

Trisomie 16 en Mosaïque

Qu'est-ce que la Trisomie 16 en mosaïque ?

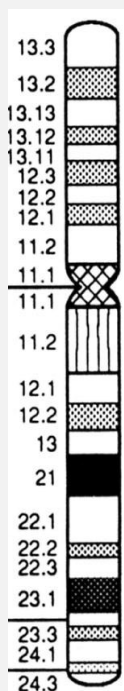
Les cellules de l'organisme comptent généralement 46 chromosomes répartis par paires. Ces chromosomes sont de tailles différentes et sont numérotés du plus grand au plus petit, du chromosome 1 au chromosome 22. Nous avons deux copies de chaque chromosome l'une héritée du père et l'autre héritée de la mère en plus des chromosomes sexuels (XX chez une fille et XY chez un garçon) qui forment la 23^{ème} paire. La trisomie 16 en mosaïque (TM16) correspond à la présence d'un 3^{ème} chromosome 16, **uniquement dans certaines cellules**. Ainsi parmi toutes les cellules du corps humain certaines possèdent 47 au lieu de 46 chromosomes. Ces cellules "anormales" sont réparties différemment selon les organes et tissus, ce qui peut faire **varier la gravité des symptômes**. Avec le temps, en particulier dans le sang, le nombre de cellules avec 47 chromosomes **tend à diminuer**.

Quelle est la fréquence de la MT16?

La trisomie 16 complète (T16) correspond à la présence d'un 3^{ème} chromosome 16, surnuméraire, **dans toutes les cellules**. Elle est considérée comme la plus fréquente de toutes les anomalies chromosomiques au moment de la conception (lorsqu'un bébé est conçu), et peut survenir dans 1 à 2 % des grossesses confirmées. Cependant, les bébés atteints de trisomie 16 complète ne survivent généralement pas au-delà de 11 à 12 semaines d'aménorrhées.

Bien que ce soit rare, certains bébés atteints de TM16 peuvent arriver au terme de la grossesse. Une étude de *Yong et al (2003)* sur les données de la littérature a recensé 162 cas d'enfant nés porteurs de TM16. Des études plus récentes comme celle de *Sparks et al (2017)* ont démontré que même si ces bébés peuvent avoir des complications à la naissance, la plupart ont par la suite un développement normal et une bonne qualité de vie globale.

Chromosome 16



Remarque

Ce livret se base sur les données de la littérature scientifiques publiées à ce jour sur les enfants porteurs de TM16. Ces informations sont à nuancer au regard des cas décrits qui sont ceux d'enfants dont les conséquences sur la naissance et leur développement ont été importantes. Ceux qui n'ont que peu ou pas de problèmes de santé ne seront que peu ou pas rapportés. Ainsi, le tableau que nous décrivons peut paraître plus négatif qu'il ne l'est en réalité. Les références des articles scientifiques sont citées par nom d'auteur et date de publication ou de Unique (U).

Comment la TM16 est diagnostiquée pendant la grossesse ?

La TM16 est généralement suspectée et dépistée au cours de la grossesse par des examens échographiques ou sanguins (dosage des marqueurs sériques maternels) qui renseignent sur le développement du bébé. En cas de signe d'appel à l'échographie ou d'une variation anormale de ces marqueurs, on recherchera une anomalie chromosomique au caryotype ou par puces à ADN à partir de cellules prélevées sur le placenta en développement par un prélèvement de villosités choriales (PVC), ou sur le liquide amniotique (LA) à partir d'une amniocentèse.

Le choix du type de prélèvement dépendra du terme de la grossesse. Le prélèvement de villosités choriales peut être réalisé à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) alors que l'amniocentèse sera réalisée après 15 SA.

Si ces tests révèlent la présence d'une TM16, des examens complémentaires seront réalisés pour évaluer si ces cellules appartiennent :

- Au placenta, auquel cas un retard de croissance du fœtus peut être observé suite au mauvais développement du placenta.
- À l'enfant, qui sera alors atteint de TM16, mais pour lequel on ne pourra pas évaluer la sévérité à ce stade.
- À l'enfant et au placenta, auquel les 2 situations se cumulent.

Ces examens qui confirment la TM16 ne peuvent malheureusement pas indiquer directement la sévérité de l'atteinte de l'enfant à naître.

Le suivi échographique permettra de suivre l'évolution du fœtus.

