

Année 2011



LA POLYDACTYLIE DU MAINE COON

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 30 juin 2011

par

Alexia, Annabelle, Anne-Sophie HAMELIN

Née le 31 janvier 1986 à Rouen (Seine-Maritime)

JURY

Président : Pr

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Dr Marie ABITBOL

Maître de Conférences à l'ENVA

Assesseur : Pr Dominique BEGON

Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, PUCHELON 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

<p>- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel Melle DUPAYS Anne-Gaëlle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE M. LABRUYERE Julien, Professeur contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- 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</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences contractuel (rattaché au DPASP)</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérandère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) 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, Maître de conférences contractuel (rattaché au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>
--	--

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

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

<p>- DISCIPLINE : BIOSSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p> <p>- 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</p> <p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel</p> <p>- UNITE DE ZOOTECNIE, ECONOMIE RURALE Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur* M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

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

<p>- 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</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences* M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur</p> <p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p>
--	---

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

***Au Président du Jury,**
Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommage respectueux*

***À Mademoiselle le Docteur Marie ABITBOL**
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Pour m'avoir guidée dans la réalisation des expériences et la rédaction,
Pour sa patience, sa présence tout au long de cette thèse,
Pour avoir toujours cru en moi,
Remerciements chaleureux*

***À Madame le Professeur Dominique BEGON**
Professeur de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Pour avoir toujours été là pour moi au pied levé, malgré son emploi du temps chargé,
Sincères remerciements*

***À Monsieur le Professeur Jean-Jacques BENET**
Professeur de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Pour son aide pour la partie statistique*

***À Monsieur le Professeur Bernard-Marie PARAGON**
Professeur de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Pour son soutien actif à ce travail*

***À Monsieur le Professeur Julien LABRUYERE**
Pour sa présence bienveillante à la fin de ma thèse*

***À toute l'équipe de l'Unité de Radiologie**
De l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort : Sandy Santin et Delphine Luca
De l'École Nationale Vétérinaire de Nantes : Marion Fuselier,
De l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse : Fabrice Conchou et Sandrine Laroche,
Merci pour leur aide précieuse*

***À toute l'équipe de l'UMR955 Génétique Fonctionnelle et Médicale**
De l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort*

Au laboratoire Antagene

Aux vétérinaires référents

***Aux éleveurs et propriétaires de chats**
Pour leur participation assidue à la réalisation de cette thèse et leur enthousiasme, malgré
leur fort éloignement des écoles vétérinaires pour certains*

À mes parents,

*Pour m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même tout au long de ces années,
Pour m'avoir supportée dans tous les sens du terme,
Pour avoir toujours cru en moi,
Merci pour votre amour,
Et trouvez ici l'expression de toute ma gratitude et ma reconnaissance*

À ma famille,

*Auprès de laquelle j'ai toujours trouvé chaleur et réconfort,
Tous ces moments passés avec vous resteront dans mes plus beaux souvenirs*

À Romain,

*Mon amour,
Merci pour ta tendresse, ta confiance,
Merci pour m'avoir accompagnée et soutenue sans relâche tout au long de ce travail*

À Marie,

*Ma meilleure amie,
Qui a toujours été là pour m'emmener d'aventures en aventures !*

À Anne-Sophie et Naomi,

*Mes amies,
Merci pour tous ces moments passés avec vous*

À Peluche,

*Gentiment prêtée par Anne-Sophie comme témoin de cette thèse,
Et qui est toujours restée très sage, même pour les prises de sang !*

Ce travail a été financé par la SFF : Société Française de Félinotechnie



TABLES DES MATIÈRES

ABBREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION.....	11
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	13
I. DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DU MEMBRE	15
1. GÉNÉRALITÉS	15
2. DÉTAIL DE LA DIFFÉRENCIATION PROXIMO-DISTALE	19
2.1. <i>Modèle de la « zone de détermination progressive »</i>	19
2.2. <i>Modèle des « deux signaux »</i>	20
2.3. <i>Modèle du « front de différenciation »</i>	21
3. DÉTAIL DE LA DIFFÉRENCIATION ANTÉRO-POSTÉRIURE	23
3.1. <i>Modèle du « drapeau français »</i>	23
3.2. <i>L'activation de Shh</i>	24
3.3. <i>Le modèle du gradient spatio-temporel</i>	25
II. LA POLYDACTYLIE.....	27
1. GÉNÉRALITÉS	27
2. LA POLYDACTYLIE CHEZ LA SOURIS	28
2.1. <i>Généralités</i>	28
2.2. <i>Découverte de la souris mutante Sasquatch</i>	28
2.3. <i>Morphologie des souris mutantes Sasquatch</i>	28
2.4. <i>Altérations moléculaires à l'origine de cette polydactylie</i>	29
2.5. <i>Autres mutants présentant une polydactylie liée à ZRS</i>	31
3. LA POLYDACTYLIE CHEZ L'HOMME.....	33
3.1. <i>Généralités</i>	33
3.2. <i>Avancées des connaissances sur la polydactylie humaine grâce aux découvertes chez la souris</i> .	34
4. LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHIEN	37
4.1. <i>Généralités</i>	37
4.2. <i>Découverte d'un premier locus</i>	39
4.3. <i>Découverte d'un second locus</i>	41
5. LA POLYDACTYLIE CHEZ D'AUTRES ESPÈCES	43
6. LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHAT : DESCRIPTION PHÉNOTYPIQUE	44
6.1. <i>Définition</i>	44
6.2. <i>Premiers cas observés</i>	44
6.3. <i>Les races de chats polydactyles</i>	44
6.4. <i>Phénotype</i>	46
6.5. <i>Mode de transmission</i>	49
6.6. <i>Polydactylie restreinte aux postérieurs</i>	51
6.7. <i>Agénésie radiale et polydactylie</i>	52
7. LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHAT : ÉTUDE MOLÉCULAIRE.....	56
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....	59
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES	61
1. ANIMAUX.....	61
2. ÉTUDE GÉNÉTIQUE	62
2.1. <i>Arbres généalogiques</i>	62
2.2. <i>Extraction d'ADN</i>	62
2.3. <i>PCR (Polymerase Chain Reaction)</i>	64
2.4. <i>Séquençage</i>	66
2.5. <i>Génotypage</i>	67
2.6. <i>Logiciels utilisés</i>	68

3.	ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	69
3.1.	<i>Généralités</i>	69
3.2.	<i>Observation des ramifications osseuses des extrémités</i>	69
3.3.	<i>Caractérisation de l'ossature de l'animal</i>	70
4.	ÉTUDE ZOOTECHNIQUE	71
5.	STATISTIQUES.....	73
II.	RÉSULTATS	75
1.	ÉTUDE GENETIQUE	75
1.1.	<i>Identification du mode de transmission</i>	75
1.2.	<i>Détermination de la séquence ZRS du chat</i>	84
1.3.	<i>Génotypage pour les mutations Hw, UK1 et UK2</i>	85
1.4.	<i>Recherche d'une mutation dans ZRS</i>	88
1.5.	<i>Recherche d'une mutation dans préZRS</i>	92
1.6.	<i>Etude d'association</i>	94
2.	ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	100
2.1.	<i>Nombre et conformation des doigts</i>	103
2.2.	<i>Conformation des carpes</i>	109
2.3.	<i>Conformation des tarse</i>	111
2.4.	<i>Appréciation de l'ossature</i>	139
3.	ÉTUDE ZOOTECHNIQUE	147
3.1.	<i>Questionnaire sur les caractéristiques de reproduction</i>	147
3.2.	<i>Questionnaire de santé</i>	151
3.3.	<i>Questionnaire sur la hauteur au garrot</i>	151
III.	DISCUSSION	153
	CONCLUSION	157
	BIBLIOGRAPHIE	159
	ANNEXES	167

ABBREVIATIONS

AER = *apical ectodermal ridge*
ADN = acide désoxyribonucléique
ARN = acide ribonucléique
BMP = *bone morphogenic protein*
CAE = crête apicale épidermique
CFA = *Canis familiaris*
CNE = *Conserved Non coding Element* ou Elément Non codant Conservé
cM = centiMorgan
dNTP = désoxynucléotide tri-phosphate
EDTA = éthylène diamine tétra-acétate
FCA = *Felis catus*
Fd = *Felidae*
FGF = *Fibroblast Growth Factor* = facteur de croissance fibroblastique
GLI3 = *glioma-associated oncogene family zinc finger 3*
Hand2 = *heart and neural crest derivatives*
Hox = *homeobox*
Hs = *Homo sapiens*
Hx = *hemimelic extra toes*
HxNeb = *hemimelic extra toes neighbouring*
Hw = *Hemingway*
K = chromosome
kb = kilobases
LacZ = gène rapporteur codant la beta-galactosidase
Lmbr1 = *Limb region 1*
Mb = mégabase
MCH = myocardiopathie hypertrophique
MCPI = *Maine Coon Polydactyl International*
Meis1 = *myeloid ecotropic viral integration site, homeobox 1*
Mm = *Mus musculus*
pb = paire de bases
PCR = *polymerase chain reaction*
Poly = polydactyle
pZRS = préZRS
RNAase = enzyme de dégradation de l'ARN
SHH = *Sonic hedgehog*
SLB = solution de lyse des globules rouges
SLR = solution de lyse des globules blancs
Ssq = *Sasquatch*
TRIS = tris(hydroxyméthyl)aminométhane
UK1 = *United Kingdom 1*
UK2 = *United Kingdom 2*
US = USA = *United States of America*
WNT =
Wt = *wild type*
ZAP = zone d'activité polarisante
ZP = zone de progression
ZPA = *zone of polarizing activity*
ZRS = *ZPA regulating sequence* = séquence de régulation de la ZAP

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les éléments squelettiques d'un bras humain.....	15
Figure 2 : Image au microscope électronique d'un embryon de souris à 10,5 jours de gestation.	16
Figure 3 : Aspect extérieur schématique d'un bourgeon de membre, les 3 axes de sa différenciation embryonnaire et la correspondance aux 3 axes qui seront utilisés en clinique.	17
Figure 4 : Modèle de la zone de détermination progressive (mécanisme temporel).....	19
Figure 5 : Modèle des deux signaux.....	20
Figure 6 : Modèle du front de différenciation	21
Figure 7 : Rôle de certains gènes <i>Hoxa</i> dans la naissance de l'axe proximo-distal du bourgeon de membre.	22
Figure 8 : Modèle du drapeau français	23
Figure 9 : Activation de <i>Shh</i>	24
Figure 10 : Modèle du gradient spatio-temporel	25
Figure 11 : Rôle de certains gènes <i>Hoxd</i> dans la naissance de l'axe antéro-postérieur dans le bourgeon de membre.	26
Figure 12 : Polydactylies pré-axiale et post-axiale.....	27
Figure 13 : Analyse morphologique des phénotypes de membres chez la souris mutante <i>Ssq</i>	29
Figure 14 : Analyse moléculaire de l'expression de <i>Shh</i> dans les bourgeons de membre de souris sauvage et de souris mutante.	29
Figure 15 : Représentation schématique de l'intron 5 de <i>Lmbr1</i> chez la souris sauvage et la souris <i>Ssq</i>	30
Figure 16 : Morphologie du membre de la souris <i>Hx</i>	31
Figure 17 : Mise en évidence de l'expression ectopique <i>Shh</i> chez la souris <i>Hx</i>	32
Figure 18 : Différentes formes de polydactylie chez l'homme	33
Figure 19 : Localisation des mutations connues chez l'homme et la souris au sein de ZRS, ayant pour conséquence une polydactylie préaxiale	34
Figure 20 : Pedigree partiel des deux familles belges	35
Figure 21 : Expression ectopique de <i>Shh</i> chez des souris transgéniques portant un gène rapporteur <i>LacZ</i> sous contrôle de séquences ZRS sauvage et mutantes.	36
Figure 22 : Polydactylie chez le chien.....	38
Figure 23 : Analyse génétique du locus de la polydactylie canine sur CFA16.....	40
Figure 24 : La délétion de 51 pb dans <i>ALX4</i> chez le Montagne des Pyrénées et ses conséquences.	42
Figure 25 : Polydactylie chez une tourterelle triste	43
Figure 26 : Polydactylie chez un cochon d'Inde	43
Figure 27 : Chat d'Hemingway polydactyle	44
Figure 28 : Pixie Bob polydactyle	45
Figure 29 : Maine Coon polydactyle	45
Figure 30 : Exemples de variations phénotypiques du caractère polydactyle.....	46
Figure 31 : Radiographies d'antérieurs félins non polydactyles et polydactyles	47
Figure 32 : Radiographies de postérieurs félins non polydactyles et polydactyles.....	47
Figure 33 : Chaton polydactyle présentant le type en moufle	48
Figure 34 : Chaton polydactyle présentant le type en hamburger.	48
Figure 35 : Extrait des tableaux d'accouplements réalisés par Danforth en 1947	49
Figure 36 : Pedigree partiel de chats d'Hemingway	50
Figure 37 : Schéma du squelette des membres postérieurs d'un chat polydactyle des postérieurs uniquement	51

Figure 38 : Chatte polydactyle des postérieurs	51
Figure 39 : Twisty cats présentant une hypoplasie radiale.....	52
Figure 40 : Agénésie radiale préaxiale intercalaire complète	52
Figure 41 : Chats présentant une aplasie radiale et de la polydactylie des postérieurs	53
Figure 42 : Radiographies de chats présentant une aplasie radiale et de la polydactylie.....	54
Figure 43 : Femelle « Twisty cat » ayant les membres postérieurs tordus.....	55
Figure 44 : Chat britannique et chat d’Hemingway présentant respectivement la mutation UK1 et la mutation Hw.	56
Figure 45 : Expression de <i>LacZ</i> au niveau du bourgeon de membre chez des embryons de souris transgéniques exprimant les mutations félines de ZRS.	57
Figure 46 : Localisation des mutations connues chez l’homme, la souris et le chat au sein de ZRS, ayant pour conséquence une polydactylie préaxiale	58
Figure 47 : Prélèvement de cellules de la muqueuse buccale à l’aide d’une brosse.....	63
Figure 48 : Protocole de radiographie des chats.....	69
Figure 49 : Les différentes mesures réalisées sur les radiographies de radius des chats.....	70
Figure 50 : Protocole de mesure de la taille au garrot des chats	72
Figure 51 : Arbre généalogique de la lignée danoise 2	75
Figure 52 : Arbre généalogique de la lignée canadienne	77
Figure 53 : Zoom de la partie encadrée de l’arbre présenté Figure 52.....	78
Figure 54 : Pedigree de la lignée allemande et danoise 1.....	79
Figure 55 : Arbre généalogique de la lignée américaine 1	80
Figure 56 : Arbre généalogique de la lignée américaine 2.....	81
Figure 57 : Séquence ZRS du chat domestique identifiée par comparaison avec l’homme, dans le contig du chat n° ACBE01083384.....	84
Figure 58 : Séquence ZRS du chat, contenant les mutations <i>Hw</i> , <i>UK1</i> et <i>UK2</i> , utilisée pour génotyper les chats de l’étude par pyroséquençage pour ces trois mutations	85
Figure 59 : Photographie du gel de vérification pour la PCR de génotypage <i>Hw</i> , <i>UK1</i> et <i>UK2</i> , pour quatre chats.....	85
Figure 60 : Extrait des résultats de génotypage pour la mutation <i>Hw</i> , par pyroséquençage... 86	86
Figure 61 : Séquençage de ZRS félin sous forme de trois fragments chevauchants.....	88
Figure 62 : Photographie des gels pour le séquençage de ZRS chez des Maine Coon.....	89
Figure 63 : Alignement de séquences pour ZRS (partie 1) entre trois chats polydactyles et deux chats non polydactyles, Maine Coon.....	90
Figure 64 : Extrait d’un chromatogramme de séquençage pour ZRS chez un chat Maine Coon polydactyle.....	91
Figure 65 : Extraits de chromatogrammes de séquençage reverse et forward pour ZRS, chez le chat de gouttière polydactyle présentant la mutation <i>UK2</i>	91
Figure 66 : Alignement de la séquence préZRS canine avec l’intron 5 du gène <i>LMBR1</i> félin.....	92
Figure 67 : Séquençage de préZRS félin sous forme de trois fragments chevauchants.....	93
Figure 68 : Représentation schématique du squelette de l’extrémité d’un antérieur de chat non polydactyle.	100
Figure 69 : Représentation du squelette de l’extrémité d’un postérieur de chat non polydactyle.	101
Figure 70 : Radiographie des extrémités des membres du chat 44, non polydactyle.....	102
Figure 71 : Photographies des membres des chats de la lignée canadienne.....	104
Figure 72 : Radiographies de doigt d’antérieurs de chats polydactyles de lignée canadienne montrant certaines particularités	105
Figure 73 : Radiographies de doigts de postérieurs de chats polydactyles de lignée canadienne montrant certaines particularités	106
Figure 74 : Photographies des antérieurs de chats de la lignée américaine 1.....	107

Figure 75 : Radiographies de doigts d'antérieurs de chats polydactyles de lignée américaine 1 montrant certaines particularités.....	108
Figure 76 : Radiographies de carpes, présentés du moins modifié au plus modifié	109
Figure 77 : Radiographies de tarses, présentés du moins modifié au plus modifié.....	111
Figure 78 : Radiographie des extrémités des membres du chat 7, polydactyle hétérozygote	113
Figure 79 : Radiographie des extrémités des membres du chat 8, polydactyle hétérozygote	114
Figure 80 : Radiographie des extrémités des membres du chat 14, polydactyle hétérozygote	115
Figure 81 : Radiographie des extrémités des membres du chat 16, polydactyle hétérozygote	116
Figure 82 : Radiographie des extrémités des membres du chat 17, polydactyle hétérozygote	117
Figure 83 : Radiographie des extrémités des membres du chat 18, polydactyle hétérozygote	118
Figure 84 : Radiographie des extrémités des membres du chat 26, polydactyle homozygote	119
Figure 85 : Chat 26, postérieur gauche – vue oblique.....	120
Figure 86 : Radiographie des extrémités des membres du chat 27, mère homozygote.....	121
Figure 87 : Radiographie des extrémités des membres du chat 28, mère homozygote.....	122
Figure 88 : Radiographie des extrémités des membres du chat 29, mère homozygote.....	123
Figure 89 : Radiographie des extrémités des membres du chat 30, mère homozygote.....	124
Figure 90 : Radiographie des extrémités des membres du chat 37, polydactyle homozygote	125
Figure 91 : Radiographie des extrémités des membres du chat 45, père homozygote.....	126
Figure 92 : Radiographie des extrémités des membres du chat 46, père homozygote.....	127
Figure 93 : Radiographie des extrémités des membres du chat 53, père homozygote.....	128
Figure 94 : Radiographie des extrémités des membres du chat 54, père homozygote.....	129
Figure 95 : Radiographie des extrémités des membres du chat 55, père homozygote.....	130
Figure 96 : Radiographie des extrémités des membres du chat 59, polydactyle hétérozygote	131
Figure 97 : Radiographie des extrémités des membres du chat 77, polydactyle hétérozygote	132
Figure 98 : Radiographie des extrémités des membres du chat 23, polydactyle hétérozygote	133
Figure 99 : Radiographie des extrémités des membres du chat 84, polydactyle homozygote	134
Figure 100 : Radiographie des extrémités des membres du chat 85, mère homozygote	135
Figure 101 : Radiographie des extrémités des membres du chat 86, mère homozygote	136
Figure 102 : Radiographie des extrémités des membres du chat 65, polydactyle hétérozygote	137
Figure 103 : Radiographie des extrémités des membres du chat 66, polydactyle hétérozygote	138
Figure 104 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons par portée	147
Figure 105 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons morts nés par portée.....	148
Figure 106 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons morts en période péri-natale.....	149
Figure 107 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons malformés.	150

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Amorces choisies pour le génotypage pour les mutations <i>Hw</i> , <i>UK1</i> et <i>UK2</i>	64
Tableau 2 : Amorces choisies pour le séquençage de ZRS.....	65
Tableau 3 : Amorces choisies pour le séquençage de préZRS.....	65
Tableau 4 : Amorces choisies pour l'amplification des locus microsatellites.	65
Tableau 5 : Volumes requis pour le protocole de PCR.....	66
Tableau 6 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la reproduction de leurs chats.....	71
Tableau 7 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la santé de leurs chats	72
Tableau 8 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la morphologie de leurs chats.....	72
Tableau 9 : Effectifs des mâles et des femelles dans les portées.	83
Tableau 10 : Test du χ^2 pour les mariages polydactyle x non polydactyle avec au moins un chaton non polydactyle.....	84
Tableau 11 : Résultats du génotypage pour les mutations <i>Hw</i> , <i>UK1</i> et <i>UK2</i>	87
Tableau 12 : Gènes et locus candidats pour la polydactylie du Maine Coon non liée à <i>Hw</i> et marqueurs microsatellites les encadrant	95
Tableau 13 : Résultats du génotypage pour les marqueurs FCA789, FCA727 et FCA1109..	98
Tableau 14 : Nombre de doigts des chats de l'étude radiographiés.....	103
Tableau 15 : Variations du nombre de doigts chez les chats polydactyles de la lignée canadienne.....	107
Tableau 16 : Largeurs des os en centimètres relevées sur les radiographies.	139
Tableau 17 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les femelles âgées de 3 mois.	140
Tableau 18 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les femelles âgées de 3 mois.	140
Tableau 19 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les femelles âgées de 3 mois.....	140
Tableau 20 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les femelles âgées de 3 mois.	141
Tableau 21 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les femelles âgées de 3 mois.....	141
Tableau 22 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les femelles âgées de 3 mois.....	141
Tableau 23 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les femelles adultes.....	142
Tableau 24 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les femelles adultes.	142
Tableau 25 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les femelles adultes.	142
Tableau 26 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les femelles adultes.....	143
Tableau 27 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les femelles adultes.	143
Tableau 28 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les femelles adultes.	143
Tableau 29 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les mâles âgés de 3 mois.	144
Tableau 30 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les mâles âgés de 3 mois.	144

Tableau 31 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les mâles âgés de 3 mois.	144
Tableau 32 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les mâles âgés de 3 mois.	145
Tableau 33 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les mâles âgés de 3 mois.	145
Tableau 34 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les mâles âgés de 3 mois.	145
Tableau 35 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons par portée.....	147
Tableau 36 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons morts nés par portée.	148
Tableau 37 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons morts nés en période péri-natale.	149
Tableau 38 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons malformés.....	150
Tableau 39 : Âges et hauteurs au garrot mesurées chez les chats adultes.....	151
Tableau 40 : Âges et hauteurs au garrot mesurées chez les jeunes chats.....	151
Tableau 41 : Données utilisées pour la comparaison des hauteurs au garrot chez les femelles.	152
Tableau 42 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les hauteurs au garrot chez les femelles.	152

INTRODUCTION

La **polydactylie** se caractérise par la présence de doigts supplémentaires par rapport au nombre de doigts observé chez la majorité des autres individus de l'espèce concernée.

La polydactylie a été décrite dans de nombreuses espèces de vertébrés (homme, chien, chat, cheval, bovins, oiseaux, reptiles). Cette particularité est assez fréquente chez le **Maine Coon**, chat de **race à poils mi-longs**, qui était à l'origine un chat de ferme de l'état du Maine aux Etats-Unis.

Récemment, plusieurs mutations responsables de polydactylie ont été identifiées chez des chats sans pedigree (chat « de gouttière »). Cependant, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant la race Maine Coon.

D'autre part, les éleveurs de Maine Coon décrivent fréquemment différentes formes de polydactylie chez leurs chats : forme dite « en moufle », forme dite « en raquette », polydactylie restreinte aux antérieurs ou bien intéressant les quatre membres. Le nombre de doigts supplémentaires est également variable d'un chat à l'autre.

Dans une première partie, nous rappellerons les bases anatomiques et moléculaires du développement du membre, puis nous aborderons succinctement les différentes formes de polydactylie rencontrées chez l'homme, la souris, le chien, et quelques autres espèces animales, avant de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la polydactylie féline.

Dans une seconde partie nous détaillerons les conditions et les résultats de notre étude ayant porté sur la caractérisation radiographique des différentes formes de polydactylie rencontrées chez le Maine Coon, à l'aide de plusieurs dizaines de chat polydactyles et de quelques témoins non polydactyles. Puis nous développerons l'étude génétique et moléculaire de cette polydactylie, dont les buts étaient de mettre en évidence le(les) mode(s) de transmission et la(les) mutation(s) causale(s).

PREMIÈRE PARTIE :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DU MEMBRE

1. Généralités

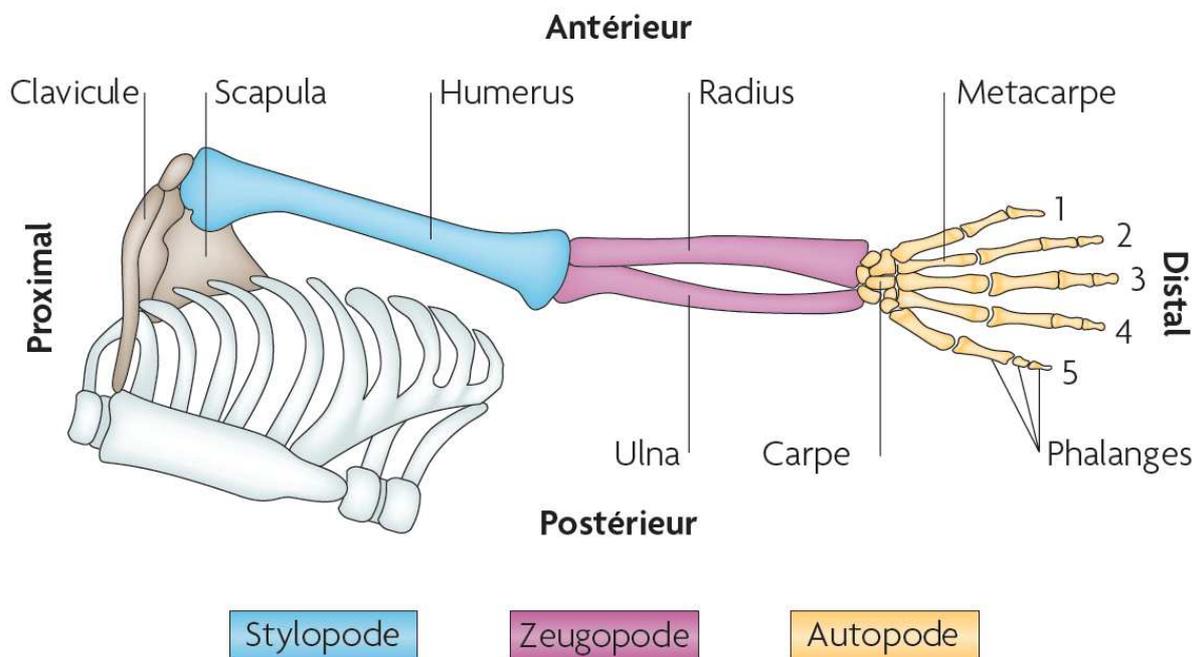
L'étude du développement du membre chez les vertébrés a été possible grâce à l'utilisation de modèles animaux, en particulier le poulet et la souris. Les données acquises chez ces deux espèces ont permis de comprendre la mise en place du bourgeon de membre chez les vertébrés, dont le chat qui nous intéresse tout particulièrement, ainsi que la croissance des rayons osseux et le développement des doigts selon un plan d'organisation commun aux vertébrés (Zeller *et al.*, 2009).

Chez l'embryon de vertébrés, le développement des membres commence lorsque les cellules du mésoderme latéral et celles du bord latéral des somites migrent dans la région présomptive du membre.

La différenciation devient morphologiquement apparente lorsque les cellules mésenchymateuses se condensent pour former la base des éléments squelettiques. Les éléments les plus proximaux sont les premiers à se différencier suivi des structures plus distales (Figure 1), dans l'ordre :

- Stylopode : zone de l'humérus / du fémur ;
- Zeugopode : zone du cubitus / du radius ;
- Autopode : zone du poignet / de la cheville.

Figure 1 : Les éléments squelettiques d'un bras humain



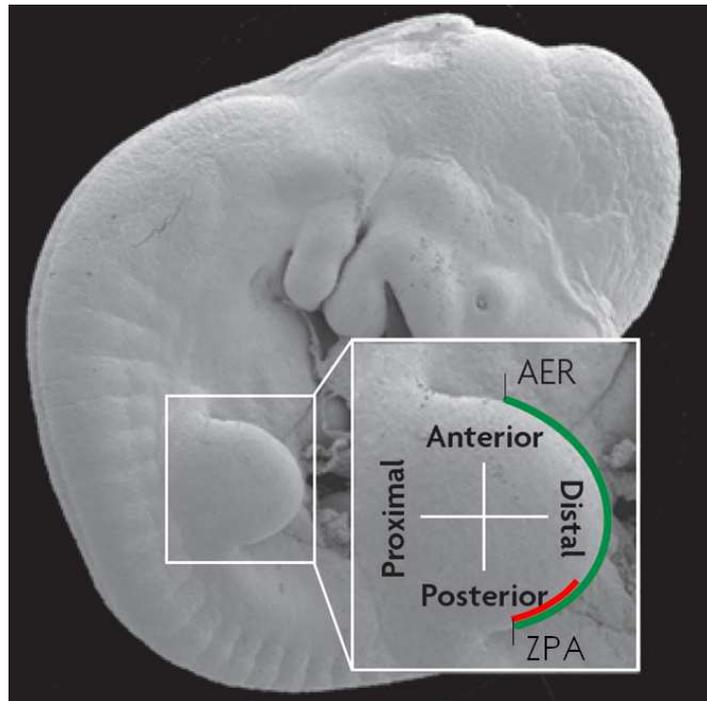
(D'après Zeller *et al.*, 2009)

La croissance du bourgeon de membre est très rapide : celui d'une souris croît de 1,3mm entre le 9,5^{ème} jour et le 12^{ème} jour embryonnaire. Les trois domaines squelettiques du membre (Figure 1) sont déterminés pendant cette période (Zeller *et al.*, 2009).

Chez l'embryon de vertébrés, les bourgeons des membres supérieurs apparaissent sous la forme de petites protubérances issues de la paroi latérale du tronc au niveau des sclérotomes C4 à C8 (Figure 2). Chaque bourgeon se compose :

- d'une coiffe d'ectoderme, dont l'extrémité s'épaissit pour former une structure spécialisée : la **crête apicale ectodermique = CAE** (*apical ectodermal ridge = AER*) ;
- d'une partie centrale mésenchymateuse d'origine mésodermique, dont la partie postérieure forme la **zone d'activité polarisante = ZAP** (*zone of polarizing activity = ZPA*) et la partie sous-jacente à la CAE forme la **zone de progression** ou **zone de détermination progressive**, zone où les cellules sont maintenues dans un état indifférencié à un stade de prolifération rapide.

Figure 2 : Image au microscope électronique d'un embryon de souris à 10,5 jours de gestation.

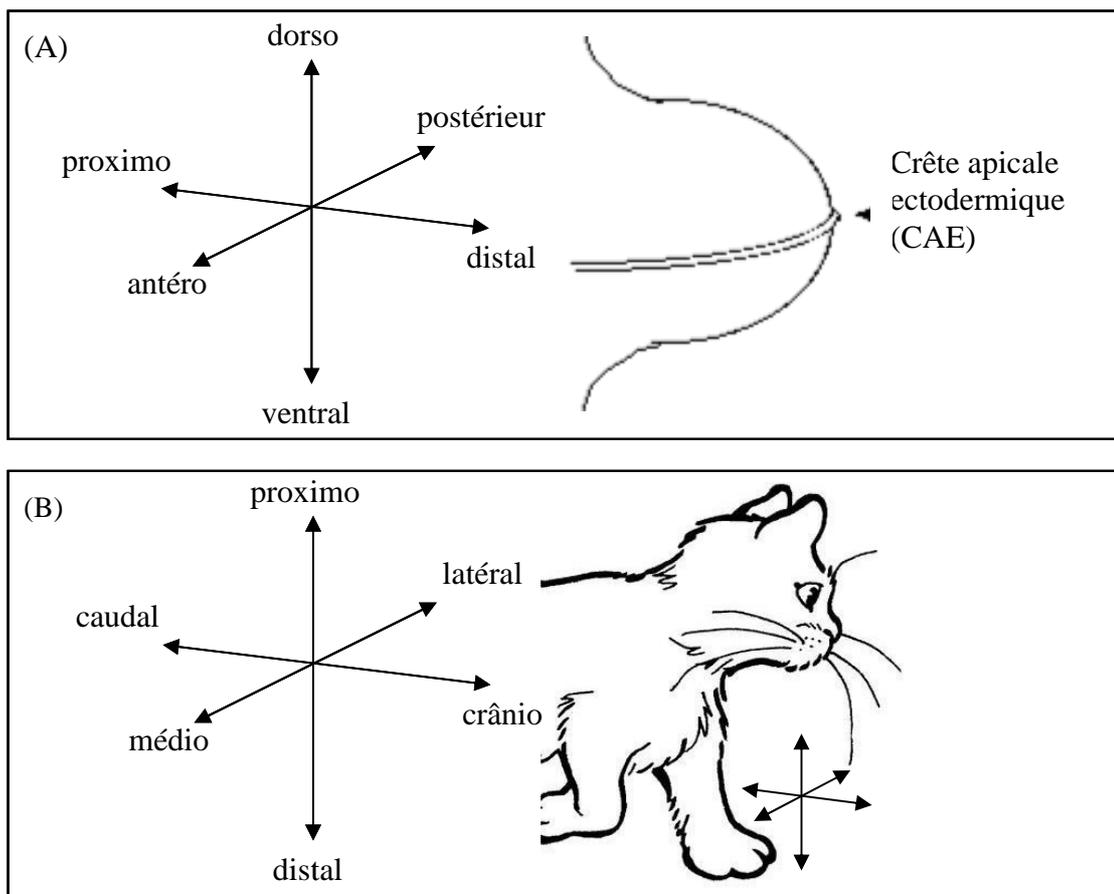


Le zoom montre le bourgeon d'un membre antérieur avec ses deux axes de développement principaux, ainsi que les deux principaux centres de signalisation permettant ce développement. Les bourgeons des membres postérieurs (non montrés ici) ont un développement différé de 12 heures par rapport aux membres antérieurs.

AER = crête apicale ectodermique (en vert), ZPA = zone d'activité polarisante (en rouge) (*D'après Zeller et al., 2009*).

Trois centres de signalisation permettent la croissance et la morphogénèse suivant les trois axes proximo-distal (P-D), antéro-postérieur (A-P) et dorso-ventral (D-V) qui sont définis de manière universelle pour le développement du membre. Ces trois axes définis pour le développement du membre donneront les trois axes qui seront utilisés plus tard en clinique, à savoir : l'axe proximo-distal qui conserve son nom, l'axe médio-latéral (qui correspond à l'axe antéro-postérieur embryonnaire), l'axe cranio-caudal (qui correspond à l'axe dorso-ventral embryonnaire) (Figure 3).

Figure 3 : Aspect extérieur schématique d'un bourgeon de membre, les 3 axes de sa différenciation embryonnaire et la correspondance aux 3 axes qui seront utilisés en clinique.



(A) Les 3 axes de la différenciation embryonnaire. La crête épidermique apicale est un des centres qui permet la différenciation du bourgeon suivant les 3 axes (Source : <http://atlasgeneticsoncology.org>).

(B) Les 3 axes utilisés en clinique.

Pour comparer les deux ensembles d'axes entre eux, il faut effectuer une rotation du premier ensemble de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre. En effet, l'extrémité du membre, située sur les côtés de l'individu pendant la période embryonnaire sera plus tard posée au sol lorsque celui-ci marchera.

Les trois centres de signalisation permettant cette différenciation suivant les trois axes sont :

- la CAE, induisant la zone de progrès ;
- la ZAP ;
- l'ectoderme du bourgeon autre que la crête (Zeller *et al.*, 2009).

Ces centres sécrètent des molécules de signalisation, dont certaines ont été identifiées.

- La différenciation proximo-distale est influencée principalement par des **facteurs de croissance fibroblastique (FGFs)** synthétisés au niveau de la CAE. Grâce à ces signaux les cellules mésenchymateuses sous-jacentes de la CAE forment la **zone de progression**, où les cellules sont maintenues dans un état indifférencié à un stade de prolifération rapide. Cette zone permet l'allongement proximo-distal.
- La différenciation antéro-postérieure est influencée principalement par le **facteur Sonic hedgehog (SHH)** sécrété par la ZAP.
- La différenciation dorso-ventrale semble déterminée par l'expression des **gènes *En1*, *Wnt7a* et *Lmx***. Le gène *Wnt7a* est exprimé exclusivement par les cellules ectodermiques dorsales et agit par l'intermédiaire d'une de ses cibles, le gène *Lmx1*, exprimé dans le mésenchyme sous-jacent. De même, le gène *En1* n'est exprimé que par les cellules ectodermiques ventrales.

Ces différentes molécules de signalisation sont interdépendantes et les interactions régulatrices entre les centres de signalisation et leurs produits assurent une croissance régulière et coordonnée des membres le long des trois axes (Zeller *et al.*, 2009).

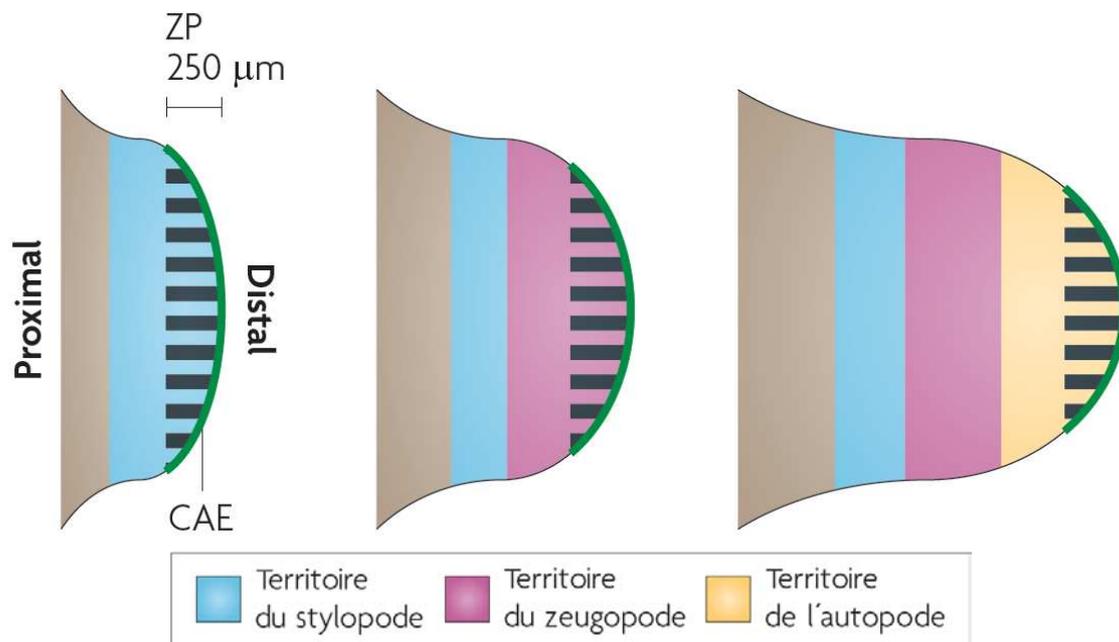
Notre étude portant sur la polydactylie, nous nous intéressons principalement à la différenciation suivant l'axe antéro-postérieur. Toutefois la différenciation antéro-postérieure étant étroitement liée à la différenciation proximo-distale, nous développerons également cette dernière.

2. Détail de la différenciation proximo-distale

2.1. Modèle de la « zone de détermination progressive »

Le modèle de la zone de détermination progressive suppose que la CAE envoie des signaux aux cellules mésenchymateuses sous-jacentes de la zone de progression (ZP), signaux qui les maintiendraient à un stade indéterminé et en prolifération. L'identité des cellules organisées selon l'axe proximo-distal serait déterminée par la durée qu'elles passent dans la zone de progression avant de la quitter. 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 (Figure 4).

Figure 4 : Modèle de la zone de détermination progressive (mécanisme temporel)



Au fur et à mesure que le membre grandit distalement, les cellules proximales ne reçoivent plus les signaux provenant de la crête apicale ectodermique (CAE). Le moment de leur « sortie » de la zone de progression (ZP) déterminerait leur identité proximo-distale (D'après Zeller *et al.*, 2009).

Il a été montré que ces signaux étaient des facteurs diffusibles de la famille des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFs). Il a aussi été montré que 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 (Zeller *et al.*, 2009).

En revanche, l'origine et la nature du signal qui initie la formation du bourgeon du membre restent inconnues. Plusieurs pistes existent à l'heure actuelle suite à des expériences réalisées chez la souris :

- WNT2b et WNT8c activeraient l'expression de *Fgf10* et la formation de la CAE dans cette espèce. Cependant, les protéines WNT ne sont pas exprimées durant l'induction du bourgeon de membre chez la souris.
- l'inactivation des gènes *Fgf10* et *Bmp4* (*bone morphogenetic protein 4*) perturbe la formation de la CAE.

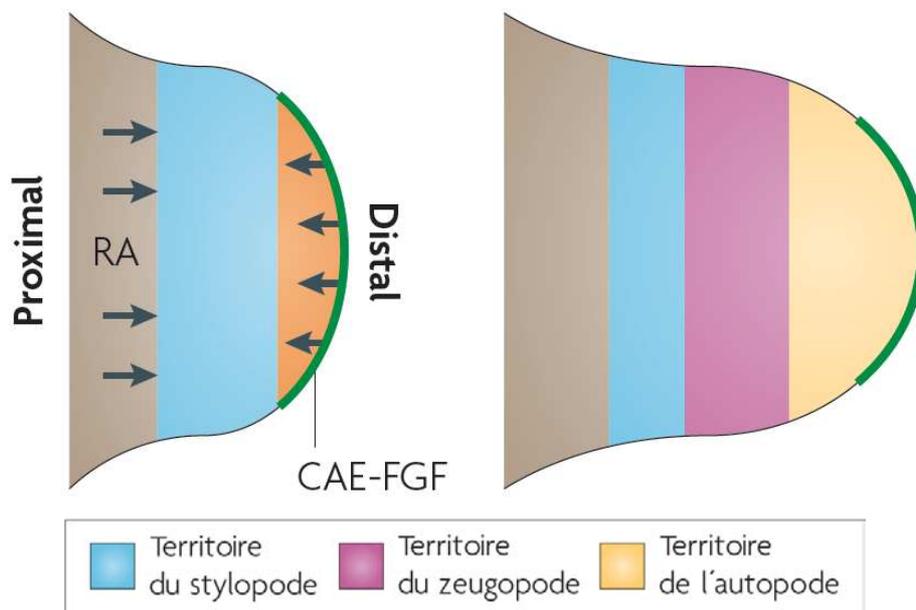
- les bourgeons qui n'expriment pas *Fgf8* sont plus petits que la normale et l'expression d'un autre gène essentiel (voir après) *Shh* (*sonic hedgehog*) est retardée.
- les bourgeons délétés pour *Fgf8* et *4* ne se développent plus du tout.

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, ce qui est en contradiction avec la théorie de la « zone de détermination progressive ». Un second modèle a alors été proposé, le modèle des « deux signaux » (Zeller *et al.*, 2009).

2.2. 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, déterminaient l'axe proximo-distal aux stades précoces du développement (Figure 5).

Figure 5 : Modèle des deux signaux



Durant l'initiation du développement du membre la région proximale (bleue) serait probablement spécifiée par l'acide rétinoïque (RA), signal provenant des flancs, et la région distale (orange) serait spécifiée par un signal composé de facteurs de croissance fibroblastiques provenant de la CAE (CAE-FGF) (D'après Zeller *et al.*, 2009).

Finalement, de façon à concilier les deux modèles précédents, le modèle de la « zone » ou du « front de différenciation » a été proposé (Zeller *et al.*, 2009).

2.3. Modèle du « front de différenciation »

Ce modèle reprend l'hypothèse du modèle des deux signaux : il postule que les cellules mésenchymateuses du bourgeon précoce, maintenues par les FGFs à un stade prolifératif et indifférencié, seraient destinées à donner les structures proximales du membre, mais que cette destinée pourrait être modifiée par les signaux en provenance de la CAE, qui orienteraient alors les cellules vers un destin distal.

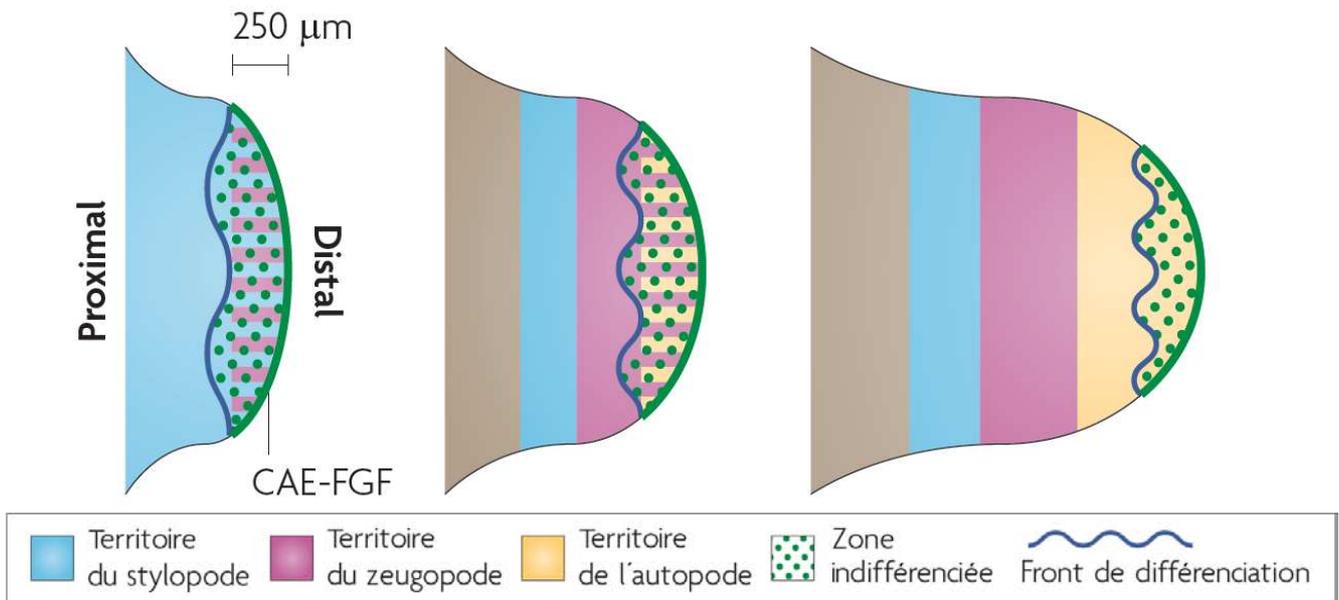
Au début, les premières cellules sortant de la zone distale indifférenciée, donc les cellules les plus proximales, s'orientent vers un destin proximal car elles n'ont pas beaucoup reçu de signaux en provenance de la CAE. Ces cellules proximales expriment le gène *Meis1* (*meis* : *myeloid ecotropic viral integration site, homeobox 1*) qui les caractérise et elles donneront le stylopode.

Ensuite, les cellules sortant un peu plus tard de la zone distale s'orientent vers un destin un peu plus distal, car ayant reçu un peu plus de signaux en provenance de la CAE. Ces cellules en position intermédiaire expriment le gène *Hoxa11* (*homeobox A11*) qui les caractérise et elles donneront le zeugopode.

Enfin, les cellules sortant en dernier de la zone distale s'orientent vers un destin distal car ayant reçu beaucoup de signaux en provenance de la CAE. Ces cellules en position terminale expriment le gène *Hoxa13* (*homeobox A13*) qui les caractérise et elles donneront l'autopode.

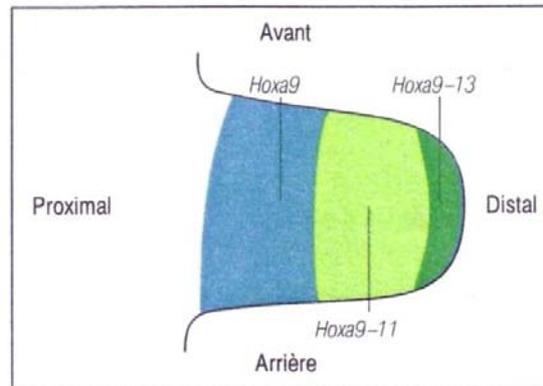
La limite entre les cellules proximales déjà déterminées et les cellules distales seulement prédestinées constituerait la « zone » ou « front de différenciation » (Figure 6 et 7, Zeller *et al.*, 2009).

Figure 6 : Modèle du front de différenciation



Le modèle du front de différenciation postule que les identités proximales sont déterminées au fur et à mesure que le mésenchyme en prolifération sort de la zone à différencier (c'est-à-dire quand le mésenchyme n'est plus sous l'influence du signal CAE-FGF. Après que les cellules soient passées au-delà du front de différenciation (ligne en vague bleue) elles n'expriment plus que les gènes qui définissent l'identité d'un segment particulier (par exemple *Meis1* est exprimé dans le territoire du stylopode, *Hoxa11* est exprimé dans le territoire du zeugopode et *Hoxa13* est exprimé dans le territoire de l'autopode) (D'après Zeller *et al.*, 2009).

Figure 7 : Rôle de certains gènes Hoxa dans la naissance de l'axe proximo-distal du bourgeon de membre.



Les gènes *Hoxa 9* à *13* s'expriment selon un profil emboîté le long de l'axe proximo-distal, *Hoxa 13* s'exprimant le plus distalement (*D'après Wolpert 1999*).

Ainsi, la différenciation proximo-distale fait intervenir différents signaux, principalement les facteurs de croissance fibroblastiques (FGFs), mais aussi dans une moindre mesure et selon des modalités moins bien connues les protéines BMP, les protéines WNT et probablement l'acide rétinoïque.

De même, la différenciation antéropostérieure est déterminée par différents signaux selon un mécanisme que nous allons détailler.

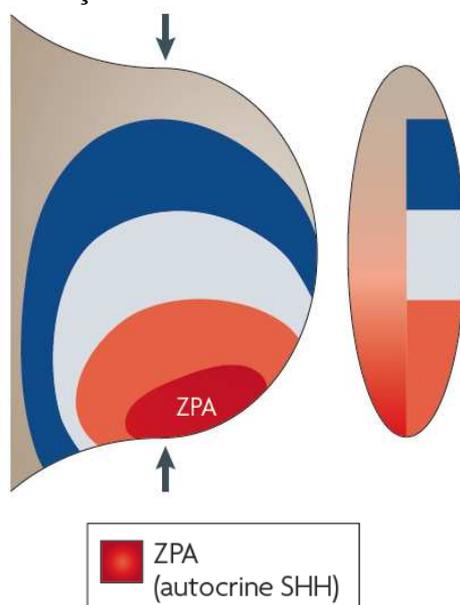
3. Détail de la différenciation antéro-postérieure

Comme nous l'avons vu précédemment, la zone d'activité polarisante (ZAP) est située sur le bord caudal du bourgeon, sous l'ectoderme (Figure 2). La ZAP a un rôle d'organisateur du mésenchyme et contrôle le développement et la spécification de l'identité digitale du bourgeon principalement, ceci grâce à la présence localisée de la protéine *Sonic hedgehog* (SHH).

3.1. Modèle du « drapeau français »

Il a été postulé que la protéine morphogène SHH diffuserait pour établir un gradient dans le bourgeon : fortement concentré en partie postérieure, faiblement concentré en partie antérieure (Figure 8).

Figure 8 : Modèle du drapeau français



Le modèle du drapeau français propose l'hypothèse que la ZPA secrèterait un morphogène qui diffuserait le long du bourgeon du membre pour générer un gradient dans l'espace. Les identités des trois doigts (représentées selon les trois couleurs du drapeau français) sont spécifiées par des niveaux décroissant de morphogène (*D'après Zeller et al., 2009*).

En effet, il a été montré que SHH était vitale pour la ZAP, pour le patron du zeugopode et de l'autopode du membre. Il a été montré que l'inactivation de *Shh*, chez la souris, produisait l'absence de l'ulna et des doigts 2 à 5. A l'opposé, l'expression crâniale ectopique de *Shh* induisait une duplication en miroir des doigts. Cependant, le doigt le plus antérieur (doigt 1 ou pouce) ne requérait pas l'expression de *Shh*. Son développement dépendait d'autres gènes : *Sall4* (*Sal-like 4*), *Tbx5* (*T-box 5*) et des gènes *Hox* (Zeller et al., 2009).

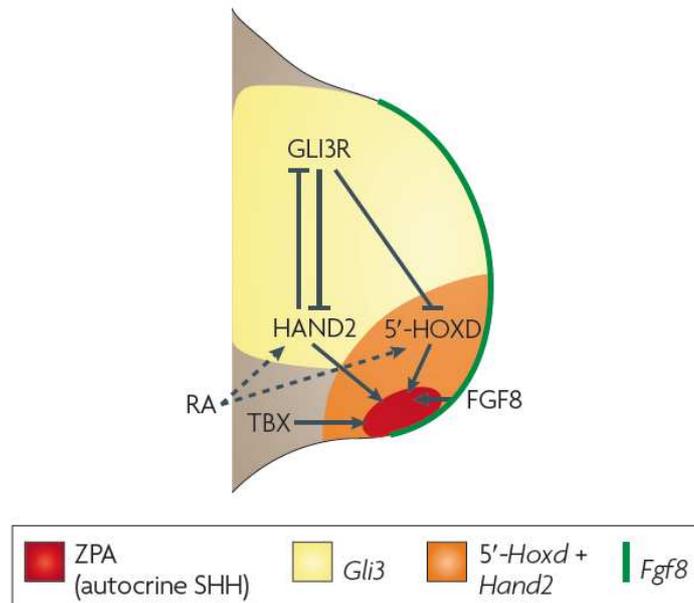
Ce modèle, relativement simple, a été partiellement remis en cause et modifié en conséquence, suite à la découverte du faible pouvoir diffusible de la protéine SHH (pas de diffusion à longue distance) (Zeller et al., 2009).

3.2. L'activation de *Shh*

Chez la souris, de nombreux gènes ont été identifiés comme régulant l'expression de *Shh*. Ainsi, l'expression des gènes *Hand2* (*heart and neural crest derivatives 2*) et *5'-Hoxd* induit l'expression de *Shh* dans le bourgeon.

Il a été montré que dans la partie antérieure du bourgeon, l'expression de *Shh* est régulée par le gène *Gli3* (*glioma-associated oncogene family zinc finger 3*). En effet, ce gène code pour la protéine GLI3 qui inhibe l'expression de *Hand2* et *5'-Hoxd*. L'expression de *Hand2* et *5'-Hoxd* est donc restreinte en partie postérieure et donc indirectement l'activation de *Shh* est restreinte en partie postérieure du bourgeon également (Figure 9, Zeller *et al.*, 2009).

Figure 9 : Activation de *Shh*



Interactions géniques qui restreignent l'activation et le maintien de *Sonic hedgehog* (*Shh*) au mésenchyme postérieur du bourgeon de membre. Flèche : activation, trait barré : répression (D'après Zeller *et al.*, 2009).

Ainsi, il a été montré qu'il y avait un gradient de *Shh* du bord postérieur vers le bord antérieur du bourgeon. Une boucle de régulation de *Shh* sur *Gli3* vient renforcer ce phénomène. En effet, à forte concentration (donc vers le bord postérieur) *Shh* inhibe la transformation de GLI3 en GLI3R (forme répressive de GLI3), A la place, GLI3 se transforme en GLI3A (forme activatrice de GLI3). Par contre, dans la région antérieure, la transformation de GLI3 en GLI3R s'effectue sans freination. On a donc finalement les gradients suivants :



De plus, d'une part le gène *Alx4* contribuerait à inhiber le gène *5'-Hoxd* en partie antérieure et donc par conséquent *Shh* (Hill, 2007), mais d'autre part il a été montré que dans la partie postérieure du bourgeon, l'expression de *Shh* était 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 9).

Cependant, un élément troublant l'hypothèse précédente fut la mise en évidence d'une variation des différentes protéines, en fonction du temps. Un autre modèle a donc été proposé, le modèle du « gradient spatio-temporel » (Zeller *et al.*, 2009).

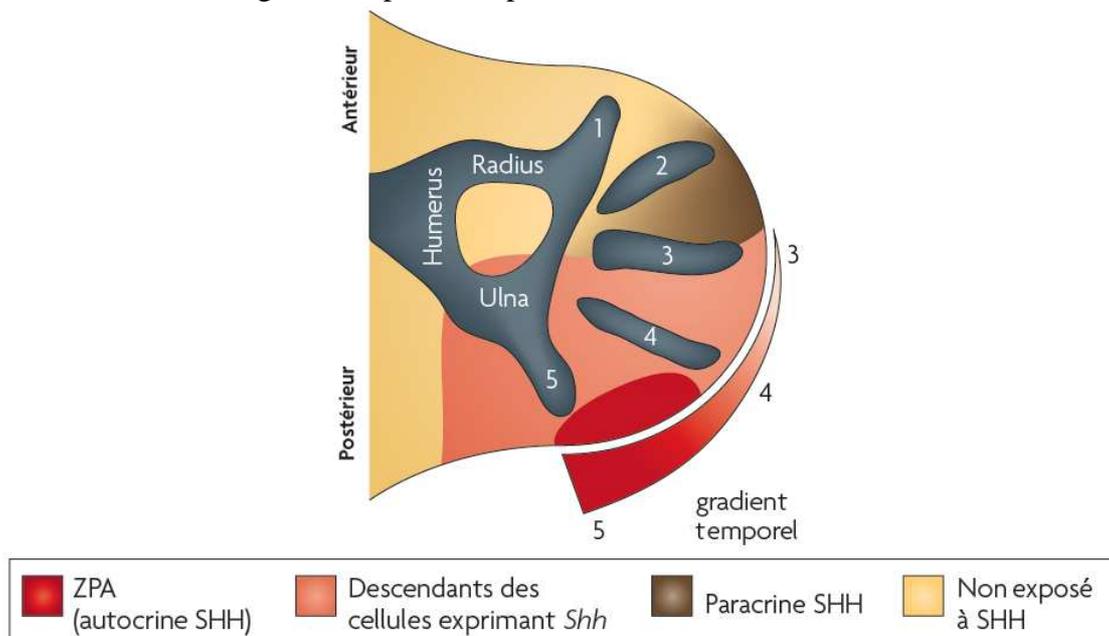
3.3. Le modèle du gradient spatio-temporel

Un gradient spatial et temporel de *Shh* dans le bourgeon définirait le devenir des cellules. Quand les cellules quittent la ZAP, elles cessent d'exprimer *Shh*. La population de cellules dérivant de cellules de la ZAP « pousse » les autres cellules vers la partie antérieure du bourgeon. Il y a donc de la région antérieure vers la région postérieure : des cellules n'ayant pas exprimé *Shh*, des cellules ayant exprimé brièvement *Shh*, des cellules ayant exprimé longtemps *Shh* (Figure 10, Zeller *et al.*, 2009).

