

Étude d'un Couple de Jumeaux Monozygotes dont un seul est atteint de Myopathie (Forme Pseudo-Hypertrophique)¹

J. de Grouchy, M. Lamy, J. Frézal, R. Garcin

La présente observation concerne un couple exceptionnel de jumeaux selon toute probabilité monozygotes et dont un seul est atteint de myopathie pseudo-hypertrophique de Duchenne.

Observation

Actuellement âgés de 8 ans et 7 mois, les jumeaux sont nés le 28 septembre 1952, au terme du 8ème mois d'une grossesse normale. Contenus dans une même poche amniotique, ils étaient reliés à un placenta unique. On ne retrouve aucun cas de

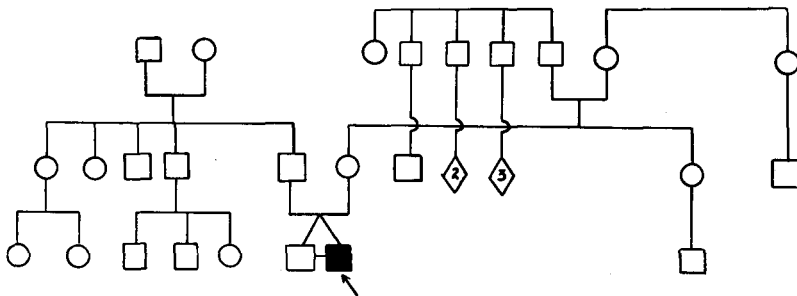


Fig. 1. Arbre généalogique des jumeaux

gemellité ou de myopathie dans leurs antécédents familiaux. Le père et la mère, normaux, étaient âgés respectivement de 32 et 30 ans à la naissance des jumeaux. Ceux-ci sont les seuls enfants de la fratrie (Fig. 1). Leur développement fut semblable bien que le malade ait commencé à marcher à 16 mois alors que son frère marchait depuis l'âge de 13 mois (Tableau 1).

¹ Travail réalisé avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène, et du National Institute of Health, U.S.A. (Grant N. M-3921).

Tab. 1. Développement des jumeaux

	Malade	Frère jumeau
Poids de naissance	1.700 kg.	1.650 kg.
Premiers pas	16 m.	13 m.

Tab. 2. Examen à 8 ans 7 mois

	Malade	Frère jumeau
Poids	18.300 kg.	22.400 kg.
Taille	1.16 m.	1.25 m.
Taille assis	0.64 m.	0.67 m.
Périmètre céphalique	52 cm.	53 cm.
Longueur du crâne	16.6 cm.	17.0 cm.
Largeur du crâne	14.6 cm.	14.9 cm.
Diamètre bizygomatique	11.8 cm.	11.8 cm.
Teinte peau	2 c.	2 c.
Couleur de cheveux	cendré 8	cendré 8
Enroulement	—	—
Couleur des yeux	gris vert clair avec pigment jaune	gris vert clair avec pigment jaune

Le fait qu'il s'agit de jumeaux MZ nous paraît prouvé par les données suivantes:

Les caractères du placenta et des membranes.

Une grande ressemblance générale (Figs. 2, 3, 4).

La grande similitude des caractères morphologiques habituellement étudiés: couleur des yeux, des cheveux, teinte de la peau, etc. (Tableau 2). Il est à remarquer cependant que le malade est plus petit que son frère jumeau, 1 m 16 contre 1 m. 25, et 18.300 Kg. contre 22.400 Kg. Nous discuterons ce fait plus tard.

L'identité des phénotypes érythrocytaires et des phénotypes sériques (Tableau 3).

La grande similitude des dermatoglyphes digitaux et palmaires (Tableau 4 - Fig. 5).

Enfin et surtout le fait qu'une greffe cutanée réciproque ait « pris » chez l'un et l'autre jumeau. La cicatrisation des greffes était parfaite au terme de 35 jours.

