans les grands centres comme Montréal et Québec. Tous ces facteurs ont fait la publicité de la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi. Il est important de souligner que, parmi ces facteurs, le plus important est vraisemblablement une meilleure information au niveau du public et des médecins, donc une prise de conscience plus grande. L'augmentation du nombre d'amniocentèses pour âge maternel avancé en est un exemple.

#### **4.2 L'âge des patientes.**

L'âge moyen des patientes ayant eu une amniocentèse à l'Hôpital de Chicoutimi entre les années 1984 et 1990 était de 34 ans.

Hunter et al. (1987), dans une étude portant sur 3259 patientes de l'Ontario, ont constaté que la moyenne d'âge était de 34,1 ans en 1979. Entre 1979 et 1982, elle était de 35,8 ans et en 1983, de 35,9 ans. Cette étude est d'ailleurs la seule parmi celles qui ont servi de comparaison qui a étudié l'évolution de l'âge moyen des patientes. L'écart de 2 ans de l'âge moyen observé entre l'étude

ontarienne et l'étude de Chicoutimi provient du fait que le pourcentage des patientes à avoir subi une amniocentèse pour motif d'âge maternel avancé était de 81% dans l'étude de l'Ontario et de 62% dans l'étude de Chicoutimi. Il est intéressant de noter que l'âge moyen des patientes à avoir consulté pour motif d'âge maternel avancé, était de 37,3 ans pour les patientes qui provenaient des villes du Saguenay Lac St-Jean et de 37,7 ans pour les patientes qui venaient des villages.

#### **4.3 Provenance géographique.**

Etant donné que la population du Saguenay représente les 2/3 de la population de l'ensemble de la région du Saguenay Lac St-Jean, on se serait attendu à ce que 2/3 des patientes ayant eu une amniocentèse proviennent du Saguenay et 1/3 du Lac St-Jean. Or, 339 amniocentèses sur les 475 réalisées sur des femmes du Saguenay Lac St-Jean proviennent du Saguenay.

Une explication possible réside dans le fait que l'Hôpital d'Alma pratique elle aussi des amniocentèses. Cependant, après vérification auprès de ce centre hospitalier et d'un généticien du CHUL, le nombre d'amniocentèses pratiquées y est très restreint. Cela aurait pu expliquer que les couples des environs d'Alma préfèrent consulter à cet endroit vu la proximité de l'établissement. Il est possible aussi que le nombre de gynécologues dans une région donnée influence le nombre de patientes référées pour une consultation génétique prénatale. Ainsi Chicoutimi, qui compte le plus grand nombre de gynécologues, compte aussi le plus grand nombre de patientes ayant consulté et ayant eu une amniocentèse. C'est aussi ce qui pourrait expliquer pourquoi Jonquière compte plus de patientes que La Baie, puisqu'il existe une clinique de gynécologie à Jonquière et pas à La Baie. Etant donné que la clinique d'amniocentèse se trouve à Chicoutimi, ce centre va attirer plus de patientes des environs soit Jonquière, La Baie et Chicoutimi. Il est vraisemblable que l'information, qui est transmise à la population et aux médecins, est plus efficace au Saguenay qu'au Lac St-Jean à cause de la proximité de l'hôpital mais aussi parce que le Saguenay s'est fortement industrialisé et urbanisé. On peut se demander si le fait d'habiter une communauté urbaine incite à la consultation prénatale; il n'y a pas de réponse à cette interrogation, car il est impossible de faire le lien entre le

nombre de femmes qui sont devenues enceintes à l'âge de 35 ans et plus et le nombre de femmes qui ont eu une amniocentèse après 35 ans. Cependant nous sommes à même de mentionner que le nombre de femmes, ayant consulté pour raison d'âge maternel avancé provenant des villes est de 249 soit 83% et que le nombre de femmes provenant de villages qui ont consulté pour la même raison est de 51, soit 17%, alors que la population urbaine représente 66% de la population totale.

