

# Monozygotisme Hétérocaryote

**Raymond Turpin**

Le monozygotisme hétérocaryote est une gémellité pathologique par trouble de la ségrégation chromosomique. Elle fut découverte en 1961 (Turpin et al, 1961), quand l'analyse d'un couple, garçon normal — fille typique de syndrome de Turner, prouva que ces jumeaux, malgré leurs caryotypes différents et leurs dissemblances consécutives, étaient MZ. Depuis, de nouveaux exemples de monozygotisme pathologique ont été publiés, caractéristiques de types nouveaux.

## Rappel des Faits

Le couple qui révéla ce monozygotisme anormal, jusqu'alors insoupçonné, était composé d'un garçon et d'une fille âgés de 17 ans et issus d'une grossesse monochoriale, d'après l'aspect macroscopique du placenta.

Le garçon était normal: 56 kg; 165 cm; QI 125.

La fille était anormale: 40 kg; 142 cm; QI 106 (difficultés scolaires).

En dépit de son âge, elle n'avait jamais été réglée. Allant de pair avec cette aménorrhée, l'on notait l'absence des caractères sexuels secondaires sans malformations des organes génitaux externes. Par contre, certaines dystrophies évoquaient un syndrome de Turner: pterygium colli, cubitus valgus. Une laparotomie révéla un développement utéro-tubaire normal, mais l'absence des gonades droite et gauche. Le taux des gonadostimulines dépassait 100 u s/24h. L'étude de cellules jugales ou de culture (fascia lata) en interphase, ne décéla aucun corpuscule chromatinien nucléaire.

Deux cousines au 4<sup>ème</sup> degré de la mère de ce couple avaient eu elles aussi des jumeaux, l'une garçon et fille, l'autre de type ignoré.

## CRITÈRES DE MONOZYGOTISME

1. *Dermatoglyphes*. Les critères influencés par des anomalies constitutionnelles perdaient ici de leur intérêt. Toutefois, l'analyse dermatoglyphique (Turpin et Lejeune, 1953), à côté de nombreuses concordances, révéla les discordances suivantes: (a) double boucle de la pulpe du pouce droit chez le garçon et boucle cubitale simple chez la fille; (b) pelote de l'espace 7 des deux mains chez la fille; pelote de l'espace 9 des deux mains chez le garçon; (c) boucle radiale hypothénarienne gauche chez la fille. Les discordances des pelotes impliquent des

différences d'orientation des crêtes issues des triradius c et d et, par suite, la différence d'indice global: 20-21 chez le garçon, 26-26 chez la fille.

Depuis cet examen, la valeur quantitative des crêtes des figures digitales des syndromes de Turner a été prise en considération. Cette valeur, normalement inférieure chez les filles à celle des garçons, serait au contraire, chez les filles atteintes de syndrome de Turner, supérieure à celle des garçons: respectivement, 132 contre 115 dans un couple hétérocaryote, syndrome de Turner — garçon normal (Dent et Edwards, 1963; Edwards, 1965; Edwards et al, 1966).

2. *Phénotypes érythrocytaires, sériques et salivaires.* Leur étude familiale révéla l'identité des deux jumeaux pour tous les facteurs étudiés. Elle permit d'estimer que la probabilité d'une telle concordance dans l'hypothèse de dizygotisme serait de l'ordre de  $\pi = 0,00074$ .

3. *Greffes cutanées réciproques.* Elles se comportèrent comme des autogreffes. Bien plus, des cellules du garçon, donneur normal (XY), persistaient au 77ème jour dans le greffon fait au syndrome de Turner; et, réciproquement, des cellules XO, au 358ème jour dans le greffon fait au garçon normal. L'absence de réactions immunologiques provoquées par ces greffes fut vérifiée par trois procédés: anticorps antiérythrocytaires, antileucocytaires, anti-plaquettaires.

#### ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE

Les cultures de peau et de fascia lata confirmèrent les caryotypes présumés: 46,XY du garçon, 45,XO du syndrome de Turner, sans mosaïcisme. Les cultures de sang révélèrent, chez le garçon, pour 18 cellules 46,XY, 2 cellules 45,XO; chez le syndrome de Turner, la présence apparemment exclusive, parmi les cellules sélectionnées par la culture (lymphocytes), de cellules 46,XY.

