

LES MONOZYGOTES HETERO-CARYOTES

J. LEJEUNE, A. AURIAS

Institut de Progénèse, Université de Paris, France

Monozygotic Heterocaryotic Twinning

Since the first publication in 1961, cases of monozygotic heterocaryotic twinning have been repeatedly found and a total of 14 observations can now be analysed. The mechanism involved in this type of twinning is yet uncertain and eventually is not identical in each case, the main uncertainty being to decide whether the chromosomal error affecting one of the twins is related, directly or indirectly, to the process of MZ twinning per se. Regarding the time of occurrence, the error seems to occur at few days of development at the most and, in one case at least, was contemporary to the first division cleavage. Considering the possibility of twins of different sex (e.g., one XY and one XO) the MZ heterocaryotic twinning could be considered as a potential equivalent of autogamete fusion in species in which the XO is a fertile female. Evolutionary implications shall be discussed.

On appelle monozygotes hétérocaryotes des jumeaux issus d'un même oeuf, mais différant l'un de l'autre par la survenue très précoce d'une anomalie chromosomique. Selon que cette erreur porte sur la perte d'un Y, la perte ou le gain d'un X, l'excès d'un chromosome 21 ou encore d'un autre élément, ces couples gémeaux se présentent comme composés: (a) d'un sujet mâle et d'un sujet atteint de syndrome de Turner, (b) d'un sujet féminin normal et d'un sujet atteint de dysgénésie gonadique, (c) d'un sujet normal et d'un sujet trisomique 21, ou encore (d) d'un sujet normal et d'un monstre acardiaque.

Depuis 1961, date de la première description de la gémeauté MZ hétérocaryote (Turpin et al. 1961, Lejeune et Turpin 1961), 14 cas ont été rapportés dans la littérature (Aurias 1974). Une brève revue de ces différents cas nous permettra de résumer l'ensemble des observations.

A. COUPLES GARÇON NORMAL - FILLE TURNER

L'observation princeps (Turpin et al. 1961) et celle de Dent et Edwards (1963) correspondent à cet aspect.

Dans le premier cas, le garçon de phénotype normal est homogène 46,XY dans la peau et le fascia lata, et présente une faible proportion de cellules 45,X dans le sang avec une majorité de cellules 46,XY. La fille, de phénotype turnérien typique, est homogène 45,X dans la peau et le fascia lata, présentant par contre une population homogène de cellules 46,XY dans le sang. La mise en commun d'un clone sanguin 46,XY, rend moins concluante l'identité des groupes sanguins pour déterminer la monozygotie. Toutefois l'absence de rejet de greffes de peau réciproques et la démonstration de la persistance du caryotype des cellules ainsi transplantées permet d'affirmer l'origine uniovulaire.

L'observation de Dent et Edwards est beaucoup plus paradoxale: le garçon, d'aspect normal, possède exclusivement des cellules 45,X dans le sang et la peau, alors que la fille, atteinte de Turner typique, est bien 45,X dans la peau mais possède une faible proportion de cellules 46,XY dans le sang. Ici aussi les groupes sanguins sont identiques chez les deux jumeaux.

B. COUPLES FILLE NORMALE - FILLE ATTEINTE DE DYSGÉNÉSIE GONADIQUE

Dans trois observations (Mikkelsen et al. 1963, Edwards 1964 et 1966, Bourdy 1969) il existe un mosaïcisme 46,XX/45,X dans le sang des jumelles, avec identité des phénotypes sanguins.

Dans les deux cas où la peau a été étudiée, la jumelle normale est homogène 46,XX et la jumelle atteinte du syndrome de Turner est homogène 45,X (Bourdy 1969) ou toutes deux mosaïques 46,XX/45,X avec une nette prédominance du clone 45,X chez la jumelle atteinte (Mikkelsen et al. 1963).

Dans l'observation de Russel et al. (1966) les deux jumelles sont atteintes de dysgénésie gonadique, l'une étant de type turnérien pur et homogène 45,X, l'autre présentant une sorte de pseudohermaphrodisme avec une gonade mal différenciée mais de type testiculaire et possédant un clone minoritaire 46,XY. Cette observation rappelle très fortement les deux cas de monozygotisme hétérocaryote 45,X/46,XY discutés au paragraphe précédent.

