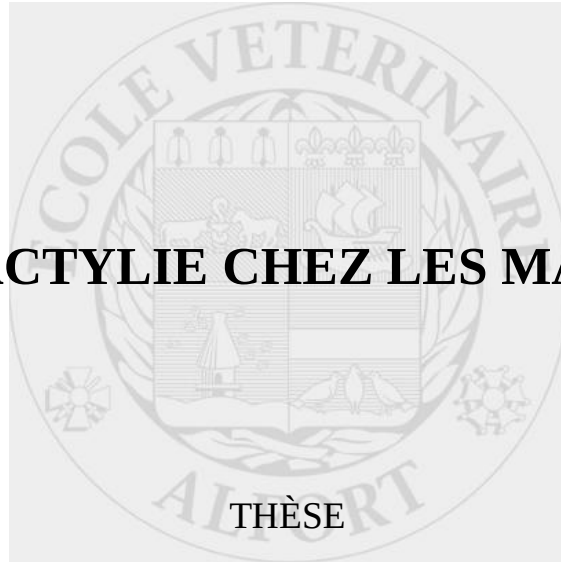


Année 2012

LA POLYDACTYLIE CHEZ LES MAMMIFÈRES



THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Julie VALLOIRE-LUCOT

Née le **30 Septembre 1982** à **Chenôve** (Côte-d'Or)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Marie ABITBOL

Maitre de Conférences à l'ENVA

Assesseur : Edouard REYES-GOMEZ

Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT (Novembre 2011)

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires: MM. et Mme : BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques**DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * Melle GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - UNITE DE CLINIQUE EQUINE Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * M. AUDIGIE Fabrice, Professeur M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences Melle DUPAYS Anne-Gaëlle, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier - UNITE DE MEDECINE M. BLOT Stéphane, Professeur* M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel - UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel - DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur - DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences *	- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* M. FAYOLLE Pascal, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences - UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)* M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP) M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, (rattaché au DPASP) - DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme ROUX Françoise, Maître de conférences
---	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences - UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences - UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES Mme DUFOUR Barbara, Professeur* M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme PRAUD Anne, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel,	- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel - UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. ARNE Pascal, Maître de conférences* Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur
--	---

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences - DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié - UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences - DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié - UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur* Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences -UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel,	- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. MAGNE Laurent, Maître de conférences contractuel - UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. TIRET Laurent, Maître de conférences* Mme COMBRISSON Hélène, Professeur Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - UNITE DE VIROLOGIE Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences * M. ELOIT Marc, Professeur - DISCIPLINE : ETHOLOGIE Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences * responsable d'unité
--	---

REMERCIEMENTS

Au Professeur ...

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.

A Mademoiselle Abitbol Marie

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
qui a accepté de diriger cette thèse.
Qu'elle trouve ici le témoignage de notre plus grande reconnaissance.

A Monsieur Reyes-Gomez

Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel à l'Ecole Nationale Vétérinaire
d'Alfort,
pour l'attention qu'il a portée à notre travail.
Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A Mlle Abitbol, pour sa patience à mon égard, pour le travail qu'elle a fourni, je lui serai toujours reconnaissante de m'avoir permis de terminer enfin, malgré le temps, cette thèse.

A Odile et Jean-Marc, mes parents, qui bien que mon travail ne leur ait jamais paru suffisant, ont fini par admettre que vétérinaire, c'était un beau point d'orgue de ma vie scolaire. Merci à eux de m'avoir donné les moyens de finir là où j'en suis.

A toute la famille, oncles, tantes, grand-parents et surtout papy, un grand merci pour votre présence et votre innocente capacité à me rappeler de boucler mon travail au plus vite!

A Arnaud, l'homme que j'ai (et qui m'a) choisi, merci pour les années de bonheur passées présentes et à venir...

A Marylène et Thierry, qui savent faire la part des choses entre la venue de Julie ou du futur docteur chez eux... merci pour votre accueil et votre gentillesse depuis le début! Vous êtes comme ma seconde famille (j'attendais avec ferveur la venue d'un veau ou d'un chevreau polydactyle mais les lois de la génétique n'ont pas tourné en ma faveur!)

Au docteur Vanneste, pour sa patience et sa bienveillance à mon égard

A Olivier et à Marquederen, qui me suivent depuis la première, à qui j'aurais bien fait une phrase en biche(polydactyle)-tour mais rajouter des pieds à une phrase alambiquée ça n'aurait pas été simple! Merci à vous, vous êtes inoubliables, tellement de bons moments passés jadis, je ne vous oublie pas!

A Cécile, désolée la morue n'est pas un mammifère... mais promis un jour si je suis motivée je t'écirai un article sur la morue polydactyle! Merci à toi de me faire retomber en enfance à chacune de nos rencontres!

A Cassandra, Caro, Glagla, le groupe 9, et tous ceux de la promo avec qui j'ai pu lier quelques liens d'amitié, merci d'avoir été là pour me (sup)porter pendant ces années d'école... Que de souvenirs pour mes vieux jours! J'espère qu'on ne se perdra pas (trop) de vue ça serait dommage...

A mes Anciens et au delà: glougloulou ^^, respectueusement!

A mes poulottes, et poulots d'adoption ainsi qu'à tous les autres poulots et au dela: merci du fond du coeur pour ces quelques années trop vite passées ces interécoles rosissimes et ces ambiances grisbyesques inoubliables. En C... non, je plaisante ^^.

A tous ceux qui ont croisé ma route et que je n'ai pas pu citer, merci à vous d'avoir été là, on devient ce que l'on est grâce à ceux avec qui l'on interagit.

A mes animaux, Vanooh et Bahia les baveuses, toujours de bonne humeur, votre caresse réconfortante a été très importante... A Eh Cat et Furax, aux doux ronrons et aux papattes sur le clavier de l'ordi, aux frottements qui débranchent le fil du scanner, merci. A Pera, nouvelle venue, merci d'embellir ma vie!

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE	13
1. Développement du membre et anomalies associées	15
1.1 Rappels sur le développement embryonnaire du membre.....	15
1.1.1 Embryologie descriptive	15
1.1.1.1. Morphogenèse des membres chez l’homme	15
1.1.2. Mise en place des axes de polarité du membre	21
1.1.2.1. Régionalisation proximo-distale	21
1.1.2.2. Régionalisation antéro-postérieure.....	24
1.1.2.3. Régionalisation dorso-ventrale.....	26
1.1.2.4. Principaux gènes et protéines impliqués dans le développement du membre	29
1.2. Principales anomalies concernant les doigts	31
1.2.1. Polydactylie	31
1.2.1.1. Polydactylie pré-axiale	31
1.2.1.2. Polydactylie post-axiale	33
1.2.1.3. Polydactylie en miroir	33
1.2.1.4. Gènes impliqués dans la polydactylie de l’homme	34
1.2.1.4.1. Polydactylies non syndromiques	34
1.2.1.4.2. Polydactylie syndromiques	35
1.2.2. Oligodactylie ou ectrodactylie.....	37
1.2.3. Syndactylie	37
1.2.4. Brachydactylie.....	38
1.2.5. Arachnodactylie.....	38
1.2.6. Clinodactylie	39
1.2.7. Camptodactylie.....	39
1.2.8. Hypoplasies et aplasies des doigts	40
DEUXIEME PARTIE	42
2. La polydactylie chez les mammifères domestiques ou sauvages.....	43
2.1. La souris de laboratoire	43
2.1.1. Mutation Doublefoot	45
2.1.2. Mutations Extra-toes et Polydactyly Nagoya	46

2.1.3. Mutations Hemimelic extra toes et Sasquatch	47
2.1.4. Mutation Strong's luxoid	50
2.2. Le rat	51
2.2.1. La mutation Dominant polydactyly-luxate syndrome (DPLS)	51
2.2.2. La mutation Luxate (Lx)	51
2.2.3. La mutation preaxial duplication (pd)	52
2.3. Le cochon d'Inde ou Cobaye	53
2.4. Le cheval	54
2.5. Les bovins	60
2.6. Le chien	64
2.7. Le chat	71
2.8. Les camélidés	81
2.9. Le porc	84
2.10. La chèvre et le mouton	85
2.11. Les cervidés sauvages	85
2.12. Autres espèces	88
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les axes de développement du membre supérieur humain	15
Figure 2 : Représentation schématique d'un embryon humain au stade 8 somites en vue dorsale	16
Figure 3 : Représentation schématique du développement d'un bourgeon de membre.....	16
Figure 4 : Représentation schématique des os du membre antérieur chez l'homme.	17
Figure 5 : Représentation schématique des zones d'apoptose interdigitées dans le bourgeon de membre du canard (A) et du poulet (B)	18
Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes d'ossification endochondrale	18
Figure 7 : Représentation schématique des masses musculaires dans le bourgeon de membre du poulet.....	19
Figure 8 : Représentation des muscles et nerfs du membre antérieur chez le cheval	20
Figure 8 : Représentation des muscles et nerfs du membre antérieur chez le cheval	20
Figure 9 : Développement proximo-distal du bourgeon de membre.....	21
Figure 10 : Développement antéro-postérieur du bourgeon de membre.....	25
Figure 11 : Représentation schématique montrant les différentes zones d'expression des gènes Hox lors de la formation des trois régions du membre	26
Figure 12 : Contrôle de la structuration dorso-ventrale du bourgeon de membre	27
Figure 13 : Modèle intégré expliquant le développement du membre, dans l'état actuel des connaissances	28
Figure 14 : Polydactylie pré-axiale chez la souris.....	31
Figure 15 : Polydactylie pré-axiale de type I, duplication du pouce chez l'homme	32
Figure 16 : Représentation schématique du triphalangisme du doigt I	32
Figure 17 : Radiographie de mains humaines présentant de la polysyndactylie.....	32
Figure 18 : Radiographie des pieds d'un enfant de 11 mois présentant une polydactylie post-axiale des deux pieds.....	33
Figure 19 : Photographie de main d'enfant montrant une polydactylie en miroir	34
Figure 20 : Photographie de pied d'enfant montrant une polydactylie en miroir	34
Figure 21 : Radiographie de membre montrant une main oligodactyle	37
Figure 22 : Syndactylie complète et simple entre les doigts 3 et 4	38
Figure 23 : Photographie de symbrachydactylie chez l'homme	38
Figure 24 : Radiographie montrant de l'arachnodactylie chez l'homme, dans le cadre du syndrome de Marfan.....	39
Figure 25 : Clinodactylie du doigt V chez l'homme	39
Figure 26 : Camptodactylie du doigt III chez l'homme	40
Figure 27 : Illustration de l'hypoplasie radiale chez le chat.....	40

Figure 28 : Photographies d'embryons de souris Doublefoot	46
Figure 29 : Expression, en Northern blot, du gène Gli3, chez les souris Extra toes	47
Figure 30 : Polydactylie chez un mutant Hemimelic extra toes homozygote	48
Figure 31 : Polydactylie chez un mutant Hemimelic extra toes hétérozygote	48
Figure 32 : Déformation des os chez un mutant Hemimelic extra toes homozygote	48
Figure 33 : Expression ectopique de Shh chez les mutants Hx	49
Figure 34 : Mutations de la séquence ZRS dans les polydactylies de l'homme et de la souris	49
Figure 35 : Polydactylie chez les mutants Ist	51
Figure 36 : Phénotype de polydactylie chez les rats Luxate de la lignée SHR	52
Figure 37 : Photographie des antérieurs d'un cobaye polydactyle	53
Figure 38 : Photographie des postérieurs d'un cobaye polydactyle	53
Figure 39 : Polydactylie des antérieurs, chez un poulain	55
Figure 40 : Radiographie des antérieurs, chez un poulain Barbe polydactyle	55
Figure 41 : Polydactylie chez un poulain Murgese	56
Figure 42 : Radiographie du boulet d'un poulain Murgese polydactyle	56
Figure 43 : Poulain Pur-sang polydactyle	57
Figure 44 : Trisomie autosomique chez une pouliche	58
Figure 45 : Radiographies des membres antérieurs d'un poulain polydactyle	59
Figure 46 : Polydactylie supposée tératogénique chez un poulain aux pieds	60
Figure 47 : Photographie des postérieurs d'une génisse Normande polydactyle des quatre membres	61
Figure 48 : Radiographie et diagramme du pied antérieur droit d'un veau nouveau-né présentant une polydactylie	62
Figure 49 : Polydactylie chez un veau Holstein femelle	63
Figure 50 : Aspect extérieur et radiographies des membres d'un veau Simmental polydactyle	64
Figure 51 : Polydactylie syndromique chez le Saint-Bernard	66
Figure 52 : Radiographie d'un postérieur d'un Montagne des Pyrénées polydactyle	67
Figure 53 : Présentation clinique de la polydactylie du chien Sapsaree	68
Figure 54 : Arbre généalogique des chiens Sapsaree présentant de la polydactylie	69
Figure 55 : Résultat de l'analyse de liaison pour la polydactylie du Sapsaree	70
Figure 56 : Cartographie des mutations impliquées dans la polydactylie du Sapsaree et de différentes races canines	70
Figure 57 : Variabilité d'expression de la polydactylie féline, membres antérieurs	72
Figure 58 : Variabilité d'expression de la polydactylie féline, membres postérieurs	73
Figure 59 : Extrait des tableaux d'accouplements de chats polydactyles réalisés par DANFORTH en 1947	74

Figure 60 : Photographie d'un chat présentant une polydactylie dite	75
Figure 61 : Photographie des antérieurs d'un chat présentant une polydactylie dite	75
Figure 62 : Photographie des postérieurs d'un chat présentant une polydactylie dite	76
Figure 63 : Origine moléculaire de la polydactylie chez des chats américains et anglais	77
Figure 64 : Représentation schématique de la position des mutations de ZRS responsables de polydactylie pré-axiale chez l'homme, la souris et le chat	77
Figure 65 : Profils d'expression dans des bourgeons de membres d'embryons de souris transgéniques portant les mutations Hw et UK2 félines	78
Figure 66 : Photographie de deux chats atteints d'hémimélie radiale.....	79
Figure 67 : Photographie d'un postérieur de chat atteint d'hémimélie radiale	79
Figure 68 : Radiographies de l'antérieur gauche d'un chat atteint d'hémimélie radiale	80
Figure 69 : Représentation schématique de la radiographie d'un chat polydactyle aux postérieurs	81
Figure 70 : Radiographie du membre antérieur d'un dromadaire polydactyle	82
Figure 71: Radiographies des antérieurs d'un lama polydactyle	82
Figure 72 : Radiographie des postérieurs d'un guanaco présentant une polydactylie postérieure pré-axiale	83
Figure 73 : Dissection d'un pied avant de porc polydactyle	84
Figure 74 : Photographie de deux antérieurs de jeunes cerf de Virginie	86
Figure 75 : Radiographie des antérieurs droits de deux jeunes cerfs de Virginie	86
Figure 76 : Photographies des antérieurs d'un caribou polydactyle	87
Figure 77 : Photographie de l'antérieur droit d'un cerf Sika polydactyle.....	87
Figure 78 : Photographie du postérieur droit d'un chevreuil polydactyle.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des principaux gènes impliqués dans le développement du membre	30
Tableau 2 : Les polydactylies non syndromiques chez l'homme.....	35
Tableau 3 : Les polydactylies syndromiques chez l'homme.....	35
Tableau 4: Gènes impliqués dans de la polydactylie non syndromique chez la souris.....	43
Tableau 5 : Résultat des accouplements de porcs polydactyles	85

LISTE DES ABRÉVIATIONS

(dans le texte, hors figures et tableaux)

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
Alx: Aristaless like
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ARNm : Acide Ribo-Nucléique messenger
BMP : Bone Morphogenetic Protein
CAE : Crête Apicale Ectodermique
Dbf : Doublefoot
DPLS : Dominant Polydactyly-Luxate Syndrom
En : Engrailed
FCI : Fédération Cynologique Internationale
FGF : Fibroblastic Growth Factor
GLI : Glioma-Associated oncogene family zinc finger
HAND : Heart And Neural crest Derivatives
Hx : Hemimelic Extra-toes
Hw : Hemingway
Ihh : Indian hedgehog
Lmbr : Limb Region Homolog
LMX : LIM Homeobox transcription factor
lst : strong's luxoid
lx : luxate
MEIS : myeloid ecotropic viral integration site homeobox
PD : polydactylous
pd : preaxial polydactyly
Pdn : Polydactyly Nagoya
Plzf : Promyelotic Leukemia Zinc Finger
pZRS : Pre-ZRS
RFNG : Radical Fringe
RA : Acide rétinoïque
SALL : Sal-like
Shh : Sonic Hedgehog
SHR : Spontaneously Hypertensive Rats
Ssq : *Sasquatch*
TBX : T-Box
WNT : *Wingless-Type mouse mammary tumour virus integration site family member*
Xt : *Extra-toes*
ZAP : Zone d'Activité Polarisante
ZRS : ZAP Regulatory Sequence

INTRODUCTION

Depuis des siècles, les anomalies génétiques dues à des mutations fascinent ou effraient, selon les époques et les connaissances scientifiques. Dans toutes les espèces animales, des mutations peuvent être à l'origine de nouveaux phénotypes qu'ils soient délétères (anomalies ou maladies héréditaires) ou non, tels que de nouvelles couleurs, des caractéristiques de pelage ou de plumage, une différence de taille, de poids ou bien encore de morphologie. Dans ce travail je vais m'intéresser à un phénotype qui peut apparaître comme un défaut ou une simple caractéristique morphologique selon l'espèce animale concernée : la polydactylie. Dans ce manuscrit, je m'attacherai, au travers d'une étude bibliographique, à décrire ce phénotype chez les animaux et les gènes qui le gouvernent. La polydactylie consiste en une démultiplication des doigts par rapport à ce qui est considéré comme normal dans une espèce donnée. Si la plupart du temps elle est simple, indolore et peut être régularisée chirurgicalement, elle peut faire partie de syndromes beaucoup plus graves, suivant le type et la localisation de la mutation au sein du génome concerné, qu'il soit humain ou animal.

Je présenterai, dans un premier temps, les bases communes de la constitution du membre et des doigts au stade embryonnaire, en m'appuyant sur les exemples de l'espèce humaine, de volailles et de la souris, particulièrement bien documentés. Puis je décrirai les principales anomalies congénitales de la formation des doigts, et les principaux gènes incriminés dans les différents types de polydactylie.

Dans une seconde partie, je ferai une synthèse des différentes études de cas cliniques de polydactylie rapportés dans plusieurs espèces de mammifères domestiques ou sauvages, que les vétérinaires praticiens sont amenés à côtoyer régulièrement lors de leur exercice de la médecine vétérinaire.

PREMIÈRE PARTIE

1. DEVELOPPEMENT DU MEMBRE ET ANOMALIES ASSOCIEES

Dans cette première partie, nous aborderons les bases du développement du membre, en nous appuyant essentiellement sur l'exemple de la main humaine, particulièrement bien documenté. L'essentiel des données concernant le développement du membre chez l'homme, est issu d'expériences réalisées sur des embryons de souris ou de poulet. Toutes les données accumulées dans ces espèces modèles peuvent servir de socle pour comprendre le développement du membre dans diverses espèces de mammifères.

1.1 Rappels sur le développement embryonnaire du membre

(d'après TONKIN, 2008 ; PERRIN *et al.*, 2008 ; ZELLER *et al.*, 2009)

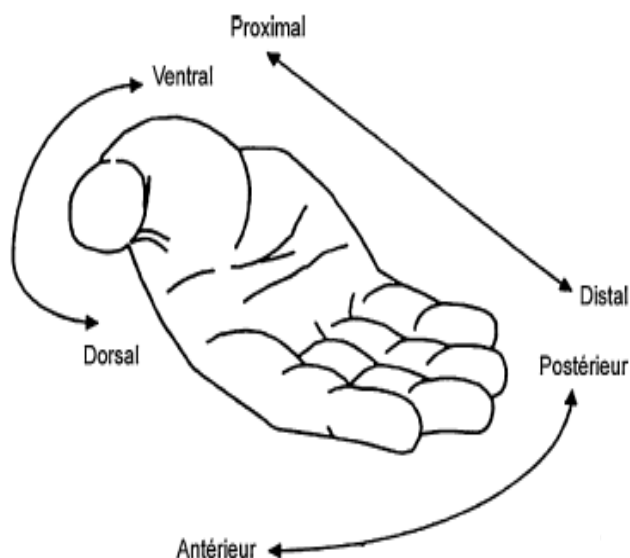
Dans l'espèce humaine, le développement du membre supérieur s'effectue à partir d'un bourgeon qui apparaît à partir du vingt-quatrième jour d'embryogenèse, celui du membre inférieur apparaissant deux jours plus tard. La morphogenèse du membre supérieur a lieu entre la cinquième et la huitième semaine, selon trois axes :

- l'axe proximo-distal, son grand axe, où se développent les trois segments de membre (appelés stylopode, zeugopode et autopode : la future main),
- l'axe crânio-caudal sur lequel s'orientent les doigts du premier au cinquième,
- l'axe ventro-dorsal qui détermine les deux compartiments des muscles fléchisseurs et extenseurs (figure 1).

Figure 1 : Les axes de développement du membre supérieur humain

(d'après TONKIN, 2008)

Les trois axes de développement du membre sont l'axe proximo-distal où se développeront les trois segments du membre, l'axe antéro-postérieur (également appelé crânio-caudal) sur lequel s'orientent les doigts et l'axe ventro-dorsal.



1.1.1 Embryologie descriptive

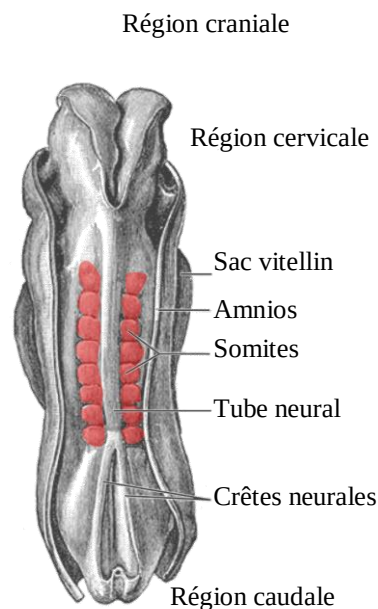
1.1.1.1. Morphogenèse des membres chez l'homme

Les bourgeons des membres supérieurs de l'homme apparaissent à partir de la cinquième semaine de gestation au niveau de la région cervicale de l'embryon (figure 2) et sont constitués d'un axe mésenchymateux (de mésoblaste ou mésoderme) recouvert d'un feuillet ectoblastique (ou ectodermique).

Figure 2 : Représentation schématique d'un embryon humain au stade 8 somites en vue dorsale

(d'après GRAY, 1973).

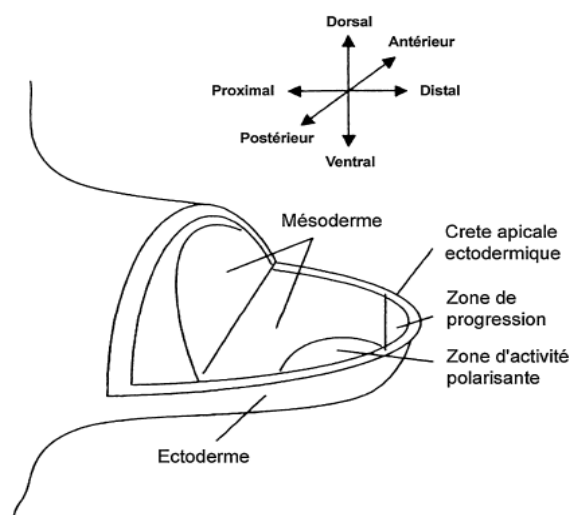
Les somites, localisés de part et d'autre du tube neural sont des structures embryonnaires composées d'unités répétées le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Ils donnent naissance à deux structures essentielles : le sclérotome, qui produira les vertèbres, les côtes et les cartilages axiaux et le dermato-myotome, qui produira le derme et le myotome, à l'origine des muscles squelettiques du tronc et des membres.



Le bourgeon se développe par une poussée du mésoblaste (mésoderme) des somites et du mésoblaste latéral sous le revêtement ectoblastique (ectoderme). Les cellules issues du mésoblaste latéral formeront l'os et le cartilage, alors que celles issues du mésoblaste somitique constitueront les muscles et les tendons (figure 3).

Figure 3 : Représentation schématique du développement d'un bourgeon de membre

(d'après TONKIN, 2008).



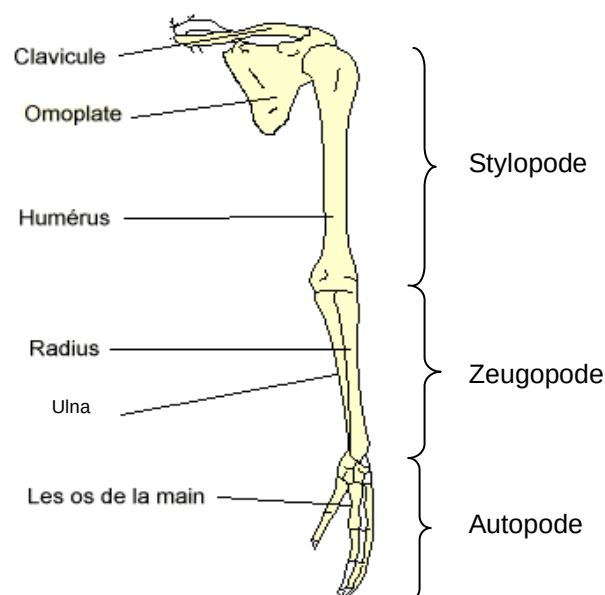
La poussée du mésoderme, sous l'ectoderme, forme un bourgeon de membre. L'épaississement de l'ectoderme, au niveau de l'apex du bourgeon, forme la crête apicale ectodermique (CAE), responsable de la croissance selon l'axe proximo-distal. Le bord caudal du bourgeon définit la zone d'activité polarisante (ZAP) qui a un rôle d'organisateur du mésenchyme et est responsable de la croissance selon l'axe antéro-postérieur. Dans la zone de progression, les cellules du mésoderme situées sous la CAE reçoivent des signaux qui détermineront leur fonction future, par exemple myoblaste (future cellule musculaire) ou cellule tendineuse et leur position dans le membre.

Au niveau de l'apex de chaque bourgeon, la CAE exercera une action inductive essentiellement mitogénique (stimulation des divisions cellulaires appelées mitoses) sur le mésoblaste sous-jacent et régulera la croissance proximo-distale (figure 3). La localisation de la crête apicale ectodermique fait intervenir le gène *RFNG* (*radical fringe*, voir ci-après pour les gènes impliqués dans le développement du membre). Il s'exprime dans l'ectoderme dorsal du membre avant la formation de la crête apicale ectodermique. Celle-ci se développe à la limite entre les cellules qui expriment *RFNG* et celles qui ne le font pas. Le mésoblaste au contact de la CAE prolifère rapidement en restant indifférencié, alors que les cellules mésoblastiques profondes commencent à se différencier en cartilage et en muscle.

Le développement du membre se poursuit de la partie proximale à l'extrémité distale. En fin de sixième semaine de vie, chaque ébauche de membre comprend un segment proximal (stylopode), un segment intermédiaire (zeugopode) et un segment distal (autopode) qui donnera la main. Ce segment distal est séparé de la partie proximale du membre par un sillon (figure 4).

Figure 4 : Représentation schématique des os du membre antérieur chez l'homme.

Le segment proximal ou stylopode est formé de l'humérus. Le segment intermédiaire ou zeugopode est formé de l'ulna et du radius. Le segment distal ou autopode comprend les os du carpe, du métacarpe et des doigts.

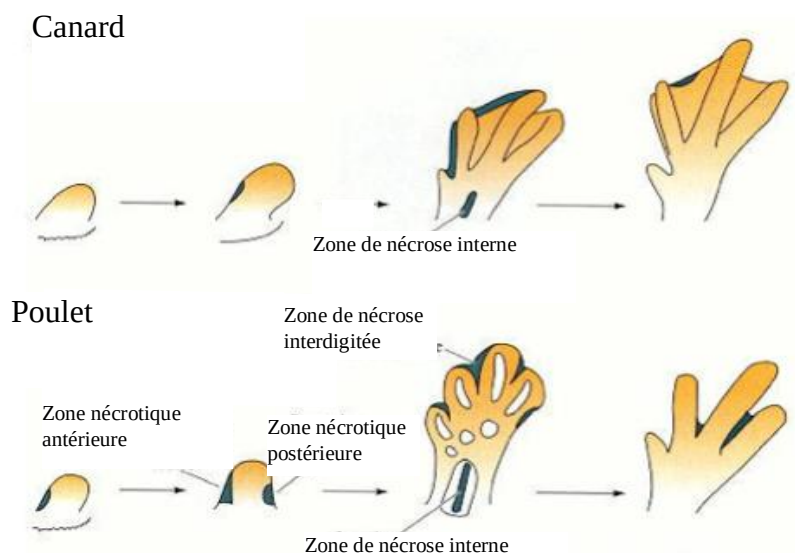


Chez l'embryon de 6 semaines, la partie distale des membres s'aplatit pour former les plaques de la main et du pied, qui se démarquent du reste du membre par une constriction. Les doigts et orteils se forment par apoptose (mort cellulaire) sélective de certaines cellules du bourrelet distal, ce qui divise la plaque en cinq doigts ou orteils. La morphogenèse des

membres inférieurs est semblable à celle des membres supérieurs, mais retardée de un ou deux jours (figure 5).

Figure 5 : Représentation schématique des zones d'apoptose interdigitées dans le bourgeon de membre du canard (A) et du poulet (B)
(d'après GILBERT, 2003)

Les zones foncées indiquent une mort cellulaire par apoptose. Chez le canard, les régions de mort cellulaire sont très réduites, alors qu'elles sont étendues chez le poulet dans les régions interdigitées, permettant la formation de doigts bien individualisés.

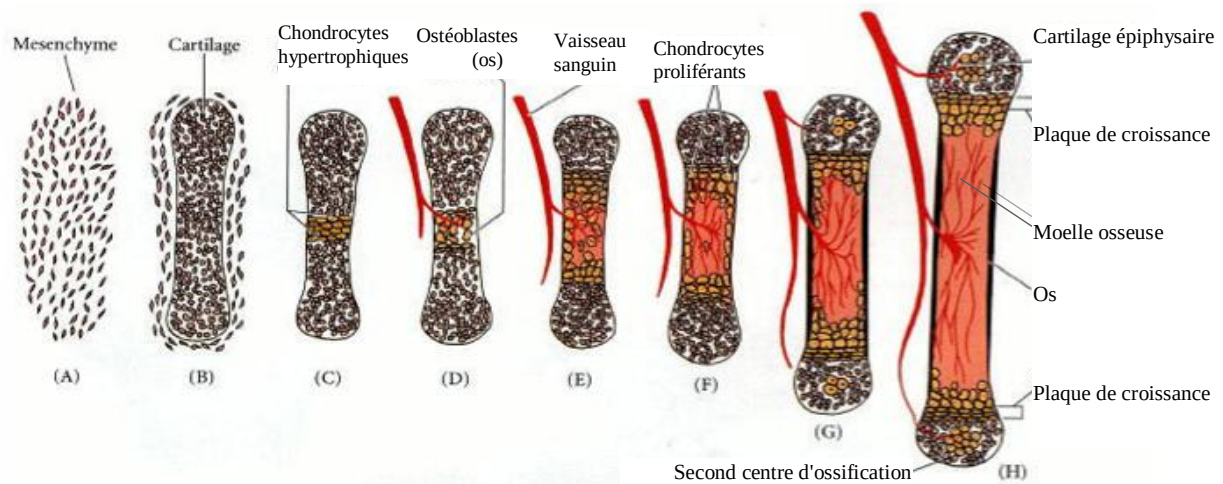


A la septième semaine de vie, il se produit une rotation des membres. Le membre supérieur tourne de 90° vers l'extérieur, alors que le membre inférieur tourne de 90° en dedans. En parallèle de la forme externe, à partir de 6 semaines, les premiers points de cartilage se condensent et préfigurent les futurs os. A l'extrémité des doigts, des coussinets tactiles apparaissent sous la forme de renflements, au cours de la huitième semaine de vie.

L'ossification endochondrale débute au niveau des membres à la fin de la période embryonnaire et les premiers centres d'ossification sont présents au niveau de tous les os longs à 12 semaines. A partir de ces centres diaphysaires, l'ossification progresse vers les extrémités de la matrice cartilagineuse. A la naissance, la diaphyse de tous les os longs est ossifiée, mais les extrémités restent cartilagineuses (figure 6).

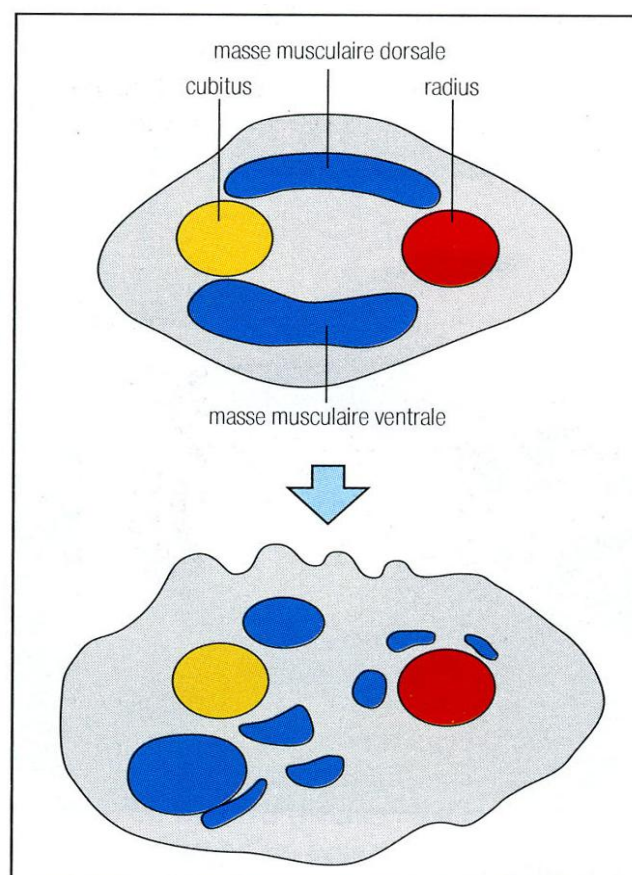
Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes d'ossification endochondrale
(d'après GILBERT, 2003)

(A, B) Les cellules mésenchymateuses se condensent en chondrocytes (cellules du cartilage) pour former la matrice cartilagineuse de l'os. (C) Les chondrocytes du centre de l'os s'hypertrophient et subissent pour certains le phénomène d'apoptose (mort cellulaire) et pour d'autres modifient la matrice extracellulaire en la minéralisant. La mort de certains chondrocytes permet l'entrée de vaisseaux sanguins dans l'os en formation. (D, E) Les vaisseaux sanguins permettent l'arrivée d'ostéoblastes (cellules de l'os), qui se fixent à la matrice cartilagineuse et sécrètent la matrice osseuse. (F-H) La formation de l'os et sa croissance se produit par une succession de phases de prolifération, d'hypertrophie et de minéralisation des chondrocytes. Des centres d'ossification secondaires se forment grâce à l'entrée de nouveau vaisseaux sanguins dans l'os en formation.



