

Les jumeaux : une réponse à la question de l'influence génétique/environnement sur le développement ?

Julia COHEN-LEVY^{a*}, Ariane BERDAL^b

^a Faculté de chirurgie dentaire Université Paris VII, 5 rue Garancière, 75006 Paris, France

^b Faculté de chirurgie dentaire Université Paris V, 1 rue Maurice Arnoux, 92120 Montrouge, France

RÉSUMÉ – Cet article reprend les données récentes sur la gémellité humaine et tente d'expliquer combien elle constitue un moyen précieux d'étude de la croissance cranio-faciale. Ces *expériences naturelles* de la croissance peuvent donner des indices sur l'interaction entre génétique et environnement au cours du développement.

MOTS CLÉS – Jumeaux / Croissance

ABSTRACT – This article presents recent data about human twinning and explains how twin studies can bring precious informations about craniofacial growth. These *natural experiences* of growth phenomenon can give clues about genetic/environment interactions during development.

KEYWORDS – Twinning / Human Growth

1. Introduction

Dans la pratique, l'orthodontiste constate souvent que les membres d'une même fratrie présentent des malocclusions similaires... à tel point qu'il est prouvé que l'examen des aînés peut procurer un indice sur la nécessité d'une interception ou d'un traitement orthodontique précoce [18].

L'étude des familles s'avère une voie d'investigation fructueuse pour déterminer le rôle de l'hérédité sur la morphologie dentaire et cranio-faciale ; l'héritabilité y est exprimée en termes de coefficients de corrélation parents/enfants ou coefficients de corrélation au sein d'une fratrie, parmi lesquels les jumeaux constituent un groupe particulier. Les protocoles de recherche clinique menés sur les jumeaux offrent aux généticiens des informations importantes pour l'analyse des caractères complexes, à condition d'être menés avec rigueur. La détermination exacte de la chorionicité et du statut zygotique par tests sanguins sont des éléments clés, et sont aujourd'hui largement préférés aux questionnaires de similarité ou au simple relevé des observations obstétricales [22, 24, 30].

* Auteur pour correspondance : juliacohenlevy@yahoo.fr

Cet article reprend les données récentes sur la gémellité humaine et tente d'expliquer combien elle constitue un moyen précieux d'étude de la croissance cranio-faciale, mais aussi comment les facteurs génétiques et environnementaux interagissent au cours du développement.

2. Jumeaux et grossesses gémeillaires

Chez l'Homme, l'uniparité est de règle, mais les grossesses multiples se rencontrent dans des proportions non négligeables, les jumeaux représentant environ 1,1 % des naissances. Ce pourcentage tend à augmenter, avec l'âge plus tardif des grossesses et les traitements contre la stérilité. On distingue deux types de jumeaux : les jumeaux monozygotes (MZ) et les jumeaux dizygotes (DZ).

2.1. Les jumeaux monozygotes (MZ)

Ils sont issus du clivage de l'œuf après fécondation (ou morula). Le clivage peut survenir plus ou moins tôt après la fécondation et ceci détermine l'intimité des jumeaux pendant la grossesse. Ces jumeaux MZ sont génétiquement identiques et concordants pour tous les caractères génétiquement déterminés, en dehors de quelques exceptions et ce, quel

que soit le mode de transmission ou les gènes impliqués. Ils peuvent être soit bichoriaux (chacun son propre chorion), soit monochoriaux (ils partagent le même chorion).

2.2. Les jumeaux dizygotes (DZ), ou hétérozygotes

Ils partagent en moyenne la moitié de leurs gènes, comme toute paire de frères. Ils sont issus de deux ovules séparés et de deux fécondations différentes. Ils sont bichoriaux, mais leurs placentas, bien que séparés au départ, peuvent se rapprocher jusqu'à fusionner.

L'occurrence de jumeaux monozygotes spontanés concerne 1/250 naissances, et ce taux serait multiplié par deux avec les techniques de stimulation ovarienne, ou de fécondation *in vitro*. Au contraire, l'occurrence de jumeaux DZ serait influencée par l'ethnie, les facteurs génétiques, l'âge maternel ou la nutrition maternelle [8].

Certains avancent l'hypothèse d'un autre type de jumeaux hétérozygotes, les jumeaux *semi identiques* ou du *globule polaire*, en référence à leur origine embryologique. Ils résultent de la division de l'ovocyte après ovulation, mais *avant* la fécondation. Dans ce cas, les jumeaux partagent des gènes véritablement identiques issus de leur mère, mais des gènes différents issus de leur père (deux spermatozoïdes différents) [2].

