

ETUDES GEMELLAIRES DANS LA GENETIQUE CLINIQUE: LE "CLINICAL COTWIN METHOD"

L. GEDDA

The Gregor Mendel Institute of Medical Genetics and Twin Studies, Rome, Italy

Twin Studies in Clinical Genetics: The Clinical Cotwin Method.

The purpose of this review is to bring out the clinical value of a twin pair, when a disease strikes one or both partners. A "Clinical Cotwin Method" is thus described.

In the case of concordant disease in MZ twins, the points of interest suggested by this method are the study of (1) the etiopathogenesis of the disease; (2) the genetic variability in the manifestation of such disease; (3) the variability of expression of the morbid genotype; and (4) the chronogenetic variability, that is, the possible difference between times of onset of disease, of its symptoms, and of its outcome. In the case of discordant disease in MZ twins, either one twin is ill and the other healthy, or else, twins have two different diseases. In the first case, the clinician finds an excellent basis of comparison in the healthy twin, which allows him to extend his knowledge of the morbid phenotype and to discover minimal symptoms which would otherwise go unobserved. In the case of two different diseases which strike MZ twins simultaneously, comparative analysis of the general symptoms is possible, which allows a deeper knowledge of the etiopathogenesis of the morbid processes. DZ twins also are of high scientific interest because their semiequivalent genotypes have simultaneous times of departure. This situation differs from that of full sibs and that of half sibs; it is also very useful to analyze the disease that DZ twins face in the same physical time. Both twin care and scientific research can be greatly helped by hospital department of twins, as well as outpatient departments or consultants for occasional and routine visits.

INTRODUCTION

Notre Congrès peut également servir à rendre familier au médecin l'étude des jumeaux, c'est-à-dire au clinicien qui rencontre les malades un à la fois dans le cabinet de consultation ou bien à l'hôpital. Parler au médecin de séries de jumeaux qui doivent être analysées et élaborées statistiquement signifie l'éloigner de ses possibilités immédiates et aussi de son intérêt clinique. Et cela veut dire pour nous perdre une casuistique immense et précieuse.

Pour intéresser le clinicien aux jumeaux il faut cultiver un aspect de la gémellologie qui consiste à découvrir et évaluer l'importance que peut avoir un couple isolé de jumeaux MZ ou DZ tant du point de vue pratique, c'est-à-dire clinique en faveur du jumeau en soi, que du point de vue général c'est-à-dire scientifique.

Une proposition que l'on peut faire au clinicien, sans déranger sa *forma mentis* et son travail quotidien, et qu'il peut accepter, est la suivante: "Cherche de savoir si ton malade est jumeau; s'il l'est, demande à connaître aussi son cojumeau". C'est un pas en avant, bref, possible et de grande importance qui éveille la curiosité du médecin, retient son attention et le porte à se demander: "Pourquoi?" Dans cet exposé, je voudrais répondre à cette question en illustrant la méthode monocasuistique dont j'ai parlé au Congrès de Génétique de La Haye (1963) et que je présente maintenant comme Méthode Clinique de Confrontation Gémellaire (ou *Clinical Cotwin Method*).

Il est avant-tout nécessaire de faire observer au clinicien que les jumeaux sont plus nombreux qu'il ne le pense parce que les accouchements gémellaires ont une fréquence moyenne de 1 : 80 et donc, chaque 40 personnes, il y a un jumeau: plus précisément, chaque 120 personnes il y a un jumeau MZ et chaque 60 personnes un jumeau DZ.

Pour établir le zygotisme dans les cas de gémellité monosexue, le meilleur conseil est celui de pratiquer le diagnostic dit de l'ambiguïté, qui présente un indice très élevé d'approximation. Ce point étant éclairci, il faut faire remarquer que le médecin peut se trouver en face de six possibilités; c'est-à-dire:

- 1) en face d'un couple de jumeaux MZ où les jumeaux sont atteints de la même maladie;
- 2) en face d'un couple de jumeaux MZ où un seul des jumeaux est malade;
- 3) en face d'un couple de jumeaux MZ où les deux étant malades le sont de maladie différente;
- 4, 5 et 6) de façon analogue, les cas peuvent se présenter se référant à un couple DZ.