L'observation de Ross et al (1969) révèle un mosaïcisme 45,X/47,XXX chez deux jumelles. L'une étant, dans la peau, homogène 47,XXX et de phénotype sensiblement normal, l'autre étant mosaïque à forte prédominance 45,X et de type turnérien. Ici, l'absence de tout clone normal fait penser que l'erreur, une malségrégation de l'X, s'est produite lors de la première division en deux blastomères.

Finalement l'observation de Aurias (1974) d'une jumelle normale homogène 46,XX dans le sang et d'une jumelle atteinte de dysgénésie gonadique modérée, homogène 46,XXiq, c'est à dire atteinte de syndrome iso X, révèle elle aussi une mosaïque XX/XXiq dans le sang de la malade. Ici aussi la mise en commun de la lignée hématopoïétique par anastomose précoce paraît très probable.

C. COUPLES SUJET NORMAL - SUJET TRISOMIQUE 21

Trois cas sont publiés: Lejeune et al. (1962), Dekaban (1965) et Shapiro et Fainsworth (1972). Dans les trois cas le cojumeau normal est homogène à 46 chromosomes, le jumeau atteint étant, soit homogène trisomique 21, soit mosaïque normal/trisomique 21.

Les dissemblances phénotypiques portent exclusivement sur les caractères morphologiques caractéristiques de la trisomie 21, les phénotypes sanguins étant identiques.

D. CAS DES MONSTRES ACARDIAQUES

Il est possible que ces observations puissent relever du mécanisme de gémellité MZ hétérocaryote. Dans deux observations le sujet bien portant a un caryotype normal, le monstre acardiaque étant porteur d'une trisomie C (Ker Melville et Nabil Rashed 1966, Scott et Ferguson-Smith, 1973) l'autre cas révélant un chromosome minute surnuméraire (Turpin et al. 1967).

DIAGNOSTIC

(1) La présence, presque constante, d'une mosaïque sanguine chez les deux jumeaux impose de confirmer l'identité des groupes sanguins et sériques par la recherche systématique d'une double population. En cas d'incertitude les greffes de peau réciproques restent le test le plus précis.

(2) Les mosaïques sanguines imposent aussi l'examen systématique d'autres tissus prélevés en différents points de l'économie. En cas d'anomalie des chromosomes sexuels, l'examen chromosomique des gonades est indispensable.

(3) Tous les autres caractères de ressemblance, pigmentation de la peau, des cheveux, des iris, forme des oreilles, dermatoglyphes, etc., sont d'une extrême importance. Les discordances dépendant du syndrome chromosomique ne contredisent évidemment en rien le diagnostic.

MÉCANISME

La chronologie des événements est très difficile à établir. Dans tous les cas, l'erreur est nécessairement post-zygotique. Dans le cas de mosaïque X/XXX l'absence de clone normal plaide en faveur d'une malségrégation dès la première division blastomérique. Pour le couple garçon XY et fille XO et pour le couple XX/XXiq, la même précocité est possible, mais on ne peut éliminer la possibilité du clivage plus tardif d'un bouton embryonnaire mosaïque. Cette dernière situation est la plus probable dans les autres observations.

Reste la possibilité d'un déterminisme commun à l'erreur chromosomique et au clivage en deux jumeaux. On ne peut exclure l'hypothèse d'un effet du déséquilibre chromosomique sur le comportement cellulaire (sélection différentielle ou changement des propriétés de surface).

SIGNIFICATION

Les couples MZ hétérocaryotes apportent de précieuses indications cliniques puisque, dans les cas très purs, la seule différence entre les jumeaux est due à l'anomalie chromosomique, alors que leur patrimoine génique est identique. L'accumulation de ces observations offre donc des possibilités d'analyse extrêmement précise.