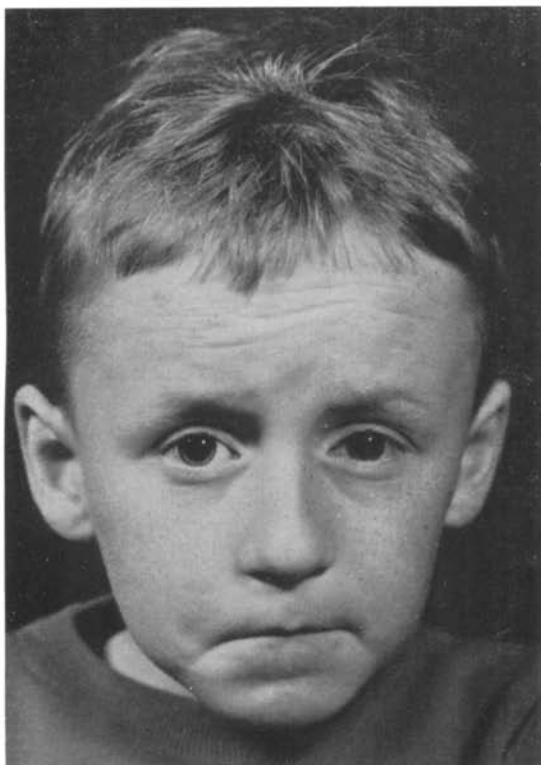
Le diagnostic de myopathie est fondé sur les faits suivants: dès les premiers mois de la vie, les parents constatent que l'enfant est plus immobile que son frère. Il marche à 16 mois, avec 3 mois de retard sur ce dernier. Sa démarche est immédiatement anormale, hésitante et, en particulier, il tombe souvent. A l'occasion d'une chute, il souffre d'une fracture du crâne. A 4 ans, les troubles de la marche s'aggravent: il marche sur la pointe des pieds, tombe fréquemment et monte les escaliers avec dif-