Avant d'illustrer, brièvement, les possibilités que le médecin rencontre, j'ouvrirai une parenthèse pour faire remarquer que le *Clinical Cotwin Method* se différencie du *Cotwin Method* pour deux raisons:

- 1) Le *Clinical Cotwin Method* se réalise en conditions d'observation clinique d'un événement morbide spontané qui concerne un seul couple de jumeaux, tandis que le *Cotwin Method* représente une observation épidémiologique ou bien expérimentale, effectuée sur plusieurs couples de jumeaux, chez qui une action modificatrice existante ou bien pratiquée sur seul jumeau du couple est étudiée dans une confrontation statistique avec le jumeau qui n'a pas été sujet à la modification.
- 2) Le *Clinical Cotwin Method* concerne un couple MZ ou DZ, alors que le *Cotwin Method* est généralement limité aux couples MZ.

MALADIE CONCORDANTE CHEZ UN COUPLE DE JUMEAUX MZ

La maladie dont sont atteints les deux jumeaux peut être d'origine endogène (c'est-à-dire héréditaire) ou bien exogène. Le diagnostic différentiel se pratique avec les habituelles méthodes cliniques. Il faut toutefois faire remarquer que les maladies héréditaires sont *en général* concordantes *aussi pour le cadre clinique* chez les jumeaux MZ. Le panorama de ces concordances concerne, dans notre expérience, toute la pathologie héréditaire. Juste pour vous esquisser, je présenterai 4 diapositives:

- 1) un cas de Thalassemia maior ou maladie de Cooley chez les jumelles d'un couple de 12 ans (Fig. 1);
- 2) un cas de syndrome adiposogénitale chez les jumeaux d'un couple de 14 ans (Fig. 2);
- 3) un cas de luxation congénitale de la hanche chez les jumelles d'un couple de 10 ans: luxation bilatérale chez la première, monolatérale droite chez la seconde (Fig. 3);
- 4) un cas de cancer du sein (D) chez les jumelles d'un couple de 64 ans (Fig. 4).

Comme dans le dernier cas, les caractères héréditaires peuvent *parfois* présenter une variabilité co-gémellaire de manifestation: c'est-à-dire que la tare morbide, plus sérieuse chez un jumeau, peut avoir une manifestation mineure chez le cojumeau, de sorte qu'elle n'attire pas l'attention et l'intervention du médecin, ou bien encore être absente; le médecin est toutefois mis à même de la rechercher parce que la visite en parallèle du cojumeau malade porte à enquêter dans une précise direction diagnostique.

Par exemple, voilà l'observation que nous avons recueillie dans un récent screening de couples MZ de notre Régistre, considérés normaux: Francesco et Giuseppe, de 8 ans (Fig. 5), ne présentent aucun caractère pathologique, si ce n'est dans la ligne palmaire des quatre doigts présente dans la main droite de Francesco (Fig. 6) et absente chez Giuseppe. L'examen des parents a permis de constater, chez le père, la ligne des 4 doigts dans les deux mains (Fig. 7). L'étude du caryotype chez les jumeaux, le père et la mère, a relevé de nombreuses aberrations qui ne sont pas ponctuelles, mais témoignent d'une situation chromosomique paranormale (Figs. 8a, b, c, d): fracture chromosomique chez Francesco (groupe A, couple 1), chez Giuseppe (groupe A, couple 3) et chez le père (groupe C); 73% des caryogrammes avec aberrations chez la mère.

Le cas des jumeaux Francesco et Giuseppe démontre comment une différence phénotypique chez des jumeaux MZ peut éclaircir une situation qui regarde le couple et la famille.