Les caractères génétiques sont donc censés présenter une concordance supérieure chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ. L'étude se base sur le principe que les différences observées au sein d'un couple de jumeaux MZ (dont le génotype est identique) sont dues à l'environnement et que les différences observées chez des jumeaux DZ (qui partagent 50 % de leur composant génétique) sont dues à la fois à l'environnement et à la génétique.

On cherche à déterminer en quelle mesure les jumeaux MZ se ressemblent plus que les jumeaux DZ. Plus cette différence entre catégorie de jumeaux est marquée, plus le composant génétique est déterminant sur la variabilité du caractère étudié. Aujourd'hui, il est possible de tester le caractère monozygote des jumeaux par des tests génétiques en identifiant un grand nombre de marqueurs enzymatiques et de polymorphismes sanguins.

3. Interprétation des études

3.1. Les jumeaux monozygotes ne sont pas identiques

Il est généralement admis que tous les jumeaux se divisent, au même moment de la vie embryonnaire, en deux segments comparables et qu'ils sont donc la répétition d'un même développement. En fait, il existe de grandes différences dans la chronologie de la séparation des jumeaux.

3.1.1. La date de clivage

Elle contrôle si les jumeaux partageront le même placenta, ce qui influence fortement le phénotype final. Si le clivage advient dans les deux jours après fécondation, à un stade précédant le blastocyste, les jumeaux auront chacun un amnios et un chorion individuels; s'il advient entre le troisième et le septième jour, ils auront un amnios séparé, mais un même chorion (70 % des cas [4]). Plus rarement, si la séparation advient le 8^e jour, ils auront le même amnios et le même chorion, et ne seront donc pas séparés par une membrane.

Un clivage intervenant entre le 10^e et le 13^e jour crée des jumeaux dits en « miroir », copies inverses l'un de l'autre. Ces jumeaux présentent en général une symétrie de latéralité (un gaucher, un droitier), mais également de détails anatomiques [7, 20, 21, 28], tels le sens d'enroulement des mèches de cheveux, les images en miroir de certaines anomalies oculaires ou auditives, voire même de localisation de tumeurs. Pour les organes dentaires, le même phénomène a été rapporté, au sujet d'incisive temporaire surnuméraire [1], de gémiation incisive [25], de mésiodens [26] ou d'agénésie de prémolaire mandibulaire [15].

Grâce à ces *expériences de la nature*, certains auteurs ont mis en évidence que la latéralisation droite/gauche est mise en place dès les premières divisions cellulaires [16, 17]. Au contraire, l'asymétrie de la plupart des organes internes ne serait pas encore spécifique, ou du moins assez plastique à ce stade, puisque le reste du développement est parfaitement normal pour les deux jumeaux [16, 17].

Au-delà du 13^e jour de développement, le clivage ne sera pas complet et les jumeaux seront dits « siamois » ou « joints » [29]. Seules 60 % de ces grossesses donnent naissance à des enfants vivants et,

parmi eux, seuls 25 % survivent assez pour être candidats à la chirurgie en vue d'une séparation [14]. Leur occurrence spontanée est heureusement rarissime (incidence de 10,25 pour un million de naissances); les jumeaux sont alors parfaitement symétriques par rapport à leur axe de fusion et peuvent se trouver liés. Il existe une dernière éventualité, où un jumeau se développe à l'intérieur de l'autre : le « jumeau parasite » (10 %).

3.1.2. Développement intra-utérin

L'environnement des jumeaux pendant la grossesse n'est pas identique, que ce soit pour les jumeaux MZ ou DZ [30]. En fait, les jumeaux MZ ont souvent des conditions de développement intra-utérin difficiles. Malgré une corrélation génétique de 1,0 ces jumeaux peuvent naître avec une différence de poids atteignant près de 1 kg [30].

Les jumeaux MZ dichoriaux survivent beaucoup mieux que les jumeaux monochoriaux. Le partage du placenta peut également conduire à un défaut de développement fœtal, du fait d'un faible apport sanguin :

– Transfusion de jumeau à jumeau

Parce que l'apport sanguin est partagé, un des jumeaux peut prendre une partie de la vascularisation de l'autre. Le « donneur » se développe avec un faible poids et une anémie, alors que le « receveur » est gros et peut même développer des problèmes cardiaques du fait du trop grand afflux sanguin. Ce syndrome de transfusion surviendrait dans 5 à 15 % des grossesses monozygotes monochoriales [5]. L'environnement prénatal de chaque jumeau est ainsi très différent.