a

b

Fig. 2. Divers portraits des jumeaux

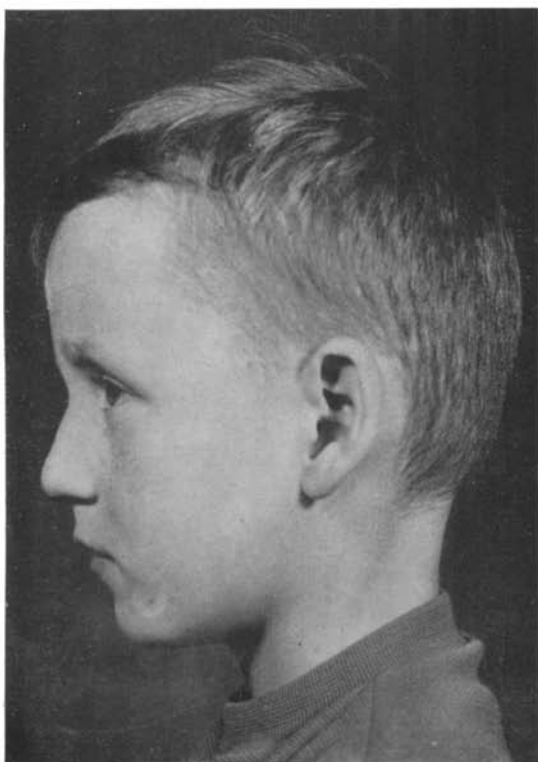


Malade



Jumeau sain

a



Malade



Jumeau sain

b

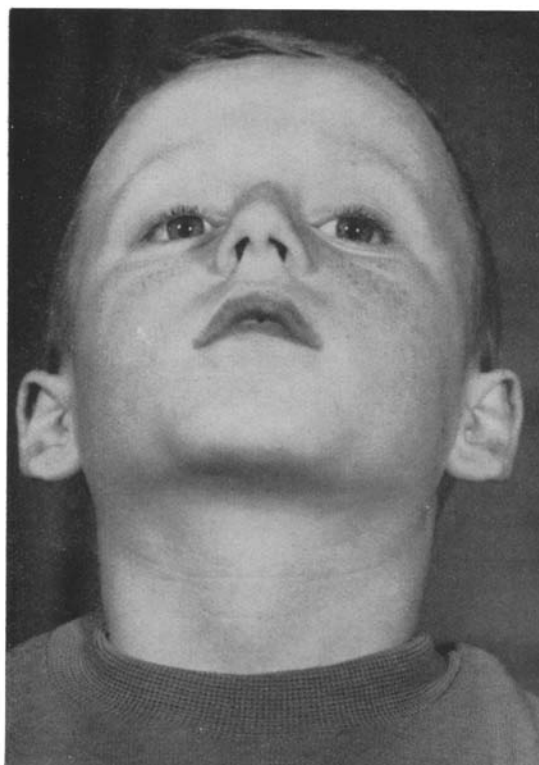
Fig. 3. Divers portraits des jumeaux

Tab. 3

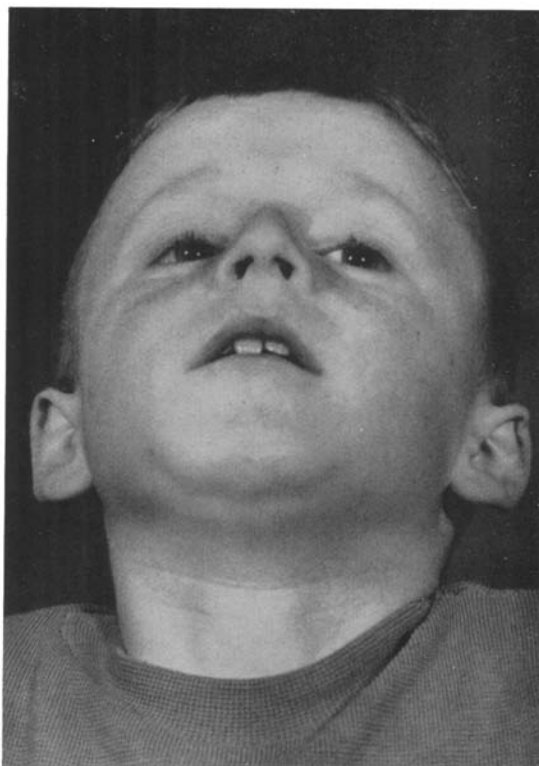
PHÉNOTYPES ÉRYTHROCYTAIRES								
Malade	O CcDee	MNs	P++	Le ^a —	Le ^b ++	Fy ^a ++	Kell —	
Frère jumeau	O CcDee	MNs	P++	Le ^a —	Le ^b ++	Fy ^a ++	Kell —	
Mère	O ccddee	Ms	P—	Le ^a —	Le ^b ++	Fy ^a ++	Kell —	

PHÉNOTYPES SÉRIQUES			
Malade	Hp (2 — 1)	Gm (a — x — b +)	In _v (—)
Frère jumeau	Hp (2 — 1)	Gm (a — x — b +)	In _v (—)
Mère	Hp (2 — 1)	Gm (a + x — b +)	In _v (—)

THIO URÉE	
Malade	goutteur
Frère jumeau	goutteur



Jumeau sain



Malade

Fig. 4.

ficulté. Les mollets paraissent hypertrophiés. Le diagnostic de myopathie est posé à l'âge de 6 ans.