Les cellules n'ayant pas exprimé *Shh* sont celles qui n'étaient pas à l'intérieur de la ZAP au moment de l'initiation de la différenciation antéropostérieure. Celles qui étaient relativement proches de la ZAP, et donc des cellules qui exprimaient *Shh*, ont été soumises à l'action de la protéine SHH, qui est capable de diffuser sur une courte distance. Elles formeront le doigt 2 et la moitié antérieure du doigt 3. Celles qui étaient en position la plus antérieure, donc loin des cellules exprimant *Shh*, n'ont pas été soumises à SHH. Elles donneront le doigt 1. Il s'agit du gradient spatial, dû à l'action paracrine de SHH.

Les cellules ayant exprimé *Shh* donneront l'ulna, les doigts 5 et 4 et la moitié postérieure du doigt 3. Celles l'ayant exprimé brièvement le doigt 3, celles l'ayant exprimé longtemps le doigt 5. Il s'agit du gradient temporel dû à la sécrétion autocrine de SHH.

Figure 10 : Modèle du gradient spatio-temporel

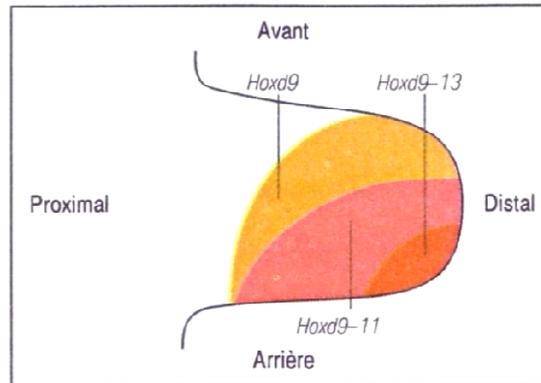


La spécification des identités antéropostérieures par un gradient dans l'espace et temporel de SHH. Quand les cellules cessent d'exprimer *Shh*, elles sortent de la ZPA. La population croissante de cellules dérivant de cellules exprimant *Shh* déplace les cellules n'exprimant pas *Shh* vers une région plus antérieure (D'après Zeller *et al.*, 2009).

Ainsi, une exposition brève à SHH est suffisante pour orienter les cellules vers une destinée antérieure (doigts 2 et 3) mais pas postérieure (doigts 4 et 5). Aucune exposition à SHH oriente vers une destinée très antérieure (doigt 1) (Figure 10, Zeller *et al.*, 2009).

La conséquence de ce gradient de SHH est l'expression de différents gènes *Hoxd* suivant leur position selon l'axe antéro-postérieur (Figure 11).

Figure 11 : Rôle de certains gènes *Hoxd* dans la naissance de l'axe antéro-postérieur dans le bourgeon de membre.



Les gènes *Hoxd 9* à *13* s'expriment selon un profil emboîté le long de l'axe antéro-postérieur, *Hoxd 13* s'exprimant le plus postérieurement (D'après Wolpert 1999).

Ainsi, la différenciation proximo-distale est principalement déterminée par les FGFs, ce qui aboutit à une expression segmentaire des gènes *Hoxa11* et *Hoxa13*, tandis que la différenciation antéro-postérieure est principalement déterminée par le gène *Shh*, ce qui aboutit à une expression segmentaire des gènes *Hoxd11* et *Hoxd13*.

Si un élément de cette succession complexe d'interactions est perturbé, la formation du membre peut en être affectée, et des troubles dans la morphologie du membre peuvent être constatés. L'un de ces troubles est la polydactylie.

II. LA POLYDACTYLIE

1. Généralités

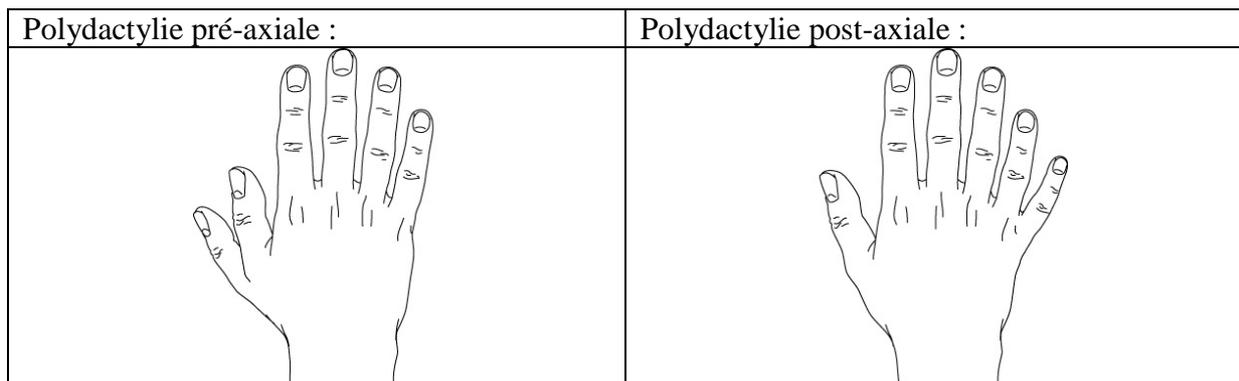
La polydactylie se définit comme la présence de doigts plus nombreux que la normale. Ce nom provient des mots grecs 'poly', qui signifie 'nombreux' et 'dactyle', qui signifie 'doigt'. La polydactylie peut être congénitale ou héréditaire.

Des cas de polydactylie ont été mentionnés dans les écrits de Darwin, elle n'aurait donc rien d'exceptionnel. La polydactylie a été décrite chez plusieurs espèces d'animaux : les humains, les chats, les chiens, les cochons d'Inde et les gallinacés entre autres. Différents modes de transmission et différentes formes de polydactylie ont été décrites.

Les embryologistes reconnaissent deux sortes de polydactylie (Figure 12) :

- Pré-axiale : les doigts supplémentaires sont situés sur le bord médian du membre (soit pour un humain, du côté du pouce)
- Post-axiale : les doigts supplémentaires sont situés sur le bord latéral du membre (soit du côté de l'auriculaire chez l'humain).

Figure 12 : Polydactylies pré-axiale et post-axiale



La polydactylie est dite pré-axiale lorsque le doigt supplémentaire est du côté du pouce, post-axiale lorsqu'il est situé du côté de l'auriculaire (*Source : <http://fr.wikipedia.org>*)

La forme postaxiale est rare, et dans ce cas il est très rare que les doigts supplémentaires soient totalement formés, alors que ceux situés du côté préaxial sont quasiment toujours totalement formés.

Nous allons détailler la polydactylie chez quelques espèces choisies : la souris, chez laquelle la majorité des manipulations génétiques ont été réalisées et ont permis d'améliorer les connaissances relatives à la polydactylie, l'homme, le chien, et enfin le sujet de nos recherches, le chat.

2. La polydactylie chez la souris

2.1. Généralités

Les polydactylies préaxiale et postaxiale ont été décrites, aux antérieurs et aux postérieurs, chez la souris. Un tableau récapitulatif des mutations identifiées chez la souris est présenté en annexe (Annexe 1).

Nous allons détailler quelques unes des mutations identifiées.

2.2. Découverte de la souris mutante *Sasquatch*

La souris étant un modèle animal très utilisé pour les recherches génétiques, des lignées de souris transgéniques sont souvent réalisées. L'une des stratégies de création de lignées transgéniques consiste à injecter une séquence ADN étrangère à l'intérieur d'un zygote nouvellement formé. Celle-ci s'intègre au hasard dans le génome de la souris, généralement en un seul endroit et de façon répétée en tandem.

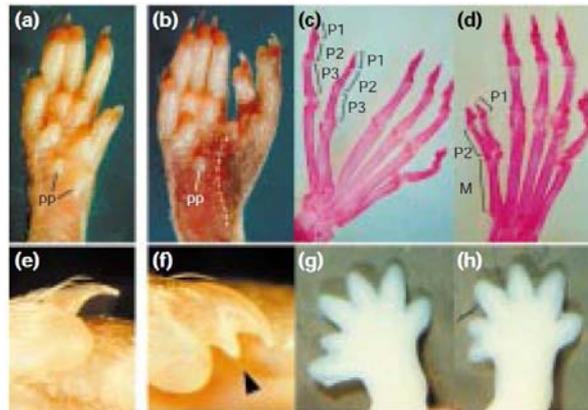
Lors de la réalisation d'une lignée de souris portant un transgène du gène de la phosphatase alcaline (gène rapporteur permettant de suivre l'expression du transgène) sous contrôle d'un promoteur tissu spécifique, les souris obtenues se sont avérées être polydactyles et la mutation a été appelée *Sasquatch* (*Ssq*) (Figure 13, Sharpe *et al.*, 1999).

2.3. Morphologie des souris mutantes *Sasquatch*

Les souris hétérozygotes pour la mutation *Ssq* présentaient une polydactylie préaxiale au niveau des postérieurs uniquement. De manière surprenante, un double ergot était parfois présent sur le doigt surnuméraire et était inversé par rapport à l'axe dorso-ventral. Le coussinet du doigt concerné était absent et remplacé par des poils similaires à ceux présents sur la face dorsale de la patte. Ces changements montraient que la mutation *Ssq* perturbait à la fois la différenciation antéro-postérieure et proximo-distale des doigts ectopiques.

Les souris homozygotes pour la mutation *Ssq* présentaient des anomalies plus étendues. Au niveau des membres postérieurs, la polydactylie était plus marquée et associée à une hémimélie (réduction de la taille des tibias), même parfois à une non fusion du tibia et de la fibula. Au niveau des membres antérieurs, une polydactylie préaxiale était présente, ce qui n'était pas le cas chez les hétérozygotes, et une légère réduction de longueur dans le segment de l'avant-bras était parfois également présente (Figure 13, Sharpe *et al.*, 1999).

Figure 13 : Analyse morphologique des phénotypes de membres chez la souris mutante *Ssq*



(a,b) La comparaison de la face palmaire d'une patte postérieure d'adulte entre (a) une souris sauvage et (b) une souris mutante *Ssq/+* a révélé une polydactylie préaxiale. La face palmaire sous jacente aux doigts surnuméraires présentait des poils au lieu d'un coussinet (qui devrait être au niveau de la ligne blanche sur la photo b) indiquant une dorsalisation.

(c,d) Morphologie squelettique des doigts postérieurs chez un adulte présentant un (c) fort phénotype *Ssq/+* et chez un autre présentant un (d) faible phénotype *Ssq/+*.

(e,f) Comparaison entre (e) une souris sauvage et (f) une souris mutante *Ssq/+* montrant la duplication de l'ergot et l'inversion de l'ergot surnuméraire chez la souris mutante (voir aussi la photo b).

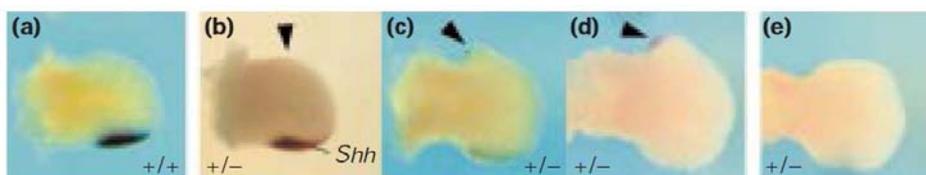
(g,h) Deux photos montrant l'expressivité variable de la polydactylie chez les embryons *Ssq/+* à 14,5 jours de gestation.

Abréviations: pp, coussinet proximal ; P1–P3, phalanges ; M, métatarse (D'après Sharpe *et al.*, 1999).

2.4. Altérations moléculaires à l'origine de cette polydactylie

Les altérations moléculaires survenant au cours du développement du bourgeon de membre ont été examinées, en hybridation *in situ*, grâce à des sondes de gènes connus pour intervenir dans la spécification antéro-postérieure. Au cours de ces observations, il a été montré que *Shh* n'était pas exprimé uniquement dans la CAE en région postérieure du bourgeon de membre, mais également de façon ectopique en région antérieure du bourgeon de membre (Figure 14, Sharpe *et al.*, 1999).

Figure 14 : Analyse moléculaire de l'expression de *Shh* dans les bourgeons de membre de souris sauvage et de souris mutante.



(a) Expression de *Shh* dans le bourgeon du membre chez un embryon sauvage au 11,5 jour post-saillie

(b-d) Expression de *Shh* dans le bourgeon de membre postérieur chez un embryon mutant *Ssq +/-*

(b) au 11,5 jour post-saillie

(c) au 12,0 jour post-saillie

(d) au 12,5 jour post-saillie

Remarquez l'induction ectopique de *Shh* en partie antérieure du bourgeon entre le 11,5 et le 12,5 jours embryonnaires (marqué par une flèche sur les photos b à d).

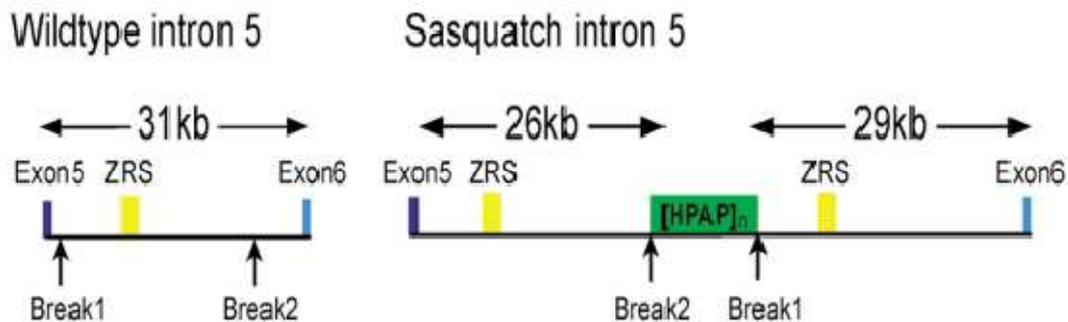
(e) Expression de *Shh* dans le bourgeon de membre antérieur chez un embryon mutant *Ssq +/-* : on note qu'il n'y a pas d'expression ectopique de *Shh* chez le mutant hétérozygote (D'après Sharpe *et al.*, 1999).

L'analyse de l'intégration de la séquence ADN étrangère (transgène) a montré que celle-ci s'était insérée au niveau du chromosome 5, dans l'intron 5 du gène *Lmbr1* (*Limb region 1*) (Figure 16, Lettice *et al.*, 2002). Le gène *Lmbr1* est situé à une mégabase (Mb) du gène *Shh*, connu pour être impliqué, entre autres, dans le développement du membre, et son intron 5 possède une séquence de 800 paires de bases (bp) extrêmement bien conservée entre espèces de mammifères (Lettice *et al.*, 2008).

Dans le génome des vertébrés, des séquences non codantes ont été conservées au fil de l'évolution : ce sont les CNE (*Conserved Non coding Elements* ou *Eléments Non codants Conservés*). Ils sont souvent d'une longueur de 100 paires de bases (pb) à plus de un kilobase (kb), et souvent des régulateurs en *cis* de gènes impliqués dans des processus de développement (Lettice *et al.*, 2008).

La séquence non codante conservée à l'intérieur de l'intron 5 de *Lmbr1* a été dupliquée lors de l'insertion du transgène chez la souris mutante *Ssq* (Lettice *et al.*, 2003). Cette information combinée à la découverte que la souris mutante *Ssq* devait sa polydactylie à une ZPA ectopique a amené à penser que le CNE de *Lmbr1* serait un régulateur de l'expression de *Shh* et donc de l'induction de la ZPA (voir partie sur le développement du membre), d'où le nom qui lui a été donné : ZRS (*ZPA Regulatory Sequence* ou *Séquence de Régulation de la ZPA*) (Figure 15, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 15 : Représentation schématique de l'intron 5 de *Lmbr1* chez la souris sauvage et la souris *Ssq*.

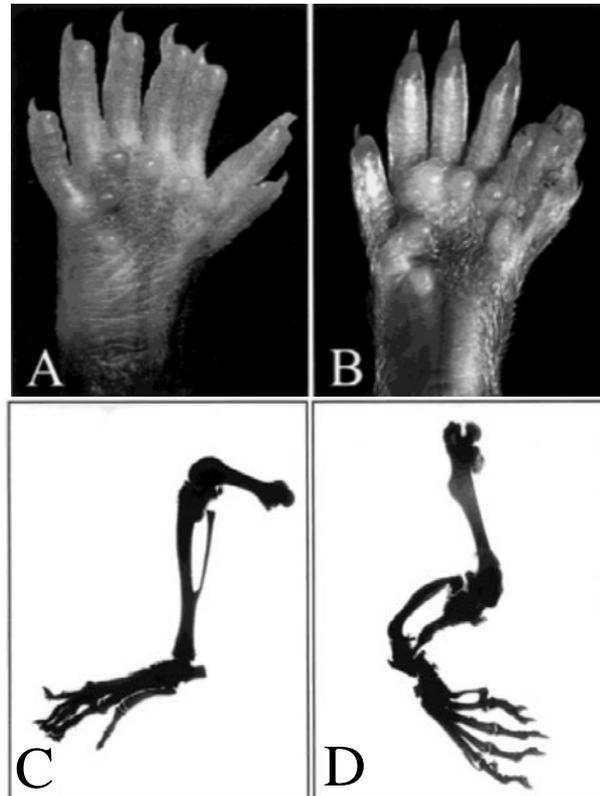


Les exons 5 and 6 sont représentés respectivement par un rectangle bleu foncé et un rectangle bleu clair. La ZRS est représentée par un rectangle jaune et les points d'insertion de la duplication sont marqués par des flèches noires. Chez la souris *Ssq*, l'insertion multiple de l'élément transgénique est représenté par un rectangle vert (*D'après Lettice et al.*, 2003).

2.5. Autres mutants présentant une polydactylie liée à ZRS

Une autre souris mutante, *hemimelic extra toes (Hx)*, présentait une polydactylie préaxiale parfois associée à des membres antérieurs et postérieurs tordus de façon importante, due à un raccourcissement du radius et du tibia (Figure 16, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 16 : Morphologie du membre de la souris *Hx*



(A) : Vue ventrale d'un membre postérieur de souris hétérozygote *Hx* (Shh^{Hx}/Shh^+) montrant une polydactylie préaxiale

(C) : Squelette d'un membre postérieur de souris hétérozygote *Hx* (Shh^{Hx}/Shh^+) montrant un tibia normal

(B) : Vue ventrale d'un membre postérieur de souris homozygote *Hx* (Shh^{Hx}/Shh^{Hx}) montrant une polydactylie préaxiale

(D) : Squelette d'un membre postérieur de souris homozygote *Hx* (Shh^{Hx}/Shh^{Hx}) montrant un tibia de longueur diminuée.

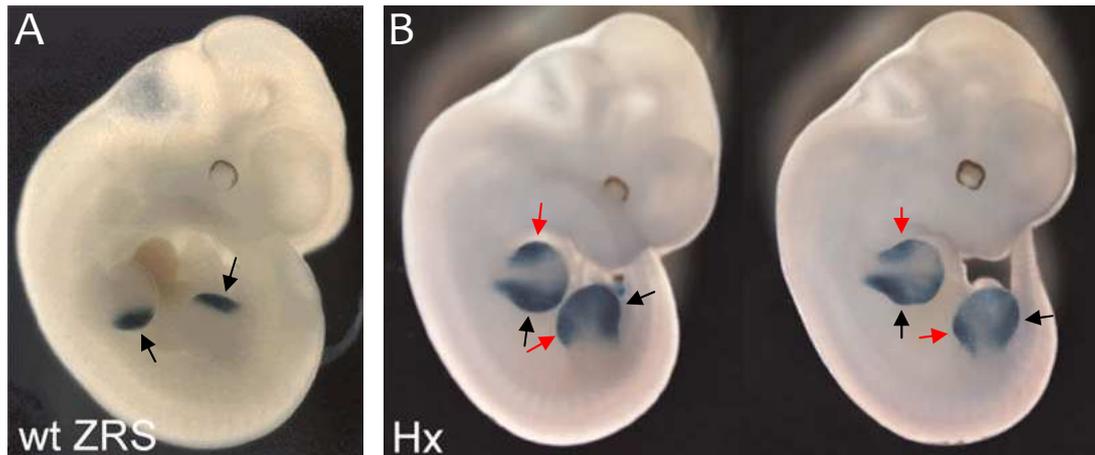
(D'après Heus *et al.*, 2001)

Séquencée au niveau de ZRS suite aux découvertes exposées précédemment, elle s'est avérée posséder une mutation G/A en position 545 dans ZRS (Lettice *et al.*, 2008).

L'analyse moléculaire de l'expression de *Shh* a donné des résultats similaires à ceux obtenus avec le mutant *Ssq*, c'est-à-dire une expression ectopique de *Shh*.

Afin d'étudier l'expression du gène *Shh*, des souris transgéniques portant un transgène composé du gène rapporteur *LacZ* (qui donne une coloration bleue aux cellules en présence de Xgal) sous contrôle de ZRS sauvage et sous contrôle de ZRS mutant de souris *Hx* ont été créées. L'expression de ces deux transgènes a permis de mettre en évidence une expression ectopique de *LacZ*, donc de *Shh*, qui est naturellement gouverné par ZRS chez les souris *Hx* (Figure 17, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 17 : Mise en évidence de l'expression ectopique *Shh* chez la souris *Hx*.



(A) Expression de *LacZ* dans un embryon transgénique de 11,5j portant le gène rapporteur *LacZ* sous contrôle de la séquence ZRS sauvage (wt) en région postérieure des bourgeons de membres antérieurs et postérieurs (indiquée par des flèches noires).

(B) Expression du gène rapporteur *LacZ*, sous contrôle de ZRS mutant de souris *Hx*. En plus de l'expression en région postérieure des bourgeons de membre (indiquée par des flèches noires), une expression ectopique est visible en région antérieure des bourgeons de membre (indiquée par des flèches rouges). (D'après Lettice *et al.*, 2008)

Un troisième mutant, nommé M100081, a été identifié dans ZRS : les souris présentaient une polydactylie préaxiale et souvent un tibia raccourci, et portaient une mutation A/G en position 406 dans ZRS (Lettice *et al.*, 2008).

Ainsi, la découverte de la souris *Sasquatch* (*Ssq*) a permis de mettre en évidence une zone à l'intérieur de l'intron 5 de *Lmbr1* responsable de la régulation de la ZAP, d'où le nom qui lui a été donnée : ZRS (séquence régulatrice de la ZAP). Chez la souris *Ssq*, la duplication de ZRS entraîne la formation d'une ZPA ectopique en région crâniale du membre. Par la suite, l'analyse de ZRS de deux autres souris mutantes polydactyles, *Hx* et *M100081*, a montré que chez ces souris, des mutations ponctuelles dans ZRS étaient responsables de la polydactylie. ZRS semble donc jouer un rôle important dans la génération d'une polydactylie.

La polydactylie, très étudiée chez la souris, survient cependant dans beaucoup d'autres espèces animales, notamment chez l'homme.

3. La polydactylie chez l'homme

3.1. Généralités

Les polydactylies préaxiale et postaxiale ont été décrites, aux mains et aux pieds, avec un ou plusieurs doigts surnuméraires, complètement formés ou non (Figure 18).

Figure 18 : Différentes formes de polydactylie chez l'homme

Avec un seul doigt surnuméraire.



Polydactylie préaxiale
sur une main



Polydactylie post-axiale
sur les mains



Polydactylie postaxiale
sur les pieds

(Source : www.meanomadis.com et <http://news.bbc.co.uk>)

Avec plusieurs doigts surnuméraires, associée avec de la syndactylie.



(Source : <http://society.ezinemark.com>)

Les polydactylies sont souvent incluses dans des maladies syndromiques chez l'homme, et souvent associées à de la syndactylie.

Un tableau récapitulatif des mutations identifiées chez l'homme, dans les cas de polydactylie héréditaire, est présenté en annexe (Annexe 2).

Une des rares mutations causant de la polydactylie, sans autre anomalie chez l'homme, a été cartographiée sur le chromosome 7. En effet le caryotypage de plusieurs individus présentant une polydactylie *de novo* a permis de mettre en évidence une translocation concernant une partie du chromosome 7, plus précisément la région 7q36 (Hing *et al.*, 1995, Zguricas *et al.*, 1999, Heus *et al.*, 1999).

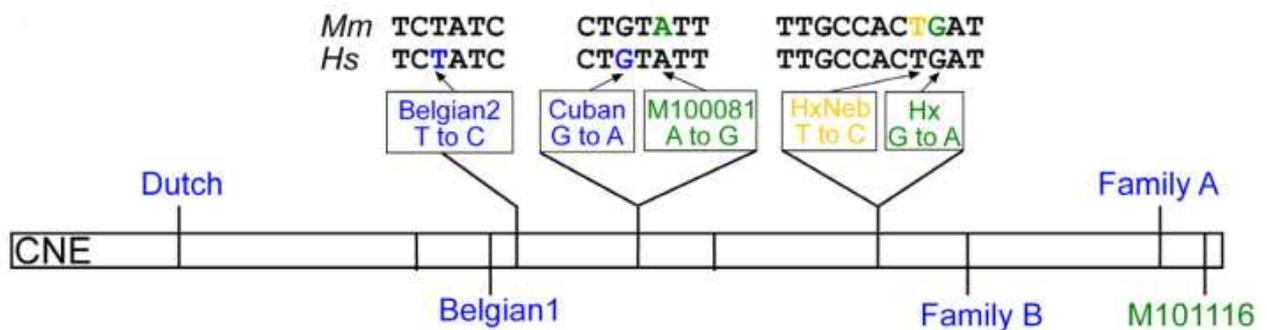
3.2. Avancées des connaissances sur la polydactylie humaine grâce aux découvertes chez la souris

La comparaison de la zone dupliquée chez la souris *Ssq*, avec la translocation du chromosome 7 observée dans la polydactylie de l'homme, a montré qu'il s'agissait également, chez l'homme, d'une anomalie de l'intron 5 du gène *LMBRI* (Lettice *et al.*, 2002).

Suite à la découverte de la région ZRS humaine, un total de 7 familles possédant de la polydactylie préaxiale, liée à la région 7q36, ont été analysées pour ZRS.

Une famille allemande de grande taille a été testée et les 96 individus touchés ont tous été identifiés hétérozygotes *C/G* en position 105, alors que tous les individus sains étaient homozygotes *C/C*. De même pour deux familles belges de plus petite taille. Dans la première famille belge il a été identifié une mutation *A/T* en position 305 et dans la deuxième famille, une mutation *T/C* en position 323. Enfin une mutation *G/A* en position 404 a été identifiée chez une famille cubaine (Figure 19). Dans les trois autres familles touchées, il n'a été mis en évidence qu'un polymorphisme *C/G* en position 3, présent également chez des sujets non atteints.

Figure 19 : Localisation des mutations connues chez l'homme et la souris au sein de ZRS, ayant pour conséquence une polydactylie préaxiale



Les mutations humaines sont présentées en bleues, les mutations de la souris en vert et en jaune.

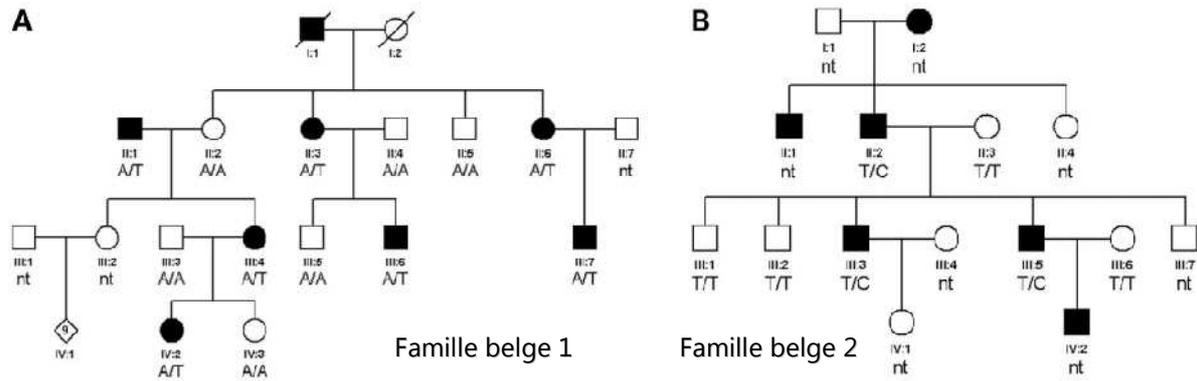
CNE = *Conserved Non coding Element* ou Élément Non codant Conservé.

Mutations chez l'homme (<i>Hs</i> = <i>Homo sapiens</i>)	Mutations chez la souris (<i>Mm</i> = <i>Mus musculus</i>)
<i>Dutch</i> = mutation hollandaise	<i>M100081</i> = mutation de souris
<i>Belgian</i> = mutation belge	<i>Hx</i> = mutation de la souris hemimelic extra toes
<i>Cuban</i> = mutation cubaine	<i>HxNeb</i> = mutation de la souris hemimelic extra toes neighbouring
<i>Family A</i> = Famille A	<i>M101116</i> = mutation de souris
<i>Family B</i> = Famille B	

(D'après Lettice *et al.*, 2008)

La polydactylie dans ces familles se transmettait selon un mode autosomique dominant (Figure 20).

Figure 20 : Pedigree partiel des deux familles belges



(A) Pedigree partiel de la première famille belge.

(B) Pedigree partiel de la deuxième famille belge.

Dans les deux cas, on constate la transmission sur un mode autosomique dominant de la polydactylie préaxiale. Les carrés représentent les hommes, les ronds les femmes. Les symboles pleins représentent les individus touchés, les symboles vides représentent les individus sains. La co-ségrégation de la mutation *A/T* dans la première famille belge et de la mutation *T/C* dans la deuxième famille belge avec le phénotype de polydactylie préaxiale est indiquée (*D'après Lettice et al., 2003*).

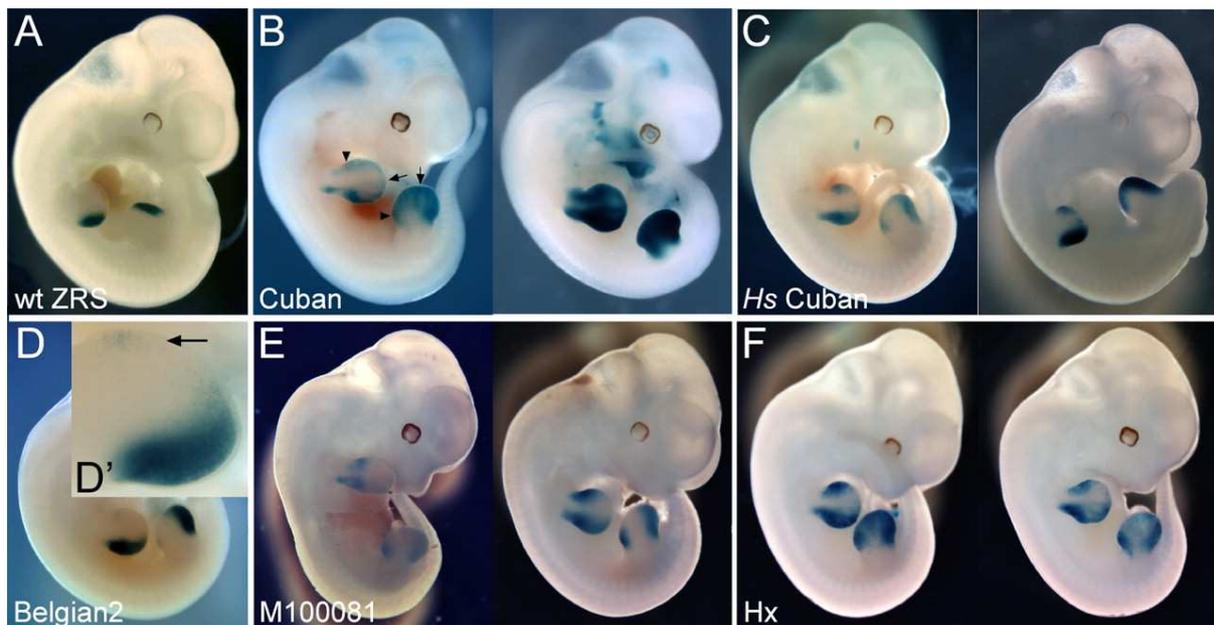
La mutation cubaine causait un phénotype sévère inhabituel, allant d'un pouce à trois phalanges à une hexadactylie, les pieds étant autant affectés que les mains. Une dysplasie radiale fut également rencontrée, avec un individu présentant une absence bilatérale des tibias.

La mutation belge n°2, à l'inverse, causait un phénotype moins sévère, semblable à celui rencontré communément dans les familles polydactyles. Principalement un pouce à trois phalanges, parfois un petit « *nubbin* » mais pas de modifications des os long.

Afin d'étudier les conséquences sur le développement du membre, de ces mutations humaines, des souris transgéniques, pour le gène *LacZ* sous contrôle de *ZRS* portant la mutation propre à chaque famille ont été créées.

Ces mutations ont induit chez les souris transgéniques une expression ectopique de *Shh*, similaire à celle rencontrée avec les mutations de souris *Ssq* et *Hx*. (Figure 21, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 21 : Expression ectopique de *Shh* chez des souris transgéniques portant un gène rapporteur *LacZ* sous contrôle de séquences ZRS sauvage et mutantes.



Tous les embryons sont à environ 11,5 jours embryonnaires.

(A) Expression de *LacZ* dans un embryon transgénique portant le gène rapporteur *LacZ* sous contrôle de la séquence ZRS sauvage (wt) en région postérieure des bourgeons de membres antérieurs et postérieurs.

(B) Embryons transgéniques portant la mutation humaine cubaine dans ZRS de souris. Deux embryons sont montrés pour indiquer que les sites d'expression sont identiques même si le niveau d'expression est différent. Le premier embryon permet de mettre en évidence l'expression ectopique de *Shh* (visualisée par l'expression de *LacZ*) le long du bord antérieur (indiqué par les triangles noirs) et l'extension de l'expression du bord postérieur vers le bord distal (indiqué par les flèches noires).

(C) Embryons transgéniques portant la mutation humaine cubaine dans ZRS humain (*Hs*). L'expression ne s'étend pas autant en région proximale du membre que sur la photo (B).

(D) La mutation de la deuxième famille belge révèle un niveau d'expression faible sur le bord antérieur du bourgeon. La flèche dans l'agrandissement D' montre des points correspondant aux cellules exprimant *LacZ*.

(E) La mutation de la souris M100081 est située à un nucléotide d'écart de la mutation cubaine. Noter l'expression similaire à celle de l'expression cubaine si on compare les deux photos.

(F) Expression du gène rapporteur *LacZ*, sous contrôle de ZRS mutant de souris *Hx*. Une expression ectopique est visible en région antérieure des bourgeons de membre. (D'après Lettice et al., 2008)

Ainsi, la polydactylie, chez l'homme, peut être préaxiale, postaxiale, au niveau des mains et/ou des pieds. L'analyse de ZRS, chez des familles présentant de la polydactylie préaxiale, a montré chez certaines d'entre elles des mutations ponctuelles, de façon similaire à ce qui avait été décrit chez les souris *Hx* et *M100081*. La transmission de la polydactylie, dans ces familles, se faisait sur un mode autosomique dominant.

Le mécanisme moléculaire expliquant la survenue d'une polydactylie a ensuite été recherché chez les animaux domestiques : le chien et le chat.

4. La polydactylie chez le chien

4.1. Généralités

Les chiens ont en général quatre doigts aux membres postérieurs, et cinq doigts aux membres antérieurs. Dans certaines races canines, la polydactylie est un caractère désirable. Elle se traduit par la présence d'un ergot simple ou double sur les membres postérieurs. Ainsi, les Montagnes des Pyrénées et les Bergers de Beauce ont été sélectionnés pour présenter des doubles ergots. D'ailleurs un Montagne des Pyrénées qui n'aurait pas un double ergot aux postérieurs ne serait pas confirmable (Figure 22, Park *et al.*, 2008, www.fci.be).

Une certaine variation individuelle existe. Tout d'abord chez les Montagnes des Pyrénées, certains chiots naissent sans double ergot, et il est déjà arrivé qu'un chiot naisse avec un triple ergot aux membres postérieurs et un double ergot aux membres antérieurs (communication personnelle d'une éleveuse de Montagne des Pyrénées). De même dans des races sans ergots, certains chiots naissent avec un ergot (Park *et al.*, 2008).

De façon beaucoup plus rare, la polydactylie concerne à la fois les membres postérieurs et les membres antérieurs, comme rapporté chez le chien norvégien de Macareux ou « Norwegian Lundehund » (Figure 22, Park *et al.*, 2008).

Figure 22 : Polydactylie chez le chien



- (A) Berger de Beauce.
(B) Double ergot au niveau des postérieurs chez le Berger de Beauce.
(C) Chien Montagne des Pyrénées.
(D) Double ergot au niveau d'un postérieur chez un chiot Montagne des Pyrénées.
(E) Chien Norvégien de Macareux ou « Norwegian Lundehund ».
(F) Deux antérieurs d'un chien Norvégien de Macareux possédant chacun six doigts.
(Sources : <http://fransetaalsite.wordpress.com>, www.chiens-de-france.com,
<http://blog.seniorennet.be/dierenopvoedster/archief.php?ID=537928>)

4.2. Découverte d'un premier locus

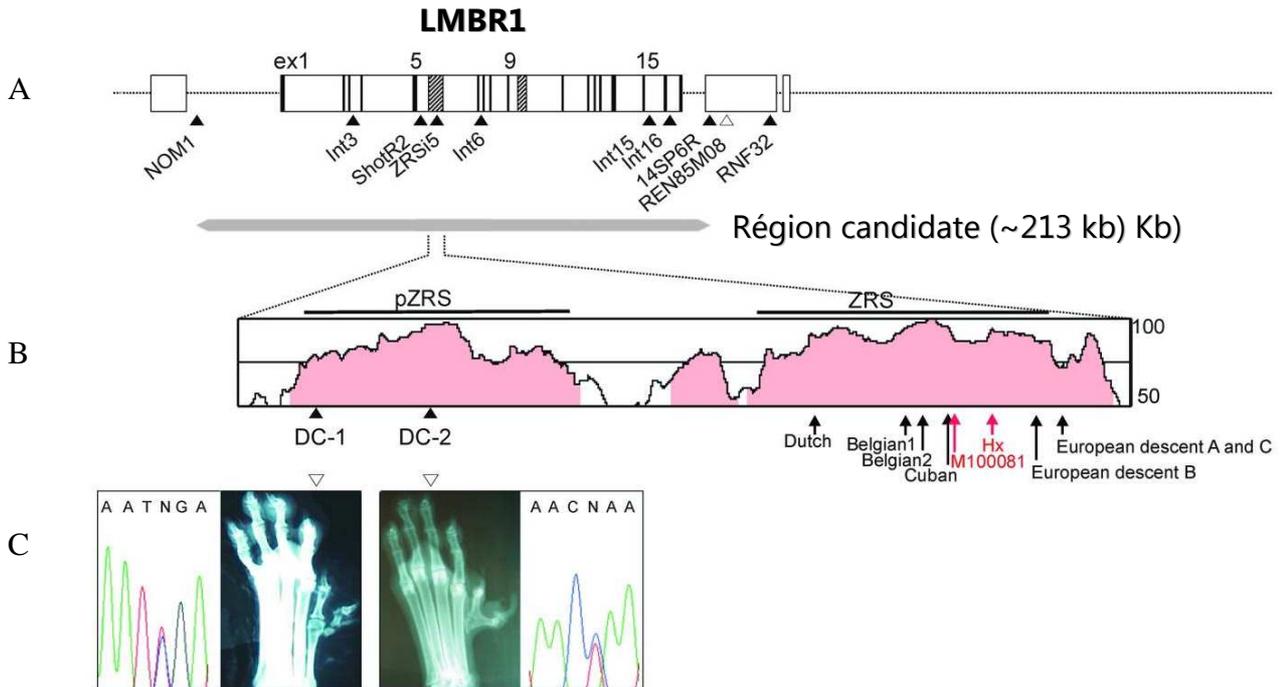
La cartographie d'un locus impliqué dans la polydactylie, chez le chien, a été réalisée par une analyse de liaison dans une famille de chiens coréens de race Sapsaree. Dans cette race, la polydactylie se transmet sur le mode autosomique dominant.

L'étude a porté sur une famille de 135 individus dont 73 présentaient des doubles ergots. Différents marqueurs répartis sur l'intégralité du génome du chien ont été génotypés pour chaque individu. Le marqueur dont la transmission est apparue comme la plus liée à la polydactylie fut le marqueur REN85M08 situé sur le chromosome 16 du chien. Un intervalle de quelques centimorgans délimité par deux autres marqueurs de part et d'autre fut mis en évidence comme région candidate pour cette polydactylie (Park *et al.*, 2004). Une étude d'association fut réalisée en ajoutant 47 chiens polydactyles et non polydactyles d'autres races, et en testant le plus de marqueurs possibles dans la région candidate. La région candidate fut réduite à un intervalle de moins de 213 kb, entre les marqueurs REN85M08 et NOM1 (Park *et al.*, 2008).

Ce travail a donc permis de mettre en évidence une région liée génétiquement à la polydactylie chez le Sapsaree, et située sur le chromosome 16 du chien (CFA 16).

Par la suite, il s'est avéré que la région du chromosome 16 de chien identifiée correspondait à une zone du chromosome 7 de l'homme et du chromosome 5 de la souris, comprenant principalement le gène *LMBR1*. Cette région candidate fut donc explorée, ceci à la fois chez le Sapsaree, race coréenne utilisée depuis le début de l'étude, mais aussi dans les races occidentales ajoutées lors de l'étude d'association. Deux mutations responsables de polydactylie ont été mises en évidence dans une zone située en amont de ZRS et nommée préZRS (ou pZRS). La mutation DC-1, rencontrée chez le Sapsaree et plusieurs autres races coréennes ; et la mutation DC-2 rencontrée chez plusieurs races occidentales (Montagne des Pyrénées, Beagle, Cocker, Malinois, Rottweiler, Shetland, Caniche, Schnauzer, Shi-Tzu et Yorkshire) (Figure 23, Park *et al.*, 2008).

Figure 23 : Analyse génétique du locus de la polydactylie canine sur CFA16



(A) Gène *LMBR1* représenté avec ses exons et les marqueurs qui ont aidé à la localisation de la région candidate pour la polydactylie canine. En dessous, la région candidate (213 kb) dans le gène *LMBR1*.
 (B) Région hautement conservée entre homme et chien, analysée grâce au logiciel VISTA (<http://genome.lbl.gov/vista>). Les régions possédant une homologie >50% sur 100 pb apparaissent en blanc, tandis que celles possédant une homologie >75% sont colorées en rose. Les mutations identifiées pour la polydactylie canine : DC-1 et DC-2, sont représentées par de petits triangles. Les flèches noires et rouges indiquent les sites de deux mutations ponctuelles chez la souris, *Hx* (G/A) et M100081 (A/G), et de sept mutations chez l'homme : Dutch (C/G), Belgian1 (A/T), Belgian2 (T/C), Cuban (G/A), Famille A, Famille B et Famille C. (Lettice *et al.*, 2003).

(C) Portions de chromatogrammes montrant les mutations canines DC-1 (chien Sapsaree) et de DC-2 (chien Montagne des Pyrénées). Les mutations sont lues en direction inverse et les phénotypes sont montrés par deux radiographies. (D'après Park *et al.*, 2008)

Dans toutes les races coréennes et occidentales étudiées et présentant les mutations DC-1 ou DC-2 respectivement, la polydactylie se transmet sur le mode autosomique dominant (Park *et al.*, 2008).

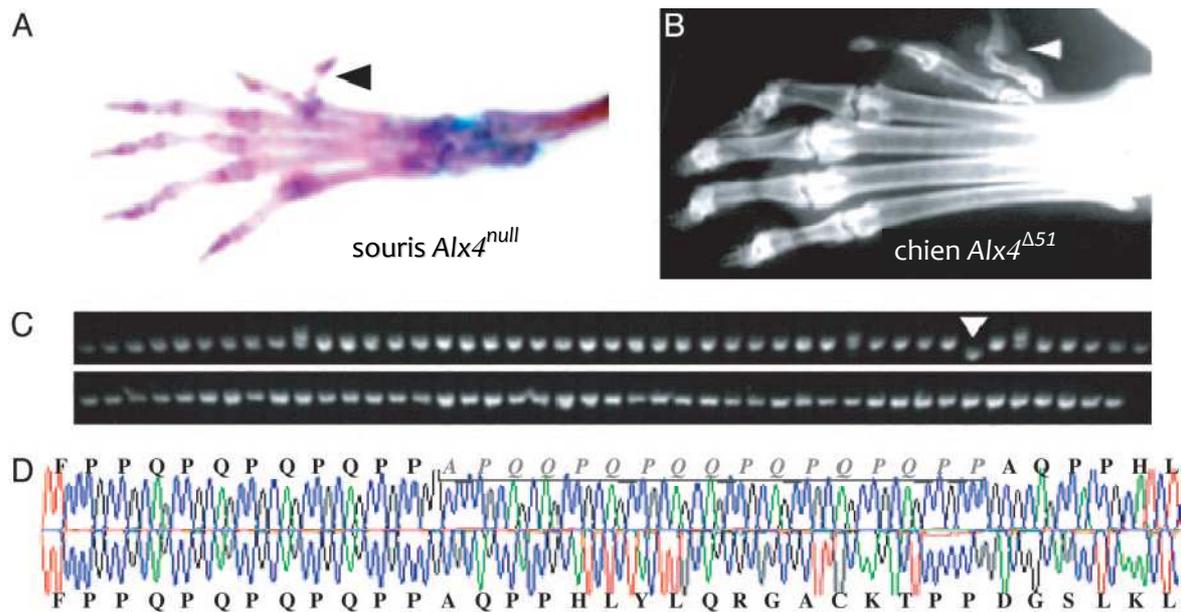
4.3. Découverte d'un second locus

Une troisième mutation responsable de polydactylie a été mise en évidence suite à une étude fondée sur l'hypothèse que les variations morphologiques chez le chien pouvaient être dues aux variations dans les séquences non codantes répétées en tandem. Pour distinguer une séquence en tandem « récente » d'une séquence en tandem « ancienne », les auteurs ont postulé que plus la séquence était ancienne, plus elle serait dégradée par des mutations. De plus, une mutation responsable d'une polydactylie serait *a priori* récente, la polydactylie ne constituant pas un caractère ancestral, elle serait donc à chercher dans une séquence en tandem récente.

Des gènes de chien domestique, homologues de gènes humains connus pour jouer un rôle dans le développement du membre et craniofacial et pour subir facilement des mutations, ont été sélectionnées. Trente-sept séquences en tandems identifiées parmi ces gènes ont été séquencées. Cinq gènes ont présenté de grandes modifications dans leur séquence répétée en tandem.

En particulier, une délétion de 51 pb a été identifiée dans le gène *ALX4* (*Aristaless-like homeobox 4*). Les quatre chiens de race Montagne des Pyrénées polydactyles inclus dans l'étude étaient homozygotes pour la délétion. Les Montagnes des Pyrénées non polydactyles étudiés ne présentaient pas la délétion, de même que tous les autres chiens de race, non polydactyles. Cette délétion dans *ALX4* semblait donc spécifiquement associée à la polydactylie du Montagne des Pyrénées (Figure 24, Fondon et Garner 2004).

Figure 24 : La délétion de 51 pb dans *ALX4* chez le Montagne des Pyrénées et ses conséquences.



(A) La souris mutante *Alx4*^{-/-} présente une duplication du doigt numéro un (indiquée par un triangle noir). (Copyright 1998, The Company of Biologists)

(B) Une radiographie de la patte d'un Montagne des Pyrénées montre le double ergot typique, spécifié dans le standard de la race (indiqué par un triangle blanc).

(C) Les Montagnes des Pyrénées polydactyles sont homozygotes pour une délétion de 51 nucléotides dans le gène *ALX4*. L'amplification par PCR de cette région contenant une séquence répétée dans *ALX4* chez 89 races de chien a montré que cette délétion était unique dans la race du Montagne des Pyrénées (indiquée par un triangle blanc). Des Bassets Hounds, des Retrievers à poils ras, et des Harriers, phénotypiquement normaux, étaient hétérozygotes pour deux insertions d'acides aminés distinctes (doublets de bandes sur la photo).

(D) Le séquençage ADN a révélé que la délétion était causée par une contraction d'une répétition d'acides aminés PQ, qui résulte en la suppression de 17 acides aminés. (D'après Fondon et Garner 2004)

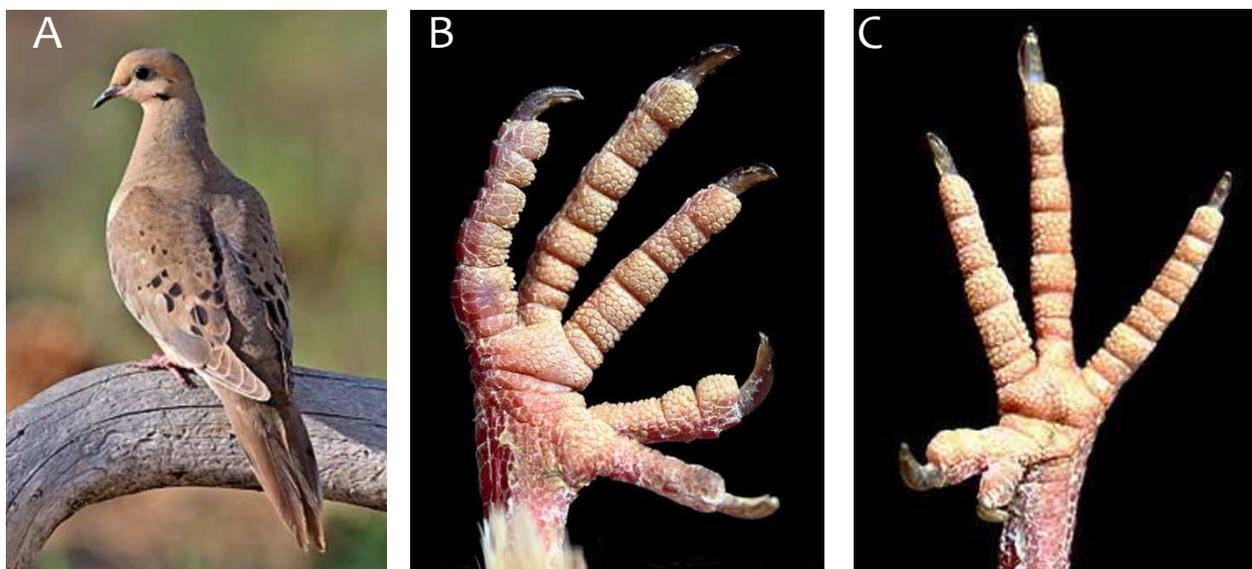
La polydactylie semble donc être hétérogène génétiquement chez le Montagne des Pyrénées (*ALX4* et préZRS). Park et ses collaborateurs ont analysé six Montagnes des Pyrénées polydactyles aux postérieurs : ils ont identifié trois chiens homozygotes pour la délétion dans *ALX4* et trois chiens hétérozygotes (Park *et al.*, 2008).

Ainsi, chez le chien, la polydactylie est localisée soit aux postérieurs uniquement, soit aux postérieurs et aux antérieurs, et est toujours préaxiale. L'analyse de ZRS n'ayant montré aucune mutation pouvant être responsable de polydactylie, la région préZRS a été séquencée, ce qui a mis en évidence deux mutations. La mutation DC-1 se retrouve chez les races coréennes et la mutation DC-2 se retrouve chez les races occidentales. Toutes deux se transmettent sur un mode autosomique dominant. Suite à d'autres analyses génétiques, une mutation dans *ALX4* a été découverte, responsable de la polydactylie chez le Montagne des Pyrénées spécifiquement, mais semblant avoir un mode de ségrégation complexe.

5. La polydactylie chez d'autres espèces

La polydactylie existe également chez d'autres espèces, notamment chez les oiseaux (Figure 25) et les cochons d'Inde (Figure 26).

Figure 25 : Polydactylie chez une tourterelle triste



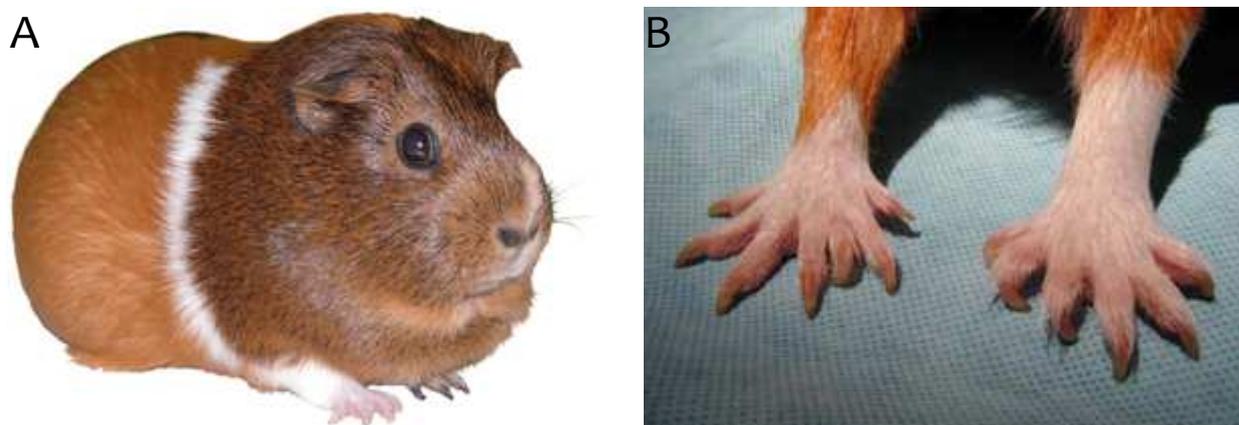
(A) Une tourterelle triste.

(B) Pied droit avec un ergot supplémentaire.

(C) Pied gauche avec un ergot supplémentaire.

(Source : www.hiltonpond.org et <http://en.wikipedia.org>)

Figure 26 : Polydactylie chez un cochon d'Inde



(A) Cochon d'Inde

(B) Membres antérieurs présentant 7 et 6 doigts au lieu de 5 chez un cochon d'Inde.

(Source : <http://cobaye.blogspot.com> © Marie-Sophie Germain)

La polydactylie est un caractère relativement fréquent chez les cochons d'inde, malgré le fait que ce ne soit pas un caractère sélectionné par les éleveurs.

Pour la suite, nous nous intéressons plus particulièrement à la polydactylie féline. Notons cependant que d'autres espèces présentant de la polydactylie ont été décrites telles que le cheval, les bovins, le porc, les cervidés sauvages (Stanek et Hantak, 1986, Mather, 1987, Johnson *et al.*, 1982, Malynicz, 1982, Chapman, 2006, Miller et Broughton, 1971).

6. La polydactylie chez le chat : description phénotypique

6.1. Définition

En général les chats domestiques ont dix-huit doigts, 5 sur chaque membre antérieur et 4 sur chaque membre postérieur. Les chats polydactyles présentent des doigts supplémentaires sur une, deux, trois ou les quatre membres.

6.2. Premiers cas observés

Darwin parlait déjà de la polydactylie dans les années 1870 : "*J'ai entendu parler de plusieurs familles de chats à six doigts, dans l'une d'elles cette particularité est transmise depuis au moins trois générations.*" (Curtis et King, 2007).

6.3. Les races de chats polydactyles

La polydactylie a été décrite chez des chats sans pedigree, dit « de gouttière » (Danforth, 1947a).

Les plus célèbres chats sans pedigree présentant de la polydactylie sont les **chats d'Hemingway**. Ce sont des chats de gouttière qui vivent en liberté dans le parc de la maison historique de l'écrivain Ernest Hemingway, à Key West, en Floride (USA). Ils constituent une population d'environ quarante chats, dont une grande partie est polydactyle (Figure 27).

Figure 27 : Chat d'Hemingway polydactyle



On remarque un doigt supplémentaire sur la face médiale de l'antérieur droit du chat.
(Source : www.hemingwayhome.com)

Deux races spécifiques peuvent prétendre à une référence historique à la polydactylie : le **Pixie Bob** (Figure 28), dont l'un des fondateurs était un chat polydactyle, et le **Maine Coon** (Figure 29).

Figure 28 : Pixie Bob polydactyle



On remarque un doigt supplémentaire sur la face médiale de l'antérieur gauche.
(Source : www.pixie-bob.fr)

Figure 29 : Maine Coon polydactyle



On remarque un doigt supplémentaire sur la face médiale des antérieurs (voire plusieurs).
(Source : www.mainecoon.co.nz)

Depuis quelques années il semble que le nombre d'éleveurs travaillant avec le caractère polydactyle augmente et MCPI (*Maine Coon Polydactyl International*), une organisation internationale, a été constituée pour promouvoir et protéger cette caractéristique chez le Maine Coon (Curtis et King, 2007).

6.4. Phénotype

6.4.1. Localisation des doigts surnuméraires par rapport à l'axe médian de la patte

Le chat, quelque soit la race, présente une forme préaxiale de polydactylie, c'est à dire que le ou les doigts supplémentaires se trouvent du côté du doigt numéro 1 (pouce chez l'homme).

6.4.2. Anatomie embryonnaire

Dès la fin des années 1940, des études portant sur la polydactylie féline ont été publiées. Danforth, en 1947 a montré que la polydactylie pouvait être détectée à partir du vingtième jour de vie intra-utérine chez le chat, et qu'elle était marquée par un développement excessif de la bordure antérieure des bourgeons des membres antérieurs. Au cours du développement intra-utérin, cette excroissance se transforme en doigt(s) supplémentaire(s) (Danforth, 1947a).

