



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2025 - Thèse n° 111

# **LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHIEN : PRESENCE DES MUTATIONS DC1 ET DC2 EN FRANCE**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 31 octobre 2025  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAVILLE Jeanne



## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2025 - Thèse n° 111

# **LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHIEN : PRESENCE DES MUTATIONS DC1 ET DC2 EN FRANCE**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 31 octobre 2025  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAVILLE Jeanne



## Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26/09/2025)

| NOM                 | Prénom        | STATUT                            |
|---------------------|---------------|-----------------------------------|
| ABITBOL             | Marie         | Professeur                        |
| ALVES-DE-OLIVEIRA   | Laurent       | Maître de conférences             |
| ARCANGIOLI          | Marie-Anne    | Professeur                        |
| AYRAL               | Florence      | Maître de conférences             |
| BECKER              | Claire        | Professeur                        |
| BELLUCO             | Sara          | Maître de conférences             |
| BENAMOU-SMITH       | Agnès         | Maître de conférences             |
| BENOIT              | Etienne       | Professeur                        |
| BERNY               | Philippe      | Professeur                        |
| BLONDEL             | Margaux       | Maître de conférences             |
| BONNET-GARIN        | Jeanne-Marie  | Professeur                        |
| BOURGOIN            | Gilles        | Maître de conférences             |
| BRUTO               | Maxime        | Maître de conférences             |
| BRUYERE             | Pierre        | Professeur                        |
| BUFF                | Samuel        | Professeur                        |
| BURONFOSSE          | Thierry       | Professeur                        |
| CACHON              | Thibaut       | Maître de conférences             |
| CADORÉ              | Jean-Luc      | Professeur                        |
| CALLAIT-CARDINAL    | Marie-Pierre  | Professeur                        |
| CHABANNE            | Luc           | Professeur                        |
| CHALVET-MONFRAY     | Karine        | Professeur                        |
| CHAMEL              | Gabriel       | Maître de conférences             |
| CHANOIT             | Guillaume     | Professeur                        |
| CHARONDIERE         | Arnaud        | Ingénieur Recherche Titulaire     |
| CHETOT              | Thomas        | Maître de conférences             |
| DE BOYER DES ROCHES | Alice         | Maître de conférences             |
| DELIGNETTE-MULLER   | Marie-Laure   | Professeur                        |
| DJELOUADJI          | Zorée         | Professeur                        |
| ESCRIOU             | Catherine     | Maître de conférences             |
| FRIKHA              | Mohamed-Ridha | Maître de conférences             |
| GALIA               | Wessam        | Maître de conférences             |
| GANGL               | Monika        | Ingénieur de Recherche Titulaire  |
| GILLET              | Benoît        | Maître de conférences             |
| GILOT-FROMONT       | Emmanuelle    | Professeur                        |
| GONTHIER            | Alain         | Maître de conférences             |
| GREZEL              | Delphine      | Maître de conférences             |
| HUGONNARD           | Marine        | Maître de conférences             |
| JOSSON-SCHRAMME     | Anne          | Chargé d'enseignement contractuel |
| JUNOT               | Stéphane      | Professeur                        |
| KHOSH NEVIS         | Mehrdad       | Docteur                           |
| KIM                 | Mark          | Docteur                           |
| KODJO               | Angeli        | Professeur                        |
| KRAFFT              | Emilie        | Maître de conférences             |
| LAABERKI            | Maria-Halima  | Professeur                        |
| LAMBERT             | Véronique     | Maître de conférences             |
| LE GRAND            | Dominique     | Professeur                        |
| LEBLOND             | Agnès         | Professeur                        |
| LEDOUX              | Dorothée      | Maître de conférences             |
| LEFEBVRE            | Sébastien     | Maître de conférences             |
| LEFRANC-POHL        | Anne-Cécile   | Maître de conférences             |
| LEGROS              | Vincent       | Maître de conférences             |
| LEPAGE              | Olivier       | Professeur                        |
| LOUZIER             | Vanessa       | Professeur                        |
| LURIER              | Thibaut       | Maître de conférences             |
| MAGNIN              | Mathieu       | Maître de conférences             |
| MARCHAL             | Thierry       | Professeur                        |
| MICHAUX             | Audrey        | Maître de conférences             |
| MOSCA               | Marion        | Maître de conférences             |
| MOUNIER             | Luc           | Professeur                        |
| NECTOUX             | Alexandra     | Ingénieur de recherche titulaire  |
| PEROZ               | Carole        | Maître de conférences             |
| PIN                 | Didier        | Professeur                        |
| PONCE               | Frédérique    | Professeur                        |
| PORPHYRE            | Thibaut       | Professeur                        |
| PORSMOQUER          | Charles       | Maître de conférences             |
| PORTIER             | Karine        | Professeur                        |
| POUZOT-NEVORET      | Céline        | Maître de conférences             |
| PROUILLAC           | Caroline      | Professeur                        |

|                  |          |                                   |
|------------------|----------|-----------------------------------|
| RACHED           | Antoine  | Maître de conférences             |
| RAMERY           | Eve      | Ingénieur de Recherche Titulaire  |
| REMY             | Denise   | Professeur                        |
| RENE MARTELLET   | Magalie  | Maître de conférences             |
| ROGER            | Thierry  | Professeur                        |
| ROSSET           | Emilie   | Ingénieur de Recherche            |
| SAWAYA           | Serge    | Maître de conférences             |
| SCHRAMME         | Michael  | Professeur                        |
| SEGARD-WEISSE    | Emilie   | Ingénieur de Recherche Titulaire  |
| SERGENTET        | Delphine | Professeur                        |
| STORCK           | Fanny    | Professeur                        |
| THOMAS-CANCIAN   | Aurélie  | Ingénieur de recherche            |
| TORTEREAU        | Antonin  | Maître de conférences             |
| VICTONI          | Tatiana  | Maître de conférences             |
| VIDAL            | Samuel   | Ingénieur de Recherche            |
| VIGUIER          | Eric     | Professeur                        |
| VIRIEUX-WATRELOT | Dorothee | Chargé d'enseignement contractuel |
| ZENNER           | Lionel   | Professeur                        |

## **REMERCIEMENTS AU JURY**

**Au Professeur Karine CHALVET-MONFRAY  
De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,**

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, et pour votre aide précieuse dans l'étude statistique de mes données

Mes hommages respectueux.

**Au Professeur Marie ABITBOL  
De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,**

Pour avoir accepté de me confier ce travail et suivi de près sa réalisation

Je vous exprime toute ma gratitude pour m'avoir encadrée, conseillée et pour vos relectures attentives.

**Au Docteur Benoit GILLET  
De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,**

Pour vos relectures avisées et pour avoir accepté de prendre part au jury de ce travail de thèse

Mes remerciements les plus sincères.



# TABLE DES MATIERES

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des annexes .....                                                                                  | 9         |
| Liste des figures.....                                                                                   | 11        |
| Liste des tableaux.....                                                                                  | 13        |
| Liste des abréviations .....                                                                             | 15        |
| Introduction.....                                                                                        | 17        |
| <b>PARTIE I : Étude bibliographique .....</b>                                                            | <b>19</b> |
| I.1 Développement embryonnaire du membre .....                                                           | 21        |
| I.1.1 Généralités .....                                                                                  | 22        |
| I.1.2 Embryologie descriptive .....                                                                      | 22        |
| I.1.3 Contrôle du développement embryonnaire .....                                                       | 25        |
| I.1.3.1 Différenciation selon l'axe proximo-distal.....                                                  | 25        |
| I.1.3.1.1 Zone de progression .....                                                                      | 25        |
| I.1.3.1.2 Détermination précoce.....                                                                     | 26        |
| I.1.3.1.3 Modèle des deux signaux .....                                                                  | 26        |
| I.1.3.1.4 Modèle du front de différenciation.....                                                        | 27        |
| I.1.3.2 Différenciation selon l'axe dorso-ventral .....                                                  | 28        |
| I.1.3.3 Différenciation selon l'axe antéro-postérieur .....                                              | 28        |
| I.1.3.3.1 Modèle du drapeau français.....                                                                | 29        |
| I.1.3.3.2 Découverte de <i>Sonic Hedgehog</i> et précision du modèle .....                               | 29        |
| I.1.3.3.3 Régulation de l'expression de <i>Sonic Hedgehog</i> .....                                      | 30        |
| I.1.3.3.4 Régulation de l'expression de <i>SHH</i> par ZRS et Pzrs .....                                 | 32        |
| I.2 La polydactylie .....                                                                                | 34        |
| I.2.1 Généralités.....                                                                                   | 34        |
| I.2.2 Chez l'Homme.....                                                                                  | 35        |
| I.2.2.1 Anatomie .....                                                                                   | 35        |
| I.2.2.2 Approche génétique.....                                                                          | 37        |
| I.2.2.2.1 Mutations dans ZRS .....                                                                       | 37        |
| I.2.2.2.2 Mutations dans pZRS .....                                                                      | 38        |
| I.2.3 Chez le chien.....                                                                                 | 40        |
| I.2.3.1 Généralités .....                                                                                | 40        |
| I.2.3.2 Polydactylie syndromique .....                                                                   | 42        |
| I.2.3.3 Polydactylie isolée .....                                                                        | 44        |
| I.2.3.3.1 Découverte d'une mutation chez le Chien de Montagne des Pyrénées .....                         | 44        |
| I.2.3.3.2 Découverte de deux mutations de polydactylie partagées par les races canines polydactyles..... | 45        |
| I.2.3.3.3 La polydactylie du Chien Norvégien de Macareux .....                                           | 47        |
| I.2.3.4 Les ergots dans les standards de race.....                                                       | 48        |
| I.3.4. Le retrait d'ergot : législation .....                                                            | 49        |
| I.4 Chez le chat.....                                                                                    | 49        |
| I.4.1 Anatomie .....                                                                                     | 49        |
| I.4.2 Déterminisme génétique.....                                                                        | 52        |
| I.4.3 La polydactylie dans le standard de race .....                                                     | 53        |

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PARTIE II : Étude expérimentale .....</b>                                     | <b>55</b> |
| II.1 Objectifs et contexte .....                                                 | 57        |
| II.2 Animaux, matériels et méthode.....                                          | 59        |
| II.2.1 Éthique.....                                                              | 59        |
| II.2.2 Critères d'inclusion des animaux.....                                     | 59        |
| II.2.3. Données de génotypage du laboratoire Antagene .....                      | 59        |
| II.2.4 Données de génotypage du laboratoire MyDogDNA .....                       | 59        |
| II.2.5 Radiographies .....                                                       | 59        |
| II.2.6 Exploitation des données .....                                            | 59        |
| II.2.7 Résultats de génotypage d'Antagene.....                                   | 60        |
| II.3 Résultats de génotypage d'Antagene.....                                     | 61        |
| II.3.1 Résultats concernant la mutation DC-1.....                                | 61        |
| II.3.2 Résultats concernant la mutation DC-2.....                                | 61        |
| II.3.2.1 Analyse descriptive de toutes les races.....                            | 61        |
| II.3.2.1.2 Races où la polydactylie est un défaut .....                          | 63        |
| II.3.2.1.2 Races où la polydactylie est recherchée ou tolérée .....              | 65        |
| II.3.2.2 Fréquences de porteurs au sein des groupes.....                         | 66        |
| II.3.2.3 Comparaisons .....                                                      | 67        |
| II.3.2.3.1 Comparaison de tous les groupes.....                                  | 67        |
| II.3.2.3.2 Comparaison des groupes deux à deux .....                             | 67        |
| II.4 Étude de trois cas grâce à des radiographies et un génotypage MyDogDNA..... | 68        |
| II.4.1 Chien n°1.....                                                            | 68        |
| II.4.2 Chien n°2.....                                                            | 71        |
| II.4.3 Chien n°3.....                                                            | 72        |
| II.5 Discussion .....                                                            | 75        |
| II.5.1 Interprétation des radiographies .....                                    | 75        |
| II.5.2 Interprétation des données de génotypage .....                            | 75        |
| II.5.2.1 Échantillon .....                                                       | 75        |
| II.5.2.1.1 Biais de sélection .....                                              | 75        |
| II.5.2.1.2 Analyse des données .....                                             | 76        |
| II.5.2.2 Interprétation des résultats.....                                       | 76        |
| II.5.2.3 Conseil génétique .....                                                 | 77        |
| <b>Conclusion .....</b>                                                          | <b>79</b> |
| <b>Annexes .....</b>                                                             | <b>81</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>                                                        | <b>87</b> |

## **LISTE DES ANNEXES**

|                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ANNEXE 1 : Nombre d'individus et de chaque génotype, fréquences des porteurs et fréquence allélique de DC-2 pour des chiens inclus dans l'étude, en fonction de leur race..... | 80 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Éléments du squelette d'un bras humain. ....                                                                                  | 21 |
| Figure 2 : Axes anatomiques de la main chez l'Homme.....                                                                                 | 22 |
| Figure 3 : Éléments squelettiques et axes anatomiques chez le chien .....                                                                | 22 |
| Figure 4 : Embryon de souris au microscope électronique.....                                                                             | 23 |
| Figure 5 : Schéma de bourgeon de membre. ....                                                                                            | 24 |
| Figure 6 : Modèle de la zone de progrès.....                                                                                             | 25 |
| Figure 7 : Modèle de la détermination précoce .....                                                                                      | 26 |
| Figure 8 : Modèle des deux signaux .....                                                                                                 | 26 |
| Figure 9 : Modèle du front de différenciation.....                                                                                       | 27 |
| Figure 10 : Modèle de différenciation ventro-dorsal .....                                                                                | 28 |
| Figure 11 : Modèle du drapeau français .....                                                                                             | 29 |
| Figure 12 : Modèle du gradient spatio-temporel de SHH .....                                                                              | 30 |
| Figure 13 : Régulation de l'expression de SHH.....                                                                                       | 31 |
| Figure 14 : Schéma de l'expression ectopique de SHH menant à la polydactylie pré-axiale .....                                            | 33 |
| Figure 15 : Expression de Shh dans des embryons de souris .....                                                                          | 33 |
| Figure 16 : Les différents types de polydactylie .....                                                                                   | 34 |
| Figure 17: Les quatre types de polydactylie pré-axiale chez l'homme .....                                                                | 36 |
| Figure 18: Radiographie d'un individu présentant une polydactylie pré-axiale bilatérale des pieds ...                                    | 37 |
| Figure 19 : Exemple d'une famille atteinte de polydactylie de type II.....                                                               | 38 |
| Figure 20 : Cas humain de polydactylie liée à une mutation dans pZRS.....                                                                | 39 |
| Figure 21 : Photographie d'un double ergot sur un membre postérieur de chien croisé .....                                                | 40 |
| Figure 22 : Polydactylie chez le chien.....                                                                                              | 41 |
| Figure 23 : Anatomie du doigt I d'un membre antérieur de chien .....                                                                     | 41 |
| Figure 24 : Radiographies de membre postérieurs de chiens polydactyliés illustrant la diversité anatomique .....                         | 42 |
| Figure 25 : Polydactylie associée à de l'ectrodactylie .....                                                                             | 43 |
| Figure 26 : Cas familial de polydactylie syndromique .....                                                                               | 43 |
| Figure 27 : Etude de la polydactylie chez le chien de Montagne des Pyrénées.....                                                         | 45 |
| Figure 28 : Photographies et radiographies de membres de chien Sapsaree.....                                                             | 46 |
| Figure 29 : Deux mutations de polydactylie chez le chien .....                                                                           | 47 |
| Figure 30 : Chien Norvégien de Macareux .....                                                                                            | 48 |
| Figure 31 : Photographies de pattes de chats polydactyles.....                                                                           | 50 |
| Figure 32 : radiographie d'extrémités antérieures de chats polydactyles.....                                                             | 51 |
| Figure 33 : Positions relatives des mutations localisées dans ZRS à l'origine de la polydactylie chez l'Homme, la souris et le chat..... | 52 |
| Figure 34 : Fréquence allélique en fonction de la race, pour les groupes de race DEF1 et DEF2 .....                                      | 64 |
| Figure 35 : Fréquence allélique en fonction de la race, pour les groupes de race EN et TOL.....                                          | 65 |
| Figure 36 : Distribution de la fréquence allélique et de porteurs de DC-2 selon le statut LOF .....                                      | 66 |
| Figure 37 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien de type Épagneul Breton (Chien N°1) .....                                 | 69 |
| Figure 38 : Radiographie de membre postérieur gauche d'un chien de type Épagneul Breton (Chien N°1).....                                 | 70 |
| Figure 39 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien type border collie (Chien n°2). ....                                      | 71 |
| Figure 40 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien type border collie (Chien n°2). ....                                      | 72 |
| Figure 41 : Radiographies de membre postérieur droit d'un chien Berger des Pyrénées. ....                                                | 73 |
| Figure 42: Radiographie de membre postérieur gauche d'un chien Berger des Pyrénées (chien N°3).74                                        |    |



## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I : récapitulatif de la différenciation du membre .....       | 24 |
| Tableau II : Données chiffrées pour chaque groupe de race .....       | 61 |
| Tableau III : Races ayant 100 % d'individus porteurs de DC-2 .....    | 62 |
| Tableau IV : p-value des comparaisons des fréquences alléliques ..... | 67 |
| Tableau V : p-value des comparaison des fréquences de porteurs .....  | 67 |



## LISTE DES ABREVIATIONS

BMP : *Bone Morphogenetic Protein*

CAE : Crête apicale ectoblastique

EN : groupe des races pour lesquelles la présence d'ergot est recherché

EN-1 : *engrailed-1*

ETS : *E26 Transformation-Specific*

DEF1 : groupe des races pour lesquelles la présence d'ergot est un défaut

DEF2 : groupe des races pour lesquelles la présence d'ergot est un défaut et le standard recommande son ablation

FCI : Fédération Cynologique Internationale

FGF : *fibroblast growth factors*

GLI3 : *GLI Family Zinc Finger 3*

GLI3R : *GLI Family Zinc Finger 3 Repressor*

GLI3A : *Family Zinc Finger 3 Activator*

HAND2 : *Heart And Neural Crest Derivatives Expressed 2*

HOX : *homeobox genes*

HOXD : *Homeobox D*

Hx : *Hemimelic extra-toe*

LMBR1 : *Limb Development Membrane Protein*

LMX1 : *LIM homeobox transcription factor 1*

NM : groupe des races pour lesquelles la présence d'ergots n'est pas mentionnée

PPD : Polydactylie pré-axiale

PPD1 : Polydactylie pré-axiale de type 1

PPD2 : Polydactylie pré-axiale de type 2

PPD3 : Polydactylie pré-axiale de type 3

PPD4 : Polydactylie pré-axiale de type 4

PB : paires de bases

RA : Acide rétinoïque

SALL4 : *Sal-Like 4*

SHH : *Sonic Hedgehog*

Ssq : *Sasquatch*

TBX : *T-Box Transcription Factor*

TBX5 : *T-box 5*

TOL : groupe des races pour lesquelles la présence d'ergot est tolérée et n'est ni un avantage, ni un défaut

WNT7a : *wingless-type mouse mammary tumour virus integration site family member 7a*

ZAP : Zone d'activité polarisante

ZRS : *ZAP Regulatory Sequence*



## INTRODUCTION

Depuis des millénaires, le chien accompagne l'être humain dans des rôles variés. Certains individus sont destinés à la compagnie, d'autres à des activités de travail (chien de berger, chien de recherche...), ou encore à la présentation en expositions de beauté. Afin d'encadrer la reproduction, de préserver les aptitudes comportementales et de maintenir des caractéristiques morphologiques propres à chaque type de chien, des standards de race ont été établis. Ces standards, déposés auprès de la Fédération Cynologique Internationale (FCI), définissent les critères permettant de reconnaître l'appartenance d'un individu à une race donnée. Ils concernent aussi bien des tempéraments que des caractéristiques physiques, parmi lesquelles figurent, entre autres, la taille, le poids, la couleur de la robe ou de la truffe, la longueur du poil. Ces standards garantissent la conservation des caractéristiques propres de la race. Parmi les critères figurant dans les standards, la présence ou non d'ergot, c'est-à-dire d'un doigt supplémentaire, ou polydactylie, aux postérieurs, est mentionnée dans près d'un tiers de ces standards.

Lors de discussion avec des confrères vétérinaires ou des éleveurs canins, j'ai pu constater que l'ablation des ergots à la naissance étant encore une pratique répandue, et que ce retrait était conseillé dans certains standards de race. Au cours de consultations, j'ai également pu noter que les chiens pouvaient présenter des ergots simples, ou doubles, et semblant plus ou moins développés, allant d'une simple griffe à un doigt qui semblait articulé.

Les mutations à l'origine de la polydactylie canine ont été identifiées et nommées DC-1 et DC-2. Il est maintenant possible, par génotypage, d'identifier le statut (homozygote sauvage, hétérozygote ou homozygote muté) des individus. Cependant, la fréquence de ces mutations à l'origine de la polydactylie au sein de la population des chiens de race en France, ainsi que la répartition des deux mutations au sein des races françaises n'ont, à notre connaissance, pas été étudiées. Nous avons ainsi voulu explorer cette question et déterminer si, en France, la variabilité de fréquence des mutations DC-1 et DC-2 entre races s'expliquait en partie par la mention qu'il est fait des ergots dans le standard de la race concernée.

Dans la première partie de ce travail, nous avons fait des rappels sur le développement embryonnaire du membre, ainsi que les mécanismes de régulation aboutissant à la formation d'une patte à cinq doigts. Nous avons ensuite récapitulé les principales caractéristiques, notamment anatomiques et génétiques, de la polydactylie chez l'Homme, le chien et le chat.

La deuxième partie de cette thèse constitue le travail expérimental que nous avons mené. Nous avons étudié les fréquences des mutations DC-1 et DC-2 de polydactylie, en fonction de la race, dans un large panel d'individus génotypés par le laboratoire Antagene. Nous avons également étudié les différences de fréquences alléliques dans les races selon la mention des ergots qui est faite dans le standard de race. Enfin, nous avons radiographié et fait génotyper trois chiens polydactyles, dans le but de compléter notre étude avec une approche descriptive de la morphologie des doigts supplémentaires.



## PARTIE I : Étude bibliographique



## I.1 Développement embryonnaire du membre

### I.1.1 Généralités

Les vertébrés possèdent deux membres thoraciques et deux membres pelviens d'organisation semblable. Le membre a été divisé en trois parties selon l'axe proximo-distal: le stylopode (humérus ou fémur), le zeugopode (radius et ulna ou tibias et fibula) et l'autopode (carpe et métacarpe ou tarse et métatarse, ainsi que les phalanges) Nous prendrons pour modèle le membre thoracique (Zeller et al., 2009). Nous nous pencherons particulièrement sur le développement de cette dernière partie du membre, puisqu'elle contient les doigts (Figure 1, Figure 2 et Figure 3). Chez le chien la structure osseuse suit le même schéma que chez l'homme.

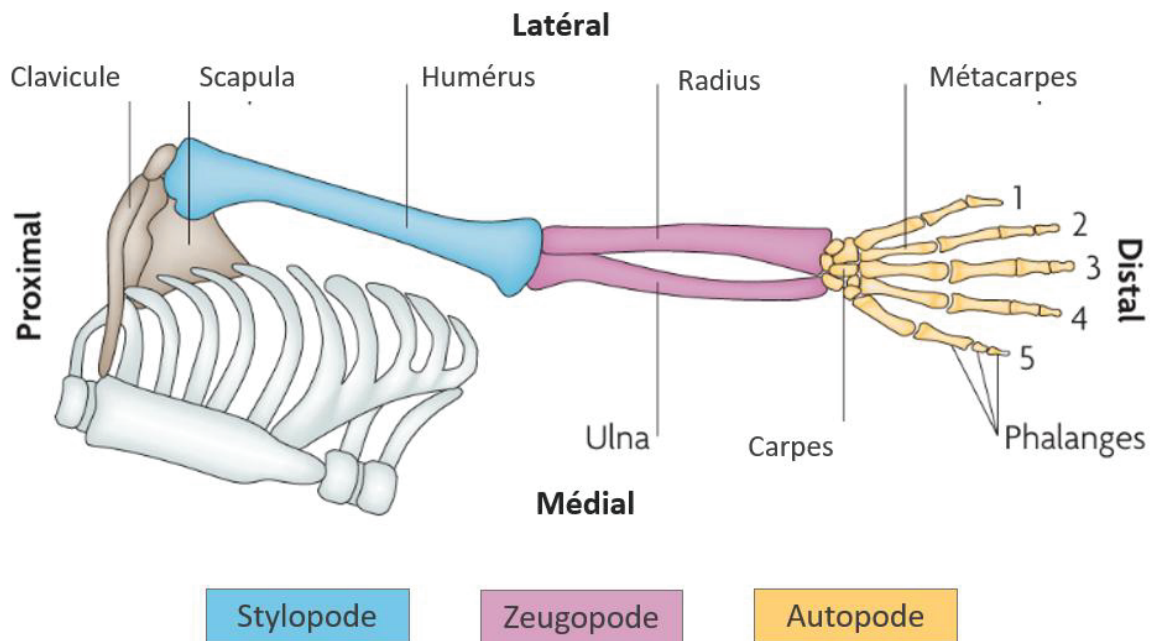


Figure 8 : Elements du squelette d'un bras humain

Le membre est divisé en trois parties. Du plus proximal au plus distal, le stylopode est formé de l'humérus, le zeugopode du radius et de l'ulna, l'autopode des carpes, métacarpes et des phalanges.

D'après Zeller et al., 2009.

Il a été mis en évidence que le développement embryonnaire des différentes parties était lié, puisqu'elles découlent du même bourgeon de membre. Il a été montré que le développement s'effectuait selon trois axes (Figure 2 et Figure 3).

L'axe proximo-distal : du tronc vers l'extrémité des membres. Il s'agit du développement en longueur du stylopode, zeugopode et de l'autopode.

L'axe antéro-postérieur (chez l'homme) ou médio-latéral (chez le chien) : du milieu du corps vers l'extérieur. Il s'agit principalement de la formation des doigts I à V

L'axe dorso-ventral : du dos de la main vers la paume de la main. Cela concerne surtout la formation des muscles et tendons fléchisseurs et extenseurs. Chez le chien pour la "main", on parle d'axe dorso-palmaire, la face palmaire étant celle en contact avec le sol.

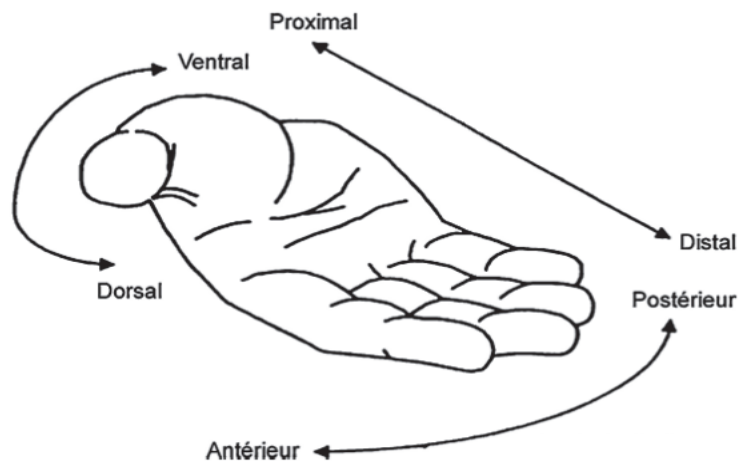


Figure 9 : Axes anatomiques de la main chez l'Homme  
Cette figure présente le nom des axes qui seront utilisés par la suite. D'après Tonkin, 2008.

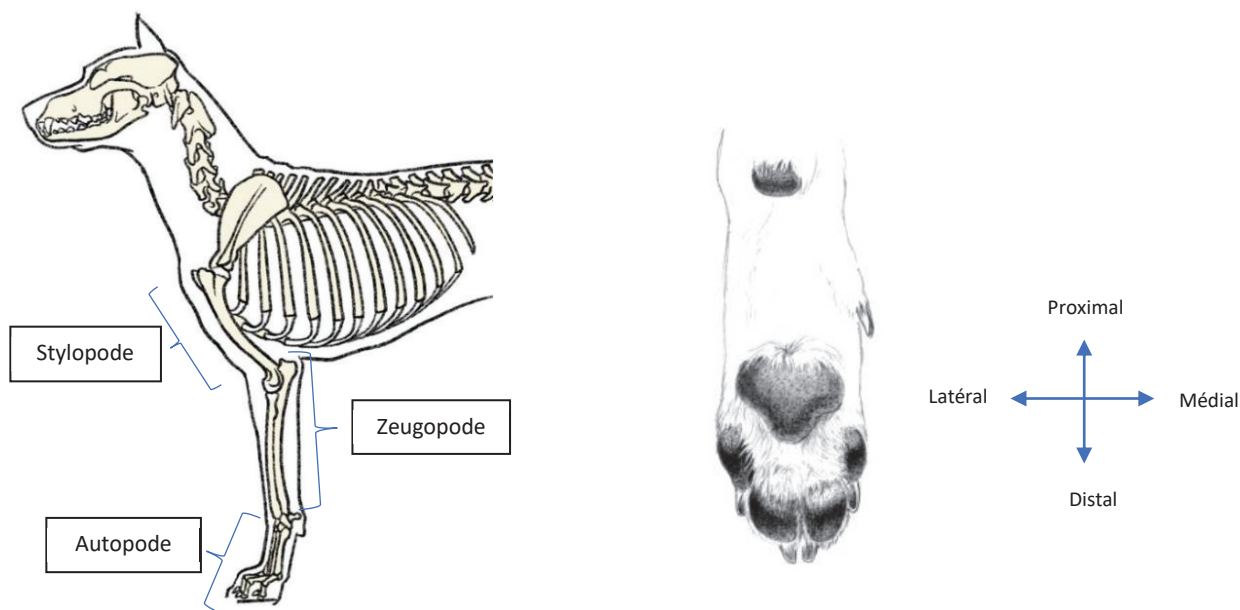


Figure 3 : Eléments squelettiques et axes anatomiques chez le chien  
A gauche : éléments du squelette chez le chien, divisé en trois parties : stylopode, zeugopode, autopode. A droite : axes anatomiques du membre de chien (membre thoracique gauche ici).  
Source dessins : pinterest.fr.

### I.1.2 Embryologie descriptive

D'après Perrin et al., 2008 ; Tonkin, 2008.

La plupart des études visant à comprendre le développement embryonnaire ont été menées sur des embryons de souris ou de poulet. Le développement du membre étant très conservé parmi les vertébrés, ce que nous développerons ensuite pourra également être appliqué à la morphogenèse du chien.

Les recherches ont montré que chez l'Homme, à partir du 26<sup>ème</sup> jour de gestation, un bourgeon à l'origine des membres thoraciques, se formait. Chez la souris il était visible dès le 10<sup>ème</sup> jour. Deux jours plus tard, le bourgeon des futurs membres pelviens était lui aussi visible. Il a été mis en évidence que les bourgeons se formaient à partir de mésoblaste latéral (à l'origine des os et du cartilage) et somitique (à l'origine des muscles et tendons), sous une couche d'ectoblaste, en des positions précises le long de l'axe embryonnaire (Figure 4). A l'apex de ce bourgeon, le mésoblaste provoquait un épaississement du feuillet ectoblastique, formant la crête apicale ectoblastique (CAE), qui deviendrait une zone d'induction des cellules sous-jacentes. Le bourgeon s'allongeait ensuite, et la différenciation se faisait de l'axe médial vers latéral, et du proximal vers le distal : les cellules profondes du mésoblaste se différenciaient en leur futur rôle, tandis que les cellules distales continuaient de se multiplier de façon indifférenciée pour passer d'un bourgeon à une ébauche de membre longiligne. A la fin de la sixième semaine de gestation, les trois parties du membre étaient en place. L'extrémité du membre s'aplatissait, et à partir du 38<sup>ème</sup> jour des phénomènes d'apoptose commençaient à délimiter des rayons de cartilage à l'origine des futurs doigts. L'ossification était très lente et s'achevait après la naissance.