Les maladies héréditaires peuvent aussi présenter une variabilité chronogénétique, c'est-à-dire se manifester chez les deux jumeaux à des époques espacées. Cela permet de soumettre le cojumeau encore sain à un traitement de médecine préventive.

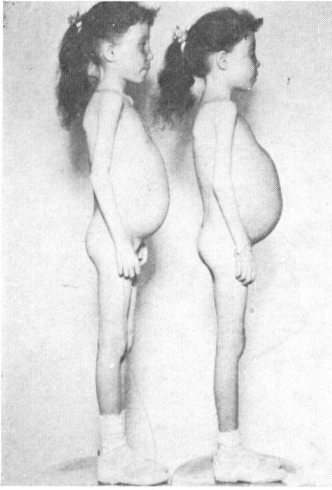


Fig. 1

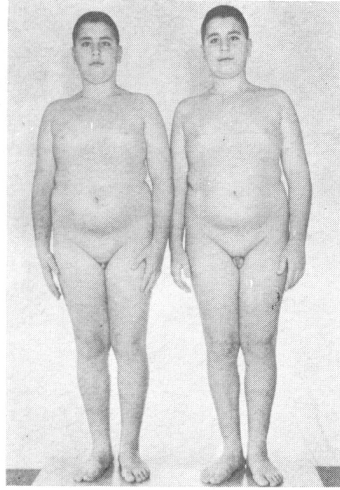


Fig. 2

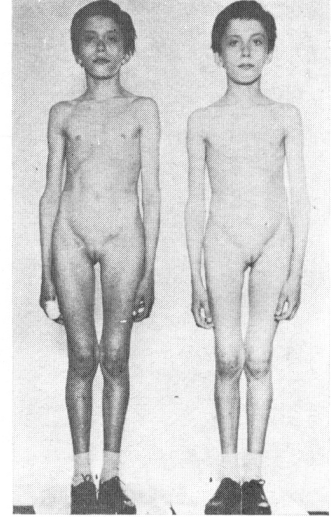


Fig. 3

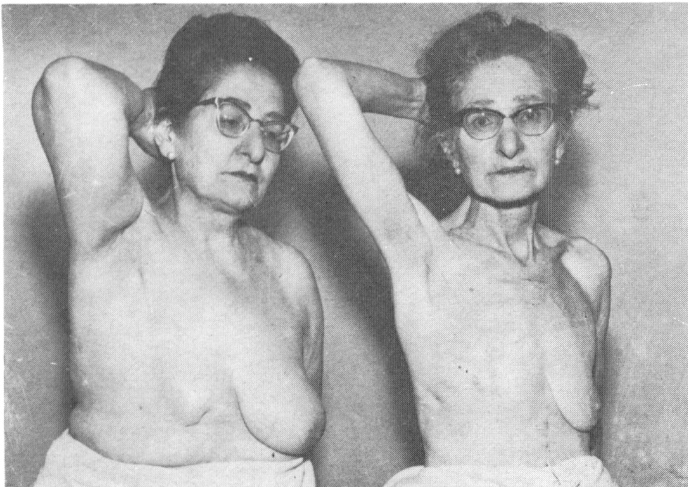


Fig. 4

Aussi le cours de la maladie, c'est-à-dire la succession des symptômes d'invasion, a beaucoup d'importance parce qu'il démontre la durée chronogénétique des facteurs de résistance et/ou de compensation dont dispose l'organisme et qui, on peut le présumer, sont héréditaires s'ils sont concordants chez les MZ.

Les maladies exogènes, à leur tour, qui peuvent frapper les deux cojumeaux d'un couple MZ, peuvent présenter des cadres très semblables étant donné l'équivalence héréditaire du terrain sur lequel la maladie agit.