6.4.3. Anatomie des doigts supplémentaires

Dans les études menées entre les années 1940 et 1970, l'anatomie des doigts supplémentaires était identique à celle des autres doigts (aussi bien les os que les tissus mous), à l'exception de l'os sésamoïde radial qui n'était pas toujours présent (Danforth, 1947a, Chapman et Zeiner, 1961). Les capacités fonctionnelles et les réactions sensorielles étaient semblables à celles des autres doigts. Chaque doigt supplémentaire possédait donc une anatomie complète (Chapman et Zeiner, 1961).

6.4.4. Expressivité variable

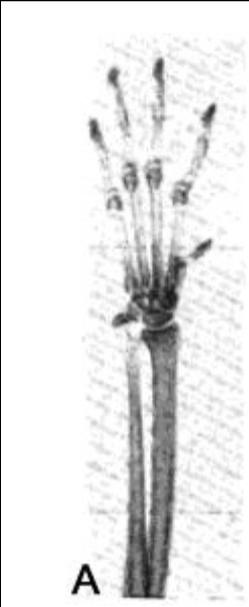
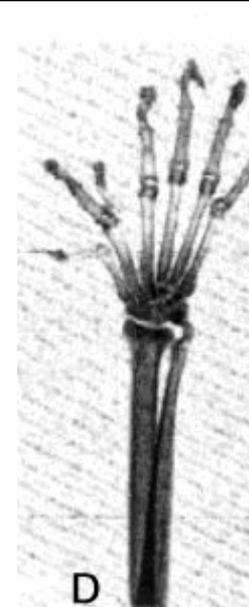
L'expression du phénotype polydactyle peut varier d'un seul doigt supplémentaire sur un membre antérieur (soit une combinaison 5, 6, 4, 4) à trois sur les membres antérieurs et deux sur les membres postérieurs (soit une combinaison 8, 8, 6, 6) (Figures 30, 31 et 32, Sis et Getty, 1968, Danforth, 1947b). Il y a une symétrie mais seulement très secondaire : on n'a pas remarqué par exemple trois doigts supplémentaires sur un antérieur et un seul sur l'autre (Danforth, 1947b).

Figure 30 : Exemples de variations phénotypiques du caractère polydactyle.



De gauche à droite empreinte de : patte normale de chat domestique avec quatre doigts (le doigt 1 surélevé n'a pas laissé d'empreinte), avec un doigt supplémentaire, deux et enfin trois doigts supplémentaires. (D'après Danforth, 1947b)

Figure 31 : Radiographies d'antérieurs félins non polydactyles et polydactyles

			
A	B	C	D
Non polydactyle	Ergot de taille augmentée	Deux doigts supplémentaires	Trois doigts supplémentaires

(D'après Danforth, 1947a)

Il est intéressant de noter que les radiographies B et C proviennent du même animal, ce qui illustre l'expressivité variable de la polydactylie d'un membre à l'autre. L'exemple C est la forme la plus fréquemment trouvée chez les chats Maine Coon et Pixie Bob polydactyles, souvent nommée patte en moufle (voir paragraphe suivant).

Figure 32 : Radiographies de postérieurs félins non polydactyles et polydactyles

			
Non polydactyle	Présence d'un ergot (à droite des métatarses)	Présence d'un doigt supplémentaire	Présence de deux doigts supplémentaires

(D'après Danforth, 1947a)

Les chats peuvent être polydactyles soit uniquement sur les antérieurs, soit sur les antérieurs et les postérieurs, mais il a été très rarement observé des chats polydactyles uniquement sur les postérieurs (Danforth, 1947b, Wenthe et Lazarz, 1995). Les cas d'éleveurs ayant rapporté de la polydactylie uniquement aux membres postérieurs pourraient s'expliquer par l'existence de doigts très réduits au niveau des antérieurs, visibles uniquement à la radio, mais que l'on pourrait facilement ne pas voir à l'œil nu (Chapman et Zeiner, 1961).

6.4.5. Morphologie externe

Membres postérieurs :

Il semble qu'il y ait deux types d'apparence physique des pattes chez les chats polydactyles. L'une est connue sous le nom de **patte en moufle** (Figure 33) et l'autre sous le nom de **patte en hamburger ou raquette** (Figure 34). Le Pixie Bob et le Maine Coon présentent en général le type en moufle.

Figure 33 : Chaton polydactyle présentant le type en moufle



(Source : www.pawpeds.com, photo prise par Sheila Curtis)

Figure 34 : Chaton polydactyle présentant le type en hamburger.



(Source : www.pawpeds.com, photo prise par Sheila Curtis)

En général, chaque doigt supplémentaire présente son propre coussin terminal (au bout du doigt), et souvent des coussinets palmaires et plantaires (de paume) supplémentaires.

Membres postérieurs :

La symétrie des membres postérieurs est souvent mieux respectée que celle des membres antérieurs (Danforth, 1947b). La seule forme qui a été observée est le type en raquette ou en hamburger.

6.5. Mode de transmission

Le mode de transmission de la polydactylie a été caractérisé tout d'abord chez des chats de gouttière, en réalisant des séries d'accouplements de trois sortes : des polydactyles avec des polydactyles, des non polydactyles avec des non polydactyles, des non polydactyles avec des polydactyles. Les proportions des chatons polydactyles et non polydactyles étaient compatibles avec un mode de transmission autosomique dominant (Figure 35, Danforth, 1947b).

Figure 35 : Extrait des tableaux d'accouplements réalisés par Danforth en 1947

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				

Average size of litters
Polydactyl × Polydactyl — 4.125
Polydactyl × Normal — 4.625
Normal × Normal — 4.066

*Believed to be homozygous. See text.

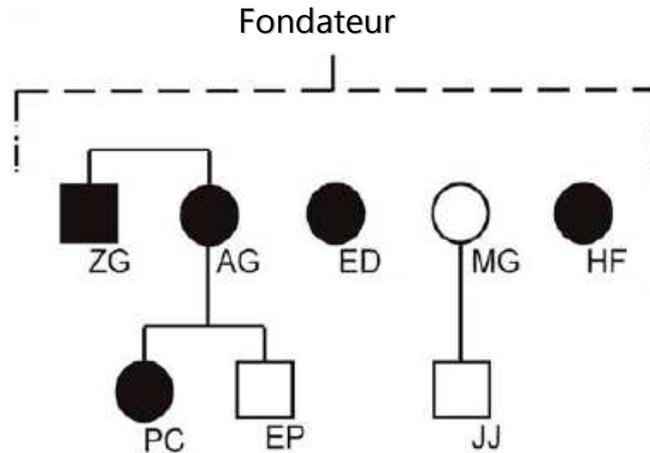
TABLE III.—Distribution according to probable parental genotypes.

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

Les nombres de chats polydactyles et non polydactyles obtenus avec les trois mariages différents possibles (polydactyle avec polydactyle, polydactyle avec non polydactyle, non polydactyle avec non polydactyle) sont compatibles avec un mode de transmission autosomique dominant. P : allèle « polydactyle », p : allèle « non polydactyle » (D'après Danforth, 1947b).

Le mode de transmission a également été décrit chez les chats d'Hemingway en dressant puis interprétant les pedigrees de ces chats. Les résultats se sont avérés concordant avec un mode de transmission autosomique dominant (Figure 36, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 36 : Pedigree partiel de chats d'Hemingway



Tous les chats affectés sont présumés descendre d'un même chat fondateur. Les individus affectés sont représentés par des figures pleines, des carrés pour les mâles, des cercles pour les femelles. Les initiales de chaque individu sont notées en dessous de leur symbole (*D'après Lettice et al., 2008*).

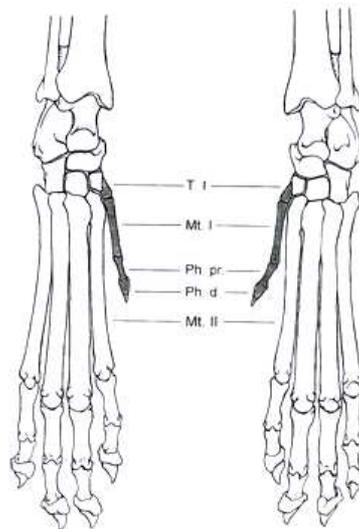
La polydactylie chez les chats de gouttière semble donc se transmettre sur le mode autosomique dominant.

6.6. Polydactylie restreinte aux postérieurs

Comme exposé précédemment, la polydactylie féline concerne soit uniquement les antérieurs, soit à la fois les antérieurs et les postérieurs.

Cependant, un cas de polydactylie préaxiale restreinte aux postérieurs a été décrit et publié en 1995. Le chat atteint présentait, sur les deux postérieurs, un pouce triphalangé (Figure 37). Le doigt surnuméraire possédait un aspect tout à fait normal exception faite de l'absence de coussinet en regard. L'origine de cette polydactylie n'a pas pu être déterminée (Wenthe et Lazarz, 1995).

Figure 37 : Schéma du squelette des membres postérieurs d'un chat polydactyle des postérieurs uniquement



Le doigt surnuméraire est grisé. T.I = tarse 1, Mt.I = métatarse 1, Ph. Pr. = phalange proximale, Ph. D. = phalange distale, Mt. II = métatarse 2 (D'après Wenthe et Lazarz, 1995).

De même, plus récemment, un cas de polydactylie ne concernant que les postérieurs a également été décrit par une éleveuse. Dans ce cas, aucun parent, ni chat apparenté n'était polydactyle. Il semble donc que cette polydactylie ait été due à une mutation *de novo* ou à un accident de développement (Figure 38).

Figure 38 : Chatte polydactyle des postérieurs



(A) Postérieur droit, l'ergot surnuméraire est indiqué par une flèche blanche.
(B) Postérieur gauche, l'ergot surnuméraire est indiqué par une flèche blanche.
(Source : www.messybeast.com)

6.7. Agénésie radiale et polydactylie

Dans les années 90, un éleveur des Etats-Unis élevait des chats dont les pattes étaient tordues au point de les rendre handicapés, pour obtenir des chats qui « seraient moins susceptible de s'en aller et devenir sauvage ». Ces chats ont été communément nommés « *twisty cats* » (chats tordus) (Figure 39).

Figure 39 : Twisty cats présentant une hypoplasie radiale



(Source : www.messybeast.com, Marilyn, Director of NEADY Cats)

Il s'agissait d'une forme sévère d'agénésie radiale. Cet état est également référencé comme hypoplasie (sous-développement) ou aplasie (absence) du radius et classé dans les disostoses radiales (Figure 40, Towle et Breur, 2004).

Figure 40 : Agénésie radiale préaxiale intercalaire complète



La radiographie montre un seul os dans le segment intermédiaire (avant-bras) au lieu des 2 normalement présents (radius et ulna). (D'après Towle et Breur, 2004)

Les disostoses radiales existent chez le chat non polydactyle mais de la polydactylie se manifestant par un pouce à trois phalanges a été décrite comme associée à l'aplasie radiale en 1998 (Pflueger, 1998).

L'étude de Towle et Breur sur l'aplasie radiale chez le chien et le chat n'a pas mis en évidence de relation particulière entre polydactylie et aplasie radiale. De plus, il n'est suspecté d'origine génétique pour l'aplasie radiale que chez le chien Chihuahua, le chat Domestic shorthair (chat « de gouttière ») et le chat Siamois (Towle et Breur, 2004).

Cependant, deux chats Domestic shorthair, un mâle et une femelle, présentés en 2009 à l'Université d'Auburn (USA) pour une évaluation de leurs déformations congénitales des membres, a montré qu'une polydactylie pouvait être associée à l'aplasie radiale. Ces deux chats appartenaient à la même portée et avaient été trouvés avec un troisième chaton de la même portée et leur mère, ces deux derniers ne présentant aucune anomalie selon le propriétaire.

Les deux chats présentaient une déviation en varus bilatérale de leurs membres antérieurs, sans aucune douleur à l'examen orthopédique. Les articulations du coude et du carpe semblaient stables mais l'amplitude du mouvement au niveau du coude semblait réduite par rapport à la normale, ceci dû à la déformation en varus. Les deux chats supportaient leur poids avec la partie latérale de leur avant-bras. Ils présentaient également une polydactylie avec 6 doigts sur chaque postérieur (Figure 41).

Figure 41 : Chats présentant une aplasie radiale et de la polydactylie des postérieurs



Déformation en varus au niveau des antérieurs et polydactylie au niveau des postérieurs.
(D'après Lockwood et al., 2009)



Vue la face plantaire d'un des postérieurs, six doigts totalement formés sont visibles.

Les examens complémentaires révélèrent une hypoplasie radiale bilatérale, un sixième doigt totalement formé aux deux postérieurs (Figure 42) et une cardiomégalie chez les deux chats.

Figure 42 : Radiographies de chats présentant une aplasie radiale et de la polydactylie



Radiographie d'un antérieur montrant une aplasie radiale



Radiographie d'un postérieur montrant un sixième doigt totalement formé sans autre anomalie associée

(D'après Lockwood *et al.*, 2009)

Le fait qu'à la fois aplasie radiale et polydactylie au niveau des postérieurs aient été retrouvées ensemble chez deux chatons de la même portée était en faveur d'une origine génétique à ces anomalies, bien que l'hypothèse d'une exposition à un toxique *in utero* n'ait pas pue être écartée (Lockwood *et al.*, 2009).

Enfin, il a été décrit des « twisty cats » dont l'anomalie se situait au niveau des postérieurs (Figure 43) n'ayant aucun lien ni avec l'aplasie radiale, ni avec la polydactylie.

Figure 43 : Femelle « Twisty cat » ayant les membres postérieurs tordus



(Source : www.messybeast.com)

Cette forme de « twisty cat » a été observée dans de nombreuses races dont le Persan, l'Exotic Shorthair, le Korat, le Bengal, l'Abyssin/Somali, le British Shorthair, l'American Shorthair, le Burmese, le Siamois/Oriental et le Turc Van. Cette anomalie congénitale, non héréditaire, est corrigeable par chirurgie si la prise en charge se fait très tôt, à la différence de l'aplasie radiale, pour laquelle aucun traitement chirurgical n'est possible.

Ainsi, la polydactylie chez le chat, dans la très grande majorité des cas, est localisée soit aux antérieurs uniquement, soit aux antérieurs et aux postérieurs. Elle est toujours préaxiale. Elle se transmet sur le mode autosomique dominant.

Une polydactylie restreinte aux postérieurs semble pouvoir survenir d'une façon anecdotique mais son origine n'a pas été étudiée.

Enfin, une polydactylie restreinte aux postérieurs et associée à de l'aplasie radiale a été décrite, sans que son origine génétique ou environnementale ait été explorée.

Suite à ces observations, le mécanisme moléculaire à l'origine de la polydactylie féline simple a été recherché.

7. La polydactylie chez le chat : étude moléculaire

De même que pour le chien, la première hypothèse pour la localisation d'une ou de plusieurs mutations responsables de la polydactylie chez le chat, fut la région ZRS.

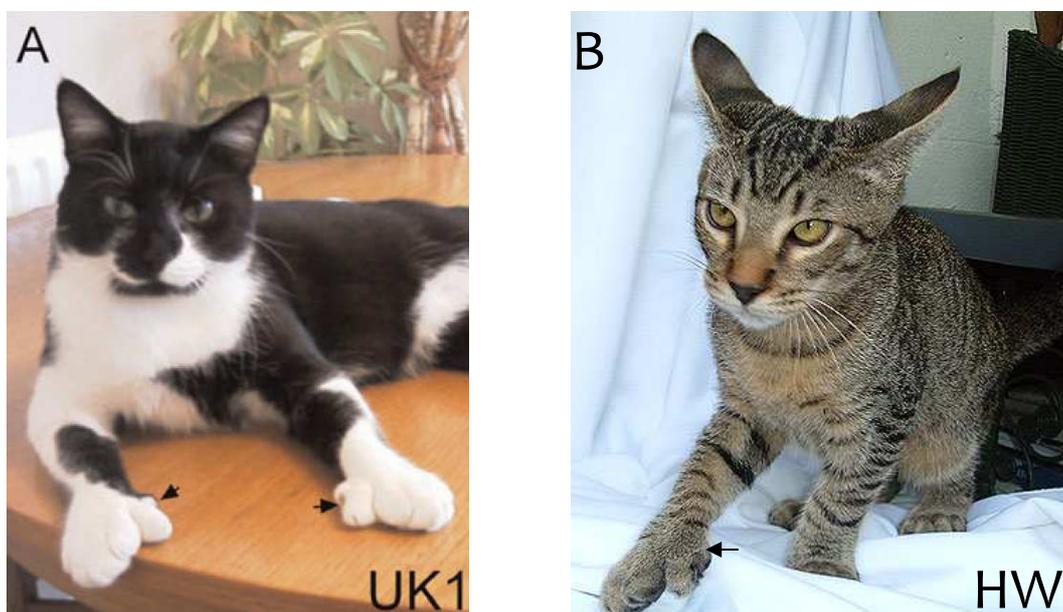
Le génotype sauvage de la région ZRS féline fut déterminé à partir de cinq chats sans relation entre eux et les analyses ne montrèrent aucune différence dans le CNE de 800bp.

En conséquence, cette région fut séquencée chez des chats d'Hemingway, quatre polydactyles et trois non polydactyles. Tous les chats polydactyles possédaient la même mutation A/G en position 479, qu'on appela alors la mutation *Hw*. Trois étaient hétérozygotes et le dernier était homozygote, sans pour autant avoir un phénotype plus marqué que les autres (Figure 44).

L'étude fut étendue à d'autres chats de différentes régions d'Amérique du Nord. Deux chats polydactyles nord américains ne possédant aucun lien entre eux furent testés et montrèrent la même mutation, suggérant un allèle commun pour la polydactylie féline en Amérique du Nord.

A l'inverse, la mutation *Hw* ne fut pas retrouvée chez les chats testés en Grand Bretagne. Ces chats étaient au nombre de huit et appartenaient à six propriétaires différents habitant différentes régions de Grande Bretagne. Deux nouvelles mutations furent identifiées chez ces chats : *UK1* et *UK2*, changements G/C et A/T respectivement en position 257 et 481 dans ZRS (Figure 44, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 44 : Chat britannique et chat d'Hemingway présentant respectivement la mutation *UK1* et la mutation *Hw*.



(A) Chat anglais

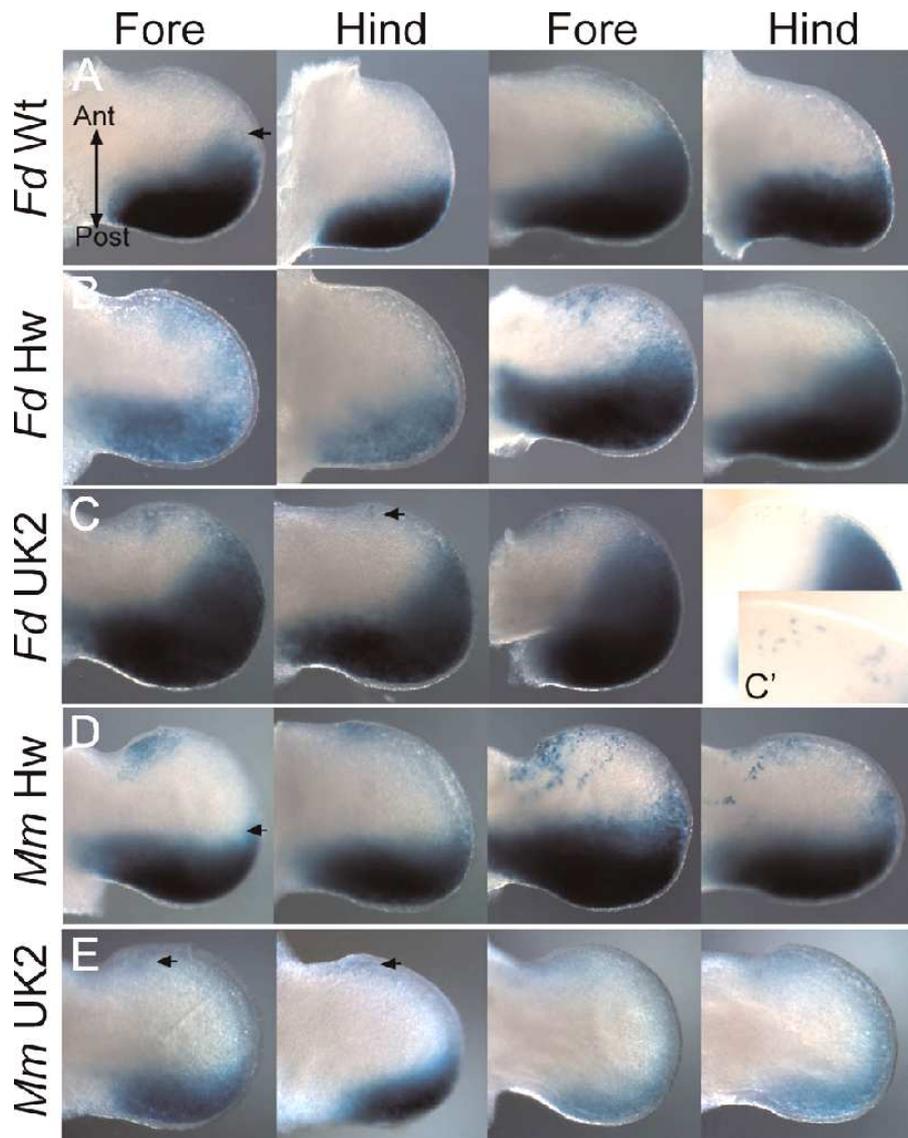
(B) Chat d'Hemingway

Les doigts surnuméraires sont indiqués par des flèches noires.

(D'après Lettice *et al.*, 2008 et www.hemingwayhome.com)

Des souris transgéniques, *LacZ* sous contrôle de ZRS, furent cette fois encore créées pour voir si le mécanisme de formation des doigts surnuméraires passait par la formation d'une ZPA ectopique. Les résultats montrèrent que c'était effectivement le cas (Figure 45, Lettice *et al.*, 2008).

Figure 45 : Expression de *LacZ* au niveau du bourgeon de membre chez des embryons de souris transgéniques exprimant les mutations félines de ZRS.



Les bourgeons de membre antérieur et postérieur de deux embryons de chaque construction transgénique sont montrés.

(A) Expression de *LacZ* sous contrôle d'une ZRS sauvage (*Wt*) de chat (*Fd*). Pour tous les bourgeons de membres montrés ici, la vue est dorsale et l'axe antéro-postérieur est comme indiqué sur la première photo. L'expression postérieure s'étend occasionnellement le long du bord distal (ce qui est alors indiqué par une flèche noire).

(B and C) Expression de *LacZ* sous contrôle d'une ZRS féline (*Fd*) contenant les mutations Hemingway (*Hw*) et *UK2*, situées dans un même triplet de nucléotide très conservé et séparé par une seule paire de base. (B) L'expression ectopique au niveau du bord antérieur est uniquement détectée au niveau des membres antérieurs. L'expression est plus basse en région antérieure qu'en région postérieure et apparaît fréquemment sous la forme de cellules en îlots. (C) L'expression ectopique antérieure est également détectée au niveau des membres postérieurs. Le zoom *C'* montre des cellules disparates le long du bord antérieur.

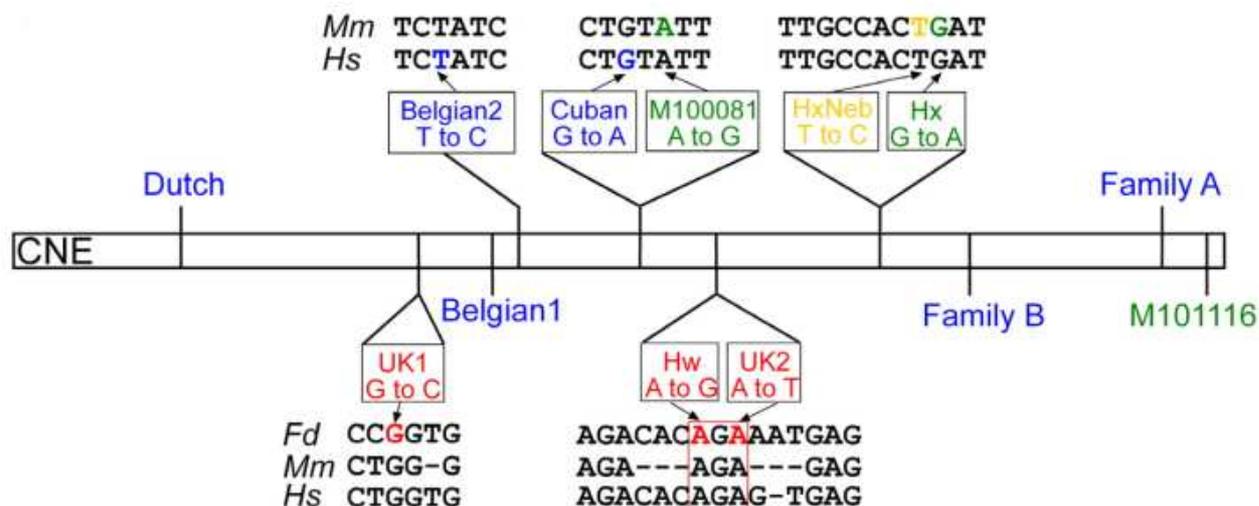
(D and E) Expression de *LacZ* sous contrôle d'une ZRS de souris (*Mm*) contenant les mutations *Hw* et *UK2*. (D) L'expression apparaît dans une zone ectopique au niveau des quatre membres. (E) La mutation *UK2* montre une faible expression antérieure que ce soit au niveau des pattes arrières ou des pattes avant.

(D'après Lettice et al., 2008)

En résumé, trois mutations ont été découvertes dans ZRS chez le chat :

- *Hw* chez des chats d’Hemingway,
- *UK1* et *UK2* chez des chats européens en Grande Bretagne (Figure 46).

Figure 46 : Localisation des mutations connues chez l’homme, la souris et le chat au sein de ZRS, ayant pour conséquence une polydactylie préaxiale



Les mutations humaines sont présentées en bleu, les mutations de la souris en vert et en jaune et les mutations félines en rouge.

CNE = *Conserved Non coding Element* ou *Elément Non codant Conservé*.

Mutations chez l’homme (<i>Hs</i> = <i>Homo sapiens</i>)	Mutations chez la souris (<i>Mm</i> = <i>Mus musculus</i>)	Mutations chez le chat (<i>Fd</i> = <i>Felis catus</i>)
<i>Dutch</i> = mutation hollandaise	<i>M100081</i> = mutation de souris	<i>Hw</i> = mutation des chats d’Hemingway
<i>Belgian</i> = mutation belge	<i>Hx</i> = mutation de la souris	<i>UK1</i> et <i>UK2</i> = mutations des chats sans pedigree de Grande Bretagne
<i>Cuban</i> = mutation cubaine	<i>hemimelic extra toes</i>	
<i>Family A</i> = Famille A	<i>HxNeb</i> = mutation de la souris	
<i>Family B</i> = Famille B	<i>hemimelic extra toes neighbouring</i>	
	<i>M101116</i> = mutation de souris	

(D’après Lettice et al., 2008)

Ainsi, l’analyse génétique de ZRS, chez le chat, a mis en évidence trois mutations ponctuelles responsables de la polydactylie : *Hw* chez les chats d’Hemingway, *UK1* et *UK2* chez des chats « de gouttière » vivant en Grande Bretagne. En revanche, aucune analyse sur des chats de races n’a encore été réalisée. Le Maine Coon, race de chat dans laquelle la polydactylie semble avoir une incidence supérieure à celle rencontrée dans la majorité des autres races, a été notre sujet d’étude.

DEUXIÈME PARTIE : **ÉTUDE EXPÉRIMENTALE**

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Animaux

Au total, 92 chats ont été recrutés. Parmi eux, 86 chats de race Maine Coon ont été recrutés auprès de propriétaires et éleveurs de Maine Coon, un chat sans pedigree a été recruté en consultation de vaccination, et 5 chats de race Pixie Bob ont été recrutés auprès d'un éleveur de Pixie Bob. Au final, douze élevages et trois particuliers ont permis de constituer la cohorte.

Les éleveurs de Maine Coon ayant participé à l'étude étaient tous à la fois des éleveurs de Maine Coon polydactyles et de Maine Coon non polydactyles. Tous les éleveurs ayant répondu favorablement à notre sollicitation, par messagerie électronique ou par téléphone, pour participer à l'étude ont été intégrés à celle-ci, aucun tri n'a été réalisé. Ces éleveurs volontaires ont principalement été recrutés grâce à l'aide d'un éleveur de Maine Coon polydactyles. Au final, les chats Maine Coon intégrés à cette étude provenaient de 6 lignées différentes : une lignée canadienne, deux lignées américaines, deux lignées danoises et une lignée allemande. Le tableau récapitulatif des animaux est présenté en annexe (Annexe 3).

Certains chats ont été à la fois radiographiés et testés génétiquement, d'autres n'ont servi que pour un seul des deux axes de recherche. Au final, 60 chats sur les 92 ont été testés génétiquement afin de trouver une mutation à l'origine de la polydactylie (Annexe 4) et 70 sur les 92 ont été radiographiés afin de déterminer le phénotype précis de leur polydactylie (Annexe 5).

2. Etude génétique

2.1. Arbres généalogiques

Pour chaque famille de chats polydactyles incluse dans l'étude, un arbre généalogique a été réalisé, à l'aide du logiciel Pedigree Draw 6.0 (www.pedigree-draw.com), des copies des pedigrees fournies par les propriétaires et du site Pawpeds (www.pawpeds.com).

2.2. Extraction d'ADN

2.2.1. A partir de sang

Les prélèvements de sang (1 à 5 millilitres = ml par chat) ont été réalisés sur tubes EDTA (acide éthylène diamine tétracétique).

Le sang a été transvasé dans un tube à centrifuger de 50 ml. Un volume quadruple de solution de lyse des globules rouges (SLR) y a été ajouté.

Préparation d'un litre de SLR :

- TRIS 1 molaire (M) dilué au 1/100 : 10 ml
- MgCl₂ 1M dilué au 1/200 : 5 ml
- NaCl 1M dilué au 1/500 : 2 ml
- H₂O : 983 ml

Les tubes ont été agités sur rouleaux pendant 5 minutes, puis centrifugés 10 minutes à 1500tours/min à 4°C. Le surnageant a été éliminé puis le culot cellulaire a été remis en solution dans 3 ml de solution de lyse des globules blancs (SLB).

Préparation de 100 ml de SLB :

- TRIS 1M dilué au 1/100 : 1 ml
- EDTA 0,5M dilué au 1/50 : 2 ml
- NaCl 5M dilué au 1/100 : 1 ml
- SDS 20% dilué au 1/10 : 10 ml
- H₂O : 86 ml

Cinq microlitres (µl) de protéinase K à 20 mg/ml (Qiagen S.A. France, Courtboeuf, France) ont été ajoutés et les tubes ont été laissés à incuber à 56°C au moins 2 heures. Le contenu a été transvasé dans un tube Eppendorf Phase Lock Gel 1,5 ml light (Eppendorf®, Hambourg, Allemagne) ; 1,5 ml de phénol et 1,5 ml du mélange chloroforme-alcool isoamylique (24 :1) y ont été ajoutés. Après agitation vigoureuse, l'ensemble a été centrifugé 10 minutes à 3000tours/min. Le gel ayant une densité intermédiaire entre la phase aqueuse et les solvants, le gel se place entre les deux phases, le chloroforme, le phénol et toutes les impuretés se retrouvant ainsi au fond du tube. Trente µl de RNase A à 10 mg/ml (Qiagen S.A. France, Courtboeuf, France) ont été ajoutés, les tubes ont ensuite été placés 1h à 37°C, puis les 2 étapes précédentes ont été répétées (transvasement et centrifugation).

La phase aqueuse a été transvasée dans un autre tube de 15 ml. On a ajouté 75 μ l de NaCl 5M puis 2,5 volumes d'éthanol 100%. Après quelques retournements la pelote d'ADN s'est formée.

Les tubes ont été centrifugés brièvement pour coller la pelote au fond du tube. Le surnageant a été éliminé et les tubes ont été séchés à l'air libre jusqu'à ce que toute trace d'éthanol ait disparu. Un ml d'eau stérile a été ajouté et la pelote a été dissoute pendant la nuit, le tube étant agité sur les rouleaux, à température ambiante.

La concentration en ADN a été mesurée *via* la mesure de l'absorbance grâce à un spectrophotomètre.

Les ADNs en solution ont été conservés à 4°C ou -20°C.

2.2.2. *A partir de brochettes*

Deux brochettes buccales par chat ont frottées contre la muqueuse buccale (Figure 47).

Figure 47 : Prélèvement de cellules de la muqueuse buccale à l'aide d'une brochette



Le prélèvement se fait en frottant la brochette contre la muqueuse buccale du chat.

Des tubes de 1,5 ml contenant 400 μ l de NaOH 50 mM ont été préparés. Après avoir cassé les tiges des brochettes à mi-hauteur, elles ont été placées dans ces tubes (une brochette par tube) et agitées. Les ensembles tube-brochette ont ensuite été placés dans un bain marie à sec à 97°C pendant 10 minutes. Après avoir enlevé les brochettes, 120 μ l de Tris 1M pH:8 ont été ajoutés dans chaque tube. Enfin les tubes ont été centrifugés 5 minutes à 15000g à 4°C et le surnageant a été transféré dans un nouveau tube 1,5 ml et conservé à 4°C ou -20°C.

2.3. PCR (Polymerase Chain Reaction)

2.3.1. Dessin des amorces de PCR

Les amorces de PCR ont été dessinées à l'aide :

- du logiciel PSQ Assay Design (Biotage, Uppsala, Suède) pour les amorces de génotypage par pyroséquençage
- du logiciel Primer3 (<http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>) pour les amorces de séquençage.

Les amorces des marqueurs microsatellites ont été obtenues grâce à la base de données de marqueurs UniSTS disponible sur le portail du NCBI : www.ncbi.nlm.nih.gov/unists.

- **Pour le génotypage par pyroséquençage**

Nous avons utilisé trois amorces :

- Une amorce « forward » positionnée en 5' de la séquence à analyser,
- Une amorce « reverse » positionnée en 3' de la séquence à analyser,
- Une amorce de séquençage, interne au segment (Tableau 1).

Tableau 1 : Amorces choisies pour le génotypage pour les mutations *Hw*, *UK1* et *UK2*.

	Amorce « forward »	Amorce « reverse »	Amorce de séquençage
<i>Hw</i>	GTCTCAGGCCTCCGTCTTAAA	ACCACGCTGGACTTCCTACTC	TGGACTTCCTACTCATTC
<i>UK1</i>	ACCAGGTGGCAGCAAAGAGC	CGCTCAGCTTTATAGGCCTTCC	TTATAGGCCTTCCCAG
<i>UK2</i>	GGCCTCCGTCTTAAAGAGACAC	TCTGAGACCACGCTGGACTTC	GCTGGACTTCCTACTCAT

Ces amorces seront par la suite appelées respectivement : Hwf, Hwr, Hws, UK1f, UK1r, UK1s, UK2f, UK2r, UK2s.

Les produits de PCR sont des ADN doubles brins. Or pour la réaction de pyroséquençage, il ne faut que des monobrans d'ADN. Pour permettre de récupérer des monobrans, les amorces « forward » ont été biotinylées en 5' et les produits de PCR passés sur des microbilles recouvertes de streptavidine. La biotine se fixe sur la streptavidine, ainsi lorsqu'on plonge les microbilles dans une solution dénaturant l'ADN (soude diluée), seul le brin biotinylé reste fixé sur les microbilles.

- **Pour le séquençage**

Les amorces de PCR utilisées sont deux amorces de PCR conventionnelles (Tableaux 2 et 3).

Pour le séquençage de ZRS, celui-ci a été séparé en trois fragments chevauchants d'environ 400 pb de sorte que chaque fragment ne soit pas de taille trop importante, le séquençage de fragments de grande taille étant difficile (Tableau 2).

Tableau 2 : Amorces choisies pour le séquençage de ZRS.

	Amorce « forward »	Amorce « reverse »
ZRS1 (partie 1)	ATCGGGGGCAGATGAAATCAC	CACAGGATAGAAACACATGGAACGA
ZRS2 (partie 2)	ACTGACCAGGTGGCAGCAAAG	TCCAACAATTTATGGATGATCAGTGG
ZRS3 (partie 3)	TTTGTCTCAGGCCTCCGTCTT	GGGGAGGGCAGAGGAATTCTA

Ces amorces seront par la suite appelées respectivement : ZRS1f, ZRS1r, ZRS2f, ZRS2r, ZRS3f, ZRS3r.

Pour le séquençage de préZRS, celui-ci a été séparé en trois fragments chevauchants d'environ 400 pb (Tableau 3).

Tableau 3 : Amorces choisies pour le séquençage de préZRS.

	Amorce « forward »	Amorce « reverse »
préZRS1 (partie 1)	ATCGGGGGCAGATGAAATCAC	CACAGGATAGAAACACATGGAACGA
préZRS2 (partie 2)	ACTGACCAGGTGGCAGCAAAG	TCCAACAATTTATGGATGATCAGTGG
préZRS3 (partie 3)	TTTGTCTCAGGCCTCCGTCTT	GGGGAGGGCAGAGGAATTCTA

Ces amorces seront par la suite appelées respectivement : pZRS1f, pZRS1r, pZRS2f, pZRS2r, pZRS3f, pZRS3r.

- **Pour les marqueurs microsatellites**

Les amorces des marqueurs microsatellites choisies, situés sur le chromosome A2 du chat, à proximité de *LMBRI*, sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Amorces choisies pour l'amplification des locus microsatellites.

Locus	Amorce « forward »	Amorce « reverse »
FCA789	GGCCTCTCTGAGCAAGAGG	CTGCATTAGTCAGGGTTCTTCA
FCA1109	CTGGCTTCAGCTTCATGTTG	GCTGGCTAAAATGTTTGGGA
FCA727	GCCATTTCTCAGCCATTGTT	TAGGAACACCGCTTGAGTGC

Ces amorces seront par la suite appelées respectivement : FCA789f, FCA789r, FCA1109f, FCA1109r, FCA727f, FCA727r.

De façon à visualiser sur un séquenceur la taille des produits de PCR pour ces locus microsatellites, l'amorce « forward » a été marquée en 5', pour chaque marqueur, à l'aide d'un fluorochrome FAM (carboxyfluoresceine).

2.3.2. Réaction de PCR

La réaction de PCR permet l'amplification des fragments d'ADN. Nous avons utilisé les protocoles indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5 : Volumes requis pour le protocole de PCR.

	Séquençage et microsatellites	Pyroséquençage
Eau stérile	18,8 µl	36,5 µl
Amorces à 10µM	0,5+0,5 µl	1+1 µl
Nucléotides libres (dNTP 10mM)	0,5 µl	1 µl
Tampon avec MgCl ₂ à 1,5 mM concentré 10 fois	2,5 µl	5 µl
Taq polymérase (QBiogen S.A. France, Courtaboeuf, France)	0,2 µl	0,5 µl
ADN à 20 ng/µl	2 µl	5 µl
Volume total	25 µl	50 µl

Les programmes de PCR utilisés furent les suivants :

Séquençage et microsatellites :

- dénaturation initiale de 5 minutes à 94°C
- 30 cycles composés de 3 phases : 20 secondes à 94°C, 30 secondes à 55°C et 30 secondes à 72°C
- élongation finale de 5 minutes à 72°C

Pyroséquençage :

- dénaturation initiale de 5 minutes à 95°C
- 50 cycles composés de 3 phases : 10 secondes à 95°C, 30 secondes à 60°C et 30 secondes à 72°C
- élongation finale de 10 minutes à 72°C

La qualité des amplifications a été vérifiée par une électrophorèse dans un gel d'agarose à 3% coloré au bromure d'éthidium, avant de déterminer la taille des allèles sur un séquenceur à capillaires ABI 3100 Genetic Analyser (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) pour les microsatellites ; avant pyroséquençage (voir après) ; ou avant envoi au séquençage chez GATC (GATC Biotech, Constance, Allemagne : www.gatc-biotech.com).

2.4. Séquençage

Les séquences de ZRS et de préZRS ont été obtenues après envoi de 10µl de produit de PCR et des amorces de PCR chez GATC (GATC Biotech, Constance, Allemagne : www.gatc-biotech.com).

2.5. Génotypage

2.5.1. Pyroséquence

Le pyroséquenceur avait pour but de déterminer si les chats testés possédaient une des trois mutations déjà mis en évidence chez les chat de gouttière : *Hw*, *UK1* ou *UK2*. Le pyroséquenceur permet de séquencer une très petite séquence (quelques dizaines de nucléotides), à la suite de l'amorce de séquence.

Tout d'abord, un appareil de recueil des monobrins d'ADN a été utilisé (Biotage, Uppsala, Suède : www.biotage.com). Des microbilles recouvertes de streptavidine (40µl) ont été ajoutées à 40µl de produits de PCR. Les billes ont ensuite été récupérées par aspiration sur les tiges d'un peigne. Le peigne a ensuite été plongé dans les trois solutions suivantes pendant 5 secondes à chaque étape :

1. Ethanol à 70°
2. Solution de dénaturation (Biotage)
3. Solution de lavage (Biotage)

Les billes ont été déposées dans la plaque de 96 puits de pyroséquenceur (Biotage) qui contenait le primer de séquence à 1,6 µM en solution dans 40 µl de tampon de séquenceur (Biotage). Cette plaque a été placée à 90°C pendant 2 minutes pour achever la dénaturation. La plaque a été placée dans le pyroséquenceur (PSQ96, Biotage), assortie d'une cartouche contenant :

1. L'enzyme (polymérase, Biotage)
2. Le milieu réactionnel (Biotage)
3. Les quatre bases A, T, G, C (Biotage).

Les résultats ont été transmis directement à un ordinateur couplé au pyroséquenceur.

2.5.2. Marqueurs microsatellites

Trois marqueurs microsatellites ont été amplifiés par PCR puis analysés sur un séquenceur ABI 3100 Genetic Analyser (Applied Biosystems, Carlsbad, USA), en collaboration avec le laboratoire Antagene (www.antagene.com). Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel Gene Mapper v3.7 (Applied Biosystems, Carlsbad, USA).

2.6. Logiciels utilisés

Les alignements de séquences nucléotidiques ont été effectués à l'aide du logiciel Multalin (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin/multalin.html>).

Les conversions de format de séquence ont été effectués à l'aide du logiciel BCM Search Launcher : Sequence Utilities (<http://searchlauncher.brm.edu/seq-util/seq-util.html>).

La recherche de séquences concernées entre l'homme, le chien, le chat, a été effectuée grâce à l'utilitaire BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

L'analyse des résultats de séquençage a été réalisée à l'aide du logiciel Chromaslite 2.01 (Technelysium Pty Ltd : www.technelysium.com.au).

L'analyse des résultats de génotypage SNP a été réalisée à l'aide du logiciel PSQ96SNP (Quiagen S.A. France, Courtaboeuf France).

L'analyse des résultats de génotypage microsatellites a été réalisée grâce au logiciel Gene Mapper v3.7 (Applied Biosystems, Carlsbad, USA).

3. Etude radiographique

3.1. Généralités

Aucune sédation n'a été nécessaire. En fonction du lieu de résidence des chats, les services d'imagerie des Ecoles Nationales Vétérinaires d'Alfort, de Nantes et de Toulouse ont été sollicités pour réaliser ces radiographies, ainsi que quelques cliniques vétérinaires indépendantes pour les éleveurs étant trop éloignés des écoles pour s'y déplacer.

3.2. Observation des ramifications osseuses des extrémités

Huit radiographies standards ont été réalisées : chaque extrémité des quatre membres d'incidence crânio-caudale et médio-latérale légèrement oblique (Figure 48).

Figure 48 : Protocole de radiographie des chats

Radiographie d'un antérieur de face



Radiographie d'un antérieur de profil



Radiographie d'un postérieur de face



Radiographie d'un postérieur de profil



(Source : photographies personnelles).

Pour des raisons de coût et de temps, les radiographies demandées à l'extérieur de l'école d'Alfort n'incluaient pas les vues de profil.

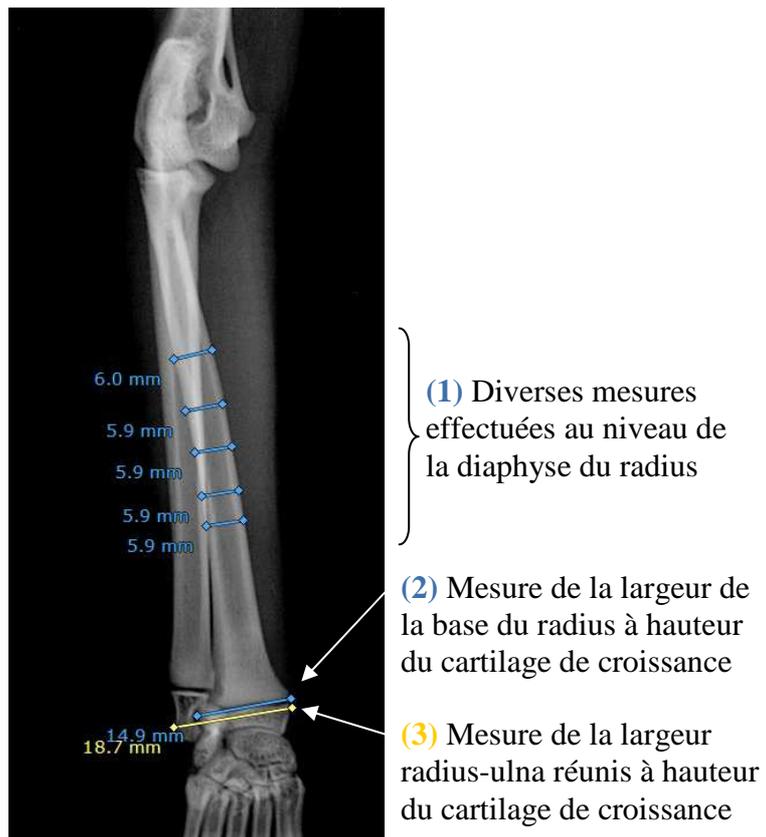
3.3. Caractérisation de l'ossature de l'animal

Nous avons réalisé des mesures de largeur au niveau du radius et de l'ulna droits. Afin d'obtenir la meilleure précision possible, une nouvelle radiographie standard a été réalisée, centrée sur le radius : radius-ulna antérieur droit d'incidence crânio-caudale.

Les largeurs ont été mesurées sur image en taille réelle pour les radiographies numériques, en réalisant une relation de proportionnalité grâce à un objet radio-opaque de longueur connue placé à côté du membre lors de la prise du cliché pour les radiographies argentiques.

Les largeurs mesurées étaient de trois types. Tout d'abord une mesure de la largeur de la diaphyse du radius a été estimée, en faisant une moyenne de plusieurs mesures réalisées en divers endroits de la diaphyse (Figure 49, chiffre 1). Puis une mesure de la largeur de la base du radius a été réalisée, au niveau du cartilage de croissance (Figure 49, chiffre 2). Enfin une mesure de la largeur radius-ulna réunis a été effectuée, également à hauteur du cartilage de croissance du radius (Figure 49, chiffre 3).

Figure 49: Les différentes mesures réalisées sur les radiographies de radius des chats



Les données ont été rassemblées dans un tableur informatique.

4. Etude zootechnique

Un questionnaire comprenant plusieurs parties a été envoyé aux éleveurs. La première partie concernait les caractéristiques de reproduction (Tableau 6). Il a été demandé aux éleveurs de remonter le plus loin dans le temps possible, concernant des informations pour chaque portée née chez eux, que les chats aient été polydactyles ou non.

Tableau 6 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la reproduction de leurs chats

	Portées p x np			Portées np x np		
	portée 1	portée 2	portée 3	portée 1	portée 2	portée 3
date de naissance						
nom du père						
nom de la mère						
numéro de la gestation pour la chatte						
durée de la gestation						
facilité de la mise bas						
durée de la mise bas (en h)						
nombre de chatons total						
> nombre de vivants						
> nombre de morts-nés						
cause de la mort						
> nombre de chatons morts dans les jours qui suivirent						
jour post-natal exact de la mort						
autopsie réalisée (oui/non)						
cause de la mort						
> nombre de malformations						
type de malformation						
malformation viable ou pas						

Légende, p : polydactyle, np : non polydactyle.

Pour les portées polydactyles, les réponses portant sur les nombres de chatons devaient toujours préciser le nombre de chats non polydactyles et le nombre de chats polydactyles.

La deuxième partie concernait différents aspects de la santé des animaux (Tableau 7).

Tableau 7 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la santé de leurs chats

	Polydactyles	Non polydactyles
Nombre total de chats pris en compte		
Nombre présentant des boiteries (sur combien au total) > cause (traumatique, malformation, dysplasie coxo-fémorale...) > âge d'apparition des symptômes > radios effectuées (oui/non) si oui qu'a-t-il été observé? > traitement réalisé > résultat (guérison/persistance de la boiterie)		
Nombre présentant une myocardiopathie hypertrophique (MCH) > méthode de diagnostic de la présence ou non de MCH (auscultation, test génétique, échocardiographie conventionnelle, doppler, doppler intra tissulaire) > âge au diagnostic (si pas toujours le même, noter l'âge, et juste après entre parenthèse le nombre de chats concernés.		
Nombre présentant une polykystose rénale (PKD) > méthode de diagnostic		

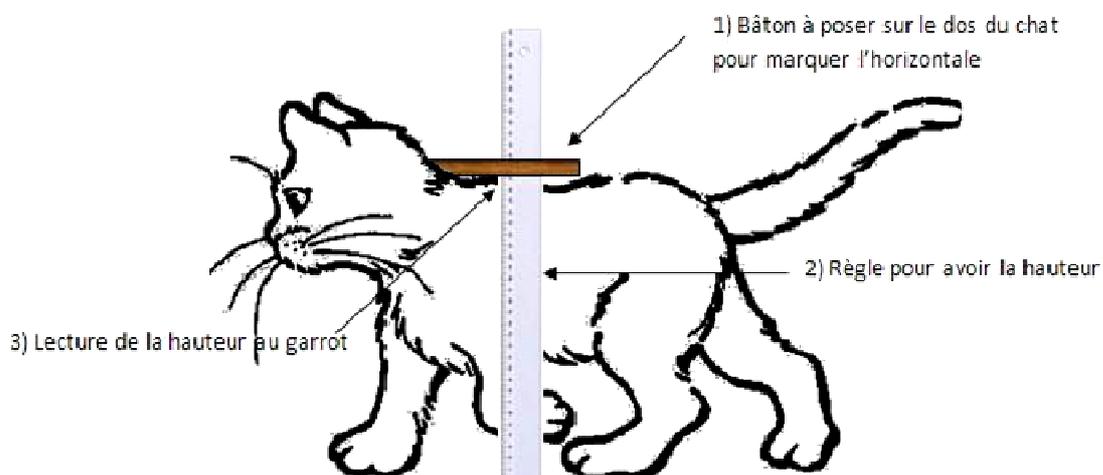
La troisième partie du questionnaire concernait la morphologie des chats (Tableau 8).

Tableau 8 : Questionnaire envoyé aux éleveurs et concernant la morphologie de leurs chats

	Chats polydactyles			Chats non polydactyles		
	Chat 1	Chat 2	Chat 3	Chat 1	Chat 2	Chat 3
Nom du chat						
Sexe (M/F)						
Age						
Hauteur au garrot						

La prise de la hauteur devait être réalisée de la façon suivante (Figure 50) :

Figure 50 : Protocole de mesure de la taille au garrot des chats



5. Statistiques

Les comparaisons d'effectifs ont été réalisées à l'aide de tests du χ^2 , au risque d'erreur $\alpha = 5\%$.

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test non paramétrique (distributions non normales) U de Mann-Whitney et du logiciel Statview 5.0 (SAS Institute Inc, Etats Unis).

L'analyse statistique des réponses au questionnaire zootechnique a été effectuée à l'aide du logiciel Sphinx Plus² version 5.0 (Le Sphinx développement, Chavanod, France).

Le seuil de signification retenu fut $p < 0,01$.

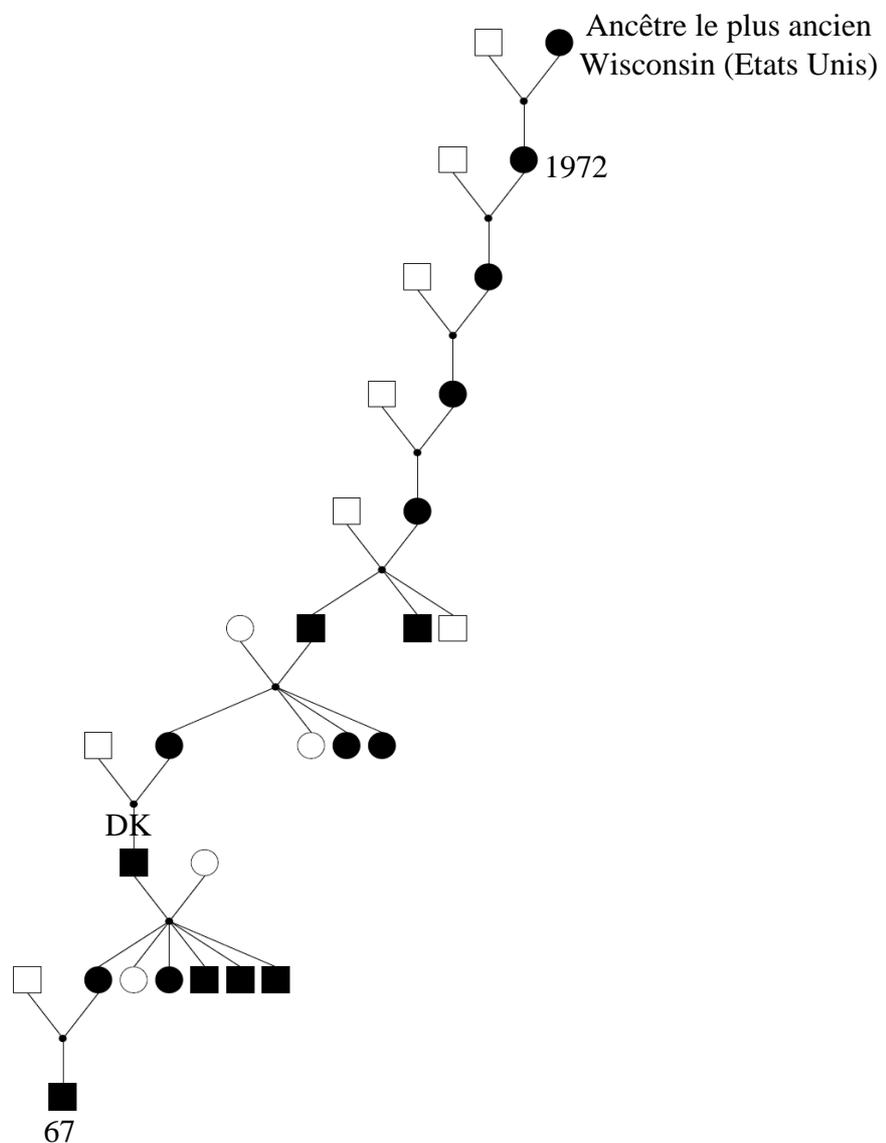
II. RÉSULTATS

1. Etude génétique

1.1. Identification du mode de transmission

Un arbre généalogique de chaque famille de chat a été réalisé. Chaque arbre est présenté sur une page séparée (Figures 51 à 56). Les générations ont été remontées jusqu'à ce que l'ancêtre polydactyle soit issu de deux chats de fondation. L'origine géographique et l'année de naissance de cet ancêtre sont indiquées, afin de rendre compte de la provenance géographique et l'ancienneté de la polydactylie dans chaque lignée. Lorsque l'année de naissance de cet individu n'a pas pu être retrouvée, l'année de naissance du premier descendant dont l'information a pu être trouvée est indiquée.

Figure 51 : Arbre généalogique de la lignée danoise 2



DK : importation au Danemark.

Jusqu'au grand-père du chat 67, tous les individus étaient américains.