Prélèvement de villosités choriales (PVC)

Le PVC est possible tôt dans la grossesse à partir de 11 SA, il s'agit d'un prélèvement de cellules du placenta. 2 tests peuvent ensuite être réalisés :

- ◆ Un 1^{er} test rapide (l'examen direct) qui permet d'obtenir un résultat en 1 ou 2 jours à partir des cellules prélevées, sans culture.
- ◆ Un 2nd test de confirmation, à partir du même prélèvement, après la mise en culture pendant 1 à 2 semaines des cellules du placenta, pour qu'elles se multiplient.

Les résultats de ces 2 analyses seront rendus en même temps pour assurer leur fiabilité. Lorsqu'une trisomie 16 est observée sur PVC, il est plus fréquent que toutes les cellules du placenta en soient porteuses. Cependant, il peut arriver, de façon plus rare, que l'on retrouve un mélange de cellules euploïdes (contenant le bon nombre de chromosomes) et de cellules porteuses de trisomie 16 on parle alors de **mosaïcisme placentaire**.

À ce stade, il n'est pas possible de conclure de façon définitive sur l'atteinte fœtale.

« Au final, un couple doit se préparer au pire scénario possible, à savoir que le bébé présente des malformations congénitales non détectées, un retard de développement ou des difficultés d'apprentissage. »
Généticien clinicien

« Espérer le meilleur, se préparer au pire. » Un parent

En effet, le placenta et le fœtus, bien qu'ayant une origine cellulaire commune, développent au cours de divisions cellulaires des populations de cellules bien distinctes. Ainsi, même lorsque toutes ou partie des cellules du placenta issu de la PVC sont porteuses d'une trisomie 16, le fœtus peut s'être développé sans cette anomalie. On parle alors de **mosaïque confinée au placenta**. C'est l'examen du liquide amniotique qui permettra de conclure, mais il n'est pas réalisable aussi tôt pendant la grossesse.

Mosaïcisme confiné au placenta

Parfois, le chromosome 16 surnuméraire est présent uniquement dans le placenta, et pas chez le bébé. C'est ce qu'on appelle un mosaïcisme confiné au placenta. Cela signifie que seules les cellules du placenta et des tissus qui entourent le bébé sont touchées, tandis que le fœtus se développe avec des cellules normales.

Ce type de mosaïcisme peut entraîner un développement partiel ou moins efficace du placenta, ce qui peut ralentir la croissance du bébé pendant la grossesse. Toutefois, cela n'entraîne pas forcément d'autres problèmes graves. La grande majorité des bébés naissent après une grossesse avec ce type de mosaïcisme. À la naissance, une analyse du sang ou de la peau du bébé montre généralement aucune cellule anormale.

Amniocentèse

Il est possible de réaliser un prélèvement de liquide amniotique (LA), appelé amniocentèse. Ce liquide, qui entoure le bébé, contient des cellules provenant de sa peau, de ses poumons, de son tube digestif et de son urine. Les analyses chromosomiques faites sur ce liquide permettent donc d'étudier directement le patrimoine génétique du bébé, et non celui du placenta. Cela donne une information plus précise sur l'état de santé de l'enfant à naître.

En cas de TM16 identifiée sur le PVC, une confirmation par amniocentèse sera toujours réalisée.

Lorsque des cellules porteuses de la trisomie 16 en mosaïque (TM16) sont détectées dans le liquide amniotique, cela peut être inquiétant, mais ne signifie pas forcément que le bébé sera touché par des problèmes graves.

En effet, ces cellules anormales peuvent être présentes en quantités variables dans les différents organes et tissus du fœtus. Parfois, elles sont localisées uniquement dans certaines zones, comme la peau ou les poumons, sans causer de troubles du développement.

De plus, leur nombre diminue souvent au fil du temps, et elles peuvent même disparaître complètement avant ou après la naissance.

À l'inverse, il peut arriver qu'aucune cellule porteuse de TM16 ne soit détectée dans le liquide amniotique, mais que certaines soient retrouvées plus tard chez le bébé, sans que cela entraîne nécessairement des conséquences sur sa santé.

Enfin, comme expliqué précédemment, il est aussi possible que les cellules trisomiques soient présentes uniquement dans le placenta. Dans ce cas, cela peut provoquer un ralentissement de la croissance du fœtus pendant la grossesse, sans impact sur l'enfant après la naissance.

Regardez la recherche, page 7

Echographie

Le suivi échographique pendant la grossesse fournit des informations essentielles sur la santé du bébé, notamment sur son développement et sa croissance.