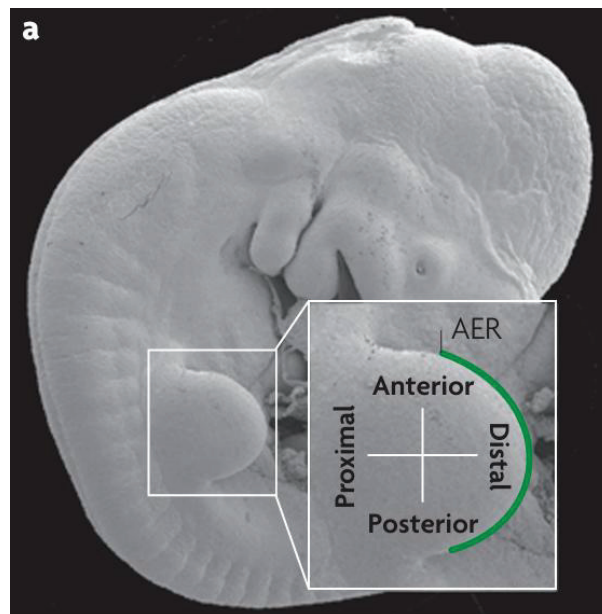


Figure 4 : Embryon de souris au microscope électronique  
Chez la souris, le bourgeon de membre apparaît au 10<sup>ème</sup> jour. Le zoom sur le bourgeon permet de mieux visualiser ce dernier ainsi que sa polarité. AER : crête apicale ectodermique (en vert). Noter sa localisation.  
Source : Zeller et al., 2009.

Le devenir des cellules était dépendant de leur localisation, indiquée par différents centres d'informations synthétisant des molécules informatives. Il a été montré que le développement embryonnaire reposait sur la communication entre les cellules permet par :

- des ligands, produits par les cellules ;
- les récepteurs spécifiques de ces ligands, situés sur les membranes cellulaires, qui étaient présents pendant des durées très précises rendant la cellule compétente à recevoir au bon moment l'information transmise par le ligand ;
- des facteurs de transcription, activés par le ligand, qui transmettaient l'information de la membrane au noyau, afin d'indiquer quelles protéines synthétiser et donc permettre la différenciation cellulaire.

Il a été mis en évidence que trois centres contrôlaient la différenciation du membre, selon trois axes, résumés ci-après (Tableau I et Figure 5). Nous présenterons ici ces trois axes de façon séparée pour des raisons de facilité de compréhension, mais en réalité les différents centres d'information exercent mutuellement des rétrocontrôles.

Tableau I : récapitulatif de la différenciation du membre.

| Axe anatomique    | Centre d'information              | Principal acteur impliquée                                            | Rôle                                                               |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Promixo-distal    | Crête apicale ectodermique (CAE)  | <i>Fibroblast growth factors (FGF)</i> , <i>Acide rétinoïque (RA)</i> | Prolifération des cellules mésodermiques, identité proximo-distale |
| Antéro-postérieur | Zone d'activité polarisante (ZAP) | <i>Sonic hedgehog (SHH)</i>                                           | Polarité antéro-postérieure du membre.                             |
| Dorso-ventral     | Ectoderme ventral et dorsal       | <i>WNT7A</i> ; <i>EN-1</i> ; <i>LMX1</i>                              | Différenciation dorsale et ventrale                                |

*WNT7A*; *wingless-type mouse mammary tumour virus integration site family member 7a* ; *LMX1*: *LIM homeobox transcription factor 1* ; *EN-1*: *engrailed-A*

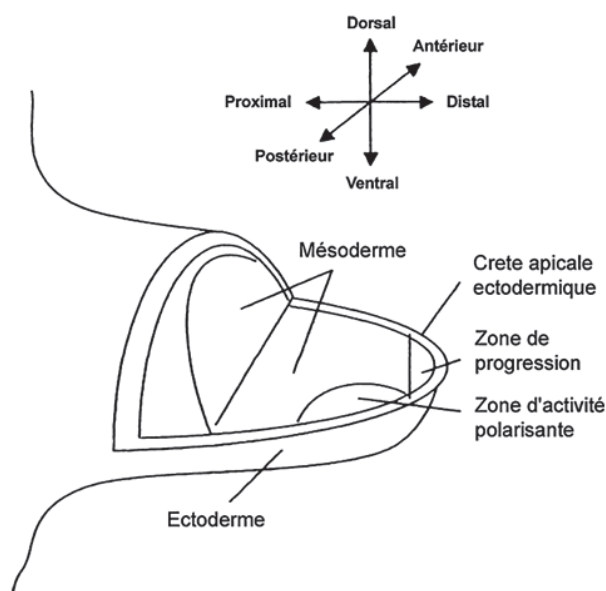


Figure 5 : Schéma de bourgeon de membre

Sont représentées les deux couches de cellules, l'ectoderme et le mésoderme. La zone d'activité polarisante permet la mise en place de la polarité antéro-postérieure. La crête apicale ectodermique, qui contrôle la prolifération cellulaire dans la zone de progression, permet la différenciation antéro-postérieure.

D'après Tonkin, 2008.

Ces interactions moléculaires permettent de comprendre comment se développe le membre normal, leur étude plus détaillées nous aidera à comprendre les mécanismes à l'origine de la polydactylie.

### I.1.3 Contrôle du développement embryonnaire

#### I.1.3.1 Différenciation selon l'axe proximo-distal

Il a été montré que la différenciation selon l'axe proximo-distal, c'est-à-dire la croissance en longueur du membre, est contrôlée par la crête apicale ectodermique (CAE), un épithélium spécialisé qui s'étend le long de l'extrémité distale du bourgeon du membre (Figure 5). Le mécanisme à l'origine de la formation du bourgeon du membre n'est actuellement pas connu. D'un point de vue moléculaire, comme précisé dans le Tableau I, la CAE produirait principalement des *Fibroblast growth factors* (FGF), et surtout le FGF8, essentiel au développement du membre, qui serait exprimé dès la formation de la CAE, et ce jusqu'à ce qu'à la fin du développement du membre. D'autres FGF seraient exprimés plus ponctuellement et de façon plus localisée dans la partie antérieure du futur membre. Les schémas d'expression des FGF seraient contrôlés par les cellules du mésenchyme de la CAE (Tonkin, 2008 ; Towers & Tickle, 2009).

Plusieurs modèles de développement s'affrontent, qui portent sur des tests moléculaires et des expériences d'ablation de la CAE. Nous en décrivons quatre : le modèle de « zone de progression », celui d'une « détermination précoce », le « modèle des deux signaux », et enfin le « modèle du front de différenciation » (Tonkin, 2008 ; Towers & Tickle, 2009 ; Zeller et al., 2009).

##### I.1.3.1.1 Zone de progression

Dans le modèle de la zone de différenciation progressive, le bourgeon de membre s'allongerait grâce à une division très rapide de cellules indifférenciées, sous le contrôle de la CAE, présente à son extrémité distale. Les FGF permettraient de garder un *pool* de cellules indifférenciées. La future position de la cellule serait précisée au fur et à mesure de la croissance : plus la cellule quitterait tôt la zone de prolifération, plus elle serait une cellule proximale. A l'inverse, les parties les plus distales du membre seraient les dernières à se différencier (Figure 6). C'est donc la durée dans la zone de progression qui indiquerait à la cellule sa future fonction le long de l'axe proximo-distal (Towers & Tickle, 2009 ; Zeller et al., 2009).

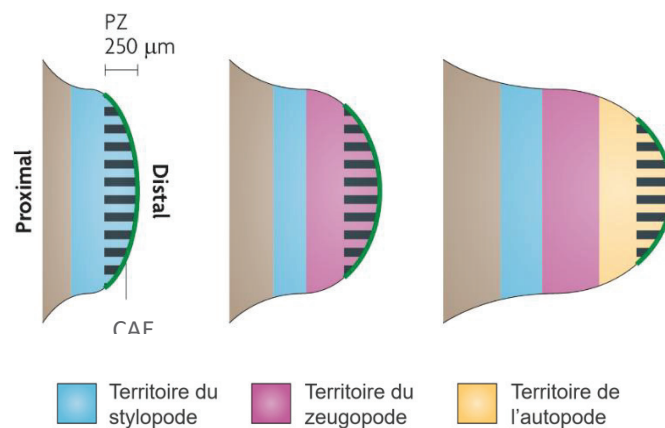


Figure 6 : Modèle de la zone de progrès

D'après ce modèle de développement proximo-distal, la CAE maintient les cellules distales dans un indifférencié et en forte prolifération. La durée de chaque cellule passée dans cette zone lui donne son identité de position : plus elle y reste longtemps, plus elle sera distale dans le futur membre. CAE : crête apicale ectodermique. D'après Zeller et al., 2009.

#### I.1.3.1.2 Détermination précoce

Dans le modèle de détermination précoce, les cellules auraient acquis leur identité de position dès la formation du bourgeon, avant le début de la prolifération cellulaire, cette dernière permettrait d'étendre des zones déjà déterminées (Figure 7). Les FGF produits par la CAE détermineraient précocement l'axe proximo-distal. La limite principale de ce modèle est qu'il n'explique pas la mise en place du bourgeon et comment se transmet l'information d'identité de position (Towers & Tickle, 2009 ; Zeller et al., 2009).

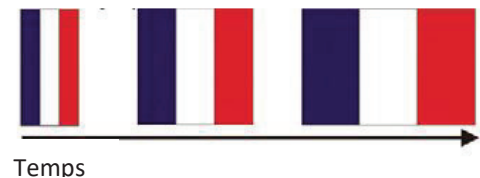


Figure 7 : Modèle de la détermination précoce

Les futurs territoires du membre auraient acquis leur identité de position avant la croissance du bourgeon. La croissance n'influerait donc pas sur le devenir des cellules, et permettrait uniquement aux territoires préformés de se développer. D'après Tower & Tickle, 2009.

#### I.1.3.1.3 Modèle des deux signaux

L'analyse de bourgeons de membre d'embryon de poulet a mis en évidence que l'acide rétinoïque induisait l'identité des cellules proximales, tandis que l'ensemble CAE-FGF, qui inhibe le signal de l'acide rétinoïque, serait responsable de l'identité des cellules distales. Il a été proposé que ces deux activités opposées menaient à la différenciation de tout le membre (Figure 8). Ainsi, ce serait la comparaison de l'intensité de chaque signal qui indiquerait la position de la cellule le long de l'axe proximo-distal. C'est ce qu'on appelle le modèle des deux signaux (Zeller et al., 2009).

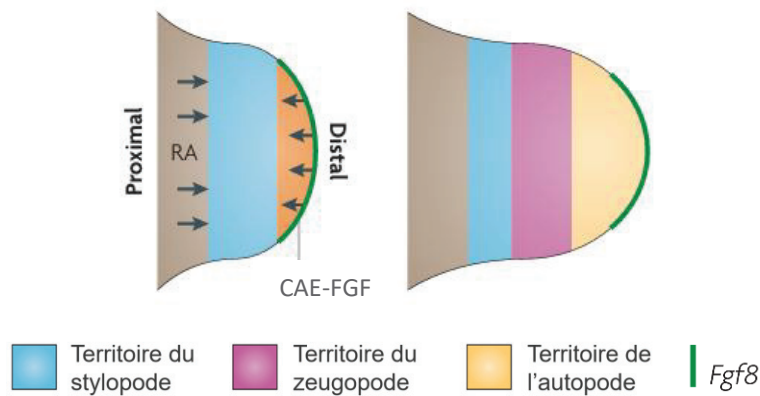


Figure 8 : Modèle des deux signaux

La différenciation du membre serait dépendant des signaux opposés émis par l'acide rétinoïque côté proximal et la CAE au pôle distal. *Fgf8* : *fibroblast growth factor 8*. CAE : crête apicale ectodermique. FGF : *fibroblast growth factor*. RA : Acide rétinoïque

D'après : Zeller et al., 2009.

#### I.3.1.4 Le modèle du front de différenciation

Pour concilier ces différents modèles, le modèle du front de différenciation a été proposé, qui intègre la dynamique cellulaire observée au cours du développement.

Par défaut, le mésenchyme du bourgeon de membre serait initialement destiné à former les structures proximales. Ce destin par défaut serait modifié par les signaux FGF émis par la CAE, qui maintiendrait les cellules dans un état indifférencié et prolifératif. La limite entre les cellules proximales déjà différenciées et les cellules distales encore indifférenciées définirait le front de différenciation. Cette limite se déplace progressivement vers l'extrémité du membre au cours du développement. Les cellules situées entre le pôle proximal et la CAE seraient exposées aux signaux FGF pendant un temps limité. Leur devenir dépendrait de cette durée d'exposition, ce qui expliquerait l'établissement progressif des segments intermédiaires du membre (Figure 9).

Ce modèle rend compte de plusieurs observations expérimentales dont l'ablation de la CAE ou l'irradiation du bourgeon n'empêchent pas l'initiation des programmes proximaux, mais entraînent une perte des structures distales, liée à l'interruption de la prolifération et à l'induction d'une apoptose des cellules en cours de différenciation (Zeller et al., 2009).

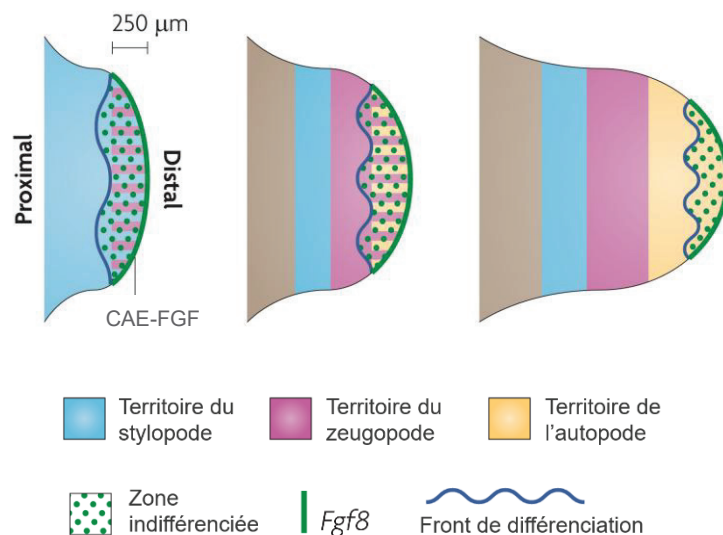


Figure 20 : Modèle du front de différenciation

Les territoires aux extrémités sont déterminés par l'acide rétinoïque (proximal) et la CAE (distal), la détermination des territoires entre les deux zones dépend du temps qu'ils passent sous forme indifférenciée avant de quitter la zone de prolifération. *Fgf8* : *fibroblast growth factor 8*. CAE : crête apicale ectodermique. FGF : *fibroblast growth factor*.

D'après Zeller et al., 2009.

### I.1.3.2 Différenciation selon l'axe dorso-ventral

D'après Perrin et al., 2008 ; Tonkin, 2008 ; Guéro, 2018.

La différenciation selon l'axe dorso-ventral permet la mise en place des systèmes musculaires et tendineux extenseurs et fléchisseurs du membre, ainsi que la polarité des ongles ou griffes. Cette organisation proviendrait d'interactions entre l'ectoderme dorsal et le mésoderme sous-jacent. L'ectoderme produirait le ligand *wingless-type mouse mammary tumour virus integration site family member 7a* (WNT7A), qui interagirait avec le facteur de transcription *LIM homeobox transcription factor 1* (LMX1) dans le mésoderme. Cela indiquerait la polarité dorsale des cellules. Dans la partie ventrale du bourgeon de membre, le facteur de transcription engrailed-A (EN1) réprimerait l'expression de WNT7A, empêchant les cellules d'exprimer une identité dorsale ; les cellules prendraient alors une identité ventrale (Figure 10). Ce processus serait également contrôlé par des gènes de la famille des BMP.