Figure 52 : Arbre généalogique de la lignée canadienne

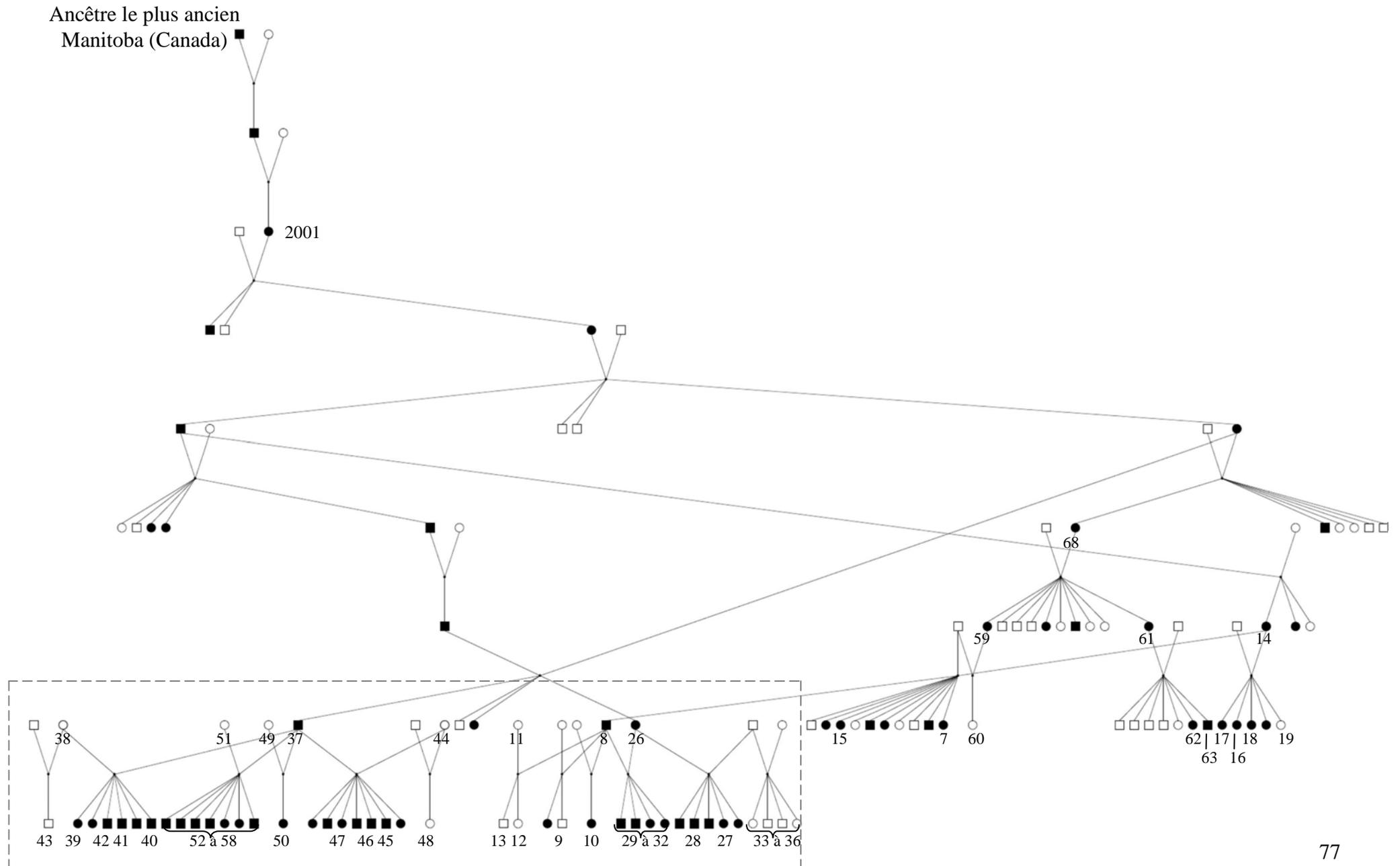


Figure 53 : Zoom de la partie encadrée de l'arbre présenté Figure 52

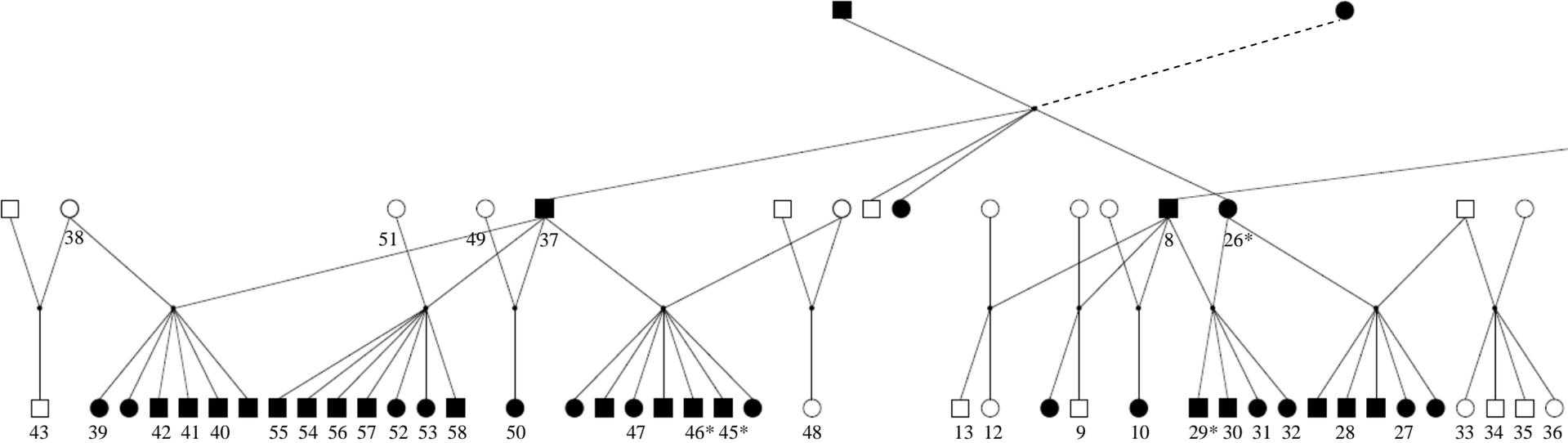
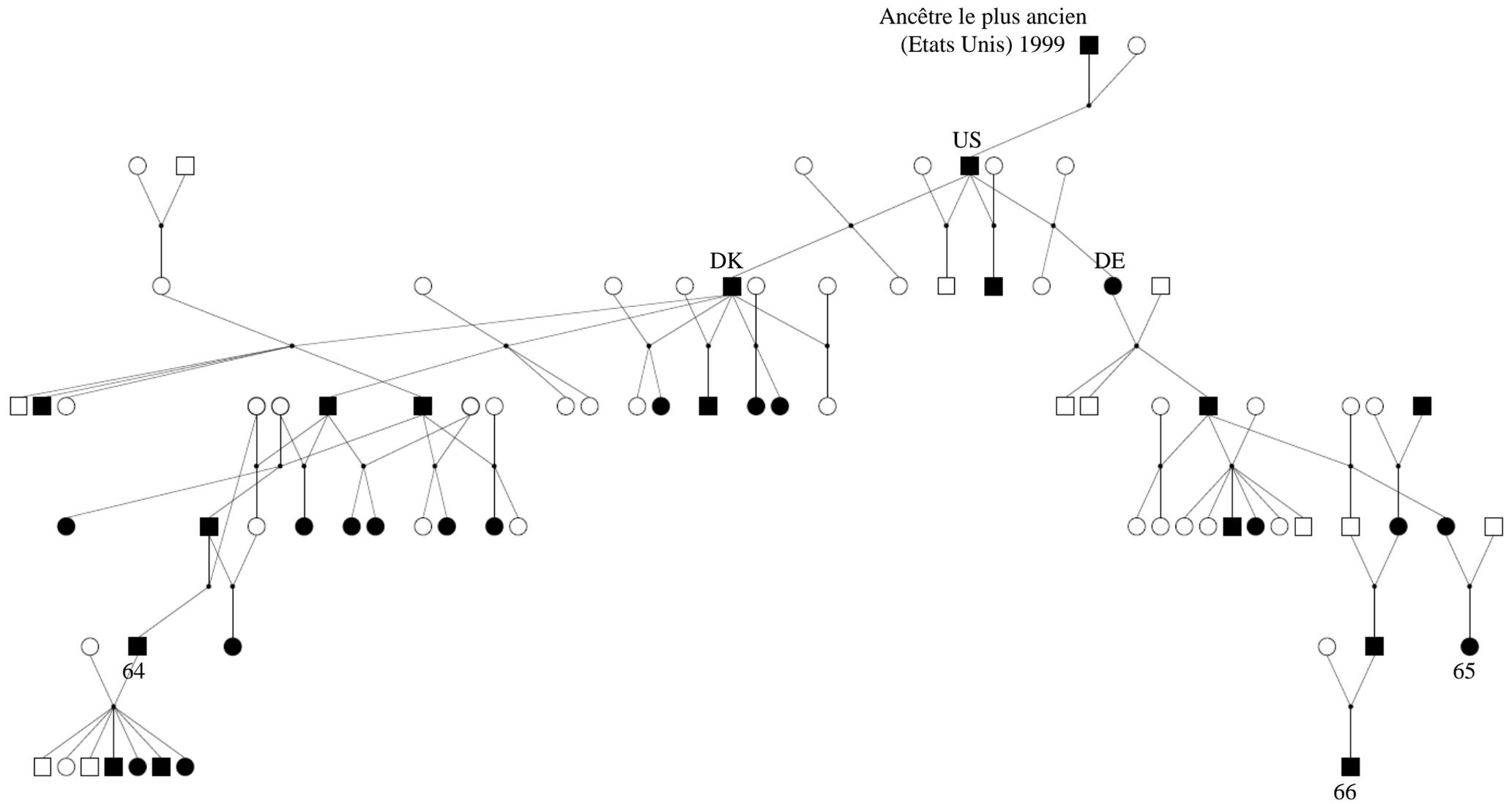
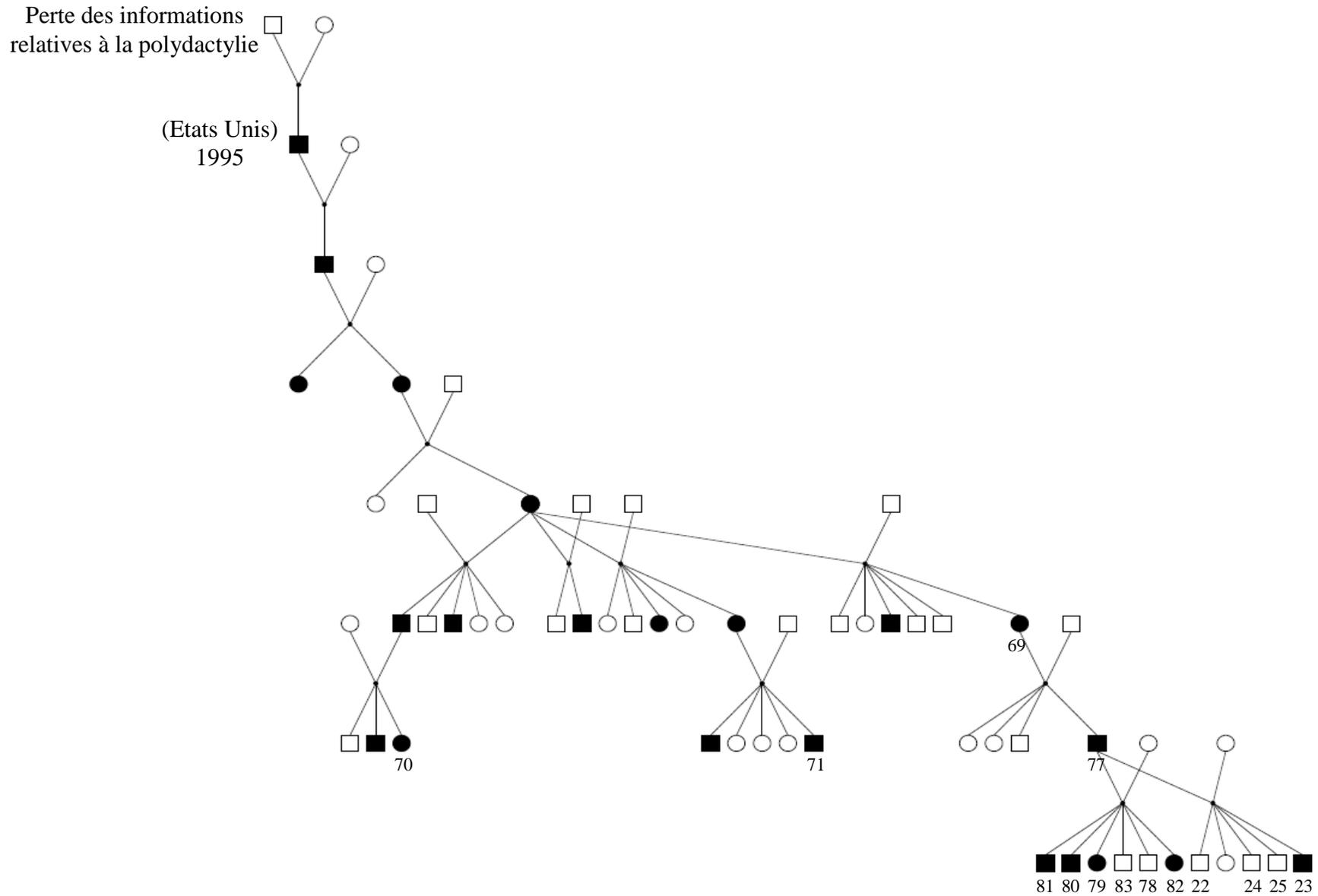


Figure 54 : Pedigree de la lignée allemande et danoise 1.



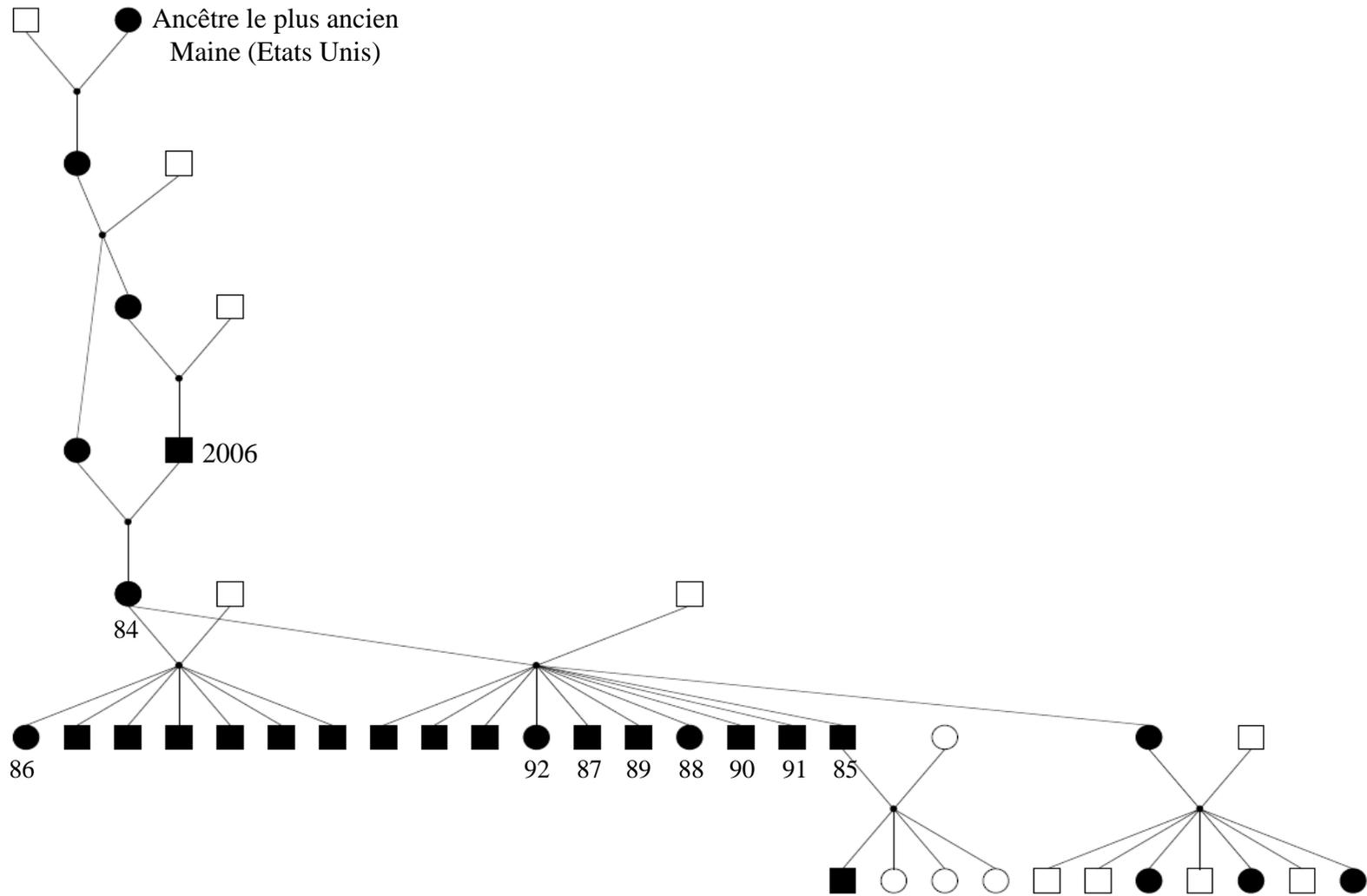
US : Etats Unis, DE : Allemagne, DK : Danemark. Les deux premiers ancêtres polydactyles étaient américains.

Figure 55 : Arbre généalogique de la lignée américaine 1



Avant les années 1990-1993, les informations liées à la polydactylie ne sont pas renseignées pour chaque chat. Les ascendants de cette lignée étant identifiés jusqu'aux années 1965-1969, la polydactylie a été intégrée à un moment inconnu entre 1965 et 1993.

Figure 56 : Arbre généalogique de la lignée américaine 2



L'observation de ces arbres généalogiques suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant pour la polydactylie du Maine Coon, quelle que soit la lignée.

Les modes de transmission liés au sexe (lié à l'Y, récessif lié à l'X et dominant lié à l'X) ont pu être écartés du fait de proportions identiques de mâles et de femelles polydactyles dans les portées (Tableau 9).

Tableau 9 : Effectifs des mâles et des femelles dans les portées.

Total de 21 portées	Polydactyles	Non polydactyles	Total
Mâles	25	32	57
Femelles	29	27	56
Total	54	59	113

La différence entre le nombre de mâles et de femelles polydactyles n'était pas statistiquement significative au risque $\alpha = 5\%$ ($n = 25$ et $n = 29$ respectivement, χ^2 calculé = 0,30 < χ^2 table = 3,84).

Le mode de transmission autosomique récessif a pu être écarté par la constatation qu'aucun chat polydactyle n'était né de l'union de deux individus non polydactyles et que dans les mariages polydactyle x non polydactyle il était nécessaire que le parent non polydactyle ait été porteur sain, ce qui est hautement improbable au regard du nombre d'individu non polydactyles impliqués dans ce type de mariages.

D'autre part, pour sept portées issues de mariages polydactyle x non polydactyle, il n'y a eu aucun chaton non polydactyle. Cependant, on constate que le parent polydactyle était à chaque fois issu de deux parents eux-même polydactyles. Il est donc fort probable que cet individu ait été homozygote pour la polydactylie, expliquant ainsi que tous ses descendants soient polydactyles. Ces observations sont hautement évocatrices d'un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète.

Enfin, notons qu'un unique mariage entre deux chats polydactyles a produit une portée avec un chaton non polydactyle (lignée canadienne, Figure 52), excluant de fait le mode de transmission autosomique récessif.

Pour conclure, nous avons voulu vérifier le mode de transmission autosomique dominant, du point de vue statistique. Nous avons comparé les proportions de chatons polydactyles et non polydactyles dans les portées où toute l'information était disponible, avec les proportions attendues sous l'hypothèse d'un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Test du χ^2 pour les mariages polydactyle x non polydactyle avec au moins un chaton non polydactyle.

Total de 21 portées	Polydactyles	Non polydactyles	Total	χ^2
Effectifs observés	54	59	113	
Effectifs théoriques	56,5	56,5	113	
χ^2 calculé				0,22
χ^2 table à 5% d'erreur et un degré de liberté				3,84

La différence entre les proportions observées et attendues sous l'hypothèse d'un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète n'est pas statistiquement significative au risque $\alpha = 5\%$ (χ^2 calculé $<$ χ^2 table).

Pour les mariages polydactyle x non polydactyle avec au moins un chaton non polydactyle, le mode de transmission autosomique dominant à pénétrance complète est donc compatible.

Nous avons donc conclu que le mode de transmission de la polydactylie, chez le Maine Coon, était autosomique dominant à pénétrance complète.

1.2. Détermination de la séquence ZRS du chat

A l'aide des articles de Lettice et collaborateurs publiés en 2003 et 2008 et d'un utilitaire de comparaison de séquences BLAST, nous avons cherché et identifié la séquence du ZRS du chat domestique (Figure 57), la séquence du génome félin étant disponible dans les bases de données depuis 2007 (Lettice *et al.*, 2003, Lettice *et al.*, 2008, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Figure 57 : Séquence ZRS du chat domestique identifiée par comparaison avec l'homme, dans le contig du chat n° ACBE01083384

```

3361 cggcgtttaa ataggagttt ggaatatatt tgtttcatgt tgtgctttaa catcttactt
3421 ttggttatga ggagaaaact caacaggtta atgacagcga acaaatataa tcggggggcag
3481 atgaaatcac acgccaaaga tgtttctggg agtaacttta cgttgtgcct caccttaatg
3541 cctatctttg atttggagtc ttggcataaa atttaacata agcgacagca acatcctgac
3601 caattaccca agctatccag acatcccga aatgtccagag catagcacac ggtctgtagg
3661 attaagaggt tgactcctat aacttcaaac ggagtgcctg ataatcaaag caaaaagtac
3721 aaaatttgag gtaacttcct ttcttagcta attagactga ccagggtggca gcaaagagcc
3781 ggggtgccgg gctgggaagg cctataaagc tgagcgcctg gacagcacag tgcaggaggg
3841 gccgaggtcg ttccatgtgt ttctatcctg tgtcacagtg tgaaattgtc ctggtttatg
3901 tcccttttgg caaacttaca taaaagtgac cttgtactgt attttatgac cagatgactt
3961 tttcccccca gtggctaatt tgtctcaggc ctccgtotta aagagacaca gaaatgagta
4021 ggaagtccag cgtggtctca gagagctttc attgogttct ttcattatth ttgctcgtht
4081 ttgccactga tcatccataa attggtggac atgagtgaat aaggaagtgc tgcttagtgt
4141 tagcgcaca tgcgcgtcct tggcctggtt tttgtgggtg agaggaaatc acatacaaaa
4201 aggaagactc ctgctgggaa accttgcaag gaaatttacc ttgggtgcgt tttgatcttg
4261 gtgthttatta cagaaaatgg actcatatct cactaactat tghtatgtgt taatttgatt
4321 tccccaacac cttcaagaaa aaaaatcatt cagtaattta ttaatagaat tcctctgccc
4381 tccccagtt ggggagcact aatthttccc catagaaaca acatggggag gaatgattat
4441 tthtaaaaca ttcgattcgg gtagcgttgt tacccttggg attcgtthttg gaattgttaa
4501 actactgtaa aaggcgtggg ttacgggatg tcagagaaag atgcatgaaa gtgttatttt

```

Seule une portion du contig est représentée. La séquence ZRS féline est surlignée en bleu.

1.3. Génotypage pour les mutations *Hw*, *UK1* et *UK2*

1.3.1. PCR

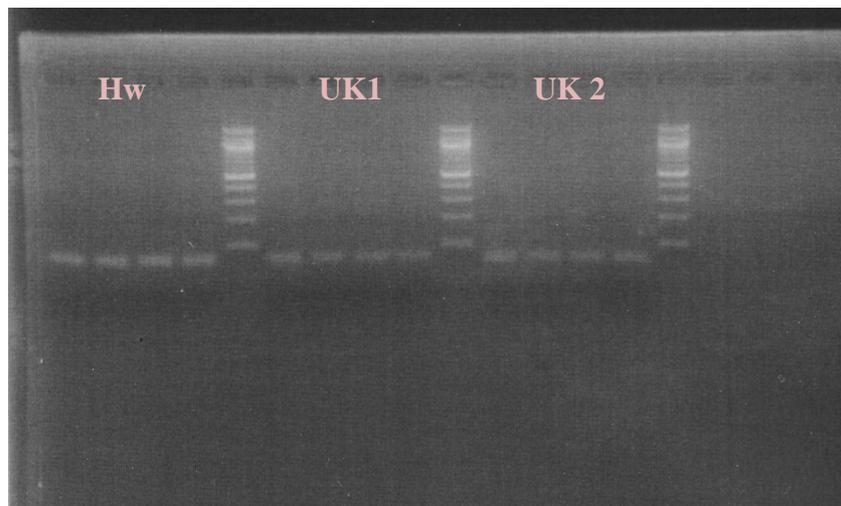
Nous avons observé une bande de la taille attendue, soit à environ 70 pb, pour chacun des trois couples d'amorces *Hw*, *UK1* et *UK2* dessinés pour amplifier une portion de génome contenant le site de chaque mutation (Figures 58 et 59).

Figure 58 : Séquence ZRS du chat, contenant les mutations *Hw*, *UK1* et *UK2*, utilisée pour génotyper les chats de l'étude par pyroséquençage pour ces trois mutations

```

3541                                     acatcctgac
3601 caattaccca agctatccag acatcccgaa atgtccagag catagcacac ggtctgtagg
3661 attaagaggt tgactcctat aacttcaaac ggagtgcttg ataatcaaag caaaaagtac
3721 aaaatttgag gtaacttctt ttcttagcta attagactga ccaggaggca gcaaagagcc
UK1 3781 gggtgccg/cgt gctgggaagg cctataaagc tgagcgctgt gacagcacag tgcaggaggg
3841 gccgaggtcg ttccatgtgt ttctatcctg tgtcacagtg tgaaattgtc ctggtttatg
3901 tcccttttgg caaacttaca taaaagtgac cttgtactgt attttatgac cagatgactt
3961 tttcccccca gtggctaatt tgtctcaggc ctccgtctta aagagacaca/g ga/taatgagta Hw
4021 ggaagtccag cgtgggtctca gagagctttc attgcttctt ttcattattt ttgctcgttt UK2
4081 ttgccactga tcatccataa attggtggac atgagtgaat aaggaagtgc tgcttagtgt
4141 tagcggcaca tgcgcgtctt tggcctgggt tttgtgggtg agaggaaatc acatacaaaa
4201 aggaagactc ctgctgggaa accttgcaag gaaatttacc ttgggtgctg tttgatcttg
4261 gtgtttatta cagaaaatgg actcatatct cactaactat tgttatgtgt
  
```

Figure 59 : Photographie du gel de vérification pour la PCR de génotypage *Hw*, *UK1* et *UK2*, pour quatre chats



On remarque la bande d'ADN aux alentours de 70 pb. Le marqueur de taille à droite produit des bandes tous les 100 pb à partir de 100 pb (bande du bas).

1.3.2. Résultats du génotypage par pyroséquençage

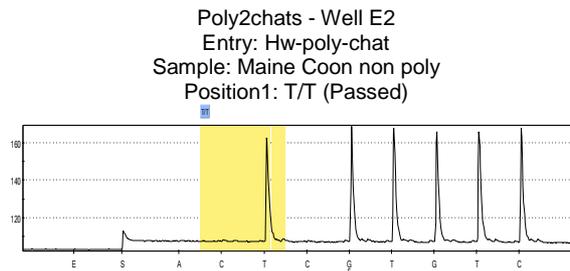
Le génotypage par pyroséquençage a montré la présence de la mutation *Hw* chez les chats Maine Coon polydactyles des deux lignées américaines, de la lignée allemande et des deux lignées danoises (Figure 60, Tableau 11).

A l'inverse, aucune des trois mutations connues n'a été retrouvée chez les chats de la lignée canadienne (Tableau 11).

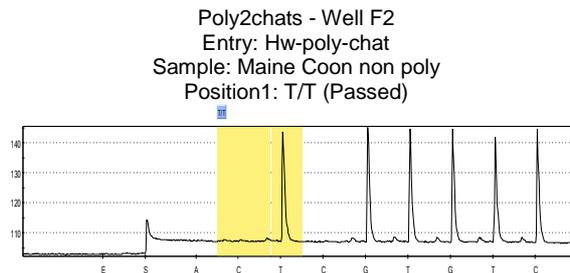
La mutation *Hw* a également été retrouvée chez les cinq chats Pixie Bob (Tableau 11).

Enfin, la mutation *UK2* a été identifiée chez le chat « de gouttière » français (Tableau 11).

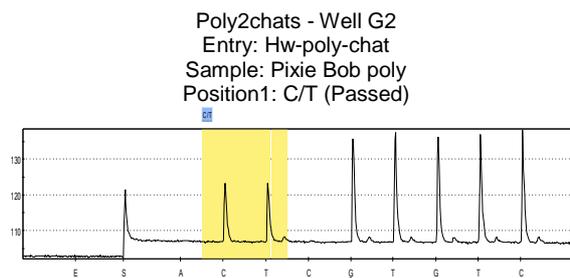
Figure 60 : Extrait des résultats de génotypage pour la mutation *Hw*, par pyroséquençage



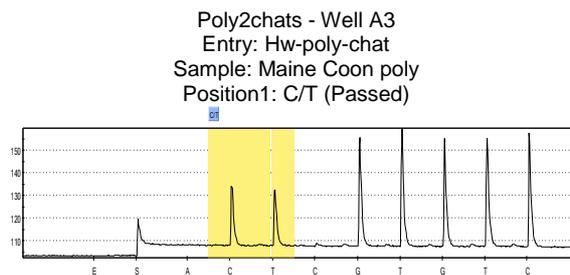
Le chat présente un pic pour la base T, il est homozygote *T/T*



Le chat présente un pic pour la base T, il est homozygote *T/T*



Le chat présente un pic pour la base T et un pic pour la base C, il est hétérozygote *C/T*



Le chat présente un pic pour la base T et un pic pour la base C, il est hétérozygote *C/T*

Tableau 11 : Résultats du génotypage pour les mutations Hw, UK1 et UK2.

N° élevage	N° chat	Sexe	Année de naissance	Poly ou non	Races/ Lignées	Hw	UK1	UK2
	1	F	1999	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	2	M	2007	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	3	M	2000	poly	"Gouttière"	T/T	C/G	T/T
I	4	M	2005	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	5	F	2007	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	6	F	2005	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	7	F	2006	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	8	M	2006	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	11	F	2005	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	14	F	2005	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	15	F	2007	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	16	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	22	M	2009	non poly	Américaine 1	T/T	C/C	T/T
	23	M	2009	poly	Américaine 1	C/T	C/C	T/T
24	M	2009	non poly	Américaine 1	T/T	C/C	T/T	
II	26	F	2007	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	27	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	28	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
III	37	M	2007	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	38	F	2007	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	39	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	40	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	41	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	42	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	43	M	2009	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	44	F	2006	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	45	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	46	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	47	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	49	F	2008	non poly	Maine Coon	T/T	C/C	T/T
	50	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	52	F	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	53	F	2009	non poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	54	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	55	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	56	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
57	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T	
58	M	2009	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T	
IV	59	F	2006	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	60	F	2008	non poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
V	61	F	2006	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	62	M	2008	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	63	M	2008	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
VI	64	F	2008	poly	Danoise 1	C/T	C/C	T/T
VII	65	F	2009	poly	Allemande	C/T	C/C	T/T
	66	M	2009	poly	Allemande	C/T	C/C	T/T
VIII	67	M	2000	poly	Danoise 2	C/T	C/C	T/T

IX	68	F	2004	poly	Canadienne	T/T	C/C	T/T
	69	M	2004	poly	Américaine 1	C/T	C/C	T/T
	70	F	2006	poly	Américaine 1	C/T	C/C	T/T
	71	M	2006	poly	Américaine 1	C/T	C/C	T/T
	72	F	2007	poly	Pixie Bob	C/T	C/C	T/T
	73	F	2004	poly	Pixie Bob	C/T	C/C	T/T
	74	M	2005	poly	Pixie Bob	C/T	C/C	T/T
	75	F	2007	poly	Pixie Bob	C/T	C/C	T/T
X	76	F	2004	poly	Pixie Bob	C/T	C/C	T/T
X	77	M	2006	poly	Américaine 1	C/T	C/C	T/T
XI	84	F	2007	poly	Américaine 2	C/C	C/C	T/T
	85	M	2008	poly	Américaine 2	C/T	C/C	T/T
	86	F	2009	poly	Américaine 2	C/T	C/C	T/T

Légende : poly : polydactyle.

1.4. Recherche d'une mutation dans ZRS

Une partie des chats Maine Coon polydactyles ne présentant aucune des mutations déjà mises en évidence chez le chat, un séquençage de toute la portion conservée de ZRS fut donc entrepris (750 pb environ, sous forme de trois fragments chevauchants, Figure 61).

Figure 61 : Séquençage de ZRS félin sous forme de trois fragments chevauchants

	3361	cggcgtttaa	ataggagttt	ggaatatatt	tgtttcatgt	tgtgctttaa	catcttactt	
	3421	ttggttatga	ggagaaaact	caacaggtta	atgacagcga	acaaatataa	tcgggggcag	ZRS1f
	3481	atgaaatcac	acgccaaaga	tgtttctggg	agtaacttta	cgttgtgcct	caccttaatg	
	3541	cctatctttg	atgtggagtc	ttggcataaa	atttaacata	agcgacagca	acatcctgac	
	3601	caattaccca	agctatccag	acatcccga	atgtccagag	catagcacac	ggtctgtagg	
	3661	attaagaggt	tgactcctat	aacttcaaac	ggagtgcctg	ataatcaaag	caaaaagtac	
	3721	aaaatttgag	gtaacttctt	ttcttagcta	attag actga	ccaggtggca	gcaaagagcc	ZRS2f
	3781	gggtgccggt	gctgggaagg	cctataaagc	tgagcgctgt	gacagcacag	tgaggagggg	
ZRS	3841	gccgaggt cg	ttccatgtgt	ttctatcctg	tgt cacagtg	tgaaattgtc	ctggtttatg	ZRS1r
	3901	tcccttttgg	caaacttaca	taaaagtgac	cttgtactgt	atthttatgac	cagatgactt	
	3961	tttcccccca	gtggctaatt	tgtctcaggc	ctcgcgttta	aagagacaca	gaaatgagta	ZRS3f
	4021	ggaagtccag	cgtgggtctca	gagagctttc	attgcgttct	ttcattatth	ttgctcgttt	
	4081	tt gcaotga	toatocataa	attggtggac	atgagtgaat	aaggaagtgc	tgcttagtgt	ZRS2r
	4141	tagcggcaca	tgcgctctt	tggcctgggt	tttgtgggtg	agaggaaatc	acatacaaaa	
	4201	aggaagactc	ctgctgggaa	accttgcaag	gaaatttacc	ttgggtgcgt	tttgatcttg	
	4261	gtgthtatta	cagaaaatgg	actcatatct	cactaactat	tgttatgtgt	taatttgatt	
	4321	ttccaacac	cttcaagaaa	aaaaatcatt	cagtaattta	ttaa tagaat	tcctctgccc	ZRS3r
	4381	tcccc cagtt	ggggagcact	aatttttccc	catagaaaca	acatggggag	gaatgattat	
	4441	ttttaaaaca	ttcgattcgg	gtagcgttgt	tatccttggg	attcgthttg	gaattgthaa	

Taille des produits de PCR :

ZRS1 : 404 pb

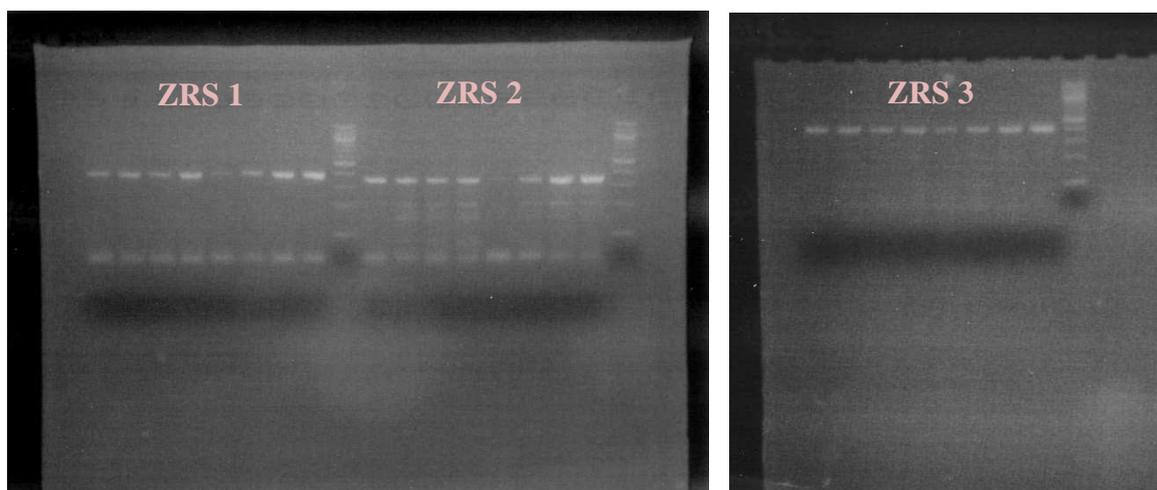
ZRS2 : 354 pb

ZRS3 : 407 pb

1.4.1. PCR

Les PCRs réalisées pour amplifier ZRS sous forme de trois fragments chevauchants de 400 pb environ (ZRS1, ZRS2 et ZRS3) ont montré des amplifications de longueurs attendues et de bonnes qualités, pour les trois chats polydactyles et les deux chats contrôles non polydactyles choisis, tous Maine Coon (Figure 62).

Figure 62 : Photographie des gels pour le séquençage de ZRS chez des Maine Coon

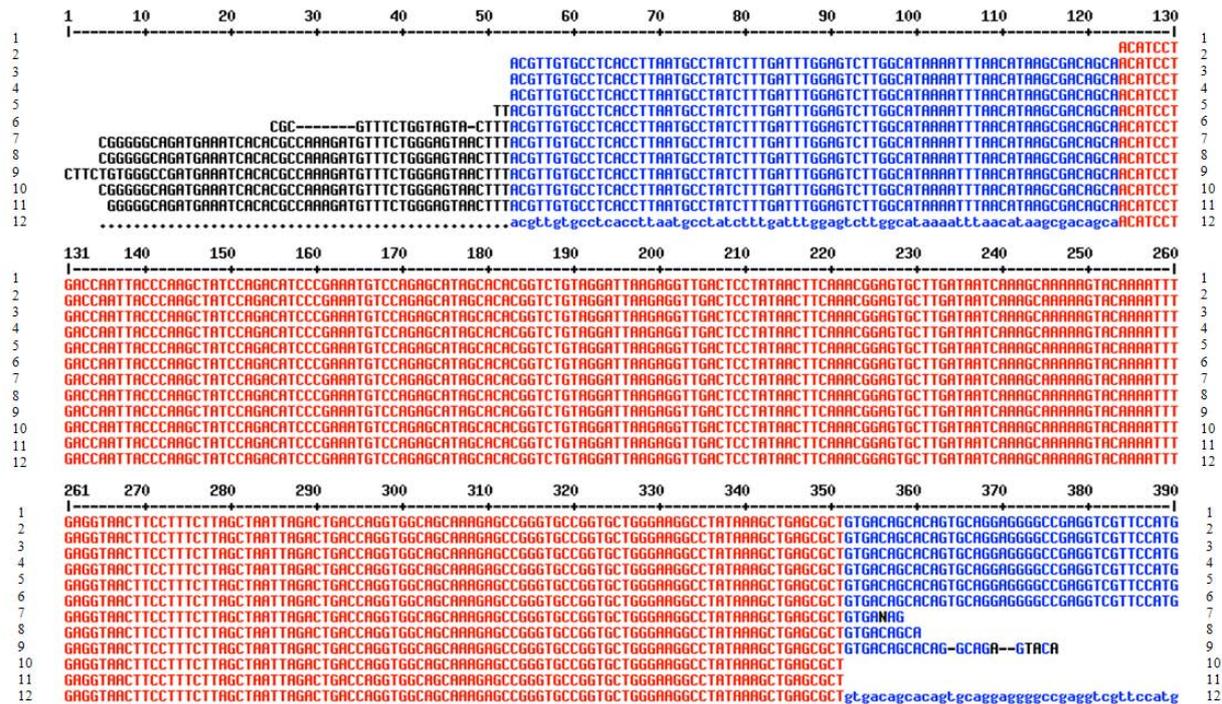


On remarque les bandes d'ADN aux alentours de 400 pb. Le marqueur de taille à droite produit des bandes tous les 100 pb à partir de 100 pb (bande du bas).

1.4.2. Résultats du séquençage

Pour comparer les séquences des fragments ZRS1, ZRS2 et ZRS3 entre les chats polydactyles et les chats non polydactyles nous avons effectué des alignements de séquences à l'aide du logiciel Multalin (Figure 63) et vérifié visuellement chaque chromatogramme (Figures 64 et 65), le polymorphisme recherché étant certainement présent à l'état hétérozygote, la polydactylie étant dominante.

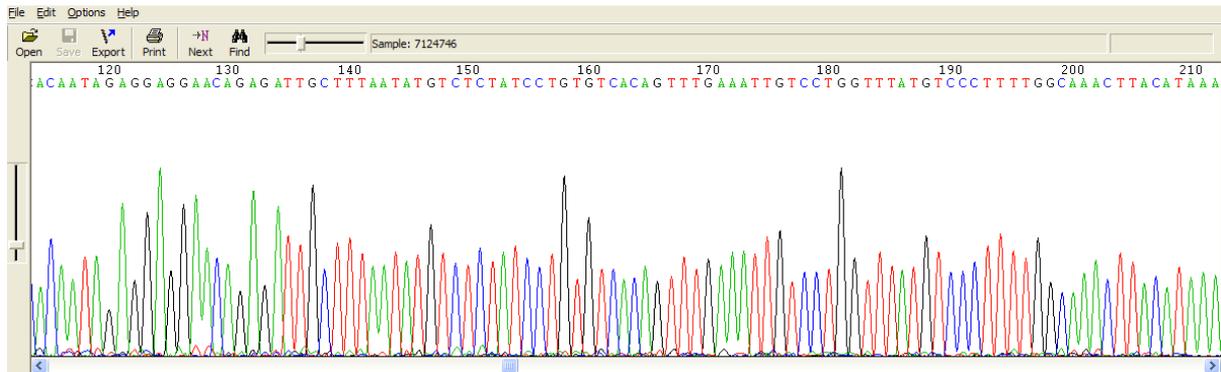
Figure 63 : Alignement de séquences pour ZRS (partie 1) entre trois chats polydactyles et deux chats non polydactyles, Maine Coon



Légende : les séquences 100% conservées sont présentées en rouge.

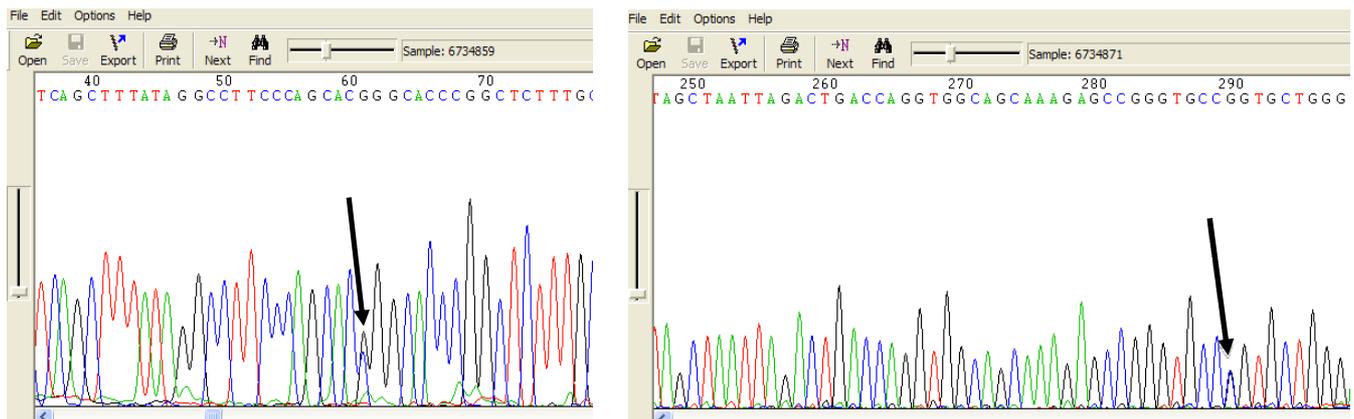
1. Séquence ZRS féline présente dans les bases de données (chat Abyssin)
2. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage forward (amorcer ZRS1f)
3. Maine Coon non polydactyle mâle, séquençage forward (amorcer ZRS1f)
4. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage forward (amorcer ZRS1f)
5. Maine Coon non polydactyle femelle, séquençage forward (amorcer ZRS1f)
6. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage forward (amorcer ZRS1f)
7. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage reverse (amorcer ZRS1r)
8. Maine Coon non polydactyle mâle, séquençage reverse (amorcer ZRS1r)
9. Maine Coon non polydactyle femelle, séquençage reverse (amorcer ZRS1r)
10. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage reverse (amorcer ZRS1r)
11. Maine Coon polydactyle femelle, séquençage reverse (amorcer ZRS1r)
12. Séquence consensus

Figure 64 : Extrait d'un chromatogramme de séquençage pour ZRS chez un chat Maine Coon polydactyle



On constate la présence de pics de séquence bien individualisés, sans aucun pic constitué par le chevauchement de deux couleurs (signe d'hétérozygotie).

Figure 65 : Extraits de chromatogrammes de séquençage reverse et forward pour ZRS, chez le chat de gouttière polydactyle présentant la mutation UK2



La présence de la mutation UK2 à l'état hétérozygote est indiquée par les flèches et se présente sous la forme de deux pics superposés.

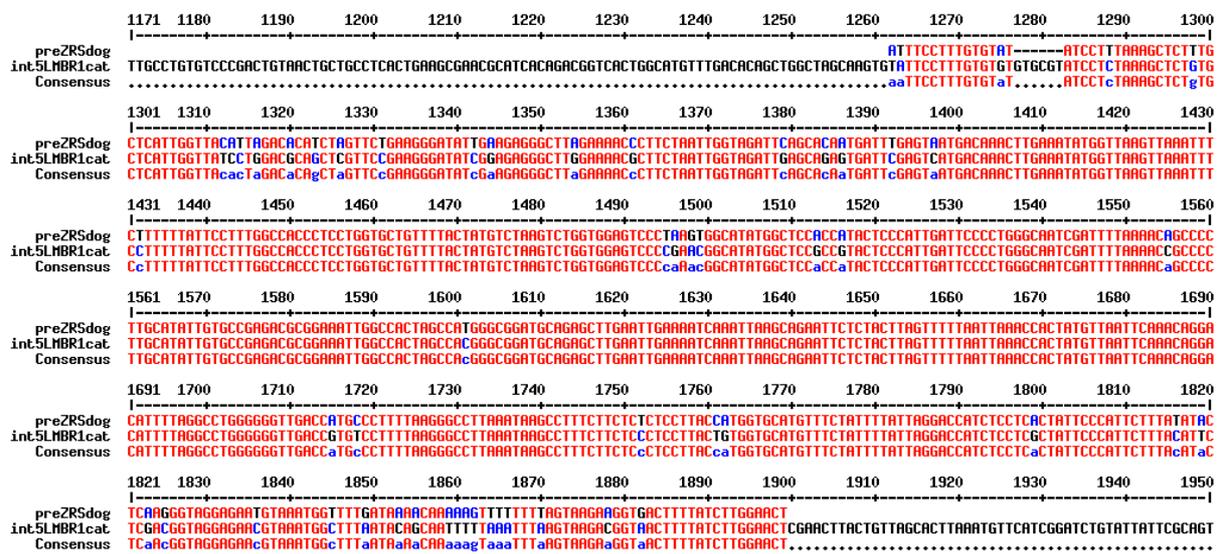
Le séquençage complet de ZRS n'a montré aucune différence de nucléotide entre les chats polydactyles ne présentant aucune des trois mutations *Hw*, *UK1* et *UK2* et les chats non polydactyles, tous Maine Coon.

1.5. Recherche d'une mutation dans préZRS

La recherche d'une mutation ayant été infructueuse dans ZRS, nous avons poursuivi notre recherche de mutation dans préZRS, cette zone étant le siège de mutations responsables de polydactylie chez le chien.

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir si la séquence préZRS était présente dans le génome félin. Pour cela, nous avons effectué un alignement de la séquence préZRS canine sur le génome du chat (et plus particulièrement avec l'intron 5 du gène *LMBR1* contenant ces deux types de séquences chez le chien) et nous avons identifié une séquence hautement conservée entre les deux espèces, que nous avons nommée préZRS félin (Figure 66).

Figure 66 : Alignement de la séquence préZRS canine avec l'intron 5 du gène *LMBR1* félin



Les séquences 100% conservées sont présentées en rouge.

Dans un second temps, nous avons séquencé préZRS félin, de la même façon que nous l'avons réalisé pour ZRS félin (600 pb environ, sous forme de trois fragments chevauchants d'environ 400 pb, Figure 67).

Figure 67 : Séquençage de préZRS félin sous forme de trois fragments chevauchants

	gctgacagtg	cagagcgtgc	tttgtatfff	ctctctccct	ctctgccact	cccccgtaa	
2041	aataaataaa	caaacttaaa	aaaatcaatt	gcgtgaaaac	tgcaagggtt	attagcattg	
2101	cacagttcag	ccttcaatgt	gtgcagtatg	tgtttaaacc	cttcggttatt	aagcctttct	
2161	gtaacatgag	atcacaggag	tttcctagtg	cacggtctac	ataacgtctg	tgagacactg	pZRS1f
2221	tcattcttta	cacggtggtg	ttgcctgtgt	cccgactgta	actgctgcct	cactgaagcg	
2281	aacgcatcac	agacggtcac	tggcatggtt	gacacagctg	gctagcaagt	gtaattccttt	
2341	gtgtgtgtgc	gtatcctcta	aagctctgtg	ctcattgggt	atcctggacg	cagctcgttc	
2401	cgaagggata	tcggagaggg	cttggaanaa	gcttctaatt	ggtagattga	gcagagtgat	
2461	tcgagtcattg	acaaacttga	aatatggtta	agttaaattt	cctttttatt	cctttggcca	pZRS2f
2521	ccctcctggt	gctgttttac	tatgtctaag	tctggtggag	tccccgaacg	gcatatggct	
2581	ccgcccact	cccattgatt	cccctgggca	atcgatttta	aaaccgcccc	ttgcatattg	pZRS1r
2641	tgccgagacg	cggaaattgg	ccactagcca	cgggcggatg	cagagcttga	attgaaaatc	
2701	aaattaagca	gaattctcta	cttagttttt	aattaaacca	ctatgttaat	tcaaacagga	
2761	catttttaggc	ctgggggggt	gaccgtgtcc	ttttaagggc	cttaaataag	cctttcttct	pZRS3f
2821	ccctccttac	tgtggtgcat	gtttctatft	tattaggacc	atctcctcgc	tattcccatt	
2881	ccttacattc	tcgacggtag	gagaacgtaa	atggctttta	tacagcaatt	tttaaattta	pZRS2r
2941	agtaagacgg	taacttttat	cttggaactc	gaacttactg	ttagcactta	aatgttcatt	
3001	ggatctgtat	tattcgcagt	cacctgtgtg	taccgtgctg	cacattttct	atgctcgtgc	
3061	gtgttgactt	cctgtgcttg	cgtctgactg	ttggtttcag	ccctgacaag	aaggggtcgt	
3121	ctgctgggcg	ctgtgttttg	tggacatgtc	tctccgcggt	ttgogtcttg	gtcccgcggt	pZRS3r
3181	cgtgtggcag	agtcacgggt	gtggggggccc	cggcgcctact	cttctctca	cacctcagat	

Taille des produits de PCR :

pZRS1 : 430 pb

pZRS2 : 450 pb

pZRS3 : 377 pb

1.5.1. PCR

Les PCRs réalisées pour amplifier préZRS sous forme de trois fragments chevauchants de 400 pb environ (pZRS1, pZRS2 et pZRS3) ont montré des amplifications de longueurs attendues et de bonnes qualités, pour les trois chats polydactyles et les deux chats contrôles non polydactyles choisis, tous Maine Coon.

1.5.2. Résultats du séquençage

Pour comparer les séquences des fragments pZRS1, pZRS2 et pZRS3 entre les chats polydactyles et les chats non polydactyles nous avons effectués des alignements de séquences à l'aide du logiciel Multalin et vérifié visuellement chaque chromatogramme, le polymorphisme recherché étant certainement présent à l'état hétérozygote, la polydactylie étant dominante.

Le séquençage complet de préZRS n'a montré aucune différence de nucléotide entre les chats polydactyles ne présentant aucune des trois mutations *Hw*, *UK1* et *UK2* et les chats non polydactyles, tous Maine Coon.

1.6. Etude d'association

Les recherches infructueuses de mutations dans ZRS et préZRS nous ont amenés à envisager que des mutations dans d'autres gènes pourraient être responsables de la polydactylie chez le Maine Coon. Nous avons donc cherché à dresser la liste des gènes candidats pour la polydactylie non liée à *Hw*, chez le Maine Coon. Le séquençage de chacun des gènes candidats n'étant pas envisageable pour des raisons de coût et de temps, nous avons décidé d'effectuer une étude d'association, à l'aide de marqueurs microsatellites situés à proximité de chaque gène ou locus candidat retenu.

1.6.1. Gènes candidats choisis

La sélection des gènes candidats a été faite à partir des tableaux récapitulant les mutations responsables de polydactylie chez l'homme et chez la souris, et présentés précédemment (voir Annexe 1 et 2).

1.6.2. Marqueurs satellites choisis

Après avoir identifié les gènes candidats chez le chat, par homologie avec les gènes candidats présents chez l'homme et la souris, nous avons recherché, dans les bases de données du génome félin (NCBI : www.ncbi.nlm.nih.gov et GARField : <http://igd.abcc.ncifcrf.gov/cgi-bin/gbrowse/cat>) deux marqueurs encadrant chaque gène. La liste des gènes candidats pour la polydactylie du Maine Coon non liée à la mutation *Hw*, et des marqueurs microsatellites les encadrant, est présentée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Gènes et locus candidats pour la polydactylie du Maine Coon non liée à Hw et marqueurs microsatellites les encadrant

Gènes/locus candidats	K félin	Position de début (pb)	Marqueur amont	Position de début (pb)	cM si nécessaire	Marqueur aval	Position de début (pb)	cM si nécessaire
Alx4	D1	124,731,743	FCA 1387	?	182,6 cM	FCA 943	133,662,666	194,1 cM
AVSD	?							
BBS1	D1	138,494,981	FCA943	133,662,666	194,1 cM	FCA1389		213,9 cM
BBS2	E2	41,832,634	FCA665	37,790,337	90,9 cM	FCA1007	51,160,099	112,5 cM
BBS14	?							
Bmp2	A3	36,791,860	FCA 795	34,188,329				
Bmp4	B3	103,764,432	FCA 391	71,501,162		FCA 852	104,339,390	
Bmp7	A3	25,958,208	FCA 1120	11,658,219		FCA 795	34,188,329	
Bmpr1	?							
CILD1	D4	47,739,634	FCA974	47,382,176	80,7 cM	FCA985	58,806,716	89 cM
COL2A1	B4	82,929,484	FCA683	81,100,100	155,3 cM	FCA1169	97,628,104	183,3 cM
Crabp1	B3	28,306	FCA 848	?	0 cM	FCA 849	?	5,8 cM
Crabp2	?							
Dbf	?							
DHCR7	D1	143,242,836	FCA943	133,662,666	194,1 cM	FCA1389		213,9 cM
Disp1	?							
Dkk1	?							
DYNC2H1	?							
Efnb1	X							
Etv4	E1	70,763,165	FCA 1282	70,054,801		FCA 991	70,202,683	
Etv5	C2	94,099,045	FCA 483	68,765,275		FCA 1204	98,491,160	
EVC2	?							
Fbn2	A1	137,466,742	FCA 723	135,377,929	173,2 cM	FCA 764	?	186,7 cM
FGFR2	D2	100,506,424	FCA953	81,500,369	191,8 cM	FCA78		214,8 cM
Gas1	?							
GCPS	A2	122,431,142	FCA781	?	81,8 cM	FCA1104	125,132,869	88,4 cM
Gli1	B4	97,915,567	FCA1169	97,628,104	183,3 cM	FCA 867	102,149,169	192,2 cM
Gli2	C1	120,323,410	FCA883	111,250,993		FCA884	121,789,011	
Gli3	A2	122,431,142	FCA781	?	81,8 cM	FCA1104	125,132,869	88,4 cM
Gpc3	X							
Hand2	B1	75,054,141	FCA700	74,811,696	108,1 cM	FCA1347	?	112,6 cM
Hm	?							
Hoxa13	A2	176,320,966	FCA656	157,073,610	124,6 cM	FCA621	176,380,964	139,8 cM
Hoxd12	C1	171,508,714	FCA887	167,866,784		FCA544	182,404,343	
Hoxd13	C1	171,493,958	FCA887	167,866,784		FCA544	182,404,343	
Hx	?							
Hxl	?							
Hxl2	?							
Ift172	A3	160,758,335	FCA493	?	180,8 cM	FCA802	164,761,084	182,5 cM
Kif3a	A1	141,566,887	FCA723	135,377,929	173,2 cM	FCA 764	?	186,7 cM

Tableau 12 (suite) : Gènes et locus candidats pour la polydactylie du Maine Coon non liée à *Hw* et marqueurs microsatellites les encadrant

Gènes/locus candidats	K félin	Position de début (pb)	Marqueur amont	Position de début (pb)	cM si nécessaire	Marqueur aval	Position de début (pb)	cM si nécessaire
<i>Kremen1</i>	D3	31,651,823	FCA249	29,023,176	2,1 cM	FCA963	54,750,634	22,9 cM
<i>Kremen2</i>	E3	66,821,013	FCA476	63,956,712	111 cM	FCA1409	?	112,4 cM
LMBR1	A2	203,177,707	FCA1111	195,915,167	210,5 cM	FCA791	200,897,255	235,7 cM
Lx	?							
<i>Lxl1</i>	?							
<i>Lxl2</i>	?							
<i>MKS1</i>	E1	55,380,661	FCA988	44,221,298	34,5 cM	FCA567	61,552,131	79,5 cM
<i>OFD1</i>	X							
<i>Pax1</i>	?							
<i>PAX2</i>	D2	79,649,810	FCA957	79,551,909	205,4 cM	FCA953	81,500,369	191,8 cM
<i>PITX1</i>	A1	143,983,642	FCA723	135,377,929	173,2 cM	FCA 764	?	186,7 cM
<i>Prrx1</i>	F1	12,939,989	FCA1297	5,962,885	17,3 cM	FCA1019	30,748,138	58,8 cM
<i>Prrx2</i>	D4	106,438,602	FCA983	104,527,020	147 cM	FCA982	110,582,903	167,2 cM
<i>Py</i>	?							
<i>Raz</i>	?							
<i>Sfrp2</i>	B1	92,861,221	FCA816	92,777,743	134,1 cM	FCA819	102,291,644	151,6 cM
Shh	A2	?	FCA1109	190,588,208		FCA789	207,331,879	
<i>Ski</i>	?							
<i>SPD1</i>	?							
Ssq	A2	203,177,707	FCA1111	195,915,167	210,5 cM	FCA791	200,897,255	235,7 cM
<i>Tbx2</i>	E1	52,803,383	FCA988	44,221,298	34,5 cM	FCA567	61,552,131	79,5 cM
<i>Tcfap2a</i>	B2	19,118,278	FCA835	10,144,855	26,6 cM	FCA836	?	65,5 cM
<i>TMEM67</i>	F2	38,177,257	FCA1313	?	52,2 cM	FCA170	39,110,706	67,1 cM
Tulp3	B4	43,599,845	FCA861	21,508,858	109,2 cM	FCA683	81,100,100	155,3 cM
Twist1	A2	168,520,185	FCA656	157,073,610	124,6 cM	FCA621	176,380,964	139,8 cM
<i>Xpl</i>	X							
<i>Zbtb16</i>	B1	10,450,928	FCA805	4,002,409	6,7 cM	FCA806	10,551,618	24,2 cM

Légende :

	Forte compatibilité avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale sans autre anomalie associée
	Compatibilité assez forte avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale avec autre anomalie uniquement chez les homozygotes...
	Compatibilité intermédiaire avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale et postaxiale, polydactylie postaxiale...
	Faible compatibilité avec le phénotype félin étudié : syndactylie ou maladie syndromique ou transmission liée au sexe

Les gènes indiqués en minuscule sont des gènes candidats de souris. Les gènes indiqués en majuscules sont des gènes candidats humains. K : chromosome. cM : centimorgan.

