

La Signification Statistique de la Concordance chez les Jumeaux MZ et DZ

U. Pfändler

Les résultats statistiques sont exacts dans la mesure où nous disposons de séries gémellaires MZ et DZ non sélectionnées. Il est nécessaire que cette condition soit réalisée, si l'on veut déterminer la *probabilité de manifestation* d'une tare.

D'autre part, pour les maladies dont l'âge d'apparition est très variable (diabète sucré, schizophrénie, folie circulaire), un certain nombre de jumeaux sont considérés comme normaux, alors qu'ils n'ont peut-être pas encore atteint l'âge de manifestation. Pour ces cas, nous devons utiliser une méthode correctrice, tenant compte de l'âge. Certaines séries gémellaires de nos statistiques n'ont pas subi cette correction, et de ce fait les valeurs peuvent être plus ou moins faussées.

Il est en outre souvent difficile de différencier l'hérédité polygénique de l'hérédité monofactorielle à pénétrance très incomplète du gène responsable. Penrose (1953) a démontré qu'il est illusoire de vouloir, sur la base des données familiales, trancher en faveur de l'un ou l'autre de ces modes d'hérédité, lorsque la fréquence du trait ou de l'anomalie chez les parents et leurs enfants est moins de dix fois supérieure à la fréquence observée dans l'ensemble de la population.

Nous nous proposons d'étudier dans quelle mesure la détermination du *chiffre de concordance* chez les MZ et DZ, contribue à l'analyse du mécanisme héréditaire.

Les *méthodes statistiques* permettent de calculer la *probabilité de manifestation* et le *chiffre de concordance* pour les jumeaux MZ et DZ.

Jumeaux MZ

Lorsque la probabilité de manifestation d'une tare est de 100%, la totalité des paires gémellaires atteintes doivent être concordantes. Si, par contre, cette probabilité de manifestation est inférieure à 100%, nous enregistrons uniquement les jumeaux positivement concordants ou discordants, à l'exclusion des jumeaux *négativement* concordants. Il faut corriger cette erreur. Nous appellerons:

- M, la probabilité de manifestation;
- C, le chiffre de concordance;
- k, le nombre de paires gémellaires concordantes;

- d, le nombre de paires gémellaires discordantes;
 x, le nombre de paires gémellaires négativement concordantes.

$$M = \frac{2k+d}{2(k+d+x)}; \quad x = \frac{d^2}{4k} \quad (\text{puisque } d = \sqrt{kx}); \quad \text{d'où:}$$

$$M = \frac{2k}{2k+d} \quad [1]$$

Cette formule donne des valeurs exactes, à condition que tous les partenaires concordants positifs soient enregistrés directement. Or, dans la règle, une partie seulement de ces jumeaux ont été l'objet d'un enregistrement direct.

Nous tenons compte de cet effet sélectif, en introduisant dans la formule [1] la valeur r, qui exprime la proportion des paires gémellaires concordantes positives directement enregistrées, par rapport au nombre total de paires concordantes positives. Le nombre des paires indirectement enregistrées est alors égal à $k(1-r)$. D'où:

$$M = \frac{2kr+k(1-r)}{2kr+k(1-r)+d} = \frac{k(r+1)}{k(r+1)+d}$$

Sur cette base, nous calculons le chiffre de concordance C, qui exprime la proportion du chiffre des concordants positifs par rapport au chiffre total des univitellins, soit:

$$C = \frac{k}{k+d+x} = \frac{k}{k+d+\frac{d^2}{4k}} = \left(\frac{2k}{2k+d} \right)^2$$

D'où: $C = M^2$.

Avec l'introduction de ces facteurs de correction, nous obtenons pour les valeurs de M un certain nombre de variations incontrôlables et dues au hasard.

Jumeaux DZ

Les paires DZ représentent des fratries de deux enfants. En déterminant la proportion des atteints et des normaux selon la méthode des probants, on obtient directement le chiffre de concordance C. D'autre part, nous connaissons les chiffres attendus de concordance pour une tare monogénique dominante ou récessive dont la probabilité de manifestation est de 100%.

HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Pour chacun des sujets d'une paire DZ, la probabilité d'être atteint est égale à $\frac{1}{2}$. La probabilité pour un sujet atteint est $2 \cdot \frac{1}{4} = \frac{2}{4}$, et la probabilité pour deux sujets atteints est $\frac{1}{4}$.

Lorsque $M = 100\%$, $\frac{1}{3}$, soit 33.3% des paires DZ seront concordantes pour la tare; d'où, $C = 0.333$.

Le rapport de C entre DZ et MZ est donc de 1 : 3.

HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

Pour chacun des partenaires d'une paire DZ, la probabilité d'être atteint est égale à $\frac{1}{4}$.

La probabilité que l'un ou l'autre partenaire soit atteint, est $2(\frac{1}{4} \cdot \frac{3}{4}) = \frac{6}{16}$.

La probabilité que les deux partenaires soient atteints, est $(\frac{1}{4})^2 = \frac{1}{16}$.

C est donc égal à $\frac{1}{7} = 0.143$.

Lorsque $M = 100\%$, le rapport de C entre DZ et MZ est donc égal à 1 : 7.