En cas d'anomalie détectée, les futures mamans sont orientées vers des centres experts, appelés CPDPN (Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal). Au sein de ces structures, des échographistes de référence, assurent une prise en charge approfondie de la grossesse, avec un suivi renforcé du bébé et des examens complémentaires si nécessaire. Ils vont notamment surveiller attentivement le rythme de croissance, en particulier au cours du 3^{ème} trimestre, où un ralentissement est plus fréquent.

Il est important de garder à l'esprit que même si une échographie paraît normale, cela ne permet pas d'exclure totalement la présence d'un problème.

Prendre une décision

La décision de poursuivre ou non la grossesse peut être difficile du fait de l'incertitude quant au développement de l'enfant. Les généticiens et les conseillers en génétique sont là pour accompagner la mère et le couple dans cette prise de décision, selon leurs attentes et au regard des résultats de génétiques et d'échographie.

Des associations de patients existent également, pour vous soutenir et vous accompagner comme Valentin APAC.

Des groupes de soutien et de partage existent également dans d'autres pays comme, comme la Disorders of Chromosome 16 Foundation (www.trisomy16.org) ou Unique aux Etats-Unis.

Une série de manuels destinés aux couples est également mis à disposition par le groupe Antenatal Results and Choices (www.arc-uk.org) du Royaume-Uni.

Le pourcentage de cellules trisomiques est-il important ?

La proportion de cellules T16 et leur répartition dans les tissus de l'organisme dépendent d'une part, du moment de la grossesse où la trisomie est apparue et d'autre part de la capacité des cellules euploïdes (ne contenant pas le chromosome supplémentaire) à se développer plus efficacement.

Votre généticien ou conseiller génétique vous indiquera très probablement le pourcentage de cellules atteintes de trisomie 16, mais ce que cela implique n'est pas toujours clair :

- Il est utile de connaître le pourcentage **pour un résultat de PVC**, car lorsqu'il montre 100 % de cellules porteuse de trisomie 16 plutôt qu'une trisomie 16 en mosaïque (qu'il s'agisse d'un résultat rapide ou d'une culture), le retard de croissance du bébé risque d'être plus important.
- Il semble moins utile de savoir cela **pour un résultat d'amniocentèse**. Il ne semble pas y avoir de lien évident entre le degré ou la répartition des cellules trisomiques lors de l'amniocentèse et la gravité des conséquences sur votre bébé, que ce soit en termes de retard de croissance ou de malformations congénitales. (Yong 2003 ; Hsu 1998 ; Benn 1998).

Il semble moins utile de savoir cela **pour un résultat d'amniocentèse**.

Il ne semble pas y avoir de lien évident entre le degré ou la répartition des cellules trisomiques lors de l'amniocentèse et la gravité des conséquences sur votre bébé, que ce soit en termes de retard de croissance ou de malformations congénitales. (Yong 2003 ; Hsu 1998 ; Benn 1998).

Il semble que cela soit également vrai après la naissance. On pourrait croire que les tissus et les organes contenant plus de cellules T16 seront manifestement plus affectés que ceux qui en contiennent moins. Ce n'est pourtant pas nécessairement le cas.

On trouve différentes proportions de cellules T16 dans différentes parties du corps et il est particulièrement courant de ne pas trouver de cellules T16 dans le sang du bébé. Une étude menée par Greally en 1996, portant sur des cellules cardiaques, a justement montré qu'il n'existait pas de lien clair entre la présence d'anomalies du cœur et la proportion de cellules trisomiques 16 dans ces tissus.

Que se passera-t-il probablement pendant la grossesse ?

Si vous choisissez de poursuivre votre grossesse, un suivi médical rapproché sera mis en place. Cela comprendra des échographies régulières, ainsi que des contrôles fréquents des battements du cœur et des mouvements de votre bébé, afin de surveiller sa croissance et de détecter tout signe indiquant qu'une intervention pourrait être nécessaire. Votre tension artérielle sera également surveillée de près, car les grossesses avec trisomie 16 en mosaïque présentent un risque plus élevé d'hypertension.

Une grande étude portant sur ce type de grossesse (Yong, 2003) a montré que la naissance prématurée est relativement fréquente. L'âge moyen des bébés à la naissance était légèrement inférieur à 36 semaines.