Ce dernier résultat, en raison de la circulation commune qui s'établit entre jumeaux MZ dès le début de la 4ème semaine qui suit la fécondation, suggérerait la possibilité de greffes réciproques de cellules souches hématopoïétiques. Bien que la proportion dans le sang du garçon XY d'environ 10% de cellules XO aurait suffi, sans doute, à révéler une double population érythrocytaire, un nouvel examen fut décidé pour écarter la possibilité, peu vraisemblable, de chimérisme entre jumeaux DZ. Cet examen comporta deux contrôles.

1) Le premier, mesure de l'intensité de l'agglutination, fut fait avec cinq antisérums: A, M, N, D et B, et des suspensions d'hématies de faible concentration. En outre, des préparations-témoins artificielles, comportant 10% d'hématies non-agglutinables, furent utilisées. Cette technique ne décéla de double population évidente, ni chez le garçon, ni chez la fille turnérienne.

2) Toutefois, l'agglutinabilité des hématies par le sérum anti-M ne paraissant pas totale, un second contrôle fut fait par la méthode qualitative de Filitti-Wurmser, qui montra que l'agglutinabilité des hématies du syndrome de Turner était de 90%. Mais cette constatation, d'après les résultats obtenus chez les témoins, était dépourvue de valeur statistique.

Au total, ce double contrôle confirma l'absence de double population, de chimère, chez l'un et l'autre jumeaux. Il vérifia l'hypothèse de gémellité MZ dissemblable, avec caryotype XY chez l'un et XO chez l'autre (peau et fascia lata). La culture de sang permit de déceler un échange cellulaire, conséquence de la circulation commune propre aux jumeaux MZ et sans conséquences phénotypiques apparentes.

## Discussion

À l'heure actuelle, les observations de monozygotisme hétérocaryote se ramènent, à notre connaissance, à quatre types :

- 1) Garçon normal — Syndrôme de Turner (Turpin et al, 1961; Dent et Edwards, 1963);
- 2) Fille normale — Syndrôme de Turner (Mikkelsen et al, 1963; Edwards et al, 1966; Bourdy, 1969);
- 3) Garçon normal — Garçon mongolien (Lejeune et al, 1962);
- 4) Syndrôme de Turner — Syndrôme intersexué: à gauche stroma ovarien sans follicules primordiaux, à droite testicule immature avec tubules séminifères (Russell et al, 1966).

Ces observations ont en commun, avec des variations liées aux possibilités d'examen, des critères de monozygotisme, d'hétérocaryotypie, d'interchanges cellulaires. Ces critères, développés dans les publications originales, doivent être brièvement rappelés.

### CRITÈRES DE MONOZYGOTISME

Le type de gémeauté, noté dans six observations, est monochorial et diamniotique. Dans l'une d'entre elles, un sillon placentaire conduisait à quelques réserves sur une grossesse dichoriale possible (Dent et Edwards, 1963).

1. *L'analyse des phénotypes sanguins*, souvent salivaires et même d'enzymes érythrocytaires, fit apparaître dans tous les cas l'identité des deux jumeaux pour tous les facteurs étudiés. Dans trois observations l'analyse familiale permit d'estimer la probabilité d'une telle identité dans l'hypothèse de dizygotisme:  $\pi = 0.00074$  (obs. 1),  $0.000225$  (obs. 2) et  $0.00219$  (obs. 6). La probabilité de monozygotisme dans deux autres observations était d'environ  $0.98$  (obs. 4) et, d'après les critères des dermatoglyphes et des groupes sanguins, de  $0.983$  (obs. 7).

2. *Le critère des greffes cutanées* fut utilisé une fois (obs. 1).

Un fragment du greffon XY, prélevé sur le receveur XO au 78ème jour de l'épreuve, révéla la persistance de cellules XY. Un fragment du greffon XO, prélevé sur le receveur XY au 358ème jour de l'épreuve, cette fois, contenait des cellules XO. Ces greffons se comportèrent comme des autoplasties et ne provoquèrent pas de réactions immunologiques (*vide supra*).

3. *Les critères morphologiques* perdent de leur intérêt dans la mesure où le phénotype pathologique de l'un des jumeaux appose son empreinte sur les signes physiologiques, dermatoglyphiques, pigmentaires, etc., qui contribuent au diagnostic de gémeauté. Toutefois, les documents recueillis montrent, par exemple, les différences dermatoglyphiques qui séparent deux individus dont les génotypes ne se distinguent que par la perte d'un X ou l'acquisition d'un 21; ou bien, ils montrent que, malgré la perte d'un X, l'ECG des deux partenaires est identique.