#### **4.4 Motifs de consultation.**

L'étude réalisée à partir des dossiers de la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi a donc montré que l'âge maternel avancé était le motif le plus fréquent de consultation suivi des motifs ayant rapport avec les anomalies du tube neural, des anomalies chromosomiques et des maladies héréditaires. La comparaison de ces résultats avec ceux rapportés dans la littérature est difficile parce qu'un grand nombre de publications ne font pas allusion de façon extensive aux motifs de consultation (Stene et al 1984; Leschot et al 1985; Tabor et al 1986; Fergusson-Smith et Yates 1984; Tabor et Philip 1987; Platt et al 1986; Eydoux et al 1989; Wolstenholme et al 1988; Jakobs et al 1990). Par contre, dans 14 articles, il m'a été possible de regrouper ces motifs selon l'une des 4 catégories mentionnées ci-dessus; les motifs qui n'entraient pas dans l'une de ces catégories ont été regroupés dans la catégorie "autre". La comparaison de ces 14 études et de celle de Chicoutimi est montrée dans le tableau 5.

L'âge maternel avancé représente le premier motif de consultation dans toutes les études; sa fréquence varie de 44,3% à 84,5%. Il faut remarquer que, dans toutes les études considérées, la limite inférieure d'âge était de 35 ans. Dans la majorité des études, les anomalies chromosomiques représentent le deuxième motif de consultation, avec des fréquences variant de 3% à 35,6%. L'étude de Hunter et al (1987) ainsi que celle de Davidson et al (1987) et de Schmid (1990) font exception à la règle en ce sens que les anomalies du tube neural sont un motif plus fréquemment rencontrées que les anomalies chromosomiques. C'est le cas aussi dans l'étude de Chicoutimi. C'est dans l'étude de Davidson et al (1987), qui comportait 2049 patientes, que l'on retrouve

**Tableau 5 : Comparaison des motifs de consultation**

Référence	N. patientes	Age maternel avancé	Anomalie chromos.	Anomalie tube neural	Maladie héréditaire	Autres
Crandall et al 1980	2500	1887 75.6%	257 10.2%	128 5.1%	36 1.5%	192 7.6%
Simpsons et al 1976	1020	466 45.6%	363 35.6%	90 8.8%	68 6.8%	33 3.2%
Dacus et al 1985	2025	1303 64.3%	220 11.2%	174 8.6%	54 2.5%	274 13.4%
Hanson et al 1985	2136	1651 77.3%	128 6%	123 5.8%	23 1%	211 9.9%
Hsu et al 1978	1000	645 64.5%	217 21.7%	40 4%	37 3.7%	61 6.1%
Henry et al 1978	993	577 58.1%	239 24.1%	59 5.9%	63 6.3%	55 5.6%
Golbus et al 1979	3000	2404 80.1%	271 9.1%	124 4.2%	146 4.8%	55 1.8%
Bartsh et al 1976	1000	596 59.6%	118 11.8%	49 4.9%	21 2.1%	216 21.6%
Hunter et al 1987	3259	2654 81.4%	146 4.6%	242 7.4%	34 1%	183 5.6%
Stripparo 1990	505	427 84.5%	47 9.3%	11 2.1%		20 3.9%
Davidson et al 1987	2049	907 44.3%	228 11.2%	734 35.8%	37 1.8%	143 6.9%
Daniel et al 1982	3000	2274 75.8%	352 11.7%		117 3.9%	257 8.6%
Milunski et Atkins 1977	1000	540 54%	203 20.3%	55 5.5%	63 6.3%	139 13.9%
Schmid 1990	53177	32067 60.3%	1556 3%	10074 18.9%	432 0.8%	16769 20%
Hamel 1991	508	315 62%	48 9.4%	69 13.6%	46 9%	30 5.9%

la plus haute fréquence d'amniocentèse pour anomalie du tube neural, soit 35,8%.