Les éléments musculaires résultent de la différenciation en myoblastes (cellules musculaires) des cellules mésoblastiques d'origine somitique organisées en deux masses condensées, l'une dorsale et l'autre ventrale par rapport à l'ébauche squelettique (figure 7).

Figure 7 : Représentation schématique des masses musculaires dans le bourgeon de membre du poulet
(d'après WOLPERT *et al.*, 1999).

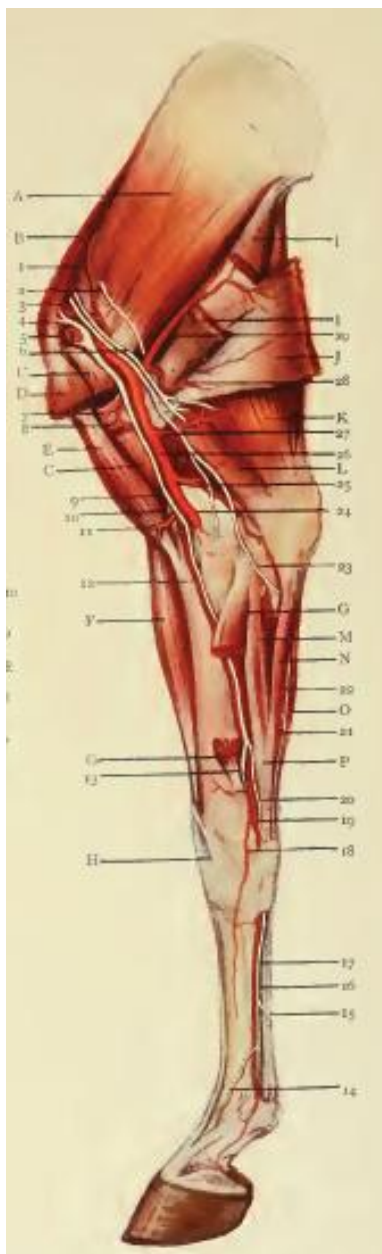


Une section transversale dans un membre de poulet, au niveau du radius et de l'ulna (cubitus), peu de temps après la formation du cartilage, montre que les cellules musculaires présomptives se présentent en deux blocs : la masse musculaire dorsale et la masse musculaire ventrale. Ces blocs sont ensuite fractionnés en plusieurs muscles différents.

La masse musculaire dorsale produira les extenseurs et les supinateurs du membre, alors que la masse musculaire ventrale sera à l'origine des fléchisseurs et des pronateurs. L'innervation du membre supérieur est assurée par des branches ventrales des nerfs spinaux qui convergent à la racine du membre pour former le plexus brachial (figure 8).

Figure 8 : Représentation des muscles et nerfs du membre antérieur chez le cheval (d'après WORTLEY AXE, 1906)

Les grosses branches nerveuses sont reliées à la zone thoracique par le plexus brachial.



Légende:

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Artère suprascapulaire. | 27. Artère humérale profonde. |
| 2. Nerf circonflexe. | 28. Artère du latissimus dorsi. |
| 3. Nerf Ulnaire. | 29. Artère subscapulaire. |
| 4. Rameaux du nerf médian. | A. Subscapulars. |
| 5. Artère axillaire. | B. Supraspinatus. |
| 6. Nerf musculo-spiral. | C. Coraco-bumeralis. |
| 7. Nerfs du biceps. | D. Pectoral supérieur profond. |
| 8. Artère pré-humérale. | E. Biceps. |
| 9. Nerf médian. | F. Grand extenseur métacarpien. |
| 10. Nerf musculo-cutané. | G. G. fléchisseur métacarpien médian |
| 11. Artère du biceps. | H. Extenseur métacarpien oblique. |
| 12. Artère radiale postérieure. | I, Teres major. |
| 13. Nerf plantaire interne. | J. Latissimus dorsi. |
| 14. Nerf digital antérieur. | K. Caput magnum. |
| 15. Branche oblique connectant le | L. Caput parvum. |
| nerf plantaire interne et externe. | M. Tête radiale du fléchisseur |
| 16. Veine métacarpienne interne. | N. Tête ulnaire du fléchisseur |
| 17. Grande artère métacarpienne. | O. Ulnaris accessorius. |
| 18. Petite artère métacarpienne. | P. Tendon conjoint du fléchisseur |
| 19. Grande artère métacarpienne. | métacarpien interne. |
| 20. Nerf plantaire externe. | |
| 21. Artère ulnaire. | |
| 22. Nerf ulnaire. | 23. Nerf ulnaire. |
| 24. Artère radiale antérieure. | |
| 25. Artère ulnaire. | 26. Artère |
| | brachiale. |

1.1.2. Mise en place des axes de polarité du membre

Le développement du membre est soumis à une régulation génétique complexe. L'induction des bourgeons de membre passe par la prolifération localisée du mésoblaste latéral, induite par des facteurs appartenant à la famille des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFs). Lors de la mise en place et de la différenciation du bourgeon, des mécanismes moléculaires permettent de signaler à chaque cellule du bourgeon sa position au sein des trois axes de son développement. Cette information lui permet de se différencier et de proliférer de manière appropriée lors du développement global du bourgeon.

Le développement des centres de signalisation et leur comportement ultérieur sont sous contrôle génétique. Ce sont les gènes et les protéines pour lesquels ils codent qui contrôlent la croissance et la différenciation du membre et agissent comme messagers entre les centres de signalisation et les cellules en développement.

Nos connaissances actuelles, sur les mécanismes contrôlant le développement du membre, ont été acquises à l'aide de modèles animaux, souris et poulet essentiellement.

Remarque : la nomenclature utilisée pour nommer les gènes et protéines impliqués dans le développement du membre sera, pour la suite du manuscrit, la nomenclature officielle (www.genenames.org). Ainsi les gènes seront indiqués en italique, en minuscules chez la souris, en majuscule dans les autres espèces. Les protéines seront indiquées en roman, en majuscules pour toutes les espèces.

1.1.2.1. Régionalisation proximo-distale

(pour revue : ZELLER *et al.*, 2009 , figure 9)

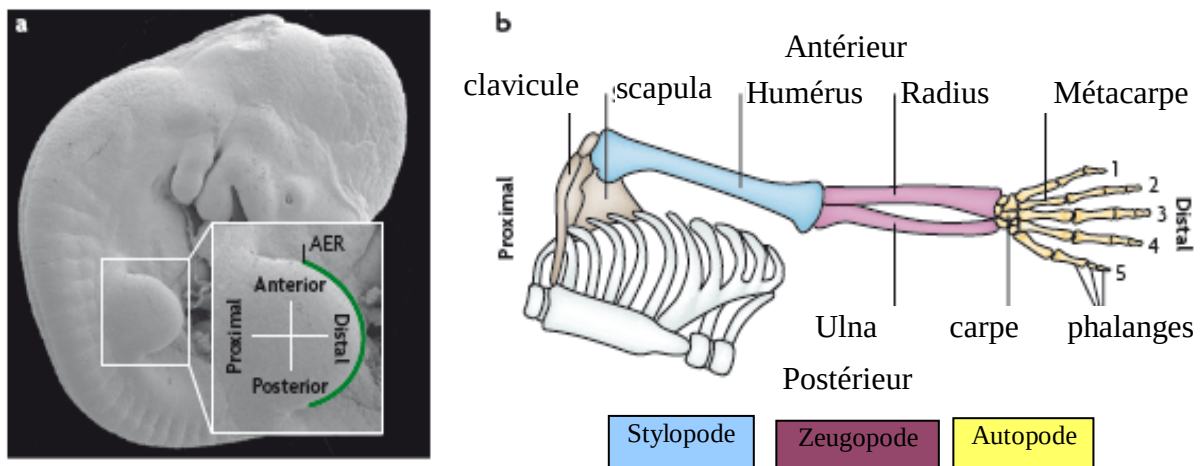
Rappelons que le bourgeon de membre est constitué d'une poussée de mésoderme couverte par de l'ectoderme (figure 3). La crête apicale ectodermique (CAE) constitue un épithélium spécialisé qui couvre la pointe du bourgeon du membre. L'axe proximo-distal est défini par la première direction de croissance du bourgeon (figure 9a) et il conduira, à terme, à la différenciation des 3 segments du membre, le stylopode, le zeugopode et l'autopode (figure 9b)

Figure 9 : Développement proximo-distal du bourgeon de membre

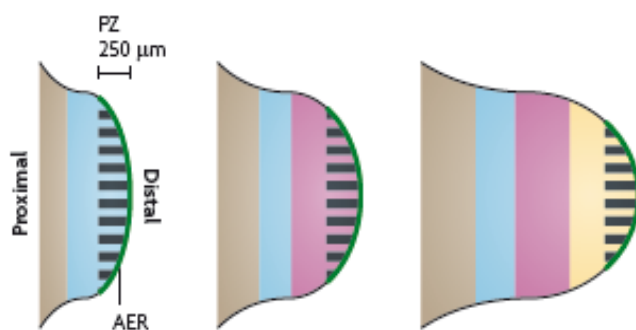
(d'après ZELLER *et al.*, 2009).

a) Image en microscopie électronique d'un embryon de souris à 10,5 jours de gestation. Les bourgeons des membres supérieurs se forment au niveau du cœur et les bourgeons des membres postérieurs (non visibles ici) se forment 12h après au niveau des reins. Les trois axes sont indiqués sur le grossissement, la CAE (crête apicale ectodermique) est surlignée en vert.

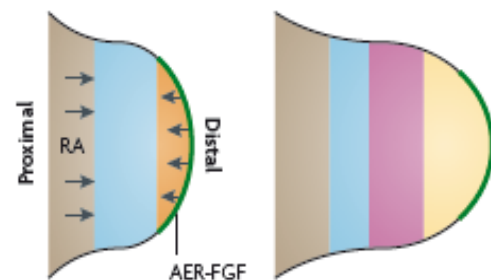
b) Eléments squelettiques du bras humain montrant les trois segments. **c)** Modèle de la zone de progression. La zone de progression, représentée par des rayures noires, recouvre du mésenchyme qui contient des cellules progénitrices indéterminées dont l'état est contrôlé par des signaux provenant de la CAE (en vert). Lorsque le bourgeon grandit distalement, les cellules proximales ne reçoivent plus ces signaux. Le moment de leur départ de la zone de progression détermine leur identité proximo-distale. Les cellules qui quittent précocement la zone de progression donneront des éléments proximaux, les cellules qui quittent tardivement la zone donneront des éléments distaux. **d)** Modèle des deux signaux. La région proximale (en bleu) est déterminée par l'acide rétinoïque (RA) et la région distale (en orange) est déterminée par les FGFs (*fibroblast growth factors*) issus de la CAE. Le zeugopode est formé par les cellules les plus proximales et l'autopode par les cellules les plus distales. **e)** Modèle du front de différenciation. L'identité proximale ou distale des cellules mésenchymateuses est déterminée lorsqu'elles quittent la zone indifférenciée (zone sous l'influence des FGFs produits par la CAE). Après avoir franchi le front de différenciation (ligne ondulée bleue), les cellules expriment les gènes qui signent l'appartenance à un territoire précis : gène *Meis1* (*Meis homeobox 1*) pour le stylopode, gène *Hoxa11* (*Homeobox A11*) pour le zeugopode et gène *Hoxa13* (*Homeobox A13*) pour l'autopode.



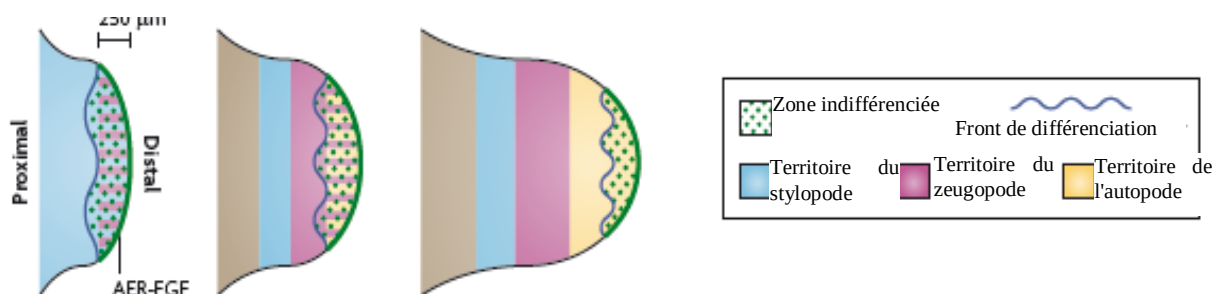
c Modèle de la zone de progression



d Modèle des deux signaux



e Modèle du front de différenciation



La croissance selon l'axe proximo-distal est rapide. Chez la souris, le bourgeon croît de 1,3 μm entre les jours 9,5 et 12 de gestation. L'excision chirurgicale de la CAE, chez un embryon de poulet, a montré que la CAE produisait le signal nécessaire à la croissance proximo-distale. Cette expérience a conduit à la formulation du modèle de « zone de progression » (figure 3 et 9c). Ce modèle suppose que la CAE envoie des signaux aux cellules mésenchymateuses sous-jacentes de la zone de progression, signaux qui les maintiendraient à un stade indéterminé et en prolifération. L'identité des cellules organisées selon l'axe proximo-distal serait gérée par un mécanisme de type temporel. Le devenir de chaque cellule serait déterminé par le moment où elle quitte la zone de progression. Les cellules ayant quitté rapidement la zone de progression formeraient les structures proximales du membre, les cellules qui y séjourneraient plus longtemps formeraient les structures distales.

Les signaux envoyés par la CAE ont été identifiés, il s'agit de facteurs diffusibles de la famille des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFs). FGF8 est synthétisé dans l'ensemble de la crête, et FGF4, FGF9 et FGF17 dans la seule région postérieure initialement.

L'expression des gènes *FGF4*, 9 et 17 progresse par la suite en direction antérieure lorsque le membre se développe. Le rôle essentiel des FGFs a été montré chez le poulet. Si on fait l'ablation de la crête et qu'on la remplace par des perles libérant des FGFs, le membre continue de croître normalement.

En revanche, l'origine et la nature du signal qui initie la formation du bourgeon du membre restent inconnus. Notons cependant que l'implantation de billes libérant des FGFs dans le mésenchyme d'un embryon précoce de poulet a conduit à la formation de bourgeons de membres ectopiques. Les protéines WNT (*wnt*), connues pour être impliquées dans de très nombreux processus biologiques lors de l'embryogenèse, la tumorigenèse et dans les tissus adultes (HOPPLER et KAVANAGH, 2007 ; FREESE *et al.*, 2010) sont également capables d'induire la formation de bourgeons ectopiques chez le poulet. Il a été montré que WNT2b et WNT8c activaient l'expression de *FGF10* et la formation de la CAE dans cette espèce. Cependant, il a également été montré que les protéines WNT n'étaient pas exprimées durant l'induction du bourgeon de membre chez la souris. De plus, chez la souris, l'inactivation des gènes *Fgf10* et *Bmp4* (*bone morphogenetic protein 4*) perturbe la formation de la CAE. Enfin, chez la souris, il a été montré que FGF8 était le FGF essentiel à la formation du bourgeon du membre. Les bourgeons qui n'expriment pas *Fgf8* sont plus petits que la normale et l'expression d'un autre gène essentiel (voir après) *Shh* (*sonic hedgehog*) est retardée. Ce retard conduit à l'absence de certains rayons squelettiques. Les bourgeons de membres d'embryons de souris délétés pour *Fgf4*, 9 et 17 dans la CAE sont normaux. En revanche, les bourgeons délétés pour *Fgf8* et 4 ne se développent plus. Ces analyses génétiques réalisées chez le poulet et la souris ont montré que les FGFs produits par la CAE spécifiaient l'axe proximo-distal à un stade très précoce et que le pool de cellules progénitrices des futurs territoires du membre était progressivement étendu. Ces conclusions étaient difficilement compatibles avec le modèle de « zone de progression » (voir plus haut). Un second modèle a alors été proposé, le « modèle des deux signaux ».

L'analyse de bourgeons d'embryons de poulets a montré que l'acide rétinoïque induisait une identité de cellule proximale (cellule destinée à produire les structures proximales du membre) chez les cellules mésenchymateuses du bourgeon et qu'au contraire, les FGFs de la CAE induisaient une identité de cellule distale (cellule destinée à produire les structures distales du membre). Par la suite, un gradient d'acide rétinoïque a été identifié dans le bourgeon du membre chez le poulet. Il a ainsi été proposé que les activités antagonistes de l'acide rétinoïque et des FGFs dans les zones proximales et distales du bourgeon, respectivement, spécifiaient l'axe proximo-distal aux stades précoce du développement. Cette théorie est connue sous le nom du modèle des deux signaux (figure 9d).

Finalement, de façon à réconcilier les données moléculaires avec les expériences d'exérèse chirurgicale de la CAE, le modèle de « zone ou front de différenciation » a été proposé pour expliquer la dynamique des événements cellulaires et moléculaires se produisant lors de la formation de l'axe proximo-distal. Ce modèle reprend l'hypothèse du modèle des deux signaux : il postule en effet que les cellules mésenchymateuses du bourgeon précoce seraient destinées à donner les structures proximales du membre, mais que cette destinée pourrait être modifiée par les signaux en provenance de la CAE. Ces signaux orienteraient alors les cellules vers un destin distal, comme l'ont montré les études portant sur l'expression des gènes *Hoxa11* et *Hoxa13* (*homeobox A11* et *A13*) chez la souris. En effet, il a été montré que l'expression des gènes *Hoxa 11* et *13* orientait les cellules vers la formation des zeugopode et autopode (segments distaux). De plus, les FGFs maintiendraient les cellules mésenchymateuses distales à un stade prolifératif et indifférencié alors que le destin des cellules proximales serait progressivement déterminé. Ces cellules proximales expriment le gène *Meis1* (*meis : myeloid ecotropic viral integration site, homeobox 1*) qui les caractérise et elles donneront le stylopode. La limite entre les cellules proximales déjà déterminées et les cellules distales seulement prédestinées constituerait la zone ou front de différenciation. Ce

front deviendrait de plus en plus distal au fur et à mesure de la croissance du bourgeon (figure 9e).

1.1.2.2. Régionalisation antéro-postérieure (pour revue : ZELLER *et al.*, 2009 , figure 10)

Des études de greffe de petits morceaux de mésenchyme, en positions ectopiques, dans des bourgeons d'ailes de poulets, ont conduit à l'identification d'un centre organisateur de l'axe antéro-postérieur (ou crânio-caudal) situé dans le mésoderme postérieur. Cet organisateur cellulaire a été appelé zone d'activité polarisante (ZAP) et il est située sur le bord caudal du bourgeon, sous l'ectoderme (figure 3). La ZAP a un rôle d'organisateur du mésenchyme et contrôle le développement et la spécification de l'identité digitale du bourgeon (figure 10a). Il a été montré que le rôle organisateur de la ZAP passait par l'expression localisée de la protéine *sonic hedgehog* (*Shh*), substance morphogène qui diffuserait pour établir un gradient croissant crânio-caudal dans le bourgeon (modèle du « drapeau français », figure 10a). Il a été montré que *Shh* était vital pour la ZAP, pour le patron du zeugopode et de l'autopode du membre. L'inactivation de *Shh* chez la souris produit l'absence de l'ulna et des doigts II à V. A l'opposé, l'expression crâniale ectopique de *Shh* induit une duplication en miroir des doigts. Le doigt le plus antérieur (doigt I ou pouce) ne requiert pas l'expression de *Shh*. Son développement dépend d'autres gènes : *Sall4* (*Sal-like 4*), *Tbx5* (*T-box 5*) et des gènes *Hox*.

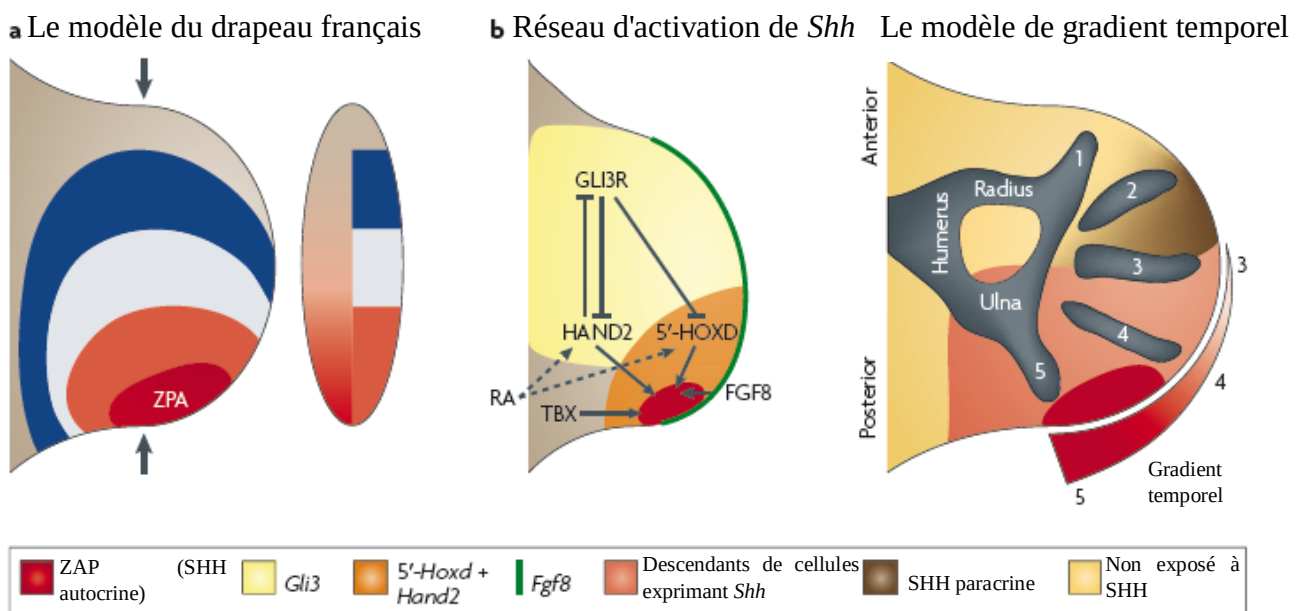
Chez la souris, de nombreux gènes ont été identifiés comme régulant l'expression de *Shh*. L'inactivation des gènes *Hand2* (*heart and neural crest derivatives 2*) et 5'-*Hoxd* abolit l'expression de *Shh* dans le bourgeon. La restriction de l'expression de ces deux gènes dans le bourgeon précoce du membre (en partie postérieure) requiert la présence de la protéine GLI3 (codée par la gène *Gli3* : *glioma-associated oncogene family zinc finger 3*). GLI3 prépare ainsi la mise en place de l'axe antéro-postérieur et régule l'activation de *Shh* (via *Hand2*) en restreignant son action à la partie postérieure du bourgeon. Dans la partie postérieure du bourgeon, l'expression de *Shh* est également régulée par d'autres gènes: les gènes *Tbx*, l'acide rétinoïque (RA, dont l'activité passe par la régulation de *Hand2* et 5'-*Hoxd*) et *Fgf8* dans la CAE (figure 10b).

Finalement, il s'établirait un gradient spatial et temporel de *Shh* dans le bourgeon qui définit le devenir des cellules (figure 10c). Quand les cellules cessent d'exprimer *Shh*, elles quittent la ZAP. La population de cellules dérivant de cellules de la ZAP ayant exprimé *Shh* remplace les cellules extérieures à la ZAP vers l'arrière (de façon postérieure). Elles donneront l'ulna, les doigts V et IV et contribueront à la formation du doigt III. Les cellules qui donneront le doigt II et une partie du doigt III sont constituée d'une population n'ayant pas exprimé *Shh* mais soumises à SHH à longue distance. Ainsi, une exposition brève à SHH est suffisante pour orienter les cellules vers une destinée antérieure (doigts II et III) mais pas postérieure (doigts IV et V).

Figure 10 : Développement antéro-postérieur du bourgeon de membre

(d'après ZELLER *et al.*, 2009).

a) Le modèle du drapeau français résultant d'études chez le poulet. La ZAP secrète un facteur qui diffuse à travers le bourgeon et forme un gradient. L'identité des trois doigts, chez le poulet, est déterminée par la quantité de facteur (orange forte, blanche moyenne, bleu faible). **b)** Réseau des protéines gouvernant l'activation et le maintien de l'expression de *Shh* dans la partie postérieure du bourgeon. Flèche : activation, trait en T : inhibition. **c)** Spécification de l'identité antéro-postérieure par un gradient spacio-temporel de signalisation *Shh*. Lorsque les cellules cessent d'exprimer *Shh*, elles quittent la ZAP. La population des cellules ayant exprimé *Shh*, remplace les autres cellules vers l'arrière. Elle donnera l'ulna, les doigts 4 et 5 et une partie du doigt 3. Les doigts 2 et 3 dérivent de cellules distantes, brièvement exposées au signal SHH. L'humérus, le radius et le doigt 1 ne sont pas déterminés par SHH. ZAP : zone d'activité polarisante. 5'-*Hoxd* : 5'-located homeobox d, *Fgf8* : fibroblast growth factor 8, GLI3R : forme répresseur de GLI3, HAND2 : heart and neural crest derivative 2, RA : acide rétinoïque, SHH : sonic hedgehog.



Des études effectuées chez la souris ont montré qu'il n'existait pas réellement de gradient de SHH, la protéine ne diffusant pas en dehors de la ZAP. SHH contrôle en fait un gradient de différentes protéines comme les BMP, ces protéines agissant spécifiquement pour déterminer le patron des doigts. De plus, l'identité de chaque doigt est déterminée par le mésoderme interdigité. Il a été montré que l'ablation chirurgicale de la région entre les doigts II et III chez un embryon de poulet conduisait à la transformation du doigt II en un doigt I (GILBERT, 2003).

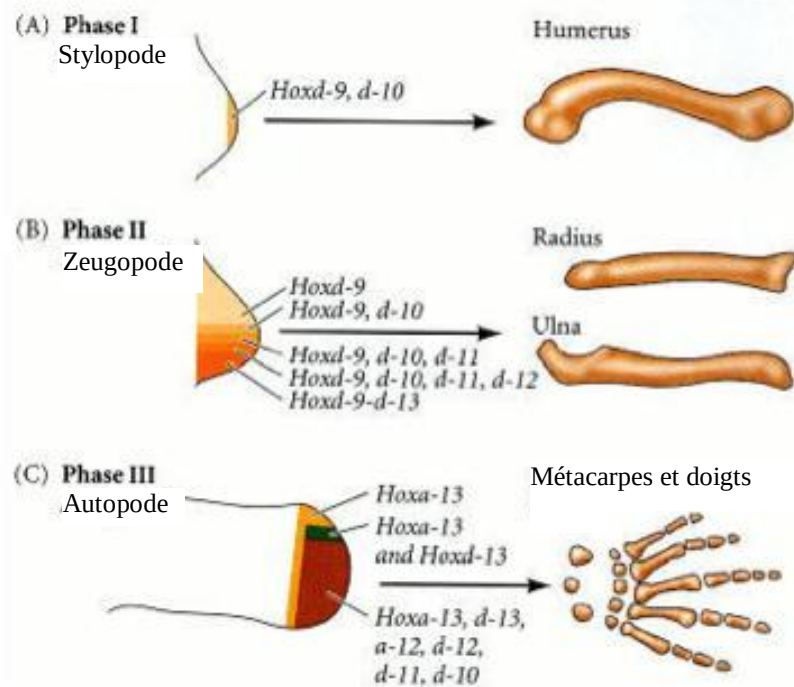
Le second mode d'action de SHH passerait par GLI3 : GLI3 existe sous deux formes : GLI3R, répresseur et GLI3A activatrice de la transcription. Le bourgeon antérieur contient beaucoup de GLI3R et peu de GLI3A et il se produit l'inverse dans la région postérieure du bourgeon où SHH inhibe le passage de GLI3 sous sa forme répresseur GLI3R.

En définitive, quel que soit le mode d'action direct ou indirect de SHH, son effet sur le développement des doigts passe par la régulation des gènes *Hox*. Deux familles de gène *Hox* interviennent : les gènes *Hoxa9* à *Hoxa13* et les gènes *Hoxd9* à *Hoxd13* (GILBERT 2003, figure 11).

Figure 11 : Représentation schématique montrant les différentes zones d'expression des gènes *Hox* lors de la formation des trois régions du membre

(d'après GILBERT, 2003).

(A) Lors de la formation du stylopode (phase I), *Hoxd-9* et *Hoxd-10* sont exprimés dans le bourgeon de membre nouvellement formé. (B) Lors de la formation du zeugopode (phase 2), il y a expression imbriquée des gènes *Hoxd* : *Hoxd-9* à *Hoxd-13* sont exprimés dans la région postérieure du bourgeon, alors que *Hoxd-9* à la fois antérieurement et postérieurement. (C) Inversion de l'expression des gènes *Hox* durant la formation de l'autopode. *Hoxd-13* et *Hoxa-13* sont exprimés antérieurement et postérieurement, alors que *Hoxd-10* à *Hoxd-12* et *Hoxa-12* sont exprimés postérieurement.



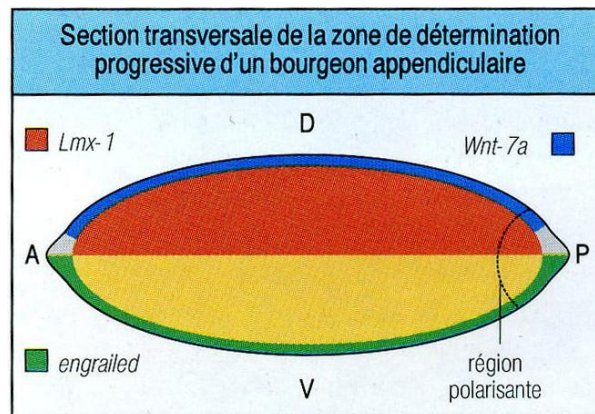
1.1.2.3. Régionalisation dorso-ventrale
(pour revue : PERRIN *et al.*, 2008)

Des études chez la souris ont montré que la polarité ventro-dorsale du membre serait déterminée par l'interaction complexe de l'ectoderme et du mésoderme sous-jacent. L'ectoderme dorsal produit la protéine diffusible WNT7A (*wingless-type mouse mammary tumour virus integration site family member 7a*), qui interagit avec le facteur de transcription LMX1 (*LIM homeobox transcription factor 1*) et contrôle le mésenchyme sous-jacent pour induire un phénotype dorsal. L'ectoderme ventral exprime le facteur de transcription *En-1* (*engrailed-1*), qui y réprime l'expression de *Wnt-7a* et conduirait à la formation de structures de type ventral (figure 12). Une troisième famille de morphogènes, les *bone morphogenic proteins* (BMP), régulerait ces processus à la fois en stimulant l'induction de la CAE et en augmentant l'expression des gènes ectodermiques dorsaux et ventraux, qui établissent la polarité dorso-ventrale du membre.

Figure 12 : Contrôle de la structuration dorso-ventrale du bourgeon de membre

(d'après WOLPERT *et al.*, 1999).

Le gène *Wnt-7a* s'exprime dorsalement dans l'ectoderme et *En-1* (*engrailed*) s'exprime dans la partie ventrale. Le gène *Lmx1* est activé par *Wnt-7a* dans le mésoderme dorsal et intervient dans la spécification des structures dorsales. A : antérieur. P : postérieur. D : dorsal. V : ventral. Région polarisante : ZAP (zone d'activité polarisante).



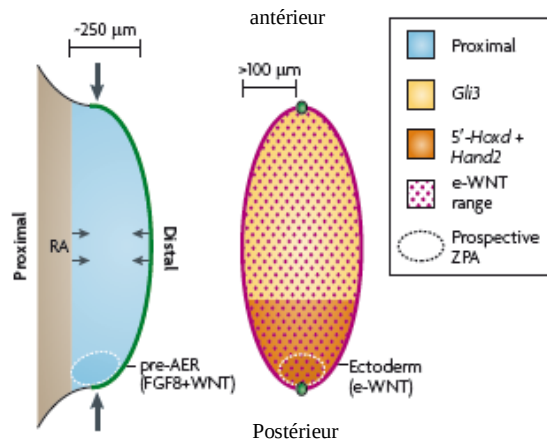
En résumé, chez les vertébrés tétrapodes, le développement des membres suit un modèle proximal à distal, crânial à caudal et dorsal à ventral. Au départ, deux paires de bourgeons de doigts, qui étaient antérieur et postérieur, font protrusion de chaque côté de l'embryon et comprennent des cellules du mésoderme recouvertes par de l'ectoderme. L'interaction de ces deux couches embryonnaires est responsable du positionnement des cellules et la différenciation du membre. La couche ectodermique du bourgeon de membre est recouverte par la crête apicale ectodermique (CAE). La zone d'activité polarisante (ZAP) est située de manière sous-jacente à la CAE. Les cellules mésodermiques dans la ZAP stimulent la formation de la CAE qui de son côté continue à maintenir la ZAP. Le signal SHH endogène dans la ZAP et les FGFs dans la CAE se stimulent et se maintiennent mutuellement. Cette interaction peut activer des signaux secondaires qui incluent généralement les gènes *HOX* et les protéines BMP. Les trois axes se développent donc en interaction et de nombreuses régulations croisées, entre les gènes impliqués dans chacun des axes, existent. Un modèle intégré du développement du membre est présenté dans la figure 13.