4. *L'éventualité de jumeaux en miroir* est signalée dans une observation (Russell et al, 1966). Dans ce couple, syndrome de Turner — sujet intersexué, un uretère double existait, à gauche chez le premier, 45,XO (gaucher), et à droite chez le deuxième, 45,XO/46,XY (droitier). En outre, chez le premier, on trouvait à gauche un résidu gonadique « non-

ovarien » (tissu conjonctivo-vasculaire) et un angle atd palmaire moins ouvert qu'à droite; alors que, chez le deuxième, ces caractères se situaient à droite, le résidu gonadique « non-ovarien » étant remplacé par un testicule immature avec tubules séminifères, sans évidence de cellules de Leydig. Le rudiment gonadique composé de stroma ovarien sans follicules primordiaux était à droite chez le premier, et à gauche chez le deuxième.

#### CRITÈRES D'HÉTÉROCARYOTYPIE

Les preuves de monozygotisme établies, les phénotypes dissemblables des deux partenaires évoquent les dissemblances caryotypiques: (1) garçon normal — syndrome de Turner: 46,XY — 45,XO; (2) fille normale — syndrome de Turner: 46,XX — 45,XO; (3) garçon normal — garçon mongolien: 46,XY — 47,XY,21+; (4) syndrome de Turner — syndrome intersexué: 45,XO — 45,XO/46,XY.

Les types morbides résultent d'aberrations numériques. Les variations du corpuscule chromatinien reflètent celles de l'anomalie caryotypique (cellules XO), de même que les résultats du dosage de FSH (compte tenu de l'âge) et de l'examen laparoscopique de sujets 45,XO ou 45,XO/46,XY.

Cette hétérocaryotypie est fondamentale, car six de ces sept couples MZ sont formés d'un sujet typiquement normal et d'un autre typiquement pathologique; le septième étant le couple syndrome de Turner — syndrome intersexué.

Cependant, l'on trouve dans le sang et parfois dans la peau du premier des cellules du second, et réciproquement. Cette présence justifie la recherche d'une double population qui n'a jamais été trouvée. Elle ne détermine pas non plus les manifestations phénotypiques habituelles des variétés individuelles de mosaïcismes XY/XO; XX/XO; diplo 21/triplo 21. Elle résulte d'un interchange cellulaire qui réalise un mosaïcisme. Ce mosaïcisme n'est détectable que par l'étude caryotypique.

#### CRITÈRES D'INTERCHANGE CELLULAIRE

Ce mosaïcisme sanguin et cutané a été trouvé très souvent, mais non toujours (Tab. I). Dans l'observation 45,XO — 45,XO/46,XY (Russell et al, 1966), des cellules XY dans le sang ou le tégument de l'XO ne sont pas signalées. Ceci n'infirme pas, bien entendu, un interchange possible, mais non décelable, de cellules 45,XO.

1. *Sang.* Le sang de sept couples a été examiné, l'un ne comportant plus que le jumeau normal, son frère triplo 21 étant décédé. Dans le sang de cinq de ces six couples, les résultats sont analogues: qu'il s'agisse du jumeau normal ou pathologique, les cellules du jumeau normal (XY, diplo 21 ou XX) (obs. 1, 2, 4, 5, 6) sont toujours majoritaires: quatre fois d'un mosaïcisme, une fois même exclusives (XY chez un sujet turnérien) (obs. 1).

Dans le sang d'un seul de ces six couples (obs. 3), les cellules du jumeau anormal (XO) sont majoritaires, non seulement chez le jumeau anormal (XO/XY), mais aussi chez le jumeau normal [XO/XY(?)].

2. *Tégument.* Ce mosaïcisme a été recherché dans le tégument de cinq couples. Chez quatre d'entre eux les résultats sont analogues. Chez le jumeau normal, les cellules normales qui le caractérisent (XY, diplo 21 ou XX) sont exclusives dans trois observations (obs. 1, 2, 6), majoritaires d'un mosaïcisme dans la quatrième (obs. 4). Chez le jumeau anormal, les cellules anormales qui le caractérisent (XO ou triplo 21) sont exclusives dans trois observations (obs. 1, 2, 6), majoritaires d'un mosaïcisme (XO/XX) dans la quatrième (obs. 4).