Sur 70 bébés étudiés, 30 étaient nés entre 35 et 37 semaines et 22 entre 27 et 34 semaines. On ne sait pas toujours si ces naissances prématurées ont eu lieu spontanément ou si elles ont été déclenchées médicalement en raison d'inquiétudes liées à la croissance du bébé ou à d'éventuelles complications médicales.

Mon bébé survivra-t-il ?

L'étude de Yong 2003 a montré que 2 grossesses sur 3 se terminent par la naissance du bébé. 17 % des bébés sont décédés avant la naissance ou pendant la période néonatale.

Des complications peuvent encore survenir pendant cette période, mais la majorité des nouveau-nés (93 %) réussissent à passer cette période et se développent ensuite normalement et sont en bonne santé.

Vous trouverez peut-être utile de lire les témoignages sur le site web de la Fondation DOC16.

Caractéristiques courantes sur les bébés et les enfants

Des études montrent que la plupart des bébés porteurs de la TM16 naissent avec un poids inférieur à la moyenne pour leur âge gestationnel.

Cependant, ils sont généralement en bonne santé. Chez une minorité d'entre eux, quelques problèmes médicaux isolés ont été observés, mais ils ne sont pas plus fréquents que chez les bébés sans TM16.

Les anomalies les plus souvent rapportées, bien que rares, sont des malformations cardiaques (orifice entre les cavités gauche et droite du cœur). Chez les garçons, un hypospadias, une anomalie de l'appareil urinaire où l'ouverture du pénis n'est pas située à son extrémité, mais sur la face inférieure. (Yong 2003 ; Benn 1998)

Chez certains bébés porteurs de la TM16, des anomalies peuvent être observées (Sparks et al. 2017), notamment :

- Cardiaque (communications entre les cavités du cœur).
- Des muscles et des articulations (scoliose : déformation de la colonne vertébrale et d'autres anomalies des mains par exemple).
- Génital et urinaire (hypospadias chez les garçons).
- Du développement (retard de croissance, traits physiques particuliers).

Ainsi, lors de l'examen de votre bébé, les cliniciens porteront une attention particulière aux tissus et systèmes suivants qui sont le plus souvent concernés chez la minorité de bébés porteurs d'une MT16 présentant une affection clinique :

- Cœur
- Mains
- Poumons
- Peau
- Tête et visage
- Articulations et os
- Reins, appareil urinaire et organes génitaux
- Système digestif et intestins

Il s'agit d'un résumé des principales conséquences qui semblent associées à la TM16. Cette liste n'est pas exhaustive et il est important de rappeler que leur occurrence et/ou leur sévérité n'est pas certaine chez l'enfant à naître.

Croissance

Le retard de croissance typique avant la naissance est généralement attribué au mauvais fonctionnement du placenta. Cela signifie que la croissance après la naissance peut être normale.

Deux copies maternelles du chromosome 16

Les enfants qui ne sont pas atteints de trisomie mosaïque ont 2 chromosomes 16, l'un provenant de leur père et l'autre de leur mère.

Dans au moins un tiers des grossesses atteintes de T16M, la lignée cellulaire qui comporte 2 chromosomes 16 au lieu de 3, contient deux chromosomes 16 de la mère et aucun du père. Ce phénomène est appelé disomie uniparentale maternelle du chromosome 16 [DUP 16 mat].

Cela peut intensifier le retard de croissance avant la naissance causé par les cellules trisomiques 16.

Il est possible que la DUP 16 maternelle ait des conséquences supplémentaires sur le bébé, mais si c'est le cas, celles-ci sont probablement subtiles (Yong 2003/2).

Pourquoi cela s'est-il produit ?

Mosaïque et correction de trisomie

Presque toutes les grossesses TM16 commencent par une grossesse avec un chromosome 16 supplémentaire. Au cours de la formation des ovules de la mère, une erreur se produit dans le processus naturel de séparation des chromosomes. Cela laisse un chromosome 16 supplémentaire dans un ovule et un chromosome 16 en moins dans l'autre ovule. Il est beaucoup plus rare que la même erreur se produise lors de la formation des spermatozoïdes du père. Après la conception, il y a trois chromosomes 16, généralement deux de la mère et un du père.

La tentative naturelle de corriger l'erreur après la conception est alors partiellement réussie, laissant deux lignées cellulaires, l'une avec le chromosome 16 supplémentaire, l'autre sans. Ce processus est appelé correction de la trisomie ou régulation de la trisomie.