En génétique évolutive, ce type de gémellité est potentiellement d'un grand intérêt. Chez la souris, par exemple, un couple XO et XY serait fécond puisque la souris XO est fertile (contrairement au syndrome XO chez la femme). S'il se trouvait que le zygote possédât de surcroît un remaniement chromosomique de type cloisonnant, c'est à dire interdisant un croisement de retour avec l'espèce d'origine, cet accident, joint au monozygotisme hétérocaryote, conduirait à une spéciation d'emblée (Lejeune 1968).

Or, on démontre (Aurias 1974) que seule la consanguinité la plus étroite peut rendre probable l'installation d'un remaniement chromosomique. Cette prévision est en excellent accord avec l'obtention d'espèces végétales nouvelles par autofécondation d'un hybride rendu tétraploïde.

Comme les barrières génétiques entre espèces supérieures voisines sont essentiellement de nature chromosomique (Lejeune et al. 1973), on voit que le monozygotisme hétérocaryote, véritable équivalent génétique d'une autofécondation, pourrait permettre de doubler le cap difficile de l'hétérozygotie pour les grands remaniements de structure et constituer ainsi l'un des mécanismes chromosomiques de la spéciation (Lejeune 1975).

BIBLIOGRAPHIE

- Aurias A. 1974. Contribution à l'étude du mécanisme et de la signification du monozygotisme hétérocaryote. Thèse pour le Doctorat en Médecine (Paris).
- Bourdy J. J. 1969. Contribution à l'étude du monozygotisme hétérocaryote. A propos d'un couple fille normale-syndrome de Turner. Thèse pour le Doctorat en Médecine (Paris).
- Dekaban A. 1965. Twins probably monozygotic: one mongoloid with 48 chromosomes; the other normal. *Cytogenetics*, 4: 228-239.
- Dent T., Edwards J.H. 1963. Monozygotic twins of different sex. *Proc. 11th Int. Congr. of Genetics* [Vol. 1, p. 304]. London: Pergamon Press.
- Edwards J.H. 1964. Communication personnelle.
- Edwards J.H., Dent T., Kahn J. 1966. Monozygotic twins of different sex. *J. Med. Genet.*, 3: 117-123.
- Ker Melville G., Nabil Rashad M. 1966. Autosomal trisomy in a discordant monozygotic twin. *Nature*, 212: 727.
- Lejeune J., Turpin R. 1961. Détection chromosomique d'une mosaïque artificielle humaine. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 252: 3148.
- Lejeune J., Lafourcade J., Scharer K., Wolff E., Salmon C. Haines M., Turpin R. 1962. Monozygotisme hétérocaryote: jumeau normal et trisomique 21. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 254: 4404-4406.
- Lejeune J. 1968. Adam et Eve ou le monogénisme. *Nouvelle Revue Théologique*, 90/2.
- Lejeune J., Dutrillaux B., Réthoré M.O., Prieur M. 1973. Comparaison de la structure fine des chromatides d'*Homo sapiens* et de *Pan troglodytes*. *Chromosoma (Berlin)*, 43: 423-444.
- Lejeune J. 1975. Sur les mécanismes de la spéciation. *C.R. Soc. Biologie*, 169: 828-844.
- Mikkelsen M., Froland A., Ellebjerg J. 1963. XO/XX mosaicism in a pair of presumably monozygotic twins with different phenotypes. *Cytogenetics*, 2: 86-98.
- Ross G.T., Tjio J.H., Lipsett M.B. 1969. Cytogenetic studies of presumptively monozygotic twin girls discordant for gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 440-445.
- Russel A., Machos A., Butler C.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. Endocrinol. Metab.*, 26: 1282-1292.
- Scott J.M., Ferguson-Smith M.A. 1973. Heterokaryotic monozygotic twins and the acardiac monster. *Obst. Gyn. brith.*, 80: 52-59.
- Shapiro L.R., Fainsworth P.G. 1972. Down's syndrome in twins. *Clin. Genet.*, 3: 364-370.
- Turpin R., Lejeune J., Lafourcade J., Chigot P.L., Salmon C. 1961. Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel: sujet masculin XY et sujet neutre haplo X. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 252: 2945-2946.
- Turpin R., Bocquet L., Grasset J. 1967. Etude d'un couple monozygote fille normale - monstre acardiaque féminin. *Ann. Génét.*, 10: 107-113.