Tab. I. Observations de monozygotisme hétérocaryote \*

| Observation | Phénotype clinique | Phénotype caryotypique |  | Auteurs                                    |
|-------------|--------------------|------------------------|--|--|
|             |                    | Peau                   | Sang                                   |  |
| 1           | Garçon normal      | XY                     | XY/XO                                  | Turpin et al, 1961                         |
|             | S. de Turner       | XO                     | XY                                     |  |
| 2           | Garçon normal      | diplo 21               | diplo 21/triplo 21                     | Lejeune et al, 1962                        |
|             | Garçon mongolien   | triplo 21              |  |  |
| 3           | Garçon normal      | XO                     | XO/XY (?)                              | Dent et Edwards, 1963                      |
|             | S. de Turner       | XO/XY(?)               | XO/XY                                  |  |
| 4           | Fille normale      | XX/XO                  | XX/XO                                  | Mikkelsen et al, 1963                      |
|             | S. de Turner       | XO/XX                  | XX/XO                                  |  |
| 5           | Fille normale      |                        | XX/XO                                  | Edwards, 1965; Edwards et al, 1966         |
|             | S. de Turner       |                        | XX/XO                                  |  |
| 6           | Fille normale      | XX                     | XX/XO                                  | Institut de Progenèse (Thèse Bourdy), 1966 |
|             | S. de Turner       | XO                     | XX/XO                                  |  |
| 7           | S. de Turner       | XO                     | XO                                     | Russell et al, 1966                        |
|             | S. intersexué      | XO/XY                  | XO/XY (trompe et rudiments gonadiques) |  |

\* En cas de mosaïcisme le type cellulaire majoritaire est inscrit le premier.

Un seul de ces cinq couples, celui qui se distinguait déjà par sa formule sanguine (obs. 3) se distingue par sa formule cutanée, les cellules caractéristiques du jumeau anormal étant majoritaires chez celui-ci [XO/XY(?)] et exclusives chez son frère normal. Ces résultats suggèrent quelques interprétations hypothétiques (*vide infra*).

#### PARTICULARITÉS FAMILIALES

Deux observations sur les sept considérées rapportent plusieurs cas de gémeauté familiale. D'une part, l'observation 1, qui mentionne, parmi les enfants de deux cousines au 4ème degré de la mère des hétérocaryotes, une grossesse gémeauté composée d'un garçon et d'une fille dans un cas, de type ignoré dans l'autre. D'autre part, l'observation 6, qui fait état — lignées paternelle et maternelle considérées — de six grossesses doubles et une triple, antérieures à la naissance des hétérocaryotes.

Cette description ne retient que les observations qui ont en commun les traits caractéristiques de cette nouvelle entité gémeauté. Il convient de citer, cependant, des observations qui se rattachent au sujet que nous traitons.

1) Un couple de jumelles issues d'une grossesse monochoriale et diamniotique (Benirschke et Sullivan, 1965). L'une, décédée à la naissance avant les ressources de la cytogénétique, avait des signes de syndrome de Turner. L'examen du sang de sa sœur normale,

effectué après la description des premiers hétérocaryotes, décéla, sur 120 cellules, 115 46,XX et 5 qui, dépourvues d'un grand métacentrique, furent considérées 45,XO.

2) Un couple de jumelles MZ, l'une normale, l'autre multimalformée, chromatine négative (Shine et Corney, 1966). La première était Xg(a+) comme son père; la seconde Xg(a-). Les auteurs conclurent à juste titre que la jumelle anormale n'avait pas reçu l'X paternel. Toutefois, l'autopsie ayant révélé des ovaires dont le tissu était normal, il est vraisemblable que ce tissu était XO/XX.

3) Couple jumelle normale — jumelle mongolienne typique (Dekaban, 1965). Monozygotisme très probable (probabilité de dizygotisme, d'après l'étude familiale des groupes érythrocytaires et sériques, 0.00331). Fille normale: sur 30 cellules, 27 46,XX. Mongolienne: 48,XX,21+ et petit néochromosome submetacentrique inclassable. L'interchange cellulaire fille normale — mongolienne, et réciproque, n'est pas noté.

4) Couple garçon normal 46,XY — monstre acardiaque 47,XY,C+ probable (Melville et Nabil, 1966). Sur 47 cellules de ce dernier, 38 avaient 47 chromosomes. Placenta monochorial et diamniotique. D'autres observations indiquent chez l'acardiaque un caryotype normal (Richart et Benirschke, 1963) ou des aberrations en très petit nombre (chromosome minute; anneau), traduisant peut-être une souffrance cellulaire secondaire plus qu'une aberration primitive causale (Turpin et al, 1967). L'observation ci-dessus incita ses auteurs à distinguer une variété étiologique de monstre acardiaque dépourvu de toute organogenèse, liée à une anomalie chromosomique majeure (trisomie C, dans leur exemple). En conséquence, ils rattachent leur intéressante observation au groupe du monozygotisme hétérocaryote.