Figure 13 : Modèle intégré expliquant le développement du membre, dans l'état actuel des connaissances

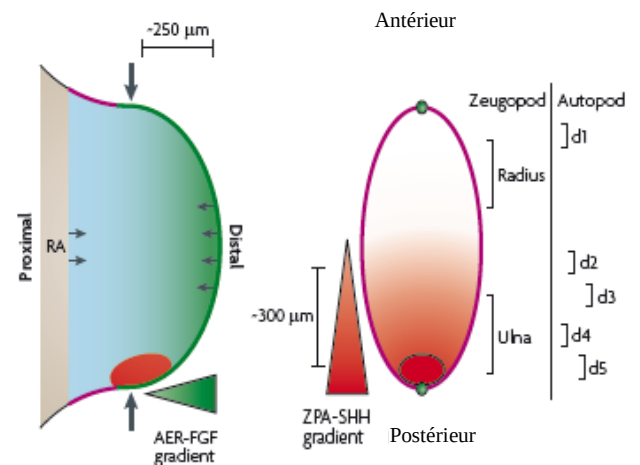
(d'après ZELLER, 2009).

a) Lors de l'initiation de la formation du bourgeon, la CAE (crête apicale ectodermique, en vert) est mise en place par les signaux WNT (*wnt*) et FGF8 et secrète activement des FGFs (*fibroblast growth factors*). La ZAP (zone d'activité polarisante) produisant SHH (*sonic hedgehog*) se met en place (pointillés blancs). Le mésenchyme sous jacent est soumis à l'action de WNT d'origine ectodermique (e-WNT) qui le maintient à un état indifférencié. L'acide rétinoïque (RA) dérivé du flanc détermine la région proximale alors que les FGFs issus de la CAE déterminent la région distale. La restriction d'expression des gènes *Hand2* (*heart and neural crest derivative 2*) et *5'-Hoxd* (*5'-homeobox d*) par le gène *Gli3* (*glioma-associated oncogene family zinc finger 3*) établit l'identité du territoire postérieur. Dans l'embryon de souris, cette phase se produit au jour 9 de gestation. Les flèches noires indiquent le site de la coupe représentée à droite. **b)** Les signaux FGF (issus de la CAE) et SHH (issus de la ZAP) agissent à une distance supérieure à 250µm pour spécifier l'identité distale et postérieure (jour 9,5 de gestation chez la souris). Trois régions de signalisation SHH antéro-postérieure s'établissent : le domaine antérieur indépendant de SHH qui donnera le radius et le doigt 1 (d1), le domaine antérieur dépendant de SHH qui donnera les doigts 2 et 3 (d2, d3) et le domaine postérieur qui donnera les doigts 3 à 5 (d3 à d5). **c)** L'expansion du bourgeon se produit sous l'influence des FGFS, d'e-WNT et de SHH (probablement au jour 9,75 de gestation chez la souris). Lorsque la croissance du bourgeon se produit, les cellules mésenchymateuses distales restent à l'état indifférencié alors que les cellules centrales (qui s'affranchissent des signaux précédents) expriment *Sox9* (*SRY-box containing 9*) et initient la différenciation chondrogénique (en cartilage). Avec la progression distale du front de différenciation, l'identité squelettique antéro-postérieure se met en place de façon proximo-distale (radius et ulna suivis des doigts). La figure de gauche présente un membre antérieur de souris à jour 11,5 de gestation avec la condensation *Sox9* dépendante de l'humérus, de l'ulna, du radius et des doigts 2 et 4. La section du zeugopode montre la différenciation de l'ulna (U) et du radius (R), proximale par rapport au front de différenciation. La section de l'autopode montre le mésenchyme qui reste à l'état indifférencié sous l'influence des signaux sécrétés par la CAE (points verts, de façon distale par rapport au front de différenciation). **d)** La détermination tardive de l'identité de chaque doigt (jour de gestion 12 chez la souris) serait une conséquence de la mémoire des cellules progénitrices de l'autopode, mémoire acquise lors de la phase de prolifération sous contrôle des protéines BMP (*bone morphogenetic protein*) sécrétées par les régions interdigitées (ID) et qui agirait sur les régions formant les phalanges (PFRs).

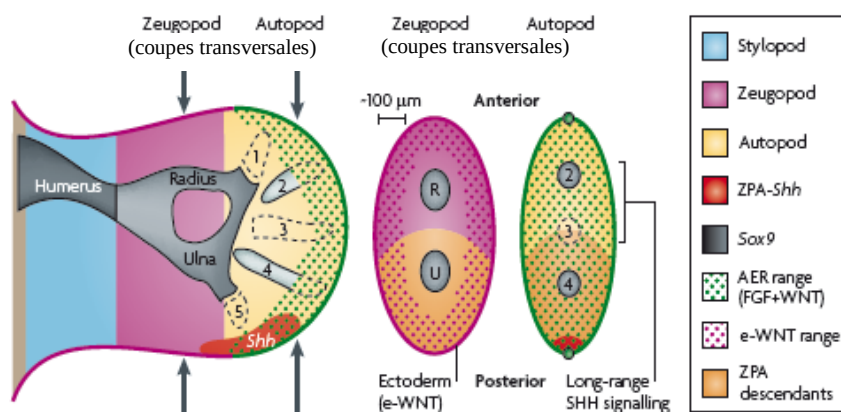
a. Initiation



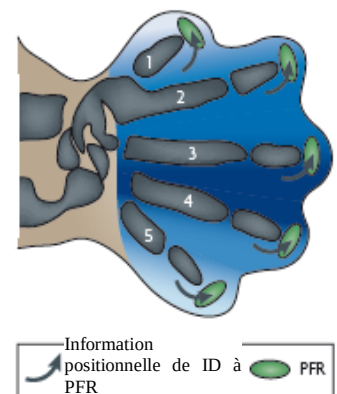
b. Spécification précoce



c. Expansion proliférative et front de différenciation



d. Détermination tardive de l'identité des doigts



1.1.2.4. Principaux gènes et protéines impliqués dans le développement du membre

Trois groupes importants de protéines sont impliqués dans le développement du membre :

- des ligands, sécrétés par les cellules,
- des récepteurs, situés sur la membrane cellulaire et auxquels les ligands se fixent,
- des facteurs de transcription. A l'intérieur du noyau, les facteurs de transcription agissent sur l'ADN et initient la transcription des ARN messager (ARNm), qui peuvent migrer dans le cytoplasme pour être traduits en protéines.

La liste des gènes identifiés à ce jour et impliqués dans le développement du membre est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : liste des principaux gènes impliqués dans le développement du membre
(d'après ZELLER *et al.*, 2009 ; PERRIN *et al.*, 2008 ; GENE CARD (www.genecard.org)).

Gène	Protéine	Type de protéine	Rôle dans le développement du membre
<i>FGF</i> (famille de gènes) <i>fibroblast growth factor</i>	FGF (famille de protéines)	Ligands	Initiation du développement du membre et croissance proximo-distale
<i>HOXD 9 à 13, HOXA9 à 13</i> (famille de gènes) <i>homeobox</i>	HOX (famille de protéines)	Facteurs de transcription	Développement des éléments squelettiques spécifiques des 3 segments du membre
<i>SHH</i>	SHH	Ligands	Développement initial du bourgeon de membre
<i>GLI3</i>	GLI3	Facteurs de transcription	Méiateur de <i>Shh</i> . Réduit l'expression de <i>Hand2</i> et <i>Hoxd</i> .
<i>WNT</i> (famille de gènes)	WNT (famille de protéines)	Ligands	Mise en place de la CAE. Maintient l'indifférenciation du mésoderme ectodermique.
<i>HAND2</i>	HAND (famille de protéines)	Facteurs de transcription	Polarisation antérieur/postérieur. Régulateur en amont de l'expression de <i>Shh</i> .
<i>BMP</i> (famille de gènes)	BMP (famille de protéines)	Facteurs de croissance	Induit la formation du cartilage et des os. Agit dans l'induction du mésoderme.
<i>TBX</i> (famille de gènes)	TBX (famille de protéines)	Facteurs de transcription	Régule la transcription des gènes requis pour la différenciation du mésoderme, le développement et la spécification du membre
<i>TP63</i>	TP63	Facteur de transcription	Impliqué dans la formation du membre à partir de la CAE.
<i>EN-1</i>	EN-1	Facteur de transcription	Régule le développement ventral du bourgeon de membre. Inhibe WNT7A.
<i>LMX1</i>	LMX1	Facteur de transcription	LMX1B est essentiel pour la spécification du membre au stade zeugopode et autopode.
<i>SOX9</i>	SOX9	Facteur de transcription	Active un facteur de transcription de gènes impliqués dans la chondrogenèse.
<i>MEIS1</i> et 2	MEIS1 et 2	Facteur de transcription	Contribue au développement général.

1.2. Principales anomalies concernant les doigts

1.2.1. Polydactylie (du grec *polus* : nombreux, *daktulos* : doigt)

La polydactylie est une anomalie génétique ou congénitale, consistant en l'existence de doigts surnuméraires. On considère comme polydactyle un individu présentant plus de doigts que la moyenne par membre de son espèce, que ce soit phénotypiquement visible, ou même simplement radiologiquement décelable. En effet il arrive qu'un individu perçu comme « normal » à l'œil nu soit en fait polydactyle de par la présence de bourgeons osseux uniquement visibles à l'imagerie médicale.

La polydactylie, chez les mammifères quelle que soit l'espèce, est généralement transmise selon un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète et à expressivité variable. Parfois elle fait partie d'un syndrome associant plusieurs malformations, pouvant aller d'une morbidité légère à la létalité, et ce notamment chez l'homme. Elle peut aussi être isolée et totalement bénigne, toucher uniquement les membres antérieurs ou les membres postérieurs, ou bien les quatre membres, parfois même un seul membre peut être affecté (cas rare cependant).

Comme nous le verrons plus loin, certaines espèces animales ont une polydactylie physiologique, sélectionnée par l'homme, notamment dans certaines races de chiens comme le Beauceron. Les polydactylies isolées sont fréquentes chez les mammifères. Une origine génétique est suspectée dans les cas d'atteinte familiale, et/ou de la présence de l'anomalie sur les quatre membres. La polydactylie peut se classer en trois principaux groupes, déterminés par la localisation des anomalies (PERRIN *et al.* 2008, TONKIN 2008).

1.2.1.1. Polydactylie pré-axiale

La polydactylie pré-axiale (ou radiale) consiste en une multiplication des doigts du côté radial ou tibial de la main ou du pied (côté pouce) chez l'homme. Chez l'animal, il s'agit d'une multiplication des doigts du côté interne du membre (côté du doigt 1 ou pouce, figure 14).

Figure 14 : Polydactylie pré-axiale chez la souris

(source : HEUS *et al.*, 2001)

Notez les doigts au nombre de huit.



Chez l'homme, quatre formes distinctes ont été différenciées (ORPHANET : www.orpha.net).

- Type 1 : concerne le doigt I, pouvant aller d'une simple bifurcation de la dernière phalange à la duplication complète du doigt (figure 15).

Figure 15 : Polydactylie pré-axiale de type I, duplication du pouce chez l'homme (source : LEROUX *et al.*, 2005). Le pouce présente une duplication en fourche et reste opposable.



- Type 2 : triphalangisme du doigt I : le pouce est opposable et possède un métacarpien normal (figure 16).

Figure 16 : Représentation schématique du triphalangisme du doigt I (source : LEROUX *et al.*, 2005). Une troisième phalange est présente, en plus de la duplication du doigt.



- Type 3 : polydactylie du doigt II, avec ou sans doigt I.

- Type 4 : polysyndactylie : le pouce est modérément dupliqué et la syndactylie affecte surtout les doigts III et IV, et au niveau des orteils les doigts I et II sont partiellement dupliqués. Par contre la syndactylie touche tous les doigts (figure 17).

Figure 17 : Radiographie de mains humaines présentant de la polysyndactylie (source : SUN *et al.*, 2008). Six doigts sont présents sur chaque main (polydactylie) mais les doigts III, IV et V sont fusionnés à leurs extrémités (syndactylie).



Chez les animaux, les cas les plus fréquents de polydactylie sont pré-axiaux (voir deuxième partie du manuscrit).

1.2.1.2. Polydactylie post-axiale

Elle est définie comme l'existence des doigts supplémentaires du côté externe de la main ou du pied (du membre ou de la patte chez les animaux). Elle peut être complète, avec la présence d'un doigt bien formé ou plus rudimentaire. Cette anomalie touche, chez l'homme, une personne sur 2000 en Europe et une sur 200 en Afrique. Elle peut malgré tout être strictement isolée, ou faire partie de syndromes plus ou moins graves pour la santé de la personne atteinte. Chez l'homme, 90 syndromes comportant de la polydactylie post-axiale ont été recensés à ce jour. Deux formes distinctes peuvent être présentées dans la forme isolée (ORPHANET : www.orpha.net).

- Le type A : le doigt est complètement formé, et en général articulé avec le cinquième doigt ou un métacarpe supplémentaire. La transmission est en générale dominante à pénétrance *quasi* complète (figure 18).

- Le type B : le doigt supplémentaire est un appendice rudimentaire. Il s'appelle aussi *Pedunculated Postmini*. Il ressemble en général à une bride de peau et son origine génétique est plus compliquée à définir (GIRAO-FARIA *et al.*, 2008).

Figure 18 : Radiographie des pieds d'un enfant de 11 mois présentant une polydactylie post-axiale des deux pieds

(source : TOHYAMA *et al.* 2007).

Notez la présence de six doigts de pied complets à chaque pied. Le doigt supplémentaire est situé du côté externe du pied (polydactylie post-axiale).



1.2.1.3. Polydactylie en miroir

La polydactylie en miroir est une anomalie très rare chez l'homme, caractérisée par un avant-bras formé de deux ulna et par une polydactylie avec duplication des doigts longs de la main, sans structures carpiennes et digitales radiales. L'aspect clinique est symétrique, selon un axe passant entre les deux ulna (PERRIN *et al.*, 2008 ; TONKIN *et al.*, 2008 ; figure 19). Cette forme de polydactylie peut également affecter les membres postérieurs. (BERNARDI *et al.*, 2010, figure 20).

Figure 19 : Photographie de main d'enfant montrant une polydactylie en miroir
(source : TONKIN *et al.*, 2008).

Notez la symétrie totale de la main.



Figure 20 : Photographie de pied d'enfant montrant une polydactylie en miroir
(source : BERNARDI *et al.*, 2010).

Notez la symétrie totale du pied.



1.2.1.4. Gènes impliqués dans la polydactylie de l'homme

Voici présentés ci-dessous les principaux gènes impliqués dans des phénotypes de polydactylie chez l'homme. La liste (présentée en deux tableaux), n'est pas exhaustive, de nombreuses formes de polydactylies étant encore mal connues ou non décrites, du fait du peu de cas rencontrés. Nous distinguerons les polydactylies non syndromiques (isolées) et les polydactylies syndromiques (associées à d'autres symptômes ou anomalies)

1.2.1.4.1. Polydactylies non syndromiques

Les gènes connus à ce jour, et impliqués dans les polydactylie non syndromiques de l'homme sont indiqués dans le tableau 2 (source OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Certains de ces gènes sont également impliqués dans des polydactylies syndromiques (tableau 3).

Tableau 2 : Les polydactylies non syndromiques chez l'homme(source OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Gène	Nom complet	Rôle dans le développement du membre	Type de polydactylie	Mode de transmission	N° OMIM
<i>GLI3</i>	<i>Glioma-associated oncogene family zinc finger 3</i>	Détermination de l'axe antéro-postérieur	Post-axiale Pré-axiale type IV Post-axiale type A1	Autosomique dominant	174700 165240 174200
<i>SHH</i>	<i>Sonic hedgehog</i>	Détermine le patron de la main	Pré-axiale type II	Autosomique dominant	174500

1.2.1.4.2. Polydactylie syndromiques

Les gènes connus à ce jour, et impliqués dans les polydactylies syndromiques de l'homme sont indiqués dans le tableau 3 (source OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Certains de ces gènes sont également impliqués dans des polydactylies non syndromiques (tableau 2).

Tableau 3 : Les polydactylies syndromiques chez l'homme (source OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Gène	Nom complet	Autres anomalies des doigts associées à la polydactylie	Nom des syndromes associés	Autres symptômes	N° OMIM
<i>ALX4</i>	<i>Aristaless-like homeobox 4</i>	Syndactylie	Potocki-Schaffer	Exostoses, anomalies crânio-faciales dysostoses, retard mental	601224
<i>BMP4</i>	<i>Bone morphogenetic 4</i>	Syndactylie	Bakrania-Ragge	Anomalies oculaires, fente palatine, hypoplasie cérébrale	112262
<i>CD96</i>	<i>CD96 antigen</i>	-	Trigonocéphalie d'Opitz	Anomalies craniennes, cardiaques, osseuses, génito-urinaires.	211750
<i>CXORF5</i>	<i>Chromosome X open reading frame 5</i>	Clinodactylie Brachydactylie Syndactylie	Oral-facial-digital 1	Anomalies craniennes, faciales, neurologiques	311200
<i>DHCR7</i>	<i>Delta-7-dehydrocholesterol reductase</i>	Syndactylie	Smith-Lemli-Opitz	Syndrome multi-malformatif léthal.	270400
<i>DYNC2H1</i>	<i>Dynein, cytoplasmic-2, heavy chain-1</i>	-	Côtes courtes-polydactylie	Dystrophie thoracique asphyxiante	263510
<i>EFNB1</i>	<i>Ephrin-B1</i>	Brachydactylie Clinodactylie Camptodactylie Syndactylie	Dysplasie crânio-fronto-nasale	Anomalies faciales, scoliose	300035
<i>EVC</i>	<i>Ellis-van Creveld syndrom gene</i>	-	Ellis-Van Creveld	Nanisme, anomalies cardiaques, squelettiques et faciales	225500
<i>FBN2</i>	<i>Fibrillin 2</i>	Arachnodactylie Camptodactylie	Beals	Scoliose, anomalies d'audition et musculaires	612570
<i>FGFR2</i>	<i>Fibroblast growth factor receptor 2</i>	-	Apert	Anomalies craniennes et faciales, squelettiques et organiques multiples.	101200
<i>FGFR3</i>	<i>Fibroblast growth factor receptor 3</i>	-	Dysplasie thanatophorique type 1	Anomalies osseuses multiples	187600
<i>GLI2</i>	<i>GLI-Kruppel family member 2</i>	-	Holoprosencephalie 9	Anomalies cérébrales, endocriniennes, faciales.	610829
<i>GLI3</i>	<i>Glioma-associated oncogene family zinc finger 3</i>	Syndactylie	Cephalopolysyndactylie de Greig Pallister-Hall	Dysmorphisme cranio-facial Anomalies viscérales	175700 146510

<i>HOXA13</i>	<i>Homeobox A13</i>	Clinodactylie	main-pied-utérus	Duplication du tractus génital	140000
<i>HOXD10</i>	<i>Homeobox D10</i>	Oligodactylie	-	Déformation des pieds, talus vertical	142984
<i>HOXD13</i>	<i>Homeobox D13</i>	Syndactylie, brachydactylie	-	Synpolydactylie, brachydactylie, anomalies des pieds	142989
<i>HYLS1</i>	<i>HYLS1 gene</i>	-	Hydrolethalus syndrome 1	Anomalies crâniennes; organiques, squelettiques, neurologiques	236680
<i>ICK</i>	<i>Intestinal cell kinase</i>	Brachydactylie Syndactylie	Endocrino-cérébroostéodysplasie	Anomalies crânielles, squelettiques, neurologiques et endocriniennes	612651
<i>MIPOL1</i>	<i>Mirror-image polydactyly gene 1</i>	Syndactylie	Laurin-Sandrow	Absence du radius et de tibia, duplication ulnaire et fibulaire	135750
<i>MKKS</i>	<i>McKusick-Kaufman syndrome gene</i>	Syndactylie	McKusick-Kaufman	Anomalies cardiaques, génitales internes surtout femelles.	236700
<i>MKS1</i>	<i>MKS1 gene</i>	Syndactylie clinodactylie	Meckel	Anomalies multiples	249000
<i>PORCN</i>	<i>Porcupine, drosophila, homolog of</i>	Ectrodactylie Syndactylie Camptodactylie	Goltz	Anomalies des yeux; de la peau et des dents	305600
<i>RAB23</i>	<i>Ras-associated protein RAB23</i>	Brachydactylie, clinodactylie, syndactylie, camptodactylie	Carpenter	Anomalies du crâne , du cou, du coeur, du squelette, génito-urinaires...	201000
<i>RPGRIP1L</i>	<i>RPGRIP-like</i>	-	Joubert syndrome 7	Anomalies structurelles et mentales multiples.	611560
			Meckel syndrome type 5	Anomalies oculaires, buccales, hépatiques, rénales, neurologiques	611561
<i>SALL1</i>	<i>Sal-like 1</i>	Syndactylie	Townes-Brocks	Anomalies du crâne, du squelette, gastro-intestinales, génito-urinaires et cardiaques.	107480
<i>SALL4</i>	<i>Sal-like 4</i>	Syndactylie	Duane-Radial Ray	Anomalies du crâne, cardio-vasculaires, respiratoires, génito-urinaires, et musculo-squelettiques.	607323
<i>TBX3</i>	<i>T-box 3</i>	-	Schinzer	Hypoplasies osseuses, atrésies et sténoses organiques	181450
<i>TBX5</i>	<i>T-box 5</i>	Aplasie du pouce	Holt-Oram	Anomalies des membres et cardiaques	601620
<i>TFAP2B</i>	<i>Transcription factor AP-2 beta</i>	Clinodactylie	Char	Anomalies crânielles cardiovasculaires et neurologiques	169100
<i>TMEM216</i>	<i>Transmembrane protein 216</i>	-	Joubert syndrome 2	Anomalies crânielles, respiratoires, urinaires, neurologiques	608091
			Meckel Syndrome type 2	Anomalies crânielles, rénales	603194
<i>TMEM67</i>	<i>Transmembrane protein 67</i>	-	Meckel Syndrome type 3	Kystes rénaux, anomalies du système nerveux central, et hépatiques	607361
			Coach	Anomalies faciales, rénales, neurologiques	216360

<i>TWIST1</i>	<i>Twist homolog 1</i>	Syndactylie	Robinow-Sorauf Saethre-Chotzen	Anomalies crânielles Anomalies crânielles et cardiaques	601622 101400
<i>WNT7A</i>	<i>Wingless-type MMTV integration site family, member 7A</i>	Clinodactylie Syndactylie	Fuhrmann	Anomalies squelettiques, hypoplasies osseuses.	228930

Dans les paragraphes suivants, nous aborderons brièvement les autres types d'anomalies des doigts, en raison de leur survenue conjointe possible avec la polydactylie (pour revue : LEROUX *et al.*, 2005 ; PERRIN *et al.*, 2008).

1.2.2. Oligodactylie ou ectrodactylie (du grec *oligos* : peu; *ektrôô* : je fais avorter; *daktulos* : doigt)

Cette anomalie décrit l'absence congénitale d'un ou de plusieurs doigts (figure 21).

Figure 21 : Radiographie de membre montrant une main oligodactyle

(source : INUSHA et PRASAD, 2008).

Notez le nombre de doigts réduit à 3, l'absence du radius et la forme courbée de l'ulna.



1.2.3. Syndactylie (du grec *sun* : avec; et *daktulos* : doigt)

Cette anomalie consiste en la soudure des doigts entre eux, que ce soit des plans superficiels (doigts palmés) ou osseux (figure 22). Du point de vue physiopathologique, cela correspond à une insuffisance de segmentation à partir de la palette indifférenciée entre la 6e et la 8e semaine de grossesse chez l'homme. Il existe différents types de syndactylie.

- Syndactylies complètes et incomplètes : elles concernent la longueur de l'accolement sur le segment digital.

- Syndactylies simples ou complexes : simples si elles ne concernent que l'enveloppe cutanée, complexes s'il existe une fusion squelettique et/ou unguéale.

- Syndactylies pures ou compliquées : elles sont compliquées si les anomalies osseuses ne se limitent pas à deux phalanges adjacentes fusionnées, mais s'il existe d'autres anomalies osseuses. Toutes les autres sont dites pures.

- Syndactylies syndromiques : lorsqu'elles entrent dans le cadre d'un syndrome malformatif.

Figure 22 : Syndactylie complète et simple entre les doigts III et IV

(source : LEROUX *et al.*, 2005).

Notez la fusion totale (syndactylie complète) des doigts III et IV, au niveau du plan cutané (syndactylie simple).



1.2.4. Brachydactylie (du grec *brakhus* : court, et *daktulos* : doigt)

Il s'agit d'une malformation des doigts qui n'ont pas leur longueur normale. Chez l'homme, elle est héréditaire, le plus souvent transmise selon le mode autosomique dominant. L'étiologie est probablement une interruption vasculaire anténatale. Les articulations sont souvent raides et non fonctionnelles. Les symbrachydactylies (figure 23) regroupent les brachydactylies associées à diverses malformations (syndactylie, aplasie centrale de la main, phalanges anormales).

Figure 23 : Photographie de symbrachydactylie chez l'homme

(source : LEROUX *et al.*, 2005).

Notez la malformation centrale de la main, la syndactylie et la brachydactylie.



1.2.5. Arachnodactylie (du grec *arakhnê* : araignée et *daktulos* : doigt)

Il s'agit d'une longueur exagérée des doigts et des orteils avec gracilité des os, sans trouble nerveux ni rétraction tendineuse et rappelant l'aspect des pattes d'araignée (figure 24). Ce symptôme est rencontré notamment dans le syndrome de Marfan chez l'homme (OMIM, MIM ID #154700).

Figure 24 : Radiographie montrant de l'arachnodactylie chez l'homme, dans le cadre du syndrome de Marfan

(source : HA *et al.*, 2007).

Notez l'extrême longueur des rayons osseux.



1.2.6. Clinodactylie (du grec *klinô*: j'incline, et *daktulos*: doigt)

La clinodactylie est une déviation d'une phalange dans le plan frontal. Elle est due au développement d'une phalange à croissance anormale. Les articulations sus-et sous-jacentes sont de morphologie normales mais peuvent être raides (figure 25).

Figure 25 : Clinodactylie du doigt V chez l'homme

(source : LEROUX *et al.*, 2005).

Notez l'angle anormal du petit doigt, due à une déviation des phalanges.



1.2.7. Camptodactylie (du grec *camptos*: courbe, et *daktulos*: doigt)

Il s'agit d'une flexion permanente du doigt. C'est une malformation, lorsqu'elle est transmissible, autosomique dominante à pénétrance et expressivité variable chez l'homme. Son étiologie est mal définie. Elle est souvent multifactorielle, même si on retrouve le plus souvent une hypo- ou aplasie de l'appareil extenseur et une rétraction cutanée. La découverte de cette affection peut être tardive, jusqu'à l'adolescence (figure 26).

Figure 26 : Camptodactylie du doigt III chez l'homme

(source : LEROUX *et al.*, 2005).

Notez la flexion du majeur (doigt III).

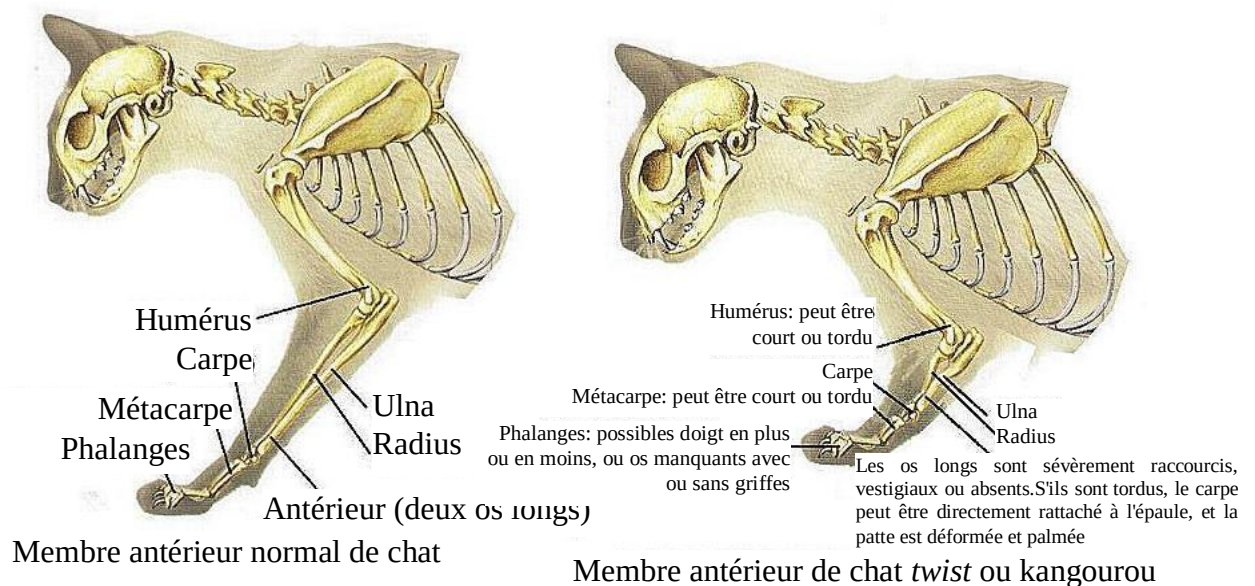


1.2.8. Hypoplasies et aplasies des doigts

Les hypoplasies et aplasies des doigts se traduisent par le sous-développement ou l'absence de certains ou de tous les doigts. Elles font souvent partie de syndromes polymalformatifs chez l'homme (tableau 3). On les retrouve associées à des anomalies des os longs, lors de l'hypoplasie ou aplasie radiale par exemple (figure 27).

Figure 27 : Illustration de l'hypoplasie radiale chez le chat

(source : <http://www.messybeast.com/hypoplasia.htm>). Illustration de l'hypoplasie radiale chez le chat montrant à gauche un chat normal et à droite un chat *twist* ou kangourou.



DEUXIÈME PARTIE

2. LA POLYDACTYLIE CHEZ LES MAMMIFERES DOMESTIQUES OU SAUVAGES

Dans cette seconde partie, nous traiterons de la polydactylie chez les autres espèces de mammifères que l'homme, en particulier chez les mammifères domestiques, que le vétérinaire en clientèle conventionnelle peut être amené à cotoyer. Les animaux sauvages ne seront pas pour autant écartées, la polydactylie pouvant également se rencontrer dans ces espèces.

2.1. La souris de laboratoire

Plusieurs formes de polydactylie ont été observées chez les souris de laboratoire, et ont été utilisées pour étudier le développement du membre. Certaines formes induisent une simple duplication ou une bifurcation des doigts, d'autres impliquent de multiples anomalies lors du développement embryonnaire. Les mutations responsables de polydactylie décrites chez la souris peuvent être autosomiques dominantes, récessives, semi-dominantes ou liées à l'X. Il a été montré que beaucoup de souris de laboratoire polydactyles sont issues de mutations qui perturbent le développement ou la formation des membres, causant polydactylie, syndactylie ou sous-développement des doigts, avec des os longs manquants ou tordus. La souris, de par sa physiologie, son entretien facile, l'existence de lignées consanguines, d'outils de manipulation de son génome et sa rapidité de reproduction, est un modèle mammifère idéal de recherche sur le développement du membre et permet de mettre en évidence des gènes et des mécanismes qui font progresser les connaissances dans les autres espèces animales.

Lorsque l'on interroge la base de donnée MGI (*Mouse Genome Informatics*) qui référence, entre autres, les mutations spontanées ou induites (mutagenèse physique, chimique, transgénèse) de la souris de laboratoire, le mot clé "polydactyly" permet de mettre en évidence 185 gènes ou locus qui, lorsqu'ils sont mutés, peuvent provoquer un phénotype de polydactylie (recherche effectuée le 25/04/2011, www.informatics.jax.org). Beaucoup de ces mutations produisent une polydactylie associée à d'autres symptômes (polydactylie syndromique). Dans le tableau 4, nous présenterons uniquement les gènes impliqués dans de la polydactylie, associée ou non à d'autres anomalies de développement des membres et du squelette, mais non syndromique, chez la souris de laboratoire (www.informatics.jax.org).

Tableau 4: Gènes impliqués dans de la polydactylie non syndromique chez la souris (source, base de données MGI: www.informatics.jax.org).

Gène ou locus	Nom complet	Chromosome	Types de mutations (ancien nom)	Mode de transmission
<i>Alx4</i>	<i>Aristaless-like 4</i>	2	Chimio-induite (<i>Strong's luxoid</i>), ENU (<i>goofy</i>), KO	ASD
<i>Bmp2</i>	<i>Bone morphogenetic protein 2</i>	2	KO	AR
<i>Bmp4</i>	<i>Bone morphogenetic protein 4</i>	14	KO	AR
<i>Bmp7</i>	<i>Bone morphogenetic protein 7</i>	2	KO	AR
<i>Bmpr1a</i>	<i>Bone morphogenetic protein receptor type 1A</i>	14	KO	AR
<i>Crabp2</i>	<i>Cellular retinoic acid binding protein II</i>	2	KO	AR

<i>Dbf</i>	<i>Doublefoot</i>	1	Spontanée	ASD
<i>Dh</i>	<i>Dominant hemimelia</i>	1	Spontanée	ASD
<i>Efnb1</i>	<i>Ephrin B1</i>	X	KO	X
<i>Etv5</i>	<i>Ets variant gene 5</i>	16	KO	AR
<i>Fbn2</i>	<i>Fibrilin 2</i>	18	KO	AR
<i>Gli3</i>	<i>Glioma-associated oncogene family zinc finger 3</i>	13	Spontanées (<i>Extra toes et Polydactyly Nagoya</i>), radio-induites, KO	ASD
<i>Hand2</i>	<i>Heart and neural crest derivatives expressed transcript 2</i>	8	KO	AR
<i>Hm</i>	<i>Hammertoe</i>	5	Spontanée	ASD
<i>Hoxa13</i>	<i>Homeobox A13</i>	6	Spontanée (<i>Hypodactyly</i>), KO	ASD
<i>Hoxd1-Hoxd10</i>	<i>Homeobox D1 à D10</i>	2	KO	ASD
<i>Hoxd11-Hoxd13</i>	<i>Homeobox D11 à D13</i>	2	KO	ASD
<i>Hoxd11</i>	<i>Homeobox D11</i>	2	KO	AR
<i>Hoxd12</i>	<i>Homeobox D12</i>	2	KO	AR
<i>Hoxd13</i>	<i>Homeobox D13</i>	2	Spontanées (<i>synpolydactyly</i>), KO	AR
<i>Hxl</i>	<i>Hemimelic extra-toes-like</i>	5	Spontanée	AD
<i>Hxl2</i>	<i>Hemimelic extra toes-like 2</i>	5	Spontanée	AD
<i>Ift172</i>	<i>Intraflagellar transport 172 homolog</i>	5	KO	AR
<i>Lrp4</i>	<i>Low density lipoprotein receptor-related protein 4</i>	2	Spontanées (<i>dan et mdig</i>), KO	AR
<i>Lx</i>	<i>Luxate</i>	5	Spontanée	ASD
<i>Lxl1</i>	<i>Luxate-like</i>	5	Spontanée	AD
<i>Lxl2</i>	<i>Luxate-like 2</i>	5	Spontanée	ASD
<i>Pax1</i>	<i>Paired box gene 1</i>	2	Spontanée	AR
<i>Ps</i>	<i>Polysyndactyly</i>	4	Radio-induite	ASD

<i>Py</i>	<i>Polydactyly</i>	1	Spontanée	ASD
<i>Sfrp2</i>	<i>Secreted frizzled-related protein 2</i>	3	KO	ASD
<i>Shh</i>	<i>Sonic hedgehog</i>	5	Spontanées (<i>Hemimelic extra toes</i>), ENU, KO	ASD
<i>Ssq</i>	<i>Sasquatch</i>	5	KO	ASD
<i>Tbx2</i>	<i>T-box 2</i>	11	KO	AD
<i>Tcfap2a</i>	<i>Transcription factor AP-2, alpha</i>	13	KO	AR
<i>Twist1</i>	<i>Twist homolog 1</i>	12	ENU, KO	ASD
<i>Wnt7a</i>	<i>Wingless-related (wint) 7A</i>	6	ENU (<i>gimpy</i>)	AR
<i>Xpl</i>	<i>X-linked polydactyly</i>	X	Spontanée	X
<i>Xs</i>	<i>Extra-toes spotting</i>	7	ENU	AD
<i>Xsl</i>	<i>Extra-toes spotting-like</i>	7	Spontanée	AD
<i>Zbtb16</i> ou <i>Plzf</i>	<i>Zinc finger and BTB domain containing 16</i> ou <i>promyelocytic leukemia zinc finger</i>	9	Spontanée (<i>luxoid</i>), ENU (<i>seven toe</i>), KO	AR

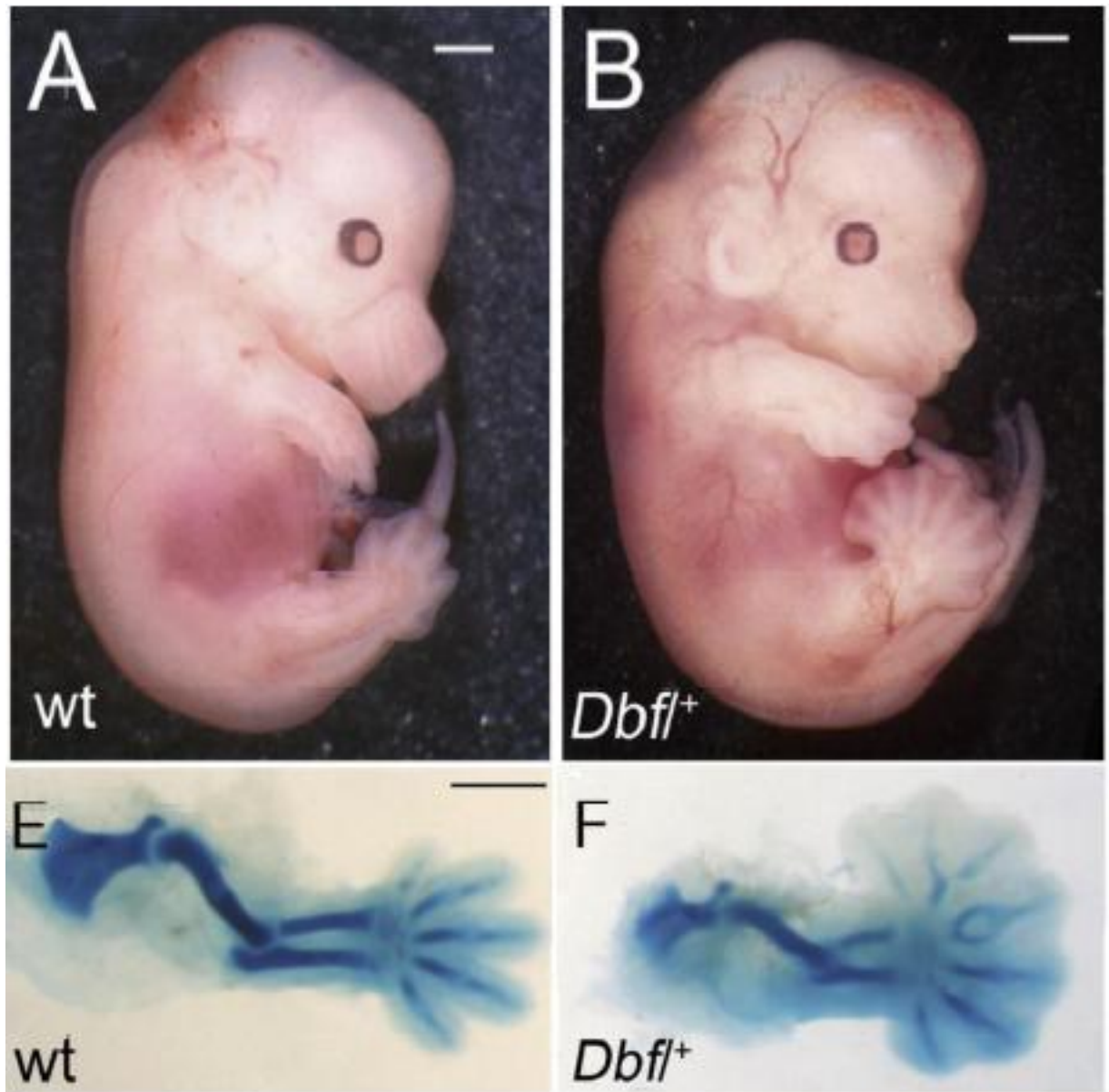
Légende : ENU : éthylnitrosourée (agent mutagène chimique). KO : *knock-out* (allèle invalidé obtenu par transgénèse). ASD : autosomique semi-dominant. AR : autosomique récessif. AD : autosomique dominant. X : lié à l’X.

Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons les caractéristiques de quelques mutants de souris atteints de polydactylie connus depuis de nombreuses années (JOHNSON , 1967 ; DICKIE, 1968 ; FORSTHOEFEL, 1962 ; HAYASAKA *et al.*, 1980 ; LYON *et al.*, 1996) et particulièrement bien étudiés.

2.1.1. Mutation *Doublefoot*

Cette mutation spontanée, autosomique semi-dominante, décrite en 1996 (LYON *et al.*, 1996) est létale chez l’homozygote (à jour 14,5 de gestation) et responsable d’une polydactylie pré-axiale. Les souris hétérozygotes et homozygotes possèdent 6 à 9 doigts en éventail sur les quatre membres, tous triphalangés et pré-axiaux, des membres réduits, tordus et/ou épaissis, un tibia/radius court ou manquant, une queue épaissie cassée, une cage thoracique aplatie et courte et des anomalies craniennes (figure 28). Chez les hétérozygotes viables, la fertilité est réduite. Les homozygotes (non viables) présentent, de plus, de sévères anomalies faciales non compatibles avec la vie.

Figure 28 : Photographies d'embryons de souris *Doublefoot* (source: BABBS *et al.*, 2008). Morphologie d'embryons de souris au jour 13,5 de gestation. A) Embryon sauvage (WT : *wild type*). B) Embryon hétérozygote *doublefoot* (*Dbf/+*). Notez les doigts au nombre de 8 sur le membre postérieur droit bien visible. E) Membre antérieur d'embryon sauvage. F) Membre antérieur d'embryon hétérozygote *doublefoot* présentant une polydactylie pré-axiale. Barre de taille : 1mm.



La mutation responsable du phénotype *doublefoot* a été identifiée. Il s'agit d'une très large délétion d'environ 600 kilobases (kb) entraînant la délétion de 24 gènes et d'une partie d'un 25ème. L'analyse des points de cassures de cette délétion a montré à l'une des extrémités de la région délétée, la présence d'une queue poly(A) d'un élément SINE (*Short Interspersed Nuclear Element*), vraisemblablement responsable de la délétion lors de son excision du génome. La délétion se trouve à proximité du gène *Indian hedgehog* (*Ihh*) et provoque, de plus, une expression ectopique de ce gène dans le bourgeon de membre. *Ihh* est connu pour réguler, entre autres, la différenciation cartilagineuse et osseuse. La délétion pourrait affecter des séquences régulatrices de *Ihh* situées en *cis*, c'est à dire dans l'entourage du gène. Cependant, le mécanisme moléculaire par lequel la polydactylie naît d'une expression ectopique de *Ihh* n'a pas encore été élucidé (BABBS *et al.*, 2008).

2.1.2. Mutations *Extra-toes* et *Polydactyly Nagoya*

Les mutations spontanées *Extra toes* (*Xt* ou *Xt^H*), décrite en 1967 (JOHNSON, 1967), *Extra toes Jackson* (*Xt^J*) et *Polydactyly Nagoya* (*Pdn*), décrite en 1980 (HAYASAKA *et al.*,

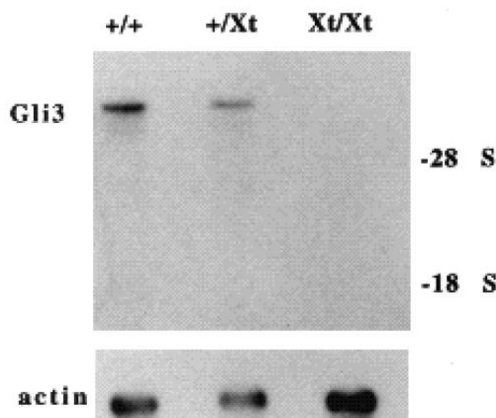
1980), sont des allèles du gène *Gli3* chez la souris (NARUSE *et al.*, 2010). Ces mutations possèdent un mode de transmission autosomique semi-dominant.

Il a été montré que les mutations *Xt* et *Xt^J* étaient en fait des délétions dans le/du gène *Gli3* entraînant des allèles nuls, non fonctionnels (GENESTINE *et al.*, 2007 ; HUI et JOYNER, 1993). En effet, les mutants *Xt* présentent une inactivation fonctionnelle de *Gli3* (absence de l'ARNm du gène, figure 29).

Figure 29 : Expression, en Northern blot, du gène *Gli3*, chez les souris *Extra toes*

(source : SCHIMMANG *et al.*, 1992).

Les souris homozygotes mutantes (*Xt/Xt*) présentent une abolition de l'expression du gène *Gli3* alors que les souris hétérozygotes (*+/Xt*) présentent une expression moitié moins forte que celle des souris sauvages (*+/+*). Les ARN totaux ont été extraits d'un embryon total au jour 17 de gestation, pour chaque génotype (*+/+*, *+/Xt* et *Xt/Xt*). Deux sondes ont été utilisées : une sonde spécifique du gène *GLI3* humain et une sonde contrôle actine. La position des ARN ribosomiques 18S et 28S est indiquée.



Les hétérozygotes *Xt/+* présentent une polydactylie modérée associée à des anomalies du crâne. Les homozygotes *Xt/Xt* présentent une létalité péri-natale avec une polydactylie sévère (JOHNSON, 1967). Chez les deux génotypes, la polydactylie est pré-axiale. Le phénotype des hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle *Xt* est similaire (HUI et JOYNER, 1993). La mutation *Pdn* a également été identifiée. Il s'agit de l'insertion d'un élément rétrotransposable dans le gène *Gli3*, modifiant l'épissage du gène (THIEN et RUTHER, 1999). Les hétérozygotes *Pdn/+* présentent une polydactylie pré-axiale modérée avec un doigt supplémentaire aux antérieurs et un doigt élargi aux postérieurs avec parfois une bifurcation de la première phalange. Les homozygotes *Pdn/Pdn* meurent dans les deux jours après la naissance et présentent 1 à 3 doigts supplémentaires aux quatre pattes, en position pré-axiale. Ils présentent également occasionnellement des déformations du crâne, des membres et une fente palatine (HAYASAKA *et al.*, 1980).

2.1.3. Mutations *Hemimelic extra toes* et *Sasquatch*

La mutation spontanée *Hemimelic extra toes* (*Hx*) a été décrite en 1968 (DICKIE, 1968). Elle se caractérise par un mode de transmission semi-dominant. Il a été montré que les homozygotes et les hétérozygotes présentaient une polydactylie pré-axiale aux quatre membres. Les homozygotes meurent durant la gestation mais certains peuvent survivre jusqu'à la naissance. Ils présentent alors une polydactylie (figure 30). Chez les hétérozygotes, les membres postérieurs sont plus sévèrement atteints que les antérieurs (figure 31). Le radius et le tibia sont parfois raccourcis ou absents (hémi-mélie). Les souris présentent des métacarpes et des métatarses supplémentaires, en plus des doigts additionnels. L'ulna et la fibula ont généralement une taille normale mais sont fréquemment tordus. L'humérus, le fémur et les ceintures sont normales (MARTIN *et al.*, 1990 ; HEUS *et al.*, 2001). Chez les homozygotes, les déformations des os longs sont constantes (figure 32).

Figure 30 : Polydactylie chez un mutant *Hemimelic extra toes* homozygote

(source : HEUS *et al.*, 2001).

Notez les 7 doigts, dont 3 sont fusionnés, sur ce postérieur de souris homozygote *Hx/Hx*. Cette souris présentait une déformation des os longs (figure 32).

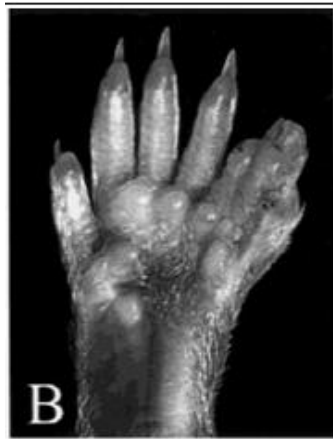


Figure 31 : Polydactylie chez un mutant *Hemimelic extra toes* hétérozygote

(source : HEUS *et al.*, 2001). Notez les 7 doigts sur ce postérieur de souris hétérozygote *Hx/+*. Cette souris ne présentait pas de déformation des os longs.



Figure 32 : Déformation des os chez un mutant *Hemimelic extra toes* homozygote
(source : HEUS *et al.*, 2001). Notez la déformation et le raccourcissement du tibia chez cette souris homozygote *Hx/Hx*.

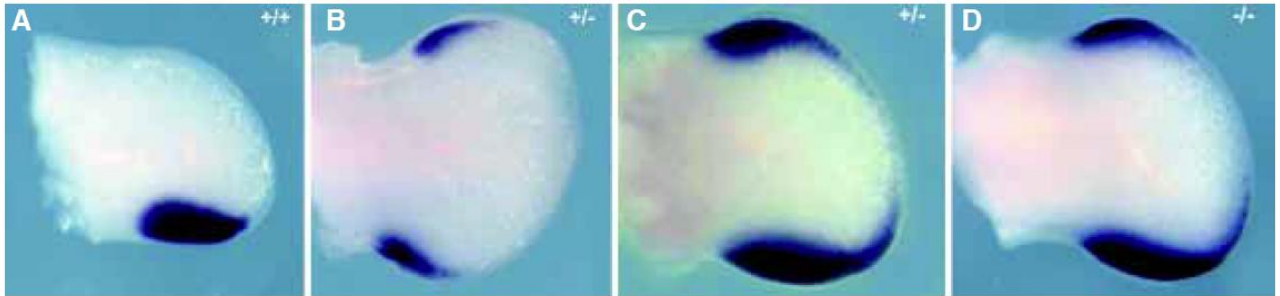


La mutation a été cartographiée sur le chromosome 5 de la souris, à proximité du gène *Shh* (CLARK *et al.*, 2000). Il a de plus été montré que le patron d'expression du gène *Shh* était perturbé chez les mutants *Hx* (figure 33, BLANC *et al.*, 2002).

Figure 33 : Expression ectopique de *Shh* chez les mutants *Hx*

(source : BLANC *et al.*, 2002).

La partie antérieure du bourgeon de membre se situe en haut sur ces photos. **(A)** Expression de *Shh* dans la partie postérieure du bourgeon, chez une souris normale **(B et C)** Embryons hétérozygotes *Hx/+*. Notez la présence d'une zone d'expression ectopique de *Shh* en partie antérieure du bourgeon, qui s'étend distalement (en B). **(D)** Embryon homozygote *Hx/Hx* ne montrant pas de différence avec un embryon hétérozygote.

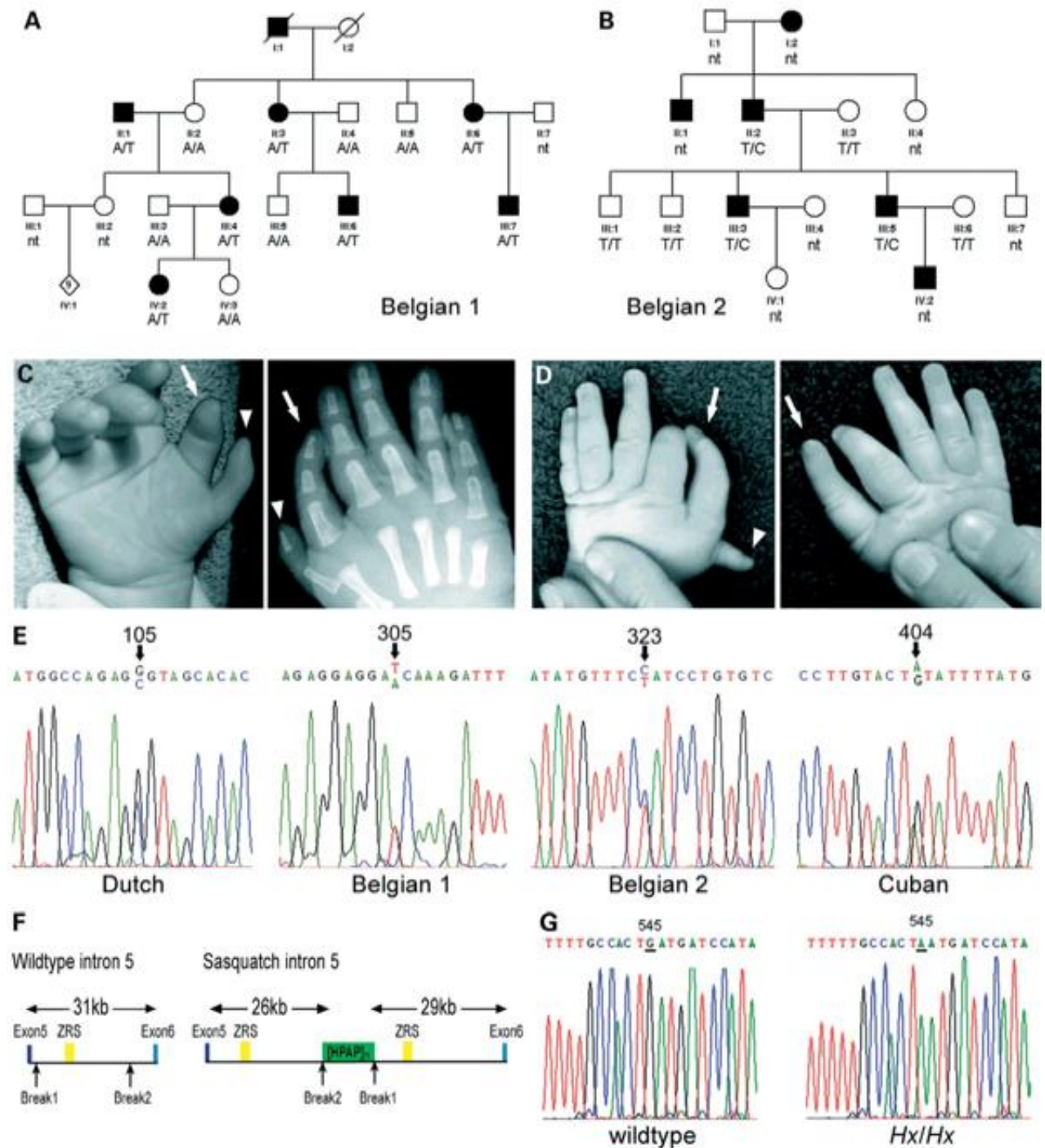


La mutation *Sasquatch* (*Ssq*) a été générée par l'insertion aléatoire d'un transgène, en 1999. Les homozygotes mutants présentent une polydactylie aux quatre membres alors que les hétérozygotes présentent une polydactylie aux postérieurs. Il a été montré que le transgène s'était inséré sur le chromosome 5, à proximité de *Shh*. De plus, les mutants présentaient une dérégulation de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le développement du membre : *Shh*, *Fgf4*, *Fgf8*, *Hoxd12* et *Hoxd13* (SHARPE *et al.*, 1999).

Finalement, il a été montré que la polydactylie des mutants *Hx* était due à une mutation ponctuelle dans un élément régulateur de *Shh*, appelé ZRS (*ZAP Regulatory Sequence*), contenu dans l'intron 5 du gène *Lmbr1* (*limb region 1 homolog*), et situé à environ 1 mégabase (Mb) de *Shh* (LETTICE *et al.*, 2003). Des mutations ponctuelles de cet élément régulateur, qui dirige l'expression spacio-temporelle de *Shh* dans le bourgeon du membre, ont également été identifiées chez l'homme (LETTICE *et al.*, 2003, figure 34) et dans d'autres espèces de mammifères (voir paragraphes suivants et LETTICE *et al.*, 2008 ; PARK *et al.*, 2008). Notons enfin que la mutation *Sasquatch* de la souris est aussi un allèle de ZRS (LETTICE *et al.*, 2003, figure 34). Le transgène s'est intégré dans la région contenant la séquence ZRS, qui est dupliquée, et perturbe la régulation de l'expression de *Shh* chez les souris *Ssq* (figure 34).

Figure 34 : Mutations de la séquence ZRS dans les polydactylies de l'homme et de la souris (source : LETTICE *et al.*, 2003).

(A, B) Pedigrees de deux familles Belges où ségrégait de la polydactylie pré-axiale autosomique dominante. Les symboles noirs représentent les individus atteints. Une mutation A/T dans la famille 1 et une mutation T/C dans la famille 2 ségrègent avec le phénotype de polydactylie. **(C)** Photographie et radiographie de la main droite de l'individu IV-2 de la famille 1. Notez le pouce supplémentaire bi-phalangé (pointe de flèche), avec le métacarpe, connecté au pouce tri-phalangé (flèche). **(D)** Photographie des deux mains de l'individu IV-2 de la famille 2. Notez le pouce tri-phalangé sur la main gauche (flèche). **(E)** Portions de séquences de l'élément ZRS montrant les différentes mutations humaines identifiées. **(F)** Représentation schématisée de l'intron 5 du gène *Lmbr1* chez la souris sauvage (*wild type*) et la souris *Ssq*. Les exons 5 et 6 sont représentés par les rectangles noir et bleu. La séquence ZRS est représentée en jaune et les bordures de la duplication par des flèches (*break 1* et 2). Chez la souris *Ssq*, le transgène inséré est représenté en vert. **(G)** Portion de séquence de ZRS chez une souris sauvage (*wild type*) et une souris homozygote *Hx/Hx*. La mutation G/A se trouve en position 545 dans ZRS.



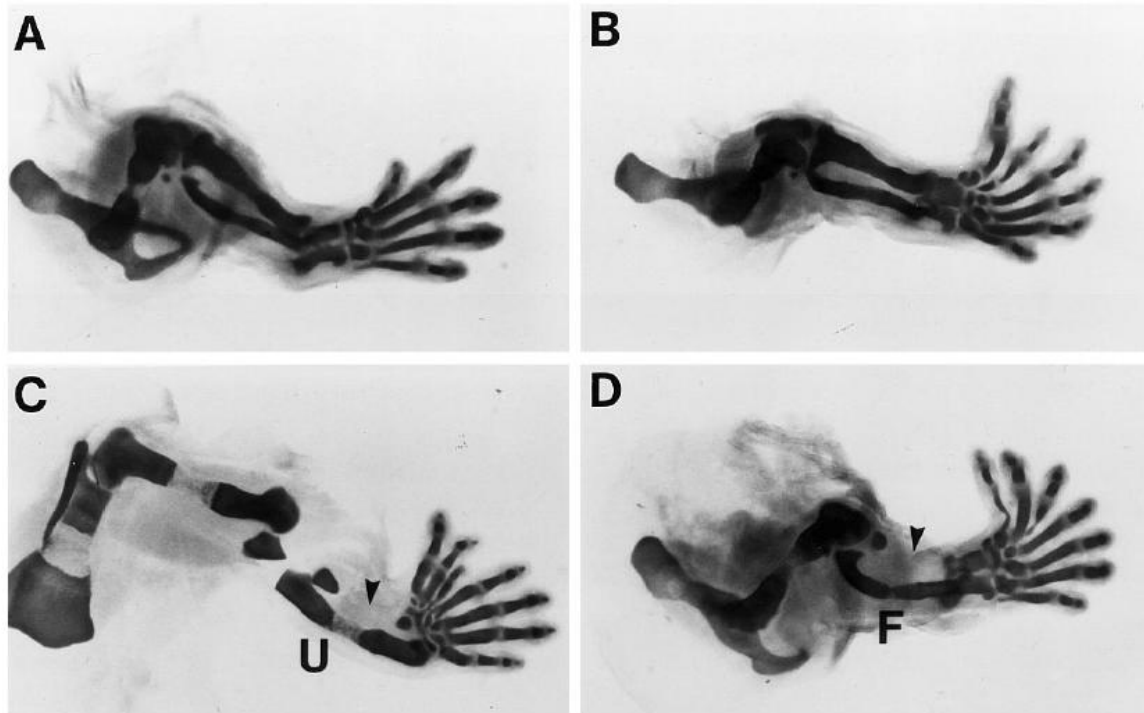
2.1.4. Mutation *Strong's luxoid*

La mutation *Strong's luxoid* (*lst*) est apparue en 1946, suite à une expérience de mutagenèse chimique réalisée par le Pr Strong (QU *et al.*, 1998), mais elle apparaît dans la littérature scientifique ainsi que divers autres allèles *luxoid*, dans les années 60 (FORSTHOEFEL, 1962 ; FORSTHOEFEL, 1963). Elle a été décrite comme autosomique récessive et semi-dominante. En effet, il a été montré que les homozygotes mutants présentaient une polydactylie pré-axiale des quatre membres (figure 35), une absence de tibia, des anomalies cranio-faciales, une alopecie dorsale et chez les mâles une anomalie du phallus et une cryptorchidie. Les hétérozygotes présentaient un simple doigt supplémentaire tri-phalangé sur les postérieurs, en position pré-axiale (figure 35), parfois non visible, d'où le mode de transmission décrit comme récessif et non semi-dominant (QU *et al.*, 1998).

Figure 35 : Polydactylie chez les mutants *lst*

(source : CHAN *et al.*, 1995).

Embryons à 15,5 jours de gestation, dont les cartilages ont été colorés au vert alcian. (A) Membre postérieur de souris sauvage +/+. (B) Membre postérieur de souris hétérozygote *lst*/. (C) Membre antérieur de souris homozygote *lst*/*lst*. La flèche indique une réduction de radius, fréquemment observée chez les homozygotes. (D) Membre postérieur chez un homozygote *lst*/*lst* avec une réduction du tibia (flèche).



L'étude des profils d'expression des gènes *Shh*, *Fgf8* et *Hoxd12* a révélé que ces gènes étaient dérégulés chez les souris *lst*. Les souris mutantes présentaient en effet une ZAP ectopique située en partie antérieure du bourgeon de membre (CHAN *et al.*, 1995). La mutation *lst* a été cartographiée sur le chromosome 2 de la souris et il a été montré qu'elle siégeait dans le gène *Alx4* (*Aristaless-like 4*), gène répresseur de *Shh* dont il a été montré qu'il était crucial pour l'activité correcte de la ZAP et l'expression spacio-temporelle correcte de *Shh*, indépendamment de *Gli3* (QU *et al.*, 1998 ; TAKAHASHI *et al.*, 1998).

2.2. Le rat

Trois mutations responsables de polydactylie ont été mentionnées ou décrites chez le rat, dans la littérature scientifique.

2.2.1. La mutation *Dominant polydactyly-luxate syndrome (DPLS)*

Cette mutation, autosomique dominante, a été décrite chez le rat de souche *Norway*, en 1978, mais aucun article en langue anglaise ou française n'est disponible sur cette mutation, qui ne semble pas avoir été caractérisée moléculairement (BILA et KREN, 1978).

2.2.2. La mutation *Luxate (Lx)*

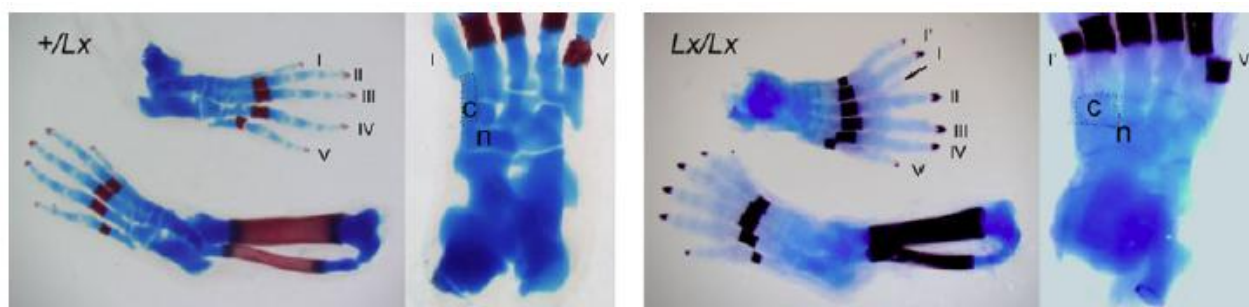
La mutation *Luxate (Lx)* a été décrite chez des rats non consanguins de fonds génétique *Wistar*. Une première lignée consanguine appelée PD (*polydactylous*) a été créée à partir de rats porteurs de la mutation *Lx*. Puis la mutation a été transférée, par croisements, sur les fonds génétiques consanguins *Brown Norway* d'une part et *SHR (spontaneously*

hypertensive rat) d'autre part. Dans le fonds génétique *Brown Norway*, la mutation est semi-dominante et les quatre membres peuvent présenter une polydactylie. Dans le fonds génétique SHR, la mutation est récessive et la polydactylie ne touche que les membres postérieurs (figure 36). C'est dans ce fonds génétique que la mutation *Lx* a été étudiée et caractérisée moléculairement (SEDA *et al.*, 2005 ; LISKA *et al.*, 2009).

Figure 36 : Phénotype de polydactylie chez les rats *Luxate* de la lignée SHR

(source : LISKA *et al.*, 2009).

Les membres postérieurs ont été prélevés sur des embryons de rats à 22 jours de gestation (un jour avant la naissance). Les os ont été colorés au rouge alizarine et les cartilages au bleu alcian. Les rats hétérozygotes *+/Lx* présentent cinq doigts notés I à V (première photo). Les os cunéiforme (c) et naviculaire (n) présentent un aspect normal (deuxième photo). Les rats homozygotes *Lx/Lx* présentent deux doigts surnuméraires (I' et flèche noire, troisième photo) et les os cunéiforme (c) et naviculaire (n) sont allongés (quatrième photo). Le zeugopode est identique pour les deux génotypes et identique à celui des rats *+/+*.



La mutation *Lx* a été cartographiée sur le chromosome 8 du rat et une délétion de 2964 pb a été identifiée chez les rats *Lx*. Cette délétion est située dans l'intron 2 du gène *Plzf* (*Promyelocytic leukemia zinc finger*). Il a été montré que cette délétion, située dans une région non codante, perturbait l'expression de *Plzf* (LISKA *et al.*, 2009). *Plzf* est également appelé *Zbtb16* (*Zinc finger and BTB domain containing 16*) et une mutation ponctuelle de *Plzf* a été mise en évidence chez les souris *luxoid* (tableau 4, BUAAS *et al.*, 2004).

Enfin, il a été montré que *Plzf* régulaient l'expression spatiale des gènes *Hoxd10* à *13* en réprimant leur transcription dans la partie antérieure de l'autopode en développement (LISKA *et al.*, 2009).

2.2.3. La mutation *preaxial duplication* (*pd*)

La mutation *preaxial polydactyly* (*pd*) a été identifiée chez des rats de souche *Wistar*, en 1978. Cette mutation se transmet sur le mode autosomique récessif et induit de la polydactylie aux quatre membres, chez les rats homozygotes mutés. Les rats polydactyles présentent deux à trois doigts supplémentaires aux antérieurs et un à trois doigts supplémentaires aux postérieurs. Des os supplémentaires ont également été identifiés dans le tarse et le carpe des rats polydactyles. De plus, l'humérus, le radius, et l'ulna aux antérieurs et le fémur, le tibia, et la fibula aux postérieurs présentaient des anomalies. En particulier, le radius et le tibia, étaient épaissis et présentaient une bifurcation, indiquant une duplication incomplète de ces os. L'anomalie a été ainsi classifiée comme une polydactylie pré-axiale avec remaniements carpo-métacarpiens/tarso-métatarsiens et duplication incomplète du radius et du tibia. Enfin, des anomalies supplémentaires ont été notées chez certains rats polydactyles : rate supplémentaire et cryptorchidie associée à une stérilité mâle (KANEDA *et al.*, 1989).

2.3. Le cochon d'Inde ou Cobaye

Il est connu, chez le Cuy, un grand cobaye pouvant atteindre jusqu'à quatre kilos, que certains individus peuvent être polydactyles, et posséder jusqu'à 6 doigts par patte, chaque membre ayant son propre nombre de doigts ; celui-ci pouvant être différent d'un antérieur à l'autre, la polydactylie touchant parfois les postérieurs (WRIGHT, 1934).

Chez le cobaye, la polydactylie est connue depuis de nombreuses années (FOSTER, 1954) mais il existe très peu d'écrits sur le sujet, et les gènes impliqués restent mal connus.

Nous rapportons ici le cas d'un cobaye mâle d'environ 3 mois, observé personnellement. Le sujet a été acheté dans une animalerie. Le cobaye normal possède 4 doigts aux antérieurs et 3 aux postérieurs. Le cas présenté ici possédait 6 doigts à chaque antérieur, tous phénotypiquement normaux et fonctionnels (figure 37), et 6 doigts à chaque postérieur, dont 5 semblaient normaux et fonctionnels (figure 38). Le doigt supplémentaire latéral était constitué, de chaque côté, d'un doigt pédonculé. On pouvait, par palpation, sentir une formation osseuse, mais aucune articulation entre le pied et le doigt n'était présente, seule une bride de peau rattachait ce doigt au reste du pied. L'animal ne présentait aucune boiterie ni douleur à la manipulation et aucune autre anomalie fonctionnelle ou physique n'a été notée lors de l'examen clinique.

Figure 37 : Photographie des antérieurs d'un cobaye polydactyle (photographie personnelle).

Notez les 6 doigts aux deux antérieurs.

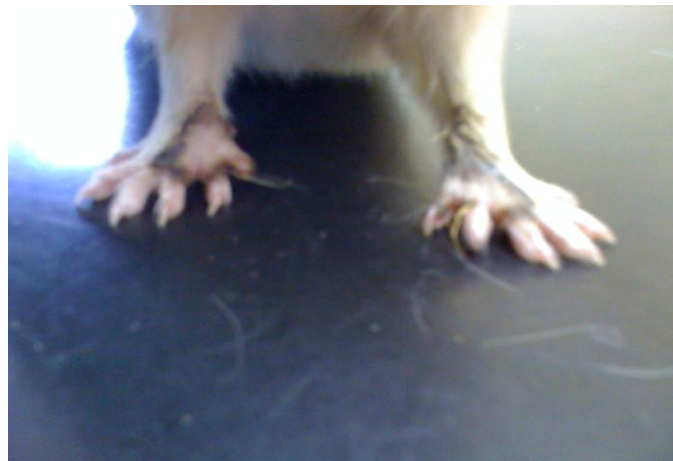
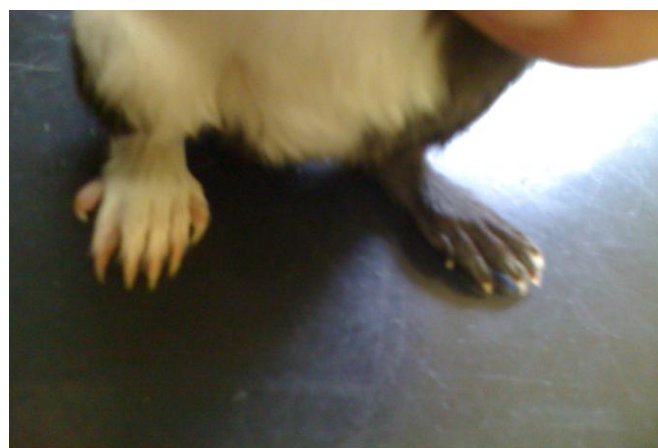


Figure 38 : Photographie des postérieurs d'un cobaye polydactyle (photographie personnelle).

Notez les 6 doigts aux deux postérieurs.