Lors de l'hospitalisation à la Clinique de Génétique Médicale, en juillet 1961, le diagnostic de myopathie ne pouvait être mis en doute devant:

L'attitude courbée en hyperlordose, l'atrophie marquée des muscles de la ceinture scapulaire, la saillie accentuée des omoplates, l'atrophie bilatérale et symétri-

Tab. 4

DERMATOGLYPHES DIGITAUX													
	Main gauche					Main droite							
	V	IV	III	II	I				I	II	III	IV	V
Malade	II R	II R	III Tr	III Tr	II R	69	139	70	II R	II C	III Tr	III T	II R
	12	17	12/14	9.10	16				17	10	13/13	17/9	13
Frère jumeau	II R	II R	II R	II R	II R				II R	II C	II R	III T	II R
	13	14	16	8	13	64	138	74	16	13	14	17/11	14
TRIRADIUS PALMAIRE													
	Main gauche					Main droite							
Malade	48°					47°5							
Frère jumeau	44°					41°5							

que des muscles du bras et de ceux de la cuisse: le périmètre de cette dernière est de 26 cm. contre 34 cm chez son frère, alors que le périmètre des mollets est de 25 cm. chez les deux enfants.

La démarche est hésitante, dandinante, sur la pointe des pieds. Allongé, l'enfant ne peut s'asseoir les bras croisés. Assis, il ne peut se relever qu'en grim pant à l'aide des mains le long de ses membres inférieurs.

Les réflexes rotuliens, bicipitaux et olécraniens sont abolis, de même que le réflexe idiomusculaire du quadriceps. Les réflexes cutanés sont conservés. La sensibilité est normale. La force musculaire des membres est très diminuée. Le tracé électromyographique est celui habituellement observé au cours des atteintes myopathiques.

Les dosages enzymatiques effectués par les Professeurs G. Schapira et J. C. Dreyfus et le Docteur F. Schapira ont confirmé le diagnostic de myopathie en montrant une élévation considérable du taux de la phosphocréatinekinase et de l'aldolase sériques. La créatinine urinaire est diminuée (Tableau 5). L'ensemble des mêmes examens a montré que le frère jumeau est indemne de myopathie.