Il est évident que sous le nom de trisomie C sont décrits des états morbides différents. Les uns sont viables, sublétaux, homogènes ou mosaïques; les autres, inviablés et même incompatibles avec toute organogenèse. Cette confusion durera tant que la discrimination chromosomique à l'intérieur du groupe C ne sera pas mieux fondée.

## Déductions

### INDIVIDUATION

L'*individuation* de cette gémeilité pathologique est donc fondée sur les faits suivants:

1) Les critères de monozygotisme, en particulier: phénotypes érythrocytaires, sériques et salivaires, et greffes cutanées croisées.

2) La dissemblance de ces jumeaux. Le plus souvent l'un est normal, l'autre est affecté d'une aberration chromosomique numérique. Une dysgénésie gonadique différente, 45,XO chez l'une, 45,XO/46XY chez l'autre, a été observée.

3) Leurs dissemblances caryotypiques en rapport avec leurs différences phénotypiques: caryotypes normaux pour les uns, caryotypes anormaux pour les partenaires.

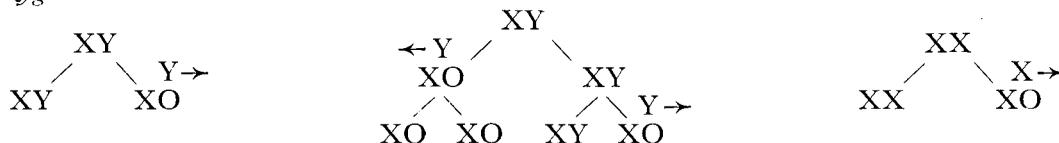
4) La présence très fréquente chez le jumeau normal de cellules de son partenaire anormal, et réciproquement. Cette coexistence de deux clones est plus souvent sanguine que cutanée. Son analyse ne décèle pas de double population. Elle ne mérite pas le nom de chimère, mais celui de mosaïque. Ces mosaïques n'ont pas les expressions phénotypiques caractéristiques en général des mosaïques individuelles XY-XO; XX-XO; diplo 21 - triplo 21.

5) Ces particularités du monozygotisme hétérocaryote sont explicables par des

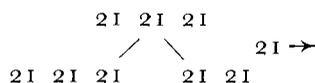
troubles mitotiques post-zygotiques précoces qui peuvent être figurés par des schémas simples.

Les uns évoquent l'élimination d'un chromosome traînard, accident fréquent chez les hybrides de Morelle. Cette élimination peut en effet modifier le caryotype d'un blastomère:

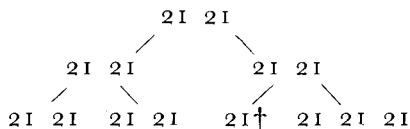
*zygote normal*



*zygote anormal*



Les autres supposent l'élimination d'une cellule létale par trouble de la ségrégation chromosomique:



6) Les observations 1, 2, 3, 4, 5 et 6 laissent entendre que le développement du bouton embryonnaire doit sauvegarder l'autonomie des deux clones puisque les jumeaux MZ seront dissemblables, l'un normal, l'autre pathologique. Peut-être un phénomène de cohérence initiale entre cellules embryonnaires de même nature intervient-il ici (Moskowitz, 1964). Cette force adhésive distinguerait un agrégat XY d'un agrégat XO. Cette autonomie expliquerait que la séparation des deux ébauches gémeillaires puisse se faire sans incorporation, ou avec incorporation peu importante des cellules de l'un des partenaires dans l'ébauche de l'autre, et réciproquement.

En effet, chacun des jumeaux conserve pratiquement le phénotype de son clone d'origine. Ceci prouve que les conditions de clivage du bouton embryonnaire, bien que l'orientation du plan de séparation puisse être différente, n'entraînent pas un mosaïcisme assez équivalent pour réaliser entre ces jumeaux MZ une identité phénotypique.

7) Si les tendances agrégatives des cellules embryonnaires de même constitution préservent l'autonomie des agrégats XY et XO, par exemple, et préparent leur séparation, il est probable qu'un facteur de prédisposition gémeillaire intervient ensuite. En effet, si tous les mosaïcismes post-zygotiques donnaient un monozygotisme hétérocaryote, celui-ci serait plus fréquent. En outre, deux des six observations que nous considérons mentionnent une prédisposition familiale aux gémeillités. Ce fait peut

être rapproché de la coïncidence souvent mentionnée entre gémellité et troubles de la ségrégation chromosomique (syndrômes de Klinefelter et de Turner, mongolisme).