L'importance que semblent prendre les anomalies du tube neural comme motif d'amniocentèse dans les études plus récentes pourrait être liée au développement de l'échographie obstétricale, d'autant plus que la fiabilité des alphafoetoprotéines a été contestée (Simpsons et al 1976, Dacus et al 1985).

L'étude de Chicoutimi est celle qui montre la fréquence la plus élevée de maladies héréditaires comme cause d'amniocentèse. Elle est de 9% alors que, dans les autres études, elle varie de 0,8% à 6,8%. La majorité de ces études montre une fréquence proche de 3,2%. Cette fréquence plus élevée au Saguenay Lac St-Jean est sans aucun doute attribuable à la fréquence élevée des maladies héréditaires au Saguenay Lac St-Jean, entre autres la dystrophie myotonique de Steinert, l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, la tyrosinémie, la fibrose kystique, etc. (De Braekeleer, 1991).

Parmi les 46 amniocentèses réalisées pour maladies héréditaires, on constate que le plus grand nombre d'amniocentèses a été fait pour cause de tyrosinémie (34 cas) suivi de la mucopolidose (5 cas). On aurait pu s'attendre à ce que les maladies héréditaires occupent un rang plus élevé parmi les motifs d'amniocentèse étant donnée la fréquence élevée des maladies héréditaires au Saguenay Lac St-Jean. Les raisons pour lesquelles ce n'est pas le cas sont de plusieurs ordres. D'une part, pendant la période couverte par mon étude, très peu de tests prénataux fiables et réalisables à partir de liquide amniotique étaient disponibles. En effet, on peut considérer que seules la tyrosinémie et la mucopolidose pouvaient être diagnostiquées. D'autre part, un certain nombre de personnes apparentées à des patients atteints de maladies héréditaires, de même que des couples ayant eu de tels enfants préfèrent lorsqu'ils n'ont pas recours à la contraception ou à la stérilisation, recourir à l'insémination artificielle par donneur. Notons que durant la période couverte par cette étude aucune amniocentèse n'a été effectuée pour hémophilie ou dystrophie de Duchenne.

La catégorie "autre" étant un fourre-tout de motifs d'amniocentèse, il est très difficile de tirer quelque conclusion que ce soit.

#### 4.5 Résultats.

Si la comparaison de l'étude de Chicoutimi avec d'autres études publiées était réalisable pour ce qui est des motifs d'amniocentèse, il faut tout de suite remarquer que la grande majorité des études ne discutaient pas des résultats obtenus. En effet, dans les 14 études qui ont été utilisées pour fin de comparaison des motifs d'amniocentèse, 6 seulement présentaient des résultats globaux (Simpsons et al 1976; Henry et al 1978; Hsu et al 1978; Golbus et al 1979; Daniel et al 1982; Schmid 1990). Les autres auteurs s'attardaient plus spécifiquement aux anomalies chromosomiques trouvées dans les cellules amniotiques de patientes ayant consulté pour âge maternel avancé (Crandall et al 1980; Bartsch et al 1976; Dacus et al 1985).

La comparaison de la fréquence des résultats anormaux en fonction des motifs d'amniocentèse entre l'étude de Chicoutimi et celle des autres auteurs est présentée au tableau 6. La fréquence des résultats anormaux trouvés dans les anomalies chromosomiques sont semblables dans les 7 études, alors que celle des résultats anormaux pour âge maternel avancé est plus petite dans l'étude de Chicoutimi (1,3%) que dans celle de Golbus et al (1979) (3,5%), Daniel et al (1982) (2,2%), Schmid (1990) (1,9%), Simpsons et al (1976) (3,8%), Henry et al (1978) (1,9%), Hsu et al (1978) (4,6%). Cette différence pourrait être le résultat de population de taille différente dans les différentes études ou finalement de population à risque différent.