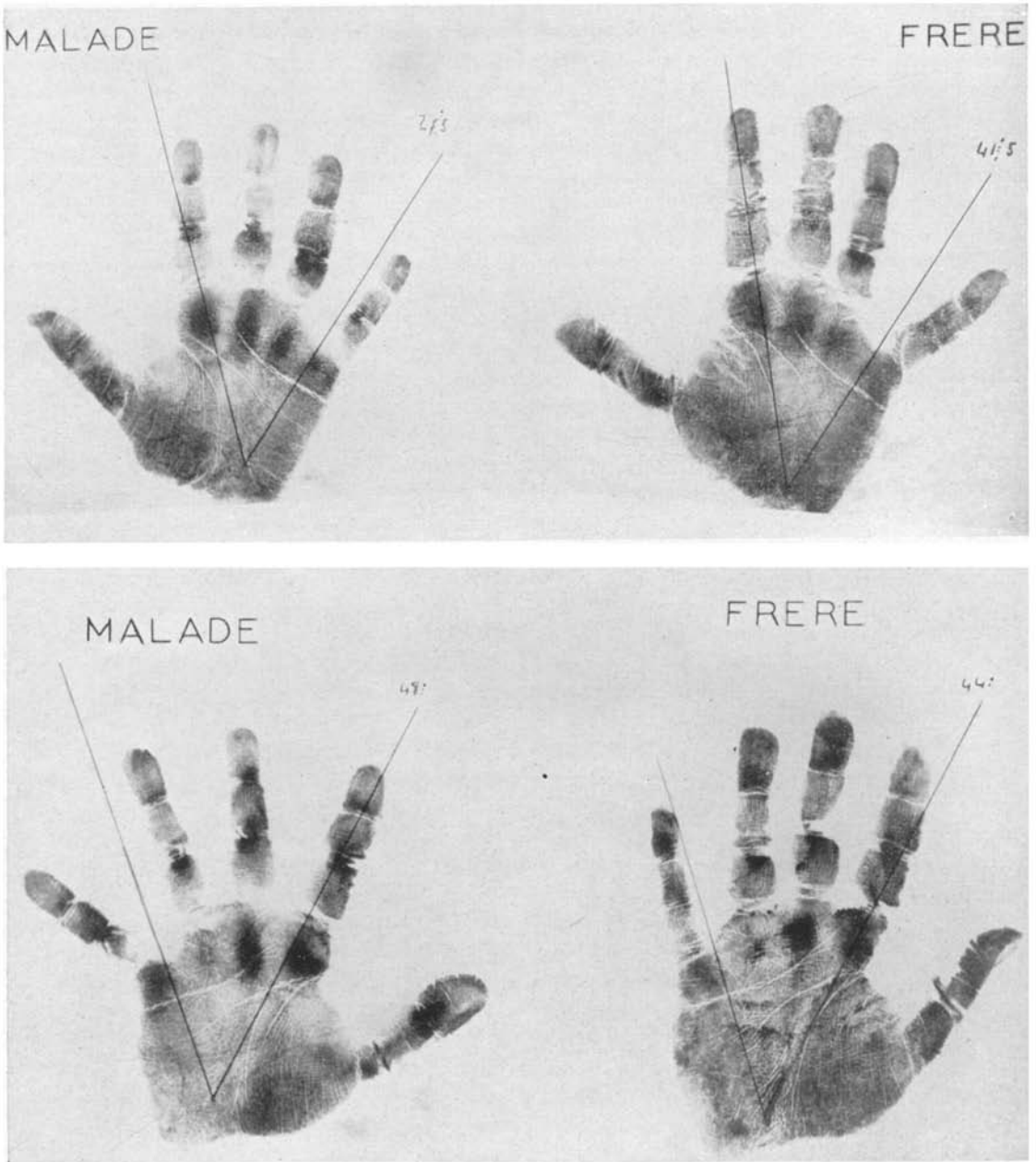


Fig. 5. Dermatoglyphes des jumeaux

Des fragments de peau prélevés à chaque enfant lors de la greffe cutanée ont été mis en culture et ont permis d'obtenir des caryotypes normaux. La vision colorée (Tests de Ishihara) est normale chez les deux enfants. Il n'existe pas non plus de dé-

Tab. 5. Dosages enzymatiques

	Malade	Frère jumeau	Mère	Normale
Créatinephosphokinase	17 U	0.50 U	0.70 U	<1.5 U
Aldolase sérique F-1-6-P aldolase μ M/H/ml	5.20	0.23	0.13	0.4+0.2 Enf 0.2+0.15 Ad
U. Sibley	120	5	3	9 +5 Enf 4,6+3 Ad
Créatinine urinaire mg/24 h.	265	600		

Tab. 6. Temps de vitesse circulatoire chez la mère

	Mère	Limites de la normale
1° Temps bras-bras	16"	15" - 31"
2° Temps bras-langue	8"	7" - 21"
Différence entre 1° et 2°	8"	7" - 21"

ficit en facteur hémophilique A et B. Le développement psychomoteur des deux enfants est normal.

Enfin, l'examen de la mère des jumeaux a révélé des dosages enzymatiques normaux. La vitesse circulatoire, mesurée par le Docteur Demos, et dont le Professeur Dreyfus a souligné la valeur (1), est, lors d'un unique examen, située à la limite inférieure de la normale (Tableau 6). La vision colorée est normale. Nous n'avons malheureusement pas pu examiner le père des jumeaux.

Discussion

Les jumeaux monozygotes ont toujours été considérés comme deux individus identiques, porteurs du même patrimoine héréditaire. Pourtant l'observation récente faite par Turpin, Lejeune, Lafourcade, Chigot et Salmon (7) d'un couple de jumeaux MZ dont l'un est un garçon normal possédant 46 chromosomes dont 44 autosomes + XY, et dont l'autre est atteint de maladie de Turner et possède 45 chromosomes dont XO, attire l'attention sur le fait que des jumeaux issus d'un même œuf peuvent ne pas être identiques et ne pas posséder le même matériel héréditaire.

Notre observation pose des problèmes quelque peu différents et amène à discuter les points suivants:

1. Le diagnostic de monozygotie ne peut être mis en doute en égard à nos connaissances actuelles. La « prise » d'une greffe cutanée réciproque n'a été observée que chez des jumeaux monozygotes.