– Disparition d'un jumeau au cours de la grossesse « vanishing twin » [12]

Un certain nombre de naissances monofœtales serait au départ des grossesses gémellaires, le deuxième jumeau se résorbant complètement ou incomplètement au cours du premier ou deuxième trimestre de grossesse [12].

3.2. Les jumeaux DZ partagent des conditions particulières in utero

Les jumeaux DZ sont parfois plus similaires qu'on ne pourrait l'imaginer.

Il semblerait que 10 % de ces jumeaux connaissent un échange sanguin avec leur paire hétérozygote pendant la grossesse, par des anastomoses placentaires.

Ils possèdent pour certains des cellules originaires initialement de leur frère ou sœur. Par exemple, ils peuvent présenter des globules rouges d'un groupe différent, ou « mosaïque erythrocytaire » : ce sont des « chimères », mélange de cellules de deux individus génétiquement distincts [3, 13]. . .

3.3. Influence de la période périnatale dans le développement dento-facial

3.3.1. Conditions lors de la grossesse

Les grossesses multiples peuvent constituer des conditions de développement difficiles pour les fœtus, qui peuvent se trouver refoulés dans une position contrainte, avec une mobilité réduite.

Le torticolis congénital témoigne d'une atteinte du muscle sterno-cléido-mastoïdien qui peut conduire au développement d'une plagiocéphalie et d'une asymétrie faciale. L'étude d'enfants présentant un torticolis congénital a pu montrer l'association du côté affecté par la contracture, avec celui de la position céphalique *in utero* et la présentation à la naissance [6].

3.3.2. Prématurité et soins néo-nataux

Les grossesses gémellaires demandent une surveillance plus importante, et présentent un risque de faible poids à la naissance et/ou de prématurité supérieur à la moyenne.

Les enfants prématurés peuvent présenter des hypoplasies amélaïres généralisées sur la denture temporaire, ou des défauts amélaïres localisés, ou encore une modification de développement dentaire et des phénomènes éruptifs [27].

Une étude multicentrique finlandaise a pu mettre en évidence de façon significative une plus grande prévalence de décalage de classe II chez le groupe prématuré [9].

On a émis l'hypothèse que certains soins nécessaires à la réanimation néonatale, comme l'intubation ou la nécessité d'alimentation par sonde, perturbent la mise en place normale des séquences de succion/déglutition du nouveau-né. Les conséquences rapportées à long terme seraient le développement d'une voûte palatine étroite, profonde

et/ou asymétrique [23]. Une revue de la littérature récente [11] a souligné l'absence de consensus sur ces études et le manque de suivi à long terme sur ces enfants. Les auteurs ont relevé certaines lacunes méthodologiques, mais finissent par recommander une prise en charge orthodontique précoce chez les grands prématurés.

4. Conclusions

Les vrais jumeaux ne sont pas véritablement identiques, même avant la naissance. Ils ont connu un développement intra-utérin différent de leur paire homozygote et, dès leur venue au monde, vont percevoir des expériences différentes et s'engager dans un développement propre.

Les similitudes entre jumeaux restent troublantes, que ce soit au niveau morphologique ou comportemental, mais leurs différences sont également fascinantes à étudier. Ainsi, même s'ils ne sont pas des *copies exactes*, ils permettent, à chaque nouveau rapport de cas, d'approcher la vérité et d'estomper un peu les inévitables biais des études cliniques [10, 30].

Des approches pluridisciplinaires, utilisant les outils d'ingénierie biomédicale, de génétique, et de biologie quantitative, sont aujourd'hui mises en place pour tenter de discerner les composants de la croissance cranio-faciale. L'influence des forces mécaniques, notamment les forces répétées de façon cyclique, qui entraînent de fortes réponses au niveau des sutures faciales et cartilagineuses, serait particulièrement importante [19].

À la lumière des expériences récentes, qui montrent que les contraintes transmises aux tissus, puis aux cellules, sont transformées en signaux qui, à leur tour, régulent l'expression génique, la prolifération cellulaire, la maturation et la synthèse de matrice extra-cellulaire, il ne convient plus d'opposer le composant *environnemental* au composant *génétique*. Il s'agit plus de percevoir leur contribution respective, qui peut différer considérablement en fonction des structures.

Alors qu'il n'est pas possible d'extrapoler directement, à partir de simples observations sur les jumeaux, on peut espérer que la mise en place de méta-analyses et de protocoles de recherche cliniques multicentriques, apporte bientôt des réponses à l'orthodontiste.