La différence la plus importante entre les sept études a été observée dans la fréquence des résultats anormaux pour cause de maladies héréditaires. En effet, Simpsons et al (1976) rapportent une fréquence de 45,5%, Daniel et al (1982) 42,7%, Golbus et al (1979) 30%, Schmid (1990) 26%, Hsu et al (1978) 22,5%, Henry et al (1978) 17,4%, alors qu'à Chicoutimi cette fréquence est de 4,3%. Les explications possibles tiennent au fait que toutes les amniocentèses réalisées à Chicoutimi ont été faites pour cause de maladies autosomales récessives. De plus, elles ont été réalisées non seulement chez des patientes qui avaient eu un enfant atteint mais surtout chez des proches de personnes qui en avaient eu un, ce qui diminue fortement le risque d'observer un foetus atteint de la maladie héréditaire en question. De fait, parmi les 34 amniocentèses réalisées pour cause de tyrosinémie, 10 grossesses avaient un risque de 25%

**Tableau 6 : Comparaison des différents résultats par rapport aux motifs**

<b>Références</b>	<b>Nombre d'amnio.</b>	<b>Age maternel avancé</b>	<b>Anomalie chromos.</b>	<b>Maladie héréditaire</b>	<b>Anomalie tube neural</b>	<b>Autres</b>
Simpsons et al 1976	1020	18 3.8%	13 3.6%	31 45.5%	6 6.6%	0 0%
Henry et al 1978	993	11 1.9%	5 2.09%	11 17.4%	2 3.4%	1 1.8%
Hsu et al 1978	1000	30 4.6%	10 4.6%	9 22.5%	0 0%	1 1.6%
Golbus et al 1979	3000	83 3.5%	11 4%	44 30%	3 2.4%	5 9%
Daniel et al 1982	3000	51 2.2%	9 2.52%	50 42.7%		0 0%
Schmid 1990	53177	632 1.9%	41 2.6%	116 26%	97 0.9%	309 3.4%
Hamel 1991	508	4 1.3%	2 4%	2 4.3%	2 2.9%	4 13.3%

de porter un fœtus atteint alors que pour les autres 24 grossesses, ce risque était inférieur à 2%. Par contre, dans les autres études, (Simpsons et al (1976); Daniel et al (1982); Golbus et al (1979); Hsu et al (1978); Henry et al (1978); Schmid (1990)), les maladies héréditaires ayant fait l'objet d'une demande d'amniocentèse, comprenaient des maladies héréditaires autosomales récessives, mais également des maladies autosomales dominantes et d'autres liées au chromosome X.

L'étude de Chicoutimi a également mis en évidence une proportion plus importante de résultats anormaux dans les motifs "autres" que les 4 grandes catégories mentionnées plus haut. C'est dans cette catégorie "autre" qu'ont été insérées les anomalies détectées à l'échographie, qui se sont avérées positives dans 44% des cas.

Il faut remarquer que 35,7% des résultats anormaux détectés dans l'étude de l'Hôpital de Chicoutimi et 0,68% dans l'étude de Simpsons et al (1976) ne correspondaient pas aux motifs pour lesquels l'amniocentèse a été réalisée. Malheureusement, les découvertes fortuites ne font pas l'objet d'une discussion dans les autres études publiées (Young et al 1975; Crandall et al 1980; Stene et al 1984; Henry et al 1978; Hsu et al 1978; Hanson et al 1985; Dacus et al 1985; Leshot et al 1985; Bartsch et al 1976; Tabor et al 1986; Tabor et Philip 1987; Davidson et al 1987; Eydoux et al 1989; Wolstenholme et al 1988).