8) Une imperfection de clivage du bouton embryonnaire n'est pas la seule origine de mosaïcisme qu'on puisse invoquer. Une autre nous paraît très importante: l'entrée en jeu, au début de la 4<sup>ème</sup> semaine qui suit la fécondation, de la vascularisation embryo-choriale commune aux deux jumeaux. Elle ouvre la voie aux greffes de cellules souches sanguines de l'un des jumeaux chez son partenaire, et réciproquement. Dans cet interchange un rôle primordial est sans doute joué par le lymphocyte, cellule jeune susceptible d'évolutions diverses, et par les cellules aisément mobilisables du type histiocytaire (système réticulo-endothélial). Cette explication du mosaïcisme des jumeaux MZ hétérocaryotes nous paraît la plus importante. Elle doit être rapprochée de deux faits: (1) le mosaïcisme observé est plus fréquent dans le sang que dans le tégument; (2) le clone majoritaire dans le sang est toujours, une observation exceptée (Dent et Edwards, 1963), celui du jumeau normal. Quoi qu'il en soit, il faut reconnaître que ces mosaïcismes, par les cellules qui les constituent et les territoires qu'ils occupent, n'influencent guère les qualités corporelles et mentales de l'individu.

L'observation 3, qui s'écarte des cinq autres que nous considérons, rapporte que le contrôle du frère normal d'une jumelle XO ne révéla dans sa peau et dans son sang que les cellules XO, une cellule XY sanguine possible exceptée. Si l'on considérait ce résultat comme l'image de la constitution de l'individu, alors que les cellules étudiées par la cytogénétique sont sélectionnées par le choix des territoires interrogés, par leur possibilité de croissance *in vitro* et par leur nombre relativement minime, l'on s'étonnerait que ce caryotype puisse être celui d'un homme marié, doté d'attributs masculins cliniquement normaux: appareil ostéo-musculaire, voix grave, barbe fournie, testicules et cordons bien développés.

9) L'observation 7 se distingue des observations précédentes. Les deux jumelles MZ sont anormales mais affectées: la première, d'un syndrome de Turner 45,XO; la deuxième, d'un syndrome intersexué 45,XO/46,XY. Le clone XY de la deuxième a été trouvé très minoritaire: à droite, au niveau du testicule immature et de la trompe; à gauche, au niveau du stroma ovarien et, en outre, dans le tégument et le sang (2 cellules XY pour 75 XO). C'est un mosaïcisme « efficient », peut-être « autochtone », propre à cette intersexuée, différent de l'interchange vasculaire de cellules sanguines et cutanées sans effet phénotypique. Toutefois, le rudiment ovarien gauche de la deuxième jumelle contenant des cellules XY (4 pour 50 XO), le résultat d'un contrôle cytogénétique du même rudiment ovarien de la première jumelle serait intéressant. Enfin, les dispositions spéculaires (uretère bifide, stroma ovarien) supposent une orientation du plan de clivage et une date de séparation particulière à ces jumelles MZ.

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le *diagnostic différentiel* se pose avec les gémellités DZ, avec chimérisme ou mosaïcisme.

1. *Le dizygotisme avec chimérisme* est très rare chez l'homme. Les deux jumeaux sont des sujets normaux sans signes d'intersexualité. Ce chimérisme se traduit par une dou-

ble population sanguine. La population majoritaire correspond au génotype du receveur.

Le dizygotisme avec chimérisme de ce type est celui des *marmousets* — variété de singes qui se distingue par la fréquence des gémellités en majorité DZ: 87% des naissances. Mais, en dépit de nombreuses anastomoses interplacentaires, il n'y aurait pas de free-martinisme chez eux.

Une observation de dizygotisme humain avec chimérisme n'est pas du type *marmouset*, mais du type *bovidé* (Uchida et al, 1964). Chez le garçon et la fille de ce couple DZ la chimère identique comportait en effet 2/3 de cellules XX, groupe O, et 1/3 de cellules XY, groupe A, environ. Par ses caractères essentiels, ce chimérisme des DZ s'oppose donc au mosaïcisme des MZ hétérocaryotes.