1.6.3. Choix du premier locus testé

Le séquençage de ZRS et préZRS chez les Maine Coon polydactyles dont la polydactylie n'est pas liée à la mutation *Hw* n'ayant pas permis d'identifier une seconde mutation, nous avons, dans un premier temps, voulu savoir si cette polydactylie non liée à *Hw* pouvait tout de même être liée au locus préZRS-ZRS-*SHH* du chromosome A2 du chat. Nous avons donc sélectionné trois marqueurs microsatellites, situés sur le chromosome A2 du chat, à proximité de *LMBR1* et *SHH* : FCA789, FCA727 (en aval du locus) et FCA1109 (en amont). Cependant, la position de *SHH* sur le chromosome A2 n'étant pas définie, le locus ciblé était très large.

1.6.4. PCR

Nous avons amplifié par PCR, pour ces trois marqueurs, l'ADN de 80 chats polydactyles et non polydactyles. La qualité des amplifications, vérifiée sur gel d'agarose, étant bonne, nous avons envoyé ces produits de PCR au laboratoire Antagene (www.antagene.com) pour analyse sur un séquenceur.

1.6.5. Résultats du génotypage

Les données issues du séquenceur ont été analysées afin de déterminer la taille de chacun des deux allèles, que portait chaque chat, pour chaque microsatellite. Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Résultats du génotypage pour les marqueurs FCA789, FCA727 et FCA1109

Statut	Chat	FCA789 a1	FCA789 a2	FCA727 a1	FCA727 a2	Hw a1	Hw a2	FCA1109 a1	FCA1109 a2
Hw	77	254	261	220		C	T	132	134
Hw	64	254	263	220	226	C	T	145	
Hw	69	261	269	220		C	T	130	134
Hw	71	261	263	220	226	C	T	130	134
Hw	65	254	261	220	226	C	T	134	
Hw	23	254	261	220		C	T	134	138
Hw	66	261	263	220	223	C	T	134	
Hw	67	254		220		C	T	132	
Hw	85	261	265	223		C	T	138	145
Hw	86	261	267	220	223	C	T	134	138
Hw	75	254		220		C	T	134	
Hw	76	254		220		C	T	134	
Hw	72	254	263	220	223	C	T	134	
Hw	74	254	263	220	223	C	T	134	
Hw homo	84	261		223		C	C	138	145
NP	24	261		220		T	T	134	138
NP	22	254		220		T	T	132	138
NP	1	261	265	220		T	T	132	134
NP	5	261	269	220	226	T	T	132	134
NP	11	254	261	220	226	T	T	132	145
NP	6	261		208	220	T	T	132	138
NP	4	261	271	208	220	T	T	134	
NP	60	261	263	208	226	T	T	136	145
NP	2	261		220		T	T	134	
NP	49	261	263	208	220	T	T	136	145
NP	Mco58	261	269	220		T	T	130	145
NP	Mco59	261	267	220	223	T	T	130	138
NP	Mco60	254	267	223	226	T	T	132	138
NP	Mco61	261	267	220	223	T	T	132	134
NP	Mco63	254	267	220	226	T	T	130	138
NP	Mco64	261	267	220	223	T	T	134	
NP	Mco65	254	269	220	226	T	T	134	145
NP	Mco66	254	265	223	226	T	T	134	
NP	Mco67	261	263	220	226	T	T	130	145
NP	Mco68	254	269	220	226	T	T	134	145
NP	Mco69	254	263	226		T	T	130	132
NP	61	263		208	226	T	T	134	
NP	Mco70	261		220	220	T	T	132	134
NP	Mco71	254	267	226		T	T	132	145
NP	Mco72			220	226	T	T	132	134
NP	Mco73	263	267	226		T	T	132	134
NP	Mco74	261	263	220	226	T	T	134	138
NP	Mco75	261	269	220	226	T	T	132	138
NP	Mco76	261		220		T	T	132	138
NP	Mco77	263	267	226		T	T	132	134
NP	Mco78	261	265	220	223	T	T	132	
NP	Mco79	267	269	220	226	T	T	134	145
Poly	63					T	T	134	
Poly	62	261	263	208	226	T	T	132	134
Poly	27	261	267	220	226	T	T	134	145
Poly	37	263	267	208	220	T	T	130	134
Poly	28	261		220	226	T	T	130	134
Poly	50	261	263	208	220	T	T	130	145
Poly	7	254	261	220		T	T	138	145
Poly	54	261	263	208	220	T	T	130	132
Poly	55	261	263	208	220	T	T	130	132
Poly	52	261	267	220		T	T	132	134
Poly	56	261	267	220		T	T	130	132
Poly	45	254	267	220	226	T	T	130	134
Poly	58	261	267	220		T	T	132	134
Poly	46			208	220	T	T	130	
Poly	42	263	267	220	226	T	T	132	134
Poly	40	263		208	226	T	T	130	134
Poly	41	263		208	226	T	T	132	
Poly	14	254	261	220		T	T	136	138
Poly	59	261	263	208	220	T	T	136	145
Poly	68	263	271	208	220	T	T	134	136
Poly	15	254	261	220	226	T	T	138	145
Poly	8	254	261	220	226	T	T	138	145
Poly homo	26	261	267	220	226	T	T	130	134

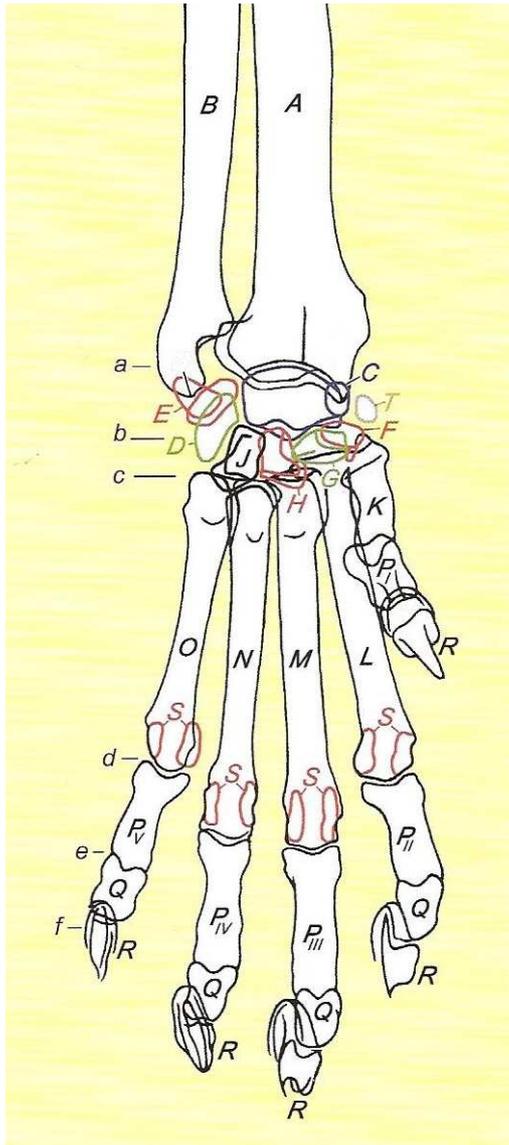
Légende : poly : polydactyle, NP : non polydactyle, homo : homozygote, a1 : allèle 1, a2 : allèle 2. Les 21 chats présentant un numéro précédé de Mco proviennent du laboratoire Antagene et n'ont été utilisés que pour cette étude.

L'analyse des résultats de génotypage n'a pas permis de mettre en évidence un allèle spécifiquement associé au caractère polydactyle, que ce soit chez les témoins « positifs » dont la polydactylie était due à la mutation Hw de ZRS, ou chez les chats polydactyles non- Hw .

2. Etude radiographique

Dans un premier temps nous rappellerons l'anatomie des doigts, du carpe, et du tarse chez un chat non polydactyle, à l'aide de dessins et de radiographies (Figures 68 à 70).

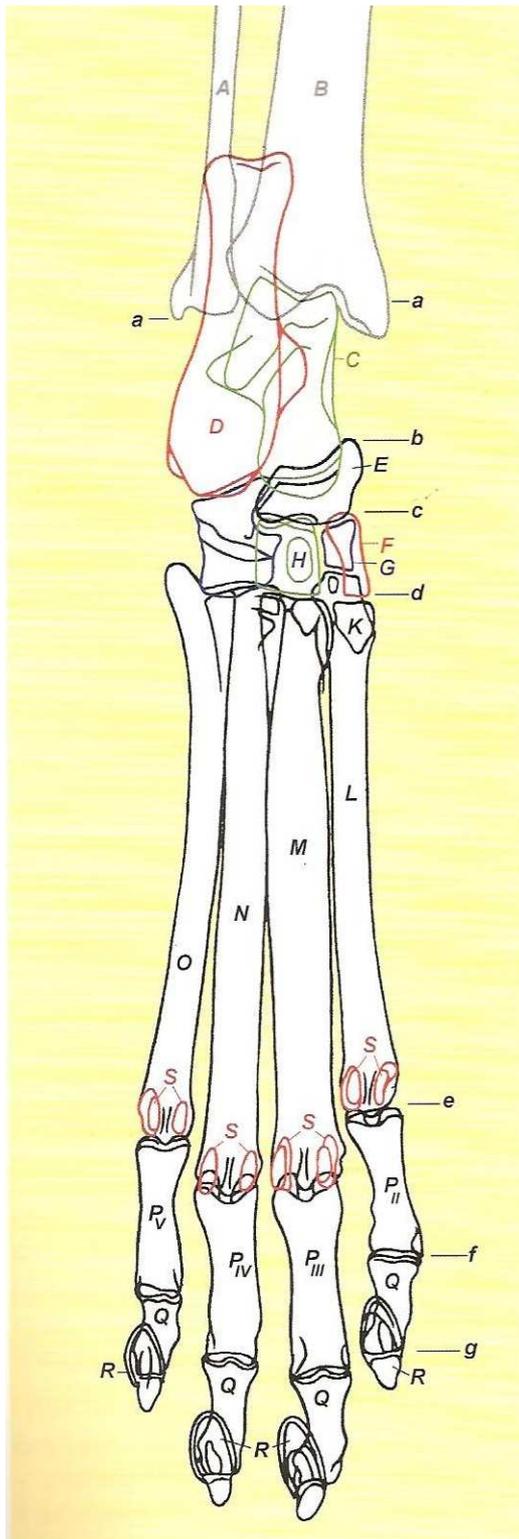
Figure 68 : Représentation schématique du squelette de l'extrémité d'un antérieur de chat non polydactyle.



- A. Radius
 - B. Ulna
 - C. Os radio-carpien
 - D. Os ulno-carpien
 - E. Os accessoire du carpe
 - F. Os carpien I
 - G. Os carpien II
 - H. Os carpien III
 - J. Os carpien IV
 - K. Os métacarpien I
 - L. Os métacarpien II
 - M. Os métacarpien III
 - N. Os métacarpien IV
 - O. Os métacarpien V
 - P. Phalange proximale
 - Q. Phalange moyenne
 - R. Phalange distale
 - S. Os sésamoïde proximal
 - T. Os sésamoïde du muscle abductoris pollicis longi
- a. Articulation radio-ulno-carpienne
 - b. Articulation intra-carpienne
 - c. Articulation carpo-métacarpienne
 - d. Articulation métacarpo-phalangienne
 - e. Articulation interphalangienne proximale
 - f. Articulation interphalangienne distale

(D'après Schebitz et al., 1989)

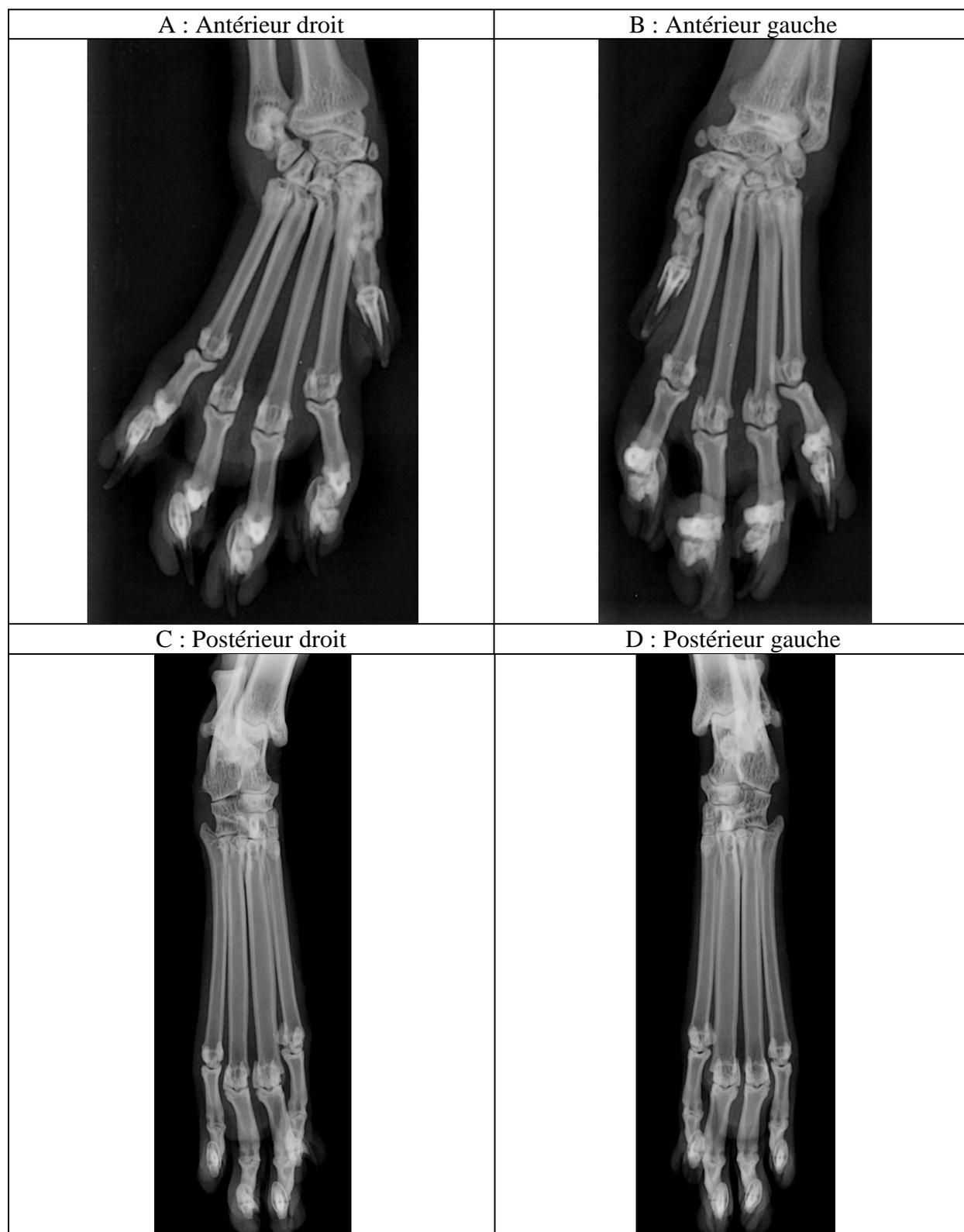
Figure 69 : Représentation du squelette de l'extrémité d'un postérieur de chat non polydactyle.



- A. Fibula
 - B. Tibia
 - C. Talus
 - D. Calcaneus
 - E. Os central du tarse
 - F. Os tarsien I
 - G. Os tarsien II
 - H. Os tarsien III
 - J. Os tarsien IV
 - K. Os métatarsien I
 - L. Os métatarsien II
 - M. Os métatarsien III
 - N. Os métatarsien IV
 - O. Os métatarsien V
 - P. Phalange proximale
 - Q. Phalange moyenne
 - R. Phalange distale
 - S. Os sésamoïde proximal
- a. Articulation tibio-fibulo-tarsienne
 - b. Articulation tarsienne proximale
 - c. Articulation tarsienne distale
 - d. Articulation tarso-métatarsienne
 - e. Articulation métatarso-phalangienne
 - f. Articulation interphalangienne proximale
 - g. Articulation interphalangienne distale

(D'après Schebitz et al., 1989)

Figure 70 : Radiographie des extrémités des membres du chat 44, non polydactyle



Les lignées canadienne, américaine 1, américaine 2 et allemande ont été radiographiées. Les lignées danoises 1 et 2 n'ont pas pu être radiographiées. Les radiographies allemandes ont permis d'obtenir des informations sur la configuration des doigts, mais n'étaient pas de qualité suffisante pour permettre une interprétation correcte des images des carpes et des tarse.

2.1. Nombre et conformation des doigts

2.1.1. Variation du nombre de doigts supplémentaires

Après avoir radiographié les chats, l'inventaire du nombre de doigt trouvé chez chaque individu a été établi (Tableau 14). Aucun chat non polydactyle à l'œil nu n'a été découvert polydactyle à la radiographie.

Tableau 14 : Nombre de doigts des chats de l'étude radiographiés.

Eleveage	Chat	Sexe	Nombre de doigts AD/AG/PD/PG	
I	7	F	6,5/6,5/6/6	
	8	M	6/6/6/6	
	9	M	non poly	
	10	F	6,5/5/6/6	
	12	F	non poly	
	13	M	non poly	
	14	F	6/6/6/6	
	16	F	6/6/6/6	
	17	F	6/6/6/6	
	18	F	6/6/6/6	
	19	F	non poly	
	20	M	non poly	
	21	M	non poly	
	22	M	non poly	
	23	M	6/6/4/4	
24	M	non poly		
25	M	non poly		
II	26	F	5,5/5/6/6	
	27	F	5,5/5,5/6/6	
	28	M	5,5/5,5/6/6	
	29	M	5/5/6/7	
	30	M	6/6/6/6	
	31	F	6/6/6/6	
	32	F	6/6/6/6	
	33	F	non poly	
	34	M	non poly	
	35	M	non poly	
	36	F	non poly	
III	37	M	6/5,5/6/6	
	38	F	non poly	
	39	F	6/6/6/6	
	40	M	6/6/6/6	
	41	M	6/6/6/6	
	42	M	6/6/6/6	
	43	M	non poly	
III	44	F	non poly	
	45	M	6/6/6/6	
	46	M	6,5/6,5/6/6	
	47	F	5/5/6/6	
	48	F	non poly	
	49	F	non poly	
	50	F	6/5/6/6	
	51	F	non poly	
	52	F	6/6/6/6	
	53	F	6/5/6/6	
	54	M	6/6/6/6	
	55	M	5,5/5/6/6	
	56	M	6/6/6/6	
	57	M	5/6/6/6	
	58	M	6,5/6,5/6/6	
	IV	59	F	5/5/6/6
		60	F	non poly
	VII	65	F	6/6/4/4
66		M	6/6/5/5	
X	77	M	6/6/4/4	
	78	M	non poly	
	79	F	5,5/6/4,5/4,5	
	80	M	6/6/4,5/4	
	81	M	5,5/5,5/4,5/4	
	82	F	5,5/5,5/4/4	
XI	83	M	non poly	
	84	F	5/5/6/6	
	85	M	5,5/5,5/4,5/4,5	
	86	F	6/7/5/6	
	87	M	6/6/5/5	
	88	F	6,5/6/4,5/4,5	
	89	M	6,5(+0,5)/6/6/5,5	
90	M	6/6/6/6		
XII	91	M	6,5/6,5/4/4	
	92	F	6,5/6,5/4,5/4	

Les nombres de doigts sont indiqués dans l'ordre suivant : AD/AG/PD/PG soit antérieur droit/antérieur gauche/postérieur droit/postérieur gauche

De façon à faciliter la lecture du document, les radiographies illustrant la variété des phénotypes des membres des chats de l'étude sont présentées dans les figures 79 à 103.

2.1.2. Variations de la conformation des doigts supplémentaires

Lignée canadienne :

Dans cette lignée, les chats sont connus pour être polydactyles aux antérieurs et aux postérieurs, avec un aspect le plus souvent en raquette (au niveau des postérieurs systématiquement, au niveau des antérieurs le plus souvent). Nous avons réalisé des photographies des pattes des chats, avant la radiographie, pour vérifier ces informations (Figure 71).

Figure 71 : Photographies des membres des chats de la lignée canadienne



Remarque : de l'alcool a parfois été appliqué sur les poils pour mieux distinguer les doigts.
(A) Antérieurs du chat 26 (raquette) (B) Postérieurs du chat 26 (raquette)
(C) Antérieurs du chat 27 (raquette) (D) Postérieurs du chat 27 (raquette)
(E) Antérieurs du chat 59 (exception : moufle) (F) Postérieurs du chat 59 (raquette)

Nous avons observé sur les antérieurs un nombre de doigts supplémentaires variable, allant de seulement un ergot transformé en doigt (chat 59), à la présence de deux doigts complets surnuméraires et d'un incomplet (chat 46). Les doigts surnuméraires se présentaient sous différentes formes :

- une griffe volante (Figure 72, chat 27),
- une phalange volante avec une griffe (Figure 72, chat 7, antérieur gauche),
- deux phalanges volantes avec une griffe (Figure, 72, chat 7, antérieur droit),
- un bourgeon de métacarpien (Figure 72, chat 55),
- un doigt complètement formé mais plus petit et plus mince qu'un doigt normal (Figure 72, chat 53),
- un doigt complètement formé et de taille normale (Figure 72, chat 17),

La somme de plusieurs des possibilités précédentes a souvent été rencontrée. Un aperçu est présenté figure 72, une vision plus détaillée sera présentée plus loin.

Figure 72 : Radiographies de doigt d'antérieurs de chats polydactyles de lignée canadienne montrant certaines particularités



(A) Chat 27, 4 mois
Griffe volante



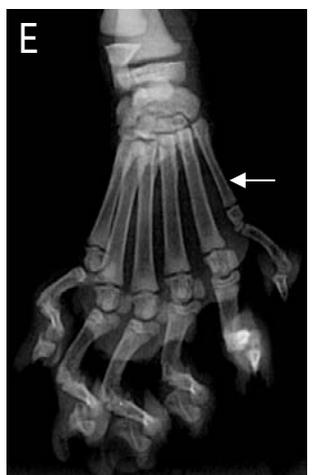
(B) Chat 7, 2 ans ½
Phalange seule volante



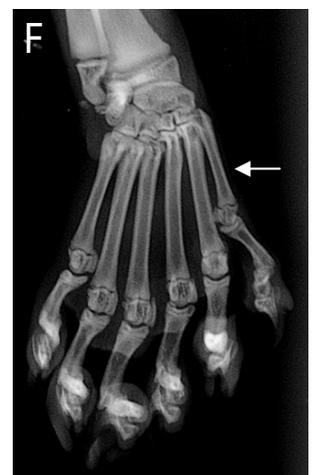
(C) Chat 7, 2 ans ½
Deux phalanges volantes



(D) Chat 55, 2 mois ½
Bourgeon de métacarpien



(E) Chat 53, 2 mois ½
Doigt surnuméraire de petite taille



(F) Chat 17, 5 mois ½
Doigt surnuméraire de taille normale

Pour les postérieurs, les doigts supplémentaires pouvaient se présenter sous la forme de :

- un doigt complètement formé mais plus petit et plus mince qu'un doigt normal (Figure 73, chat 53),
- un doigt complètement formé et de taille normale (Figure 73, chat 53),
- deux doigts surnuméraires fusionnés depuis une partie du métacarpe puis s'individualisant (Figure 73, chat 29),
- deux doigts surnuméraires avec un métacarpe surnuméraire, débutant de manière isolée au niveau du carpe puis fusionnant au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne (Figure 73, chat 26).

La somme de plusieurs des possibilités précédentes a souvent été rencontrée. Un aperçu est présenté figure 73, une vision plus détaillée sera présentée plus loin.

Figure 73 : Radiographies de doigts de postérieurs de chats polydactyles de lignée canadienne montrant certaines particularités



(A) Chat 53, 2 mois ½
Un doigt surnuméraire de petite taille et un doigt surnuméraire de taille normale



(B) Chat 29, 3 mois ½
Deux doigts surnuméraires fusionnés jusqu'au milieu du métacarpe et un doigt surnuméraire de taille normale



(C) Chat 26, 1 an ½
Deux doigts surnuméraires fusionnés jusqu'au milieu du métacarpe et un métacarpe surnuméraire

La configuration avec deux doigts surnuméraires fusionnés depuis une partie du métacarpe a été observée chez les homozygotes polydactyles ou les descendants d'homozygotes (dont l'absence de progéniture ne nous a pas permis de savoir s'ils étaient hétérozygotes ou homozygotes également, la mutation canadienne n'ayant pas été identifiée). Il s'agissait des chats numéros 26, 29, 45 et 46, repérés par un astérisque dans le zoom du pedigree de la lignée canadienne (Figure 52).

La configuration la plus fréquemment rencontrée était la présence de 6 doigts à chaque patte (Tableau 15).

Tableau 15 : Variations du nombre de doigts chez les chats polydactyles de la lignée canadienne

Nombre de doigts AD/AG/PD/PG	Nombre de chats
6/6/6/6	16
6,5/6,5/6/6	3
6/5,5/6/6	1
5,5/5,5/6/6	2
5,5/5/6/6	2
6,5/5/6/6	1
6/5/6/6	2
5/6/6/6	1
5/5/6/6	2
5/5/6/7	1

De plus, dans cette lignée, la configuration des pattes était fréquemment symétrique.

Les radiographies des quatre pattes de plusieurs chats illustrant les différents phénotypes rencontrés dans cette lignée sont présentées à la fin des parties concernant les carpes et les torses, dans les figures 78 à 96.

Lignée américaine 1 :

Dans cette lignée, les chats sont connus pour être polydactyles uniquement aux antérieurs avec un aspect en moufle. Nous avons réalisé des photographies des pattes des chats, avant la radiographie, pour vérifier cette information (Figure 74).

Figure 74 : Photographies des antérieurs de chats de la lignée américaine 1



(A) Antérieurs du chat 77



(B) Antérieurs du chat 23

Les deux chats radiographiés présentaient un doigt surnuméraire, fusionné avec l'ergot jusqu'à une partie du métacarpe, se séparant avec un angle plus ou moins aigu suivant le chat

(Figure 75, 97 et 98). Cette configuration des membres antérieurs n'a jamais été rencontrée dans la lignée canadienne.

Figure 75 : Radiographies de doigts d'antérieurs de chats polydactyles de lignée américaine 1 montrant certaines particularités



(A) Chat 77, 2 mois ½
Doigt surnuméraire fusionné avec l'ergot jusqu'au tiers proximal du métatarse



(B) Chat 23, 5 mois ½
Doigt surnuméraire fusionné avec l'ergot jusqu'au tiers proximal du métatarse

Le peu de chats radiographiés nous a empêché de savoir si les chats de cette lignée ne présentaient que cette configuration ou d'autres.

Lignée américaine 2 :

Dans cette lignée, les chats sont connus pour être polydactyles aux antérieurs et aux postérieurs avec un aspect le plus souvent en moufle.

Les phénotypes rencontrés aux antérieurs associaient aussi bien ce qui a été observé chez la lignée canadienne que ce qui a été observé chez la lignée américaine 1.

Les phénotypes rencontrés aux postérieurs étaient variés :

- des phalanges volantes avec un bourgeon de métacarpien en regard,
- un doigt complètement formé mais plus petit et plus mince qu'un doigt normal,
- un doigt complètement formé et de taille normale,
- la somme de plusieurs des possibilités précédentes (Figures 99 à 101).

Lignée allemande :

Très peu d'informations étaient disponibles concernant cette lignée. Sur les deux chats radiographiés, l'un était polydactyle aux antérieurs et aux postérieurs, et l'autre n'était polydactyle qu'aux antérieurs.

La polydactylie rencontrée aux antérieurs semblait assez proche de celle trouvée chez la lignée américaine 1, sauf un des antérieurs dont le doigt supplémentaire n'était pas relié à l'ergot. Chez le chat polydactyle des postérieurs, ceux-ci présentaient un doigt surnuméraire totalement formé, mais plus fin et plus petit qu'un doigt normal (Figures 102 et 103).

2.2. Conformation des carpes

Lignée canadienne :

L'observation des carpes dans la lignée canadienne a montré chez la quasi-totalité des chats un os sésamoïde absent. La taille plus allongée de l'os radio-carpien en partie médiale fait penser à une éventuelle fusion de l'os radio-carpien et de l'os sésamoïde. Certains chats présentaient également un os carpien surnuméraire en médial, que nous avons nommé carpien 0 (Figure 76, A). Parfois l'allongement vers une région plus distale du radiocarpien a suggéré une éventuelle fusion du radio-carpien et du carpien 0. Chez un des chats, cet allongement osseux se poursuivait distalement et l'on a constaté une fusion avec le métacarpien 1 (Figure 76).

Figure 76 : Radiographies de carpes, présentés du moins modifié au plus modifié



(A) Radio du chat 7 (2 ans ½)
Fusion de l'os radio-carpien et de l'os sésamoïde.
Os carpien surnuméraire nommé « os carpien 0 ».

(B) Radio du chat 14 (4 ans ½)
Fusion se prolongeant distalement, semblant inclure l'os carpien 0 (flèche).

(C) Radio du chat 59 (2 ans ½)
Fusion se prolongeant distalement jusqu'à inclure l'os métacarpien 1 (flèches).



(D) Radio du chat 27 (4 mois)
Os radiocarpien déformé, et fusion de l'os radio-carpien avec l'os sésamoïde et l'os carpien 0.



(E) Radio du chat 28 (4 mois)
Os radiocarpien très déformé, et fusion de l'os radio-carpien avec l'os sésamoïde et l'os carpien 0.

Lignée américaine 1 :

L'os carpien 1 semblait assez développé, mais aucune autre anomalie n'a été constatée.

Lignée américaine 2 :

L'observation des carpes dans la lignée américaine 2 a montré des malformations similaires à celles observées dans la lignée canadienne, à savoir une fusion de l'os radio-carpien avec l'os sésamoïde et parfois même avec un os carpien.

Lignée allemande :

Les radiographies n'étaient pas de qualité suffisante pour interpréter les images des carpes.

Lignée danoise 1 et danoise 2 :

Non radiographiées.

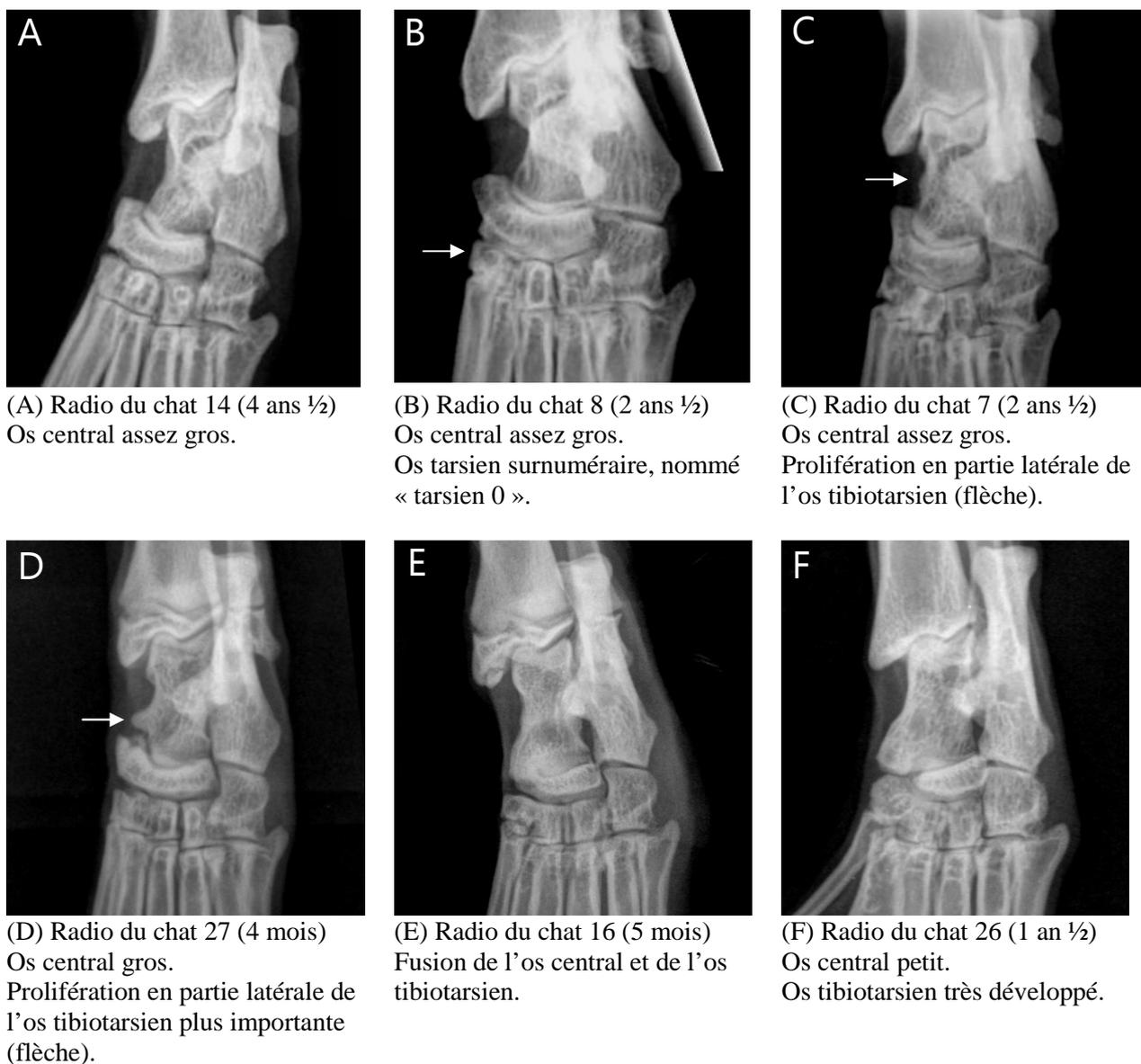
2.3. Conformation des tarses

Lignée canadienne :

L'observation des tarses dans cette lignée a montré, chez certains chats, la présence d'un os tarsien supplémentaire en médial, que nous avons nommé tarsien 0 (Figure 77, B). L'os tarsien 1 était également plus large qu'observé habituellement, et non superposé au tarsien 2. Cette configuration donnait une impression d'élargissement médio-latéral.

L'os central du tarse était fréquemment plus volumineux que la normale. Chez certains chats, une prolifération en partie latérale de l'os tibio-tarsien apparaissait, jusqu'à parfois faire un bec qui recouvrait la partie normalement libre de l'os central. Chez d'autres animaux, nous avons observé une fusion de l'os central avec le tibio-tarsien. Parfois, à l'inverse, l'os central était de taille diminuée et l'os tibio-tarsien de taille très augmentée (Figure 77).

Figure 77 : Radiographies de tarses, présentés du moins modifié au plus modifié



Lignée américaine 1:

Aucune modification des tarses n'a été observée chez les chats polydactyles de cette lignée.

Lignée américaine 2 :

L'observation des carpes dans la lignée américaine 2 a montré chez le chat 84 une fusion de l'os tibio-tarsien et de l'os central du carpe, malformation déjà rencontrée dans la lignée canadienne.

Lignée allemande :

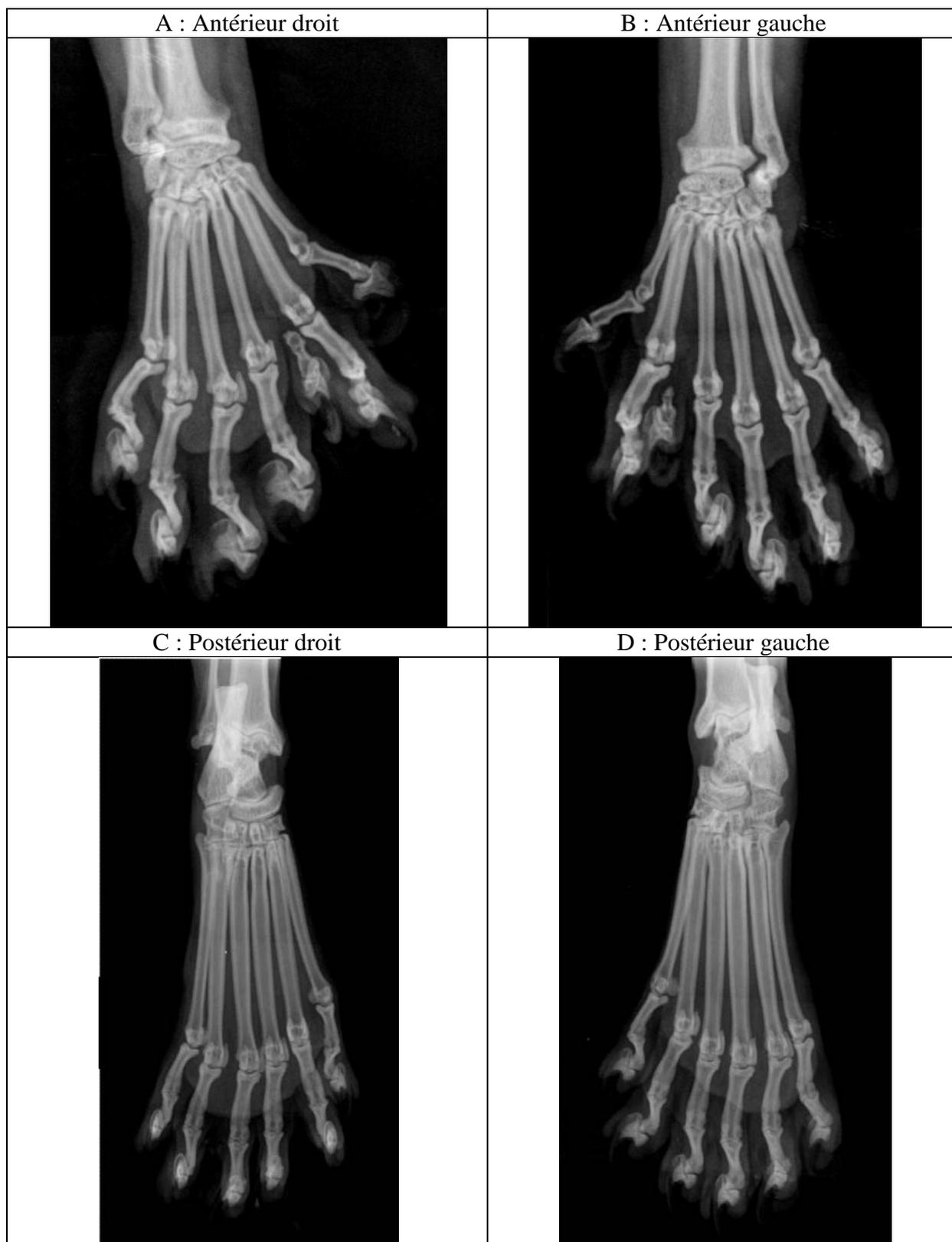
Les radiographies n'étaient pas de qualité suffisante pour interpréter les images des carpes.

Lignée danoise 1 et danoise 2 :

Non radiographiées.

Les pages suivantes présentent des radiographies illustrant la variété des phénotypes polydactyles, dans les différentes lignées étudiées.

Figure 78 : Radiographie des extrémités des membres du chat 7, polydactyle hétérozygote (2 ans et 5 mois), lignée canadienne



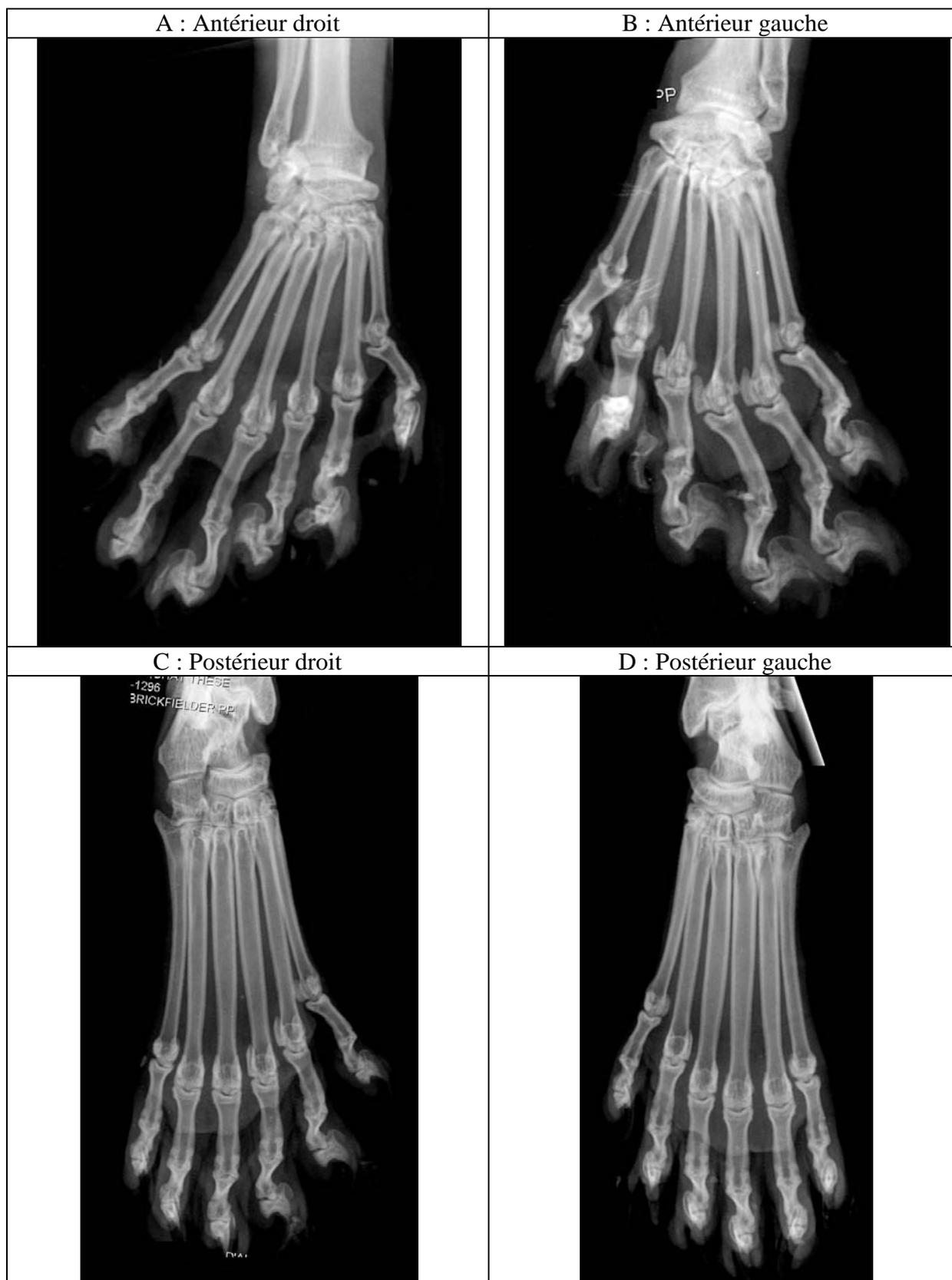
Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt, un doigt complet en plus, **à droite trois phalanges flottantes entre D1 et D2, à gauche deux.**

Carpes : bilatéralement pas de fusion du radiocarpien avec un carpien.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial. **A gauche : début de prolifération osseuse au niveau de l'os tibiotarsien, en regard de l'excroissance de l'os central.**

Figure 79 : Radiographie des extrémités des membres du chat 8, polydactyle hétérozygote (2 ans et 5 mois), lignée canadienne



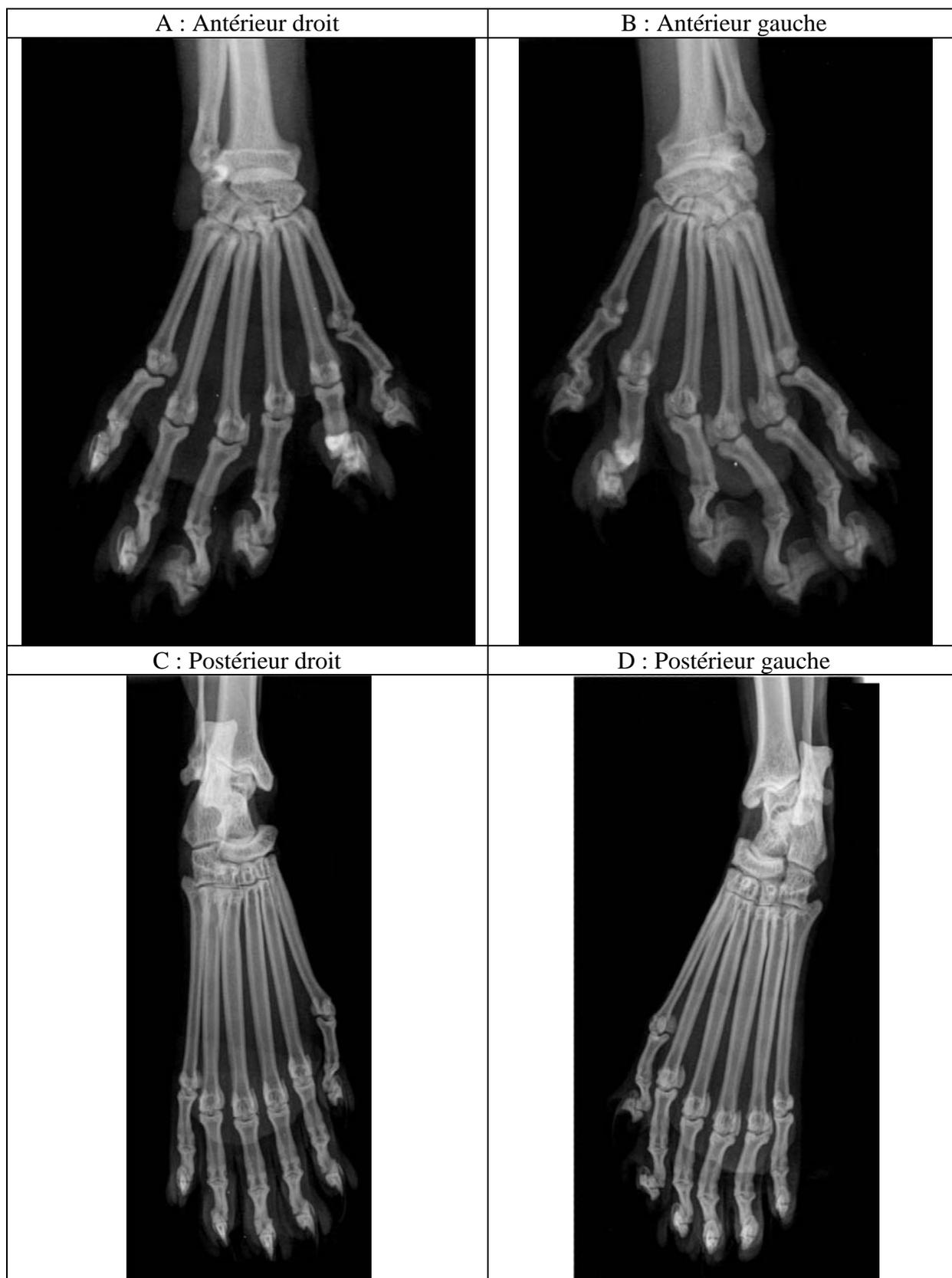
Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt, un doigt complet en plus, et **une phalange flottante entre D1 et D2.**

Carpe : à gauche : fusion entre le radiocarpien et le carpien 0, à droite : pas de fusion

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarse : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial.

Figure 80 : Radiographie des extrémités des membres du chat 14, polydactyle hétérozygote (4 ans et 7 mois), lignée canadienne



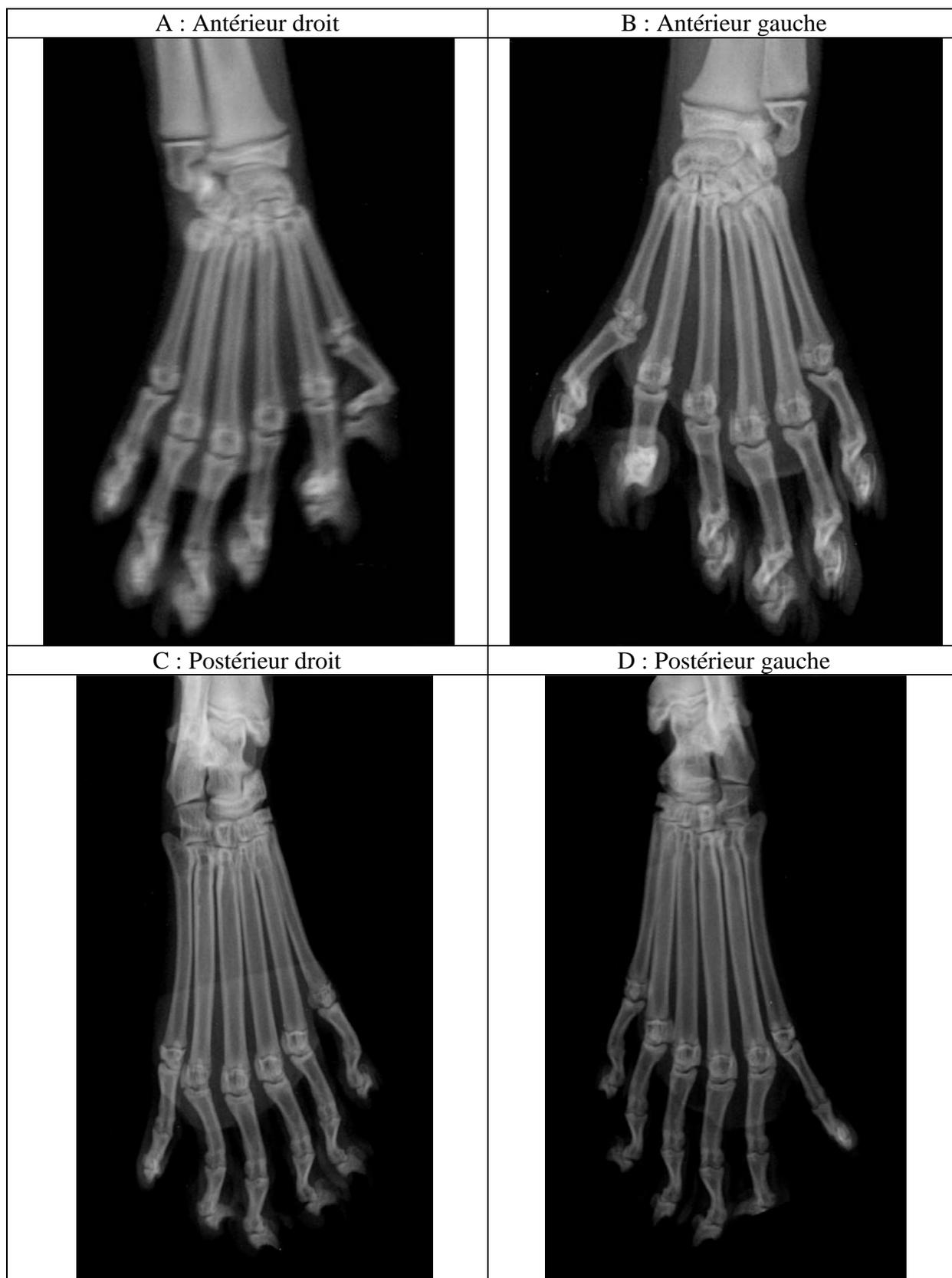
Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt, un doigt complet en plus.

Carpes : bilatéralement fusion du radiocarpien et du carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, **pas d'os tarsien supplémentaire en médial.**

Figure 81 : Radiographie des extrémités des membres du chat 16, polydactyle hétérozygote (5 mois et demi), lignée canadienne



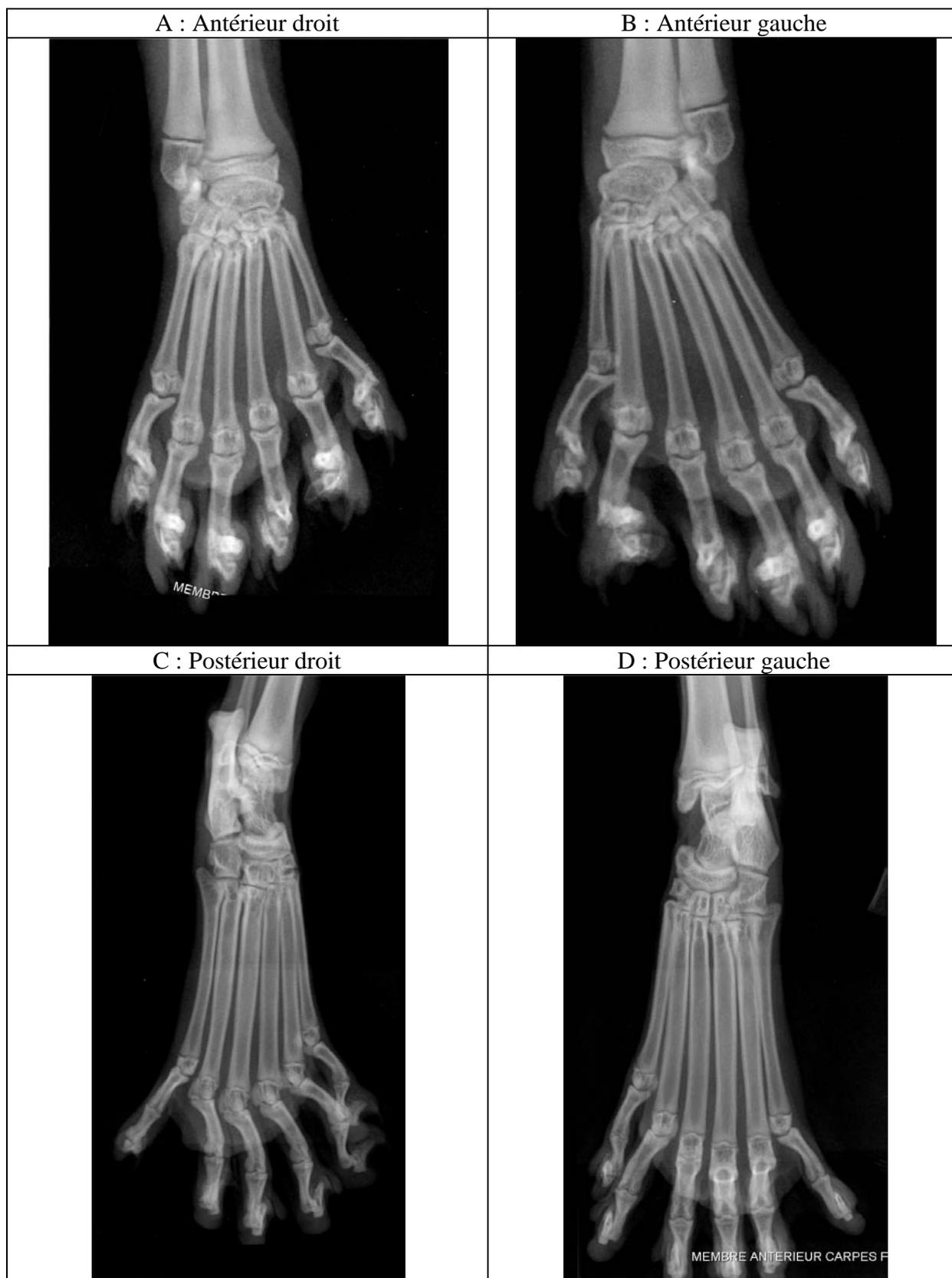
Membres antérieurs : bilatéralement ergots développés en doigt, un doigt complet en plus.

Carpes : bilatéralement fusion du radiocarpien et du carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os tarsien supplémentaire en médial, **à droite : os central volumineux au point de faire un bec à la rencontre de l'os tibiotarsien, à gauche : fusion de l'os central et de l'os tibiotarsien.**

Figure 82 : Radiographie des extrémités des membres du chat 17, polydactyle hétérozygote (5 mois et demi), lignée canadienne



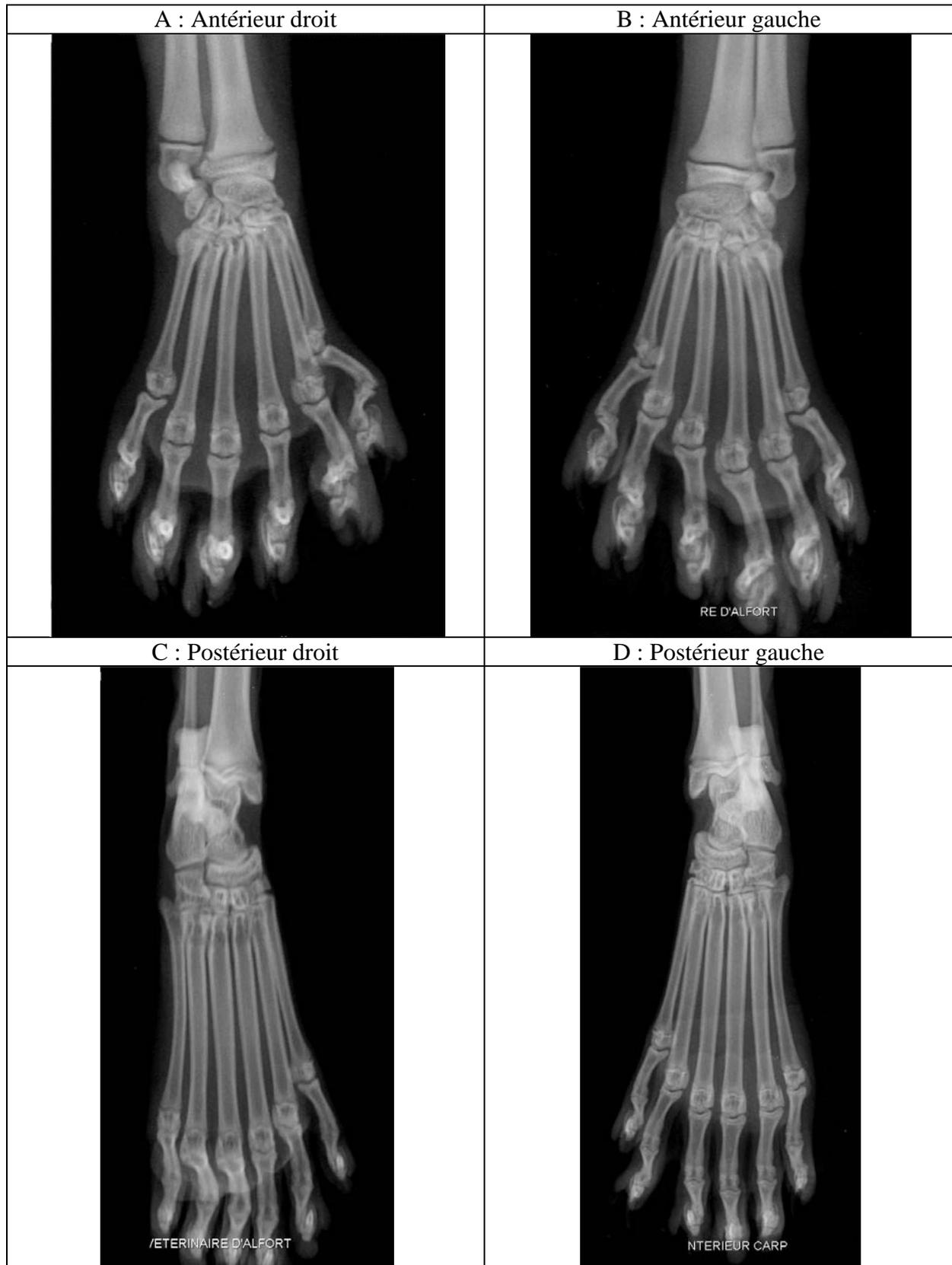
Membres antérieurs : bilatéralement ergots développés en doigt, un doigt complet en plus.