2.4. Le cheval

La légende dit que César avait pour habitude de monter un cheval polydactyle, qui avait des pieds presque comme les humains. De même, Bucéphale, la monture d'Alexandre le Grand, a été décrite comme un animal polydactyle.

Au cours de son évolution, le cheval connu aujourd'hui par les naturalistes sous le nom de *Equus caballus* a vu sa stature et son poids considérablement augmenter et le nombre de ses doigts diminuer. Chez le cheval moderne, chaque membre est pourvu d'un seul sabot qui termine son unique doigt, le doigt III. Par contre, on observe sur chaque main et chaque pied des petites baguettes osseuses, des vestiges de doigts complets et fonctionnels de ses ancêtres.

Dans de nombreuses espèces, il est clairement établi que l'ontogenèse retrace la phylogenèse. C'est le cas pour le cheval moderne, qui au cours de la gestation, voit ses doigts II et IV diminuer proportionnellement de taille jusqu'à devenir vestigiaux. A 6 semaines, le fœtus a le même nombre de doigts que le cheval d'il y a 35 millions d'années. A 2 mois, le doigt médian a une forte croissance, reléguant celle des autres. A 5 mois, le membre du cheval adulte est quasiment formé, ses deux doigts latéraux se collant au doigt principal.

L'une des anomalies les plus communes du membre postérieur chez le cheval est la polydactylie, consistant en une duplication de tout ou une partie du doigt. On croyait au départ qu'il y avait une certaine hérédité dans ce genre d'anomalies car le cheval moderne descend d'espèces avec de multiples phalanges. Cependant il n'y a pas assez de preuves pour confirmer une cause héréditaire. Souvent, la polydactylie est associée avec d'autres déformations congénitales comme l'adactylie (absence de phalanges), arthrogrypose (multiples contractures des articulations), et des anomalies de la mâchoire. La plupart des doigts supplémentaires sont unilatéraux et proviennent des métacarpes II ou III, avec 80% du côté médial du membre antérieur. Cependant, des doigts supplémentaires peuvent provenir du carpe, incluant la présence d'os carpaux surnuméraires. La plupart de ces membres manquent de tendons extenseurs mais possèdent leurs propres tendons fléchisseurs superficiels et profonds ainsi que des ligaments suspenseurs. Normalement les membres ne sont pas assez longs pour être porteurs mais peuvent interférer avec la locomotion normale à cause de l'espace qu'ils occupent. Une chirurgie peut être réalisée sur ces chevaux pour améliorer l'apparence du membre ainsi que pour prévenir toute boiterie pouvant être associée au membre supplémentaire (TROY, 2005).

La polydactylie reste très rare chez le cheval, même si elle reste l'anomalie phalangienne la plus fréquemment décrite. Plus de 80% des cas de polydactylie décrits montraient un doigt supplémentaire à la face médiale d'un membre antérieur (STANEK et HANTAK, 1986). Toutes les races de chevaux semblent pouvoir être touchées et des cas ont été rapportés chez des chevaux de sang et des croisés (CARSTANJEN *et al.*, 2007 ; GIOFRE *et al.*, 2004 ; WEINHART *et al.*, 1996 ; BOWLING et MILLON, 1990 ; DORE, 1989 ; STANEK et HANTAK, 1986 ; EWART, 1994a et b ; STRUTHERS, 1993).

Un cas de polydactylie équine a été étudié récemment à l'ENVA (CARSTANJEN *et al.*, 2007). Un poulain Barbe de 7 mois a été présenté à la consultation équine, pour un doigt supplémentaire apparu peu après la naissance. Lors de l'examen clinique, le poulain était en parfaite santé et ne présentait aucune boiterie que ce soit sur une surface dure ou molle. A l'inspection des antérieurs, il a été révélé un doigt supplémentaire et mobile au niveau de l'os métacarpien II du côté droit. Du côté gauche, un os métacarpien II mobile et une petite région cornée, au niveau du boulet, ont été mis en évidence (figure 39).

Figure 39 : Polydactylie des antérieurs, chez un poulain

(source : CARSTANJEN *et al.*, 2007). Sur l'antérieur droit, un doigt supplémentaire muni d'un sabot est présent (flèche noire). Sur l'antérieur gauche, seule une petite région cornée est visible (flèche blanche).

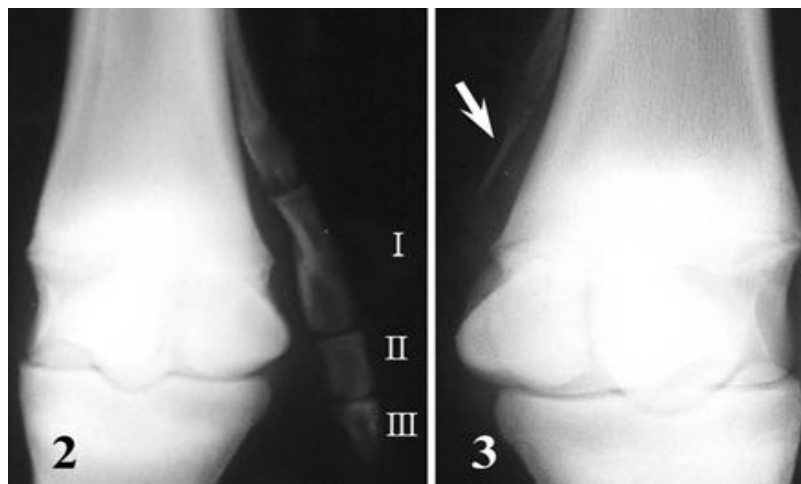


Après un examen radiographique, le membre droit a révélé un doigt surnuméraire composé de trois phalanges, alors que sur le membre gauche le doigt supplémentaire n'en possède qu'une seule (figure 40). Le traitement, à la requête du propriétaire, a consisté en une exérèse chirurgicale des doigts surnuméraires.

Figure 40 : Radiographie des antérieurs, chez un poulain Barbe polydactyle

(source : CARSTANJEN *et al.*, 2007).

La radiographie de l'antérieur droit (2) montre un doigt supplémentaire composé de trois phalanges, une proximale (I), une moyenne (II) et une distale (III). La radiographie de l'antérieur gauche (3) montre un doigt supplémentaire composé d'une seule phalange (flèche blanche).



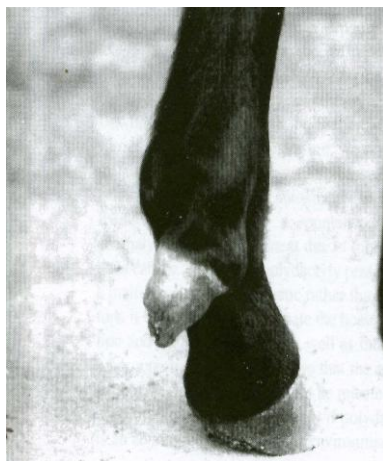
Quelques années auparavant, GIOFRE *et al.* avaient publié un cas de polydactylie sur un cheval de race Murgese, né en Italie en 2002 (GIOFRE *et al.*, 2004). Une analyse cytogénétique n'avait décelé aucune anomalie chromosomique et l'étude du pedigree n'avait pas permis de trancher entre une origine génétique (gène majeur autosomique dominant avec pénétrance incomplète) et un développement embryonnaire défectueux dû à des causes externes. Le poulain présentait un doigt surnuméraire sur la face médiale de l'antérieur gauche, un peu en arrière, faisant protrusion depuis la région du canon, mais ne touchant pas

le sol (figure 41). Il s'agissait d'un moignon recouvert de peau normale et de petite taille. Le doigt supplémentaire possédait les grandes lignes d'un sabot, mais sans surface plantaire.

Figure 41 : Polydactylie chez un poulain Murgesse

(source : GIOFRE *et al.*, 2004).

Sur la photographie de l'antérieur gauche de ce poulain, on note un doigt supplémentaire rudimentaire situé au niveau du boulet, composé d'une phalange articulée à un os métacarpien.



Le cheval était en excellente santé mais présentait une légère contracture tendineuse des fléchisseurs sur le membre où se trouvait le doigt surnuméraire.

Radiographiquement, il avait été observé la présence d'un os accessoire métacarpien, serré contre le métacarpien principal, et articulé distalement avec le doigt supplémentaire (figure 42).

Figure 42 : Radiographie du boulet d'un poulain Murgesse polydactyle

(source : GIOFRE *et al.*, 2004).



En 1996, WEINHART *et al.* avaient publié un cas de polydactylie unilatérale sur un antérieur droit, chez un poulain Pur-sang. Extérieurement, on pouvait observer un doigt supplémentaire médial sur l'antérieur droit, prenant naissance au dessus du boulet, avec sa propre boîte cornée. L'animal était en parfaite santé et ne présentait aucune boiterie. A l'examen radiologique, il a été observé un doigt complet, formé depuis le genou de l'animal, avec son propre os métacarpien, et trois phalanges (figure 43). Une exérèse chirurgicale du doigt supplémentaire avait été réalisée (WEINHART *et al.*, 1996).

Figure 43 : Poulain Pur-sang polydactyle

(source : WEINHART *et al.*, 1996)

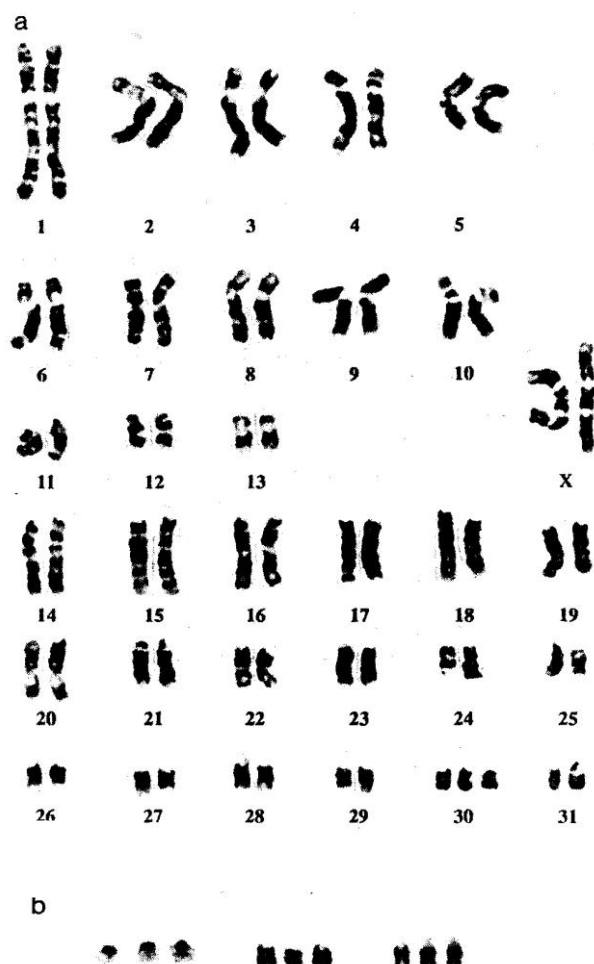
Sur la photographie de gauche, on note la présence d'un doigt supplémentaire muni d'un sabot, sur l'antérieur droit du poulain. Sur la radiographie de droite, ce doigt présente une architecture complète depuis le genou.



BOWLING et MILLON, en 1990, ont publié deux cas de trisomie autosomique équine dont un concernant une femelle alezane de race Arabe née en 1987, non jumelle. Elle a été soumise à des tests sanguins en raison de sa petite taille, de sa démarche raide, et de graves déviations angulaires des membres antérieurs, ne rappelant en rien le phénotype des parents, la poulinière étant âgée de 23 ans et l'étalon de 3 ans à la conception. La mère avait déjà eu par le passé 10 poulains normaux, et possédait un caryotype normal, soit 64,XX. Le père possédait lui aussi un caryotype normal de type 64,XY, et n'avait qu'un seul fils, normal lui aussi. La pouliche examinée était née suite à une gestation légèrement plus courte qu'à la normale observée dans l'élevage (326 jours contre 347 +/- 11). Elle était née petite, avec des déviations angulaires des antérieurs et une polydactylie bénigne (métacarpe articulé). Les éleveurs ont essayé de corriger par des ferrures les déviations des membres, sans les redresser complètement. Elle n'a présenté aucun problème de comportement, ni de vigueur. A 20 mois elle mesurait seulement 1m30 au garrot, ses parents, eux, toisaient 1m50. Son potentiel reproducteur n'a pas été étudié.

Cette pouliche possédait 65 chromosomes, incluant deux X, 26 chromosomes métacentriques et 37 chromosomes acrocentriques, sans preuves de mosaïcisme ou de chimérisme, dans un total de plus de 200 cellules examinées. Elle était trisomique pour le chromosome 30 (figure 44). Aucun lien n'a pu être fait avec un portage éventuel de la mère. L'origine de cette trisomie reste inconnue. La présence d'une polydactylie bénigne sans syndrome polymalformatif associé comme cela est le cas dans de nombreux cas de trisomie connus, reste également surprenant.

Figure 44 : Trisomie autosomique chez une pouliche. Notez la trisomie du chromosome 30. (source: BOWLING et MILLON, 1990)

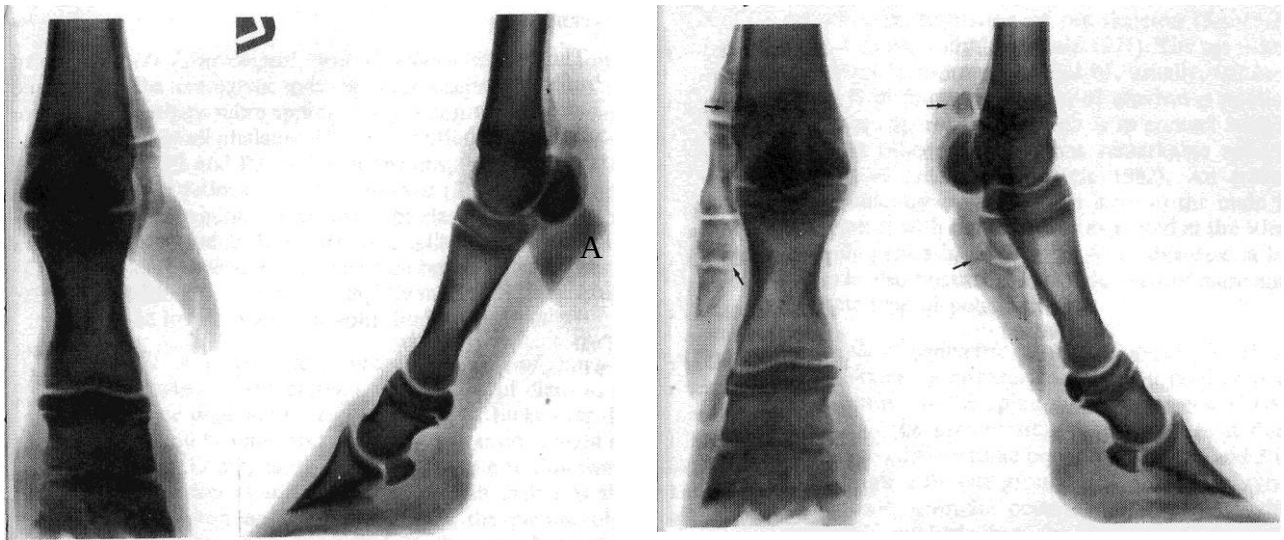


STANEK et HANTAK ont publié le cas d'un poulain mâle de 14 semaines présenté en consultation en vue d'une exérèse chirurgicale des doigts surnuméraires situés sur les deux antérieurs. La mère avait été opérée de la même affection une dizaine d'années auparavant, et le père était un Pur-sang sans aucune anomalie apparente. Sur les deux antérieurs, de façon à peu près similaire, le poulain présentait un petit doigt, prenant naissance sur la face médio-palmaire de l'articulation du boulet et ne touchant pas le sol. Le sabot apparaissait tronqué, avec une petite sole concave et une fourchette triangulaire. Aucun ergot n'était visible sur le doigt supplémentaire. Par palpation, un second os métacarpien médial élargi était présent, avec une forte connection au troisième os métacarpien. L'articulation entre le métacarpien II distal et la petite première phalange était normale.

Radiologiquement, les deux antérieurs présentaient un second métacarpe issu de l'articulation carpo-métacarpienne, de taille normale. Distalement, avec un diamètre croissant, on trouvait une ligne épiphysaire et une surface articulaire plutôt plate. L'articulation du boulet du doigt supplémentaire était située au niveau de la ligne épiphysaire distale du métacarpien III. Sur l'antérieur gauche, on ne dénombrait qu'une phalange I de forme normale, un os sésamoïde proximal et un petit centre d'ossification dans la boîte cornée. (figure 45). Le doigt supplémentaire de l'antérieur droit avait développé 3 phalanges et un os pisiforme, mais seulement un os sésamoïde proximal (Figure 45). Aucune autre anomalie structurelle du squelette ou des membres n'a été identifiée. L'animal a été opéré, sans complications post-opératoires, et 13 jours après l'opération, les membres apparaissaient comme normaux.

Figure 45 : Radiographies des membres antérieurs d'un poulain polydactyle

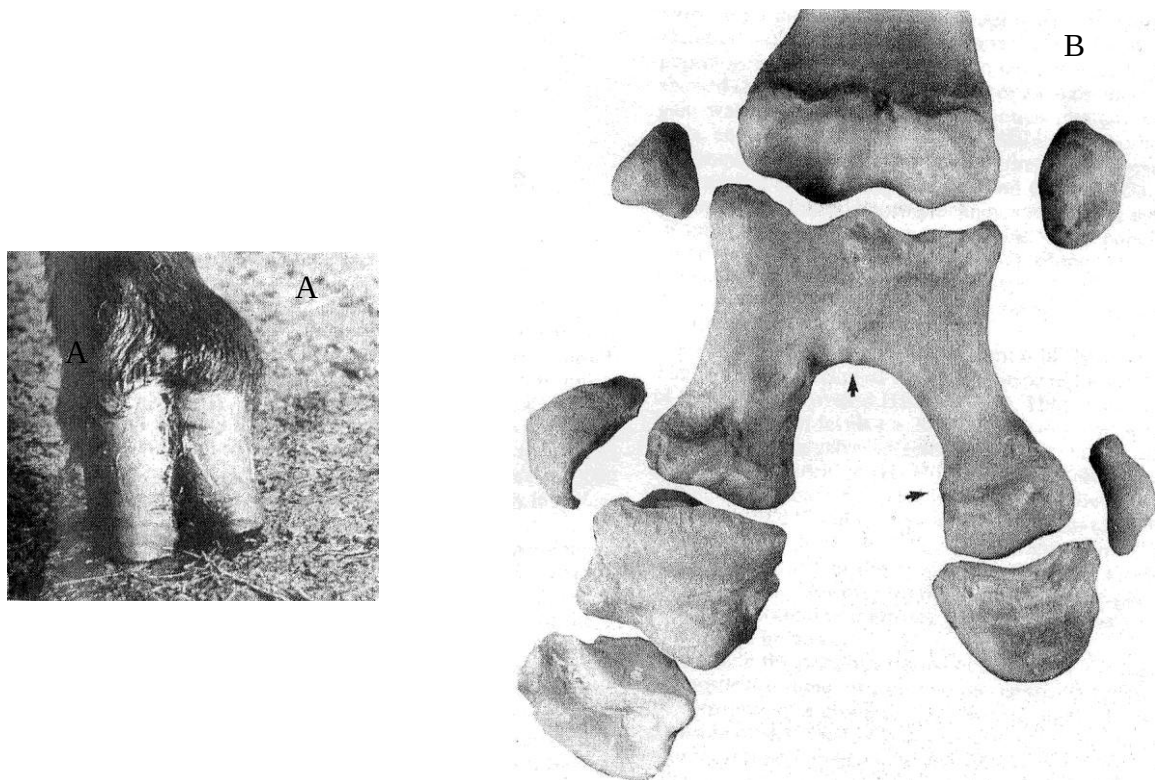
(STANEK et HANTAK, 1986). **A:** Vue crânio-caudale et latéro-médiale des doigts de l'antérieur gauche. Notez l'os du paturon, l'os proximal sésamoïde, et le petit centre ossifié de la boîte cornée. **B:** Vue crânio-caudale et latéro-médiale des doigts de l'antérieur droit. Les flèches indiquent l'os sésamoïde proximal et l'os naviculaire (pisiforme) du doigt surnuméraire.



DORE, en 1989 a présenté un cas concernant une pouliche aux pieds fourchus, présentant de plus en plus de difficultés à se mouvoir en grandissant. A l'examen clinique, les deux sabots étaient au contact du sol et séparés dorsalement par une fente profonde. Du côté palmaire on trouvait une fusion partielle des deux fourchettes, avec deux restes de soles séparées. La radiographie a montré une division de la première phalange en deux doigts médiaux et latéraux. Après l'euthanasie de l'animal, les membres ont été disséqués. Sur la face palmaire, les tendons fléchisseurs étaient divisés et reliés à chaque doigt. Le ligament suspenseur était normal et deux os sésamoïdes proximaux étaient présents. Les ligaments sésamoïdes distaux étaient mieux développés du côté latéral, rattachant l'os sésamoïde à la première et la seconde phalange du doigt latéral. Les ligaments attachant le sésamoïde médial au doigt médial étaient rudimentaires. Les nerfs palmaires médiaux et latéraux du métacarpe se continuaient dans les doigts divisés sous forme de nerfs digitaux. Les vaisseaux sanguins accompagnant les nerfs étaient distribués de la même manière du côté médial. L'artère digitale latérale, par contre, était une dérivation d'une grande branche de l'artère palmaire médiale, qui croisait superficiellement les tendons fléchisseurs proximaux au boulet. Profondément à l'insertion du fléchisseur profond, cela se transformait en une vaste anastomose à travers l'espace interdigital jusqu'à l'artère digitale médiale. Sur la surface dorsale, l'extenseur commun du doigt était irrégulièrement divisé et inséré principalement sur le doigt latéral (figure 46).

Après nettoyage et radiographie, il est apparu qu'il ne s'agissait pas d'une phalange divisée, mais de deux phalanges distinctes qui avaient fusionné au niveau proximal. La seconde phalange du doigt médial qui était considérée comme la moins développée de deux phalanges, était en fait fusionnée à la première, l'articulation du paturon étant complètement ankylosée. La seconde phalange était bien développée dans le doigt latéral bien qu'un peu irrégulière dans la forme. Au final les deux doigts touchaient bien le sol. La troisième phalange de chaque doigt était bien développée et l'os naviculaire à sa place. Aucune autre anomalie n'a été détectée à l'autopsie, ni à l'étude du caryotype, d'où son hypothèse d'une polydactylie d'origine tératogène.

Figure 46 : Polydactylie supposée tératogénique chez un poulain aux pieds « fourchus »
A : aspect des pieds « fourchus ». **B** : flèches : fusion des premières phalanges et fusion de la seconde phalange à la première (source : DORE, 1989).



2.5. Les bovins

La polydactylie, chez les bovins, est décrite dans la littérature vétérinaire depuis près d'un siècle (chez la Holstein aux USA notamment : ROBERTS, 1921). Dans les années 60 et 70, l'anomalie fut décrite dans la race Normande, en France (LAUVERGNE, 1962 ; LAUVERGNE, 1978) et dans diverses races, notamment la Holstein-Frisonne en Allemagne (LEIPOLD *et al.*, 1972 ; GREENE *et al.*, 1974 ; OJO *et al.*, 1975) ou encore chez un veau turc (SAMSAR *et al.*, 1977). Dans les années 80 et 90, la polydactylie a été rapportée, par JOHNSON et collaborateurs, dans la race Simmental, où il a été mis en évidence que l'anomalie serait polygénique avec une composante majeure dominante et des allèles modificateurs récessifs (JOHNSON *et al.*, 1981 ; JOHNSON *et al.*, 1982) et par d'autres auteurs, dans différentes races (MATHER, 1987 ; HEILMANN et SOHST, 1990 ; KIM, 1995). En Turquie, l'anomalie a également été décrite chez un fœtus de buffle (KARADAG et GUL, 1993).

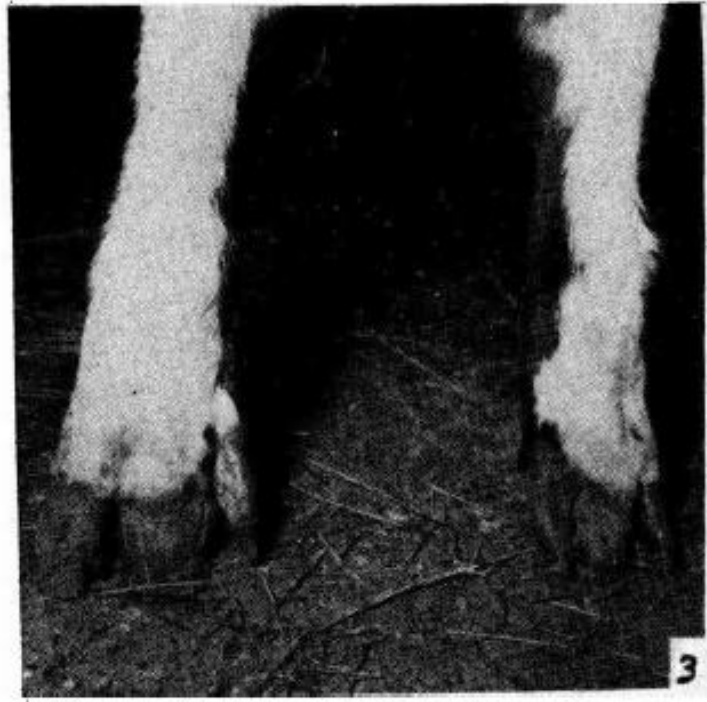
L'étude menée par LAUVERGNE en 1962, sur des vaches de race Normande, a montré que les animaux polydactyles étaient les descendant d'un unique taureau d'insémination en cours de testage, appelé Quidam. Ce taureau n'était pas lui même polydactyle.

Chez les bovins (espèce *Bos Taurus*), le carpe est formé de six os et le tarse est formé de cinq os. Le carpe et le tarse sont prolongés par l'os canon, issu de la soudure des métacarpiens ou métatarsiens III et IV. Le métacarpien I est absent, le II est presque toujours absent, le V est très réduit. Le métatarsien I est toujours absent, les II et V sont très réduits et soudés à l'os canon. Les doigts III et IV à l'avant comme à l'arrière sont fonctionnels et comportent trois phalanges. On distingue également des os sésamoïdes, quatre au niveau de la première phalange, formant la base des deux ergots, et deux au niveau de la deuxième phalange (LAUVERGNE, 1962).

Deux génisses polydactyles issues de Quidam ont été étudiées. La première présentait trois doigts aux quatre membres (figure 47) ; la seconde, trois doigts aux antérieurs uniquement.

Figure 47 : photographie des postérieurs d'une génisse Normande polydactyle des quatre membres (source : LAUVERGNE, 1962).

Notez la présence de trois onglons sur la face interne des deux membres postérieurs.



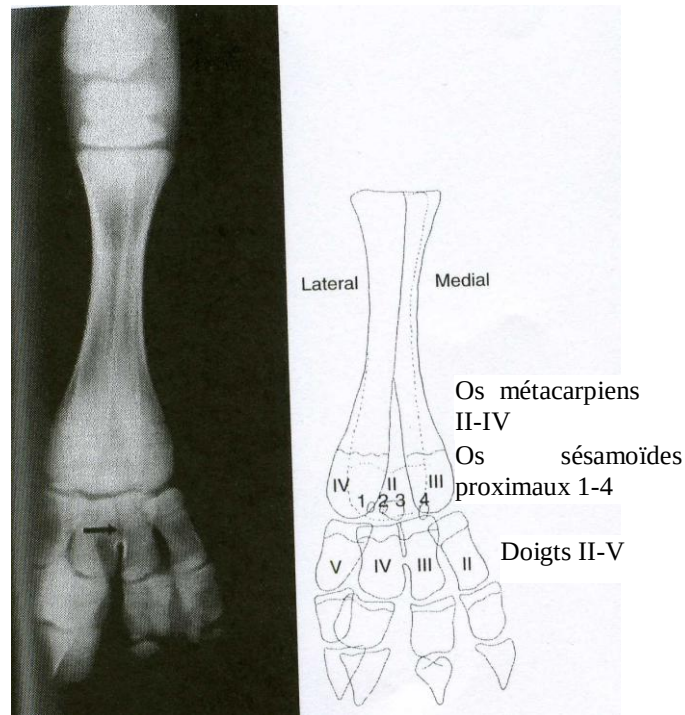
Plus récemment, VERMUNT *et al.* ont décrit un cas de polydactylie chez un veau Holstein, au niveau de l'antérieur droit (VERMUNT *et al.*, 2000). A l'examen clinique, l'animal possédait quatre doigts, fermement serrés entre eux mais avec des ongles séparés. Aucun doigt accessoire n'était palpable ou visible sur la face palmaire et la face externe de ce membre. Malgré tout, l'animal avait des difficultés pour se tenir debout et montrait des signes de difficultés respiratoires (dyspnée marquée). Une légère tachycardie a été notée ainsi qu'un sourd murmure holo-systolique bilatéral à l'auscultation cardiaque. A l'échographie, un défaut dans le septum inter-ventriculaire a été mis en évidence, avec un reflux sanguin conséquent, motivant l'euthanasie de l'animal après la prise de clichés radiographiques du membre polydactyle.

Les résultats radiographiques ont indiqué une apparence normale des os du carpe, même s'ils étaient plus nombreux que la normale (7 ou 8 au lieu de 6). L'animal présentait trois os métacarpiens (polypode, vraisemblablement II, II et IV), ainsi qu'un os métacarpien V rudimentaire. Le pied possédait quatre doigts (II-V), chacun avec trois phalanges (figure 48).

Figure 48 : Radiographie et diagramme du pied antérieur droit d'un veau nouveau-né présentant une polydactylie

(source : VERMUNT *et al.*, 2000).

Notez la fusion partielle des doigts III et IV.



Les doigts latéral et médial présentaient chacun deux os sésamoïdes proximaux. Deux doigts supplémentaires (probablement I et VI) consistaient seulement en un tissu souple même si une boîte cornée était présente. Les phalanges proximales des doigts III et IV étaient fusionnées, de la surface articulaire proximale distalement, jusqu'au milieu de la diaphyse. Il a été déclaré que ces deux doigts étaient les vrais doigts, ou doigts fonctionnels, alors que les doigts II et V, même s'ils étaient plus ou moins développés dans ce cas, étaient les doigts non fonctionnels ou accessoires. Les deux doigts restants ont également été considérés comme des doigts ectopiques.

Lors de l'autopsie de cet animal, une communication inter-ventriculaire dans le septum cardiaque, d'un centimètre de diamètre, a été mise en évidence, juste en dessous de l'atrium. La paroi ventriculaire droite était également plus épaisse que la gauche.

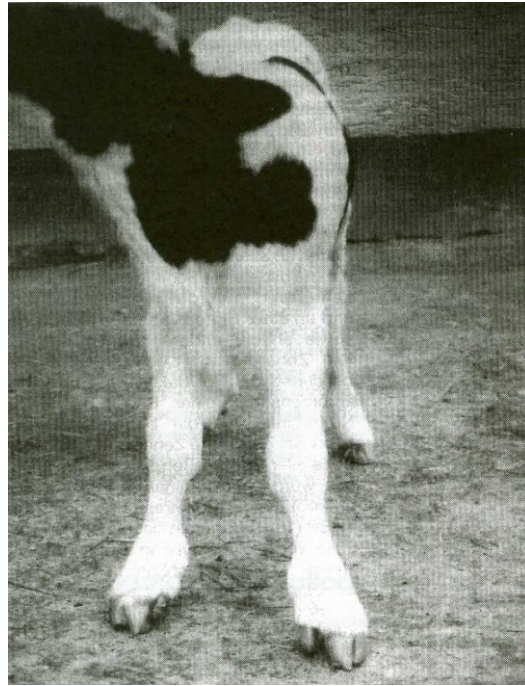
Dans ce cas de polydactylie, on a pu observer un certain degré de syndactylie : les phalanges proximales des doigts fonctionnels (III et IV) étaient partiellement fusionnées. Malgré tout, chez les bovins, il n'y a aucun cas de malformation cardiaque telle que décrite plus haut concordant avec de la polydactylie, qui ait été décrit jusqu'alors. La présence de deux malformations congénitales distinctes, chez le même animal, a laissé supposer l'exposition de la mère à un/des agents tératogènes durant le développement du fœtus.

Un autre cas de polydactylie bovine a été rapporté, par BAHN *et al.*, en 2003, dans la race Holstein. Il s'agissait d'un veau femelle, jumelle d'un mâle, avec description d'un cas de *freemartinisme*, notamment au niveau de la vulve, plus petite que la normale. La génisse était née avec trois membres polydactyles : les deux antérieurs et le postérieur droit (BAHN *et al.*, 2003). Les ongles des doigts normaux étaient bien formés, mais ceux des doigts surnuméraires étaient rudimentaires (figure 49).

Figure 49 : Polydactylie chez un veau Holstein femelle

(source : BAHN *et al.*, 2003).

La polydactylie touche les deux antérieurs de manière symétrique et le postérieur droit uniquement.



Aucune autre anomalie morbide n'a été constatée sur cet animal et aucune malformation n'était apparente chez le jumeau mâle, ni chez les quatre sœurs des précédentes mises bas de la mère. Le coefficient de consanguinité du veau femelle polydactyle était de 1,312%, ce qui n'a, à priori, joué aucun rôle dans le déterminisme de l'anomalie. Une origine génétique pour cette polydactylie a été suspectée, sans qu'aucune autre étude n'ait pu le confirmer.

La polydactylie a également été décrite au Zimbabwe, chez un veau de race Mashona, une race africaine, associée à d'autres malformations congénitales (MURONDOTI et BUSAYI, 2001). La mère était dans sa troisième lactation et les produits précédents n'avaient présenté aucune anomalie visible. L'examen clinique complet de l'animal a montré des paramètres vitaux normaux. La mère avait délivré seule et le veau avait tété sans aide. L'animal possédait cinq membres: deux antérieurs, deux postérieurs, et un cinquième membre ectopique attaché sous la vulve. Ce membre supplémentaire était divisé, au niveau de l'articulation tarso-métatarsienne, en deux onglons bien formés. Ce membre ectopique ressemblait à un postérieur, à ceci près que le fémur et le tibia étaient moitié moins grands que ceux des membres normaux. Il ne touchait donc pas le sol. A l'examen radiographique, il a été observé deux tubérosités calcanéennes ainsi qu'une duplication de tous les os présents distalement à elles. De plus, le veau présentait deux ouvertures vulvaires fonctionnelles, situées en dessous de deux ouvertures anales, elles aussi fonctionnelles. Le membre ectopique a été ôté chirurgicalement. Un examen approfondi a montré que l'animal possédait seulement deux quartiers de mamelles, avec des trayons surnuméraires. Le veau n'ayant pas été euthanasié, l'examen uro-génital et digestif a été succinct, mais les auteurs ont conclu à une probable mise en jeu d'agents tératogènes, notamment certaines espèces de lupin, une plante connue pour sa tératogénicité, mais sans exclure d'autres sources possibles.