2. *Le dizygotisme avec mosaïcisme* semble possible, d'après une observation récente (Rohmer et al, 1970). Elle concerne un couple de deux sœurs jumelles nées d'une femme de 43 ans après sept grossesses antérieures ayant donné cinq filles, dont une décédée à 6 semaines, et deux garçons. Ces six enfants survivants sont normaux. L'accouchement gémellaire eut lieu cinq semaines avant le terme prévu; les membranes comportaient deux amnios et deux chorions.

L'une des sœurs jumelles était une mongolienne typique, mais l'autre était à première vue normale. Cependant, un examen plus approfondi révéla chez elle des signes évocateurs d'un mongolisme fruste: retard du développement neuro-moteur, encoche nasale modérée, hernie ombilicale, type mongoloïde fruste du bassin, acromicrie, indice de segmentation nucléaire de 257 (norm.  $\sim 300$ ). Or, le caryotype du sang périphérique montra chez la mongolienne une trisomie 21 libre (47,XX,21+) et chez sa sœur un mosaïcisme (46,XX/47,XX,21+). A l'âge de 1 mois, ce mosaïcisme comportait, sur 21 cellules, 13 normales et 8 anormales; six mois plus tard un nouveau contrôle révéla, sur 7 cellules, 6 normales et 1 anormale. A la même époque, le développement psychomoteur de ce nourrisson de 7 mois correspondait à 6 mois  $\frac{1}{2}$ .

Les critères sanguins et salivaires de gémellité furent recherchés par Ch. Salmon. Ils confirmèrent le dizygotisme: non-concordance dans les groupes P et Rh. L'existence d'une double population érythrocytaire dans ces deux systèmes fut recherchée, mais ne fut pas trouvée. Il ne s'agissait donc pas de chimérisme par transfusion cellulaire de la mongolienne à sa sœur jumelle, mais d'un mosaïcisme apparu chez celle-ci à la suite d'un trouble de ségrégation chromosomique « autochtone ».

Une explication possible de ce dizygotisme exceptionnel serait la coïncidence chez ces deux sœurs, dont la mère avait 42 ans à la conception, d'un trouble de la ségrégation des chromosomes 21. Ce trouble précoce au cours de l'oogénèse, ou dès le premier clivage du zygote, — ne laissant alors subsister que le blastomère triplo 21, l'haplo 21 étant inviable — aurait déterminé le mongolisme homogène. Le même trouble post-zygotique, mais plus tardif, aurait déterminé, dans un bouton embryonnaire diplo 21, un clone accessoire triplo 21, d'où le mosaïcisme diplo 21/triplo 21, l'haplo 21 étant éliminé. Le devenir du clone triplo 21 méritera d'être surveillé.

Dans la famille du père de ces enfants existaient plusieurs gémellités et l'âge de leur mère favorisait à la fois mongolisme et gémellité.

Une autre observation (Massimo et al, 1966) de jumeaux DZ, l'un mongolien l'autre normal, signale chez ce dernier une « chimère transitoire ». Quand cet enfant avait 13 jours, la culture du sang décelait 30% de cellules triplo 21; à 5 mois, 5%; à 1 an, aucune. Cette interprétation est acceptable, mais il manque la confirmation de double population.

Quelle que soit leur pathogénie, ces gémellités se distinguent du monozygotisme hétérocaryote par des preuves indiscutables de dizygotisme.

### Conclusions

L'intérêt du monozygotisme hétérocaryote tient aux possibilités d'analyse qu'il propose. Il permet de comparer, trait pour trait, deux individus dotés à l'origine d'un génotype identique. Mais, alors que chez l'un des deux jumeaux ce patrimoine est resté intact, il a été affecté chez l'autre dès le début de la vie embryonnaire, par la perte ou l'acquisition d'un chromosome entier. Ainsi, le frère jumeau d'un sujet normal XY est devenu, après avoir perdu son Y, un sujet XO; la sœur jumelle d'une fille XX est devenue, après avoir perdu un X, un sujet XO; le frère jumeau d'un sujet normal 46,XY, est devenu, par acquisition d'un chromosome 21, un sujet 47,XY,21+, c'est-à-dire un mongolien.

Déficit ou accroissement laissent entrevoir des possibilités d'étude des déséquilibres génotypiques et de leurs conséquences géniques. Certaines observations plus que d'autres attirent l'attention sur la possibilité d'échanges de greffes de cellules souches sanguines entre ces jumeaux, du fait de leur circulation commune.