Carpes : bilatéralement fusion du radiocarpien et du carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : **à droite** : os central de taille normale, os tarsien supplémentaire en médial superposé au tarsien 1, **à gauche** : os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial.

Figure 83 : Radiographie des extrémités des membres du chat 18, polydactyle hétérozygote (5 mois et demi), lignée canadienne



Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt.

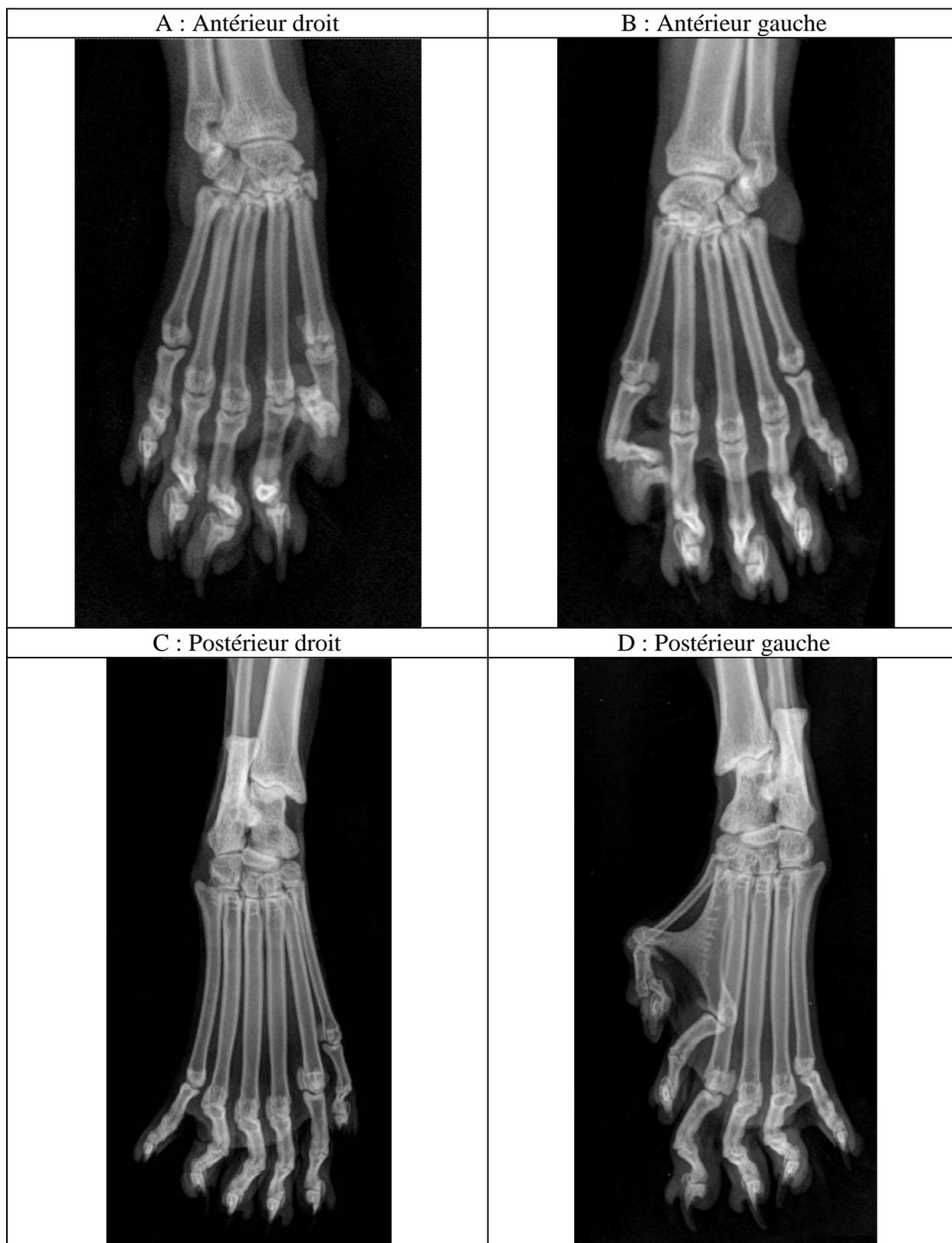
Carpes : bilatéralement fusion du radiocarpien et du carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial.

Conformation très souvent rencontrée

Figure 84 : Radiographie des extrémités des membres du chat 26, polydactyle homozygote (1 an et 8 mois), lignée canadienne



Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt. A droite : embryon de doigt au départ du carpe et phalange flottante en regard.

Carpes : bilatéralement fusion du radiocarpien et du carpien 0.

Membres postérieurs : à droite : deux doigts complets en plus, à gauche : développé ci-après.

Tarses : bilatéralement **os central plus petit que d'habitude, os tibiotarsien plus volumineux** que d'habitude surtout en partie distale où il remplace la pointe de l'os central.

Pas d'os tarsien 0, mais développement de l'os tarsien 1 supérieur à la normale.

Figure 85 : Chat 26, postérieur gauche – vue oblique

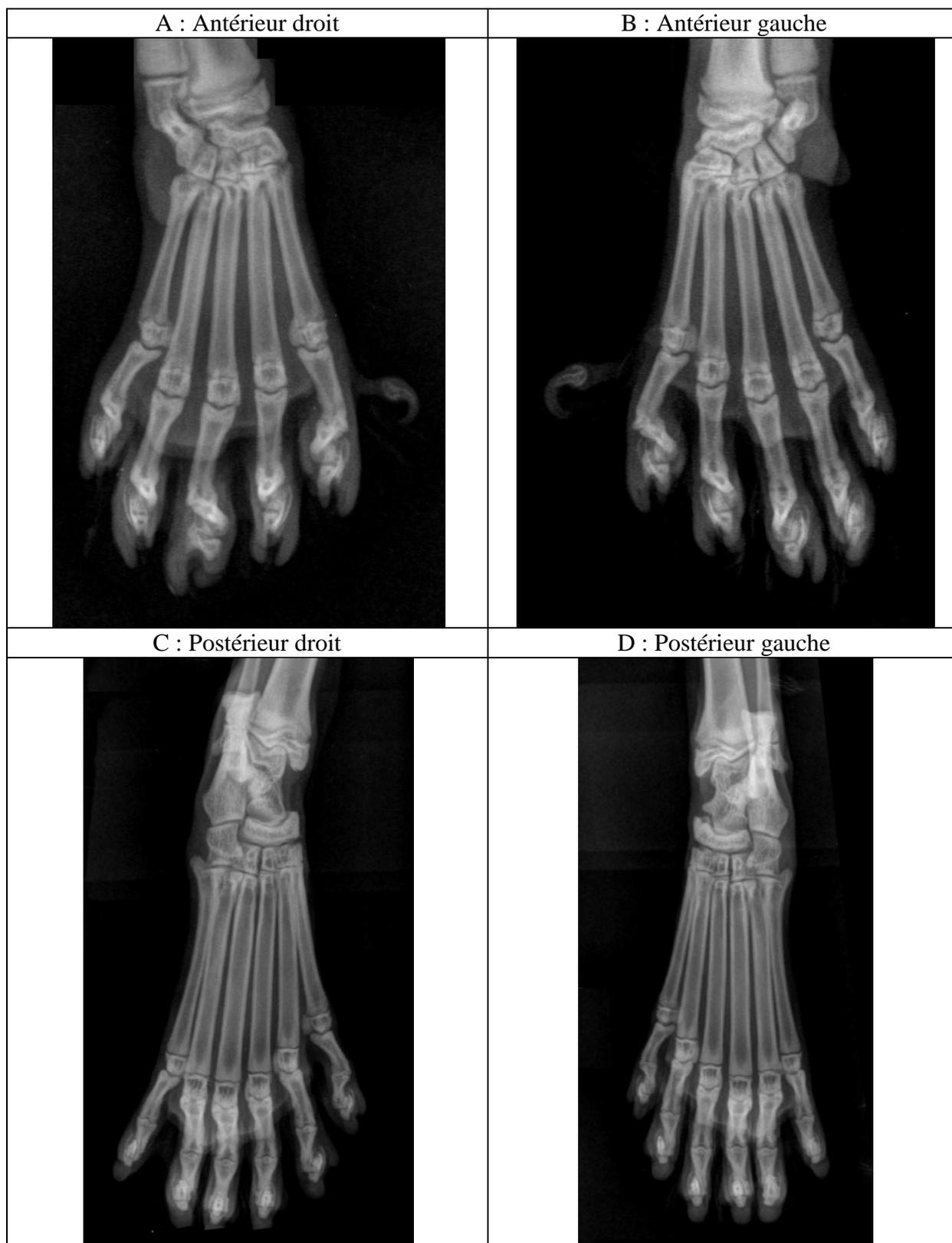


Trois doigts supplémentaires nommés « doigt 0 », « doigt -1 » et « doigt -2 » en allant de plus en plus médialement.

Les doigts 0 et -1 sont fusionnés jusqu'au deux-tiers distal du métatarse puis s'individualisent.

Le doigt -2, tout d'abord individualisé, fusionne avec le doigt -1 au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne, et n'est donc constitué que d'un métatarse.

Figure 86 : Radiographie des extrémités des membres du chat 27, mère homozygote (4 mois), lignée canadienne



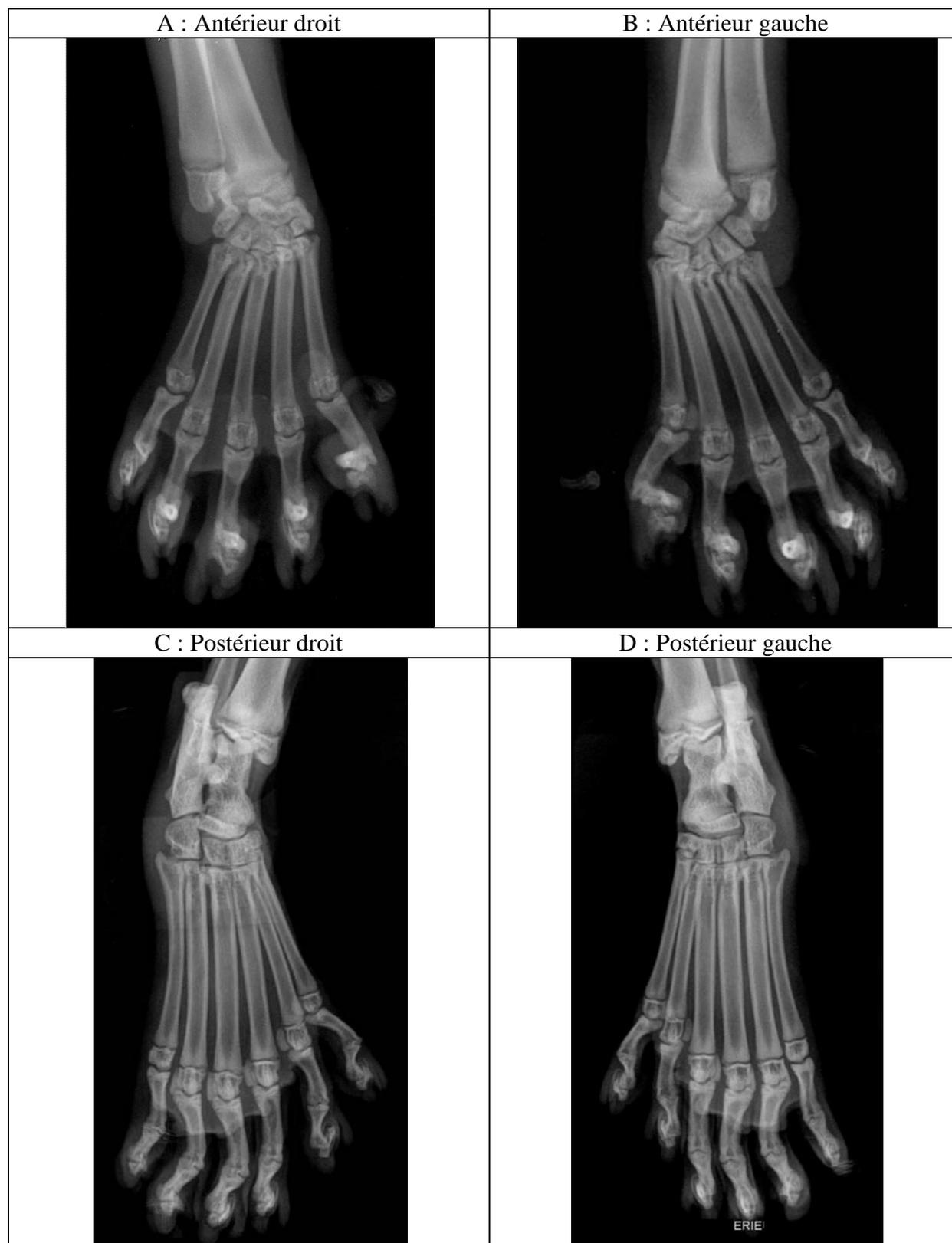
Membres antérieurs : bilatéralement ergots développés en doigt, griffe volante en médial.

Carpes : bilatéralement radiocarpien et tête du radius très déformés, fusion du radiocarpien avec le carpien 0, à gauche : bourgeon osseux en région proximale du métacarpe 1.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial. **A gauche : prolifération osseuse au niveau de l'os tibiotarsien, en regard de l'excroissance de l'os central.**

Figure 87 : Radiographie des extrémités des membres du chat 28, mère homozygote (4 mois), lignée canadienne



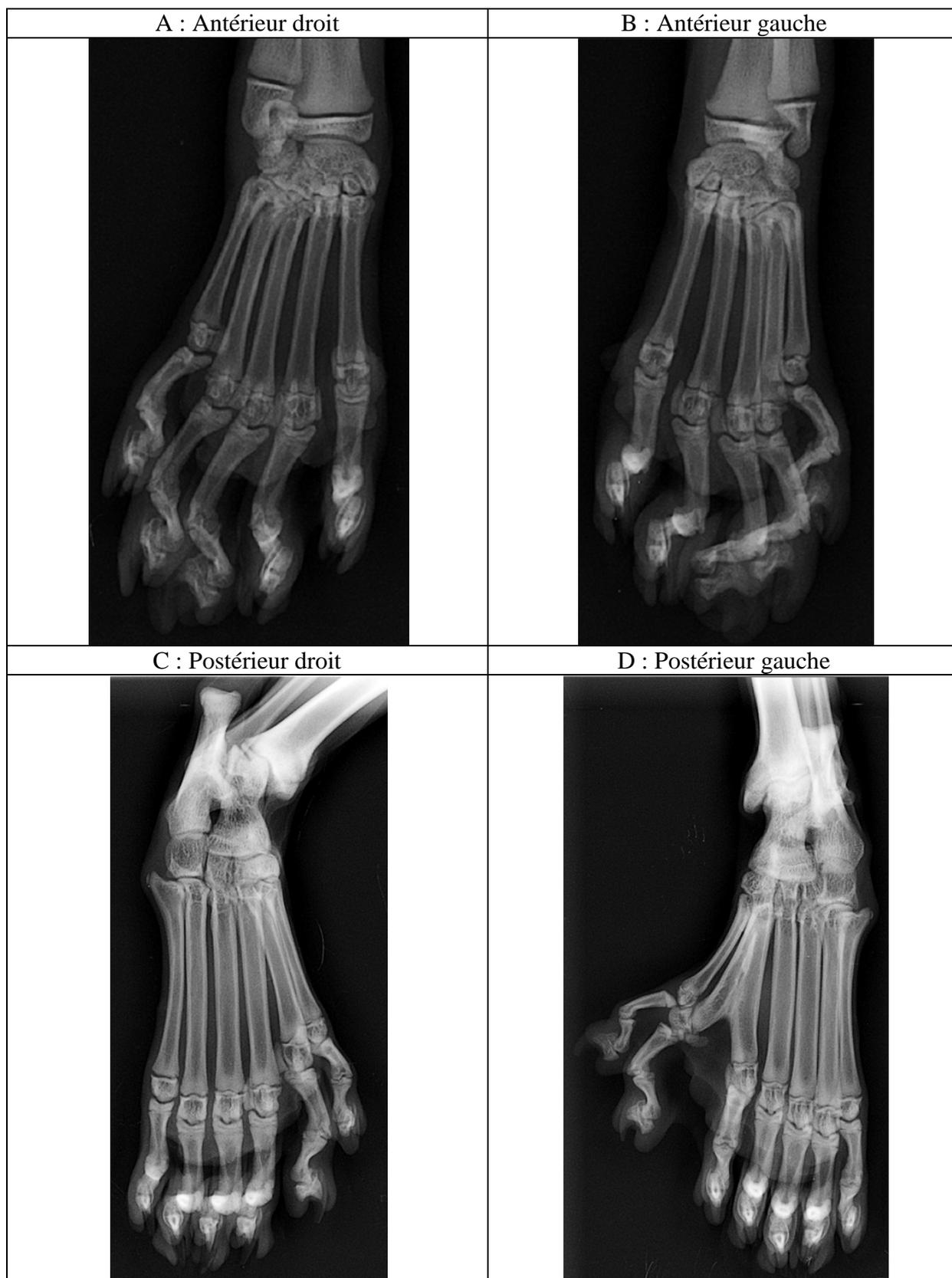
Membres antérieurs : bilatéralement ergots développés en doigt, griffe volante en médial.

Carpes : bilatéralement radiocarpien et tête du radius très déformés, fusion du radiocarpien avec le carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : à droite **os central plus petit que d'habitude, os tibiotarsien plus volumineux** que d'habitude surtout en partie distale où il remplace la pointe de l'os central, à gauche fusion du tibiotarsien et de l'os central. Bilatéralement : tarsien surnuméraire en médial.

Figure 88 : Radiographie des extrémités des membres du chat 29, mère homozygote (3 mois et demi), lignée canadienne



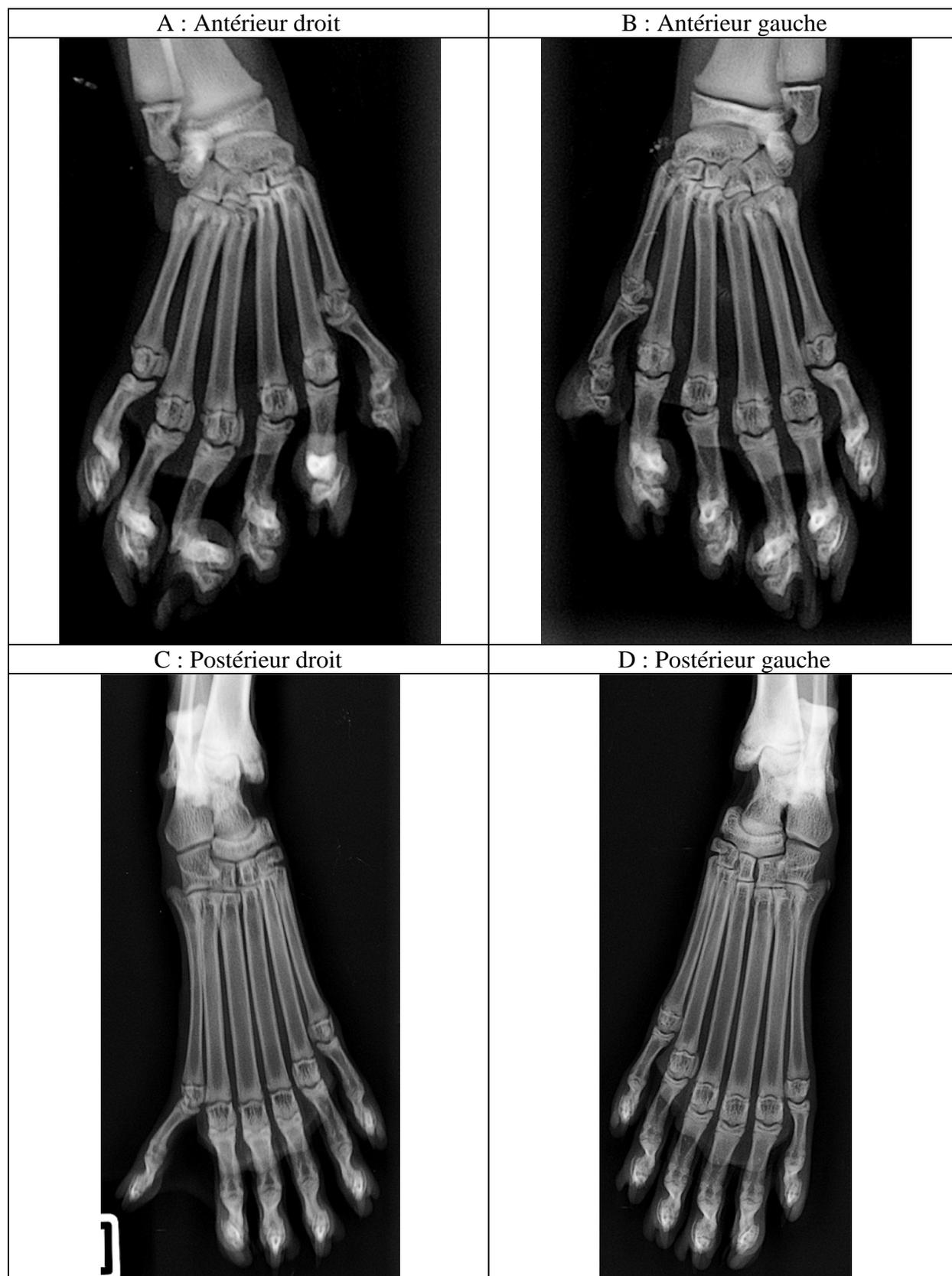
Membres antérieurs : bilatéralement, ergot long comme un doigt.

Carpes : bilatéralement fusion de l'os radiocarpien avec l'os sésamoïde et l'os tarsien 0.

Membres postérieurs : à droite : deux doigts surnuméraires complètement formés, à gauche, deux doigts surnuméraires fusionnés jusqu'au tiers distal du métacarpe de longueur similaire à celle d'un doigt normal, et un troisième doigt individualisé complètement formé.

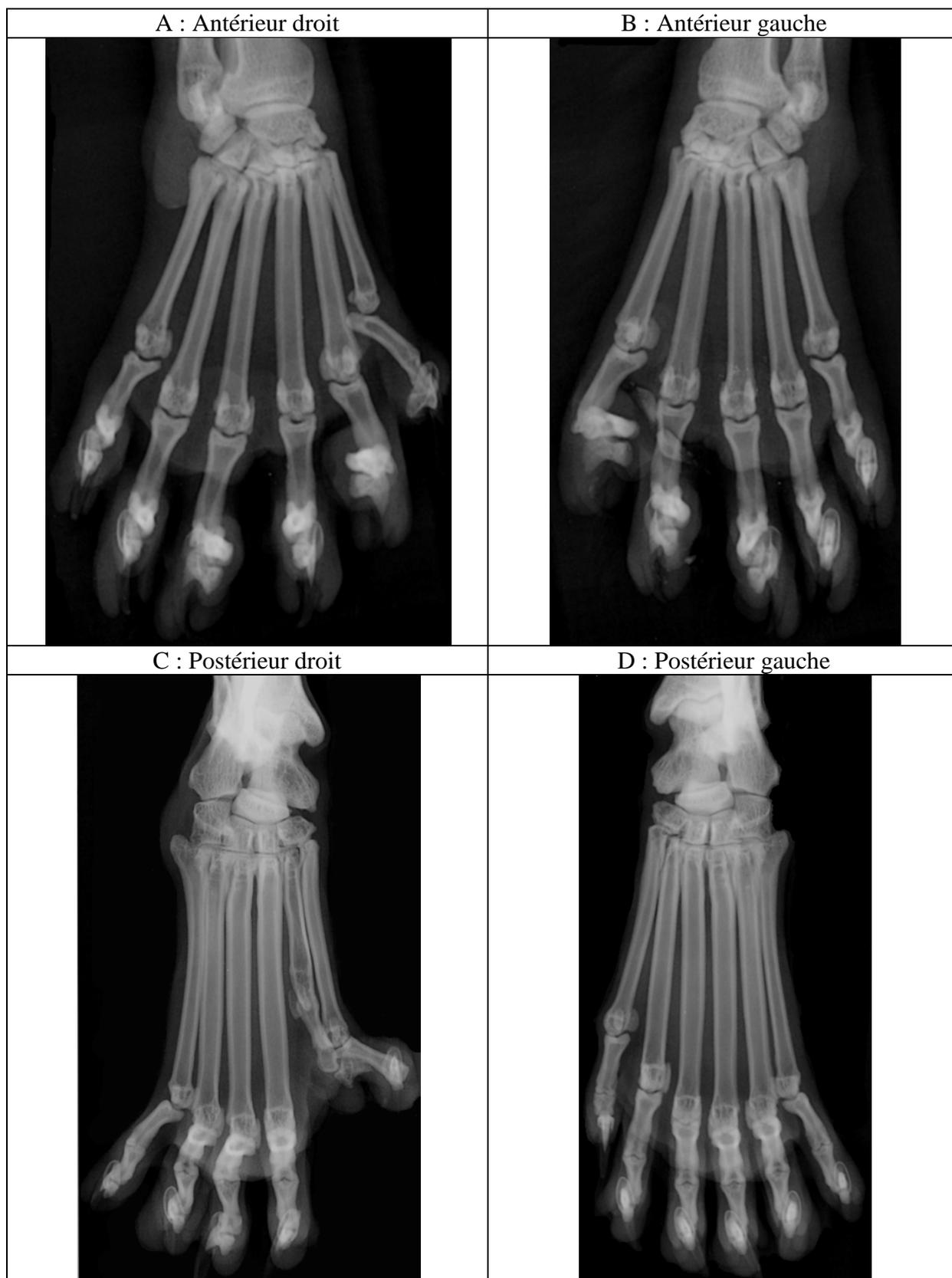
Tarses : à droite : tarse peu visible lié à la flexion, à gauche : présence d'un os tarsien 0.

Figure 89 : Radiographie des extrémités des membres du chat 30, mère homozygote (3 mois et demi), lignée canadienne



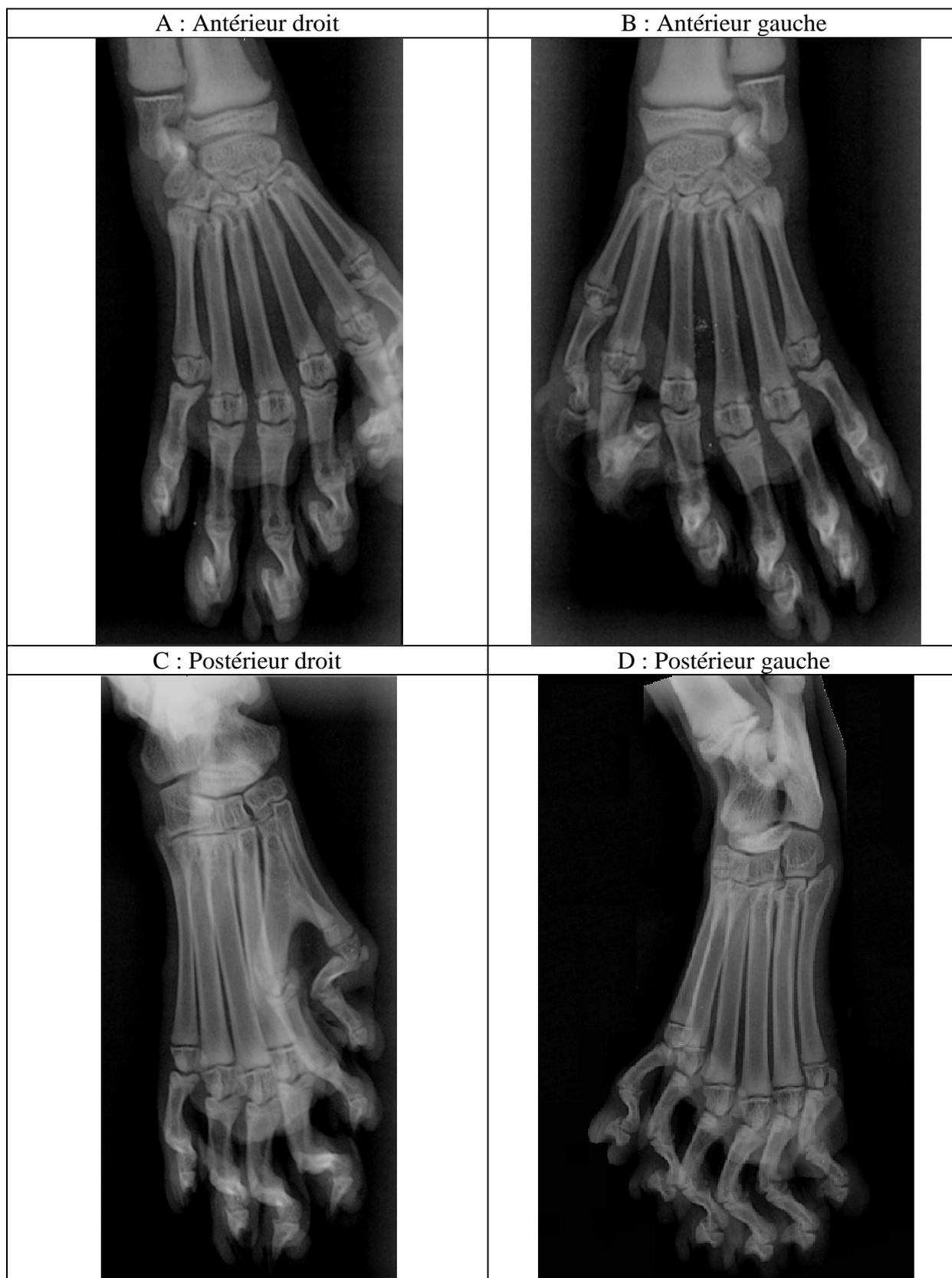
Membres antérieurs : bilatéralement, deux doigts surnuméraires totalement formés.
Carpes : bilatéralement fusion de l'os radio-carpien avec l'os sésamoïde et l'os tarsien 0.
Membres postérieurs : bilatéralement, deux doigts surnuméraires totalement formés.
Tarses : bilatéralement, présence d'un os tarsien surnuméraire.

Figure 90 : Radiographie des extrémités des membres du chat 37, polydactyle homozygote (2 ans et 3 mois), lignée canadienne



Membres antérieurs : à droite : deux doigts surnuméraires, à gauche : un ergot comme un doigt.
Carpes : bilatéralement fusion de l'os radio-carpien avec l'os sésamoïde et l'os tarsien 0.
Membres postérieurs : bilatéralement : deux doigts surnuméraires totalement formés, à droite : taille inférieure à celle de doigts normaux, à gauche : taille similaire à celle de doigts normaux.
Tarses : bilatéralement os central du tarse de taille diminuée, os tibio-tarsien de taille augmentée. Pas d'os tarsien surnuméraire mais os tarsien 1 très développé.

Figure 91 : Radiographie des extrémités des membres du chat 45, père homozygote (3 mois et demi), lignée canadienne



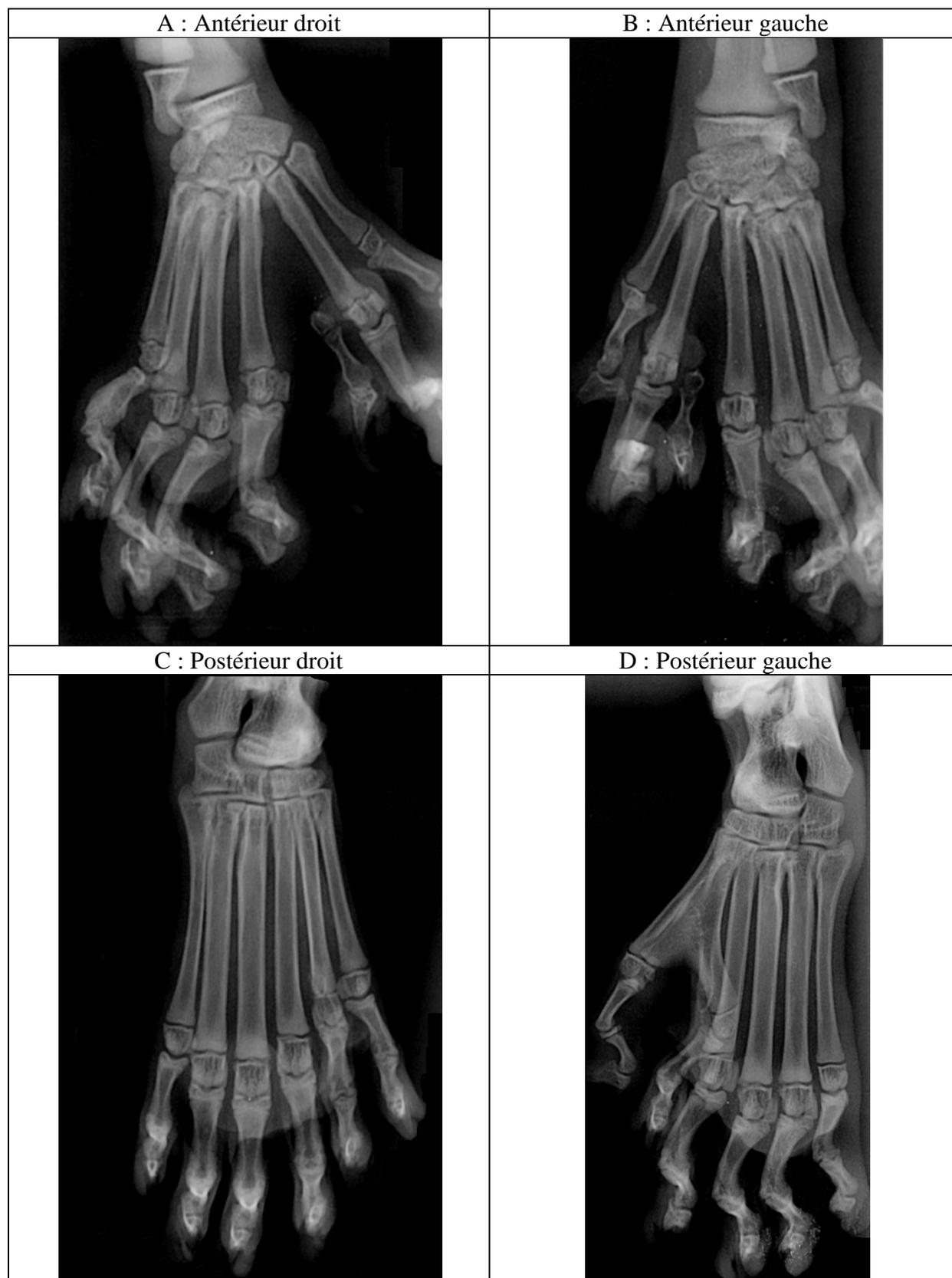
Membres antérieurs : bilatéralement, deux doigts surnuméraires totalement formés

Carpes : bilatéralement, fusion du tibio-tarsien, de l'os sésamoïde et de l'os carpien 0, et en parallèle, **fusion du carpien 1 et du carpien 2.**

Membres postérieurs : à gauche : deux doigts surnuméraires totalement formés, à droite : similaire au postérieur gauche de chat 26 (Figure 80)

Tarses : à droite : os tarsien surnuméraire, à gauche : pas d'os tarsien surnuméraire.

Figure 92 : Radiographie des extrémités des membres du chat 46, père homozygote (3 mois et demi), lignée canadienne



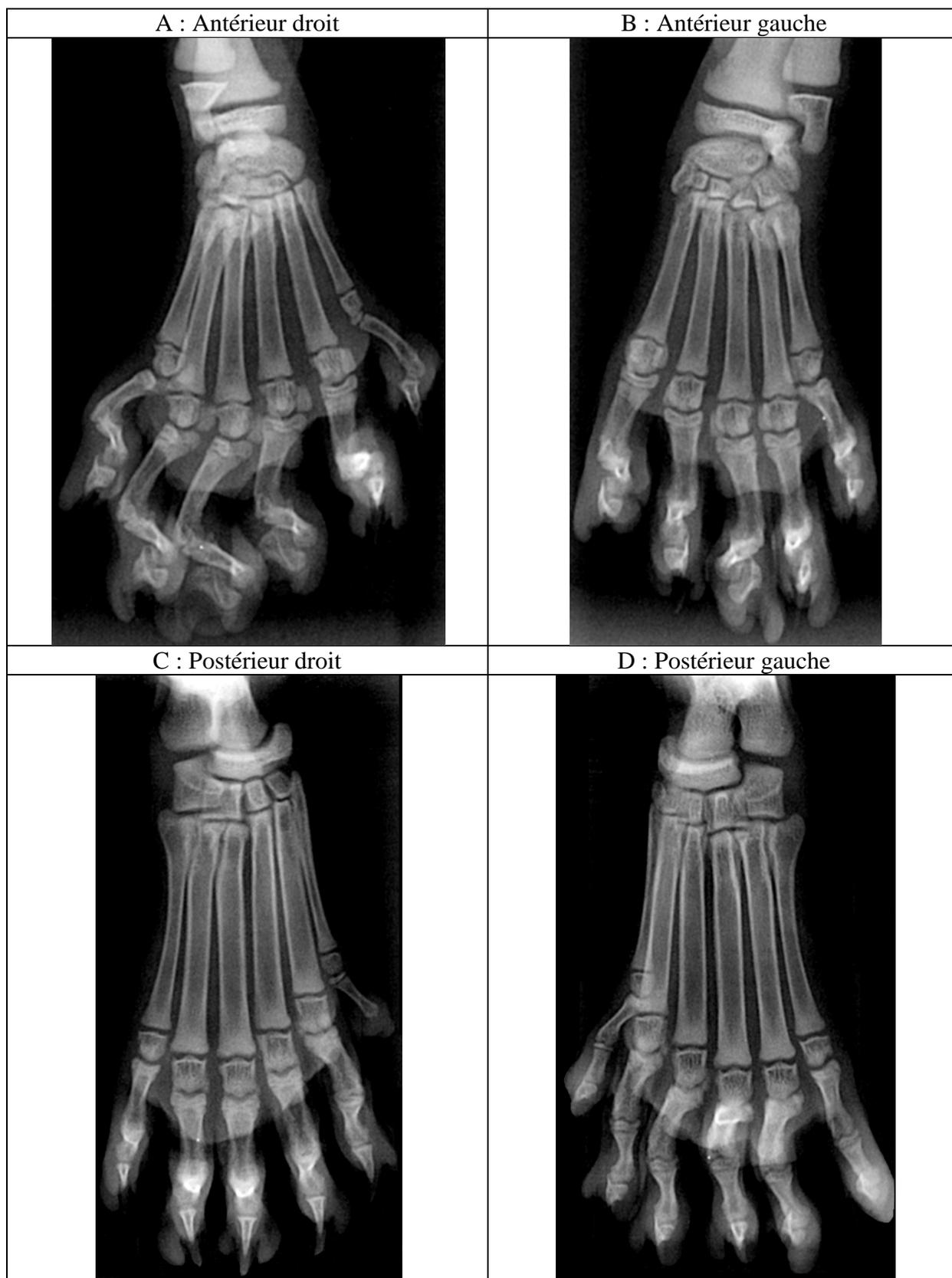
Membres antérieurs : bilatéralement, deux doigts surnuméraires et deux phalanges volantes.

Carpes : à droite : fusion du tibio-tarsien, de l'os sésamoïde et de l'os carpien 0, à gauche : fusion du tibio-tarsien et de l'os sésamoïde uniquement.

Membres postérieurs : à droite : deux doigts surnuméraires totalement formés, à gauche : similaire au postérieur gauche de chat 26 (Figure 80)

Tarses : bilatéralement, fusion de l'os tibio-tarsien et de l'os central du tarse.

Figure 93 : Radiographie des extrémités des membres du chat 53, père homozygote (2 mois et 21 jours), lignée canadienne



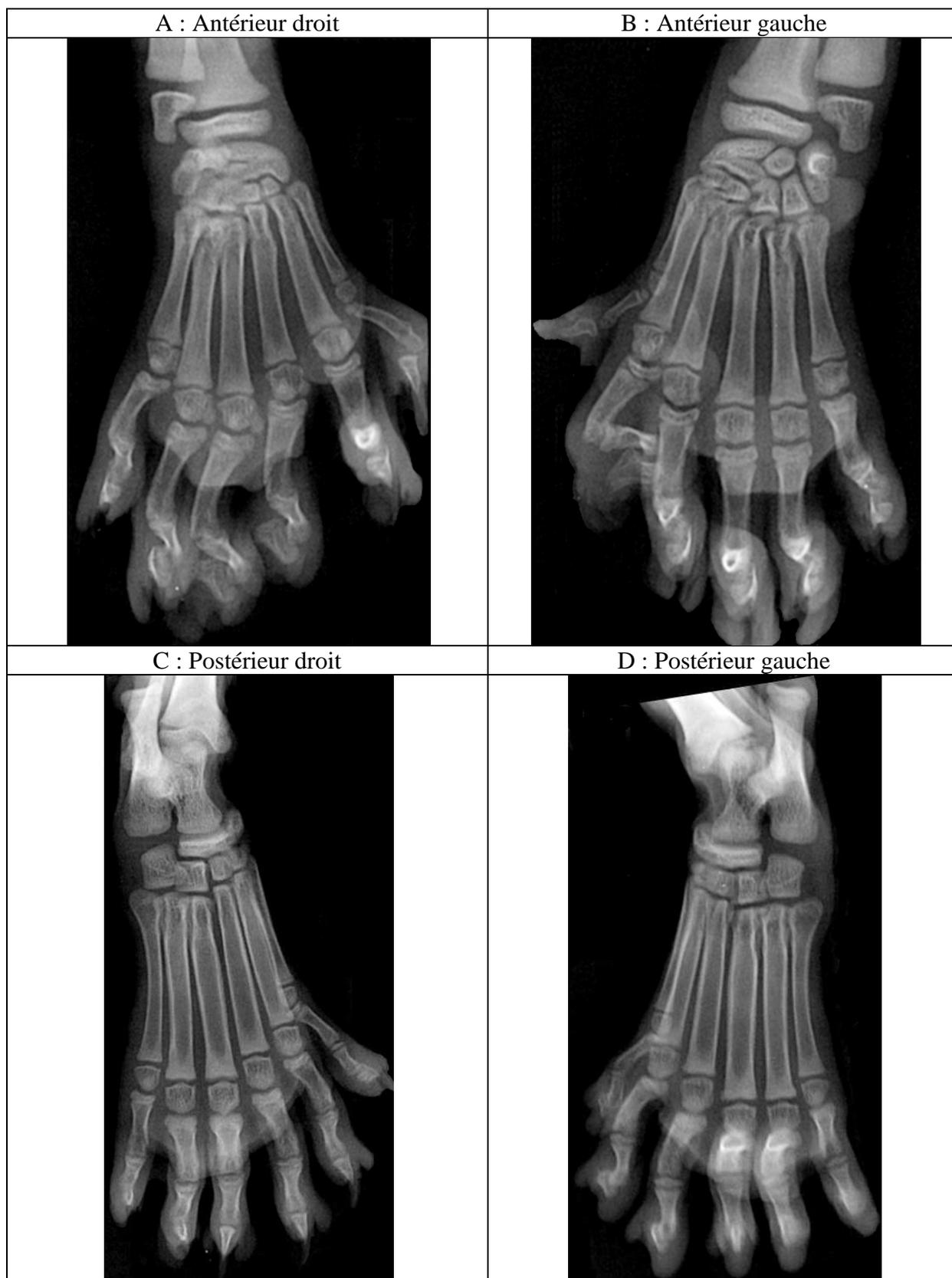
Membres antérieurs : à droite : deux doigts surnuméraires, un de taille similaire à celle d'un doigt normal, l'autre de taille diminuée, à gauche : ergot long comme un doigt.

Carpes : bilatéralement, fusion du tibio-tarsien, de l'os sésamoïde et de l'os carpien 0.

Membres postérieurs : bilatéralement, deux doigts surnuméraires totalement formés, le plus latéral de taille similaire à celle d'un doigt normal, le plus médial de taille plus petite.

Tarses : à droite : pas d'os tarsien surnuméraire, à gauche : présence d'un os tarsien 0.

Figure 94 : Radiographie des extrémités des membres du chat 54, père homozygote (2 mois et 21 jours), lignée canadienne

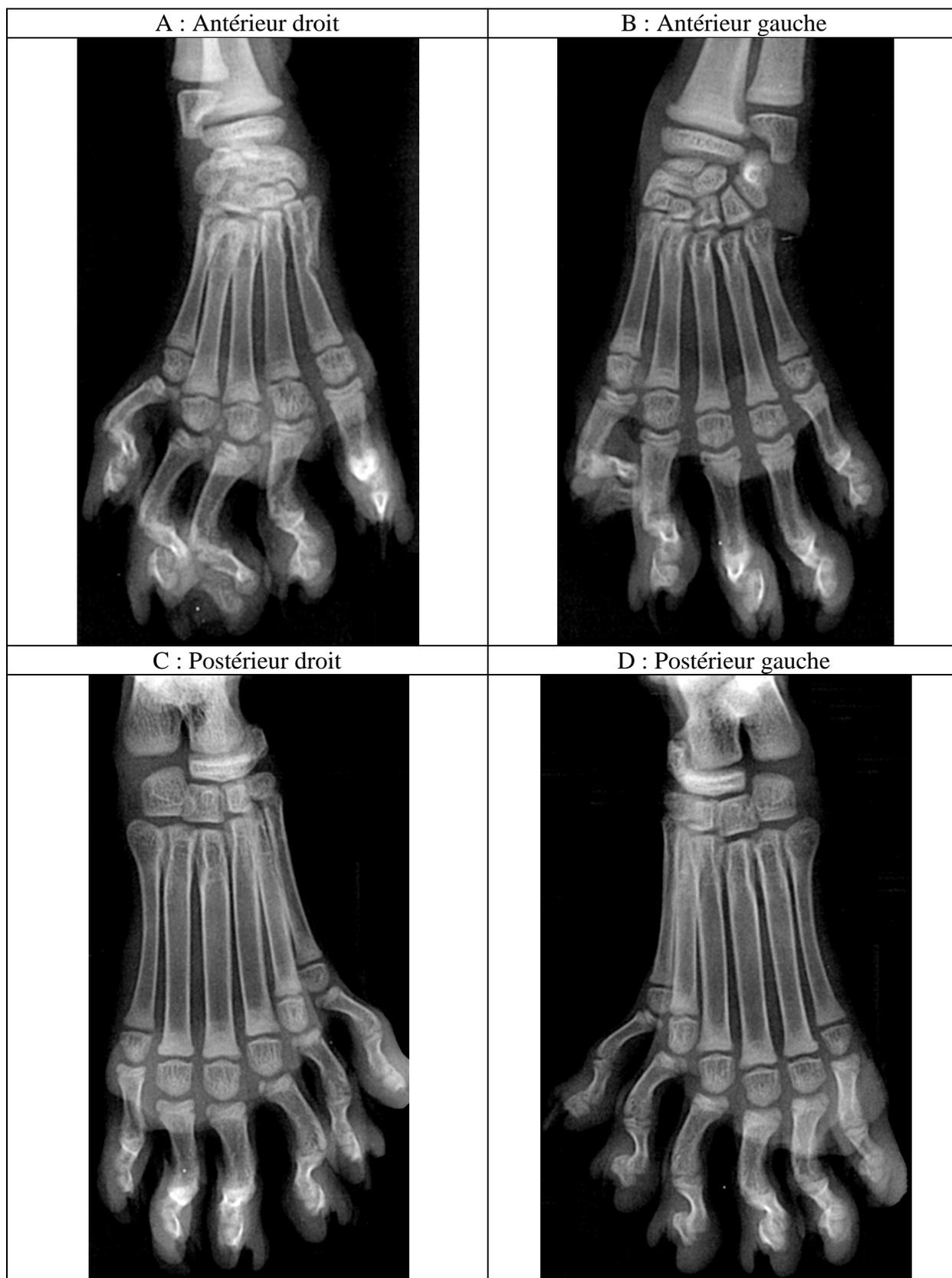


Membres antérieurs : bilatéralement : deux doigts surnuméraires, un de taille similaire à celle d'un doigt normal, l'autre de taille diminuée

Carpes : bilatéralement, fusion du tibio-tarsien, de l'os sésamoïde et de l'os carpien 0. Os tibio-tarsien semblant se séparer en deux parties en région latérale.

Membres postérieurs : bilatéralement : deux doigts surnuméraires, un de taille similaire à celle d'un doigt normal, l'autre de taille diminuée. Tarses : pas d'anomalie.

Figure 95 : Radiographie des extrémités des membres du chat 55, père homozygote (2 mois et 21 jours), lignée canadienne



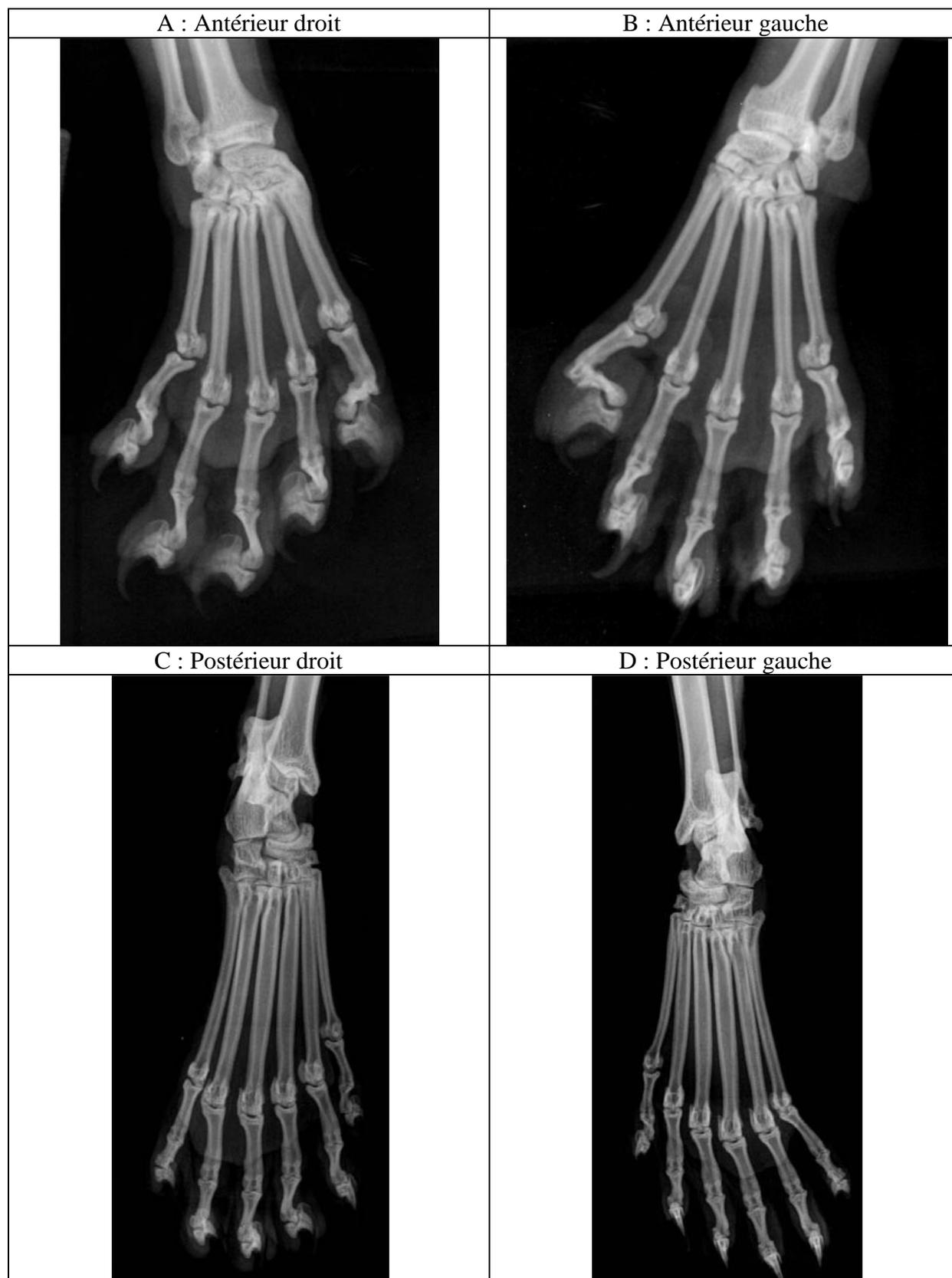
Membres antérieurs : bilatéralement ergot comme un doigt, à droite bourgeon de métacarpien.

Carpes : à gauche : os radio-carpien séparé en deux parties, ce qui n'est pas le cas à droite.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts surnuméraires totalement formés.

Tarses : bilatéralement : os central du tarse de taille augmenté, à gauche, prolifération osseuse au niveau de la partie médiale du tibio-tarsien, faisant un bec au-dessus de la partie normalement libre de l'os central du tarse.

Figure 96 : Radiographie des extrémités des membres du chat 59, polydactyle hétérozygote (2 ans et 8 mois), lignée canadienne



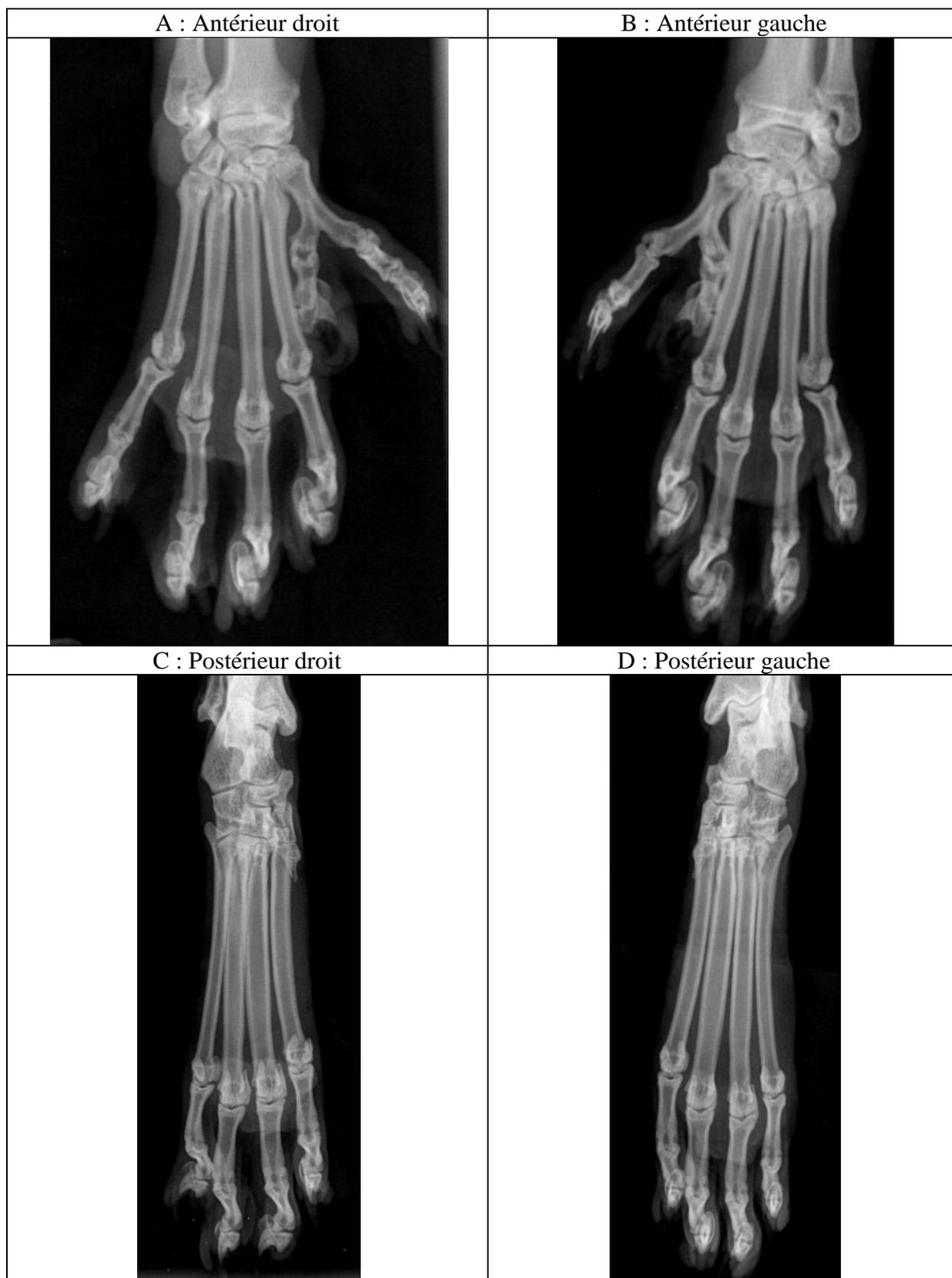
Membres antérieurs : bilatéralement ergots aussi développés qu'un doigt.