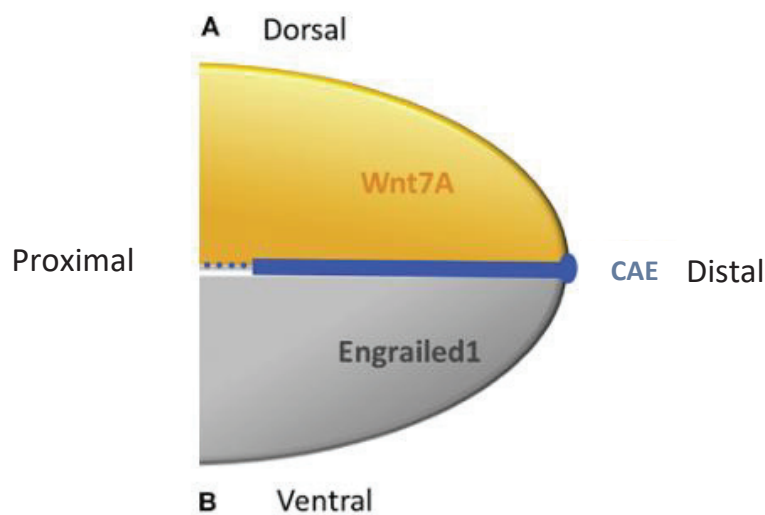


Figure 10 : Modèle de différenciation ventro-dorsal

Wnt7a indiquerait l'identité dorsale, et serait inhibé par Engrailed1 dans la zone ventrale, amenant à une polarité ventrale chez ces cellules. Wnt-7a; *wingless-type mouse mammary tumour virus integration site family member 7a*; CAE : Crête apicale Ectodermique. D'après Guéro, 2018.

### I.1.3.3 Différenciation selon l'axe antéro- postérieur

D'après Perrin et al., 2008 ; Zeller et al., 2009 ; Zhu & Mackem, 2017 ; Guéro, 2018.

Il a été montré que la différenciation selon l'axe proximo-distal donnait aux cellules l'identité radio-ulnaire et permettait notamment la formation des doigts. Comme précisé dans le Tableau I, la Zone d'Activité Polarisante ZAP) est un organisateur du mésenchyme responsable de la croissance et de l'organisation selon l'axe antéropostérieur. Il est localisé dans la partie postérieure du bourgeon de membre (Figure 5). Sa position a été mise en évidence par la transplantation de petites parties de mésenchymes à des localisations ectopiques dans des bourgeons d'ailes de poulet.

#### I.1.3.3.1 Modèle du drapeau français

Le premier modèle de fonctionnement de la ZAP a été le modèle du Drapeau Français, établi sur des embryons de poulet ayant trois doigts. La ZAP sécrèterait un morphogène, créant ainsi un gradient dans le bourgeon de membre. Ce morphogène serait très concentré dans la ZAP, et de moins en moins lorsqu'on se rapproche du pôle antérieur du membre. Ce gradient serait divisé en trois zones, que l'on pourrait séparer par des seuils de concentration, correspondant aux trois zones du drapeau français, et donnant les trois doigts de la poule (Figure 11).

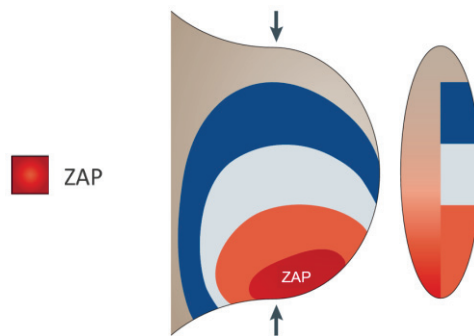


Figure 22 : Modèle du drapeau français

La ZAP sécrèterait un morphogène diffusible, à l'origine d'un gradient de concentration formant des seuils. Ces trois seuils constitueraient l'information de position nécessaire au développement des trois doigts des poulets.

D'après : Zeller et al., 2009

#### I.1.3.3.2 Découverte de *Sonic Hedgehog* et précision du modèle

Le morphogène fut ensuite identifié et nommé *Sonic Hedgehog* (*SHH*). Il s'agit du produit du gène du même nom (*SHH*). Il été montré que *SHH* est exprimé par les cellules de la ZAP et indiquerait aux cellules leur future identité antéro-postérieure, en induisant l'expression de gènes intervenant dans les mécanismes moléculaires de différenciation des doigts. *SHH* agirait dans la moitié du bourgeon de membre environ. Dans la partie postérieure du futur membre, la concentration en *SHH* serait maximale, à l'origine de la formation des futurs doigts IV et V. Le doigt I, le plus éloigné de la ZAP, se formerait en l'absence de signal *SHH*, et dépendrait d'autres effecteurs comme *Sal-Like 4* (*SALL4*), *T-box 5* (*TBX5*) et les facteurs de transcription *HOX* (*homeobox genes*). Le doigt III descendrait des cellules ayant passé peu de temps dans la ZAP. Le doigt II, qui est le doigt *SHH*-dépendant le plus éloigné de la ZAP, serait le plus sensible aux modifications de signal de *SHH*.

Des travaux plus récents ont montré que *SHH* était peu diffusible et que son effet dépendait de la durée d'exposition des cellules. Pendant le développement antéro-postérieur du bourgeon de membre, la croissance en longueur et en diamètre entraînerait un éloignement progressif des cellules par divisions successives. Certaines cellules, initialement incluses dans ZAP, finiraient par en sortir, car la position de cette zone reste fixe. Les cellules situées à proximité immédiate de la ZAP seraient ainsi des descendantes récentes, tandis que celles situées plus antérieurement seraient des descendantes plus anciennes. Plus une cellule reste longtemps dans la ZAP, plus elle exprime *SHH* longtemps : elle contribuerait à la formation des doigts postérieurs. À l'inverse, une exposition brève au signal *SHH* orienterait les cellules vers un devenir antérieur. Le gradient d'expression de *SHH* traduirait ainsi une mémoire temporelle, et non une simple diffusion spatiale : la durée d'exposition au signal déterminerait la position et l'identité digitale des cellules (Figure 12). La spécification des identités digitale, médiée par *SHH*, reposerait donc en partie sur le fait que le membre est en croissance et que les cellules prolifèrent.

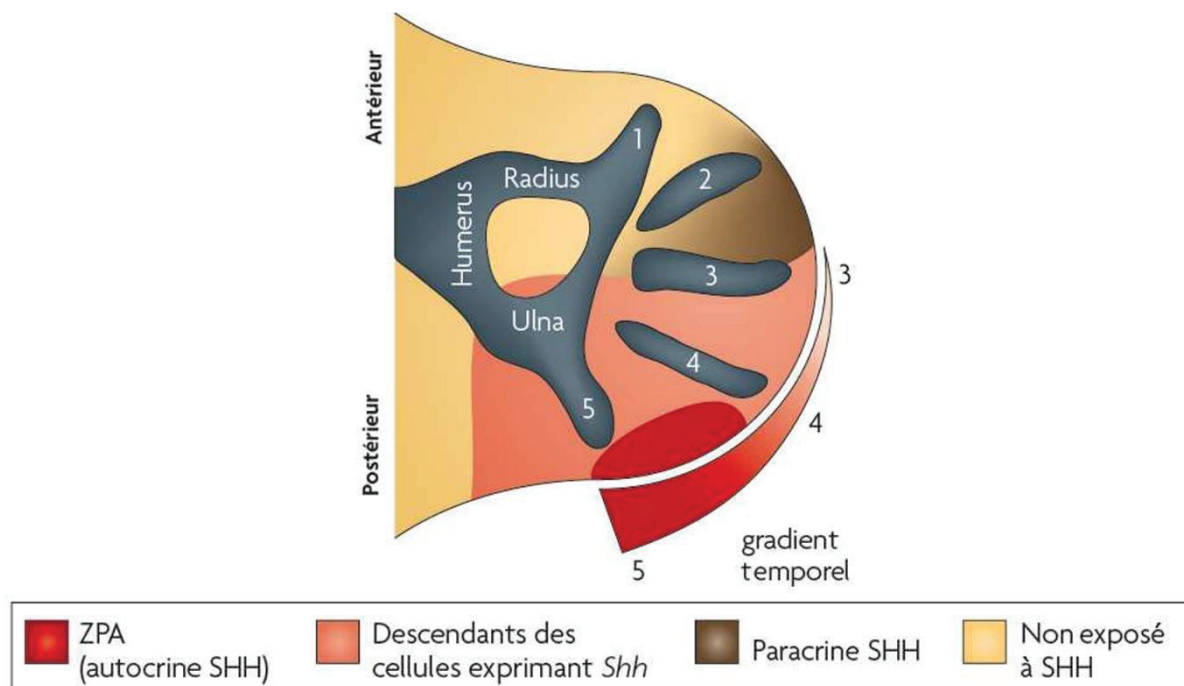


Figure 12 : Modèle du gradient spatio-temporel de *SHH*

Pendant la croissance du bourgeon de membre, certaines cellules quittent la zone d'activité polarisante (ZAP ou ZPA : *zone of polarizing activity*) du fait des divisions cellulaires. Plus une cellule reste longtemps dans la ZAP, plus elle exprime *SHH* longtemps. Elle formera alors un doigt postérieur. Si l'exposition est plus courte, la cellule formera un doigt antérieur. *SHH* et *Shh* : *sonic hedgehog*.

D'après Zeller et al., 2009.

#### 1.1.3.3.3. Régulation de l'expression de *Sonic Hedgehog*

D'après Zeller et al. 2009, Guéro, 2018.

Il a été montré qu'à l'échelle de la cellule, l'expression de *SHH* était régulée par la séquence de régulation de la ZAP, appelée ZRS (*ZAP Regulatory Sequence*). C'est une séquence située loin du locus du gène *SHH* mais qui s'en rapproche lors des boucles formées par la transcription, permettant de réguler l'expression de *SHH*. Il a été mis en évidence, dans plusieurs espèces, que des mutations dans la ZRS étaient à l'origine d'anomalie dans le nombre de doigts (Clark et al., 2001; Lettice et al., 2002; Park et al., 2008).

A l'échelle du bourgeon, il a été montré que l'expression et l'activité de *SHH* étaient au centre de cascades d'induction. L'expression de *SHH* était contrôlée dans le temps et dans l'espace par plusieurs facteurs de transcription, qui limitaient son expression à la marge postérieure du bourgeon de membre. Ainsi, l'acide rétinoïque (RA), *FGF8*, produits par la CAE et gènes *TBX* (*T-Box Transcription Factor*) permettaient l'expression de *SHH* dans la zone postérieure du bourgeon de membre. Il a été montré que les facteurs de transcription *HAND2* (*Heart And Neural Crest Derivatives Expressed 2*) et *HOXD* (*Homeobox D*) permettaient la mise en place du gradient de *SHH*. Dans la ZAP, *HAND2* et *HOXD* s'exprimaient normalement et permettaient la synthèse de *SHH* ; ils étaient inhibés dans le reste du bourgeon, limitant la zone formée par la ZAP. Leur restriction spatiale s'expliquait par le gradient inverse à *SHH* formé par *GLI3R* (*GLI Family Zinc Finger 3 Repressor*), un répresseur de l'expression de

*HAND2* et *HOXD* (Figure 13). Il a été montré que le facteur de transcription *GLI3* existait sous deux formes : *GLI3A*, forme complète activatrice de la transcription, et *GLI3R*, forme tronquée et répressive de la transcription. En l'absence de *SHH*, *GLI3A* est transformé en *GLI3R*, empêchant la transcription de certains gènes nécessaires à l'identité postérieure du membre. *GLI3* restreindrait ainsi le nombre de doigts. Il a de plus été montré qu'une perte de l'expression de *GLI3* menait à une polydactylie (Zeller et al., 2009; Guéro, 2018; Al-Qattan, 2017).

De plus, le principal mécanisme de l'individualisation des doigts repose sur une apoptose interdigitale autour des rayons osseux, dans les stades plus tardifs du développement. Des molécules de la famille des BMP (*Bone Morphogenetic Protein*), exprimées dans les zones interdigitales, seraient impliquée dans cette séparation des doigts (Zeller et al., 2009).

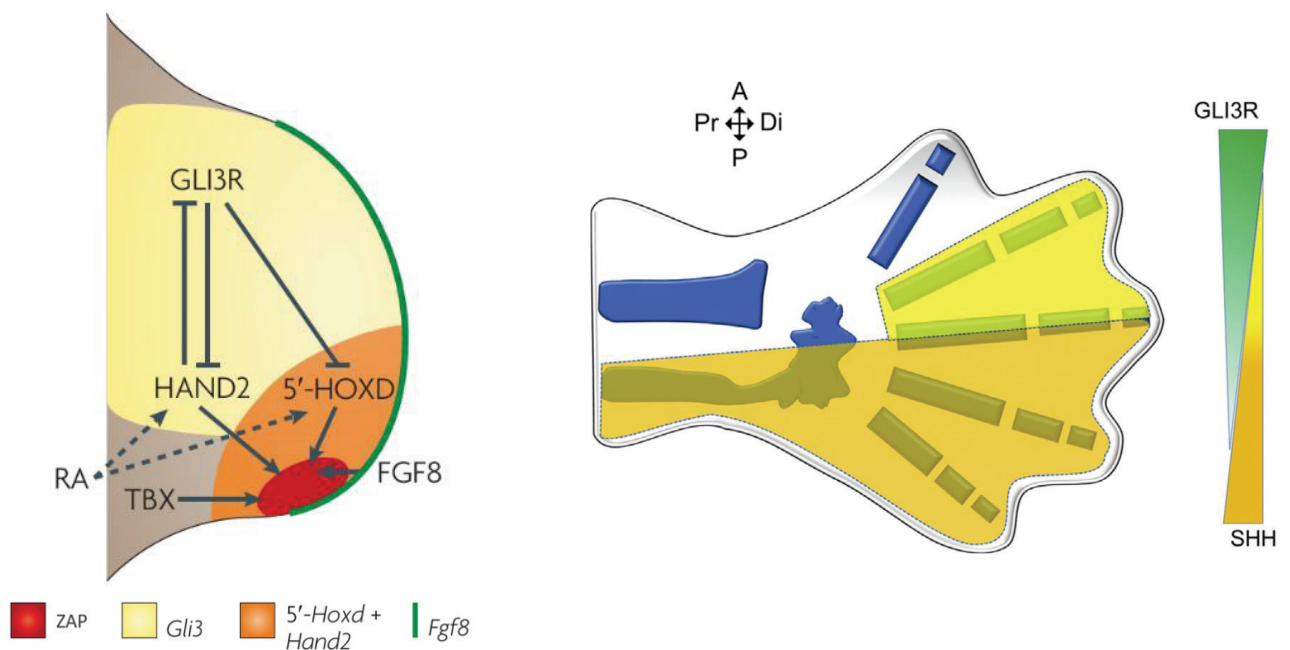


Figure 13 : Régulation de l'expression de *SHH*

A gauche : Schéma des interactions au sein du bourgeon de membre, à l'origine d'une répression (flèche plate) ou d'une induction (flèche en pointe) de *SHH*. ZAP : Zone d'activité polarisante. *GLI3R* : forme répressive de *GLI3* ; *HAND2* : *Heart And Neural crest Derivatives 2* ; *5'-HOXD* : *5'-located Homeobox D* ; *RA* : acide rétinolique *TBX* : *T-box* ; *FGF8* : *Fibroblast Growth Factor 8*. D'après Zeller et al., 2009.

A droite : Gradient de concentration de *SHH* et *GLI3R* dans le bourgeon de membre. A : Antérieur, P:Postérieur Pr : Proximal Di : Distal. D'après Guéro, 2018.

#### I.1.3.3.4 Régulation de l'expression de *SHH* par ZRS et pZRS

D'après Sharpe et al., 1999; Clark et al., 2000, 2001; Lettice et al., 2002, 2003; VanderMeer & Ahituv, 2011; Lettice et al., 2012; Anderson et al., 2012.