Aussi bien dans le cas de maladies héréditaires que de maladies exogènes, le traitement en parallèle des cojumeaux MZ offre un grand avantage au médecin, parce que le choix des moyens curatifs affronte un risque réduit de 50%. En effet, les résultats que l'on recueille chez un jumeau (positifs ou négatifs) se présumant identiques à ceux que l'on recueillerait chez le cojumeau. Enfin, seulement une observation médicale contemporaine chez les deux membres d'un couple MZ peut dépister les



Fig. 5

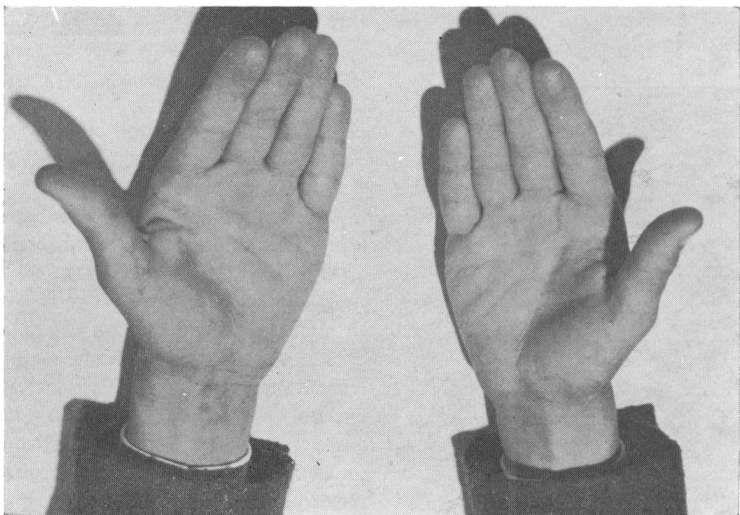


Fig. 6

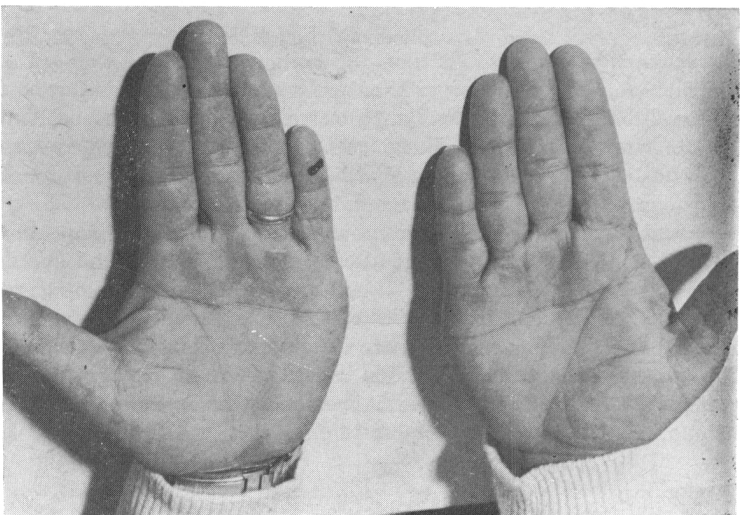


Fig. 7

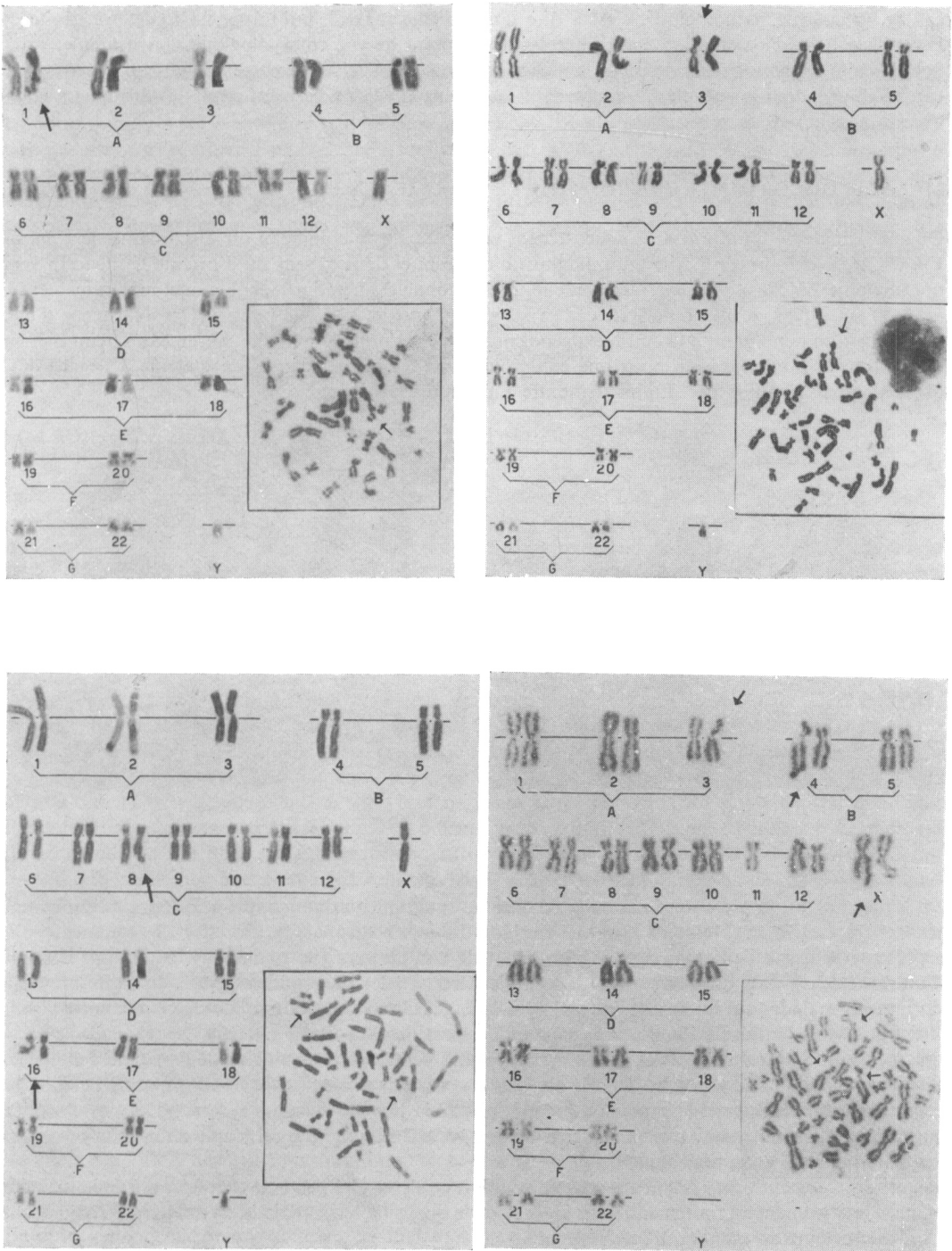


Fig. 8 a, b, c, d

cas de spécularité pathologique, c'est à dire d'une même maladie qui frappe un jumeau à droite et l'autre à gauche, l'observation étant intéressante au point de vue embryologique. Par exemple, voilà que la visite contemporaine des deux jumelles LaVona et LaVelda à notre congrès nous permet de constater une double spécularité concernant les mains (LaVona écrivant avec la droite, LaVelda avec la gauche) et les yeux.

MALADIE DISCORDANTE CHEZ UN COUPLE DE JUMEAUX MZ

Quand la maladie d'un jumeau soigneusement contrôlée sur le cojumeau est discordante, le *Clinical Cotwin Method* fournit un critère au diagnostic différentiel dans le sens qu'il oriente le médecin vers une maladie de cause exogène (accidentelle, professionnelle, diététique, écologique, médicamenteuse, etc.). D'autre part, le fait qu'un facteur exogène ait causé la maladie peut révéler l'existence d'une prédisposition héréditaire à la cause exogène considérée; et donc la maladie du jumeau atteint met en alarme médecin et cojumeau pour que ce dernier évite les mêmes causes de maladie à l'égard desquelles son patrimoine héréditaire démontre une prédisposition.