#### **4.6 Problèmes reliés à l'amniocentèse.**

Dans la plupart des études, les auteurs ont principalement insisté sur les motifs de consultation, peu ou pas du tout sur les résultats en fonction de ces motifs de consultation. Cependant tous les auteurs s'attardent à discuter des problèmes reliés à l'amniocentèse, leur fréquence, leur origine et les solutions à apporter. Le pourcentage d'erreur, qui inclut les avortements spontanés, varie entre 1,3 et 1,9%. Certains de ces problèmes sont minimes mais d'autres ont des conséquences plus graves. Ils vont de l'inconfort à la perte de la grossesse.

#### 4.6.1 Problèmes minimes.

Pour la mère, cela se manifeste par de légères contractions abdominales ou par des pertes de sang ou de liquide amniotique. Pour le bébé, on retrouve de légères égratignures sur la peau (Henry et al 1978).

#### 4.6.2 Problèmes plus sérieux.

Il peut s'agir de diagnostic erroné, d'avortement spontané, de liquide amniotique teinté qui entraîne une mauvaise interprétation des analyses, d'erreur de communication des résultats, de cultures cellulaires qui échouent, du manque de fiabilité des alphafoetoprotéines, ainsi que d'erreur sur le sexe (Simpsons et al 1976). A plus long terme, des cas de détresse respiratoire à la naissance, de gangrène chez un nourrisson, le décès d'une mère 7 jours après la délivrance qui avait eu lieu à 30 semaines de gestation avec iso-immunisation positive, ont été rapportés (Simpsons et al 1976; Crandall et al 1980; Hunter et al 1987; Golbus et al 1979; Tabor et al 1986).

#### 4.6.3 Solutions.

Les solutions susceptibles de minimiser les problèmes liés à l'amniocentèse sont: une asepsie rigoureuse, l'utilisation d'une aiguille de calibre 20 pour éviter des ruptures de membranes et la réalisation de l'amniocentèse dans les semaines de gestation appropriées (Simpsons et al 1976). On rapporte dans les études faites avant l'avènement de l'échographie des risques plus élevés de perte de grossesse dans les amniocentèses pratiquées avant 16 semaines (Simpsons et al 1976). Depuis que l'amniocentèse se pratique sous vision directe par échographie, les risques ne semblent pas plus élevés et les résultats sont plus rapides si l'amniocentèse est faite vers la 14<sup>e</sup> semaine. Lorsque le motif d'amniocentèse concerne des anomalies du tube neural, il s'impose d'attendre la seizième semaine pour éviter des erreurs d'interprétation (American Society of Human Genetics 1987).

L'information donnée aux patientes demeure outre un devoir éthique une prévention contre l'augmentation du risque d'avortement spontané. Leschot et al, dans une étude faite en 1985 sur 3000 cas, ramène le risque de perdre la grossesse à 0,5% si la procédure est exécutée sous échographie et par des gynécologues habitués. Davidson et al (1987) abondent dans le même sens.

Les multiples avantages de l'échographie lors de la procédure font l'objet de plusieurs articles (Hsu et al 1978; Tabor et al 1976; Bartsch et al 1976; Hanson et al 1985; Dacus et al 1985). L'échographie ne se limite pas à déterminer l'âge de la grossesse, elle est un outil précieux au niveau du diagnostic prénatal car elle permet de diagnostiquer plusieurs anomalies. Dans toutes les études faites sur le diagnostic prénatal, il ressort une ligne de pensée commune: l'amniocentèse faite sous échographie limite souvent à une seule fois l'insertion de l'aiguille intra-amniotique (Tabor et al 1986; Leschot et al 1985). On sait que de multiples insertions favorisent la coloration du liquide amniotique par transport de sang; quelquefois des cellules maternelles peuvent contaminer le prélèvement et fausser le résultat. Il est aussi reconnu de façon unanime que de multiples insertions favorisent les avortements post amniocentèse.