L'étude de souris transgéniques a permis de préciser le fonctionnement du contrôle de ZRS sur l'expression spatio-temporelle de *SHH*. Des insertion aléatoires de transgène ont donné des souris polydactyles, nommées Sasquatch (*Ssq*) et Hemimelic extra-toes (*Hx*). Concernant les individus *Ssq*, les individus homozygotes mutés présentaient une polydactylie pré-axiale sur les quatre membres, et les hétérozygotes uniquement sur les membres pelviens ; aucun individu ne présentait d'anomalie en dehors des membres. Les individus *Hx* présentaient une polydactylie pré-axiale et une hémimélie (absence de fibula et développement incorrect du membre pelvien). Il a été supposé que les transgènes s'étaient insérés dans des zones de régulation de *SHH*.

Toutes ces recherches ont permis de montrer que la régulation spatio-temporelle de l'expression de *SHH* était contrôlée par la ZRS, une séquence présente dans un intron du gène *LMBR1* (*Limb Development Membrane Protein*) et distante d'une mégabase (1 000 000 paires de bases) du premier exon de *SHH*. Il a été montré que la ZRS était un régulateur cis à longue distance, constitué de plusieurs unités, responsable à la fois de l'expression temporelle de *SHH* (l'expression se fait au bon moment du développement) et de son expression spatiale (elle se fait au bon endroit, c'est-à-dire sur la partie postérieure du bourgeon de membre). Il a été montré que la ZRS était très conservée chez tous les vertébrés ayant des appendices opposés. La ZRS serait fonctionnellement isolée des gènes voisins. Ainsi, une modification de la séquence ZRS n'affecte pas la séquence codante de *LMBR1* ni son expression locale.

Les études ont montré que la régulation de l'expression de *SHH* se faisait via un mécanisme de boucle chromosomique qui rapprocherait la ZRS du promoteur de *SHH*. Une fois que l'expression de *SHH* serait initiée, les facteurs de transcription de la famille des ETS (*E26 Transformation-Specific*) établiraient les limites de l'expression spatiales de *SHH*, via cinq sites de liaison présents dans la ZRS. Certains de ces facteurs de transcription seraient des répresseurs, empêchant l'expression ectopique de *SHH* dans la région antérieure ; d'autres seraient des activateurs à l'origine de l'expression postérieur de *SHH*.

Chez l'homme il a été montré que des modifications de la séquence de ZRS aboutissaient à une polydactylie pré-axiale associée à une triphalangie du pouce. Ce phénotype serait lié à une perturbation de la régulation spatiale de l'expression de *SHH*, provoquant une duplication de la ZPA en zone antérieure du bourgeon de membre menant à une expression ectopique de *SHH* dans la zone antérieure du bourgeon de membre. L'expression dans la partie postérieure du bourgeon de membre resterait inchangée (Figure 14). Une modification d'un seul nucléotide dans la ZRS serait suffisante pour induire un dérèglement de l'expression de *SHH*, provoquant un gain de fonction : une expression de *SHH* dans la zone antérieure du bourgeon, puis l'induction de doigts supplémentaires et donc une polydactylie (Figure 15). La ZRS serait organisée en plusieurs modules, la modification d'un seul module serait à l'origine de polydactylie. Les mutations à l'origine de polydactylie ne seraient pas localisées dans une seule zone, mais dans un intervalle de 450 paires de bases.

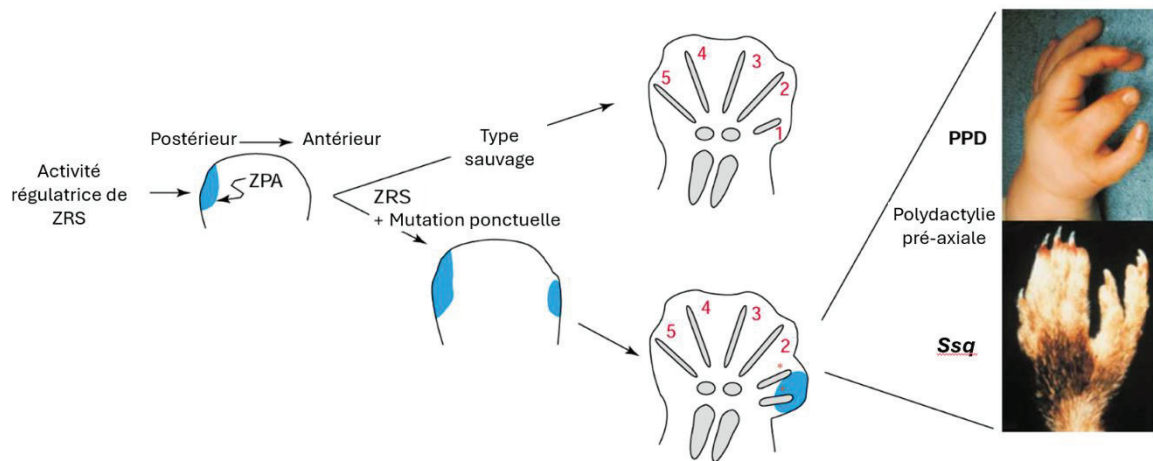


Figure 1423 : Schéma de l'expression ectopique de *SHH* menant à la polydactylie pré-axiale  
En cas de mutation, même ponctuelle dans ZRS, une seconde ZAP se forme en partie antérieure et mène à la formation d'un doigt supplémentaire. D'après Lettice et Hill (2012).

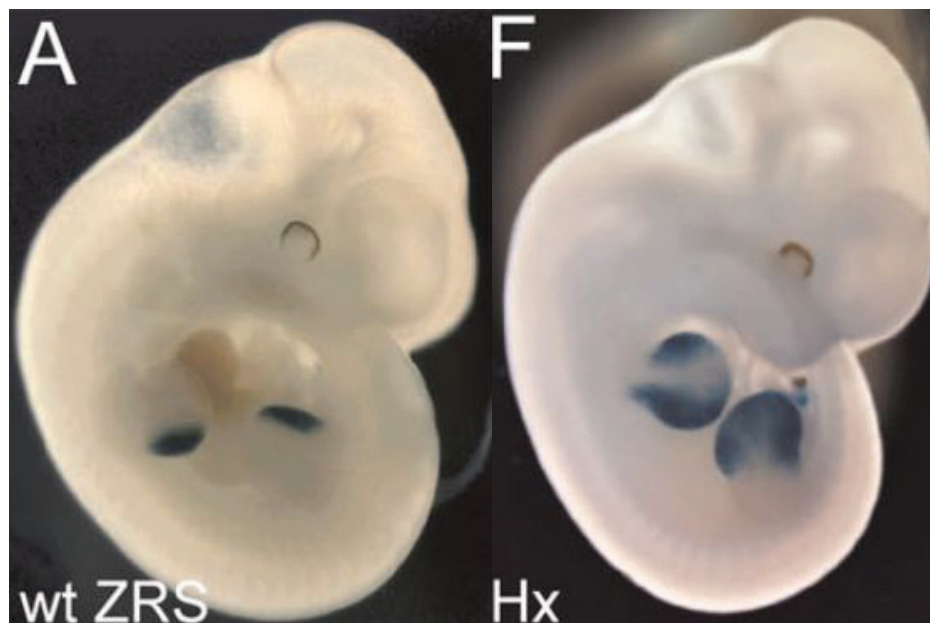


Figure 15 : Expression de *Shh* dans des embryons de souris  
Les zones foncées sur les bourgeons de membre correspondent à la zone d'expression de *SHH*. A gauche : expression normale de *SHH*, dans la zone postérieure du bourgeon de membre. A droite : expression anormale de *SHH* dans la partie antérieure du bourgeon (flèche), chez une souris polydactylie Hemimelic extra-toes (Hx). Noter que l'expression dans la zone postérieure reste identique. wt ZRS : ZRS de type sauvage.  
D'après Lettice et al, 2002.

## I.2 La polydactylie

### I.2.1 Généralités

D'après Bubshait, 2022 et Malik, 2014.

La polydactylie a été définie comme une malformation des membres thoraciques et/ou pelviens, caractérisée par la présence d'un ou plusieurs doigts surnuméraires par rapport au schéma normal. Elle résulte d'un défaut lors du développement embryonnaire. La polydactylie est congénitale, et peut être ou non héréditaire. La polydactylie peut être isolée, c'est-à-dire qu'il s'agit de la seule malformation, ou présentée en syndrome, comme partie d'un ensemble de malformations et anomalies. Il existe trois types de polydactylie (Figure 16) :

- la polydactylie pré-axiale : le ou les doigts supplémentaires sont localisés du côté médial ou ulnaire du membre ;
- la polydactylie centrale : le ou les doigts supplémentaires sont localisés au centre du membre. C'est la forme de polydactylie la plus rare ;
- la polydactylie post-axiale : le ou les doigts supplémentaires sont localisés du côté latéral ou radial du membre.

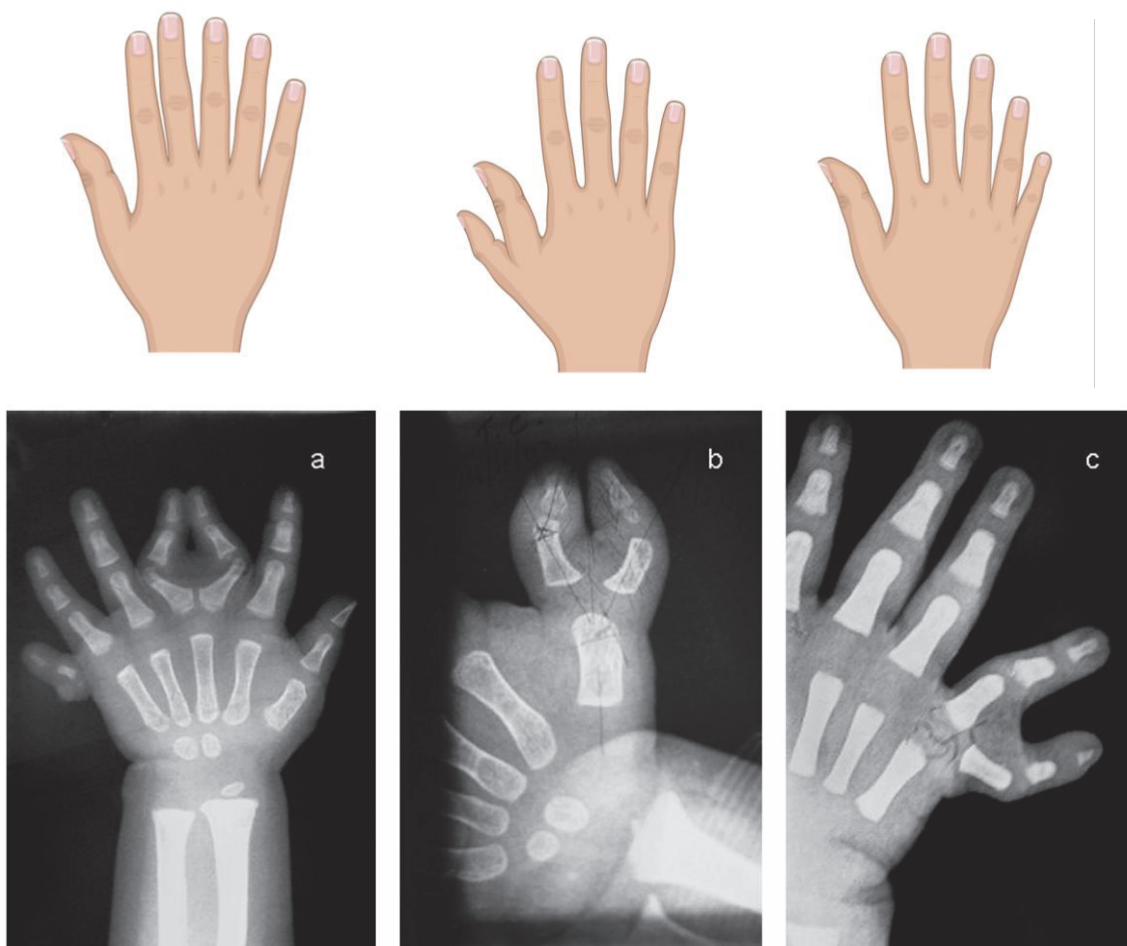


Figure 16 : Les différents types de polydactylie chez l'homme

En haut : schéma des trois grands types de polydactylie. D'après [informationhospitaliere.com](http://informationhospitaliere.com).

En bas : radiographies de mains des trois types de polydactylie, d'après (Tonkin, 2008).

A gauche : polydactylie centrale. Au centre polydactylie préaxiale, à droite polydactylie post-axiale.

Les doigts supplémentaires peuvent être plus ou moins développés, et plus ou moins nombreux. Parfois, la polydactylie n'est visible qu'en effectuant une radiographie ou elle peut être visible phénotypiquement. La polydactylie peut être indésirable, désirable ou neutre selon les espèces concernées.

La polydactylie a été décrite chez la plupart des mammifères. Nous nous sommes intéressés aux formes chez l'homme, le chat et le chien, mais elle a également été retrouvée chez la souris, les chevaux, les bovins, les cochons d'inde ou encore chez des non-mammifères comme les oiseaux (Valloire-Lucot, 2012).

### I.2.2 Chez l'Homme

#### I.2.2.1 Anatomie

Chez l'Homme, il a été montré que la polydactylie était la malformation de la main la plus fréquente, avec une prévalence de 0,37 à 1,2 individus polydactyles pour 1000 naissances. La polydactylie est non-syndromique dans 85 % des cas (Galis et al, 2001). Les polydactylies pré-axiale et post-axiale sont les plus souvent retrouvées, tandis que la polydactylie centrale est très rare.

La polydactylie pré-axiale (PPD) est la plus fréquente, atteignant 1,4 % pour 1000 naissances. La polydactylie pré-axiale peut être divisée en quatre types suivant le degré de développement du doigt supplémentaire (Figure 17 ,Malik, 2014) :

- type 1 (PPD1) : polydactylie du pouce et/ou du gros orteil (membre bifide) ;
- type 2 (PPD2) : polydactylie du pouce avec pouce surnuméraire triphalangique ;
- type 3 (PPD3) : duplication de l'index, parfois regroupé avec la polydactylie centrale ;
- type 4 (PPD4) : le pouce n'est pas totalement dupliqué, mais élargi ou dévié, avec parfois une syndactylie. La polydactylie peut être « croisée », c'est-à-dire pré-axiale sur les membres thoraciques et post-axiale sur les membre pelviens ou vice-versa.

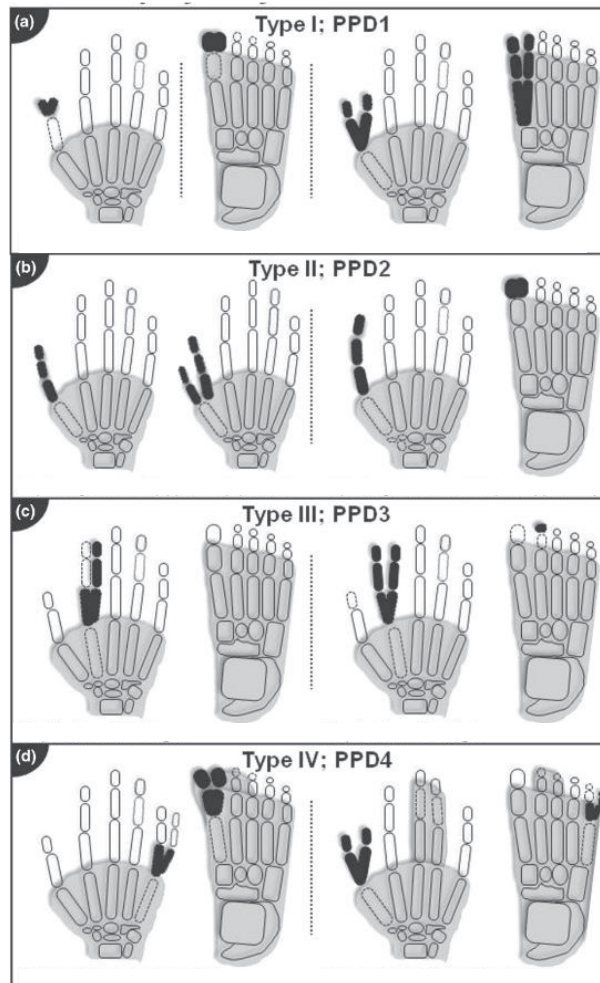


Figure 17 : Les quatre types de polydactylie pré-axiale chez l'homme

Type I : pouce bifide ou dupliqué. Type II : pouce triphalangé, avec ou non un pouce biphalangé. Type III : duplication de l'index. Type IV : type croisé, avec polydactylie pré-axiale sur un membre et post-axiale sur l'autre. D'après Malik, 2014.