2. Le diagnostic de myopathie ne peut être contesté devant le tableau clinique que nous avons observé. En particulier nous pensons pouvoir écarter formellement l'hypothèse d'une maladie acquise simulant la myopathie, maladie héréditaire.

3. Le frère jumeau est certainement indemne. Ce point pourrait être plus discutable que les deux précédents. Pourtant, nous ne connaissons pas d'exemple dans la littérature où un écart de 9 ans sépare le début clinique de la maladie chez deux jumeaux MZ. D'autre part, ses dosages enzymatiques, parfaitement normaux, ne sont pas, d'après l'expérience des Professeurs Schapira et Dreyfus, compatibles avec un début clinique de la maladie prochain et probablement lointain, étant donnée la forme à perturbations enzymatiques sévères de son frère.

Ces trois points peuvent être raisonnablement considérés comme bien établis. Il reste à savoir s'il s'agit de la forme autosomique récessive de la maladie ou bien de la forme récessive liée au sexe (3). Cette dernière hypothèse est de loin la plus vraisemblable en égard à la notion de fréquence et à l'évolution clinique. Elle nous place devant l'alternative suivante: la mère est ou n'est pas conductrice du gène de la myopathie. Dans la première éventualité, la discordance chez les jumeaux est très difficile à expliquer. Il faudrait admettre: 1. Ou bien une mutation reverse chez le jumeau sain. Or, on sait combien un tel événement est rare. Il n'a encore jamais, semble-t-il, été démontré dans l'espèce humaine. 2. Ou bien un défaut d'expressivité du gène chez ce même jumeau, phénomène peu probable étant donné que les deux jumeaux ont le même génotype et le même environnement.

La deuxième éventualité, la mère n'est pas conductrice, permet, en revanche, deux hypothèses plus raisonnables: celle d'une mutation somatique ponctuelle survenue lors de la segmentation de l'œuf, ou celle d'une courte délétion du chromosome X survenue à ce même stade.

L'examen de la mère ne permettrait en aucun cas de dire qu'elle n'est pas hétérozygote pour le gène de la myopathie. Cependant les dosages enzymatiques sont normaux. D'autre part, le temps de vitesse circulatoire est normal bien qu'à la limite inférieure de la normale. Pour cette raison, le Docteur Demos qui a pratiqué l'examen aimerait le refaire dans quelques mois. Nous savons d'autre part que par la combinaison des trois mesures: du taux de l'aldolase sérique, du taux de la créatine-phosphokinase sérique et de la vitesse circulatoire, il est possible de détecter 85% des mères conductrices certaines et 70% des mères dans le groupe des formes isolées (1).

L'ensemble de ces faits est donc compatible avec l'hypothèse que la mère n'est pas conductrice. La probabilité de l'hétérozygotie est sans doute inférieure à 20 p. 100.

L'étude du caryotype des jumeaux n'a pas mis en évidence une délétion partielle du chromosome X chez le myopathe, le chromosome X du malade étant très comparable à celui de son frère. En fait, il est probable qu'une délétion du chromosome X

suffisamment importante pour être décelable par nos moyens d'investigation, serait, à l'état hémizygote, léthale ou du moins responsable de désordres beaucoup plus importants que ceux que nous avons observés. En revanche, une courte délétion portant sur un, ou un petit nombre de gènes, ne serait pas décelable macroscopiquement et pourrait expliquer la discordance observée chez nos jumeaux.