En 2006, des anomalies multiples incluant de la polydactylie, ont été rapportées chez trois vaches indiennes (DESHMUNKH *et al.*, 2006), et en 2007, un cas de polysyndactylie a été rapporté chez un veau autrichien de race Simmental de 7 semaines (ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, 2007a). L'étude des antécédents familiaux de cet animal a révélé que la mère et la grand-mère de ce veau possédaient des anomalies podales et que ces anomalies semblaient augmenter en gravité, avec les générations. Chez la grand-mère, visuellement, seul un grossissement de la partie médiale de l'onglon était appréciable, tandis que, par palpation,

un épaississement osseux dans la même zone était détectable. Chez la mère, au niveau de l'antérieur gauche, du côté médial, un doigt supplémentaire au contact du sol était clairement visible. Lors de l'étude de l'arbre généalogique étendu de l'animal, il a été identifié, dans la famille de la mère, certains animaux porteurs de petites anomalies aux extrémités des membres. Enfin, l'étude de quatre produits de cette même mère a montré que trois d'entre eux étaient anormaux au niveau des membres.

L'animal étudié, polydactyle des deux antérieurs, possédait des constantes physiologiques normales et ne boitait pas à l'entrée de l'étable d'étude. Au bout de quelques jours il s'est mis progressivement à boiter des deux antérieurs. Sur ces deux membres, les onglons latéraux étaient normaux. Sur le côté médial, depuis l'articulation du paturon jusqu'au ligament bordant la source de la boîte cornée, un épaississement osseux pouvait être senti. Les onglons étaient présents pour les trois doigts visibles, bien que mal formés, notamment au niveau de la sole qui était inexistante sur l'onglon surnuméraire et déformée sur les onglons médiaux. Le poids du corps appuyait plus sur la muraille que sur la sole. A l'examen radiographique, il a été observé un doigt supplémentaire complet, avec trois phalanges et un os métacarpien en partie médiale, que ce soit sur l'antérieur gauche ou l'antérieur droit, avec une elongation des espaces interarticulaires. Il a également été noté la déformation des phalanges distales des doigts porteurs (doigts normaux), expliquant l'aplomb incorrect et le début de boiterie. De plus, les os sésamoïdes du doigt II étaient absents et les os du carpe III et II étaient fusionnés. Les auteurs ont donc conclu à une forme de polysyndactylie, la syndactylie n'étant pas visible à l'œil nu, ni par palpation (figure 50).

Figure 50 : Aspect extérieur et radiographies des membres d'un veau Simmental polydactyle

(source : ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, 2007a).

Notez la présence d'un doigt supplémentaire sur chaque antérieur, visibles à l'œil nu et d'une syndactylie associée à la polydactylie visible uniquement sur les clichés radiographiques.



2.6. Le chien

Chez le chien, la formation du membre intervient entre les jours 23 et 35 de gestation environ. Après cette période de mise en place, les éléments squelettiques augmentent de taille pour aboutir au développement d'un membre de conformation mature (TOWLE et BREUR, 2004).

Dans la plupart des races de chiens, on peut compter cinq doigts aux antérieurs et quatre aux postérieurs.

D'anciennes races de chiens de berger présentent classiquement une polydactylie qui est considérée comme un caractère physique ordinaire voire désiré. Cette polydactylie est particulière car elle intéresse uniquement les postérieurs et se traduit par la présence d'ergots,

simples ou doubles (PARK *et al.*, 2004). Les races où la polydactylie est encouragée sont celles qui travaillent sur des terrains enneigés ou accidentés, où une meilleure préhension est requise. En revanche, les ergots aux postérieurs sont parfois retirés sur les animaux de compagnie, qui ne travaillent pas. Enfin, certains standards de races canines requièrent la présence d'ergots, d'autres autorisent leur exérèse. Par exemple, le standard officiel du Chien Norvégien de Macareux stipule pour les membres antérieurs : « De forme ovale, légèrement tournés vers l'extérieur, avec au moins six doigts - dont cinq doivent s'appuyer au sol. Huit coussinets à chaque pied. Les deux doigts internes formés respectivement de 3 et 2 phalanges et dotés d'un système ligamentaire et musculaire, font que le pied paraisse solide. ». Concernant les membres postérieurs ce standard stipule : « De forme ovale, légèrement tournés vers l'extérieur, avec au moins six doigts - dont quatre s'appuient au sol. Sept coussinets à chaque pied, celui du milieu, le plus important par la taille, étant soudé aux coussinets internes correspondants aux deux doigts internes. Quand le chien est debout sur une surface plane, le poids du corps doit être réparti d'aplomb sur les coussinets. » (FCI : Fédération Cynologique Internationale : www.fci.be). Ainsi, la polydactylie aux antérieurs et aux postérieurs est inscrite dans le standard de la race. Pour le Beauceron, le standard précise, concernant les postérieurs: « Par tradition, les bergers ont tenus à conserver le double ergot. Les ergots forment des pouces bien séparés avec ongles, assez près du pied. » (FCI). Il s'agit donc, pour le Beauceron, d'une polydactylie restreinte aux postérieurs. Le Chien de Berger Catalan possède lui aussi un double ergot aux postérieurs. Chez le Chien de Berger Islandais, les ergots aux postérieurs sont indispensables et leur dualité est préférée. Enfin, le double ergot aux postérieurs du Briard doit être localisé près du sol (FCI).

Dans beaucoup d'autres races, les ergots aux postérieurs sont autorisés, comme par exemple chez le Montagne des Pyrénées, le Chien de Berger Portugais, le Fila de San Miguel, le Saint-Bernard, certains groupes de Laïka russes, et le Chien de Berger d'Anatolie (FCI). Ces ergots ou doubles ergots constituent la forme de polydactylie la plus fréquente chez le chien, bien que des cas de polydactylie intéressant les quatre membres aient également été décrits (FONDON et GARNER, 2004 ; PARK *et al.*, 2008).

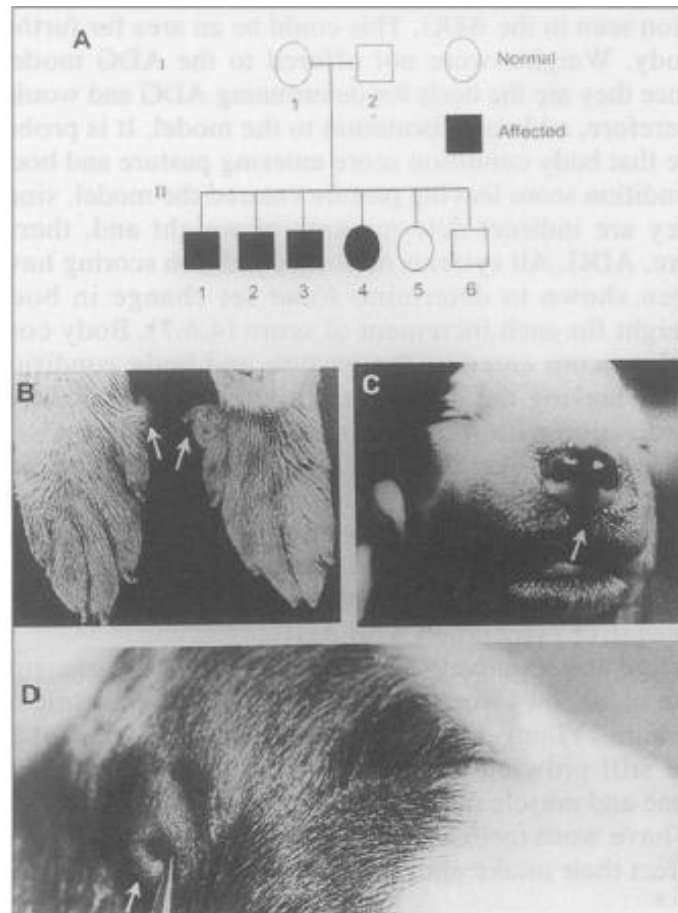
Enfin, la polydactylie canine peut être syndromique, c'est à dire associée à d'autres anomalies (VILLAGOMEZ et ALONSO, 1998 ; FREEMAN *et al.*, 1988 ; SPONENBERG et BOWLING, 1985). Nous allons détailler ces différents cas de polydactylie décrits dans la littérature vétérinaire et scientifique.

Dans les années 80, un syndrome associant des anomalies squelettiques et de la polydactylie a été décrit chez le Berger Australien (SPONENBERG et BOWLING, 1985 ; FREEMAN *et al.*, 1988). Les mâles atteints présentaient des défauts multiples : une polydactylie souvent associée à de la syndactylie, fente palatine, tibia et fibula raccourcis, brachygnathisme et scoliose. Ces chiots ne survivaient pas. Les chiots femelles survivaient, ne présentaient pas de fente palatine et leurs autres défauts étaient moins accentués que chez les mâles. L'analyse des données de pedigree a suggéré un mode de transmission lié à l'X, sans cependant pouvoir exclure un mode de transmission autosomique avec effet du sexe (SPONENBERG et BOWLING, 1985).

En 1998, VILLAGOMEZ et ALONSO ont décrit une portée de chiens Saint-Bernard présentant une polydactylie pré-axiale des postérieurs associée à d'autres symptômes, dont une vertèbre thoracique et une côte supplémentaire, une langue bifide, une agénésie du palais avec fente palatine/bec de lièvre et une anotie (absence de pavillons auriculaires). Dans cette portée, 4 chiots sur 6 ont été touchés, dont 3 femelles et 1 mâle (figure 51).

Figure 51 : Polydactylie syndromique chez le Saint-Bernard

(source VILLAGOMEZ et ALONSO, 1998). **A:** pedigree de la portée atteinte, les mâles sont représentés par des carrés, les femelles par des ronds, les individus atteints sont en noir, les indemnes en blanc. **B:** pattes postérieures du chiot numéro 2, les flèches indiquent les doigts supplémentaires. **C:** tête du chiot numéro 2, la flèche montre le bec de lièvre. **D:** côté droit de la tête du chiot numéro 3; la flèche montre l'anotie.



Quatre autres portées des mêmes parents avaient déjà donné un total de 22 chiots dont six présentaient le même syndrome. L'étude des données de pedigree de cette famille a permis de mettre en évidence que cette polydactylie canine syndromique se transmettait de manière autosomique récessive avec une pénétrance complète.

La polydactylie non syndromique restreinte aux postérieurs, ou double ergot, sélectionnée chez le Montagne des Pyrénées (figure 52), n'a pas fait l'objet de publications spécifiques, mais un travail portant sur l'origine moléculaire de l'évolution morphologique rapide du chien a montré que cette polydactylie était liée à une mutation dans le gène *ALX4* (*Aristaless-like 4*).

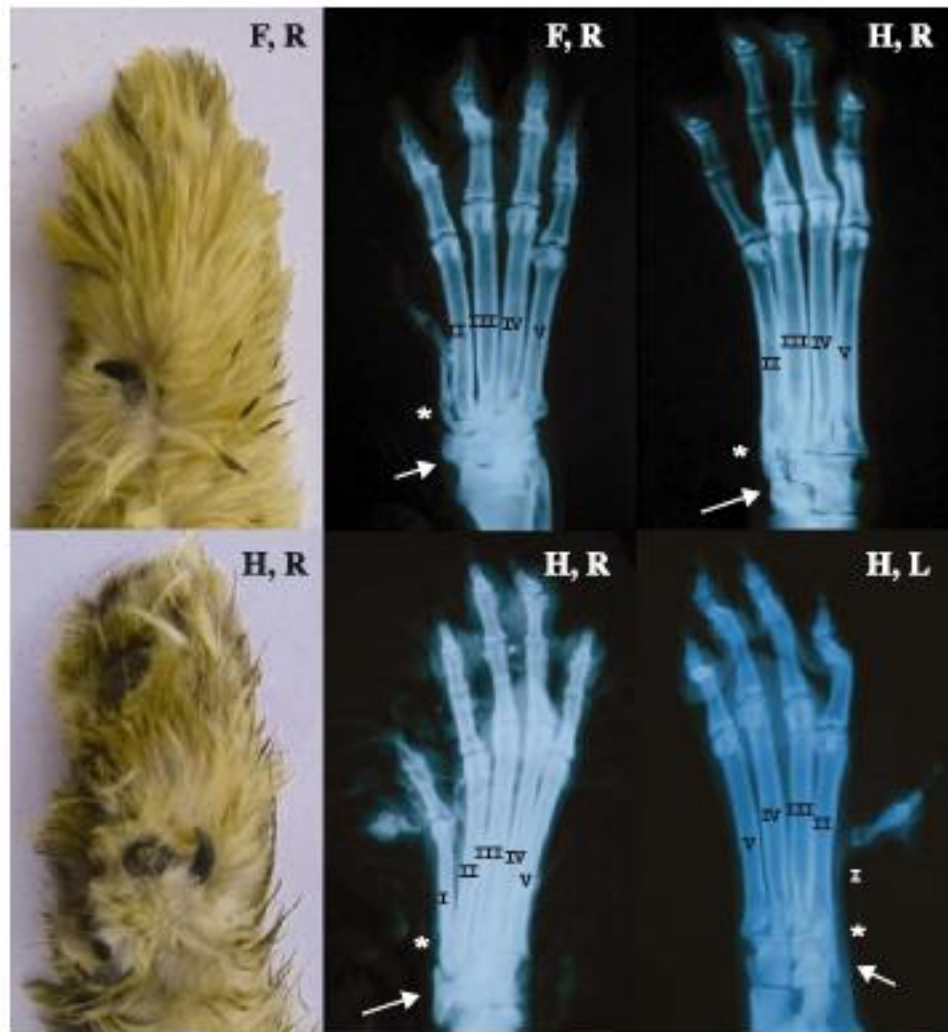
Figure 52 : Radiographie d'un postérieur d'un Montagne des Pyrénées polydactyle (source : FONDON et GARNER, 2004). Ce chien était homozygote pour la délétion de 51pb dans le gène *ALX4* (*Aristaless-like 4*) et présentait un double ergot (flèche) aux deux postérieurs.



FONDON et GARNER, en étudiant l'impact des répétitions en tandem, dans des gènes de développement, ont identifié une délétion de 51pb dans *ALX4* chez les Montagne des Pyrénées polydactyles. Les quatre chiens polydactyles de l'étude étaient homozygotes pour la délétion. Une centaine de chiens non polydactyles, appartenant à 88 races différentes, ont été analysés et aucun ne portait la délétion. Un unique Montagne des Pyrénées, non polydactyle, a été observé et il ne portait pas la délétion. L'analyse des arbres généalogiques des Montagnes des Pyrénées a montré que le mode de transmission de la polydactylie, dans cette race, était complexe. Les auteurs ont donc conclu que cette polydactylie était due, pour partie, à la délétion de 51pb dans *ALX4* (FONDON et GARNER, 2004).

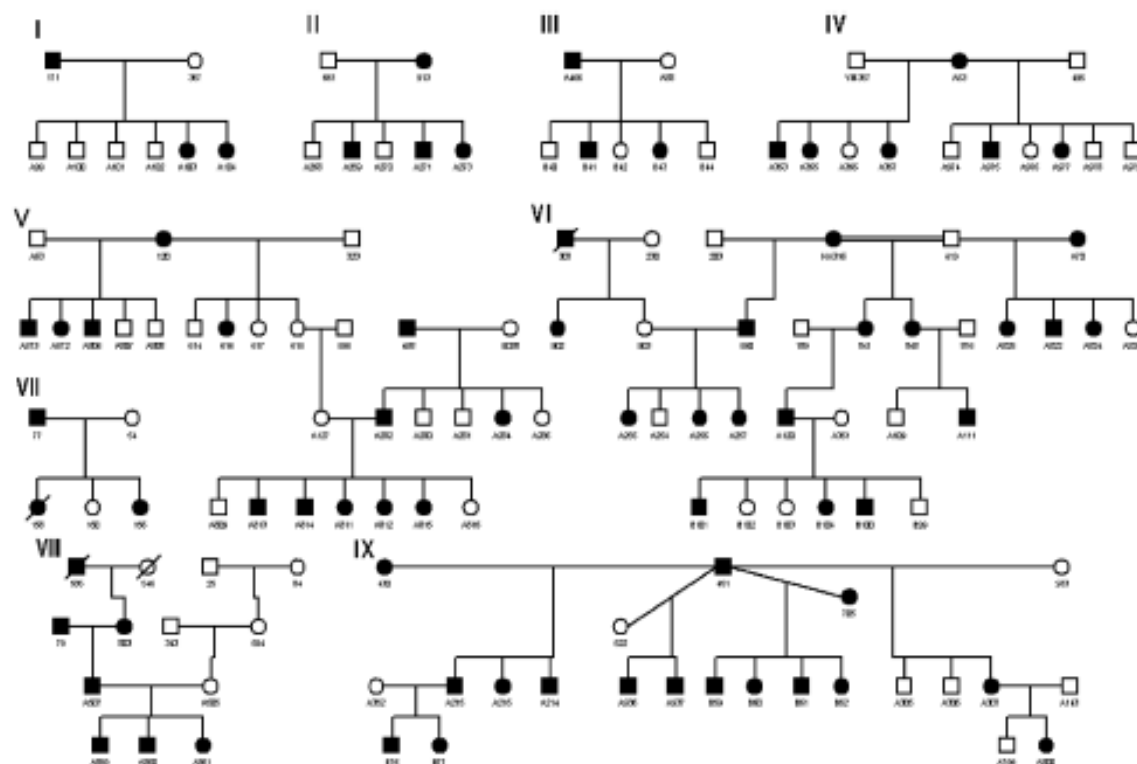
En 2004, PARK *et al.* ont décrit et cartographié la polydactylie du Sapsaree sur les chromosomes du chien. Le Sapsaree est une race canine coréenne qui a la particularité de présenter de la polydactylie restreinte aux postérieurs, soit la présence d'ergots ou doubles ergots (figure 53).

Figure 53 : Présentation clinique de la polydactylie du chien Sapsaree (source : PARK *et al.*, 2004). Les trois images du haut présentent le phénotype d'un chien non polydactyle. Les trois images du dessous présentent le phénotype d'un chien polydactyle. F : patte antérieure, H : patte postérieure, R : patte droite, L : patte gauche. Les chiffres romains indiquent les métacarpes et les métatarses. Les flèches indiquent les os carpien (patte antérieure) et tarsien (patte postérieure) centraux, les astérisques les premiers os carpien (patte antérieure) et tarsien (patte postérieure).



Le mode de transmission de cette polydactylie a été décrit comme autosomique dominant (PARK *et al.*, 2004, figure 54).

Figure 54 : Arbre généalogique des chiens Sapsaree présentant de la polydactylie (source : PARK *et al.*, 2004). Les mâles sont représentés par des carrés, les femelles par des ronds, les individus polydactyles sont présentés en noir. Le mode de transmission de la polydactylie, dans cette race, est autosomique dominant.

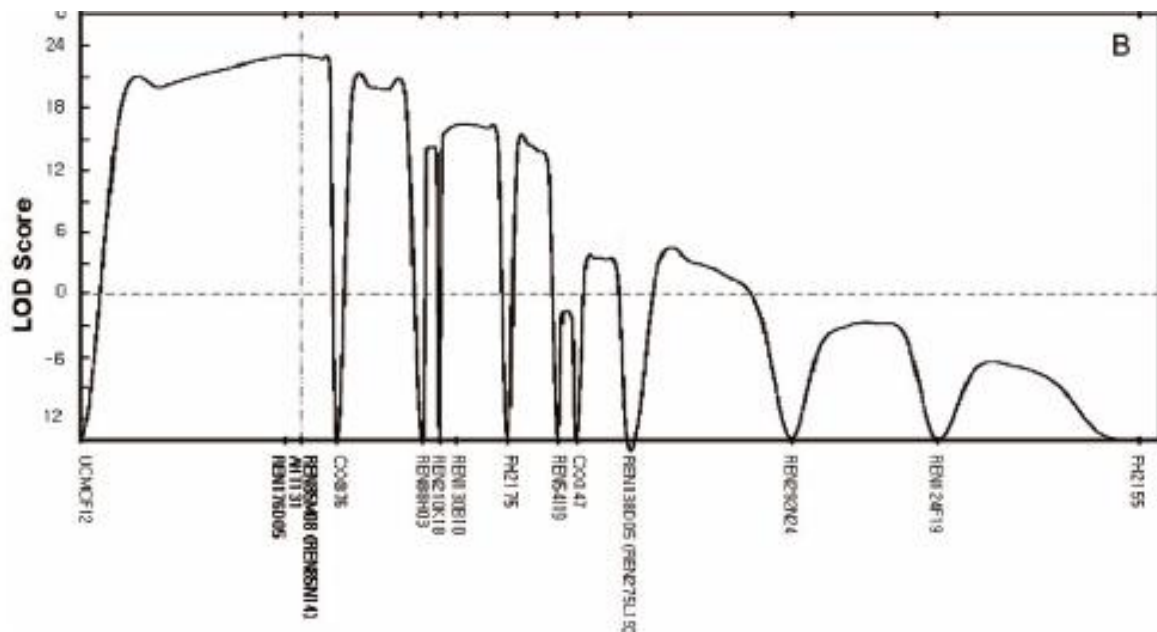


La population des Sapsaree étudiée présentait une fréquence de polydactylie de 10-12% sans aucune sélection pour ou contre le caractère. Environ 70% des chiens polydactyles présentaient des doubles ergots aux postérieurs et environ 20% des simples ergots aux postérieurs. Les 10% restant présentaient un simple et un double ergot. Aucun doigt supplémentaire n'avait été observé sur les pattes antérieures. Chez les chiens polydactyles, le métatarse I était de taille réduite ainsi que le premier os du tarse connecté au métatarse I (figure 53).

Le pedigree étudié comprenait 135 chiens dont 71 polydactyles. A l'aide de 206 marqueurs microsatellites répartis de façon homogène sur les chromosomes du chien, et d'une analyse de liaison, PARK *et al.* ont cartographié la polydactylie du Sapsaree sur le chromosome 16 du chien (CFA16, figure 55).

Figure 55 : Résultat de l'analyse de liaison pour la polydactylie du Sapsaree

(source : PARK *et al.*, 2004). La courbe présente les valeurs du LOD score de la liaison génétique entre le locus de la polydactylie et les différents marqueurs microsatellites du chromosome 16 canin indiqués en abscisse. Le LOD score maximal de 23,084 fut obtenu pour les marqueurs AHT131 et REN85M08.



Dans la région de CFA16, identifiée par PARK *et al.* comme liée génétiquement à la polydactylie du Sapsaree, se trouvaient trois gènes préalablement impliqués dans le développement du membre : *SHH* (*Sonic hedgehog*), *LMBR1* (*Limb région 1 homolog*) et *FGFR1* (*Fibroblast growth factor receptor 1*) (PARK *et al.*, 2004).

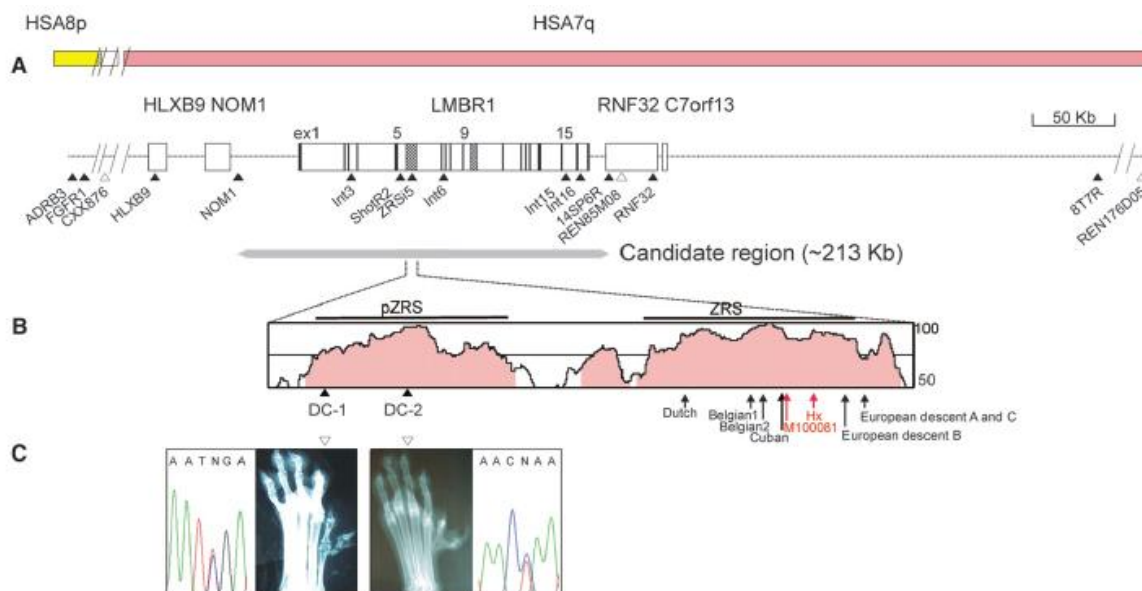
En 2008, PARK *et al.* ont poursuivi l'étude génétique de la polydactylie du Sapsaree. Ils ont identifié, à l'aide d'une étude d'association, des marqueurs supplémentaires associés à la polydactylie et ainsi mis en évidence un haplotype (succession d'allèles transmis en blocs) partagé par les chiens polydactyles. Ils sont ensuite étendu leur étude à des chiens polydactyles provenant d'autres races (Beagle, Cocker, Malinois, Rottweiler, Shetland, Caniche Royal, Schnauzer, Shih Tzu, Yorkshire, Montagne des Pyrénées) et ont identifié un second haplotype conservé entre ces chiens polydactyles. Le séquençage de la large région de CFA16, conservée entre chiens polydactyles Sapsaree et appartenant à différentes races occidentales, leur a permis de mettre en évidence deux mutations ponctuelles, l'une spécifique du Sapsaree, l'autre spécifique des races occidentales. Ces deux mutations se trouvaient dans une zone d'ADN non codant (région intronique du gène *LMBR1*), située en amont du gène *SHH* (figure 56)

Figure 56 : Cartographie des mutations impliquées dans la polydactylie du Sapsaree et de différentes races canines

(source : PARK *et al.*, 2008).

A : Structure du génome humain (chromosomes humains 8 et 7 : HSA8p et HSA7q) et canin (CFA16 en dessous) dans la région du gène *LMBR1*. Les marqueurs utilisés pour cartographier le locus canin sont indiqués par des triangles. Les boîtes blanches représentent les gènes et les barres noires, dans ces boîtes, les exons. La région candidate de 213kb, susceptible de contenir les mutations responsables de la polydactylie canine est indiquée en dessous. **B :** Représentation graphique de la conservation des séquences entre le génome humain et le génome canin dans la séquence intronique de *LMBR1*. Les régions avec une homologie >50% sont indiquées sur le graphique, les régions avec une homologie >75% sont

en rose. Deux régions sont particulièrement conservées entre l'homme et le chien : les régions appelées ZRS et pZRS. Les mutations responsables de polydactylie découvertes dans cette région conservée, chez l'homme, sont indiquées par des flèches noires. Les mutations responsables de polydactylie découvertes dans cette région conservée, chez la souris, sont indiquées par des flèches rouges. Les mutations responsables de la polydactylie du Sapsaree et des autres races occidentales sont indiquées par des triangles noirs (DC-1 et DC-2 respectivement). C : Radiographie d'une patte arrière de Sapsaree (à gauche) et d'un Montagne des Pyrénées (à droite) avec portion des chromatogrammes montrant les mutations à l'état hétérozygote (N).



Les mutations identifiées pour la polydactylie du Sapsaree et de diverses races occidentales ont été trouvées dans une séquence située en amont du gène *SHH* dans un intron d'une autre gène (*LMBR1*) et appelée pZRS ou pre-ZRS (ZRS : ZAP regulatory sequence). La séquence pZRS se trouve en amont de la séquence ZRS, dont nous avons vu précédemment qu'elle était impliquée dans la polydactylie humaine et de la souris (mutants *Hx* et *Ssq*). En effet, cette séquence régule l'expression spatio-temporelle du gène *Shh*. La séquence pZRS, contrairement à ZRS, ne gouvernerait pas l'expression spatiale et temporelle de *SHH* dans le bourgeon de membre car la présence des mutations canines DC-1 (Sapsaree) et DC-2 (races canines occidentales) n'ont pas provoqué d'expression ectopique de *Shh*, dans des modèles de souris transgéniques. En revanche pZRS jouerait un rôle d'*enhancer* (activateur) pour l'expression de *SHH* dans la ZAP (PARK *et al.*, 2008).

Enfin, PARK *et al.* ont identifié la présence de la mutation DC-2 chez des chiens Montagne des Pyrénées. Ainsi, la polydactylie, dans cette race, semble être due à deux mutations différentes : une mutation ponctuelle dans pZRS et une délétion dans *ALX4* expliquant ainsi le mode de transmission complexe du caractère dans cette race (PARK *et al.*, 2008 ; FONDON et GARNER, 2004).

2.7. Le chat

En règle générale, le chat domestique (*Felis catus*) possède 18 doigts : 5 sur chaque antérieur et 4 sur chaque postérieur. L'apparition de la polydactylie chez le chat serait assez ancienne, car elle aurait été mentionnée dans la littérature scientifique dès 1868 (DANFORTH 1947a et b ; VELLA *et al.*, 1999). Seules deux races de chats peuvent prétendre à une référence historique pour la polydactylie : le Pixie Bob, seule race dans laquelle les animaux polydactyles sont autorisés officiellement à concourir en expositions et pour laquelle on considère la polydactylie comme un caractère physique de la race, et le

Il existe peu de littérature scientifique ou vétérinaire récente concernant la polydactylie féline. La grande majorité des textes que l'on peut trouver sur le sujet sont le fait d'observations d'éleveurs, publiés sur des sites ou dans des revues de clubs de races (PawPeds). Cependant, la polydactylie féline est répandue chez les chats sans pedigree (dits « de gouttière »), en particulier aux Etats Unis et au Canada (TODD et TODD, 1976 ; TODD et LLOYD, 1981 ; LLOYD, 1983). Les études les plus complètes portant sur le phénotype et le mode de transmission de la polydactylie féline ont été publiées entre 1940 et 1970 (DANFORTH, 1947a ; DANFORTH, 1947b ; CHAPMAN et ZEINER ,1961 ; SIS et GETTY, 1968).

C. DANFORTH réalisa une étude descriptive de la morphologie des membres de chats polydactyles, issus de deux femelles sans pedigree, polydactyles, non apparentées et provenant de deux villes californiennes. Il étudia une centaine de descendants et observa une grande variabilité dans l'expression phénotypique de la polydactylie. Le nombre de doigts aux antérieurs était compris entre 5 (non polydactyle) et 7 (figure 57) ; et entre 4 (non polydactyle) et 6 aux postérieurs (figure 58). Dans tous les cas la polydactylie était pré-axiale. De plus, il nota l'absence fréquente de l'os sésamoïde radial (du radius) dans les membres antérieurs polydactyles (DANFORTH 1947a).

Figure 57 : Variabilité d'expression de la polydactylie féline, membres antérieurs (source : DANFORTH, 1947a). **A** : membre antérieur normal à 5 doigts. **B** et **C** : membres gauche et droit d'un même chat polydactyle. **D** : membre antérieur droit polydactyle à 7 doigts.

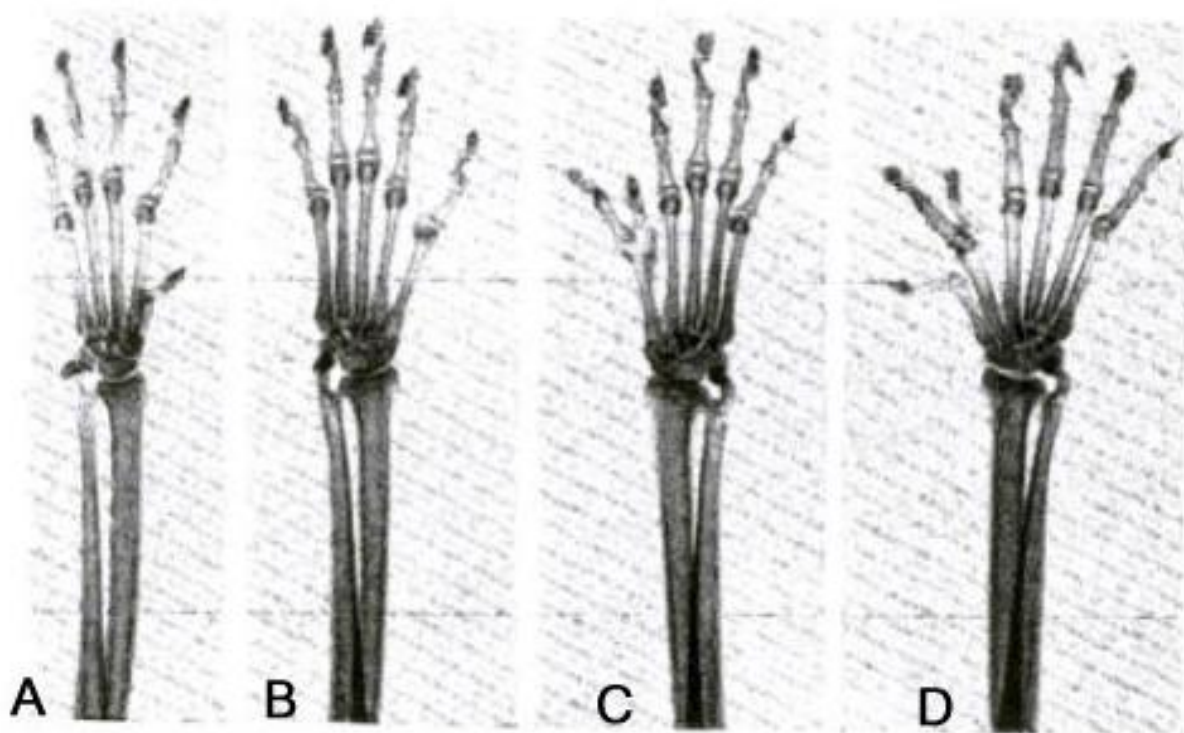
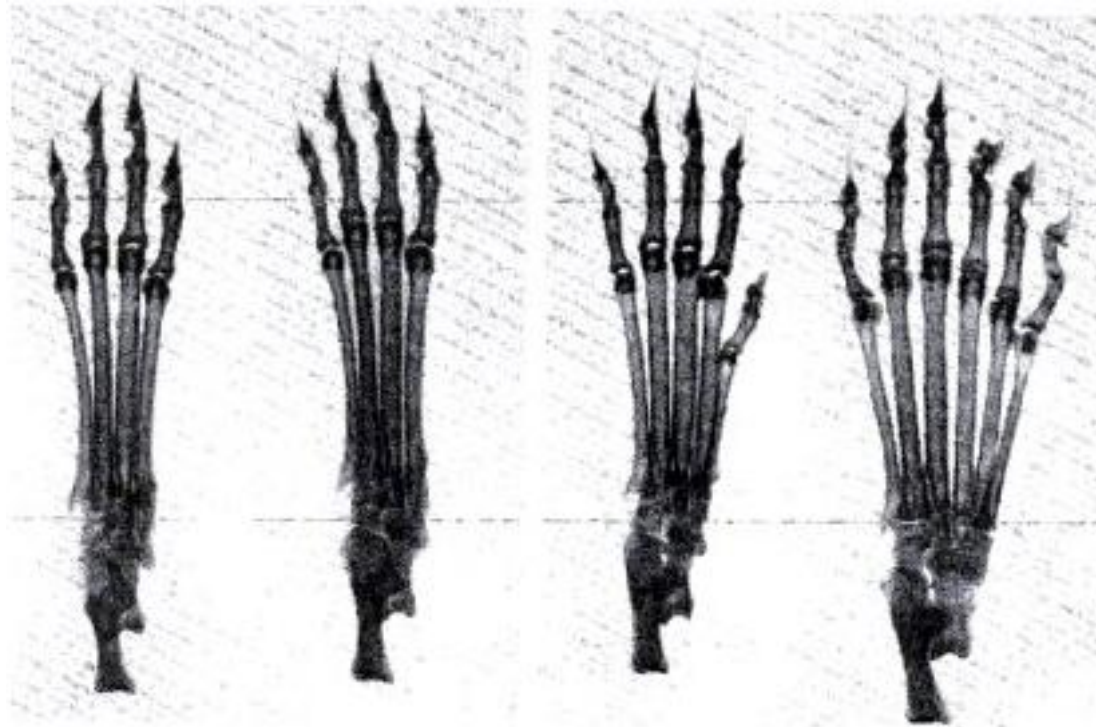


Figure 58 : Variabilité d'expression de la polydactylie féline, membres postérieurs (source : DANFORTH, 1947a). **A** : membre postérieur normal à 4 doigts. **B** : membre postérieur avec ergot fantôme (peu visible ici). **C** : membre postérieur polydactyle à 5 doigts. **D** : membre postérieur polydactyle à 6 doigts.