Concernant les pieds, la forme la plus fréquente est la forme post-axiale (85 % des cas, Belthur et al., 2011). Il s'agit le plus souvent d'une forme isolée à transmission autosomique dominante. Elle peut être présente sur un seul ou les deux membres (Figure 18). Dans une étude portant sur 56 patients polydactyles au niveau des pieds, seuls sept étaient également polydactyles au niveau des mains. La prise en charge a consisté en une chirurgie afin de rétablir une anatomie la plus fonctionnelle possible. Lorsque le membre surnuméraire était latéral, une excision suffisait, tandis que lorsqu'il était pré-axial, il était souvent dévié et la chirurgie correctrice était plus complexe (Turra et al., 2007).



Figure 18 : Radiographie d'un individu présentant une polydactylie pré-axiale bilatérale des pieds. Noter la présence d'un hallux supplémentaire bilatéralement. D'après Turra et al., 2007.

#### I.2.2.2 Approche génétique

La polydactylie a été retrouvée dans de nombreux syndromes, dont les Syndrome de Bardet-Biedl, Syndrome de Greig, Syndrome de McKusick-Kaufman et le Syndrome de Pallister-Hall (Bubshait, 2022). De nombreuses mutations à l'origine de polydactylie non syndromiques ont été découvertes (Bubshait, 2022). Environ 100 gènes ont été identifiés comme étant associés à de la polydactylie chez l'homme (Xiang et al., 2017). Parmi ces mutations, il a été montré que certaines étaient localisées dans ZRS et pZRS, à l'origine le plus souvent d'une triphalangie du pouce (PDD2).

##### I.2.2.2.1 Mutations dans ZRS

Un travail d'envergure a été mené par (Lettice et al., 2003) sur la séquence ZRS dans des familles polydactyles originaires de différents pays. Ces familles présentaient principalement un pouce triphalangique, avec duplication du pouce (Figure 19). Quatre mutations différentes, toutes d'une seul nucléotide, ont été identifiées dans ZRS, dans un intervalle restreint de 450 paires de bases.

De plus, il a été montré qu'une insertion de 13 paires de bases dans ZRS, était à l'origine d'une expression ectopique de *SHH*. La transmission se faisait selon un mode autosomique dominant (Laurell et al., 2012). Trois autres mutations d'un seul nucléotides, toutes à transmission autosomique dominante ont également été identifiées (Furniss et al., 2008 ; Gurnett et al., 2007). Au total, 18 mutations d'un seul nucléotide localisées dans ZRS et associées à la polydactylie ont été identifiées chez l'homme. Il a été mis en évidence que les mutations ponctuelles de ZRS affectaient principalement les mains chez l'Homme, et les individus homozygotes ne présentaient pas des phénotypes plus sévères que les hétérozygotes (VanderMeer & Ahituv, 2011 ; Potuijt et al., 2019).

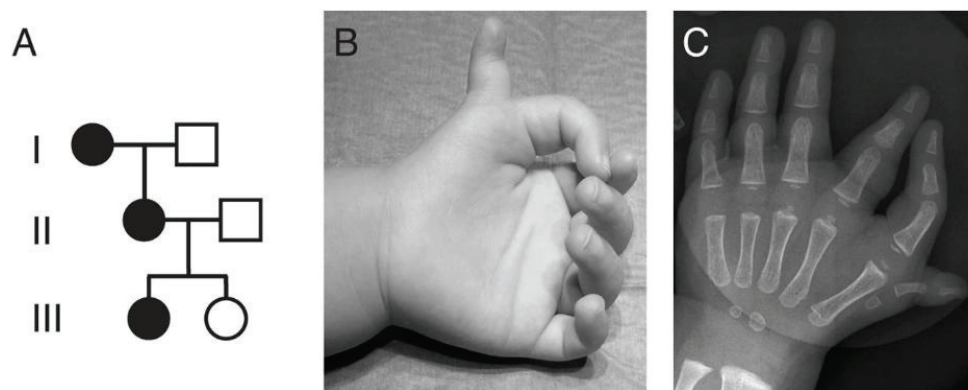


Figure 19 : Exemple d'une famille atteinte de polydactylie de type II

A : Arbre généalogique de la famille atteinte B et C : photographie et radiographie d'une main avec une polydactylie et un pouce triphalangique (polydactylie type 3, Laurell et al., 2012).

#### 1.2.2.2.2. Mutations dans pZRS

D'autres études ont été menées chez des familles polydactyles, mais n'ont pas montré de mutation dans ZRS. La poursuite des recherches a permis d'identifier des modifications dans une autre séquence très conservée régulatrice de la ZAP, située en amont de ZRS et appelée pZRS ou pré-ZRS. Une première étude menée sur une centaine d'individus polydactyles en Chine a permis d'identifier quatre mutations dans pZRS à l'origine de polydactylie de type I ou de type II. Ces quatre mutations concernaient un seul nucléotide, et étaient apparues *de novo* chez les individus concernés (Figure 20, Xiang et al., 2017).

Deux autres études ont été menées chez des grandes familles néerlandaises et polonaises présentant une polydactylie pré-axiale ainsi qu'un pouce triphalangiques (polydactylie de type II). Les membres pelviens étaient également atteints chez certains individus. L'étude génétique a mis en évidence la présence d'une mutation d'un seul nucléotide dans pZRS, à l'origine de la polydactylie de ces deux familles. L'étude familiale a permis de conclure à une transmission autosomique dominante.

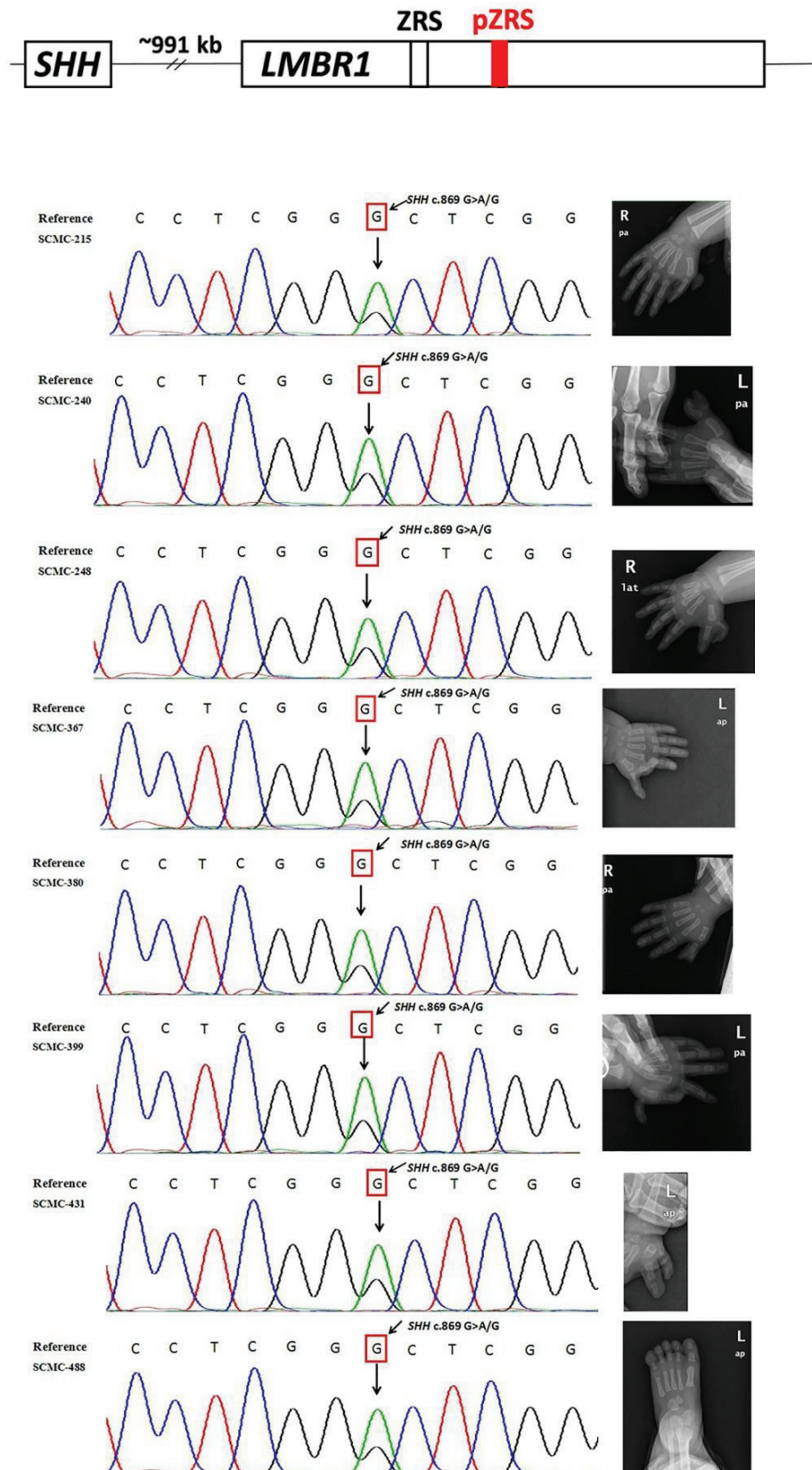


Figure 240 : Cas humains de polydactylie associés à une mutation dans pZRS

En haut : Localisation schématique de pZRS par rapport à ZRS et *SHH*. pZRS est également localisé dans un intron de *LMBR1*, comme ZRS (Potuijt, 2022).

En bas : Extraits des chromatogrammes de séquençage Sanger montrant la mutation dans pZRS dans des cas de polydactylie non syndromique ; radiographies des patients montrant une polydactylie préaxiale de type I au niveau des mains et une polydactylie post-axiale au niveau du pied chez le dernier patient en bas (Xiang, 2017).

### I.2.3 Chez le chien

#### I.2.3.1 Généralités

D'après (Covașă & Șerban, 2021).

Le chien possède cinq doigts aux membres thoraciques (notés doigts I à V) et quatre doigts aux membres pelviens (notés doigts II à V). Certains individus présentent un doigt supplémentaire (un doigt I) aux membres pelviens, souvent moins développé que sur les membres thoraciques, appelé ergot. Ce doigt surnuméraire est en face médiale du membre et ne touche pas le sol. L'ergot peut être simple (un doigt supplémentaire) ou double (deux doigts supplémentaires). Il s'agit donc d'une polydactylie pré-axiale, se rapprochant de la forme PPD1 chez l'Homme. A ce jour, c'est le seul type de polydactylie retrouvé fréquemment chez le chien (Figure 21).

Cette polydactylie est fréquente dans certaines races, notamment chez le Beauceron, le Berger de Brie ou le Chien de Montagne des Pyrénées, races pour lesquelles la présence d'ergot fait partie du standard de race (Figure 22).



Figure 21 : Photographie d'un double ergot sur un membre pelvien de chien croisé  
Les ergots peuvent être simples, ou doubles comme ici. Source personnelle.

A titre d'exemple le standard du Berger de Beauce ou Beauceron ([www.fci.be](http://www.fci.be)) stipule : « Par tradition, les bergers ont tenu à conserver le double ergot. Les ergots forment des pouces bien séparés avec ongles, assez près du pied. » Un ergot simple ou leur absence est un défaut grave entraînant l'exclusion.

Notons que les chiens Norvégien de Macareux sont polydactyles à la fois sur les membres thoraciques et pelviens.

Cependant, dans la plupart des races, les ergots sont indésirables et retirés pour des raisons esthétiques.



Figure 22 : Polydactylie chez le chien

A – Chien de race Beauceron B – Double ergot de Beauceron C - Chien de Montagne des Pyrénées D – Double ergot de Chien de Montagne des Pyrénées (source ; <https://beaucerons.canalblog.com/>).

Le doigt I du membre thoracique, présents dans toutes les races, pourrait être comparé à l'ergot. Ce doigt I est complètement développé, avec ses muscles et tendons propres. Il est fonctionnel et sert surtout à stabiliser le pied lors des changements de direction, où l'ergot touche le sol (Zink & Schlehr, 2020). Le doigt I, contrairement aux autres, n'est constitué que de deux phalanges (Figure 23).

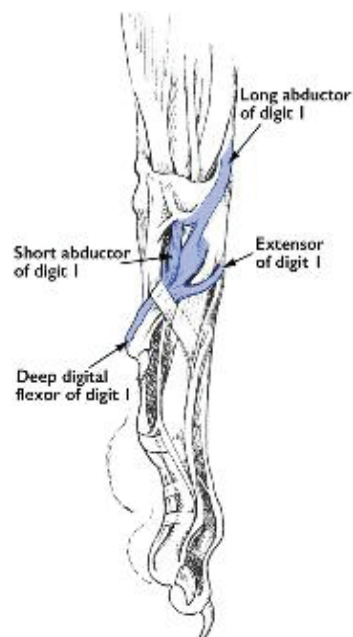


Figure 23 : Anatomie du doigt I d'un membre thoracique de chien

Le doigt I à son propre système musculaire et tendineux, et permet de stabiliser la patte lors des mouvements de changement de direction. Le doigt I, contrairement aux autres, ne possède que deux phalanges. Source : M. Schlehr, 2020

Il a été mis en évidence que le doigt I du membre pelvien était innervé dorsalement par le nerf fibulaire sur sa surface et autour de la griffe, et par le nerf saphène pour la face médiale (Haghighi et al., 1991).

Cependant, l'anatomie des ergots des membres pelviens est moins bien décrite dans la littérature. Leur développement semblait plus variable que celle des doigts I des membres thoraciques en fonction des individus. Une étude portant sur 19 chiens (Covașă & Șerban, 2021), n'appartenant pas à une race pour la plupart, a mis en avant une diversité dans la morphologie de ces doigts supplémentaires. Le moins développé ne présentait pas d'os mais uniquement des structures tissulaires (Figure 24). Certains chiens avaient des doigts avec des phalanges, mais non reliés par des articulations au reste du membre. Certains chiens avaient un doigt totalement développé, avec métatarse et trois phalanges (Figure 24). Un cas a également été rapporté d'un chien ayant uniquement un métatarse vestigial, mais pas de doigt associé et donc pas de polydactylie visible. Chien le chien comme chez d'autres espèces animales ou chez l'Homme, la polydactylie peut être syndromique (associée à d'autres symptômes ou anomalies) ou isolée.