Taux de Concordance

Le *chiffre de concordance C* ne doit pas être confondu avec le *taux de concordance* établi pour certaines maladies contagieuses. Si ce dernier est légèrement plus élevé chez les MZ par rapport aux DZ (par exemple de l'ordre de 2-10%), on doit admettre que la probabilité de manifestation de la maladie est tout de même influencée par le patrimoine héréditaire, sous forme d'une disposition transmissible des parents aux enfants. Voici le *taux de concordance* établi dans une série de paires MZ et DZ pour différentes maladies infectieuses (Tab. I, selon v. Verschuer, 1964).

Tab. I. Concordance des jumeaux MZ et DZ pour diverses maladies infectieuses

| Affection | Concordance en % | |
|---|------------------|------|
| | MZ | DZ |
| Rougeole | 97.4 | 94.3 |
| Coqueluche | 97.1 | 92.0 |
| Varicelle | 92.8 | 89.2 |
| Oreillons | 88.4 | 72.1 |
| Scarlatine | 54.6 | 47.1 |
| Diphthérie | 50.0 | 37.7 |
| Angine | 51.1 | 39.7 |
| Pneumonie | 32.3 | 18.2 |
| Appendicite | 35.0 | 10.0 |
| Comportement analogue vis-à-vis de la tuberculose | 52.8 | 20.6 |

Tab. II. Chiffres de concordance chez les jumeaux MZ et DZ atteints de différentes tares

| Affection | MZ | | | DZ | | Rapport des chiffres de concordance entre DZ et MZ |
|--|---------------|-----------------|---------------|---------------------------|-------|--|
| | M, pour r = 0 | M, pour r = 0.5 | M, pour r = 1 | C pour r = 0.5 | C | |
| Rachitisme dû à une hypovitaminose D | 0.85 | 0.895 | 0.919 | 0.81 | 0.273 | $\frac{0.273}{0.81} = \frac{1.01}{3}$ |
| Psoriasis | 0.60 | 0.692 | 0.750 | 0.479 | 0.125 | $\frac{0.125}{0.479} = \frac{2}{8}$ |
| Atopies (rhinite atopique, rhume des foins, asthme bronchique, névrodermite) | 0.577 | 0.6716 | 0.7317 | 0.45 | 0.119 | $\frac{0.119}{0.45} = \frac{2.1}{8}$ |
| Diabète sucré | 0.622 | 0.712 | 0.767 | 0.5 | 0.119 | $\frac{0.119}{0.5} = \frac{1.7}{7}$ |
| Pied bot (Idelberger, 1937, 1939) | | | | pour r = 0.625, M = 0.325 | 0.023 | $\frac{0.023}{0.106} = \frac{1.74}{8}$ |
| Schizophrénie | 0.723 | 0.7964 | 0.8391 | 0.64 | 0.122 | $\frac{0.122}{0.64} = \frac{1}{5.74}$ |
| Psychose maniaco-dépressive | 0.72 | 0.7941 | 0.8372 | 0.64 | 0.196 | $\frac{0.196}{0.64} = \frac{0.92}{3}$ |
| Luxation congénitale de la hanche | 0.414 | 0.53 | 0.585 | 0.28 | 0.028 | $\frac{0.028}{0.28} = \frac{1}{10}$ |

Chiffre de Concordance C

Nous avons établi les chiffres de concordance chez les MZ et DZ atteints des tares indiquées dans le Tab. II, dont la plupart ont un conditionnement génétique.

Les chiffres de concordance obtenus pour le rachitisme et les psychoses maniaco-dépressives parlent en faveur de l'action d'un gène dominant. Si l'on tient également compte des données familiales, les valeurs établies pour le psoriasis et les atopies suggèrent plutôt une hérédité dominante. Les proportions calculées pour le diabète sucré, le pied bot et la schizophrénie sont très éloignées du rapport attendu dans l'hérédité multifactorielle ($1/8$ à $1/20$), mais ne donnent pas d'indications en faveur de la dominance ou de la récessivité. Par contre, nous avons de sérieuses raisons de penser que la luxation congénitale de la hanche constitue un exemple d'une tare héréditaire apparaissant sous forme de variations continues. Celles-ci peuvent s'expliquer par la conception d'un système multifactoriel avec effet de seuil ($C = 1/10$).

Nous aimerions insister sur la valeur toute relative des conclusions de cette étude. Il s'agit d'un matériel statistique souvent incomplet, parfois tributaire des incertitudes du diagnostic, et ne réalisant pas toujours les conditions qui garantissent l'exactitude de l'interprétation. D'autre part, les rapports des chiffres de concordance ne peuvent être exacts que si la pénétrance des facteurs tarés diffère peu chez les MZ et DZ. Néanmoins, ces données peuvent contribuer à éclaircir le comportement génétique.

Bibliographie

- IDELBERGER K. H. (1937). Zwillingsstudien zur Vererbung des angeborenen Klumpfusses. *Z. Orthop.*, **66**: 90.
— (1939). Die Zwillingspathologie des angeborenen Klumpfusses. Ferdinand Enke, Stuttgart.
PENROSE L. S. (1953). The genetical background of common diseases. *Acta Genet. (Basel)*, **4**: 257.
VERSCHUER O. v. (1964). Infektionskrankheiten. In P. E. Becker: *Humangenetik*. Vol. III/1. Georg Thieme, Stuttgart.

Dr. U. PFÄNDLER, Rue de la Paix 17, La Chaux-de-Fonds, Suisse.