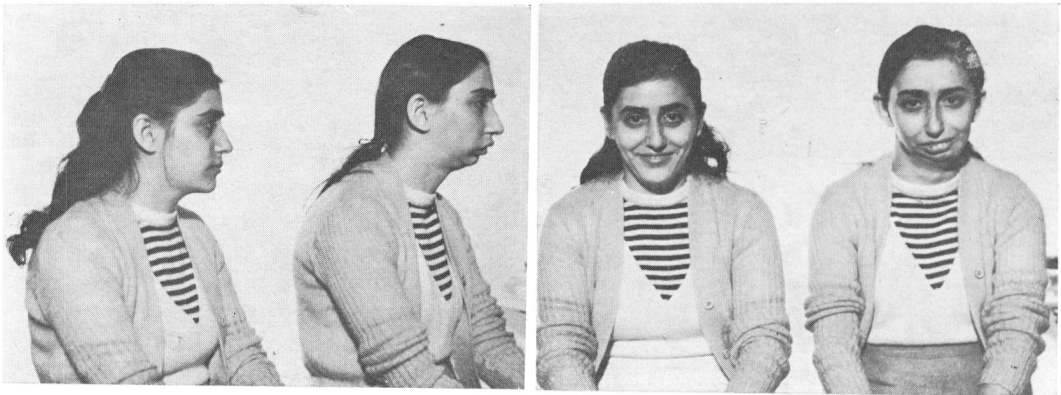


Fig. 9 a, b

De toutes façons, la présence de la maladie chez un seul jumeau d'un couple MZ fournit au médecin un test très valide pour étudier le cadre morbide du cojumeau malade. En effet, le cojumeau sain représente le terme de comparaison le plus exact de comme serait le malade s'il était sain. Il s'agit d'un *test ad personam* qui permet au médecin de découvrir les plus infimes détails du cadre morbide du jumeau malade, qui lui échapperaient, peut-être, s'il n'y avait la possibilité de cette comparaison. Voici un cas de malformation discordante chez des jumelles MZ de 20 ans (Fig. 9 a, b). Famille presque inexistante. Jumelles confiées à deux nourrices différentes. On ne sait rien de l'anamnèse éloignée. Si on connaissait seulement la jumelle atteinte on pourrait penser à une malformation héréditaire et pourtant facheuse pour le pronostic prénuptial que la jumelle déformée a demandé à notre service eugénique. Rien de semblable, puisque la cojumelle MZ témoigne qu'il s'agit d'une malformation acquise, malgré l'anamnèse muette.

Le test du *Clinical Cotwin Method* à juste raison doit être consulté pendant tout le cours de la maladie et aussi relativement au traitement, pour juger si, et de quelle façon, le malade est différent du cojumeau, c'est-à-dire dans sa manière d'être normal.

Sans compter que, en tous cas, le jumeau MZ trouve dans son cojumeau une véritable banque de tissus, de sang et d'organes, qui, surtout pour des besoins d'urgence, doit être connue à l'avance.

ETAT MORBIDE CONCORDANT ET MALADIE DISCORDANTE CHEZ UN COUPLE DE JUMEAUX MZ

Il existe une troisième éventualité plutôt rare: c'est-à-dire que les deux jumeaux MZ sont malades mais d'une maladie différente par intensité ou nature. A ce propos on doit rappeler au médecin la condition *coeteris paribus* offerte par les jumeaux MZ en ce qui concerne le terrain d'implantation des maladies, c'est-à-dire l'équivalence absolue du patrimoine héréditaire et du milieu interne, à travers lesquels le médecin peut comparer avec exactitude la diverse réactivité des cojumeaux aux différentes cause de l'état morbide. Dans ce cas le principe du *coeteris paribus* permet une analyse comparative des symptômes (réaction pyrétogène, cytologique, biochimique, neuromusculaire, etc.) relativement à la différente étiologie, donc la possibilité d'une meilleure connaissance pathogénétique des deux diverses maladies qui ont frappé deux sujets biologiquement équivalents.