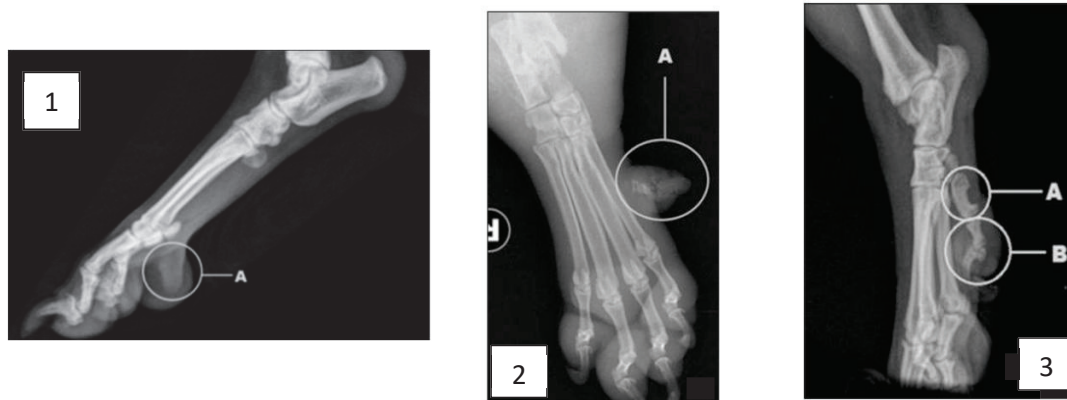


Figure 24 : Radiographies de membre postérieurs de chiens polydactyliques illustrant la diversité anatomique  
1 – Doigt I surnuméraire sans os, relié au membre uniquement par des structures tissulaires  
2 – Doigt I surnuméraire avec deux phalanges, non joint par des structures osseuses au métatarse  
3 – Doigt I surnuméraire totalement développé avec un métatarse propre et deux phalanges, articulé au tarse.  
Source : Covașă & Șerban, 2021.

#### 1.2.3.2 Polydactylie syndromique

La polydactylie peut être associée à d'autres malformations de la main telles que l'ectrodactylie, comme dans le cas décrit par Wehrenpfennig & Schmierer (2024) d'un chiot croisé ayant une polydactylie associée à une ectrodactylie sur un seul membre, qui ont toutes deux été prises en charge chirurgicalement. S'agissant d'un cas isolé, il n'y a pas eu d'étude génétique sur l'origine de cette malformation (Figure 25).



Figure 2527 : Polydactylie associée à de l'ectrodactylie  
Radiographie d'un membre antérieur de chien associant polydactylie et ectrodactylie. Il s'agit du seul membre atteint. Source : Wehrenpfennig & Schmierer, 2024.

Chez le Saint Bernard, un cas a été rapporté sur une portée de chiots Saint Bernard dont quatre chiots sur six étaient porteurs de polydactylie pré-axiale sur les membres pelviens, mais également d'anotie, d'agénésie du palais, et d'une langue bifide (Villagómez & Alonso, 1998). Les deux parents étaient indemnes de toute malformation visible, et lors des portées précédentes avec les deux même parents, 22 chiots étaient indemnes et six chiots avaient présenté la même association de malformations. Une mutation autosomique récessive à pénétrance complète avait été supposée, car les deux sexes étaient atteints. Aucune mutation n'a pu être mise en évidence pour ce cas (Figure 26).

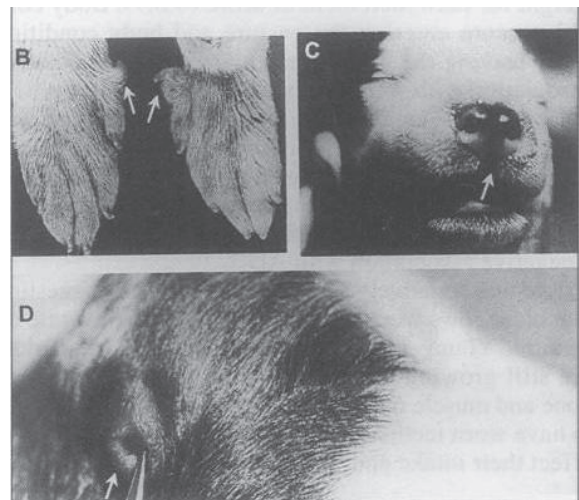
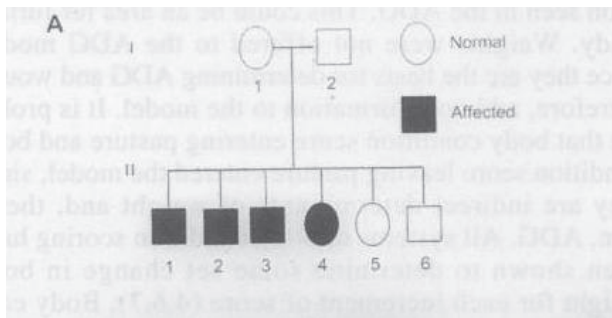


Figure 26 : Cas familial de polydactylie syndromique

A - Pedigree d'une des six portées ayant présenté des individus atteints. Les individus atteints présentaient une polydactylie double aux postérieurs, une fente palatine, une anotie et des malformations auriculaires. Les deux parents sont indemnes phénotypiquement. Les mâles étaient autant atteints que les femelles, la transmission a été supposée autosomique récessive B – Polydactylie double aux postérieurs C – Fente Palatine D – Anotie et malformation auriculaire  
Source : Villagomez & Alonzo, 1998.

La polydactylie a également été décrite en association avec une syndactylie, une fente palatine, des tibias et fibulas raccourcis ainsi qu'un brachygnathisme, dans une famille de Berger Australien (Sponenberg & Bowling, 1985). Tous les individus avaient un ancêtre en commun, une chienne double merle, ne présentant pas les anomalies physiques de ses descendants. Les mâles atteints ne survivaient

pas plus de quelques jours, contrairement aux femelles, moins sévèrement atteintes. Les mâles non atteints n'avaient pas de descendance atteinte, alors que les femelles issues de cette mère avaient elles aussi eu des chiots indemnes et atteints. Les auteurs ont conclu à une mutation à dominance incomplète liée au chromosome X et létal à l'état homozygote chez les femelles.

Chez la plupart des chiens cependant, la polydactylie est isolée et ne représente qu'une caractéristique morphologique, désirée ou non-désirée selon la race.

#### I.2.3.3 Polydactylie isolée

##### I.2.3.3.1 Découverte d'une mutation chez le Chien de Montagne des Pyrénées

Fondon & Garner (2004) ont étudié les séquences répétées en tandem dans l'ADN canin et leur lien avec l'évolution, en supposant qu'elles étaient une source majeure de variations morphologique. Ils ont particulièrement étudié des séquences liées au développement embryonnaire du squelette. Ils ont identifié, dans le gène *ALX4*, une délétion, présente uniquement sur les chiens de race Chien de Montagne des Pyrénées, qui étaient tous homozygotes pour cette mutation. Le gène *ALX4* est connu chez la souris pour être à l'origine de polydactylie lorsqu'il est invalidé. Chez le chien de Montagne des Pyrénées, la polydactylie est fréquente et reconnue par le standard ; tous les individus testés étaient polydactyles aux deux membres pelviens. Le standard ([www.fci.be](http://www.fci.be)) précise pour cette race « -Ergots : Les membres postérieurs portent chacun des ergots doubles et bien constitués. Les membres antérieurs portent parfois des ergots simples ou doubles. » Ainsi, les chiens appartenant à cette race peuvent avoir des ergots supplémentaires aux mains.

La radiographie présentée en Figure 27 montre cette polydactylie des pieds, avec un doigt surnuméraire semblable à un ergot antérieur, avec un métacarpe et deux phalanges.

Dans cette même étude, un autre Chien de Montagne des Pyrénées, non polydactyle, a été testé et était homozygote pour l'allèle sauvage (sans délétion). Une analyse de pedigree des chiens concernés n'a pas permis de mettre en évidence une transmission mendélienne simple. La polydactylie dans la race aurait donc été partiellement liée à la délétion de 51 paires de bases dans *ALX4*. Cette étude a cependant été contredite par une étude ultérieure portant sur de nombreuses races canines, qui a montré d'autres mutations de polydactylie canine, dont l'une était partagée entre races et présente chez le Chien de Montagne des Pyrénées (Park et al., 2004).

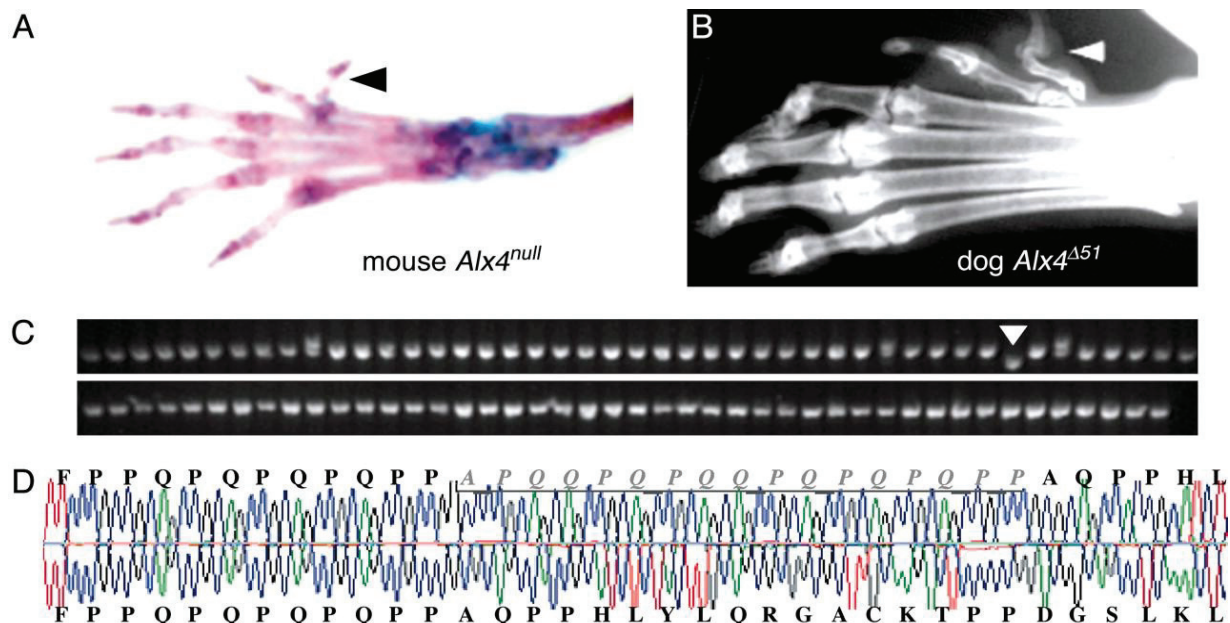


Figure 27 : Étude de la polydactylie chez le chien de Montagne des Pyrénées

A - Phénotype de la polydactylie liée à *ALX4* chez la souris B - Phénotype de la polydactylie typique de la race chez le Chien de Montagne des Pyrénées. C - délétion dans le gène *ALX4* supposé à l'origine de la polydactylie chez les Chiens de Montagne des Pyrénées D - Séquençage du gène *ALX4* montrant que la délétion de 51 paires de bases engendre une contraction de 17 acides aminés (Fonder & Garner, 2004).

#### 1.2.3.3.2 Découverte de deux mutations de polydactylie partagées par les races canines polydactyles

Une étude menée sur des chiens de race Sapsaree (Park et al., 2004) a permis de cartographier le locus à l'origine de la polydactylie chez le chien. Les auteurs ont étudié 135 chiens de race Sapsaree, une race présentant des ergots au pied. Tous les individus, recrutés dans une ferme, étaient apparentés et formaient neuf familles. Dans la race, environ 10 % des individus étaient polydactyles et 70 % des polydactyles avaient des ergots doubles (Figure 28). L'étude de pedigree a mis en évidence une transmission autosomique dominante de la polydactylie dans cette cohorte. Cependant, l'ampleur du développement de l'ergot ne semblait pas être lié à la famille du chien. L'analyse de liaison réalisée à l'aide de marqueurs microsatellites a mis en évidence une liaison génétique du locus de la polydactylie avec des marqueurs situés sur le chromosome 16 canin (Park et al., 2004).

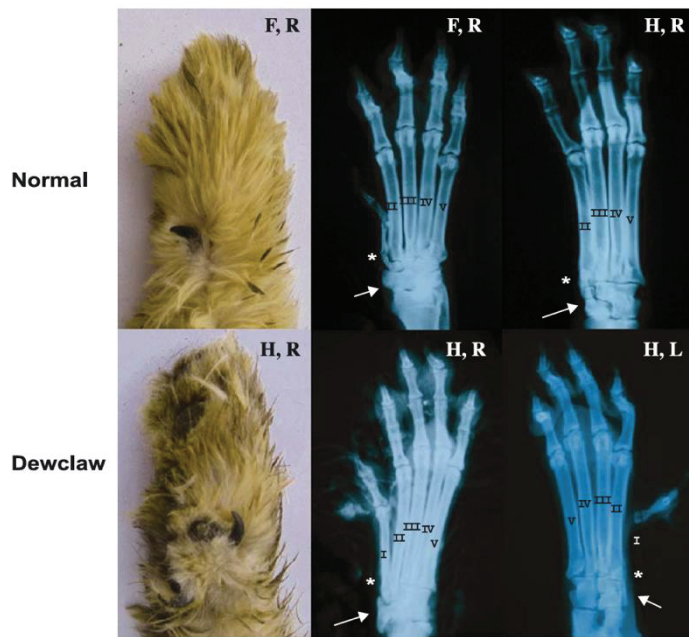


Figure 28 : Photographies et radiographies de membres de chien Sapsaree

En haut, un individu non polydactyle ; en bas, un individu polydactyle. FR : membre antérieur ; HR : Membre postérieur. (Park et Al., 2004)

En poursuivant leurs recherches, Park et al., (2008) ont mis en évidence deux mutations à l'origine de la polydactylie pré-axiale chez le chien. Dans la région candidate identifiée précédemment sur le chromosome 16 se trouvait le gène candidat *LMBR1* (*Limb Development Membrane Protein 1*) déjà connu pour contenir des séquences régulatrices d'un autre gène, *SHH* (*Sonic Hedgehog*) dont des mutations avaient été associées à de la polydactylie chez l'Homme et la souris. Cette deuxième étude a porté sur des chiens de race Sapsaree et sur 47 chiens de races occidentales. Les auteurs ont mis en évidence deux mutations ponctuelles dans une séquence régulatrice de *SHH* appelée pZRS (*pre-ZAP Regulatory Sequence*, ZAP = zone d'activité polarisante, voir chapitre précédent). Chez les chiens asiatiques tels que le Sapsaree, le Shiba Inu ou encore l'Akita Inu, la mutation identifiée, appelée DC-1 correspondait à une substitution nucléotidique dans laquelle une guanine (G) était remplacée par une adénine (A). Chez les chiens des races occidentales, cette mutation était absente, mais les auteurs ont identifié une autre substitution G>A appelée DC-2, située 246 paires de bases (pb) plus loin dans pZRS. Le phénotype des chiens polydactyles était identique pour DC-1 et DC-2 et les chiens polydactyles étaient hétérozygotes ou homozygotes mutés pour l'une ou l'autre des mutations. Aucun chien ne portait les deux mutations et tous les chiens non polydactyles étaient homozygotes sauvages pour les deux mutations. Les auteurs ont également confirmé le mode de transmission autosomique dominant de la polydactylie, quelle que soit la mutation en cause (Figure 29).