Platt et al (1986) démontrent l'importance des ultra-sons pour détecter les malformations foetales qui sont souvent associés à des malformations chromosomiques. En effet, sur 20 anomalies détectées à l'échographie, 7 avaient des anomalies chromosomiques: une trisomie 18 et une trisomie 21 ont été retrouvées chez des foetus porteurs d'omphalocèle; une hernie diaphragmatique se révéla être une trisomie 18; deux hydrocéphalies étaient dues dans un cas à une trisomie 13 et dans l'autre à une trisomie 18; deux hygromas kystiques étaient des syndromes de Turner (45,X0).

A Chicoutimi, les amniocentèses se font sous vision directe d'échographie. Parmi les 508 amniocentèses pratiquées entre 1984 et 1990, au moins une patiente aurait perdu la grossesse dans les jours qui ont suivi l'amniocentèse, mais rien ne confirmait au dossier que cela puisse être attribuable à la technique.

Par contre, un cas de fissure de la membrane a été rapporté chez une patiente. En fait, cette dernière a dû être hospitalisée pendant une partie de sa grossesse car elle perdait du liquide amniotique par le vagin. La grossesse s'est

poursuivie mais le bébé est né prématurément, en bonne santé. Les résultats de l'amniocentèse étaient tout à fait normaux.

Si on tient compte des risques de perdre la grossesse post-amniocentèse, évalués à 1 chance sur 200, on suppose que même si aucune information ne figure dans les dossiers de la clinique d'amniocentèse, il peut y avoir eu des avortements spontanés suite à la procédure; en effet, la patiente et/ou le médecin traitant peuvent avoir omis de le signaler à la clinique d'amniocentèse.

#### **4.7 Issue de la grossesse.**

Les 10 grossesses qui ont été interrompues à Chicoutimi comportaient des résultats anormaux, soit: 7 anomalies chromosomiques, 1 anomalie héréditaire et 2 alphafoetoprotéines élevées.

La dénomination "expulsion foetale" ne signifie pas que toutes les grossesses ont été expulsées spontanément. Il est possible que cela soit vrai pour quelques grossesses, mais il est certain que pour d'autres patientes l'emploi de soluté avec médication pour contracter de même que des tiges laminaires ont dû être utilisés. Mais comme toutes les expulsions n'ont pas eu lieu à Chicoutimi et qu'on ignore si l'évacuation a été ou non aidée techniquement, on a utilisé le terme "expulsion foetale". L'expression "interruption volontaire" a été utilisée pour signifier que la médication Prostin a été injectée en intra-amniotique.

Seuls les couples dont l'amniocentèse réalisée chez la femme avait montré une translocation équilibrée ont décidé de poursuivre leur grossesse. Crandall et al (1980) note des grossesses poursuivies malgré que des foetus soient atteints de maladie chromosomique. Par contre, certaines patientes interrompent leur grossesse pour des raisons d'anxiété, sans que les causes ne soient décrites.

Certains auteurs signalent chez des patientes la difficulté à prendre la décision de poursuivre ou de conserver la grossesse, surtout avec des caryotypes 47 XYY ou 47 XXX, puisque ces génotypes donnent des phénotypes normaux ou encore dans le cas de caryotypes 47XXY (Hsu et al 1978).

Il est certain que le rôle des différents intervenants dans les cliniques d'amniocentèse est de renseigner les patientes sur les différentes pathologies, leur compatibilité avec la vie et d'offrir les différentes alternatives. Cependant, la décision revient au couple.

## CONCLUSION

On a une clinique jeune en pleine expansion. Il était donc intéressant et utile de se situer par rapport aux autres centres nord américains et européens qui touchent une clientèle plus importante et qui existent depuis plus longtemps. Cet exercice a permis de constater que les résultats obtenus à Chicoutimi sont très comparables à ceux obtenus ailleurs.

Quelle vision d'avenir peut on avoir pour cette clinique d'amniocentèse à Chicoutimi?