Carpes : à droite : **fusion du radiocarpien, du carpien 1, du sésamoïde et du métacarpien 1**, à gauche : fusion du radiocarpien et du carpien 0, inclinaison très prononcée de l'ulnocarpien.

Membres postérieurs : bilatéralement deux doigts complets en plus.

Tarses : bilatéralement os central plus volumineux que d'habitude, os tarsien supplémentaire en médial.

Figure 97 : Radiographie des extrémités des membres du chat 77, polydactyle hétérozygote (2 ans et 3 mois), lignée américaine 1



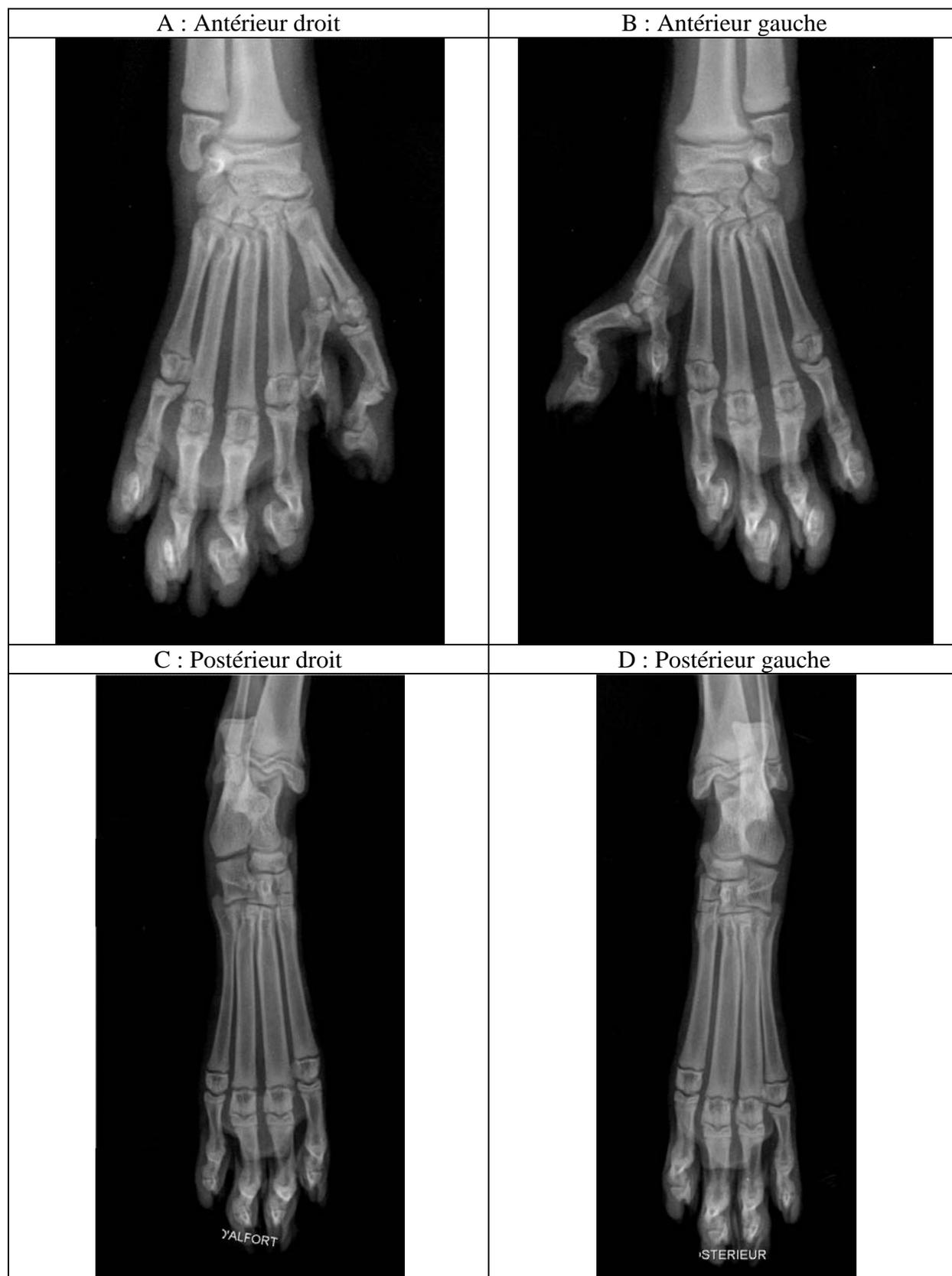
Membres antérieurs : bilatéralement un doigt supplémentaire fusionné avec l'ergot jusqu'au milieu du métacarpe, puis se séparant avec un fort degré d'angulation. Doigt supplémentaire de la même longueur que l'ergot.

Carpes : pas de carpien 0, mais carpien 1 plus développé qu'à la normale.

Membres postérieurs : rien.

Tarses : rien.

Figure 98 : Radiographie des extrémités des membres du chat 23, polydactyle hétérozygote (3 mois et demi), lignée américaine 1



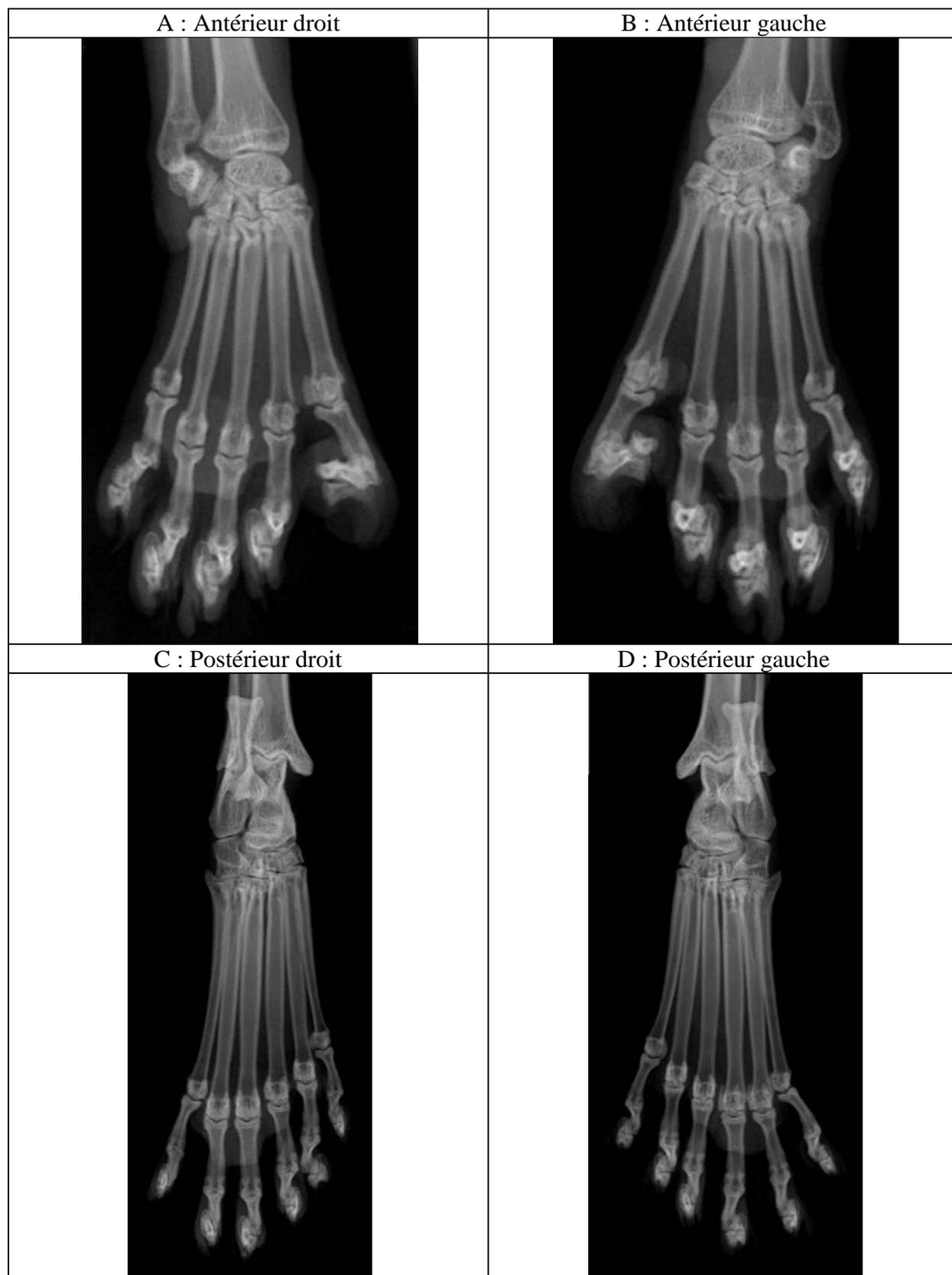
Membres antérieurs : bilatéralement un doigt supplémentaire fusionné avec l'ergot jusqu'au tiers proximal du métacarpe, puis se séparant avec un faible degré d'angulation. Doigt supplémentaire d'une longueur légèrement supérieure à celle de l'ergot (trois phalanges).

Carpes : pas de carpien 0, mais carpien 1 plus développé qu'à la normale.

Membres postérieurs : rien.

Tarses : rien

Figure 99 : Radiographie des extrémités des membres du chat 84, polydactyle homozygote (3 ans et 4 mois), lignée américaine 2



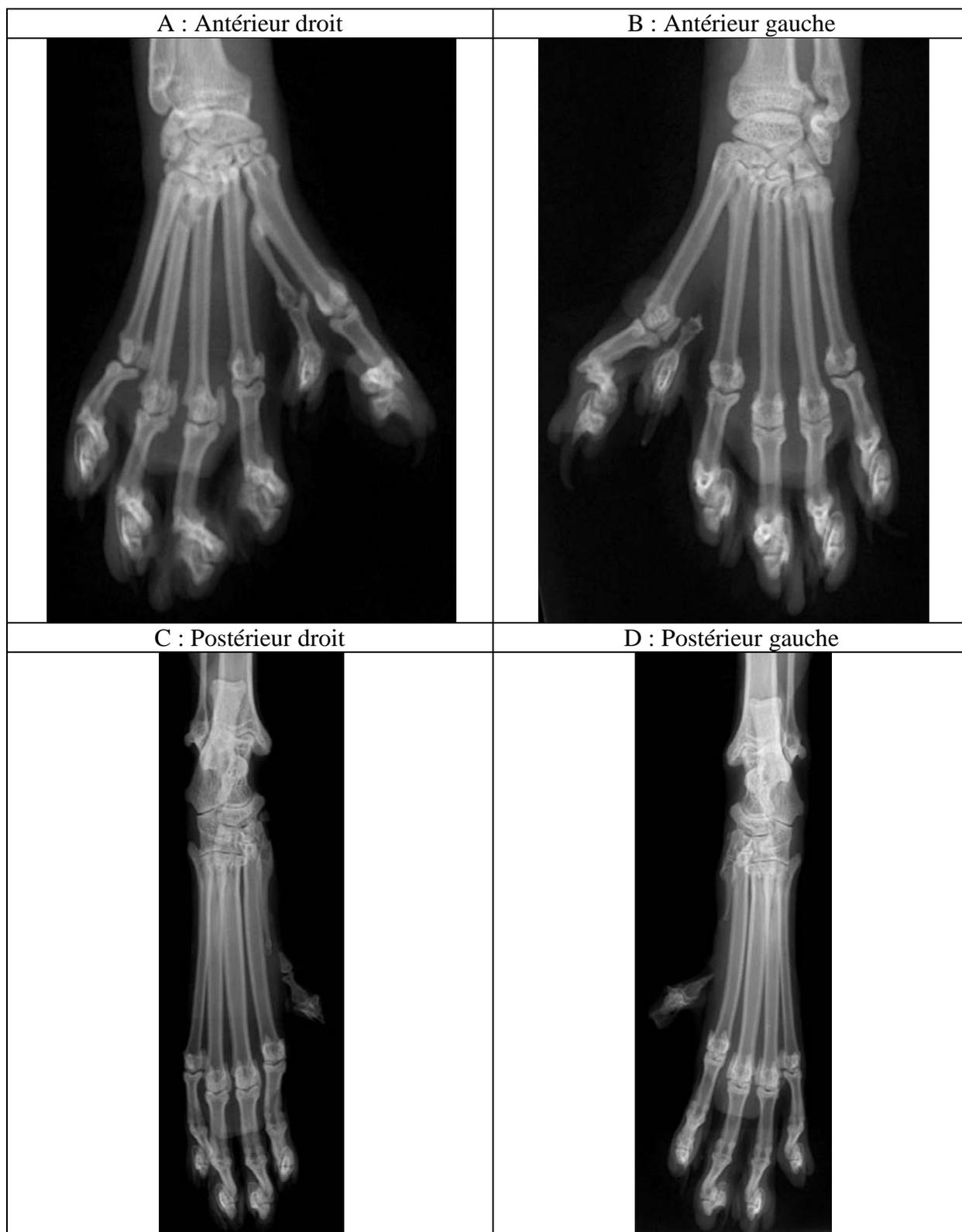
Membres antérieurs : bilatéralement : ergot long comme un doigt

Carpes : à droite : fusion du carpien 1 et du carpien 2

Membres postérieurs : bilatéralement : deux doigts surnuméraires totalement formés

Tarses : bilatéralement : fusion de l'os tibio-tarsien et de l'os central du tarse.

Figure 100 : Radiographie des extrémités des membres du chat 85, mère homozygote (2 ans), lignée américaine 2



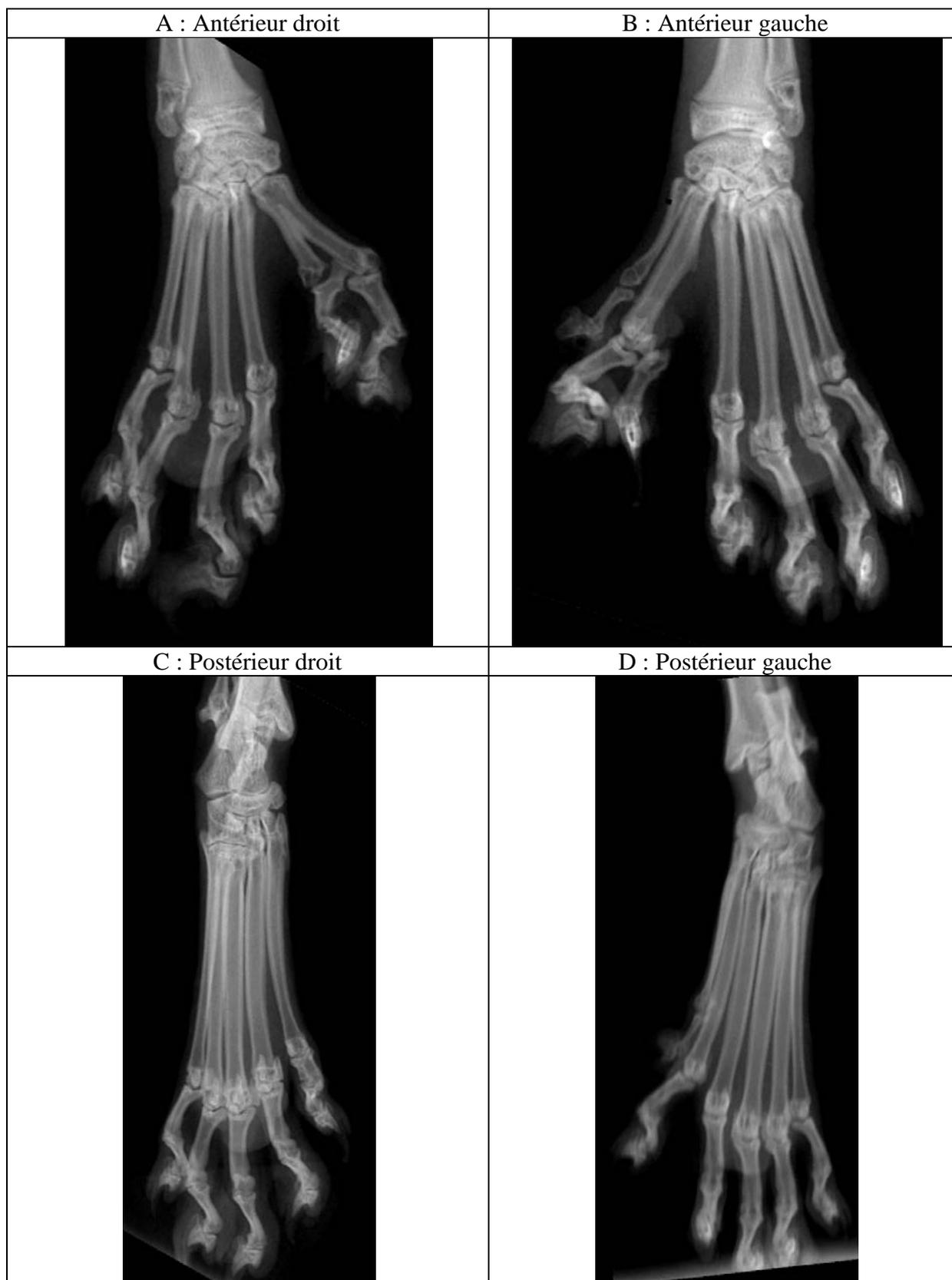
Membres antérieurs : ergot long comme un doigt. A droite ergot de largeur importante, doigt supplémentaire à deux phalanges, fin, fusionné au tiers proximal du métacarpe de l'ergot en partie latérale. A gauche, deux phalanges volantes entre l'ergot et le doigt 2.

Carpes : à droite : fusion du radio-carpien et de l'os sésamoïde. Présence du carpien 0. A gauche : fusion du carpien 2, du carpien 1 et du métacarpien 1.

Membres postérieurs : bilatéralement, embryon de métacarpe et phalanges volantes en regard, en partie médiale du membre. A droite, trois, à gauche, deux.

Tarses : à gauche, un os volant en regard de l'os central, médialement.

Figure 101 : Radiographie des extrémités des membres du chat 86, mère homozygote (11 mois), lignée américaine 2

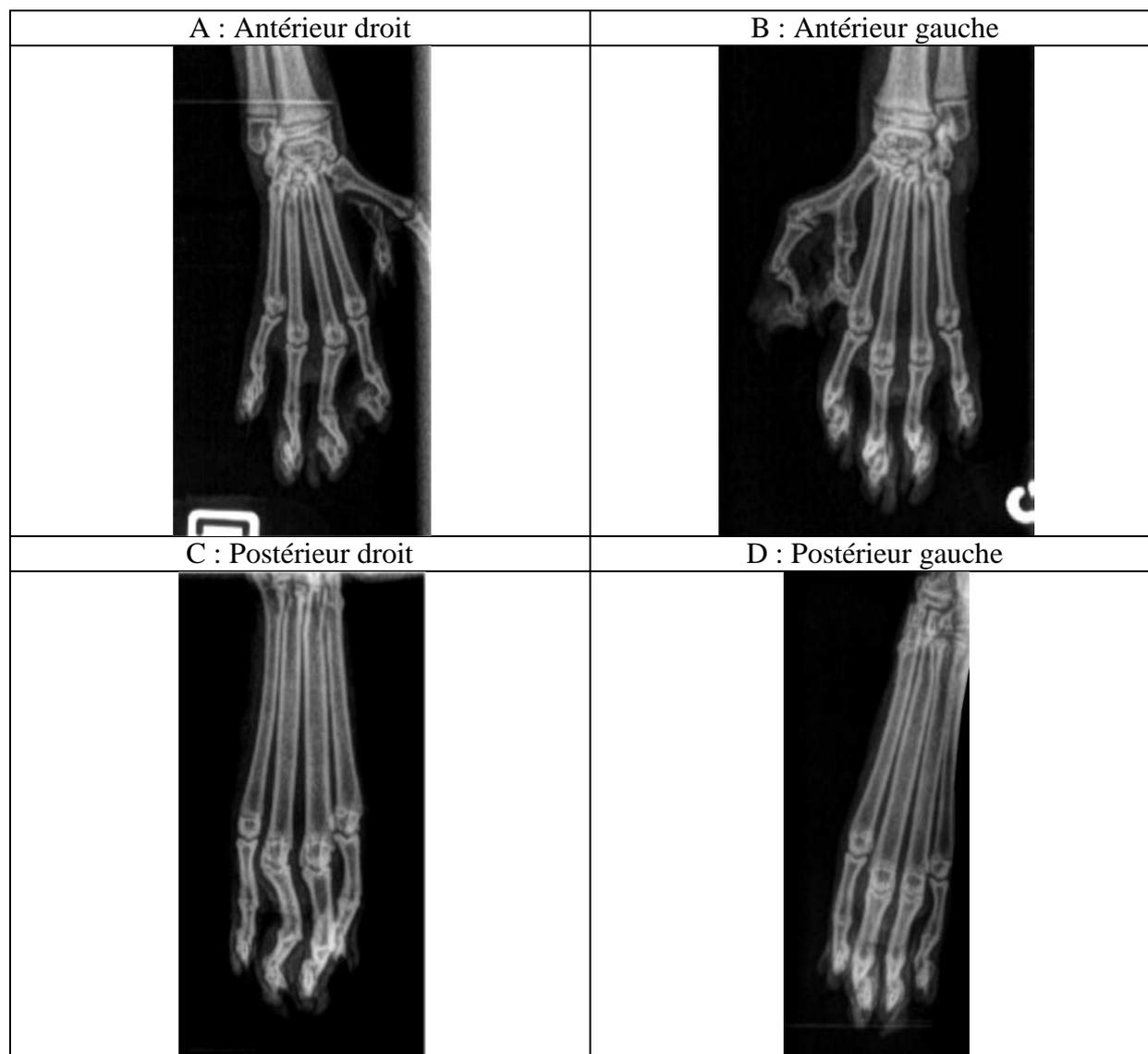


Membres antérieurs : à droite : deux doigts surnuméraires fusionnés jusqu'au tiers proximal du métatarse. Articulation métacarpo-phalangienne anormale du doigt le plus latéral. A gauche : deux phalanges volantes, un doigt surnuméraire de taille normale et un autre de taille diminuée.

Carpes : bilatéralement : fusion du radio-carpien, de l'os sésamoïde, et de l'os carpien 0.

Membres postérieurs : à droite : un doigt surnuméraire et un bourgeon de métacarpien, à gauche : un doigt surnuméraire de taille normale et un autre de taille diminuée. Tarses : rien.

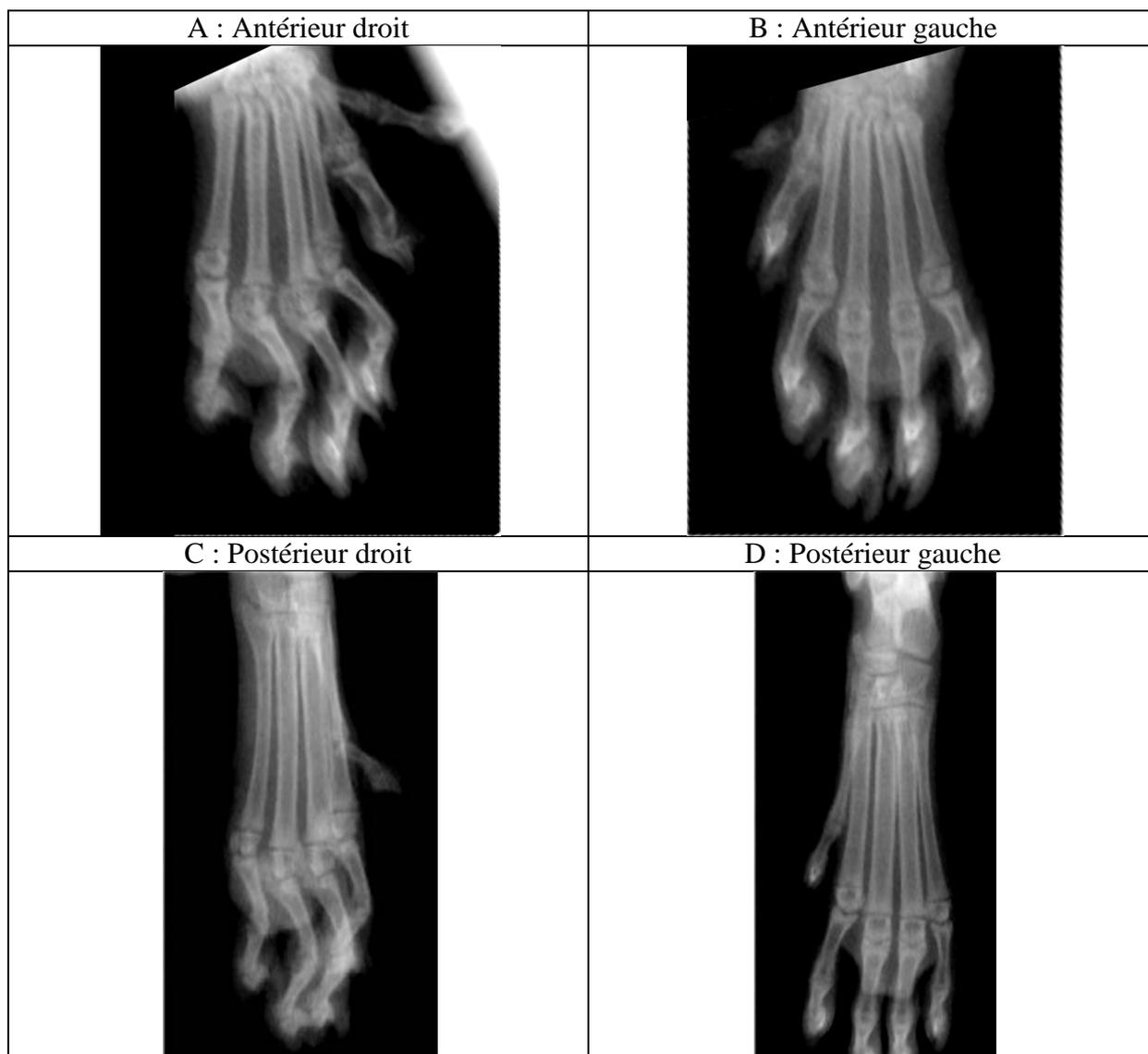
Figure 102 : Radiographie des extrémités des membres du chat 65, polydactyle hétérozygote (7 mois), lignée allemande



Membres antérieurs : A droite, doigt supplémentaire à trois phalanges fusionné avec l'ergot jusqu'au milieu du métacarpe. A gauche, deux griffes volantes en partie latérale de l'ergot. Le cadrage de la radio ne permet pas de dire si l'ergot est de taille normale ou augmentée.

Membres postérieurs : rien

Figure 103 : Radiographie des extrémités des membres du chat 66, polydactyle hétérozygote (3 mois et demi), lignée allemande



Membres antérieurs : A droite, doigt supplémentaire à deux phalanges fusionné avec l'ergot jusqu'au milieu du métacarpe. A gauche, ergot de taille normale, griffe volante en région médiale du membre.

Membres postérieurs : bilatéralement, un doigt supplémentaire complètement formé mais de longueur et de largeur inférieures à celle d'un doigt normal.

Ainsi, l'expressivité de la polydactylie est apparue très variable. La présence de doigts supplémentaires pouvait s'accompagner d'aucune autre modification osseuse, ou bien de remaniements conséquents au niveau des os du carpe et du tarse.

En revanche, nous n'avons jamais observé de boiteries ou de gêne au déplacement et au saut chez les chats que nous avons examinés cliniquement avant d'effectuer des radiographies.

2.4. Appréciation de l'ossature

Afin d'apprécier s'il existait une différence dans l'ossature des chats polydactyles et des chats non polydactyles, nous avons effectués trois mesures de largeurs des os, à l'aide des radiographies de face du carpe :

- largeur du radius en région épiphysaire,
- largeur du fût du radius en faisant la moyenne de mesures prises en plusieurs endroits de la diaphyse,
- largeur des os radius et ulna considérés comme un tout.

Les résultats de ces mesures, sont présentés dans le tableau 16. Pour un grand nombre de chats les radiographies n'étaient pas complètes et les données n'ont donc pas pu être exploitées.

Tableau 16 : Largeurs des os en centimètres relevées sur les radiographies.

Phénotype	Sexe	Numéro	Age	Base radius	Fût radius	Radius-Ulna
Non Poly	F	12	3 mois	1,33	0,40	1,79
Non Poly	F	33	3 mois	1,10	0,40	1,25
Non Poly	F	36	3 mois	1,15	0,40	1,35
Non Poly	F	38	Adulte	1,39	0,68	1,73
Non Poly	F	44	Adulte	1,33	0,62	1,80
Non Poly	F	48	Adulte	1,25	0,62	1,60
Non Poly	F	49	Adulte	1,36	0,60	1,76
Non Poly	F	51	Adulte	1,34	0,57	1,67
Non Poly	M	13	3 mois	1,30	0,50	1,63
Non Poly	M	22	3 mois	1,34	0,45	1,84
Non Poly	M	24	3 mois	1,29	0,37	1,73
Non Poly	M	25	3 mois	1,29	0,40	1,47
Non Poly	M	34	3 mois	1,20	0,40	1,45
Non Poly	M	35	3 mois	1,15	0,40	1,30
Non Poly	M	43	3 mois	1,62	0,75	2,05
Poly	F	10	3 mois	1,25	0,35	1,86
Poly	F	31	3 mois	1,30	0,47	1,65
Poly	F	32	3 mois	1,27	0,50	1,62
Poly	F	39	3 mois	1,41	0,42	1,74
Poly	F	53	3 mois	1,16	0,33	1,30
Poly	F	14	Adulte	1,34	0,40	1,68
Poly	F	26	Adulte	1,24	0,60	1,70
Poly	F	59	Adulte	1,26	0,50	1,57
Poly	F	84	Adulte	1,15	0,53	1,51
Poly	F	86	Adulte	1,27	0,41	1,60
Poly	M	29	3 mois	1,38	0,44	1,78
Poly	M	30	3 mois	1,36	0,47	1,80
Poly	M	40	3 mois	1,44	0,51	1,97
Poly	M	41	3 mois	1,41	0,52	1,83
Poly	M	42	3 mois	1,35	0,35	1,59
Poly	M	45	3 mois	1,50	0,48	1,91
Poly	M	46	3 mois	1,40	0,45	1,85
Poly	M	54	3 mois	1,18	0,38	1,37
Poly	M	55	3 mois	1,00	0,32	1,17
Poly	M	56	3 mois	1,05	0,30	1,20
Poly	M	57	3 mois	1,17	0,43	1,28
Poly	M	58	3 mois	1,17	0,38	1,42
Poly	M	37	Adulte	1,48	0,80	1,97
Poly	M	77	Adulte	1,45	0,55	2,10
Poly	M	8	Adulte	1,52	0,45	2,01

Légende : poly : polydactyle. F : femelle. M : mâle.

Dans un premier temps, nous avons comparé les mesures effectuées chez les femelles âgées de 3 mois. Les résultats des tests statistiques U de Mann Whitney (test non paramétrique adapté aux petites distributions ou non normales) sont présentés dans les tableaux 17 à 22, pour les trois largeurs mesurées.

2.4.1. Femelles de 3 mois

Base du radius

Tableau 17 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les femelles âgées de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Base radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, 3 mois	Non Poly	3	10,000	3,333
	Poly	5	26,000	5,200

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 18 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les femelles âgées de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Base radius	U
Variables groupe : Phénotype	4,000
Eclaté par : Sexe, Age	U Prime
Céllule : F, 3 mois	Valeur de z
	Valeur de p
	z corrigé pour ex-aequo
	p corrigé pour ex-aequo
	# ex-aequo

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur à la base du radius, chez les femelles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,297$).

Fût du radius

Tableau 19 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les femelles âgées de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Fût radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, 3 mois	Non Poly	3	12,000	4,000
	Poly	5	24,000	4,800

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 20 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les femelles âgées de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Fût radius Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, 3 mois	U	6,000
	U Prime	9,000
	Valeur de z	-,447
	Valeur de p	,6547
	z corrigé pour ex-aequo	-,458
	p corrigé pour ex-aequo	,6468
	# ex-aequo	1

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur du fût du radius, chez les femelles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,655$).

Largeur radius-ulna

Tableau 21 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les femelles âgées de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Radius-Ulna		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, 3 mois	Non Poly	3	11,000	3,667
	Poly	5	25,000	5,000

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 22 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les femelles âgées de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Radius-Ulna Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, 3 mois	U	5,000
	U Prime	10,000
	Valeur de z	-,745
	Valeur de p	,4561
	z corrigé pour ex-aequo	-,745
	p corrigé pour ex-aequo	,4561
	# ex-aequo	0

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur radius-ulna, chez les femelles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,456$).

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les mesures effectuées chez les femelles adultes. Les résultats des tests statistiques U de Mann Whitney (test non paramétrique adapté aux petites distributions ou non normales) sont présentés dans les tableaux 23 à 28, pour les trois largeurs mesurées.

2.4.2. Femelles adultes

Base du radius

Tableau 23 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les femelles adultes.

Infos Mann-Whitney pour Base radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, Adulte	Non Poly	5	35,500	7,100
	Poly	5	19,500	3,900

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 24 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les femelles adultes.

U de Mann-Whitney pour Base radius Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, Adulte	U	4,500
	U Prime	20,500
	Valeur de z	-1,671
	Valeur de p	,0947
	z corrigé pour ex-aequo	-1,676
	p corrigé pour ex-aequo	,0937
	# ex-aequo	1

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur à la base du radius, chez les femelles adultes était **non significative statistiquement** ($p = 0,095$).

Fût du radius

Tableau 25 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les femelles adultes.

Infos Mann-Whitney pour Fût radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, Adulte	Non Poly	5	38,500	7,700
	Poly	5	16,500	3,300

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 26 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les femelles adultes.

U de Mann-Whitney pour Fût radius Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, Adulte	U	1,500
	U Prime	23,500
	Valeur de z	-2,298
	Valeur de p	,0216
	z corrigé pour ex-aequo	-2,312
	p corrigé pour ex-aequo	,0208
	# ex-aequo	2

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur du fût du radius, chez les femelles adultes était **non significative statistiquement** ($p = 0,022$).

Largeur radius-ulna

Tableau 27 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les femelles adultes.

Infos Mann-Whitney pour Radius-Ulna	Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype			
Eclaté par : Sexe, Age			
Céllule : F, Adulte			
Non Poly	5	35,500	7,100
Poly	5	19,500	3,900

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 28 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les femelles adultes.

U de Mann-Whitney pour Radius-Ulna Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : F, Adulte	U	4,500
	U Prime	20,500
	Valeur de z	-1,671
	Valeur de p	,0947
	z corrigé pour ex-aequo	-1,676
	p corrigé pour ex-aequo	,0937
	# ex-aequo	1

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur radius-ulna, chez les femelles adultes était **non significative statistiquement** ($p = 0,095$).

Dans un troisième temps, nous avons comparé les mesures effectuées chez les mâles âgés de 3 mois. Les résultats des tests statistiques U de Mann Whitney (test non paramétrique adapté aux petites distributions ou non normales) sont présentés dans les tableaux 29 à 34, pour les trois largeurs mesurées.

2.4.3. Mâles de 3 mois

Base du radius

Tableau 29 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs à la base du radius chez les mâles âgés de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Base radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : M, 3 mois	Non Poly	7	67,000	9,571
	Poly	12	123,000	10,250

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 30 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs à la base du radius chez les mâles âgés de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Base radius Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : M, 3 mois	U	39,000
	U Prime	45,000
	Valeur de z	-,254
	Valeur de p	,7998
	z corrigé pour ex-aequo	-,254
	p corrigé pour ex-aequo	,7997
	# ex-aequo	2

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5%, U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur à la base du radius, chez les mâles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,800$).

Fût du radius

Tableau 31 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs du fût du radius chez les mâles âgés de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Fût radius		Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : M, 3 mois	Non Poly	7	75,500	10,786
	Poly	12	114,500	9,542

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 32 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs du fût du radius chez les mâles âgés de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Fût radius Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : M, 3 mois	U	36,500
	U Prime	47,500
	Valeur de z	-,465
	Valeur de p	,6420
	z corrigé pour ex-aequo	-,466
	p corrigé pour ex-aequo	,6412
	# ex-aequo	3

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur du fût du radius, chez les mâles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,642$).

Largeur radius-ulna

Tableau 33 : Données utilisées pour la comparaison des largeurs radius-ulna chez les mâles âgés de 3 mois.

Infos Mann-Whitney pour Radius-Ulna	Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
Variables groupe : Phénotype			
Eclaté par : Sexe, Age			
Céllule : M, 3 mois			
Non Poly	7	74,000	10,571
Poly	12	116,000	9,667

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 34 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les largeurs radius-ulna chez les mâles âgés de 3 mois.

U de Mann-Whitney pour Radius-Ulna Variables groupe : Phénotype Eclaté par : Sexe, Age Céllule : M. 3 mois	U	38,000
	U Prime	46,000
	Valeur de z	-,338
	Valeur de p	,7353
	z corrigé pour ex-aequo	-,338
	p corrigé pour ex-aequo	,7353
	# ex-aequo	0

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la largeur radius-ulna, chez les mâles de 3 mois était **non significative statistiquement** ($p = 0,735$).

Nous n'avons pas pu effectuer les analyses pour les mâles adultes du fait de l'absence de données pour les mâles adultes non polydactyles.

En conclusion, nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative entre l'ossature des chats polydactyles et non polydactyles, adultes et chatons, appréciée à l'aide de la mesure de la largeur de la base du radius, du fût du radius et de la largeur entre radius et ulna.

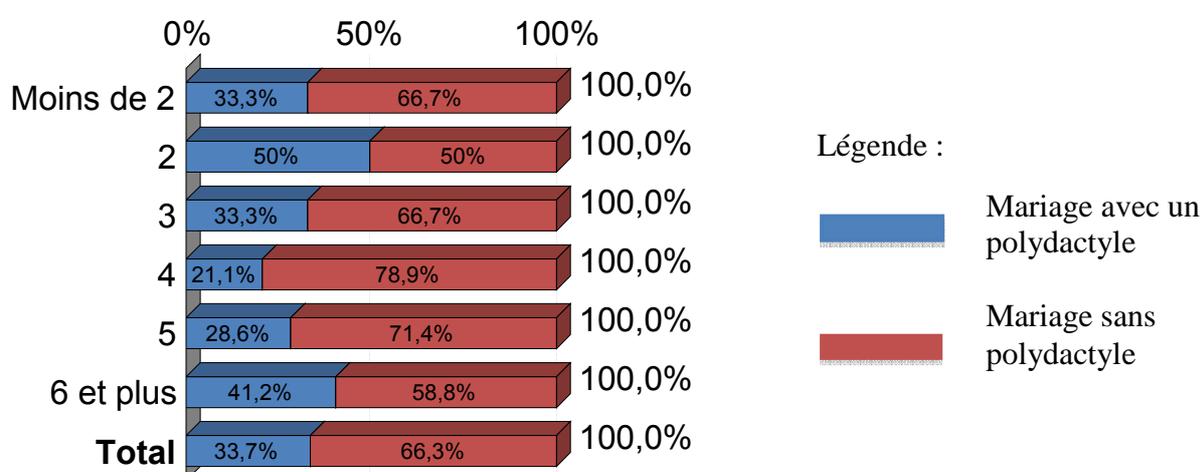
3. Etude zootechnique

3.1. Questionnaire sur les caractéristiques de reproduction

Les questionnaires récoltés portaient sur 83 portées, dont 55 d'un mariage entre deux chats non polydactyles et 28 d'un mariage entre un chat polydactyle et un chat non polydactyle. Toutes les portées étaient nées entre 2005 et 2010.

L'analyse a d'abord porté sur l'éventuel lien entre polydactylie et prolificité (Figure 104).

Figure 104 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons par portée



Nous avons comparé le nombre de chatons par portée entre les deux types de mariages, à l'aide d'un test du χ^2 (Tableau 35).

Tableau 35 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons par portée.

	poly	non poly	Total
Moins de 2	1	2	3
2	2	2	4
3	3	6	9
4	4	15	19
5	4	10	14
6 et plus	14	20	34
Total	28	55	83

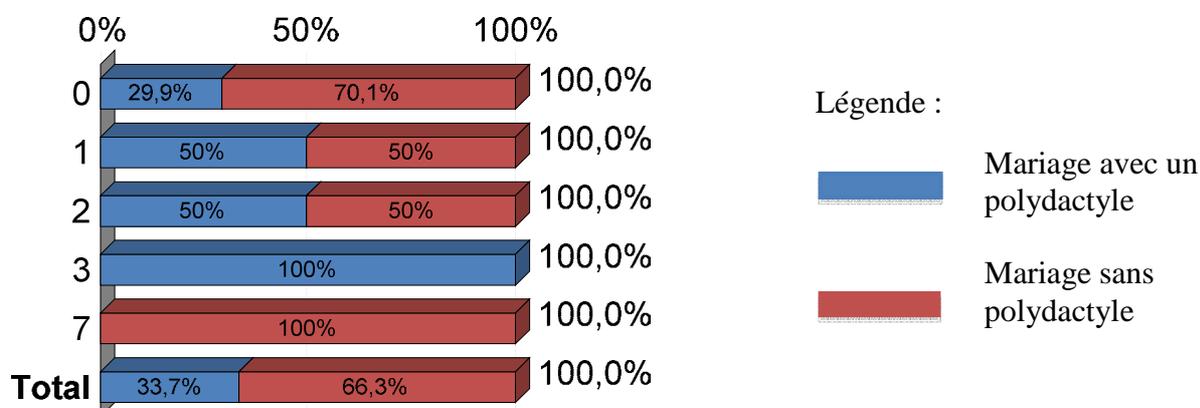
Légende : poly : mariage avec un chat polydactyle. Non poly : mariage entre deux chats non polydactyles.

Le χ^2 calculé était de 2,85 pour 5 degrés de liberté. Le χ^2 de la table au risque d'erreur $\alpha = 5\%$ était de 11,07. La différence était non significative statistiquement ($p = 0,723$).

Il n'y avait donc **pas de relation** entre la polydactylie et le nombre de chatons par portée, pour les 83 portées de notre étude.

Puis nous avons analysé l'éventuel lien entre polydactylie et mortalité des chatons à la naissance (Figure 105).

Figure 105 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons morts nés par portée



Nous avons comparé le nombre de chatons morts nés par portée entre les deux types de mariages, à l'aide d'un test du χ^2 (Tableau 36).

Tableau 36 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons morts nés par portée.

Nombre de chatons mort-nés			
	poly	non poly	Total
0	20	47	67
1	5	5	10
2	2	2	4
3	1	0	1
7	0	1	1
Total	28	55	83

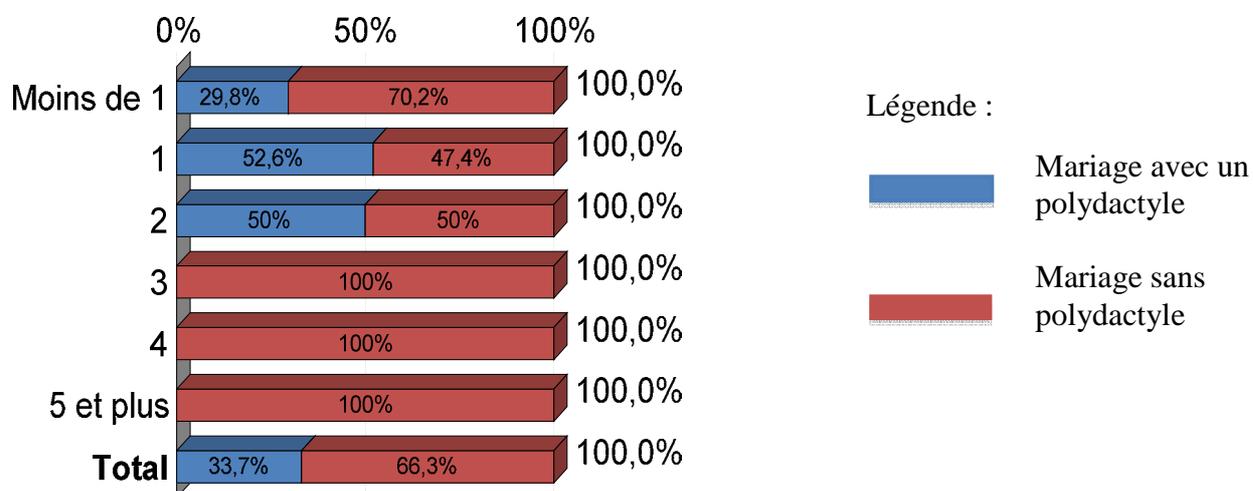
Légende : poly : mariage avec un chat polydactyle. Non poly : mariage entre deux chats non polydactyles.

Le χ^2 calculé était de 4,58 pour 4 degrés de liberté. Le χ^2 de la table à 5% d'erreur était de 9,49. La différence était non significative statistiquement ($p = 0,333$).

Il n'y avait donc **pas de relation** entre la polydactylie et le nombre de chatons morts nés par portée, pour les 83 portées de notre étude.

Nous avons également analysé l'éventuel lien entre polydactylie et mortalité des chatons dans les jours qui suivirent la naissance (Figure 106).

Figure 106 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons morts en période péri-natale



Nous avons comparé le nombre de chatons morts en période péri-natale entre les deux types de mariages, à l'aide d'un test du χ^2 (Tableau 37).

Tableau 37 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons morts nés en période péri-natale.

Nombre de chatons morts les jours suivants

	poly	non poly	Total
Moins de 1	17	40	57
1	10	9	19
2	1	1	2
3	0	1	1
4	0	3	3
5 et plus	0	1	1
Total	28	55	83

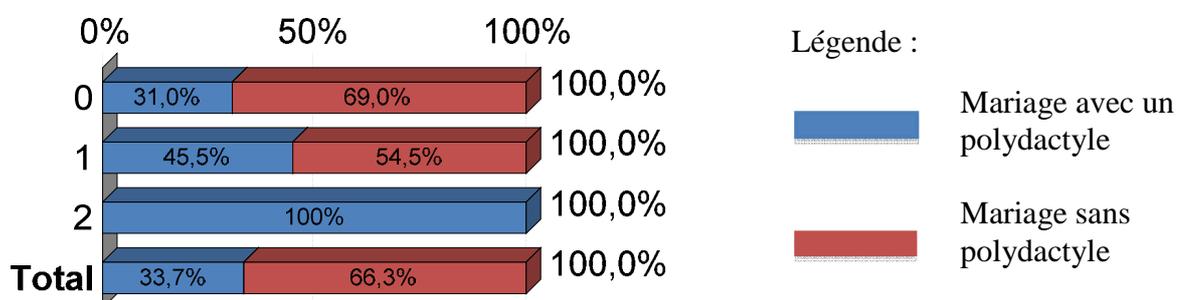
Légende : poly : mariage avec un chat polydactyle. Non poly : mariage entre deux chats non polydactyles.

Le χ^2 calculé était de 6,21 pour 5 degrés de liberté. Le χ^2 de la table à 5% d'erreur était de 11,07. La différence était non significative statistiquement ($p = 0,287$).

Il n'y avait donc **pas de relation** entre la polydactylie et le nombre de chatons morts dans les jours suivant la naissance, pour les 83 portées de notre étude.

Enfin, nous avons analysé l'éventuel lien entre polydactylie et survenue de malformations chez les chatons (Figure 107).

Figure 107 : Pourcentages de portées en fonction du nombre de chatons malformés.



Nous avons comparé le nombre de chatons malformés entre les deux types de mariages, à l'aide d'un test du χ^2 (Tableau 38).

Tableau 38 : Tableau croisé de la polydactylie et du nombre de chatons malformés.

Nombre de malformations			
	poly	non poly	Total
0	22	49	71
1	5	6	11
2	1	0	1
Total	28	55	83

Légende : poly : mariage avec un chat polydactyle. Non poly : mariage entre deux chats non polydactyles.

Le χ^2 calculé était de 2,88 pour 2 degrés de liberté. Le χ^2 de la table à 5% d'erreur était de 5,99. La différence était non significative statistiquement ($p = 0,237$).

Il n'y avait donc **pas de relation** entre la polydactylie et le nombre de chatons malformés, pour les 83 portées de notre étude.

Ainsi, il n'y avait pas de relation entre la polydactylie et chacun des quatre paramètres de reproduction examinés dans notre enquête, qui portait sur 83 portées de Maine Coon.

3.2. Questionnaire de santé

Sur l'ensemble de la population des chats polydactyles (37 chats), aucun chat n'a présenté de myocardopathie hypertrophique (CMH) ou de polykystose rénale (PKD) et un seul chat a présenté une boiterie à l'âge de neuf mois (d'origine non déterminée).

Sur l'ensemble de la population des chats non polydactyles (102 chats), aucun chat n'a présenté de PKD, trois chats ont présenté une myocardopathie hypertrophique détectée à l'examen échocardiographique, et deux chats présentaient une dysplasie des hanches. L'incidence des boiteries, de la myocardopathie hypertrophique et de la polykystose rénale ne semblait donc pas différente chez les polydactyles et non polydactyles de notre étude.

3.3. Questionnaire sur la hauteur au garrot

La mesure de la hauteur au garrot, n'a pas été réalisée chez un grand nombre de chats. En effet, seuls deux élevages ont réalisé ces mesures (Tableaux 39 et 40). Soit la prise de la mesure était jugée trop compliquée à faire lorsque l'éleveur était seul, soit elle demandait trop de temps, soit encore elle était jugée sans intérêt par des éleveurs qui, de visu, ne trouvaient pas que les polydactyles étaient plus grands que les autres. Nous n'avons donc récolté que peu de données concernant ce paramètre.

Tableau 39 : Âges et hauteurs au garrot mesurées chez les chats adultes.

Chat polydactyle	Mâle	Femelle		
	3 ans	2 ans		
	32 cm	27,5cm		
Chat non polydactyle	Mâle	Femelle	Femelle	Femelle
	3 ans	2 ans 1/2	1 an 1/2	2 ans
	32 cm	27 cm	31 cm	30cm

Tableau 40 : Âges et hauteurs au garrot mesurées chez les jeunes chats.

Chat polydactyle	Mâle	Femelle	Femelle
	10 mois	10 mois	8 mois
	32cm	28,5cm	27 cm
Chat non polydactyle	Femelle	Femelle	
	9 mois	9 mois	
	30 cm	28 cm	

On constate que les chats les plus grands étaient les mâles. Les trois chats mâles polydactyles (n = 2) et non polydactyle (n = 1) mesurés faisaient tous 32 cm au garrot. Il ne semblait pas y avoir de différence entre les femelles polydactyles et les femelles non polydactyles concernant la hauteur au garrot. Pour vérifier statistiquement cette constatation, nous avons comparé, à l'aide d'un test U de Mann Whitney, les hauteurs au garrot chez les femelles, tous âges confondus. Les résultats sont présentés dans les tableaux 41 et 42.

Tableau 41 : Données utilisées pour la comparaison des hauteurs au garrot chez les femelles.

Infos Mann-Whitney pour Hauteur garrot

Variables groupe : Statut

	Nombre	Somme des rangs	Moy. des rangs
non poly	5	26,500	5,300
poly	3	9,500	3,167

Légende : Moy. : moyenne. Poly : polydactyle.

Tableau 42 : Résultat du test U de Mann Whitney pour les hauteurs au garrot chez les femelles.

U de Mann-Whitney pour Hauteur garrot

Variables groupe : Statut

U	3,500
U Prime	11,500
Valeur de z	-1,193
Valeur de p	,2330
z corrigé pour ex-aequo	-1,207
p corrigé pour ex-aequo	,2274
# ex-aequo	2

Légende : U : valeur du test de Mann Whitney au seuil de significativité de 5% , U Prime : valeur observée du test, z : valeur observée de la statistique U centrée réduite, p : signification statistique.

La différence, pour la hauteur au garrot, chez les femelles tous âges confondus était **non significative statistiquement** ($p = 0,233$).

En conclusion, concernant les paramètres de reproduction, de santé et de morphologie pris en compte dans notre étude, il n'y avait pas de différence entre les chats polydactyles et les chats non polydactyles.

III. DISCUSSION

La polydactylie a été décrite dans de nombreuses espèces de vertébrés (homme, chien, chat, cheval, bovins, oiseaux, reptiles). Cette particularité est assez fréquente chez le Maine Coon, chat de race à poils mi-longs, qui était à l'origine un chat de ferme de l'état du Maine aux Etats-Unis. En France, la race Maine Coon est en plein essor depuis quelques années et certaines lignées se caractérisent par la présence de chats polydactyles.

La polydactylie a été décrite autosomique dominante chez les chats sans pedigree. L'analyse des arbres généalogiques et de clichés radiographiques de nombreux Maine Coon polydactyles nous a permis de montrer que la polydactylie se transmettait sur le mode **autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable**, chez les Maine Coon étudiés.

La polydactylie a été décrite chez le chat sans pedigree ou chat « de gouttière » et une étude récente a montré que trois mutations ponctuelles (*Hw*, *UK1* et *UK2*), dans une séquence régulatrice de l'expression du gène *Sonic hedgehog* (appelée ZRS) étaient responsables de la polydactylie chez le chat sans pedigree. L'une de ces mutations, *Hw*, était caractéristique des chats d'Hemingway, colonie de chats vivant dans la demeure historique de l'écrivain, aux Etats-Unis. Les deux autres mutations ont été identifiées chez des chats britanniques (Lettice *et al.*, 2008).

Nous avons testé la présence de ces trois mutations chez des Maine Coon polydactyles provenant de différentes lignées américaines, canadienne et européennes. **Nous avons identifié la présence de la mutation *Hw* chez tous les chats Maine Coon polydactyles testés excepté ceux de la lignée canadienne.**

Les trois mutations identifiées chez les chats sans pedigree se situant toutes dans ZRS, le séquençage de l'intégralité de la séquence ZRS fut entrepris. Nous n'avons identifié aucune mutation responsable de polydactylie dans ZRS chez les Maine Coon de la lignée canadienne. La bibliographie nous ayant appris que des mutations siégeant dans la région précédant ZRS (appelée préZRS) étaient à l'origine de polydactylie chez le chien, cette région fut également séquencée. De même que pour ZRS, nous n'avons identifié aucune mutation dans préZRS chez les Maine Coon de la lignée canadienne. La qualité des données de séquençage étant parfaite, **nous avons donc pu conclure que les deux éléments régulateurs ZRS et préZRS n'étaient pas responsables de la polydactylie des Maine Coon de la lignée canadienne.**

Le séquençage de ZRS et de préZRS n'ayant pas mis en évidence de mutations, nous nous sommes donc intéressées aux autres gènes pouvant être à l'origine de polydactylie, en nous fondant sur les données disponibles chez l'homme et la souris. Nous avons établi une liste de gènes candidats et nous avons choisi des marqueurs microsatellites à proximité de chacun d'eux afin de tester une éventuelle ségrégation commune de la polydactylie et d'un des allèles de ces microsatellites (étude d'association). Pour des raisons de temps, nous n'avons pu tester qu'un seul locus candidat : le locus *LMBRI-SHH*. Nous avons génotypé des chats polydactyles de la lignée canadienne, ainsi que des chats polydactyles portant la mutation *Hw*, comme témoins positifs pour l'association au locus. Nous n'avons pas pu identifier d'allèle associé à la polydactylie. Ceci peut être dû à la distance trop importante

entre les marqueurs choisis et le locus *LMBR1-SHH*. En effet, lors de la sélection des marqueurs, le gène *SHH* n'était pas cartographié sur le génome du chat. Nous avons donc eu du mal à sélectionner des marqueurs proches. Les données disponibles pour le génome félin ayant été complétées, il serait nécessaire de renouveler l'expérience avec des marqueurs plus proches du locus candidat pour déterminer si la région de *SHH* est en cause dans la polydactylie des Maine Coon de la lignée canadienne.

Enfin, si aucune association n'est identifiée avec la région de *SHH*, la même stratégie pourra être employée avec les autres marqueurs sélectionnés, afin d'identifier un locus candidat pour la polydactylie des Maine Coon de la lignée canadienne.

Les radiographies des doigts de chats des différentes lignées nous ont permis de mettre en évidence la **très grande variabilité d'expression de la polydactylie chez le Maine Coon**. Les chats de la lignée canadienne présentaient souvent 6 doigts à chaque patte (16 chats sur les 31 radiographiés). Les chats de la lignée américaine 1 semblaient présenter 6 doigts aux antérieurs et aucun doigt surnuméraire aux postérieurs, mais cette observation ne reposant que sur les radiographies de deux chats, nous n'avons pas pu conclure sur la variabilité d'expression de la polydactylie dans cette lignée. Les chats radiographiés des lignées américaine 2 et allemande présentaient une grande diversité dans leur nombre de doigts alors que le nombre de chats radiographié était faible, il n'a donc pas été possible de dégager un phénotype prédominant.

L'anatomie des doigts supplémentaires dans la lignée canadienne était principalement des doigts complètement formés sur toute leur longueur, aussi bien aux antérieurs qu'aux postérieurs, tandis que dans la lignée américaine, où la polydactylie ne concernait que les antérieurs, les doigts supplémentaires commençaient de manière fusionnée au niveau du carpe et s'individualisaient vers le milieu du métacarpe.

Une anatomie particulière des postérieurs a été remarquée chez quatre chats de la lignée canadienne, homozygote au vu de leur descendance ou descendants d'homozygote. Il s'agissait d'un départ fusionné au niveau du tarse de deux doigts surnuméraires s'individualisant vers le milieu du métatarse, et ceci jamais de façon bilatérale. Nous n'avons pas pu déterminer si les descendants de ces homozygotes étaient eux-mêmes homozygotes, la mutation de la lignée canadienne n'ayant pas été identifiée et les chatons n'ayant pas encore eu de descendance.

L'anatomie des carpes et des torses semblait être affectée par la présence de la polydactylie. Les changements associés étaient principalement la disparition de l'os accessoire au niveau des carpes, l'apparition d'os carpien ou tarsien surnuméraire et des fusions entre éléments osseux. Ces modifications n'ont pas été remarquées chez la lignée américaine 1, mais ceci peut tout simplement être lié au nombre très faible de chats radiographiés dans cette lignée (n = 2).

Il est important de noter que dans l'interprétation faite des carpes et des torses, des erreurs d'appréciation peuvent exister. En effet, suivant de subtiles différences de position du chat, les images peuvent être très différentes. Ainsi, le chat non polydactyle dont les radiographies sont montrées comme exemple au début de la partie résultats, montre une grande différence entre son carpe gauche et son carpe droit. Les interlignes interarticulaires sont peu visibles sur le carpe gauche, ceci sûrement à cause d'une position soit légèrement en

flexion, soit légèrement en extension du carpe au moment de la radiographie. Ceci démontre la possibilité d'erreur lors de l'interprétation des radiographies.