Cet échange est décelé le plus souvent par l'étude cytogénétique du sang; il semble jusqu'à présent ne pas avoir de conséquences phénotypiques; il persistait encore chez des jumeaux de 19 ans.

Les conséquences de l'orientation et de la date de la division du bouton embryonnaire, leurs rapports avec des incorporations cellulaires possibles ou des signes de gémellité en miroir, doivent être prises aussi en considération.

Ces faits justifient l'étude systématique de toute gémellité évocatrice d'aberrations chromosomiques, en raison des informations que peut donner cette pathologie embryonnaire totalement ignorée il y a dix ans à peine.

### Bibliographie

- BENIRSCHKE K., SULLIVAN M. M. (1965). Communication personnelle.  
 BOURDY J. J. (1969). Contribution à l'étude du monozygotisme hétérocaryote. À propos d'un couple fille normale-syndrôme de Turner. Thèse, Paris.  
 DEKABAN A. (1965). Twins, probably monozygotic: one mongoloid with 48 chromosomes, the other normal. *Cytogenetics* (Basel), **4**: 227.  
 DENT T., EDWARDS J. H. (1963). Monozygotic twins of different sex. Proc. 11th Int. Congr. Genet., The Hague, 1963.  
 EDWARDS J. H. (1965). Communication personnelle.  
 — DENT T., KAHN J. (1966). Monozygotic twins of different sex. *J. Med. Genet.*, **3**: 117.

- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., SCHARER K., WOLFF E. DE, SALMON CH., HAINES M., TURPIN R. (1962). Monozygotisme hétérocaryote: jumeau normal et jumeau trisomique 21. C. R. Acad. Sci. (Paris), **254**: 4404.
- MASSIMO L., GEMME G., VIANELLO M. G., VERRI B. (1966). Studio di una coppia di gemelli dizigotici di cui uno mongoloide con trisomia 21 e l'altro normale con chimerismo transitorio di cellule con trisomia 21. Acta Genet. Med. Gemellol., **15**: 208-211.
- MELVILLE K., NABIL RASHAD N. (1966). Autosomal trisomy in a discordant monozygotic twin. Nature (London), **212**: 726.
- MIKKELSEN M., FRÖLAND A., ELLEBJERG J. (1963). XO/XX mosaicism in a pair of presumably monozygotic twins with different phenotypes. Cytogenetics (Basel), **2**: 86.
- MOSKOWITZ M. (1964). Growth, differentiation and reproduction of aggregates of cultured mammalian cells. Nature (London), **203**: 1233.
- RICHART R., BENIRSCHKE K. (1963). Holoacardius amorphus. Report of a case with chromosome analysis. Amer. J. Obstet. Gynec., **86**: 329.
- ROHMER A., RUCH J. V., SCHNEEGANS E., CLAVERT J. (1970). Jumeaux dizygotes, l'un 47,XX,21+, l'autre 46,XX/47,XX,21+. Arch. Franc. Pédiat. (À paraître).
- RUSSELL A., MOSCHOS A., BUTLER L. J., ABRAHAM J. M. (1966). Gonadal dysgenesis and its unilateral variant with testis in monozygous twins: related to discordance in sex chromosomal status. J. Clin. Endocr., **26**: 1282.
- SHINE I. B., CORNEY G. (1966). Turner's syndrome in monozygotic twins. J. Med. Genet., **3**: 124.
- TURPIN R. (1966). Gémellités monozygotes et aberrations chromosomiques (monozygotisme hétérocaryote). In E. Wolff: De l'Embryologie Expérimentale à la Biologie Moléculaire. Dunod Ed., Paris.
- LEJEUNE J. (1953). Étude dermatoglyphique des paumes des mongoliens et de leurs parents et germains. Sem. Hop. Paris, **29**: 3955.
- — LAFOURCADE J., CHIGOT P. L., SALMON CH. (1961). Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel: sujet masculin XY et sujet neutre haplo X. C. R. Acad. Sci. (Paris), **252**: 2945.
- BOCQUET L., GRASSET J. (1967). Étude d'un couple monozygote: fille normale-monstre acardiaque féminine. Considérations anatomo-pathologiques et cytogénétiques. Ann. Genet. (Paris), **10**: 107-113.
- UCHIDA I. A., WANG H. C., RAY M. (1964). Dizygotic twins XX/XY chimerism. Nature (London), **204**: 191.

Prof. R. TURPIN, Institut de Progenèse, 15 rue de l'École de Médecine, 75 Paris VI, France.