L'avenir laisse place à l'installation d'un comité permanent de génétique qui serait formé de la conseillère en génétique, de gynécologues, de psychologues et d'infirmières. La création de fiches qui obligerait un meilleur suivi des suites de l'amniocentèse et un questionnaire que la patiente devrait remplir après l'accouchement sont aussi envisagés. Cette évaluation consisterait à décrire si la patiente a vécu des malaises suite à l'amniocentèse et quels étaient ces malaises, si l'enfant est né prématurément ou à terme, si la mère ou l'enfant ont eu des difficultés à l'accouchement et en post-partum. A défaut de non réponse de la part de la patiente l'infirmière verrait à contacter la patiente pour recueillir ces informations.

Rappelons que la région du Saguenay Lac St-Jean est une région confrontée à un problème d'importance reliée à la fréquence des maladies héréditaires. Le développement de techniques sophistiquées en diagnostic prénatal génétique (marqueurs génétiques, recherche de mutations spécifiques) amènera sans aucun doute une augmentation de la demande d'amniocentèse pour motifs de maladies héréditaires non seulement chez les couples qui ont eu des enfants atteints mais aussi parmi les membres proches de ces couples. De plus la clinique d'amniocentèse de l'Hôpital de Chicoutimi verra

vraisemblablement sa clientèle augmenter parce que de plus en plus de couples retardent l'avènement du premier bébé et que dès lors un nombre de plus en plus grand de femmes sont enceintes après l'âge de 35 ans et sont donc susceptibles de recourir aux services de la clinique d'amniocentèse. On peut donc s'attendre à ce que la demande aille en s'accroissant. Dès lors les services vis à vis de la population iront en s'accroissant et la clinique d'amniocentèse sera amenée à s'agrandir en terme de locaux et de personnel dans les années à venir.

**BIBLIOGRAPHIE**

American Society of Human Genetics (1987) Policy statement for maternal serum alpha-foetoprotein Screening Programs and Quality control for laboratories Performing Maternal Serum and Amniotic Fluid Alpha-foetoprotein Assays. *Am. J. Hum. Genet.* 40:75-82.

Bartsch F. K., Lundberg J. and Wahlström J. (1976) One thousand consecutive midtrimester amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 55:305-308.

Crandall B.F., Lebherz T.B., Rubinstein R., Robertson R.D., Sample W.F., Sarti D. and Howard J. (1980) Chromosome findings in 2500 second trimester amniocenteses. *Am. J. Med. Genet.* 5:345-356

Daniel A., Stewart L., Saville T., Brookwell R., Paull H., Purvis-Smith S. and Lam-Po-Tang P.R.L.C. (1982) Prenatal diagnosis in 3,000 women for Chromosome, X-Linked, and Metabolic Disorders. *Am. J. Med. Genet.* 11:61-75.

Davidson E.V., McIntosh A.S. and Roberts D.F. (1987) Effects of Amniocentesis for Genetic purposes on the Pregnancy and its Outcome. *J. Biosoc. Sci.* 19:295-304.

De Braekeleer M. (1991) Hereditary Disorders in Saguenay Lac St-Jean (Québec, Canada). *Hum. Hered.* (sous presse)

Dacus J.V., Wilroy R.S., Summitt R.L., Garbaciak J.A., Abdella T.N., Spinnatto J.A., Luthardt F.W., Flinn G.S., and Lewis B.A. (1985) Genetic amniocentesis: A twelve years' experience. *Am. J. Med. Genet.* 20:443-452.

Eydoux P., Choiset A., Le Porrier N., Thépot F., Szpiro-Tapia S., Alliet J., Ramond S., Viel J.F., Gautier E., Morichon N. and Girard-Orgeolet S. (1989) Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 Cases of Intrauterine Abnormalities After Ultrasound Assessment. *Prenatal diagnosis* 9:255-269.

Fergusson-Smith M.A. and Yates J.R.W. (1984) Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52965 amniocenteses. *Prenatal diagnosis* 4:5-44.