Dans nos cellules, chaque paire de chromosome est normalement constituée d'un chromosome hérité du père et d'un chromosome hérité de la mère. Certains gènes sur ces chromosomes peuvent s'exprimer différemment selon leur origine paternelle ou maternelle.

Parfois, une erreur lors de la division cellulaire est à l'origine d'une mauvaise répartition des chromosomes : les nouvelles cellules créées possèdent alors 2 chromosomes maternels et 1 chromosome paternel.

Dans certaines cellules, un des 3 chromosomes sera éliminé pour corriger cette anomalie de nombre.

- Si un des deux chromosomes maternels est éliminé, la cellule contiendra alors un chromosome hérité de chaque parent.
- Si le chromosome paternel est éliminé, les cellules contiendront donc 2 chromosomes maternels, on parle **de disomie uniparentale**. Certains gènes ne s'expriment que sur le chromosome paternel, si celui-ci est absent, il n'y a alors plus d'expression de ces gènes : c'est l'empreinte parentale.

Ce sont ces mécanismes de correction qui rendent possible une trisomie en mosaïque, selon la proportion de cellule qui aura réussi ou non à corriger l'aneuploidie.

Cela peut-il se reproduire ?

Rien n'indique que les couples sont susceptibles d'avoir un autre bébé atteint de la TM16.

Toutefois, si la trisomie initiale a été causée par un défaut de séparation des chromosomes de la mère lors de la formation de ses ovules et si la mère a plus de 35 ans, elle peut avoir un risque accru d'avoir une autre grossesse avec une trisomie.

Recherche

Il existe un groupe de recherche à l'Université Britannique de Colombie-qui s'intéresse à 2 aspects des grossesses affectées par le mosaïcisme confiné au placenta :

Sources

Pour en savoir plus, consultez les sites suivants :

- <http://mosaicism.cfri.ca/specific.htm>
- [http://robinsonresearch.ca/Trisomie 16 en mosaïque](http://robinsonresearch.ca/Trisomie%2016%20en%20mosaique)

Références

T. N. Sparks, K. Thao, M. E. Norton, Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes?, Genetics in Medicine, Volume 19, Issue 10, 2017, Pages 1164-1170, ISSN 1098-3600,

[https://doi.org/10.1038/gim.2017.23.](https://doi.org/10.1038/gim.2017.23)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021013666>

S. L. Spinillo, A. Farina, A. Sotiriadis, M. Pozzoni, S. Giglio, M. Papale, M. Candiani, P. I. Cavoretto,

Pregnancy outcome of confined placental mosaicism: meta-analysis of cohort studies, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 227, Issue 5, 2022, Pages 714-727.e1, ISSN 0002-9378,

[https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.034.](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.034)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937822005907>

Yong PJ, Barrett IJ, Kalousek DK, et al. Clinical aspects, prenatal diagnosis, and pathogenesis of trisomy 16 mosaicism, Journal of Medical Genetics 2003;40:175-182.

Soutien et Informations



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group,

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org



Valentin APAC

52, la Butte Églantine 95610 ERAGNY, France

Tel +33 (0) 1 30 37 90 97

contact@valentin-apac.org | www.valentin-apac.org

Disorders of Chromosome 16 Foundation

www.trisomy16.org

Unique est une association à but non lucratif sans financement gouvernemental, existant seulement par les dons et allocations de bourses de recherche. Si vous souhaitez les soutenir, vous pouvez faire un don sur

www.rarechromo.org/donate

Aidez-nous à vous aider !

Unique mentionne des réseaux de soutien et des sites web pour aider les familles à la recherche d'informations et de soutien. Cela ne signifie pas que nous approuvons leur contenu ou que nous en sommes responsables.

L'information sur les changements génétiques est un domaine qui évolue très rapidement et les informations contenues dans ce guide sont considérées comme les meilleures disponibles à l'heure où nous publions, certaines données pouvant changer ultérieurement. Unique fait de son mieux pour se tenir au courant sur l'évolution des informations et mettre à jour si besoin ses guides déjà parus.

Le contenu médical de ce livret a été validé par le Dr Wendy Robinson, Professeure agrégée de génétique médicale, Université Britannique de Colombie et Monica Pearson, B.Sc. 2004.

La version française traduite par Valentin APAC et ITHACA, a été relue et validée par Florian Toth interne en Biologie Médicale et le Pr Damien Sanlaville, Généticien, Hospices civils de Lyon, France.



Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413