V. CHAPMAN et F. ZEINER décrivirent également une grande variabilité d'expression dans la polydactylie féline, mais contrairement à C. DANFORTH, ils ne remarquèrent pas l'absence de l'os sésamoïde radial (CHAPMAN et ZEINER, 1961). Il est possible que la forme de polydactylie, également pré-axiale, qu'ils étudièrent ait été légèrement différente de celle étudiée par C. DANFORTH.

Le mode de transmission de la polydactylie féline fut également étudié par ces trois auteurs. Ils accouplèrent des chats polydactyles avec des chats polydactyles, des non polydactyles avec des non polydactyles, et des polydactyles avec des non polydactyles. Tous trois observèrent des proportions de chatons polydactyles et non polydactyles compatibles avec un mode de transmission autosomique dominant (figure 59).

Figure 59 : Extrait des tableaux d'accouplements de chats polydactyles réalisés par DANFORTH en 1947

(source : DANFORTH, 1947b). Trois types d'accouplements ont été réalisés et les proportions de chatons polydactyles et non polydactyles, pour chaque type d'accouplement sont compatibles avec un mode de transmission autosomique dominant. P : allèle « polydactyle », p : allèle « non polydactyle ».

TABLE III.—Distribution according to probable parental genotypes.

Probable Mating		Distribution of Offspring				
		Polydactyl		Normal		Total
		Obs.	Exp.	Obs.	Exp.	
<i>PP</i>	× <i>Pp</i>	8	8	0	0	8
<i>PP</i>	× <i>pp</i>	11	11	0	0	11
<i>Pp</i>	× <i>Pp</i>	19	68.25	22	22.75	91
<i>Pp</i>	× <i>pp</i>	33	31.50	30	31.50	63
<i>pp</i>	× <i>pp</i>	0	0	61	61	61
Totals		121		113		234

TABLE II.—Distribution of normal and polydactyl kittens in 55 complete litters.

Parental matings						
Poly. × Poly. (16)			Poly × Nor. (24)			Nor. × Nor. (15)
Poly.	Nor.	Total	Poly.	Nor.	Total	Normal
1	0	1	0	1	1	1
1	0	1	0	2	2	1
1	1	2	0	3	3	2
3	0	3	3	0	3	3
3	0	3	3	0	3	4
3	0	3	4	0	4	4
3	0	3	2	2	4	4
3	0	3	4	1	5	4
3	0	3	2	3	5	4
2	1	3	2	3	5	5
4	0	4	5	1	6	5
3	1	4	3	3	6	5
2	2	4	3	3	6	6
2	2	4	7	0	7	6
5	0	5	3	4	7	7
4	1	5	3	4	7	—
3	2	5	—	—	—	61
2	3	5	44	30	74	
6	0	6				
5	1	6				
4	2	6				
3	3	6				
3	3	6				
8	0	8				
—	—	—				
77	22	99				

*Believed to be homozygous. See text.

L'homozygotie était viable et non associée à d'autres symptômes. Enfin, ils notèrent la non corrélation entre le degré d'expression de la polydactylie chez les chatons et celui du ou des parents polydactyles (DANFORTH, 1947b ; CHAPMAN et ZEINER, 1961).

La polydactylie que l'on rencontre actuellement chez le Pixie Bob, le Maine Coon et certains chats sans pedigree, est du même type que celle décrite par DANFORTH en 1947 et CHAPMAN et ZEINER en 1961. Elle intéresse principalement les antérieurs, avec une forme dite en moufle (figure 60) ou en raquette (figure 61). Certains chats sont polydactyles aux quatre membres (figure 62). Notons également qu'une colonie de chats, sans pedigree, polydactyles, est entretenue aux Etats Unis, dans la maison de l'écrivain Ernest Hemingway (www.hemingwayhome.com et figure 60).

Figure 60 : Photographie d'un chat présentant une polydactylie dite « en moufle » aux antérieurs (source : www.hemingwayhome.com). Notez la présence des doigts supplémentaires, bien détachés et du côté du pouce (polydactylie pré-axiale). Ce chat vit dans une colonie de chats polydactyles entretenue aux Etats Unis, dans le parc de la maison de l'écrivain Ernest Hemingway, à Key West (Floride, Etats'Unis)



Figure 61 : Photographie des antérieurs d'un chat présentant une polydactylie dite « en raquette » (source : photographie personnelle). Notez la présence des doigts supplémentaires du côté du pouce (polydactylie pré-axiale) mais non détachés des autres doigts comme lors de polydactylie dite « en moufle ». Ce chat est un Maine Coon.



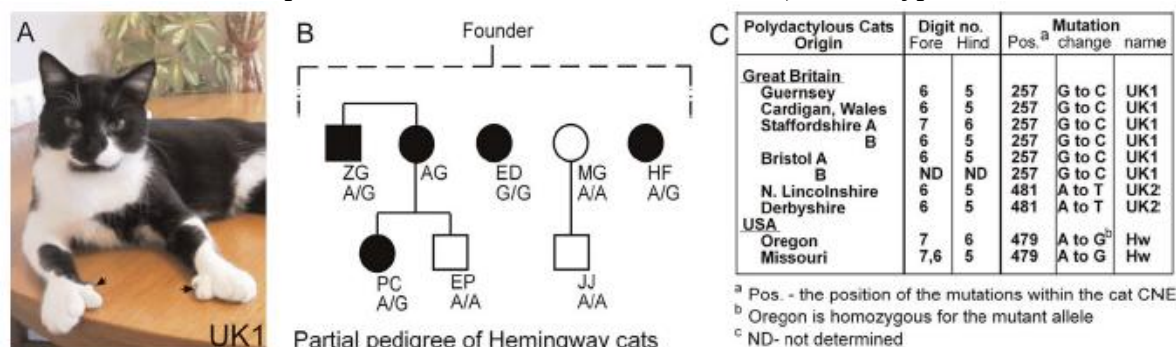
Figure 62 : Photographie des postérieurs d'un chat présentant une polydactylie dite « en raquette » (source : photographie personnelle). Notez la présence des doigts supplémentaires du côté intérieur (polydactylie pré-axiale). Ce chat est le même Maine Coon que celui présenté à la figure 61.



L'étiologie moléculaire de la polydactylie des chats d'Hemingway, et de chats sans pedigree vivant en Grande Bretagne, a été étudiée en 2008 (LETTICE *et al.*, 2008). Certaines formes de polydactylie pré-axiale chez la souris et l'homme étant dues à des mutations dans la séquence ZRS (voir paragraphe 2.2.3 et figure 34), LETTICE *et al.* ont tout d'abord recherché si cette séquence ZRS existait chez le chat. Ils ont identifié la séquence ZRS féline grâce à une comparaison de séquences entre le génome du chat et la séquence ZRS humaine. Puis ils ont séquencé ZRS chez cinq chats non génétiquement reliés, et n'ont noté aucune différence de séquence entre ces cinq chats. Ensuite, ils ont obtenu l'ADN de chats de la colonie d'Hemingway et ont analysé la séquence ZRS chez trois chats non polydactyles et quatre chats polydactyles, tout en étudiant un pedigree partiel de ces chats de Hemingway. Tous les chats polydactyles possédaient la même substitution de nucléotide (un G à la place d'un A en position 479 dans ZRS) qui a été appelée la mutation Hemingway ou Hw. Trois de ces chats polydactyles étaient hétérozygotes pour la mutation Hw et un seul était homozygote *Hw/Hw*. Ce dernier ne présentait pas un phénotype de polydactylie plus développé que les chats hétérozygotes *Hw/+* et n'était polydactyle qu'aux antérieurs. La mutation Hw a également été retrouvée, à l'état hétérozygote, chez deux chats polydactyles, n'appartenant pas à la colonie des chats d'Hemingway, non apparentés et provenant du nord des Etats Unis (LETTICE *et al.*, 2008).

La mutation Hw n'a pas été retrouvée chez huit chats polydactyles provenant de Grande Bretagne. Le séquençage de ZRS, chez ces huit chats, a permis de mettre en évidence deux nouvelles mutations qui ont été appelées UK1 (substitution G/C en position 257 dans ZRS) et UK2 (substitution A/T en position 481 dans ZRS), montrant ainsi que la polydactylie, chez le chat domestique, aurait donc au moins trois origines différentes (LETTICE *et al.*, 2008, figure 63).

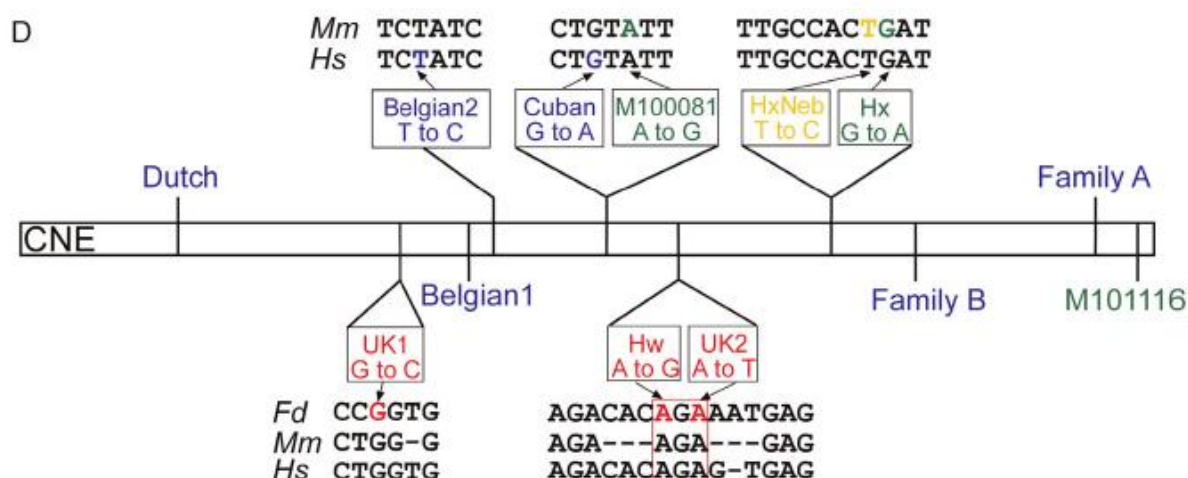
Figure 63 : Origine moléculaire de la polydactylie chez des chats américains et anglais (source : LETTICE *et al.*, 2008) **A** : photographie d'un chat présentant la mutation UK1. Notez la forme en moufle de la polydactylie aux antérieurs (flèches). **B** : Pedigree partiel des chats d'Hemingway, les mâles sont représentés par des carrés, les femelles par des ronds, les individus polydactyles sont en noir. Le génotype de chaque chat, pour la mutation Hw, est indiqué sous les initiales du chat. **C** : tableau de tous les chats polydactyles analysés, avec leur origine géographique, leur phénotype en nombre de doigts (*Digit no* : nombre de doigts, aux antérieurs : *Fore*, aux postérieurs : *Hind*, ND : non déterminé) et leur type de mutation.



Les trois mutations Hw, UK1 et UK2 de ZRS, identifiées chez les chats polydactyles, sont des mutations ponctuelles, comme le sont les nombreuses mutations identifiées chez l'homme et la souris et responsables de polydactylie pré-axiale. Il semble donc que la séquence ZRS, conservée dans de nombreuses espèces de mammifères, soit cruciale pour la formation d'un patron de membre correct (LETTICE *et al.*, 2008, figure 64).

Figure 64 : Représentation schématique de la position des mutations de ZRS responsables de polydactylie pré-axiale chez l'homme, la souris et le chat

(source : LETTICE *et al.*, 2008). Les mutations du chat sont indiquées en rouge (UK1, Hw et UK2), les mutations humaines en bleu (Dutch, Belgian 1, Belgian 2, Cuban, Family B et Family A) et les mutations de la souris en vert (M100081, Hx et M101116). Le domaine très conservé entre espèces et bordant la mutation Hx de la souris (HxNeb) est représenté en jaune. CNE : élément non codant conservé ou séquence ZRS. Dutch : mutation hollandaise. Fd : *Felis catus*, Mm : *Mus musculus*, Hs : *Homo sapiens*.

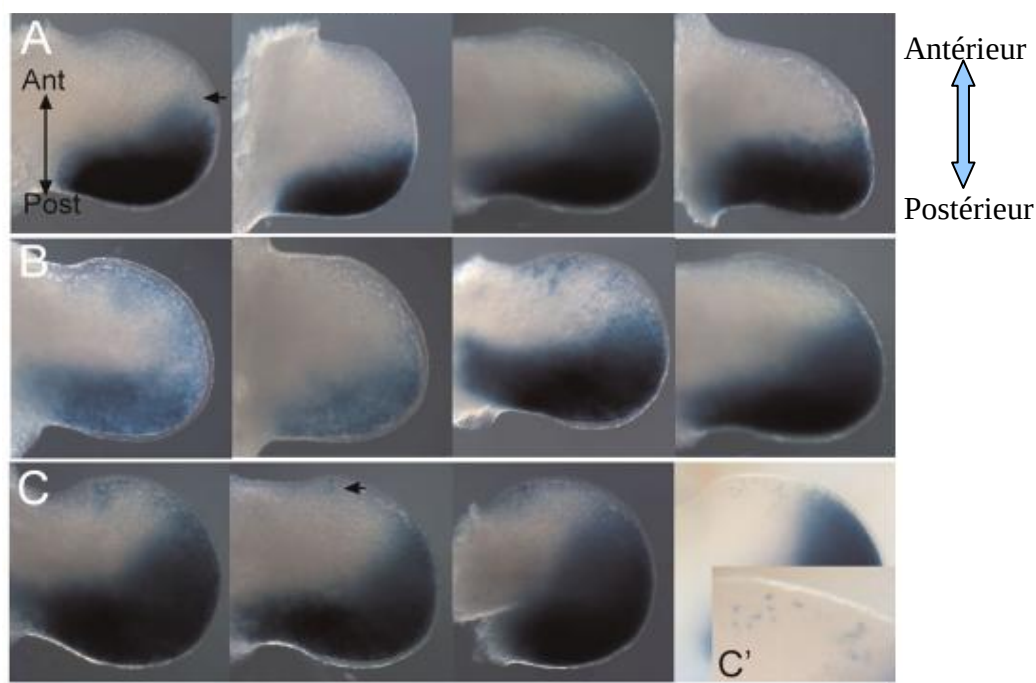


L'analyse phénotypique de la soixantaine de chats de la colonie d'Hemingway a montré que 80% des chats polydactyles étaient polydactyles uniquement aux antérieurs. En revanche, les chats portant les mutations UK1 ou UK2 étaient polydactyles aux antérieurs et aux postérieurs (figure 63). Or les mutations Hw et UK ne sont situées qu'à un nucléotide d'écart (figure 64). LETTICE *et al.* ont donc créé des souris transgéniques portant la séquence ZRS de chat, avec ou sans les mutations Hw et UK2, pour vérifier si le patron de polydactylie restreinte aux antérieurs pouvait être dû spécifiquement à la mutation Hw. Ils ont analysé le

profil d'expression du gène rapporteur *Lac-Z* codant la beta-galactosidase (couleur bleu des cellules exprimant *Lac-Z*) sous contrôle de la séquence ZRS sauvage ou mutée, et ont comparé les profils d'expressions, dans les bourgeons de membres, chez leurs trois lignées transgéniques. La couleur bleue des cellules était ainsi le reflet de l'expression du gène *Shh*, sous le contrôle de ZRS (figure 65).

Figure 65 : Profils d'expression dans des bourgeons de membres d'embryons de souris transgéniques portant les mutations Hw et UK2 félines

(source : LETTICE *et al.*, 2008). Les bourgeons des membres antérieurs et postérieurs de deux embryons de souris, pour chaque lignée transgénique, sont présentés. Les cellules qui apparaissent bleues expriment le gène rapporteur *Lac-Z*, sous contrôle de la séquence ZRS. La couleur bleue reflète donc l'expression du gène *Shh* qui, *in vivo*, est sous le contrôle de la séquence ZRS. Pour tous les membres, la vue est dorsale et l'axe antéro-postérieur est indiqué (Ant – Post). **A** : expression du gène rapporteur *Lac-Z* sous contrôle de la séquence ZRS sauvage de chat. L'expression est postérieure mais s'étend parfois jusqu'à la marge de la zone antérieure (flèche). **B** : Expression de la mutation Hemingway (Hw). L'expression de *Lac-Z* est ectopique (en région antérieure du bourgeon) uniquement dans les membres antérieurs. L'expression est cependant moins forte en région antérieure qu'en région postérieure et est constituée de nuages de cellules. **C** : Expression de la mutation UK2. L'expression de *Lac-Z* est ectopique (en région antérieure du bourgeon) dans les membres antérieurs et les membres postérieurs (flèche). L'expression est cependant moins forte en région antérieure qu'en région postérieure et est constituée de nuages très diffus de cellules. L'insert **C'** montre des cellules bleues, à plus fort grossissement, dans la zone antérieure du bourgeon, soit une expression ectopique.



LETTICE *et al.* ont ainsi observé une expression ectopique du gène rapporteur sous contrôle de la séquence ZRS, lorsque cette séquence portait soit la mutation Hw, soit la mutation UK2. Cette expression ectopique était restreinte aux membres antérieurs pour la mutation Hw, ce qui était en accord avec un patron de polydactylie préférentiellement observé sur les pattes antérieures chez les chats d'Hemingway. Ainsi, deux mutations très proches dans ZRS, pouvaient engendrer des formes de polydactylie différentes (LETTICE *et al.*, 2008).

Ainsi que cela l'a été décrit dans d'autres espèces telles que la souris ou le chien (voir paragraphes 2.1 et 2.6), la polydactylie du chat domestique peut également être associée à des anomalies squelettiques. En effet, il existe une seconde forme de polydactylie féline appelée

hémimélie ou agénésie radiale (hypoplasie ou aplasie du radius) ou chats tordus (*twisty cats* en anglais). L'hémimélie radiale a été décrite chez le chat mais reste rare. Il n'a pas pu être montré avec certitude que cette forme de polydactylie était héréditaire, mais quelques données de la littérature scientifique et vétérinaire le suggèrent, en particulier chez le chat de gouttière et le Siamois (LEWIS et VAN SICKLE, 1970 ; JOHNSON, 1978 ; SWALLEY et SWALLEY, 1978 ; WINTERBOTHAM *et al.*, 1985 ; TOWLE et BREUR, 2004 ; LOCKWOOD *et al.*, 2009). L'hémimélie radiale peut se présenter de façon unilatérale et plus rarement bilatérale. Les premiers symptômes apparaissent dès que l'animal commence à se déplacer. Les chats atteints présentent un ou deux membres antérieurs très déformés avec une flexion anormale du coude et du carpe, l'ulna étant seul incapable de soutenir le poids de l'animal (figure 66), ainsi qu'une polydactylie (figures 66 et 67) associée (TOWLE et BREUR, 2004 ; LOCKWOOD *et al.*, 2009).

Figure 66 : Photographie de deux chats atteints d'hémimélie radiale

(source : LOCKWOOD *et al.*, 2009). Notez les membres antérieurs très déformés et la polydactylie aux postérieurs.



Figure 67 : Photographie d'un postérieur de chat atteint d'hémimélie radiale

(source : LOCKWOOD *et al.*, 2009). Notez les doigts au nombre de 6 au lieu de 4. Cette polydactylie était bilatérale et intéressait uniquement les postérieurs.



La palpation du/des membre(s) atteint(s) est souvent douloureuse, les os du carpe et l'ulna sont déformés et des contractures musculaires et une amyotrophie sont fréquemment notées. Les animaux atteints peuvent être traités chirurgicalement pour limiter les

déformations des os du carpe et de l'ulna ainsi que les contractures musculaires secondaires. Dans certains cas, l'amputation du membre atteint peut être nécessaire (TOWLE et BREUR, 2004). A la radiographie, on observe soit une réduction de taille très importante, soit une absence du radius. Dans le cas présenté par LOCKWOOD *et al.*, une toute petite portion du radius était présente. Les deux chats étudiés, frère et sœur de portée, présentaient une déformation de l'ulna, une supination de la partie distale des deux membres antérieurs avec une subluxation de l'articulation du coude. L'examen radiographique du carpe a mis en évidence l'absence de la première rangée des os du carpe, mais la présence de l'os scaphoïde (LOCKWOOD *et al.*, 2009), figure 68). De plus, ces deux chats présentaient une cardiomégalie, dont l'origine n'a pu être déterminée.

Figure 68 : Radiographies de l'antérieur gauche d'un chat atteint d'hémimélie radiale (source : LOCKWOOD *et al.*, 2009). La vue de gauche est cranio-caudale, la vue de droite est latérale. Notez l'absence de nombreux os du carpe sur la vue de gauche et le petit reste de radius sur la vue de droite.

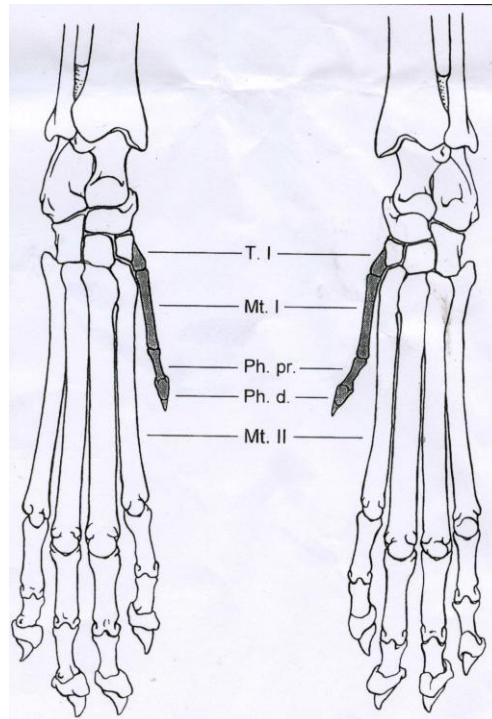


Si la polydactylie simple est un caractère non invalidant, qui peut être accepté ou désiré dans certaines races félines, la polydactylie associée à l'hémimélie radiale est un caractère fortement invalidant. Les chats atteints d'hémimélie ou agénésie radiale ne doivent donc pas être utilisés pour la reproduction (TOWLE et BREUR, 2004). Dans le cas étudié par LOCKWOOD *et al.*, l'origine de l'hémimélie radiale observée sur un frère et une sœur de portée, issus de parents indemnes, n'a pas pu être déterminée (LOCKWOOD *et al.*, 2009). Il semble cependant qu'une mutation responsable d'hémimélie radiale féline ségrège dans des lignées de chats sans pedigree, en même temps qu'une mutation responsable de polydactylie simple, aux Etats Unis (www.karmafarms.com/twisty.htm). Il convient donc de recommander la prudence aux éleveurs félines, lors de l'introduction d'un reproducteur polydactyle aux origines inconnues, dans leurs lignées.

Enfin, nous noterons que la polydactylie féline peut survenir sur les membres postérieurs exclusivement, sans hémimélie radiale. WENTHE et LAZARZ, en 1995, ont succinctement décrit un cas de polydactylie pré-axiale restreinte aux postérieurs. Le chat présentait, sur les deux postérieurs, un pouce triphalangé (figure 69). Malgré un aspect normal, le doigt surnuméraire ne possédait pas de coussinet, mais présentait une griffe (WENTHE et LAZARZ, 1995).

Figure 69 : Représentation schématique de la radiographie d'un chat polydactyle aux postérieurs

(source : WENTHE et LAZARZ, 1995). Notez la présence d'un doigt supplémentaire composé de trois phalanges, sur chaque postérieur. T.I : tarse I, Mt.I : métatarse I, Ph.pr. : phalange proximale, Ph.d : phalange distale. Mt.II : métatarse II.



L'origine de cette polydactylie n'a pas pu être déterminée (WENTHE et LAZARZ, 1995).

2.8. Les camélidés

BANI-ISMAIL *et al.* ont rapporté, en 1999, la correction chirurgicale d'une forme de polydactylie sur un antérieur, chez un dromadaire (*Camelus dromedarius*, BANI-ISMAIL *et al.*, 1999).

L'animal était normalement constitué, à l'exception d'un doigt surnuméraire prenant attache sur la face médiale du carpe et mesurant près de 17 cm de long. Ce doigt supplémentaire était muni d'un sabot corné à son extrémité distale et était complètement distinct du métacarpe. Il pouvait être manipulé sans difficulté, par pression ou par flexion/extension, le tout sans douleur pour l'animal.

Des radiographies ont été réalisées et ont montré que le doigt surnuméraire était articulé médialement par un os du carpe supplémentaire le reliant à l'articulation du carpe. Cet os représentait probablement le premier os du carpe, articulé latéralement avec le second os du carpe, et en région proximale avec l'os sésamoïde. Il était fusionné en partie distale avec le premier os le plus important du doigt surnuméraire (la 1^{ère} phalange), ce dernier étant ainsi formé de trois os distincts. Les diaphyses des deux phalanges principales du doigt supplémentaire étaient déformées, tandis que la troisième phalange était rudimentaire et recouverte d'une boîte cornée proche de la configuration d'un sabot (figure 70).

Il n'a pas été possible de déterminer l'origine de ce cas de polydactylie observé chez un dromadaire. Aucun ascendant de l'animal ne présentait de polydactylie et aucun agent tératogène n'a pu être mis en évidence (BANI-ISMAIL *et al.*, 1999)

Figure 70 : Radiographie du membre antérieur d'un dromadaire polydactyle

(source : BANI-ISMAIL *et al.*, 1999). Notez le doigt supplémentaire formé de trois os dont le premier en région proximale résulte de la fusion de la première phalange et d'un os du carpe.



Un autre cas de polydactylie, chez un camélidé, a été décrit par ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, en 2007. Un jeune lama mâle de 10 mois, présentait une polydactylie pré-axiale antérieure bilatérale mais asymétrique : le membre gauche possédait un doigt surnuméraire avec un embout corné qui touchait le sol, alors que le doigt supplémentaire sur le membre droit était coudé à 90° selon un angle caudal - latéral. Des deux côtés l'os métacarpien correspondant au doigt surnuméraire était présent (figure 71) et au moins un os sésamoïde supplémentaire était visible de chaque côté.

Figure 71: Radiographies des antérieurs d'un lama polydactyle

(source : ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, 2007b). De gauche à droite : vue de l'antérieur droit de face et vues de l'antérieur gauche, de face et de côté. Notez le doigt supplémentaire sur chaque antérieur, avec un métatarse et trois phalanges, et la déformation de l'articulation du doigt surnuméraire sur l'antérieur gauche.



L'origine de cette polydactylie n'a pas pu être déterminée (ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, 2007b).

Enfin, un cas de polydactylie a été décrit récemment chez une autre espèce de camélidé, un guanaco (*Lama guanicoe*). La polydactylie n'est en effet pas rare chez les camélidés, comme nous venons de le voir et elle a été rapportée chez le dromadaire (*Camelus dromedarius*), le lama (*Lama glama*) l'alpaca (*Vicugna pacos*) et la vigogne (*Vicugna vicugna*) (ZAPATA *et al.*, 2008). L'animal était non domestiqué et possédait des doigts supplémentaires aux postérieurs uniquement. Ces doigts étaient plus courts que les doigts normaux et chacun était muni d'un sabot. L'animal ne présentait aucune difficulté locomotrice. Radiographiquement, le doigt supplémentaire correspondait au métatarse II, mais il était plus petit que les métatarses III et IV. Notons que chez les camélidés, les métatarses III et IV sont fusionnés, sauf distalement où ils divergent pour former des articulations indépendantes pour les doigts III et IV.

Ce métatarse II se prolongeait distalement par les os du doigt : le sésamoïde et les trois phalanges. De plus, les trois phalanges des doigts supplémentaires étaient plus petites en taille que celles des doigts III et IV. Le métatarse II n'était pas articulé avec un autre os en région proximale. Enfin, le doigt supplémentaire sur le membre gauche présentait une luxation de l'articulation métatarso-phalangienne avec un déplacement distal de la première phalange (figure 72, ZAPATA *et al.*, 2008).

Figure 72 : Radiographie des postérieurs d'un guanaco présentant une polydactylie postérieure pré-axiale

(source : ZAPATA *et al.*, 2008). Notez les doigts surnuméraires en position pré-axiale et formés d'un métatarse II et de trois phalanges sur les pieds gauche (a) et droit (b). Le doigt surnuméraire du pied gauche (a) présentait de plus une luxation de l'articulation entre métatarse II et première phalange.



Cette fois encore l'origine de la polydactylie, tératogène ou héréditaire, chez cet animal, n'a pas pu être déterminée (ZAPATA *et al.*, 2008). Ainsi, il apparaît que la polydactylie, chez les camélidés, puisse intéresser aussi bien les antérieurs que les postérieurs, être bilatérale ou unilatérale, symétrique ou non (ALTENBRUNNER-MARTINEK *et al.*, 2007b ; ZAPATA *et al.*, 2008 ; BANI-ISMAIL *et al.*, 1999).

2.9. Le porc

De la polydactylie simple et associée à d'autres anomalies a été décrite chez le porc (MALYNICZ, 1982 ; WHITTINGTON *et al.*, 1986 ; HUSTON, 1993). Les porcs polydactyles étudiés par MALYNICZ provenaient de Papouasie Nouvelle Guinée. Dans cette région, la polydactylie chez le porc était relativement fréquente car 5% des animaux étaient atteints. Dans la plupart des cas les animaux présentaient un doigt supplémentaire, voire deux, aux antérieurs et postérieurs. Le doigt supplémentaire était situé du côté du doigt 2, soit une polydactylie pré-axiale. Ce doigt présentait trois phalanges et était articulé au métatarse ou métacarpe (MALYNICZ, 1982, figure 73).

Figure 73 : Dissection d'un pied avant de porc polydactyle

(source : MALYNICZ, 1982). Notez les doigts au nombre de 5 au lieu de 4. Le doigt supplémentaire est situé du côté du doigt 2, il s'agit donc d'un cas de polydactylie pré-axiale.



Un programme d'accouplement a été mis en place afin de déterminer le mode de transmission de cette polydactylie porcine. L'accouplement d'un animal polydactyle avec un non polydactyle a produit des animaux polydactyles et non polydactyles. L'accouplement de deux individus polydactyle a produit des animaux indemnes, des polydactyles et des porcs atteints de malformations sévères, en particulier au niveau du crâne, et mort nés, appelés monstres. Les résultats de ces croisements ont été compilés et analysés (tableau 5, MALYNICZ, 1982).

Tableau 5 : Résultat des accouplements de porcs polydactyles

(source : MALYNICZ, 1982). Ces résultats sont compatibles avec un mode de transmission dominant, l'homozygotie pour la mutation causale étant létale (« monstres » morts nés ou mourant précocement *in utero*). χ^2 : résultat du test du chi2. N : nombre, Obs : observé, Exp : attendu. N.S. : non significatif. Polydactyl : polydactyle. Monster : monstre. Offspring : produits. Mating : accouplement.

Mating	Number of matings	Offspring						χ^2
		Normal		Polydactyl		Monster		
		Obs.	Exp.	Obs.	Exp.	Obs.	Exp.	
Polydactyl $\times$ polydactyl	6	12	10.75	26	21.5	5	10.75	4.16 N.S. (1)
Polydactyl $\times$ normal . .	5	16	15	14	15	0	0	0.13 N.S.
Normal $\times$ normal	4	25	25	0	0	0	0	0.13 N.S.

(1) N.S. : non significant at the 5 p. 100 level.

Ainsi, il a pu être déterminé que le mode de transmission de cette polydactylie porcine était autosomique dominant et létale à l'état homozygote (MALYNICZ 1982). Ce mode de transmission ressemble à celui de certaines polydactylies de la souris (voir paragraphe 2.1).

2.10. La chèvre et le mouton

Très peu de littérature scientifique ou vétérinaire existe sur la polydactylie de la chèvre (*Capra aegagrus*) et du mouton (*Ovis aries*), ce caractère devant être rare dans ces deux espèces d'ongulés domestiques, caractérisés par des pieds à deux doigts.

Chez la chèvre Shami, de la polydactylie simple a cependant été décrite (AL-ANI *et al.*, 1997). Un mâle Shami, né à la station expérimentale de l'Université des sciences et technologies de Jordanie, de deux parents indemnes, a présenté de la polydactylie restreinte aux deux membres postérieurs. Ce bouc possédait deux doigts supplémentaires à chaque postérieur. Il ne souffrait d'aucun trouble locomoteur. Aucune étude clinique poussée n'a été effectuée sur cet animal, qui a cependant été accouplé à quatre femelles. Trois d'entre elles ont donné naissance à un chevreau normalement constitué et la quatrième a donné naissance à une chevrette polydactyle aux postérieurs, comme son père. Cette petite femelle souffrait de difficultés locomotrices. Ainsi, il a été mis en évidence que la polydactylie, dans cette colonie de chèvres Shami, était héréditaire (AL-ANI *et al.*, 1997). Nous n'avons trouvé aucun article rapportant de la polydactylie chez le mouton.

2.11. Les cervidés sauvages

De nombreux cas de polydactylie ont été rapportés chez différentes espèces de cervidés sauvages (DANIEL, 1967 ; MILLER et CAWLEY, 1970 ; MILLER et BROUGHTON, 1971 ; DAVIDSON, 1971 ; CHAPMAN, 2006).