Bibliographie

- [1] Beere D, Hargreaves J, Sperber G, Cleaton-Jones P. Mirror image supplemental primary incisor teeth in twins: Case report and review. *Pediatr Dent* 1990;12:390-392.
- [2] Bierber FR, Nance WE, Morton CC, Brown JA, Redwine FO, Jordan RL, Mohanakumar T. Genetic studies of an acardiac monster: evidence of polar body twinning in man. *Science* 1981;213(4509):775-777.
- [3] Boklage CE. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Hum Reprod* 2006;21(3):579-591.
- [4] Bryan EM. Twins and higher multiple birth: a guide to their nature and nurture. London: Edward Arnold, 1992:16-18.
- [5] Cordero L, Franco A, Joy SD, O'shaughnessy RW. Monochorionic diamniotic infants without twin-to-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 2005;25(12):753-758.
- [6] Davids JR, Wenger DR, Mubarak SJ. Congenital muscular torticollis: sequela of intrauterine or perinatal compartment syndrome. *J Pediatr Orthop* 1993;13(2):141-147.
- [7] Gedda L, Brenci G, Franceschetti A, Talone C, Ziparo R. Study of mirror imaging in twins. *Prog Clin Biol Res* 1981;69A:167-168.
- [8] Hankins GV, Saade GR. Factors influencing twins and zygosity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19 Suppl 1:8-9.
- [9] Harila-Kaera V, Gron M, Heikkinen T, Alvesalo L. Sagittal occlusal relationships and asymmetry in prematurely born children. *Eur J Orthod* 2002;24(6):615-625.
- [10] Harris EF, Potter RH. Sources of bias in heritability studies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997;112(3):17.
- [11] Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants - What do we know? Part 3: Discussion and Conclusion. *Head Face Med* 2005;1:10.
- [12] Jauniaux E, Elkazen N, Leroy F, Wilkin P, Rodesch F, Hustin J. Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. *Obstet Gynecol* 1988;72(4):577-581.
- [13] Johannsen TH, Lundsteen C, Visfeldt J, Schwartz M, Petersen BL, Byskov AG, Muller J. Erroneous genetic sex determination of a newborn twin girl due to chimerism caused by foetal blood transfusion. A case report. *Horm Res* 2003;60(3):148-151.
- [14] Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 2004;20(8-9):508-525.
- [15] Lauweryns I, De Loecker M, Carels C. Mirror image in aplasia of a premolar in a monochorionic twin: Case report and review. *J Clin Pediatr Dent* 1992;17(1):41-44.
- [16] Levin M, Johnson R, Stern C, Kuehn M, Tabin C. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. *Cell* 1995;82:803-814.
- [17] Levin M, Roberts D, Holmes LB, Tabin C. Laterality defects in conjoined twins. *Nature* 1996;384(6607):321.
- [18] Litton SF, Ackermann LV, Isaacson RJ, Shapiro BL. A genetic study of class III malocclusion. *Am J Orthod* 1970;58(6):565-577.
- [19] Mao JJ, Nah HD. Growth and development: hereditary and mechanical modulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(6):676-689.
- [20] Mensing CA. Mirror-image twins. *Northwest Dent* 1983;62(6):41-42.

- [21] Morison D, Reyes C, Skorodin M. Mirror-image tumors in mirror-image twins. *Chest* 1994;106:608–610.
- [22] Ooki S, Yokoyama Y, Asaka A. Zygosity misclassification of twins at birth in Japan. *Twin Res* 2004;7(3): 228–232.
- [23] Procter AM, Lether D, Oliver RG, Carlidge PH. Deformation of the palate in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(1):29–32.
- [24] Race C. Chorion type, birthweight discordance and tooth-size variability in Australian monozygotic twins. *Twin Res Hum Genet* 2006;9(2):285–291.
- [25] Schneider PE. Mirror-image twins with geminated incisors. Report of a case. *Quintessence Int* 1985;16(6): 429–431.
- [26] Seddon RP, Johnstone SC, Smith PB. Mesiodentes in twins: a case report and a review of the literature. *Int J Paed Dent* 1997;7:177.
- [27] Seow WK. Effects of pretrem birth on oral growth and development. *Aust Dent J* 1997;42(2):85–91.
- [28] Sperber GH, Machin GA, Bamforth FJ. Mirror-image dental fusion and discordance in monozygotic twins. *Am J Med Genet* 1994;51(1):41–45.
- [29] Spitz L. Conjoined twins. *Prenat Diagn* 2005;25(9):814–819.
- [30] Townsend GC, Richards L, Hughes T, Pinkerton S, Schwertdt W. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Aust Dent J* 2005 Jun;50(2):95-100.