A ce propos, je rappellerai un cas de jumelles MZ identiques malades à 10 ans d'amygdalite chez lesquelles une seule fut frappée de cardiopathie hyposystolique. Un an après on avait cette discrimination de la taille (Fig. 10). La jumelle avec cardiopathie avait une moindre croissance verticale et présentait l'absence de maturation pubertaire déjà vérifiable chez sa jumelle.

MALADIE CONCORDANTE, DISCORDANTE OU DIFFÉRENTE CHEZ UN COUPLE DE JUMEAUX DZ

En ce qui concerne les jumeaux DZ, les trois possibilités que le *Clinical Cotwin Method* peut rencontrer (concordance de maladie, discordance de maladie, concordance d'état morbide avec maladie différente) démontrent le plus souvent discordance de maladie ou de gravité. Cependant toute la pathologie du couple DZ demande à être maintenant reconsidérée à la lumière de la chronogénétique.

Le patrimoine héréditaire des jumeaux DZ, jusqu'à ces derniers temps, était considéré équivalent à celui de frères et soeurs nés séparément et c'est-à-dire identique à 50%. Raison pour laquelle les jumeaux DZ étaient et sont encore appelés "jumeaux fraternels".

Il nous faut reconnaître aujourd'hui que cette dénomination est erronée, et il faut donc expliquer au médecin que les modernes études de chronogénétique démontrent que les jumeaux DZ ne peuvent être assimilés aux frères singuliers parce que l'âge des parents à l'époque de la conception est différent pour chacun des frères nés séparément et est donc différent le potentiel informatif de chaque gène (c'est-à-dire l'ergon génique) même s'il s'agit de gènes correspondants du point de vue qualitatif. Par contre, chez les jumeaux DZ la moitié du patrimoine héréditaire qu'ils ont en commun est composé de gènes qui ont un potentiel informatif isochronique équivalent. Et donc les jumeaux DZ ont une affinité biologique plus élevée que celle des frères nés séparément en raison de l'équivalence qualitative-quantitative de la moitié de leur patrimoine génétique.

Nous sommes arrivés récemment à cette conclusion et avons en cours des recherches pour comparer le degré de concordance des maladies héréditaires chez les jumeaux DZ avec le degré de concordance des mêmes maladies chez les frères nés séparément. Pour le moment nous nous limitons à présenter ce problème comme un sujet d'étude justifié.

D'autre part, nous attirons l'attention sur le cas historique de la mort des jumeaux Saint-Benoît et Sainte-Scholastique survenue le 10 février 547 pour Scholastique, et pour Benoît le 2 mars suivant, soit à 20 jours de distance. L'absence d'un diagnostic clinique ne permet pas de citer ce cas de jumeaux DZ comme une preuve, mais seulement de formuler l'hypothèse que les cojumeaux Benoît et Scholastique aient l'un et l'autre hérité d'un même génotype taré essentiel pour la vie: *quoad vitam*, pouvant les avoir conduits à une mort presque simultanée, comme on l'observe plus souvent chez des couples de jumeaux MZ. En effet, la probabilité mathématique qu'à l'âge de 67 ans deux frères puissent mourir par hasard à 20 jours de distance est de 0,0047.

En outre nous tirons de nos archives des maladies chez les jumeaux DZ un cas de syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl chez les deux membres d'un couple de 17 ans, concordants à un tel point qu'on pourrait à première vue penser à un couple MZ (Fig. 11).