Golbus M.S., Loughman W.D., Epstein C.J., Halbasch G., Stephens J.D. and Hall B.D. (1979) Prenatal Genetic Diagnosis in 3,000 amniocenteses. *N. Engl. J. Med.* 300:157-163.

Gauvreau D. et Bourque M. (1991) Les migrations interrégionales au Saguenay avant 1911. In: G. Bouchard, M. De Braekeller (Eds.). *Histoire d'un génome*. Sillery, Presses de l'Université du Québec, pp.187-211.

Hanson F.W., Tennant F.R., Zorn E.M. and Samuels S. (1985) Analysis of 2136 genetic amniocentesis: experience of a single physician. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152:436-43.

Henry G.P., Peakman D.C. and Robinson A. (1978) Prenatal genetic diagnosis: Nine years Experience. *Obstet. Gynecol. Survey* 33:569-577.

Hsu L.Y.F., Kaffe S., Yahr F., Serotkin A., Giordano F., Godmilow L., Kim H.J., David K., Kerényi T. and Hirschhorn K. (1978) Prenatal Cytogenetic Diagnosis: First 1,000 Successful Cases. *Am. J. Med. Genet.* 2:365-383.

Hunter A.G.W., Thompson D. and Speevak M. (1987) Midtrimester genetic amniocentesis in Eastern Ontario: a review from 1970 to 1985. *J. Med. Genet.* 24:335-343.

Jakobs C., Brink T. and Stellaard F. (1990) Prenatal diagnosis of inherited metabolic disorders by quantitation of characteristic metabolites in amniotic Fluid: facts and future. *Prenatal Diagnosis* 10:265-271.

Leschot N.L., Verjaal N.M. and Treffers P.E. (1985) Risks of midtrimester amniocentesis: assessment in 3000 pregnancies. *J. Obstet. Gynecol.* 92:804-807.

Milunsky A. and Atkins L. (1977) The frequency of chromosomal abnormalities diagnosed prenatally In: E.B. Hook and I.M. Porter (eds.) *Population cytogenetics*. New York: Academic Press pp. 11-25.

Platt L.D., DeVore G.R., Lopez E., Herbert W., Falk R. and Alfi O. (1986) Role of amniocentesis in ultrasound-detected fetal malformations. *Obstet. Gynecol.* 68:153-155.

Schmid W. (1990) The state of science and the practice of prenatal diagnosis. *Intern. J. of Bioethics* 1:227-234.

Simpson N.E., Dallaire L., Miller J.R., Siminovich L., Hamerton J.L., Miler J., McKeen C. (1976) Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada : Report of a collaborative study. *CMA Journal* 115:739-745

Steele M.W. et Breg W.R. (1966) Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1:383-385.

Stene J. and Stene E. (1984) Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration. *Prenatal diagnosis.* 4:81-95.

Stripparo L., Buscaglia M., Longatti L., Ghisoni L., Dambrioso F., Guerner S., Rosella F., Lithuania M., Cordone M., De Biasio P., Passamonti U., Gimelli G. and Cuoco C. (1990) Genetic amniocentesis: 505 Cases performed before the sixteenth week of gestation. *Prenatal diagnosis* 10:359-364.

Tabor A. and Philip J. (1987) Incidence of fetal chromosome abnormalities in 2264 low-risk women. *Prenatal diagnosis* 7:355-362.

Tabor A., Madsen M., Obel E.B., Philip J., Bang J. and Norgaard-Pederson B. (1986) Randomised controlled trial of 4606 low-risk women. *Lancet* 1:1287-1293.

Wolstenholme J., Crocker M. and Jonasson J. (1988) A study of chromosomal aberrations in amniotic fluid cell cultures. *Prenatal diagnosis* 8:339-353.

Young P.P., Madson M.R. and Jones O.W. (1975). Amniocentesis for antenatal diagnosis. *Am. J. Obstet Gynecol.* 125:495-501.