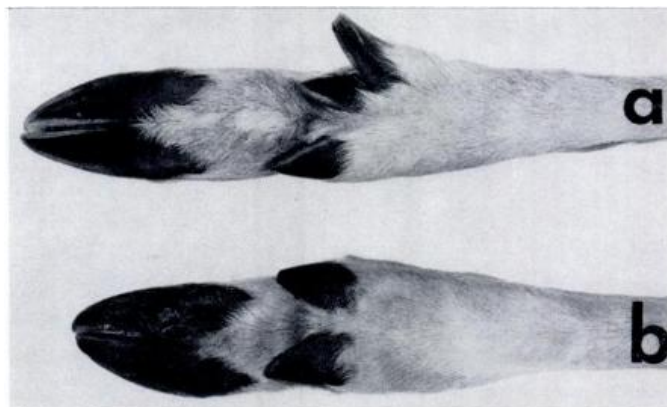
Chez le cerf élaphe (*Cervus elaphus*), de très nombreux cas ont été observés en Nouvelle Zélande, suggérant un effet fondateur. Les animaux polydactyles descendraient tous d'un mâle et de deux femelles provenant des chasses royales du parc de Windsor (Grande Bretagne), libérés dans le pays en 1863 (DANIEL, 1967 ; MILLER et CRAWLEY, 1970).

Le premier cas de polydactylie, chez un cervidé nord américain, a été rapporté en 1970. Un jeune cerf de Virginie femelle (*Odocoileus virginianus*), polydactyle, a été tué au cours d'une chasse en 1967, en Ontario (Canada). L'animal présentait un doigt

supplémentaire sur l'antérieur droit, soit cinq doigts au lieu de quatre (figure 74). Le doigt supplémentaire possédait trois phalanges et un métacarpe était également présent (figure 75). Il était situé du côté du doigt I ancestral, il s'agissait donc d'un cas de polydactylie pré-axiale (MILLER et CAWLEY, 1970).

Figure 74 : Photographie de deux antérieurs de jeunes cerf de Virginie

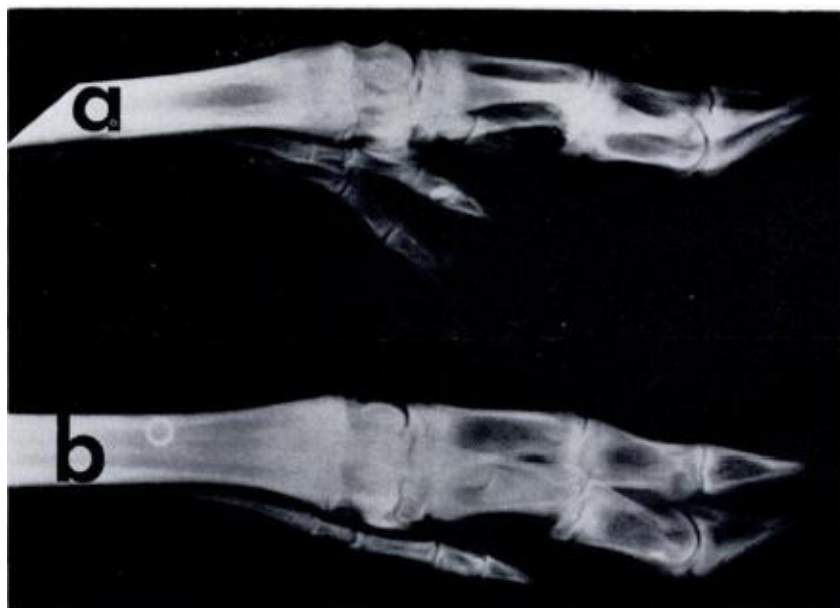
(source : MILLER et CAWLEY, 1970). **a** : pied avant droit d'une jeune femelle polydactyle, notez le doigt supplémentaire en haut de la photo. **b** : pied avant droit d'une jeune femelle non polydactyle, présentant quatre doigts.



Le pied avant droit de la jeune femelle polydactyle a été radiographié (figure 75).

Figure 75 : Radiographie des antérieurs droits de deux jeunes cerfs de Virginie

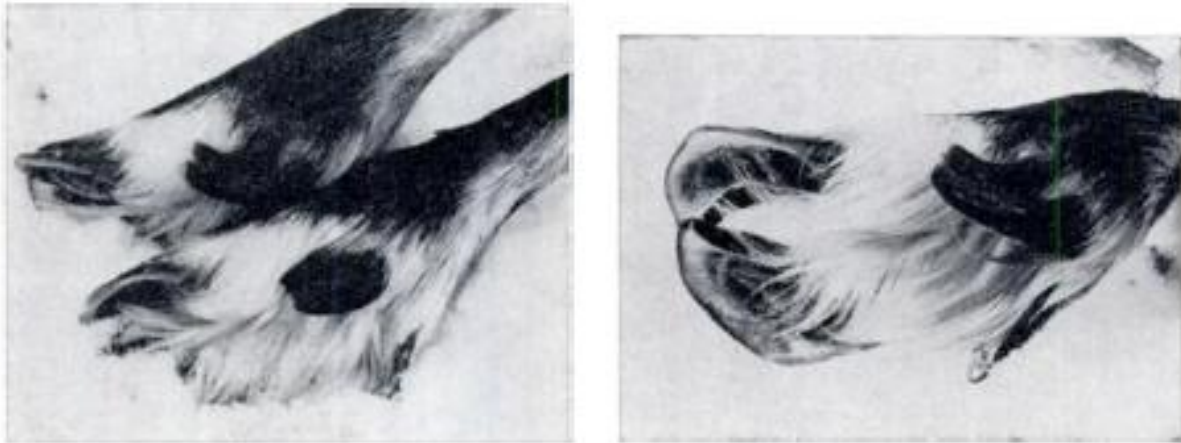
(source : MILLER et CAWLEY, 1970). **a** : vue du pied de la jeune femelle polydactyle. Le doigt supplémentaire présentait un métacarpe et trois phalanges. **b** : vue du pied d'une jeune femelle non polydactyle.



L'année suivante, le premier cas de polydactylie, chez un caribou, a été rapporté (MILLER et BROUGHTON, 1971). L'animal, un caribou de la toundra (*Rangifer tarandus groenlandicus*), présentait la même forme de polydactylie que le cerf de Virginie décrit précédemment, soit la présence d'un doigt supplémentaire, tri-phalangé et muni d'un métacarpe, en position pré-axiale, sur l'antérieur droit (figure 76)

Figure 76 : Photographies des antérieurs d'un caribou polydactyle

(source MILLER et BROUGHTON, 1971). Notez la position pré-axiale du doigt supplémentaire sur l'antérieur droit présenté en haut sur la première photographie et photographié seul à droite. Notez également la courbure anormale du sabot du doigt supplémentaire.



La même année, DAVIDSON rapporta un cas de polydactylie chez un cerf Sika (*Cervus nippon*) originaire de Nouvelle Zélande (DAVIDSON, 1971). L'animal présentait, comme dans les deux cas précédents, une polydactylie restreinte à l'antérieur droit. Le doigt supplémentaire était composé de trois phalanges et d'un os métacarpien de taille réduite. Il était muni d'un onglon et situé en position pré-axiale. Le doigt II présentait également un onglon anormal et dédoublé (figure 77, DAVIDSON, 1971).

Figure 77 : Photographie de l'antérieur droit d'un cerf Sika polydactyle (source : DAVIDSON, 1971). Notez le doigt supplémentaire en position pré-axiale et l'onglon dédoublé du doigt II.



De plus, des cas de polydactylie intéressant les antérieurs ou les postérieurs, décrits depuis longtemps en Allemagne chez le chevreuil (*Capreolus capreolus*), ont également été mis en évidence en Grande Bretagne récemment (CHAPMAN, 2006). Le cas décrit par CHAPMAN provenait d'Ecosse. Il s'agissait d'un jeune chevreuil mâle présentant une polydactylie restreinte à un postérieur. Le postérieur droit de l'animal présentait trois doigts au lieu de deux (figure 78).

Figure 78 : Photographie du postérieur droit d'un chevreuil polydactyle
(source : CHAPMAN, 2006). Notez la présence de trois doigts au lieu de deux.



Les cas les plus fréquemment rencontrés de polydactylie aux postérieurs, chez le chevreuil, concernaient la duplication des doigts 3 et 4, soit des pieds à quatre doigts au lieu de deux. Le chevreuil étudié par CHAPMAN ne possédait qu'un doigt supplémentaire, situé entre les doigts III et IV normaux. L'auteur conclut à une probable erreur lors du développement embryonnaire de l'animal (CHAPMAN, 2006).

Enfin, nous noterons que la polydactylie a été décrite dans différents pays, dans d'autres espèces de cervidés sauvages telles que le sambar (*Cervus unicolor*), le cerf rusa ou cerf de Java (*Cervus timorensis*) et le daim européen (*Dama dama*) (CHAPMAN, 2006).

2.12. Autres espèces

Un cas de polydactylie syndromique, due à une trisomie 17, a été rapporté chez le babouin hamadryas (*Papio hamadryas*) récemment (MOORE *et al.*, 2007).

Enfin, ainsi que nous l'avons noté dans le paragraphe consacré aux bovins, un cas de polydactylie, associé à une hypoplasie de la queue, a été décrit chez un fœtus de buffle (KARADAC et GUL, 1993).

CONCLUSION

La polydactylie, ou présence d'un ou plusieurs doigts supplémentaires par rapport au nombre de doigts classiquement observé dans l'espèce ou la race concernée, est donc un caractère phénotypique que l'on rencontre dans de nombreuses espèces de mammifères domestiques ou sauvages, ainsi que chez l'homme. Elle peut être isolée, ou syndromique c'est-à-dire associée à d'autres anomalies. Dans le cas de la polydactylie isolée, il peut s'agir d'un caractère désirable (comme dans certaines races de chiens) ou bien d'un caractère morbide considéré comme une anomalie. Dans ce dernier cas, une correction chirurgicale est fréquemment envisagée et réalisée.

Plusieurs mutations, dans de nombreux gènes, ont été identifiées comme à l'origine de polydactylie syndromique et isolées. Chez les animaux domestiques, peu de mutations et de gènes ont été identifiés. En effet, l'essentiel des recherches menées sur la polydactylie l'a été chez l'homme et la souris, une espèce modèle.

Cependant, trois mutations canines dans deux régions, le gène *ALX4* et la séquence pZRS, ont été identifiées chez respectivement, le Montagne des Pyrénées, et des races asiatiques et occidentales. Chez le chat, trois mutations dans la séquence ZRS ont été identifiées chez les chats d'Hemingway et des chats anglais sans pedigree. Les séquences ZRS et pZRS régulent l'expression du gène *SHH* qui comme *ALX4* joue un rôle dans le développement du bourgeon de membre.

Les progrès de la génétique animale permettront certainement, dans les années à venir, d'identifier de nouvelles mutations responsables de polydactylie, en particulier chez les espèces domestiques ou sauvages que le vétérinaire praticien est à même de rencontrer dans son exercice quotidien.

Enfin, nous remarquerons que la polydactylie est également présente chez des espèces animales non mammifères telles que les reptiles ou les oiseaux.

BIBLIOGRAPHIE

AL-ANI FK, HAILAT NQ, FATHALLA MA. Polydactyly in Shami breed goats in Jordan. *Small Ruminant Research* 1997;**26**(1/2): 177-179.

ALTENBRUNNER-MARTINEK B, GRUBER F, BAUMGARTNER W,; Fallbeschreibung : Polysyndaktylie bei einem österreichischen Fleckvieh-Stierkalb. *Wien Tierärztl. Mschr.* 2007a , 94: 287-291

ALTENBRUNNER-MARTINEK B, KLEIN D, KOFLER J, BAUMGARTNER W.. Kongenitale Extremitätenmissbildungen bei einem Lama (Lama glama): Polydactylie kombiniert mit Arthrogryposis. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 2007b, 120: 508-512.

BABBS C, FURNISS D, MORRISS-KAY GM, WILKIE AOM. Polydactyly in the mouse mutant Doublefoot involves altered Gli3 processing and is caused by a large deletion in cis to indian hedgehog. *Mech. Dev.* 2008;**125**:517-52.

BAHR C, WITTENBERG K, DISTL O. Fallbericht: Polydactylie bei einem Deutschen Holsteinkalb. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 2003, **110**, 333-335.

BANI-ISMAIL Z., HAWKINS JF, SIEMS JJ, Surgical correction of polydactyly in a camel (*Camelus Dromedarius*). *J. Zoo Wild Med.* 1999 Jun;**30**(2):301-4

BERNARDI P, GRAZIADIO C, ROSA RF, PFEIL JN, ZEN PR, PASKULIN GA. Fibular dimelia and mirror polydactyly of the foot in a girl presenting additional features of the VACTERL association. *Sao Paulo Med J.* 2010;**128**(2):99-101.

BÍLÁ V, KREN V. Dominant polydactyly-luxate syndrome (DPLS) -- a new mutant of the Norway rat. *Folia Biol (Praha).* 1978;**24**(6):369-70.

BLANC I, BACH A, ROBERT B. Unusual pattern of Sonic hedgehog expression in the polydactylous mouse mutant Hemimelic extra-toes. *Int J Dev Biol.* 2002;**46**(7):969-74.

BOWLING AT, MILLON LV. Two autosomal trisomies in the horse: 64,XX,-26,+t(26q26q) and 65,XX,+30. *Genome.* 1990;**33**(5):679-82.

BUAAS FW, KIRSH AL, SHARMA M, MCLEAN DJ, MORRIS JL, GRISWOLD MD, DE ROOIJ DG, BRAUN RE. Plzf is required in adult male germ cells for stem cell self-renewal. *Nat Genet.* 2004;**36**(6):647-52.

CARSTANJEN B, ABITBOL M, DESBOIS C. Bilateral Polydactyly in a foal. *J. Vet. Sci.* 2007, **8**(2), 201-203

CHAN DC, LAUFER E, TABIN C, LEDER P. Polydactylous limbs in Strong's Luxoid mice result from ectopic polarizing activity. *Development.* 1995;**121**(7):1971-8.

CHAPMAN N.G. Polydactyly in roe deer (*Capreolus capreolus*). *J Wildl Dis* 2006;**52**:142–144.

CHAPMAN VA, ZEINER FN. The anatomy of polydactylism in cats with observations on genetic control. *Anat Rec.* 1961;**141**:205-17.

- CLARK RM, MARKER PC, KINGSLEY DM. A novel candidate gene for mouse and human preaxial polydactyly with altered expression in limbs of Hemimelic extra-toes mutant mice. *Genomics*. 2000 Jul 1;**67(1)**:19-27.
- DANFORTH CH. Morphology of the feet in polydactyl cats. *American Journal of Anatomy* 1947a;**80(2)**:143–171.
- DANFORTH CH. Heredity of polydactyly in the cats. *Journal of Heredity* 1947b;**38(4)**:107–112.
- DANIEL MJ. Polydactyly in red deer, *Cervus elaphus* Linné, 1758, in New Zealand. *Säugetierkundl Mitt* 1967;**15**:149–155.
- DAVIDSON MM. A case of polydactylism in sika deer in New Zealand. *J Wildl Dis* 1971;**7**:109–110.
- DESHMUKH AD, SMITHA PILLAI, DHOOT VM, AMBADKAR RK, UPADHYE SV, KAWITKAR SB. Multiple congenital anomalies of pygmelia, polydactyly & hermaphroditism in three Sahiwal cows. *Journal of Bombay Veterinary College* 2006;**14**:139-140.
- DICKIE MM, Hemimelic extra toes, Hx, *Mouse News Lett* 1968;**38**:24.
- DORE MA. Teratogenic polydactyly in a halfbred foal. *Vet Rec*. 1989;**125(14)**:375-6.
- EWART JC. The Development of the Skeleton of the Limbs of the Horse, with Observations on Polydactyly: Part II. *J Anat Physiol*. 1894b;**28(Pt 3)**:342-69.
- EWART JC. The Development of the Skeleton of the Limbs of the Horse, with Observations on Polydactyly. *J Anat Physiol*. 1894a;**28(Pt 2)**:236-56.
- FCI : Fédération Cynologique Internationale : www.fci.be
- FONDON JW 3RD, GARNER HR. Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101(52)**:18058-63.
- FORSTHOEFEL PF. Genetics and manifold effects of Strong's luxoid gene in the mouse, including its interactions with Green's luxoid and Carter's luxate genes. *J. Morphol*. 1962;**110**:391-420.
- FORSTHOEFEL PF. The embryological development of the effects of Strong's luxoid gene in the mouse. *J. Morphol*. 1963;**113**:427-452.
- FOSTER M. Wright's studies of effects of maternal age on spotting and polydactyly in the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci*. 1954;**57(5)**:491-3.
- FREEMAN, L. E., SPONENBERG, D. P., SCHABDACH, D. G. Morphologic characterization of a heritable syndrome of cleft lip/palate, polydactyly and tibial/fibular dysgenesis in Australian Shepherd dogs. *Anatomia Histologia Embryologia* 1988;**17(1)**:81.
- FREESE JL, PINO D, PLEASURE SJ. Wnt signaling in development and disease. *Neurobiol Dis*. 2010;**38(2)**:148-53.
- GENECARDS : www.genecards.org

GENESTINE M, ROBERT B, LALLEMAND Y. High-resolution mapping of the Gli3 deletion in the mouse extra-toesH mutant. *Genesis*. 2007;**45(3)**:107-12.

GILBERT SF. Developmental Biology. 7th Ed. Sinauer Associates Inc. Sunderland. Massachusetts. 2003, p838.

GIOFRE F, CARACCIOLO V, ZANOTTI M, POLLI M, DE GIOVANNI AM. Polydactyly in a Murghese Horse: A Case Report. *J. Equine Vet. Sci*. 2004, 24:248-50.

GIRAO-FARIA MH, BAREM RABENHORST SH, DA COSTA PEREIRA A., KRIEGER JE. A novel TBX5 missense mutation (V263M) in a family with atrial septal defects and postaxial hexodactyly. *International Journal of Cardiology*. 130 (2008) 30-35.

GRAY H. Anatomy of the Human body. 29th Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. Pennsylvanie. 1973, p1355.

GREENE HJ, LEIPOLD HW, HUSTON K. Bovine congenital skeletal defects. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin* 1974;**21A**: 789-796.

[Ha HI, Seo JB, Lee SH, Kang JW, Goo HW, Lim TH, Shin MJ. Imaging of Marfan syndrome: multisystemic manifestations. Radiographics. 2007;27\(4\):989-1004.](#)

HAYASAKA I, NAKATSUKA T, FUJII T, NARUSE I, ODA S. Polydactyly Nagoya, Pdn: A new mutant gene in the mouse. *Jikken Dobutsu*. 1980;**29(4)**:391-5.

HEILMANN K., SOHST A. Polymelia and polydactyly in a calf. *Monatshefte fur Veterinarmedizin* 1990;**45(17)**: 606-608.

[Heus HC, Luijsterburg AJ, van Baren MJ, Breedveld GJ, Joosse MN, Nieuwenhuizen IM, Vermeij-Keers C, Oostra BA, HEUTINK P. Hemimelic extra toes and Hammer toe are distinct mutations that show a genetic interaction. Mamm Genome. 2001;12\(1\):77-9.](#)

HOPPLER S AND KAVANAGH CL. Wnt signalling: variety at the core. *J Cell Sci*. 2007;**120**:385-93.

HUI CC, JOYNER AL. A mouse model of greig cephalopolysyndactyly syndrome: the extra-toesJ mutation contains an intragenic deletion of the Gli3 gene. *Nat Genet*. 1993;**3(3)**:241-6.

HUSTON K. Heritability and diagnosis of congenital abnormalities in food animals. *Vet. Clin. North Am. Food Anim*. 1993;**9**:1-9.

INUSHA P, PRASAD KK. Radial aplasia with oligodactyly. *Indian J Hum Genet*. 2008 Jan;**14(1)**:29-30.

JOHNSON TC. What is your diagnosis? Congenital bilatéral radius hemimelia in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1978;**173**:1019–1020.

JOHNSON, DR. *Extra-toes*: a new mutant gene causing multiple abnormalities in the mouse. *J. embryol. exp. Morpho*. 1967;**3**:543-581.

JOHNSON JL., LEIPOLD HW, GUFFY MM, DENNIS SM, SCHALLES RR, MUELLER MS. Characterization of bovine polydactyly. *Bovine Practice* 1982;**3(4)**: 7-14.

JOHNSON JL, LEIPOLD HW, SCHALLES RR, GUFFY MM, PEEPLES JG, CASTLEBERRY RS, SCHNEIDER HJ. Hereditary polydactyly in Simmental cattle. *Journal of Heredity* 1981;**72(3)**: 205-208.

- KANEDA M, TERAMOTO S, SHIRASU Y. Anatomical features associated with preaxial duplication (pd): a recessive mutation in the rat. *Teratology*. 1989;**40**(1):77-84.
- KARADAG H, GUL Y. Bilateral polydactylia and hypoplasia of the tail in a buffalo fetus. *Saglk Bilimleri Dergisi* 1993;**7**(2): 10-14.
- KIM CS, LEE JH, SONG CW, CHUNG KT, KIM JH. Notomelia with polydactyly in Korean native cow. *Korean Journal of Veterinary Research* 1995;**35**(4): 651-657.
- LAUVERGNE JJ. Anomalies congenitales héréditaires ou non en race bovine Normande. *Annales de Genetique et de Selection Animale* 1978;**10**(1): 131-134.
- LAUVERGNE JJ. Nouveau cas de polydactylie héréditaire chez les bovins. *Ann. Zootech.* 1962 **11**(2):151-153
- LEIPOLD HW, DENNIS SM, HUSTON K. Polydactyly in cattle. *Cornell Vet.* 1972;**62**(2):337-45.
- LEROUX J, CAMILLERI J-P, BOURELLE S, COTTALORDA J. Les anomalies de la main chez l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2005 March;**18**(2):49-54
- LETTICE LA, HEANEY SJ, PURDIE LA, LI L, DE BEER P, OOSTRA BA, GOODE D, ELGAR G, HILL RE, DE GRAAFF E. A long-range Shh enhancer regulates expression in the developing limb and fin and is associated with preaxial polydactyly. *Hum Mol Genet.* 2003;**12**(14):1725-35.
- LETTICE LA, HILL AE, DEVENNEY PS, HILL RE. Point mutations in a distant sonic hedgehog cis-regulator generate a variable regulatory output responsible for preaxial polydactyly. *Hum. Mol. Genet.* 2008 **17**(7):978-985
- LEWIS RE, VAN SICKLE DC. Congenital hemimelia (agenesis) of the radius in a dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 1970;**156**:1892–1897.
- LISKA F, SNAJDR P, SEDOVÁ L, SEDA O, CHYLÍKOVÁ B, SLÁMOVÁ P, KREJČÍ E, SEDMERA D, GRIM M, KRENOVÁ D, KREN V. Deletion of a conserved noncoding sequence in Plzf intron leads to Plzf down-regulation in limb bud and polydactyly in the rat. *Dev Dyn.* 2009;**238**(3):673-84.
- Livre Officiel des Origines Félines LOOF : www.loof.asso.fr
- LLOYD AT. Population genetics of domestic cats (*Felis catus* L.) in New England and the Canadian Maritime Provinces: an investigation of the historical migration hypothesis. *Dissertation Abstracts International, B (Sciences and Engineering)* 1983;**43**(12): 3845.
- LOCKWOOD A, MONTGOMERY R, MCEWEN V. Bilateral radial hemimelia, polydactyly and cardiomegaly in two cats. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2009;**22**(6):511-3.
- LYON MF, QUINNEY R, GLENISTER PH, KERSCHER S, GUILLOT P, BOYD Y. Doublefoot: a new mouse mutant affecting development of limbs and head. *Genet Res.* 1996;**68**(3):221-31.
- MALYNICZ GL. Complete polydactylism in Papua New Guinea village pig, with otocephalic homozygous monsters. *Annales de Genetique et de Selection Animale* 1982;**14**(3): 415-420.

MARTIN GR, RICHMAN M, REINSCH S, NADEAU JH, JOYNER A, Mapping of the two mouse engrailed-like genes: close linkage of En-1 to dominant hemimelia (Dh) on chromosome 1 and of En-2 to hemimelic extra-toes (Hx) on chromosome 5. *Genomics* 1990;**6(2)**:302-8.

MATHER DB. Polydactyly in calves. *Veterinary Record* 1987;**120(20)**: 487.

Mouse Genome Informatics : www.informatics.jax.org

MILLER FL, BROUGHTON E. Polydactylism in a barren ground caribou from northwestern Manitoba. *J Wildl Dis* 1971;**7**:307–309.

MILLER FL, CAWLEY A.J. Polydactylism in a white-tailed deer from Eastern Ontario. *J Wildl Dis* 1970;**6**:101–103.

MOORE CM, HUBBARD GB, DICK E, DUNN BG, RAVEENDRAN M, ROGERS J, WILLIAMS V, GOMEZ JJ, BUTLER SD, LELAND MM, SCHLABRITZ-LOUTSEVICH NE. Trisomy 17 in a baboon (*Papio hamadryas*) with polydactyly, patent foramen ovale and pylectasis. *American Journal of Primatology* 2007;**69(10)**: 1105-1118.

MURONDOTI A, BUSAYI RM. Perineomelia, polydactyly and other malformations in a Mashona calf. *Vet Rec.* 2001 ;**148(16)**:512-3.

NARUSE I, UETA E, SUMINO Y, OGAWA M, ISHIKIRIYAMA S. Birth defects caused by mutations in human GLI3 and mouse Gli3 genes. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2010;**50(1)**:1-7.

OJO SA, LEIPOLD HW, SAPERSTEIN G, GUFFY MM. Polydactyly in a Holstein-Friesian calf. *Giessener Beitrage zur Erbpathologie und Zuchthygiene* 1975;**6**: 80-88.

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

PARK K, KANG J, PARK S, HA J, PARK C. Linkage of the locus for canine dewclaw to chromosome 16. *Genomics* 2004;**83(2)**:216-24.

PARK K, KANG J, SUBEDI K, HA J, PARK C. Canine Polydactyl Mutations With Heterogeneous Origin in the Conserved Intronic Sequence of LMBR1, *Genetics* 2008 Aug; **179(4)**:2163-2172

PawPeds : www.pawpeds.com

PERRIN J, GEOFFROY-SIRAUDIN C, METZLER-GUILLEMAIN C. La main: embryologie et principaux mécanismes malformatifs. *Chirurgie de la main*. 27S (2008) S2-S6.

QU S, TUCKER SC, EHRLICH JS, LEVORSE JM, FLAHERTY LA, WISDOM R, VOGT TF. Mutations in mouse Aristaless-like4 cause Strong's luxoid polydactyly. *Development*. 1998;**125(14)**:2711-21.

ROBERTS EJ. Polydactylism in cattle. *Journal of Heredity* 1921;**12** :84-86.

SAMSAR E, AKIN F, GUZEL N. Polydactyly in a calf. *Veteriner Fakultesi Dergisi* 1977;**24(2)**: 233-240.

SCHIMMANG T, VAN DER HOEVEN F, RÜTHER U. Gli3 expression is affected in the morphogenetic mouse mutants add and Xt. *Prog Clin Biol Res*. 1993;**383A**:153-61.

SEDA O, LISKA F, SEDOVÁ L, KAZDOVÁ L, KRENOVÁ D, KREN V. A 14-gene region of rat chromosome 8 in SHR-derived polydactylous congenic substrain affects muscle-specific insulin resistance, dyslipidaemia and visceral adiposity. *Folia Biol (Praha)*. 2005;**51(3)**:53-61.

SHARPE J, LETTICE L, HECKSHER-SORENSEN J, FOX M, HILL R, KRUMLAUF R. Identification of sonic hedgehog as a candidate gene responsible for the polydactylous mouse mutant Sasquatch. *Curr Biol*. 1999;**9(2)**:97-100.

SIS RF, GETTY R. Polydactylism in cats. *Vet Med Small Anim Clin*. 1968;**63(10)**:948-51.

SPONENBERG DP, BOWLING AT. Heritable syndrome of skeletal defects in a family of Australian shepherd dogs. *Journal of Heredity* 1985;**76(5)**: 393-394.

STANEK C, HANTAK E. Bilateral atavistic polydactyly in a colt and its dam. *Equine Vet J*. 1986;**18(1)**:76-9.

STRUTHERS J. On the Development of the Bones of the Foot of the Horse, and of Digital Bones Generally; and on a Case of Polydactyly in the Horse. *J Anat Physiol*. 1893;**28(Pt 1)**:51-62.1.

SUN M., F MA, X ZENG, Q LIU, X-L ZHAO, F-X WU, G-P WU, Z-F ZHANG, B GU, Y-F ZHAO, S-H TIAN, B LIN, X-Y KONG, X-L ZHANG, W YANG, W H-Y LO, X ZHANG. Triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome and syndactyly type IV are caused by genomic duplications involving the long range, limb-specific SHH enhancer. *J Med Genet*. 2008;**45**:589-595.

SWALLEY J, SWALLEY M. Agenesis of the radius in a kitten. *Feline pract* 1978;**8(5)**:25.

TAKAHASHI M, TAMURA K, BÜSCHER D, MASUYA H, YONEI-TAMURA S, MATSUMOTO K, NAITOH-MATSUO M, TAKEUCHI J, OGURA K, SHIROISHI T, OGURA T, IZPISÚA BELMONTE JC. The role of Alx-4 in the establishment of anteroposterior polarity during vertebrate limb development. *Development*. 1998;**125(22)**:4417-25.

THIEN H, RÜTHER U. The mouse mutation Pdn (Polydactyly Nagoya) is caused by the integration of a retrotransposon into the Gli3 gene. *Mamm Genome*. 1999;**10(3)**:205-9.

TODD NB, LLOYD AT. The distribution of polydactyly in the domestic cat (*Felis catus*). *Carnivore Genetics Newsletter* 1981;**4(4)**: 144-152.

TODD NB, TODD LM. Mutant allele frequencies among domestic cats in some eastern areas of Canada. Regional homogeneity of factors in Canadian Atlantic provinces and the French colony of Saint Pierre. *Journal of Heredity* 1976;**67(6)**: 368-372.

TOHYAMA J, AKASAKA N, SAITO N, YOSHIMURA J, NISHIYAMA K, KATO M. Megalencephaly and polymicrogyria with polydactyly syndrom. 2007 **37(2)**:148-151.

TONKIN MA. Classification des anomalies congénitales de la main. *Chirurgie de la main*. 2008;**27S**:s27-s34

TOWLE HAM., BREUR GJ. Dysostoses of the canine and feline appendicular skeleton. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2004;**225(11)**: 1685-1692.

TROY N. Orthopedic disorders in neonatal foals. *Vet. Clin. Equine*. **21**(2005):357-385

- VELLA CM, SHELTON LM, MCGONAGLE JJ, STRANGLEIN TW. Robinson's Genetics for Cat Breeders and Veterinarians 4th ed. Butterworth-Heinemann, Edinburg, Irelande. 1999 : 253p.
- VERMUNT JJ, BURBIDGE HM, THOMPSON KG. Unusual congenital deformities of the lower limb in two calves. *N. Z. Vet. J.* 2000 Dec;**48**(6):192-4.
- VILLAGOMEZ DAF, ALONSO RA. A distinct Mendelian autosomal recessive syndrome involving the association of anotia, palate agenesis, bifid tongue, and polydactyly in the dog. *Can. Vet. J.* 1998;**39**:642-643
- WEINHART G, GÖTZ E, GÖTZ HJ. Polydaktylie beim Fohlen – ein Fallbericht. *Tierärztl. Prax.* 1996;**24**:275-77.
- WENTHE M., LAZARZ B. Ein Fall von atavistischer Polydaktylie an der Hinterextremität des Hauskatze. *Kleintierpraxis* 1995 **40**(8);617-619
- WHITTINGTON RJ, UNGER DB, WILSON JM. Multiple congenital malformations of the face, nervous system and musculoskeletal system of pigs. *Australian Veterinary Journal* 1986;**63**(2): 48-50.
- WINTERBOTHAM EJ, JOHNSON KA, FRANCIS DJ. Radial agenesis in a cat. *J Small Anim Pract.* 1985;**26**(7):393-398.
- WOLPERT L, BEDDINGTON R, BROCKES J, JESSEL T, LAWRENCE P, MEYEROWITZ E. Biologie du développement. Dunod. Paris. 1999, p479.
- WORTLEY AXE J. The Horse, its treatment in health and disease. The gresham publishing company, London, 1906.
- WRIGHT S. The Results of Crosses between Inbred Strains of Guinea Pigs, Differing in Number of Digits. *Genetics*, 1934 Nov;**19**(6):537-51
- ZAPATA B, GONZALEZ BA., MARIN JC, CABELLO J, JONHSON W, SKEWES O. Finding of polydactyly in a free-ranging guanaco (*Lama guanicoe*). *Small Ruminant Research* 2008;**76**(3): 220-222.
- ZELLER R, LÓPEZ-RÍOS J, ZUNIGA A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nat Rev Genet.* 2009;**10**(12):845-58.

LA POLYDACTYLIE CHEZ LES MAMMIFÈRES

VALLOIRE-LUCOT Julie

Résumé:

La polydactylie se définit comme la présence d'un ou de plusieurs doigts supplémentaires par rapport au nombre de doigts classiquement observé dans l'espèce ou la race concernée. La polydactylie peut être syndromique, c'est-à-dire associée à diverses anomalies, ou bien isolée. Dans certaines espèces ou races de mammifères, elle est considérée comme un caractère désirable et dans d'autres comme une anomalie.

Dans une première partie, nous avons dressé un bilan des connaissances actuelles concernant le développement du membre chez les mammifères, son déterminisme génétique, les gènes impliqués et les différents types de malformations pouvant affecter le membre des mammifères.

Dans une seconde partie, nous avons établi une monographie des différents cas de polydactylie rencontrés dans les espèces de mammifères domestiques ou sauvages, que le vétérinaire praticien peut être amené à cotoyer lors de son exercice quotidien de la médecine vétérinaire.

Mots clés : POLYDACTYLIE, EMBRYOGENÈSE, MEMBRE, DOIGT, PHALANGE, SURNUMERAIRE, GÉNÉTIQUE, MALFORMATION, TÉRATOLOGIE, MUTATION, MAMMIFÈRE

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr ABITBOL

Assesseur : Dr REYES-GOMEZ

POLYDACTYLY IN MAMMALS

VALLOIRE-LUCOT Julie

Summary:

Polydactyly is defined by the presence of one or several additional digits by comparison with the number of digits usually found in the species or breed considered. Polydactyly may be isolated or associated with other symptoms or abnormalities in case of syndromic polydactyly. In some mammalian species and breeds it is considered as a default and in some others as a desirable trait.

In the first part of this thesis we have made a review of the knowledge about limb development in mammals including genetic determination of limb differentiation and the various kind of defects affecting the limb in mammals.

In the second part of this thesis we have focused on reported cases of polydactyly in domestic and wild mammals that veterinarians may encounter during their daily practice.

Keywords: POLYDACTYLY, EMBRYOGENESIS, LIMB, FINGER, PHALANX, SUPERNUMERARY, GENETIC, MALFORMATION, TERATOLOGY, MUTATION, MAMMAL

Jury :

President : Pr.

Director : Dr ABITBOL

Assessor : Dr REYES-GOMEZ