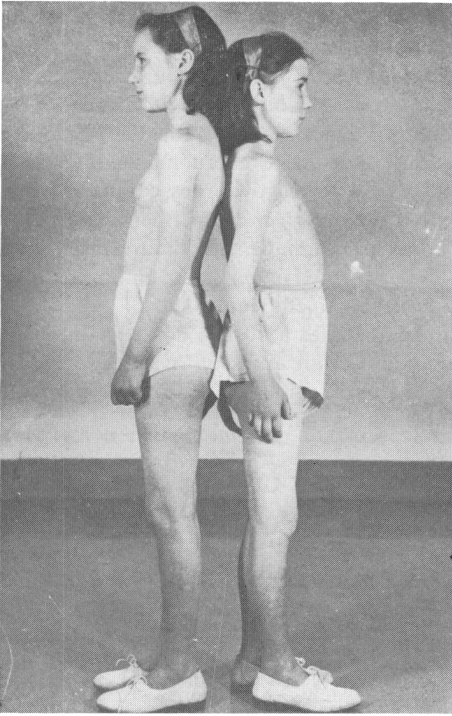


Fig. 10

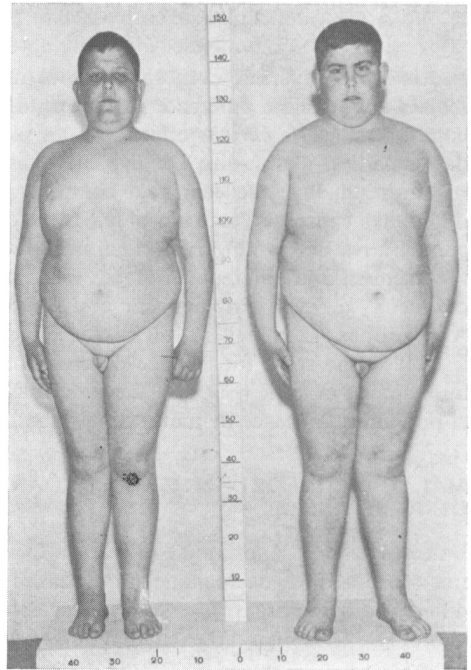


Fig. 11

Enfin, j'observe que la signification du *Clinical Cotwin Method* a une précise référence pratique dont je parle puisque depuis vingt ans elle est expérimentée à l'Institut Mendel de Rome, c'est à dire depuis que nous avons créé et soutenu un Institut de médecine générale et spécialisée ayant pour vocation de soigner, et toujours gratuitement, les jumeaux malades. La loi fondamentale de notre service consiste dans le fait qu'on y a pour règle de ne jamais visiter un jumeau si n'est pas présent et comparable son cojumeau, sain ou bien malade.

C'est pourquoi je voudrais conclure en soulignant que le Congrès peut former le vœu que non seulement le médecin doit être intéressé à l'étude des jumeaux à travers le *Clinical Cotwin Method* mais encore que les cliniques universitaires et les services hospitaliers se voient dotés des services nécessaires pour dépister les jumeaux, où le *Clinical Cotwin Method* puisse être pratiqué de façon systématique pour le plus grand profit clinique du jumeau malade, de la pathologie et de la génétique.

En particulier, de la tribune de ce Congrès, je voudrais saluer nos confrères qui exercent la profession isolément, dans les communes, la médecine scolaire, la clientèle privée, pour leur dire que la Gémelologie peut les sortir de leur isolement en mettant entre leurs mains une occasion d'étude et d'observation scientifique exceptionnelle: le couple de jumeaux humains. A condition qu'ils fassent en sorte de le savoir et qu'ils se préoccupent de visiter simultanément deux cojumeaux. Nous sommes là pour les aider à recueillir leurs observations et pour les mettre à profit.

Prof. Luigi Gedda, Istituto Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.