Nous ne possédons pas beaucoup d'éléments pour étayer soit l'hypothèse d'une telle délétion génique, soit celle d'une mutation ponctuelle. Cependant, le jumeau myopathe est sensiblement plus petit que son frère. Cette réduction de la taille pourrait être la conséquence de la maladie. On sait que les souris myopathes sont généralement plus petites que les souris saines (6), mais une semblable diminution de la taille n'a pas été signalée chez l'homme. Les travaux récents de Jacobs et coll. (2) ont conduit ces auteurs à penser qu'un gène contrôlant la taille pourrait être situé sur le chromosome X et en particulier sur son bras court. Une courte délétion affectant à la fois le gène de la myopathie et le gène contrôlant la taille pourrait expliquer notre observation. Dans cette hypothèse le gène de la myopathie, peut-être celui du daltonisme (5) et celui contrôlant la taille seraient situés sur le bras court du chromosome X.

Quoiqu'il en soit de la cause de la myopathie, mutation ou délétion, le couple de jumeaux que nous venons de présenter constitue une mosaïque dont les deux populations de cellules sont séparées chez deux individus distincts au lieu de coexister chez un même individu. Les études chromosomiques récentes ont montré la fréquence relativement élevée des individus mosaïques possédant des populations de cellules qui diffèrent par leur lot chromosomique. La mosaïque XY/XO connaît un « équivalent gémeilaire » qui est le couple de jumeaux étudié par Turpin et coll., et il est concevable que l'on observera d'autres équivalents gémeilaires pour des mosaïques connues. Notre observation se situe sur le plan génique et non plus chromosomique. Peut-être assistons-nous ici à un déroulement chronologique inverse en observant d'abord un « équivalent gémeilaire » avant de faire un jour la preuve d'un individu qui serait la mosaïque génique correspondante.

Résumé

Les auteurs rapportent l'observation d'un couple de jumeaux monozygotes (une greffe cutanée réciproque a réussi) dont un seul est atteint de myopathie (forme de Duchenne).

Les auteurs discutent plusieurs hypothèses dont celle d'une mutation somatique survenue lors du premier clivage de l'œuf donnant naissance aux jumeaux.

Bibliographie

1. DREYFUS J. C., SCHAPIRA G., SCHAPIRA F. & DEMOS J., 1961: Sur la détection des hétérozygotes dans la myopathie. Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics, Rome 1961.
2. JACOBS P. A., HARNDEN D. G., BUCKTON, K. E., COURT-BROWN W. M., KING H. J., McBRIDE J. A., MACGREGOR, T. N. & MACLEAN N., 1961: Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. *Lancet*, 1: 1183.
3. LAMY M. & DE GROUCHY J., 1955: L'hérédité de la myopathie (formes basses). *J. Genet. Hum.*, 3: 219.
4. LEJEUNE J. & TURPIN R., 1961: Détection chromosomique d'une mosaïque artificielle humaine. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 252: 3148.
5. LINDSTEN J., 1951: New type of chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis. *Lancet*, 1: 1228.
6. MICHELSON A. M., RUSSEL E. S. & PINCKNEE J. H., 1955: Dystrophia muscularis: a hereditary primary myopathy in the house mouse. *Proc. Nat. Acad. Sc. US.*, 41: 1079.
7. 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. Sc. Paris*, 252: 2945.

RIASSUNTO

Gli AA. riferiscono l'osservazione di una coppia di gemelli monozygotici (il trapianto cutaneo crociato ha attecchito) uno solo dei quali affetto da miopatia (forma Duchenne).

Vengono discusse svariate ipotesi, fra cui quella di una mutazione somatica sopravvenuta nella prima scissione dell'uovo che ha originato i due gemelli.

SUMMARY

The Authors report on a pair of MZ twins, only one of which affected by the Duchenne-type myopathy. Monozygosity is supported by the success of a reciprocal skin-graft.

Various hypotheses are discussed, including that of a somatic mutation during the first division of the egge producing the twins.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. berichten über ein eineiiges Zwillingpaar (ein Kreuztransplantat ist angegangen), von dem nur ein Paarling an einer Myopathie (Form nach Duchenne) leidet.

Es werden verschiedene Hypothese dazu

erörtert, darunter die, dass es sich um eine somatische Mutation handelt, welche bei der ersten Eiteilung, die den Ursprung für die beiden Zwillinge gegeben hat, erfolgte.