Enfin, la variabilité d'expression de la polydactylie ne semblait pas être liée à la lignée d'origine des chats, et donc à la mutation causale. En effet, les lignées américaines et européennes portant toutes la mutation *Hw* se caractérisaient par des phénotypes très variés.

Les mesures de radius, réalisées de façon à répondre de façon objective à la question de l'ossature **« plus lourde » des chats polydactyles comparée à celle des chats non polydactyles**, ont permis de conclure qu'**il n'existait pas de différence** statistique pour la largeur du radius et la distance radius-ulna entre les deux groupes de chats de notre étude.

Les **données zootechniques** portant sur les paramètres de reproduction, la santé et la hauteur au garrot des chats, lorsque le nombre de chat le permettait, ont été analysées statistiquement et nous n'avons mis en évidence **aucune différence entre les chats polydactyles et les chats non polydactyles**. Ces résultats étaient robustes concernant les paramètres de reproduction, du fait d'un grand nombre de portées analysées ($n = 83$), mais peu robustes concernant la hauteur au garrot chez les mâles ($n = 3$) et les femelles ($n = 7$) du fait du faible nombre de réponses. Concernant la santé des chats, très peu de maladies ont été répertoriées chez les chats polydactyles comme les chats non polydactyles. Cette étude nécessiterait d'être complétée par le recrutement d'un grand nombre de chats, afin d'obtenir des chiffres qui soient statistiquement comparables.

CONCLUSION

Notre travail sur la polydactylie du Maine Coon avait pour but d'identifier la(les) mutation(s) génétique(s) responsables de la polydactylie chez le Maine Coon, de caractériser par radiographie le phénotype des chats polydactyles et d'analyser le lien potentiel qu'il pouvait exister entre la polydactylie et différentes caractéristiques d'élevage comme les performances de reproduction, la morphologie des chats ou la présence de certaines maladies génétiques comme la cardiomyopathie hypertrophique dont on sait qu'elle est présente dans la race.

Nous avons donc recruté une centaine de chats polydactyles et non polydactyles, provenant d'élevages volontaires pour participer à l'étude et dont les contacts nous avaient été transmis par un éleveur de Maine Coon polydactyles. Tous les élevages ayant répondu favorablement à notre sollicitation ont été inclus dans l'étude, sans discrimination.

L'étude des arbres généalogiques des chats de notre étude nous a permis de mettre en évidence le mode de transmission de la polydactylie du Maine Coon, qui est autosomique dominante à pénétrance complète.

Les analyses génétiques nous ont permis de mettre en évidence la mutation *Hw*, mutation caractéristique des chats polydactyles dits d'Hemingway (colonie de chats de « gouttière » vivant à Key West, dans la maison historique de l'écrivain, en Floride), chez tous les chats Maine Coon polydactyles de notre étude, excepté ceux de la lignée canadienne. Les recherches dans les régions ZRS et préZRS qui gouvernent l'expression du gène *Sonic hedgehog (Shh)*, dont on sait qu'il est l'un des architectes du patron du membre en développement, ont permis d'exclure la présence de mutations causales de polydactylie dans ces régions, chez ces-derniers. L'étude d'association entreprise à l'aide de marqueurs microsatellites à proximité du locus du gène *Shh*, n'a pour le moment pas été concluante. Nous ne pouvons pas conclure, à ce stade de notre étude, sur l'implication du locus *Shh* dans la polydactylie de nos Maine Coon non porteurs de la mutation *Hw*.

D'autre part, nous avons dressé la liste des gènes et locus candidats pour la polydactylie du Maine Coon non liée à *Hw* et la suite de ce travail consistera à génotyper les chats de notre cohorte pour des marqueurs bordant chaque locus, afin d'essayer d'identifier une association entre certains allèles des marqueurs et la polydactylie, afin d'identifier le locus en cause. La mutation à l'origine de la polydactylie chez les chats Maine Coon de la lignée canadienne reste donc à ce jour inconnue.

Notre étude radiographique a montré une grande variabilité d'expression (ou expressivité variable) de la polydactylie, qui non seulement induit des changements au niveau des doigts, mais exerce également un impact sur l'architecture des carpes et des tarse. Ces modifications morphologiques n'ont jamais, chez aucun des chats de notre étude, engendré de boiterie décelable à l'examen clinique ou rapportée par les propriétaires.

De plus, nous n'avons observé aucune différence, statistiquement significative, dans l'épaisseur des radius et ulna des membres des chats polydactyles et non polydactyles. En effet, les mesures effectuées au niveau du radius et de l'ensemble radius-ulna étaient

identiques chez les deux types de chats Maine Coon de notre étude. Ceci contredit la rumeur selon laquelle les os des chats polydactyles seraient plus volumineux.

Enfin, les analyses statistiques réalisées à partir des questionnaires zootechniques n'ont pas montré de différences statistiquement significatives, pour les caractéristiques d'élevages et cliniques étudiées, entre les chats non polydactyles et les chats polydactyles.

Ainsi, la polydactylie du chat Maine Coon se caractérise par des doigts surnuméraires (par définition), des modifications dans l'architecture des carpes et tarses, sans aucune autre conséquence sur la morphologie ou la santé du chat. Il s'agit donc d'un caractère purement esthétique, qui se transmet sur le mode autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable.

BIBLIOGRAPHIE

Sites internet :

<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenDevelShortFr.html>

<http://www.pawpeds.com>

<http://pixie-bob.concept-elevage.com/valium.html>

<http://www.watercoons.dk/Engelsk/eng%20Poly%20text.htm>

http://www.hemingwayhome.com/HTML/our_cats.htm

<http://www.mainecoon-france.com>

<http://www.mcpi.org>

Albrecht AN, Schwabe GC, Stricker S, Böddrich A, Wanker EE, Mundlos S. (2002) “The synpolydactyly homolog (spdh) mutation in the mouse: a defect in patterning and growth of limb cartilage elements.” *Mech Dev* **112**(1-2):53-67.

Allen BL, Tenzen T, McMahon AP. (2007) “The Hedgehog-binding proteins Gas1 and Cdo cooperate to positively regulate Shh signaling during mouse development.” *Genes Dev* **21**(10):1244-57.

Arteaga-Solis E, Gayraud B, Lee SY, Shum L, Sakai L, Ramirez F. (2001) “Regulation of limb patterning by extracellular microfibrils.” *J Cell Biol* **154**(2):275-81.

Babbs C, Furniss D, Morriss-Kay GM, Wilkie AO. (2008) “Polydactyly in the mouse mutant Doublefoot involves altered Gli3 processing and is caused by a large deletion in cis to Indian hedgehog.” *Mech Dev* **125**(5-6):517-26.

Bai CB, Auerbach W, Lee JS, Stephen D, Joyner AL. (2002) “Gli2, but not Gli1, is required for initial Shh signaling and ectopic activation of the Shh pathway.” *Development* **129**(20):4753-61.

Bai CB, Joyner AL. (2001) “Gli1 can rescue the in vivo function of Gli2.” *Development* **128**(24):5161-72.

Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, Harfe BD, Rosen V, Tabin CJ (2006) “Genetic Analysis of the Roles of BMP2, BMP4, and BMP7 in Limb Patterning and Skeletogenesis.” *PLoS Genetics* **2**(12):2116-2130.

Bastida MR, Sheth R and Ros MA. (2009) “A BMP-Shh negative-feedback loop restricts Shh expression during limb development.” *Development* **136**:3779-3789.

Baujat G, Le Merrer M. (2007) Ellis-van Creveld syndrome : www.orpha.net.

Berk M, Desai SY, Heyman HC, Colmenares C. (1997) “Mice lacking the ski proto-oncogene have defects in neurulation, craniofacial, patterning, and skeletal muscle development.” *Genes Dev* **11**(16):2029-39.

Biesecker LG. (2001) “Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome.” In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K. GeneReviews [Internet]. Seattle (USA). University of Washington, [updated 2009].

Bimonte S, De Angelis A, Quagliata L, Giusti F, Tammaro R, Dallai R, Ascenzi MG, Diez-Roux G, Franco B. (2011) "Ofd1 is required in limb bud patterning and endochondral bone development." *Dev Biol.* **349**(2):179-91.

Browning VL, Chaudhry SS, Planchart A, Dixon MJ, Schimenti JC. (2001) "Mutations of the mouse Twist and sy (fibrillin 2) genes induced by chemical mutagenesis of ES cells." *Genomics* **73**(3):291-8.

Bruneau S, Johnson KR, Yamamoto M, Kuroiwa A, Duboule D. (2001) "The mouse Hoxd13(spdh) mutation, a polyalanine expansion similar to human type II synpolydactyly (SPD), disrupts the function but not the expression of other Hoxd genes." *Dev Biol* **237**(2):345-53.

Büscher D, Bosse B, Heymer J, Rütter U. (1997) "Evidence for genetic control of Sonic hedgehog by Gli3 in mouse limb development." *Mech Dev* **62**(2):175-82.

Chapman NG. (2006) "Polydactyly in roe deer (*Capreolus capreolus*)." *J Wildl Dis* **52**:142-144.

Chapman VA, Zeiner FN. (1961) « The anatomy of polydactylism in cats with observations on genetic control » *Anat Rec.* **141**:205-17.

Chaudhry SS, Gazzard J, Baldock C, Dixon J, Rock MJ, Skinner GC, Steel KP, Kielty CM, Dixon MJ. (2001) "Mutation of the gene encoding fibrillin-2 results in syndactyly in mice." *Hum Mol Genet* **10**(8):835-43.

Chen Y, Knezevic V, Ervin V, Hutson R, Ward Y, Mackem S. (2004) "Direct interaction with Hoxd proteins reverses Gli3-repressor function to promote digit formation downstream of Shh." *Development* **131**(10):2339-47.

Ching YH, Wilson LA, Schimenti JC. (2010) "An allele separating skeletal patterning and spermatogonial renewal functions of PLZF." *BMC Dev Biol* **10**(1):33.

Cocquempot O, Brault V, Babinet C, Herault Y. (2009) "Fork stalling and template switching as a mechanism for polyalanine tract expansion affecting the DYC mutant of HOXD13, a new murine model of synpolydactyly." *Genetics* **183**(1):23-30.

Crick AP, Babbs C, Brown JM, Morriss-Kay GM. (2003) "Developmental mechanisms underlying polydactyly in the mouse mutant Doublefoot." *J Anat* **202**(1):21-6.

Curtis SL, King L. (2007) "Observations of Feline Polydactyly": http://pawpeds.com/pawacademy/general/poly/index_fr.html.

Dagoneau N, Goulet M, Geneviève D, Sznajder Y, Martinovic J, Smithson S, Huber C, Baujat G, Flori E, Tecco L, Cavalcanti D, Delezoide AL, Serre V, Le Merrer M, Munnich A, Cormier-Daire V. (2009) "DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III." *Am J Hum Genet* **84**(5):706-11.

Danforth CH (1947) (a) "Morphology of the feet in polydactyly cats" *American Journal of Anatomy* **80**:143-171.

Danforth CH (1947) (b) "Heredity of polydactyly in the cat" *Journal of Heredity* **38**:107-112.

Davy A, Aubin J, Soriano P. (2004) "Ephrin-B1 forward and reverse signaling are required during mouse development." *Genes Dev* **18**(5):572-83.

Ellwanger K, Saito H, Clément-Lacroix P, Maltry N, Niedermeyer J, Lee WK, Baron R, Rawadi G, Westphal H, Niehrs C. (2008) "Targeted disruption of the Wnt regulator Kremen induces limb defects and high bone density." *Mol Cell Biol* **28**(15):4875-82.

Fawcett D, Pasceri P, Fraser R, Colbert M, Rossant J, Giguère V. (1995) "Postaxial polydactyly in forelimbs of CRABP-II mutant mice." *Development* **121**(3):671-9.

Feng W, Huang J, Zhang J, Williams T. (2008) "Identification and analysis of a conserved Tcfap2a intronic enhancer element required for expression in facial and limb bud mesenchyme." *Mol Cell Biol* **28**(1):315-25.

Fondon J, Garner H. (2004) "Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution" *PNAS* **101** (52):18058-18063.

Galli A, Robay D, Osterwalder M, Bao X, Bénazet JD, Tariq M, Paro R, Mackem S, Zeller R. (2010) "Distinct roles of Hand2 in initiating polarity and posterior Shh expression during the onset of mouse limb bud development." *PLoS Genet* **6**(4):1-14.

Giampietro PF, Raggio CL, Reynolds CE, Shukla SK, McPherson E, Ghebranious N, Jacobsen FS, Kumar V, Faciszewski T, Pauli RM, Rasmussen K, Burmester JK, Zaleski C, Merchant S, David D, Weber JL, Glurich I, Blank RD. (2005) "An analysis of PAX1 in the development of vertebral malformations." *Clin Genet* **68**(5):448-53.

Grotewold L, Theil T, Rüther U. (1999) "Expression pattern of Dkk-1 during mouse limb development." *Mech Dev* **89**(1-2):151-3.

Gurnett CA, Alaei F, Kruse LM, Desruisseau DM, Hecht JT, Wise CA, Bowcock AM, Dobbs MB. (2008) "Asymmetric lower-limb malformations in individuals with homeobox PITX1 gene mutation." *Am J Hum Genet* **83**(5):616-22.

Harfe BD, Scherz PJ, Nissim S, Tian H, McMahon AP, Tabin CJ. (2004) "Evidence for an expansion-based temporal Shh gradient in specifying vertebrate digit identities." *Cell* **118**(4):517-28.

Heus HC, Hing A, Van Baren MJ, Joosse M, Breedveld GJ, Wang JC, Burgess A, Donnis-Keller H, Berglund C, Zguricas J & al. (1999) "A physical and transcriptional map of the preaxial polydactyly locus on chromosome 7q36" *Genomics* **57**, 342-351.

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

Hill RE. (2007) "How to make a zone of polarizing activity : Insights into limb development via the abnormality preaxial polydactyly" *Develop Growth Differ* **49**:439-448.

Hing AV, Helms C, Slaugh R, Burgess A, Wang JC, Herman T, Dowton SB and Donis-Keller H. (1995) « Linkage of preaxial polydactyly type 2 to 7q36 » *Am J Med Genet* **58**:128-135.

- Hofmann C, Luo G, Balling R, Karsenty G. (1996) "Analysis of limb patterning in BMP-7-deficient mice." *Dev Genet.* **19**(1):43-50.
- Howard PW, Howard TL, Maurer RA. (2010) "Generation of mice with a conditional allele for I₁₇₂." *Transgenic Res* **19**(1):121-6.
- Kimura S, Schaumann BA, Shiota K. (2005) "Ectopic dermal ridge configurations on the interdigital webbings of Hammertoe mutant mice (Hm): another possible role of programmed cell death in limb development." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **73**(2):92-102.
- Kimura S, Terashima T, Schaumann BA, Shimada M, Shiota K. (2000) "Pads and flexion creases on the plantar surface of hammertoe mutant mouse (Hm)." *Anat Rec* **260**(1):26-32.
- Knezevic V, De Santo R, Schughart K, Huffstadt U, Chiang C, Mahon KA, Mackem S. (1997) "Hoxd-12 differentially affects preaxial and postaxial chondrogenic branches in the limb and regulates Sonic hedgehog in a positive feedback loop." *Development* **124**(22):4523-36.
- Krebs O, Schreiner CM, Scott WJ Jr, Bell SM, Robbins DJ, Goetz JA, Alt H, Hawes N, Wolf E, Favor J. (2003) "Replicated anterior zeugopod (raz): a polydactylous mouse mutant with lowered Shh signaling in the limb bud." *Development* **130**(24):6037-47.
- Kuss P, Villavicencio-Lorini P, Witte F, Klose J, Albrecht AN, Seemann P, Hecht J, Mundlos S. (2009) "Mutant Hoxd13 induces extra digits in a mouse model of synpolydactyly directly and by decreasing retinoic acid synthesis." *J Clin Invest* **119**(1):146-56.
- King L. (2004) "So what happened to the maine coon polydactyl?" *Maine Attraction*, Issue 2-4.
- Ikegawa M, Han H, Okamoto A, Matsui R, Tanaka M, Omi N, Miyamae M, Toguchida J, Tashiro K. (2008) "Syndactyly and preaxial synpolydactyly in the single Sfrp2 deleted mutant mice." *Dev Dyn* **237**(9):2506-17.
- Johnson JL, Leipold HW, Guffy MM, Dennis SM, Schalles RR, Mueller RE. (1982) "Characterization of Bovine Polydactyly." *Bovine practice* **3**(4):7-14.
- Johnson KR, Sweet HO, Donahue LR, Ward-Bailey P, Bronson RT, Davisson MT. (1998) "A new spontaneous mouse mutation of Hoxd13 with a polyalanine expansion and phenotype similar to human synpolydactyly." *Hum Mol Genet* **7**(6):1033-8.
- Lampron C, Rochette-Egly C, Gorry P, Dollé P, Mark M, Lufkin T, LeMeur M, Chambon P. (1995) "Mice deficient in cellular retinoic acid binding protein II (CRABPII) or in both CRABPI and CRABPII are essentially normal." *Development* **121**(2):539-48.
- Lee CS, Buttitta L, Fan CM. (2001) "Evidence that the WNT-inducible growth arrest-specific gene 1 encodes an antagonist of sonic hedgehog signaling in the somite." *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(20):11347-52.
- Lee KK, Leung AK, Tang MK, Cai DQ, Schneider C, Brancolini C, Chow PH. (2001) "Functions of the growth arrest specific 1 gene in the development of the mouse embryo." *Dev Biol* **234**(1):188-203.

Lettice LA, Hill AE, Devenney PS and Hill RE (2008) "Point mutation in a distant sonic hedgehog cis-regulator generate a variable regulatory out put responsible for preaxial polydactyly" *Human Molecular Genetics* **17** (7):978-85.

Lettice LA, Heaney SJH, Purdie LA, Li L, de Beer P, Oostra BA, Goode D, Elgar G, Hill RE and de Graaff E (2003) "A long-range Shh enhancer regulates expression in the developing limb and fin and is associated with preaxial polydactyly" *Human Molecular Genetics* **12** (14):1725-35.

Lettice LA, Horikoshi T, Heaney SJ, van Baren MJ, van der Linde HC, Breedveld GJ, Joosse M, Akarsu N, Oostra BA, Endo N, Shibata M, Suzuki M, Takahashi E, Shinka T, Nakahori Y, Ayusawa D, Nakabayashi K, Scherer SW, Heutink P, Hill RE, Noji S. (2002) "Disruption of a long-range cis-acting regulator for Shh causes preaxial polydactyly." *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**(11):7548-53.

Levin SE, Dansky R, Milner S, Benatar A, Govendrageloo K, du Plessis J. (1995) "Atrioventricular septal defect and type A postaxial polydactyly without other major associated anomalies: a specific association." *Pediatr Cardiol* **16**(5):242-6.

Li Y, Zhang H, Litingtung Y, Chiang C. (2006) "Cholesterol modification restricts the spread of Shh gradient in the limb bud." *Proc Natl Acad Sci U S A*. **103**(17):6548-53.

Lockwood A, Montgomery R, McEwen V (2009) "Bilateral radial hemimelia, polydactyly and cardiomegaly in two cats" *Vet Comp Orthop Traumatol* **22**: 511–513.

Maatouk DM, Choi KS, Bouldin CM, Harfe BD. (2009) "In the limb AER Bmp2 and Bmp4 are required for dorsal–ventral patterning and interdigital cell death but not limb outgrowth." *Developmental Biology* **327**:516–523.

Malynicz GL. (1982) "Complete polydactylism in Papua New Guinea village pig, with otocephalic homozygous monsters." *Annales de Génétique et de Sélection Animale* **14**(3):415-420.

Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, Díaz-Rodríguez M, Barros-Núñez P. (2005) "Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene." *Genet Couns* **16**(4):403-6.

Mao J, McGlenn E, Huang P, Tabin CJ, McMahon AP. (2009) "Fgf-dependent Etv4/5 activity is required for posterior restriction of Sonic Hedgehog and promoting outgrowth of the vertebrate limb." *Dev Cell* **16**(4):600-6.

Marszalek JR, Ruiz-Lozano P, Roberts E, Chien KR, Goldstein LS. (1999) "Situs inversus and embryonic ciliary morphogenesis defects in mouse mutants lacking the KIF3A subunit of kinesin-II." *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(9):5043-8.

Martinelli DC, Fan CM. (2007) "Gas1 extends the range of Hedgehog action by facilitating its signaling." *Genes Dev* **21**(10):1231-43.

Mather DB. (1987) "Polydactyly in calves." *Veterinary Record* **120**(20):487.

McFadden DG, McAnally J, Richardson JA, Charité J and Olson EN. (2002) “Misexpression of dHAND induces ectopic digits in the developing limb bud in the absence of direct DNA binding.” *Development* **129**:3077-3088.

Merrill AE, Merriman B, Farrington-Rock C, Camacho N, Sebald ET, Funari VA, Schibler MJ, Firestein MH, Cohn ZA, Priore MA, Thompson AK, Rimoin DL, Nelson SF, Cohn DH, Krakow D. (2009) “Ciliary abnormalities due to defects in the retrograde transport protein DYNC2H1 in short-rib polydactyly syndrome.” *Am J Hum Genet* **84**(4):542-9.

Miller F.L., Broughton E. (1971) “Polydactyly in a barren ground caribou from northwestern Manitoba.” *J Wildl Dis* **7**:307-309.

Mukhopadhyay M, Shtrom S, Rodriguez-Esteban C, Chen L, Tsukui T, Gomer L, Dorward DW, Glinka A, Grinberg A, Huang SP, Niehrs C, Izpisua Belmonte JC, Westphal H. (2001) “Dickkopf1 is required for embryonic head induction and limb morphogenesis in the mouse.” *Dev Cell* **1**(3):423-34.

Munroe RJ, Bergstrom RA, Zheng QY, Libby B, Smith R, John SW, Schimenti KJ, Browning VL, Schimenti JC. (2000) “Mouse mutants from chemically mutagenized embryonic stem cells.” *Nat Genet* **24**(3):318-21.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. (1996) “Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13.” *Science* **272**(5261):548-51.

Nissim S, Allard P, Bandyopadhyay A, Harfe BD, Tabin CJ. (2007) “Characterization of a novel ectodermal signaling center regulating Tbx2 and Shh in the vertebrate limb.” *Dev Biol* **304**(1):9-21.

O'Rourke MP, Soo K, Behringer RR, Hui CC, Tam PP. (2002) “Twist plays an essential role in FGF and SHH signal transduction during mouse limb development.” *Dev Biol* **248**(1):143-56.

Paine-Saunders S, Viviano BL, Zupicich J, Skarnes WC, Saunders S. (2000) “glypican-3 controls cellular responses to Bmp4 in limb patterning and skeletal development.” *Dev Biol* **225**(1):179-87.

Pajni-Underwood S, Wilson CP, Elder C, Mishina Y, Lewandoski M. (2007) “BMP signals control limb bud interdigital programmed cell death by regulating FGF signaling.” *Development* **134**(12):2359-68.

Park HL, Bai C, Platt KA, Matisse MP, Beeghly A, Hui CC, Nakashima M, Joyner AL. (2000) “Mouse Gli1 mutants are viable but have defects in SHH signaling in combination with a Gli2 mutation.” *Development* **127**(8):1593-605.

Park K, Kang J, Park S, Ha J, Park C. (2004) “Linkage of the locus for canine dewclaw to chromosome 16” *Genomics* **83**(2):216-24.

Park K, Kang J, Subedi K.P, Ha JH and Park C. (2008) « Canine polydactyl mutations with heterogeneous origin in the conserved intronic sequence of Lmbr1 » *Genetics* **179**:2163-2172.

Patterson VL, Damrau C, Paudyal A, Reeve B, Grimes DT, Stewart ME, Williams DJ, Siggers P, Greenfield A, Murdoch JN. (2009) “Mouse hitchhiker mutants have spina bifida,

dorso-ventral patterning defects and polydactyly: identification of Tulp3 as a novel negative regulator of the Sonic hedgehog pathway." *Hum Mol Genet* **18**(10):1719-39.

Pflueger S. (1998) "Polydactyly and related traits" *Cat fanciers journal*, Fall 1998, 5-6.

Post LC, Margulies EH, Kuo A, Innis JW. (2000) "Severe limb defects in Hypodactyly mice result from the expression of a novel, mutant HOXA13 protein." *Dev Biol* **217**(2):290-300.

Qu S, Niswender KD, Ji Q, Van der Meer R, Keeney D, Magnuson MA and Wisdom R. (1997) "Polydactyly and ectopic ZPA formation in Alx-4 mutant mice." *Development* **124**:3999-4008.

Schebitz H, Wilkens H, Waibl H, Mayrhofer E, Matis U, Brunnberg L, Köstlin R (1989) "Atlas of radiographic anatomy of the cat." 5ème edition.

Sharpe J, Lettice L, Hecksher-Sorensen J, Fox M, Hill R, Krumlauf R. (1999) "Identification of sonic hedgehog as a candidate gene responsible for the polydactylous mouse mutant Sasquatch." *Curr Biol* **9**(2):97-100.

Sis RF & Getty R (1968) "Polydactylism in cats" *Veterinary medicine & small animal clinicians* **63**:948-951.

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

Suzuki T, Takeuchi J, Koshiba-Takeuchi K, Ogura T. (2004) "Tbx Genes Specify Posterior Digit Identity through Shh and BMP Signaling." *Dev Cell* **6**(1):43-53.

ten Berge D, Brouwer A, Korving J, Reijnen MJ, van Raaij EJ, Verbeek F, Gaffield W, Meijlink F. (2001) "Prx1 and Prx2 are upstream regulators of sonic hedgehog and control cell proliferation during mandibular arch morphogenesis." *Development* **128**(15):2929-38.

ten Berge D, Brouwer A, Korving J, Martin JF, Meijlink F. (1998 Oct) "Prx1 and Prx2 in skeletogenesis: roles in the craniofacial region, inner ear and limbs." *Development* **125**(19):3831-42.

Tian H, Jeong J, Harfe BD, Tabin CJ, McMahon AP. (2005) "Mouse *Disp1* is required in sonic hedgehog-expressing cells for paracrine activity of the cholesterol-modified ligand." *Development* **132**(1):133-42.

Tian H, Tenzen T, McMahon AP. (2004) "Dose dependency of *Disp1* and genetic interaction between *Disp1* and other hedgehog signaling components in the mouse." *Development* **131**(16):4021-33.

Toriello HV, Franco B. (2002) "Oral-Facial-Digital Syndrome Type I." In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K. GeneReviews [Internet]. Seattle (USA). University of Washington, [updated 2010].

Towle H & Breur G (2004) "Dysostoses of the canine and Feline Appendicular Skeleton" *Vet Med Today JAVMA* **225** (11):1685-1692

Winterbrotham EJ, Johnson KA, Francis DJ. (1985) "Radial agenesis in a cat" *Journal of small animal practice*, 393-398.

Wolpert L. (1999) "Biologie du développement, les grands principes" 304-307.

Yang Y, Guillot P, Boyd Y, Lyon MF, McMahon AP. (1998) "Evidence that preaxial polydactyly in the Doublefoot mutant is due to ectopic Indian Hedgehog signaling." *Development* **125**(16):3123-32.

Yada Y, Makino S, Chigusa-Ishiwa S, Shiroishi T. (2002) "The mouse polydactylous mutation, luxate (lx), causes anterior shift of the anteroposterior border in the developing hindlimb bud." *Int J Dev Biol* **46**(7):975-82.

Zákány J, Duboule D. (1996) "Synpolydactyly in mice with a targeted deficiency in the HoxD complex." *Nature* **384**(6604):69-71.

Zeller R, Lopez-Rios J, Zuniga A. (2009) « Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis" *Nature Reviews Genetics* **10**:845-856.

Zguricas J, Heus H, Morales-Peralta E, Breedveld G, Kuyt B, Mumcu EF, Bakker W, Akarsu N, Kay SP, Hovius SE & al. (1999) "Clinical and genetic studies on 12 preaxial polydactyly families and refinement of the localisation of the gene responsible to a 1.9 cM region on chromosome 7q36" *J. Med. Genet.* **36**:32-40.

Zhang Z, Verheyden JM, Hassell JA, Sun X. (2009) "FGF-regulated Etv genes are essential for repressing Shh expression in mouse limb buds." *Dev Cell* **16**(4):607-13.

ANNEXES

Nous allons présenter ici successivement les annexes suivantes :

Annexe 1 : Gènes et locus responsables de polydactylie chez la souris

Annexe 2 : Gènes et locus responsables de polydactylie chez l'homme

Annexe 3 : Liste des chats inclus dans l'étude

Annexe 4 : Chats pour lesquels des analyses génétiques ont été effectuées

Annexe 5 : Chats pour lesquels des radiographies ont été réalisées

Annexe 1 : Gènes et locus responsables de polydactylie chez la souris

Gène/locus	Nom complet du gène/locus	Phénotype	Références
<i>Alx4</i>	<i>aristaless-like homeobox 4</i>	polydactylie préaxiale des 4 membres chez les homozygotes, un doigt à trois phalanges ou une séparation "à l'intérieur du doigt", la plupart des homozygotes meurent à la naissance (saignements gastriques, et malformation des os pariétaux)	MGI + Qu <i>et al.</i> , (1997)
<i>Bmp2</i>	<i>bone morphogenetic protein 2</i>	synpolydactylie	MGI + Maatouk <i>et al.</i> , (2009) + Bandyopadhyay <i>et al.</i> , (2006)
<i>Bmp4</i>	<i>bone morphogenetic protein 5</i>	polydactylie préaxiale et postaxiale	MGI + Maatouk <i>et al.</i> , (2009) + Bandyopadhyay <i>et al.</i> , (2006) + Bastida <i>et al.</i> , (2009)
<i>Bmp7</i>	<i>bone morphogenetic protein 7</i>	rien (1) ou polydactylie uniquement aux postérieurs (2)	MGI + (1)Bandyopadhyay <i>et al.</i> , (2006) + Bastida <i>et al.</i> , (2009) + (2)Hofmann <i>et al.</i> , (1996)
<i>Crabp1</i>	<i>cellular retinoic acid binding protein 1</i>	polydactylie préaxiale et postaxiale	MGI + Lampron <i>et al.</i> , (1995)
<i>Crabp2</i>	<i>cellular retinoic acid binding protein 2</i>	polydactylie postaxiale, majoritairement au niveau des postérieurs	MGI + Lampron <i>et al.</i> , (1995) + Fawcett <i>et al.</i> , (1995)
<i>Dbf</i>	<i>doublefoot</i>	polydactylie préaxiale au niveau des 4 membres, hydrocéphalie...	MGI + Yang <i>et al.</i> , (1998) + Crick <i>et al.</i> , (2003) + Babbs <i>et al.</i> , (2008)
<i>Disp1</i>	<i>dispatched 1</i>	polydactylie préaxiale au niveau des 4 membres	MGI + Tian <i>et al.</i> , (2004) + Tian <i>et al.</i> , (2005) + Li <i>et al.</i> , (2006)
<i>Dkk1</i>	<i>dickkopf homolog 1</i>	poly(+/-syn)dactylie, défaut au niveau de certaines structures du crâne	MGI + Mukhopadhyay <i>et al.</i> , (2001) + Grotewold <i>et al.</i> , (1999)
<i>Efnb1</i>	<i>ephrin B1</i>	polydactylie chez les femelles uniquement	MGI + Davy <i>et al.</i> , (2004)
<i>Etv4</i>	<i>ets variant 4</i>	polydactylie préaxiale, souvent un pouce à trois phalanges	MGI + Mao <i>et al.</i> , (2004) + Zhang <i>et al.</i> , (2009)
<i>Etv5</i>	<i>ets variant 5</i>	polydactylie préaxiale, souvent un pouce à trois phalanges	MGI + Mao <i>et al.</i> , (2004) + Zhang <i>et al.</i> , (2009)
<i>Gli3</i>	<i>glioma-associated oncogene homolog 3</i>	polydactylie préaxiale, chez les homozygotes : létalité autour de la naissance, anomalies craniofaciales, souvent exencéphalie	MGI + Bai <i>et al.</i> , (2001) + Park <i>et al.</i> , (2000) + Büscher <i>et al.</i> , (1997) + Galli <i>et al.</i> , (2010)
<i>Gpc3</i>	<i>glypican 3</i>	polydactylie postaxiale incluse dans une maladie syndromique (malformations rénales)	MGI + Paine-Saunders <i>et al.</i> , (2000)
<i>Hand2</i>	<i>heart and neural crest derivatives expressed transcript 2</i>	polydactylie préaxiale au niveau des antérieurs ou hypodactylie suivant les mutations	MGI + McFadden <i>et al.</i> , (2002) + Galli <i>et al.</i> , (2010)
<i>Hm</i>	<i>hammertoe</i>	syndactylie, polydactylie postaxiale	MGI + Heus <i>et al.</i> , (2001) + Kimura <i>et al.</i> , (2000) + Kimura <i>et al.</i> , (2005)
<i>Hoxd12</i>	<i>homeobox D12</i>	polydactylie préaxiale avec conservation de l'identité antéropostérieure des doigts, au niveau des quatre membres	MGI + Chen <i>et al.</i> , (2004) + Knezevic <i>et al.</i> , (1997)
<i>Hoxd13</i>	<i>Homeobox D13</i>	synpolydactylie	MGI + Johnson <i>et al.</i> , (1998) + Bruneau <i>et al.</i> , (2001) + Albrecht <i>et al.</i> , (2002) + Cocquemont <i>et al.</i> , (2009) + Kuss <i>et al.</i> , (2009)
<i>Hx</i>	<i>hemimelic extra toes</i>	polydactylie préaxiale non syndromique, homologue de <i>Lmbr1</i>	MGI + Heus <i>et al.</i> , (2001) + Lettice <i>et al.</i> , (2002) + Lettice <i>et al.</i> , (2003) + Lettice <i>et al.</i> , (2008)

Gène/locus	Nom complet du gène/locus	Phénotype	Références
<i>Hxl</i>	<i>hemimelic extra toes like</i>	polydactylie préaxiale parfois associé à d'autres anomalies en dehors du membre, homologue de <i>Lmbr1</i>	MGI + Sharpe <i>et al.</i> , (1999)
<i>Hxl2</i>	<i>hemimelic extra toes like 2</i>	polydactylie préaxiale non syndromique, homologue de <i>Lmbr1</i>	MGI + Howard <i>et al.</i> , (2010)
<i>Ift172</i>	<i>intraflagellar transport 172 homolog</i>	polydactylie au niveau des 4 membres, membres plus courts qu'à la normale, létalité aux alentours du 11ème jours (sauf si mutation conditionnelle)	MGI + Marszalek <i>et al.</i> , (1999)
<i>Kremen1</i>	<i>kringle containing transmembrane protein 1</i>	polydactylie postaxiale au niveau des antérieurs	MGI + Ellwanger <i>et al.</i> , (2008)
<i>Kremen2</i>	<i>kringle containing transmembrane protein 2</i>	polydactylie postaxiale au niveau des antérieurs	MGI
<i>Lx</i>	<i>luxate</i>	les homozygotes présentent une polydactylie préaxiale au niveau des postérieurs	MGI + Yada <i>et al.</i> , (2002)
<i>Lxl1</i>	<i>luxate like 1</i>	polydactylie préaxiale	MGI + Harris et Ward-Bailey (2001)
<i>Lxl2</i>	<i>luxate like 2</i>	polydactylie au niveau des 4 membres, angle anormal entre les membres et les corps, les homozygotes meurent probablement in utero	MGI + Ward-Bailey <i>et al.</i> , (2009)
<i>Pax1</i>	<i>paired box 1</i>	polydactylie et malformations vertébrales	MGI + Giampietro <i>et al.</i> , (2005)
<i>Prrx1</i>	<i>paired related homeobox 1</i>	oligosyndactylie	MGI + ten Berge <i>et al.</i> , (2001) + ten Berge <i>et al.</i> , (1998)
<i>Prrx2</i>	<i>paired related homeobox 2</i>	pas de polydactylie sauf chez les doubles mutants <i>Prrx1/Prrx2</i> qui présentent une polydactylie postaxiale	MGI + ten Berge <i>et al.</i> , (2001) + ten Berge <i>et al.</i> , (1998)
<i>Raz</i>	<i>razorback</i>	polydactylie centrale symétrique	MGI + Krebs <i>et al.</i> , (2003)
<i>Sfrp2</i>	<i>secreted frizzled-related protein 2</i>	syndactylie et synpolydactylie préaxiale, majoritairement au niveau des postérieurs	MGI + Ikegawa <i>et al.</i> , (2008)
<i>Shh</i>	<i>sonic hedgehog</i>	polydactylie préaxiale au niveau des 4 membres	MGI + Harfe <i>et al.</i> , (2004) + Lettice <i>et al.</i> , (2002)+ Lettice <i>et al.</i> , (2003) + Lettice <i>et al.</i> , (2008)
<i>Ssq</i>	<i>sasquatch</i>	polydactylie préaxiale au niveau des postérieurs, et chez les homozygotes : aussi au niveau des antérieurs	MGI + Sharpe <i>et al.</i> , (1999) + Lettice <i>et al.</i> , (2002)
<i>Tcfap2a</i>	<i>transcription factor AP-2, alpha</i>	polydactylie postaxiale	MGI + Feng <i>et al.</i> , (2008)
<i>Tulp3</i>	<i>tubby-like protein 3</i>	polydactylie préaxiale au niveau des 4 membres	MGI + Patterson <i>et al.</i> , (2009)
<i>Twist1</i>	<i>twist homolog 1</i>	polydactylie préaxiale au niveau des postérieurs	MGI + Munroe <i>et al.</i> , (2000) + Browning <i>et al.</i> , (2001)+ O'Rourke <i>et al.</i> , (2002)
<i>Xpl</i>	<i>X-linked polydactyly</i>	polydactylie chez les femelles uniquement	MGI
<i>Zbtb16</i>	<i>zinc finger and BTB domain containing 16</i>	polydactylie préaxiale, majoritairement au niveau des postérieurs (95% vs 5%) parfois des doigts palmés (30-60%)	MGI + Ching <i>et al.</i> , (2010)

Annexe 2 : Gènes et locus responsables de polydactylie chez l'homme

Gène/locus	Nom complet du gène/locus	Phénotype	Référence
BMP4	<i>bone morphogenetic protein 4</i>	polysyndactylie au niveau des postérieurs, retard psychomoteur, opacité cornéenne congénitale	OMIM + Hayashi <i>et al.</i> , (2008)
GLI2	<i>glioma-associated oncogene homolog 2</i>	polydactylie postaxiale associée à des malformations cérébrales importantes	OMIM + Bertolacini <i>et al.</i> , (2010)
GLI3	<i>glioma-associated oncogene homolog 3</i>	polydactylie souvent associée à une maladie syndromique	OMIM + Johnston <i>et al.</i> , (2010)
HOXD13	<i>homeobox D13</i>	synpolydactylie	OMIM
LMBR1	<i>limb region 1</i>	polydactylie préaxiale non syndromique	OMIM + Lettice <i>et al.</i> , (2003) + Lettice <i>et al.</i> , (2008)
TWIST1	<i>twist homolog 1</i>	polydactylie préaxiale associée au syndrome de Saethre-Chotzen	OMIM + Firulliet <i>et al.</i> , (2007)
AVSD	<i>atrioventricular septal defect</i>	polydactylie postaxiale associée à un défaut du septum atrio-ventriculaire	OMIM + Levin <i>et al.</i> , (1995)
BBS1	<i>bardet-biedl syndrome 1</i>	polydactylie associée à une dystrophie des bâtonnets et cônes (rétine), de l'obésité, des anomalies rénales, des difficultés d'apprentissage, un hypogonadisme	OMIM + Oeffneret <i>et al.</i> , (2008)
BBS2	<i>bardet-biedl syndrome 2</i>	polydactylie associée à une dystrophie des bâtonnets et cônes (rétine), de l'obésité, des anomalies rénales, des difficultés d'apprentissage, un hypogonadisme	OMIM + Oeffneret <i>et al.</i> , (2008)
BBS14	<i>bardet-biedl syndrome 14</i>	polydactylie associée à une dystrophie des bâtonnets et cônes (rétine), de l'obésité, des anomalies rénales, des difficultés d'apprentissage, un hypogonadisme	OMIM
CILD1	<i>ciliary dyskinesia primary 1</i>	pigmentations rétiniennes, infections respiratoires, dans 50% : Syndrome de Kartagener	OMIM
COL2A1	<i>collagen type II alpha 1</i>	dysplasie congénitale spondyloépiphysaire, dégénérescence du vitré, surdité	OMIM
DHCR7	<i>7-dehydrocholesterol reductase</i>	polysyndactylie postaxiale associée à de multiples malformations, retard mental, retard de croissance	OMIM + Lincket <i>et al.</i> , (2000)
DYNC2H1	<i>dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1</i>	appartient aux syndromes "côtes courtes et polydactylie", cause la dystrophie thoracique asphyxiante, désordres squelettiques létaux en période péri-natale, anomalies mutiorganiques	OMIM + Merrill <i>et al.</i> , (2009) + Dagonneau <i>et al.</i> , (2009)
EVC2	<i>ellis van creveld syndrome 2</i>	polydactylie associée à des côtes courtes, un retard de croissance, des défauts cardiaques et ectodermiques	OMIM + Baujat et Le Merrer (2007)
FGFR2	<i>fibroblast growth factor receptor 2</i>	polydactylie préaxiale et le syndrome d'Apert : synostoses crâniennes et syndactylie	OMIM + Mantilla-Capacho <i>et al.</i> , (2005)

Gène	Nom complet du gène	Phénotype	Référence
GCPS	<i>greig cephalopolysyndactyly syndrome</i>	polydactylie préaxiale et postaxiale associée, syndactylie, macrocéphalie, problèmes oculaires	OMIM + Pagon <i>et al.</i> , (2001)
MKS1	<i>meckel syndrome 1</i>	malformations cérébrales, hépatiques, rénales, des doigts et des membres antérieurs	OMIM
OFD1	<i>oral facial digital syndrome type 1</i>	polysyndactylie préaxiale ou postaxiale au niveau des antérieurs associée à des malformations buccales, faciales, du cerveau, et du rein, uniquement chez les mâles	OMIM + Pagon <i>et al.</i> , (2002) + Bimonte <i>et al.</i> , (2011)
PAX2	<i>paired box 2</i>	intervient dans le syndrome de Bardet-Biedl	OMIM
PITX1	<i>paired-like homeodomain 1</i>	polydactylie préaxiale associée à pied-bot, hypoplasie patellaire, talus oblique, hemimélie tibiale, dysplasie des hanches	OMIM + Gurnett <i>et al.</i> , (2008)
SPD1	<i>synpolydactyly 1</i>	synpolydactylie au niveau des 4 membres	OMIM
TMEM67	<i>transmembrane protein 67</i>	polydactylie associée à une dysplasie rénale kystique bilatérale, des défauts de développement du système nerveux, une dysplasie des conduits hépatiques et des kystes hépatiques	OMIM

OMIM : www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Légende pour les annexes 1 et 2 :



Forte compatibilité avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale sans autre anomalie associée



Compatibilité assez forte avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale avec autre anomalie uniquement chez les homozygotes...



Compatibilité intermédiaire avec le phénotype félin étudié : polydactylie préaxiale et postaxiale, polydactylie postaxiale...



Faible compatibilité avec le phénotype félin étudié : syndactylie ou maladie syndromique ou transmission liée au sexe

MGI : www.informatics.jax.org

Annexe 3 : Liste des chats inclus dans l'étude

N° élevage	N° chat	Sexe	Année de naissance	Poly ou non	Remarques	Races/ Lignées	
	1	F	1999	non poly		Maine Coon	
	2	M	2007	non poly		Maine Coon	
	3	M	2000	poly		"Gouttière"	
I	4	M	2005	non poly		Maine Coon	
	5	F	2007	non poly		Maine Coon	
	6	F	2005	non poly		Maine Coon	
	7	F	2006	poly	mère = 14	Canadienne	
	8	M	2006	poly	mère = 14	Canadienne	
	9	M	2008	non poly	père = 8	Canadienne	
	10	F	2009	poly	père = 8	Canadienne	
	11	F	2005	non poly		Maine Coon	
	12	F	2009	non poly	père = 8, mère = 11	Canadienne	
	13	M	2009	non poly	père = 8, mère = 11	Canadienne	
	14	F	2005	poly		Canadienne	
	15	F	2007	poly	mère = 14	Canadienne	
	16	F	2009	poly	mère = 14	Canadienne	
	17	F	2009	poly	mère = 14	Canadienne	
	18	F	2009	poly	mère = 14	Canadienne	
	19	F	2009	non poly	mère = 14	Canadienne	
	20	M	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
	21	M	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
	22	M	2009	non poly	père = 77	Américaine 1	
	23	M	2009	poly	père = 77	Américaine 1	
	24	M	2009	non poly	père = 77	Américaine 1	
	25	M	2009	non poly	père = 77	Américaine 1	
	II	26	F	2007	poly		Canadienne
		27	F	2009	poly	mère = 26	Canadienne
		28	M	2009	poly	mère = 26	Canadienne
29		M	2010	poly	père = 8, mère = 26	Canadienne	
30		M	2010	poly	père = 8, mère = 26	Canadienne	
31		F	2010	poly	père = 8, mère = 26	Canadienne	
32		F	2010	poly	père = 8, mère = 26	Canadienne	
33		F	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
34		M	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
35		M	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
36		F	2009	non poly	mariage np x np, même père*	Maine Coon	
III	37	M	2007	poly	frère de 26	Canadienne	
	38	F	2007	non poly	mère de tous les suivants	Maine Coon	
	39	F	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	40	M	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	41	M	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	42	M	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	43	M	2009	non poly	père non poly	Maine Coon	
	44	F	2006	non poly	mère de tous les suivants	Maine Coon	
	45	M	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	46	M	2009	poly	père = 37	Canadienne	
	47	F	2009	poly	père = 37	Canadienne	

Annexe 3 (suite) : Liste des chats inclus dans l'étude

III	48	F	2009	non poly	père non poly	Maine Coon
	49	F	2008	non poly	mère de tous les suivants	Maine Coon
	50	F	2009	poly	père = 37	Canadienne
	51	F	2008	non poly	mère de tous les suivants	Maine Coon
	52	F	2009	poly	père = 37	Canadienne
	53	F	2009	non poly	père = 37	Canadienne
	54	M	2009	poly	père = 37	Canadienne
	55	M	2009	poly	père = 37	Canadienne
	56	M	2009	poly	père = 37	Canadienne
	57	M	2009	poly	père = 37	Canadienne
IV	58	M	2009	poly	père = 37	Canadienne
	59	F	2006	poly	mère = 68	Canadienne
V	60	F	2008	non poly	mère = 59	Canadienne
	61	F	2006	poly	mère = 68	Canadienne
	62	M	2008	poly	mère = 62	Canadienne
VI	63	M	2008	poly	mère = 62	Canadienne
	64	F	2008	poly		Danoise 1
VII	65	F	2009	poly		Allemande
	66	M	2009	poly		Allemande
VIII	67	M	2000	poly		Danoise 2
IX	68	F	2004	poly	demi-sœur de 26 et 37	Canadienne
	69	M	2004	poly		Américaine 1
	70	F	2006	poly		Américaine 1
	71	M	2006	poly		Américaine 1
	72	F	2007	poly		Pixie Bob
	73	F	2004	poly		Pixie Bob
	74	M	2005	poly		Pixie Bob
	75	F	2007	poly		Pixie Bob
X	76	F	2004	poly		Pixie Bob
	77	M	2006	poly	père = 69	Américaine 1
	78	M	2010	non poly	père = 77	Américaine 1
	79	F	2010	poly	père = 77	Américaine 1
	80	M	2010	poly	père = 77	Américaine 1
	81	M	2010	poly	père = 77	Américaine 1
	82	F	2010	poly	père = 77	Américaine 1
XI	83	M	2010	non poly	père = 77	Américaine 1
	84	F	2007	poly	mère de tous les suivants	Américaine 2
	85	M	2008	poly	mère = 84	Américaine 2
	86	F	2009	poly	mère = 84	Américaine 2
	87	M	2010	poly	mère = 84	Américaine 2
	88	F	2010	poly	mère = 84	Américaine 2
	89	M	2010	poly	mère = 84	Américaine 2
XII	90	M	2010	poly	mère = 84	Américaine 2
	91	M	2010	poly	mère = 84	Américaine 2
	92	F	2008	poly	mère = 84	Américaine 2

Poly : polydactyle. F : femelle. M : mâle.

Les chats pour lesquels une lignée est indiquée (canadienne, américaine, danoise ou allemande) sont tous des Maine Coon.

Annexe 4 : Chats pour lesquels des analyses génétiques ont été effectuées

N° élevage	N° chat	Sexe	Année de naissance	Poly ou non	Remarques
	1	F	1999	non poly	
	2	M	2007	non poly	
	3	M	2000	poly	
I	4	M	2005	non poly	
	5	F	2007	non poly	
	6	F	2005	non poly	
	7	F	2006	poly	mère = 14
	8	M	2006	poly	mère = 14
	11	F	2005	non poly	
	14	F	2005	poly	
	15	F	2007	poly	mère = 14
	16	F	2009	poly	mère = 14
	22	M	2009	non poly	père = 77
	23	M	2009	poly	père = 77
	24	M	2009	non poly	père = 77
II	26	F	2007	poly	
	27	F	2009	poly	mère = 26
	28	M	2009	poly	mère = 26
III	37	M	2007	poly	frère de 26
	38	F	2007	non poly	mère de tous les suivants
	39	F	2009	poly	père = 37
	40	M	2009	poly	père = 37
	41	M	2009	poly	père = 37
	42	M	2009	poly	père = 37
	43	M	2009	non poly	père non poly
	44	F	2006	non poly	mère de tous les suivants
	45	M	2009	poly	père = 37
	46	M	2009	poly	père = 37
	47	F	2009	poly	père = 37
	49	F	2008	non poly	mère de tous les suivants (jusqu'à 58)
	50	F	2009	poly	père = 37
	52	F	2009	poly	père = 37
	53	F	2009	non poly	père = 37
	54	M	2009	poly	père = 37
	55	M	2009	poly	père = 37
	56	M	2009	poly	père = 37
57	M	2009	poly	père = 37	
58	M	2009	poly	père = 37	
IV	59	F	2006	poly	mère = 68
	60	F	2008	non poly	mère = 59
V	61	F	2006	poly	mère = 68
	62	M	2008	poly	mère = 62
	63	M	2008	poly	mère = 62
VI	64	F	2008	poly	
VII	65	F	2009	poly	
	66	M	2009	poly	
VIII	67	M	2000	poly	

Annexe 4 (suite) : Chats pour lesquels des analyses génétiques ont été effectuées

IX	68	F	2004	poly	demi-sœur de 26 et 37
	69	M	2004	poly	
	70	F	2006	poly	
	71	M	2006	poly	
	72	F	2007	poly	Pixie Bob
	73	F	2004	poly	Pixie Bob
	74	M	2005	poly	Pixie Bob
	75	F	2007	poly	Pixie Bob
	76	F	2004	poly	Pixie Bob
X	77	M	2006	poly	père = 69
XI	84	F	2007	poly	mère de tous les suivants
	85	M	2008	poly	mère = 84
	86	F	2009	poly	mère = 84

Poly : polydactyle. F : femelle. M : mâle.

Annexe 5 : Chats pour lesquels des radiographies ont été réalisées

N° élevage	N° chat	Sexe	Année de naissance	Poly ou non	Remarques	Radios par ENV	Radios par véto
I	7	F	2006	poly	mère = 14	Alfort	
	8	M	2006	poly	mère = 14	Alfort	
	9	M	2008	non poly	père = 8	Alfort	
	10	F	2009	poly	père = 8	Alfort	
	12	F	2009	non poly	père = 8, mère = 11	Alfort	
	13	M	2009	non poly	père = 8, mère = 11	Alfort	
	14	F	2005	poly		Alfort	
	16	F	2009	poly	mère = 14	Alfort	
	17	F	2009	poly	mère = 14	Alfort	
	18	F	2009	poly	mère = 14	Alfort	
	19	F	2009	non poly	mère = 14	Alfort	
	20	M	2009	non poly	mariage np x np	Alfort	
	21	M	2009	non poly	mariage np x np	Alfort	
	22	M	2009	non poly	père = 77	Alfort	
	23	M	2009	poly	père = 77	Alfort	
24	M	2009	non poly	père = 77	Alfort		
25	M	2009	non poly	père = 77	Alfort		
II	26	F	2007	poly		Alfort	
	27	F	2009	poly	mère = 26	Alfort	
	28	M	2009	poly	mère = 26	Alfort	
	29	M	2010	poly	père = 8, mère = 26	Nantes	
	30	M	2010	poly	père = 8, mère = 26	Nantes	
	31	F	2010	poly	père = 8, mère = 26	Nantes	
	32	F	2010	poly	père = 8, mère = 26	Nantes	
	33	F	2009	non poly	mariage np x np		oui
	34	M	2009	non poly	mariage np x np		oui
	35	M	2009	non poly	mariage np x np		oui
36	F	2009	non poly	mariage np x np		oui	
III	37	M	2007	poly	frère de 26	Toulouse	
	38	F	2007	non poly	mère de tous les suivants	Toulouse	
	39	F	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	40	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	41	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	42	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	43	M	2009	non poly	père non poly	Toulouse	
	44	F	2006	non poly	mère de tous les suivants	Toulouse	
	45	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	46	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	47	F	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	48	F	2009	non poly	père non poly	Toulouse	
	49	F	2008	non poly	mère de tous les suivants	Toulouse	
	50	F	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	51	F	2008	non poly	mère de tous les suivants	Toulouse	
	52	F	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	53	F	2009	non poly	père = 37	Toulouse	
54	M	2009	poly	père = 37	Toulouse		
55	M	2009	poly	père = 37	Toulouse		
56	M	2009	poly	père = 37	Toulouse		

Annexe 5 (suite) : Chats pour lesquels des radiographies ont été réalisées

III	57	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
	58	M	2009	poly	père = 37	Toulouse	
IV	59	F	2006	poly	mère = 68	Alfort	
	60	F	2008	non poly	mère = 59	Alfort	
VII	65	F	2009	poly			oui
	66	M	2009	poly			oui
X	77	M	2006	poly	père de tous les suivants	Alfort	
	78	M	2010	non poly	père = 77		oui
	79	F	2010	poly	père = 77		oui
	80	M	2010	poly	père = 77		oui
	81	M	2010	poly	père = 77		oui
	82	F	2010	poly	père = 77		oui
	83	M	2010	non poly	père = 77		oui
XI	84	F	2007	poly	mère de tous les suivants	Alfort	
	85	M	2008	poly	mère = 84	Alfort	
	86	F	2009	poly	mère = 84	Alfort	
	87	M	2010	poly	mère = 84	Alfort	
	88	F	2010	poly	mère = 84	Alfort	
	89	M	2010	poly	mère = 84	Alfort	
	90	M	2010	poly	mère = 84	Alfort	
	91	M	2010	poly	mère = 84	Alfort	
XII	92	F	2008	poly	mère = 84		oui

LA POLYDACTYLIE DU MAINE COON

HAMELIN Alexia

Résumé

La polydactylie a été décrite dans de nombreuses espèces de vertébrés dont le chat domestique. Chez le chat Maine Coon, il s'agit d'un caractère fréquent dans certaines lignées. A l'aide d'une cohorte de Maine Coon polydactyles et non polydactyles, issus de différentes lignées, nous avons, dans un premier temps, tenté d'identifier la(les) mutation(s) responsables de la polydactylie dans cette race. Dans un second temps, nous avons caractérisé, par radiographie, le phénotype des chats polydactyles, puis nous avons analysé différentes caractéristiques zootechniques. Nous avons mis en évidence la présence de la mutation *Hw*, caractéristique des chats d'Hemingway, chez tous les Maine Coon polydactyles de notre étude, excepté ceux provenant d'une lignée canadienne. De plus, nous avons exclu la présence d'une mutation dans les séquences ZRS et préZRS (séquences de régulation de la zone d'activité polarisante du membre en développement) chez ces chats. L'étude radiographique a montré une grande variabilité d'expression de la polydactylie, qui induit des changements au niveau des doigts, mais modifie également l'architecture des carpes et tarse. Enfin, aucun lien entre la polydactylie et les caractéristiques d'élevage étudiées n'a été mis en évidence.

Mots clés : GENETIQUE, CARACTERE HEREDITAIRE, MEMBRE, DOIGT, RADIOGRAPHIE, POLYDACTYLIE, CHAT, MAINE COON

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. Abitbol M.

Assesseur : Pr. Begon D.

Adresse de l'auteur :

Mlle Alexia Hamelin

31 rue du Sergent Bauchat

75012 Paris

POLYDACTYLY IN THE MAINE COON BREED

SURNAME : HAMELIN

Given name : Alexia

Summary

Polydactyly has been described in numerous species of vertebrates, among which is the domestic cat. It is a common characteristic for the Maine Coon breed especially in some breeding-lines. With a cohort of polydactyl and non polydactyl Maine Coon cats from different breeding-lines, we firstly tried to identify the mutation(s) responsible for polydactyly in this breed. Then we characterized by radiography the phenotype of polydactyl cats and analysed different zootechnical characteristics. We assessed the presence of the *Hw* mutation - which characterizes Hemingway cats - in all polydactyl Maine Coon cats in our study, except in the ones coming from a Canadian line. Moreover, we excluded the presence of a mutation in the ZRS and pre-ZRS elements (zone of polarizing activity regulating sequences) in these cats. The radiographic study showed a great variability in the expression of polydactyly, which induces variations in the finger number but also modifies the structure of carpus and tarsus. Finally, the study revealed no evidence of a link between polydactyly and some zootechnical characteristics.

Keywords : GENETIC, HEREDITARY CHARACTER, LIMB, DIGIT, RADIOGRAPHY, POLYDACTYLY, FELINE BREED, CARNIVOROUS, CAT, MAINE COON

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. Abitbol M.

Assessor : Pr. Begon D.

Author's address:

Miss Alexia Hamelin

31 rue du Sergent Bauchat

75012 Paris