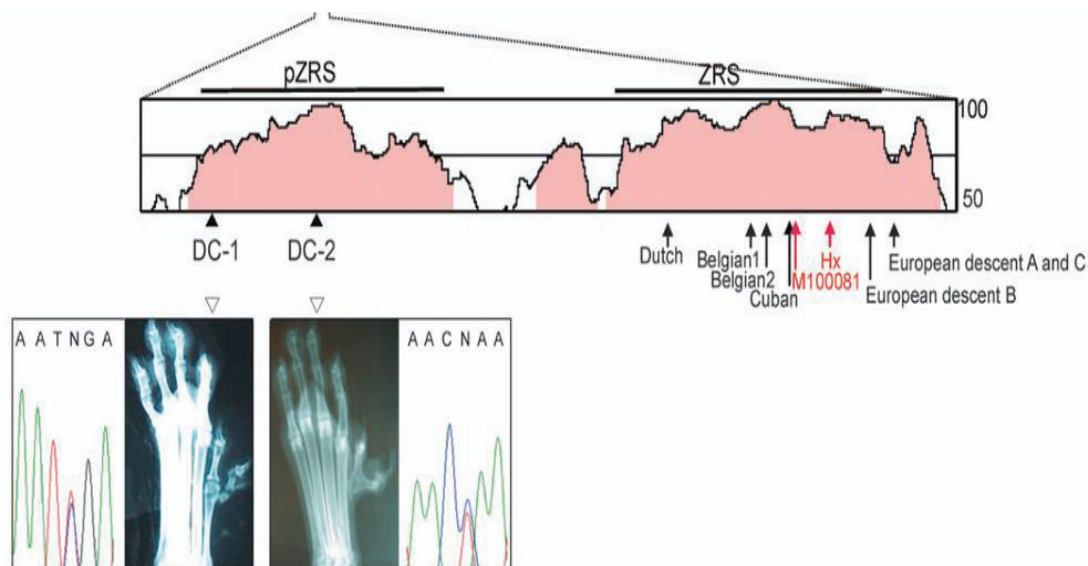


Figure 29 : Deux mutations de polydactylie chez le chien

A - Régions hautement conservées entre l'homme et le chien situés dans un intron du gène *LMBR1* (*Limb Development Membrane Protein 1*), analysée à l'aide de l'outil VISTA (<http://genome.lbl.gov/vista>). Les régions représentées ont une homologie supérieure à 50% ; celles en roses plus de 75%. Les mutations responsables de la polydactylie pré-axiale (PPD) identifiées chez le chien, DC-1 et DC-2, sont représentées par des triangles pleins. Les flèches rouges et noires indiquent deux mutations décrites chez la souris (lignée Hx-mutation G/A et lignée M100081-mutation A/G ; en rouge) ainsi que six mutations humaines identifiées chez des patients Hollandais (*Dutch*), Belges (*Belgian*), Cubain (*Cuban*) et issus de populations d'Europe du Nord (*European descent*) et responsables de PPD : Dutch-mutation C/G, Belgian1-mutation A/T, Belgian2-mutation T/C, Cuban-mutation G/A, famille B-mutation C/G, et familles A et C-mutation A/G (740 pb).

B- Radiographies de membres de chiens polydactyles et électrophorogrammes associés, pour un chien Sapsaree portant la mutation DC-1 (à gauche) et pour un Chien de Montagne des Pyrénées portant la mutation DC-2 (à droite). Source : Park et al., 2008.

Concernant *ALX4*, parmi les six chiens de race Montagne des Pyrénées inclus dans l'étude et polydactyles, trois étaient homozygotes pour la délétion dans *ALX4* et trois étaient hétérozygotes. Cette mutation n'a pas été retrouvée dans les autres races présentant de la polydactylie et semblait donc propre au Montagne des Pyrénées. Son association avec la polydactylie a été remise en question, la polydactylie étant clairement autosomique dominante chez le Chien de Montagne des Pyrénées, comme chez les autres races, contrairement à ce qui avait été publié auparavant (voir paragraphe précédent).

#### I.2.3.3.3 La polydactylie du Chien Norvégien de Macareux

D'après le standard de la Fédération Cytologique Internationale ([www.fci.be](http://www.fci.be)) le Chien Norvégien de Macareux, ou « Norsk Lundehund » était un chien traditionnellement utilisé pour la chasse aux macareux, oiseaux vivant sur les côtes norvégiennes, depuis plus de 400 ans. C'est une race qui a la particularité d'être polydactyle sur les membres thoraciques et pelviens, comme le précise le standard. Pour les mains, six doigts sont requis, soit un ergot supplémentaire, qui doit également être fonctionnel « De forme ovale, légèrement tournés vers l'extérieur, avec au moins six doigts - dont cinq doivent s'appuyer au sol. Les deux doigts internes formés respectivement de trois et de deux phalanges et dotés d'un système ligamentaire et musculaire ». Concernant les pieds, le standard précise « De forme ovale, légèrement tournés vers l'extérieur, avec au moins six doigts - dont quatre s'appuient au sol. », soit un double ergot aux membres pelviens. Cette particularité physique lui permettrait de mieux s'agripper aux rochers afin d'atteindre les nids de macareux (Figure 30).

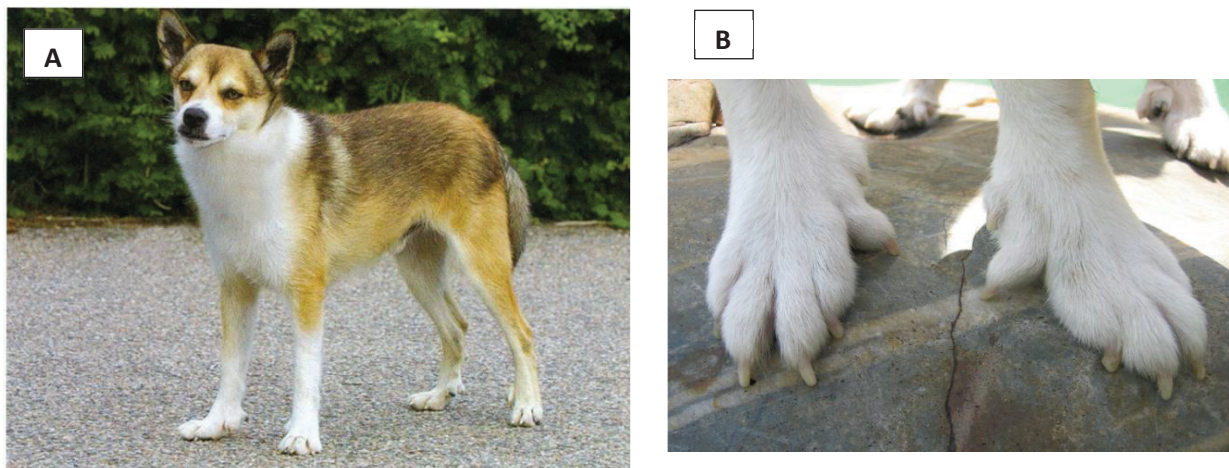


Figure 30 : Chien Norvégien de Macareux

A - Photographie d'un Chien Norvégien de Macareux (d'après <https://www.dyreabc.dk/>). Noter la polydactylie antérieure et postérieure B - Polydactylie antérieure et postérieure chez le Chien Norvégien de Macareux.

Source : Metzger et al., 2016.

La race possède donc la particularité d'être polydactyle aux quatre membres. Cette polydactylie a cependant été associée à la même mutation que celle trouvée chez les chiens de races occidentales, soit la mutation DC-2 (Metzger et al., 2016). Dans l'étude de Metzger et al., (2016), les auteurs ont mis en évidence que les 36 individus étudiés étaient tous homozygotes pour l'allèle muté DC-2, mais ont conclu qu'il n'était pas évident que cette mutation seule soit à l'origine de la polydactylie particulière de la race, et qu'il s'agissait probablement d'une association avec des gènes exprimés au même moment que *SHH* lors du développement embryonnaire.

La polydactylie du Chien Norvégien de Macareux, qui se différencie des autres races par sa polydactylie des membres thoraciques et pelviens n'a donc pas été totalement élucidée.

#### 1.2.3.4 Les ergots dans les standards de race

Les ergots sont mentionnés dans 150 standards races FCI. Quelques races, comme les Berger des Pyrénées les encouragent ; alors que d'autres races comme le Coton de Tuléar les tolèrent « Sans être recherchée, la présence d'ergots n'est pas pénalisée » ([www.fci.be](http://www.fci.be)) mais dans la majeure partie des cas (une centaine de races) il s'agit de défauts, pouvant constituer un motif de non-confirmation du chien (standards des races disponibles sur : [www.fci.be](http://www.fci.be)).

Dans certains standards, on trouve également de nombreuses mentions telles que « En cas de présence d'ergots, il faut procéder à leur élimination. » (Husky de Sibérie), « Les ergots aux membres postérieurs sont indésirables ; on doit en faire l'ablation peu après la naissance. » (Malamute de l'Alaska), « Ergots présents ou non, pouvant être simples ou doubles ; leur ablation est autorisée. » (Matin Espagnol), « Ergots : Ils sont à rejeter ; il faut les éliminer le plus tôt possible après la naissance » (Landseer) ou encore fréquemment « L'ablation des ergots est recommandée (sauf dans les pays où cette pratique est interdite par la loi ». Ainsi, l'ablation d'éventuels ergots est recommandée voire obligatoire pour 36 races reconnues par la FCI ([www.fci.be](http://www.fci.be)).

#### I.3.4.5 Le retrait d'ergot : législation

Si la législation est assez tranchée sur l'interdiction des caudectomies et coupes d'oreilles esthétiques, les chirurgies d'ergots sont rarement mentionnées, ou laissées à l'appréciation du vétérinaire.

En France, concernant la loi, il est mentionné (Décret n° 2004-416 du 11 mai 2004 portant publication de la convention européenne pour la protection des animaux de compagnie) que « Les interventions chirurgicales destinées à modifier l'apparence d'un animal de compagnie ou à d'autres fins non curatives doivent être interdites », mais la France a refusé de ratifier la partie concernant la caudectomie, cette dernière étant encore autorisée sous conditions, contrairement à la coupe d'oreilles. Il n'est donc pas fait mention spécifique des ergots, mais il s'agit d'une chirurgie à but uniquement esthétique, elle n'est donc pas autorisée.

En Belgique, l'ablation est autorisée durant les quatre premiers jours de vie, sans nécessité de réaliser une anesthésie (17 mai 2001. - Arrêté royal relatif aux interventions autorisées sur les vertébrés pour l'exploitation utilitaire de l'animal ou pour limiter la reproduction de l'espèce.).

En Suisse, il est interdit de détenir, même importé, un animal ayant la queue ou les oreilles coupées. Concernant les ergots « de procéder à des interventions chirurgicales destinées à faciliter la détention des animaux de compagnie, telles que la résection des dents, la coupe des ailes ou l'ablation des glandes. Les interventions pour prévenir la reproduction et pour enlever les ergots du chien sont réservées; »(RS 455.1 - Ordonnance du 23 avril 2008). La coupe d'ergot est donc autorisée, ce qui explique qu'on retrouve dans de nombreux standards de races suisses la mention « L'ablation des ergots est recommandée (sauf dans les pays où cette pratique est interdite par la loi) » (Grand Bouvier Suisse, Bouvier Bernois, Bouvier de l'Appenzell, Bouviers de l'Entlebuch, Berger Blanc Suisse, Landseer).

Notons qu'une étude rétrospective menée chez 253 chiens pratiquant l'agility, a mis en évidence que les ergots, de la main comme du pied, étaient les doigts les moins fréquemment concernés par des blessures (Sellon et al., 2018).

#### I.2.4 Chez le chat

Le chat normal possède 18 doigts au total, soit cinq sur la main et quatre sur les pieds. Les chats d'Hemingway sont connus pour être polydactyles aux membres thoraciques et parfois aux membres pelviens. Ils descendraient tous d'un chat polydactyle qui aurait été offert à l'écrivain Ernest Hemingway dans les années 1930 en Floride (*The Hemingway Home & Museum*, [www.hemingwayhome.com](http://www.hemingwayhome.com)). Il s'agit de chat de maison (dit « de gouttière »), sans pedigree. La polydactylie est également présente dans les races Maine Coon et Pixie Bob. En France, le standard de race du Maine Coon n'accepte cependant pas la polydactylie (<https://loof.asso.fr/les-races-de-chat/maine-coon>), alors qu'elle est tolérée chez le Pixie Bob (<https://loof.asso.fr/les-races-de-chat/pixie-bob-pc-et-pl>).

##### I.2.3.1 Anatomie

La première étude d'envergure sur la polydactylie féline a été menée par Danforth (1947a), qui a mis en évidence des phénotypes polydactyles très variables. Il a été montré que la polydactylie est toujours pré-axiale et non-syndromique chez le chat. Les chats pouvaient avoir six à sept doigts sur les membres thoraciques, et cinq à six sur les membres pelviens ; le nombre de doigts n'était pas nécessairement symétrique entre droite et gauche. La polydactylie concernait uniquement les membres thoraciques pour certains individus, ou les quatre membres pour d'autres. Il ne semblait pas y avoir d'unité en termes de nombre de doigts au sein d'une famille. Quelques cas de chats

polydactyles uniquement sur les membres pelviens ont été décrits mais cela resterait des cas isolés (Danforth, 1947a).

Deux morphologies de polydactylie ont été décrites : les pattes dites en « moufles » et en « raquettes ». Les pattes en moufles aux membres thoraciques sont caractérisées par un ou deux doigts supplémentaires plus petits que les normaux et séparés des doigts II à V, c'est-à-dire que la distance entre les doigts supplémentaires et le premier doigt normal (doigt II) est plus grande que la distance entre les autres doigts. Pour le type « raquette », également appelé « hamburger », les doigts supplémentaires font à peu près la même longueur que les doigts dit normaux et sont régulièrement espacés, formant un alignement continu avec les doigts (Figure 31) Cependant, si la polydactylie féline peut être divisée en deux grands types, au sein même de ces types on observe une grande diversité en terme de nombre de doigts, de leur développement ou de leur ossature (Danforth, 1947b ; Hamelin et al., 2017).

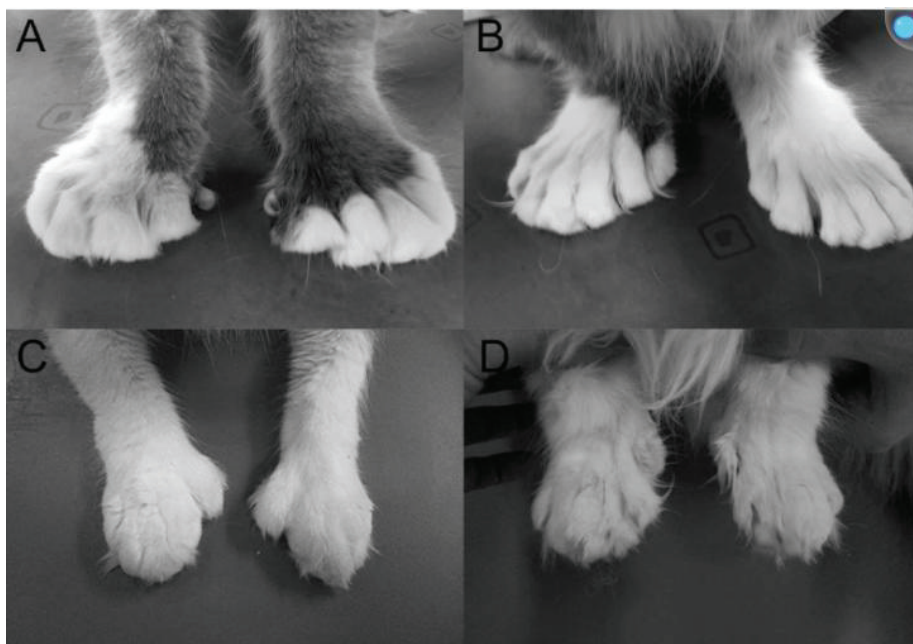


Figure 31 : Photographies de pattes de chats polydactyles  
A – Pattes antérieures en « raquettes » ou « hamburger »  
B – Pattes postérieures en « raquette », du même individu que A  
C – Pattes antérieures en « moufles »  
D – Pattes postérieures en « raquettes », du même individu que C  
Source: Hamelin et al., 2017.

Les doigts supplémentaires des membres thoracique peuvent être totalement développés avec trois phalanges et leur propre système nerveux et tendineux, être réduit à une simple griffe et toutes les variantes entre ces situations ont été décrites. Les coussinets correspondant peuvent également être présents (Chapman & Zeiner, 1961 ; Danforth, 1947b). Concernant les membres pelviens, les doigts supplémentaires sont la plupart du temps totalement développés, et possèdent trois phalanges (Figure 32). Dans les études, il a été noté que la symétrie du nombre de doigts sur les membres pelviens semblait mieux respectée que sur les membres thoraciques, et que la polydactylie aux membres pelviens se présentait que sous la forme dite en « raquettes ». Aucun individu ayant des pieds en forme de « moufle » n’a été rapporté (Danfort 1947b). Les carpes et les tarses pouvaient être légèrement modifiés dans leur anatomie, sans atteinte fonctionnelle (Danforth, 1947b ; Hamelin, 2011 ; Hamelin et al., 2017).

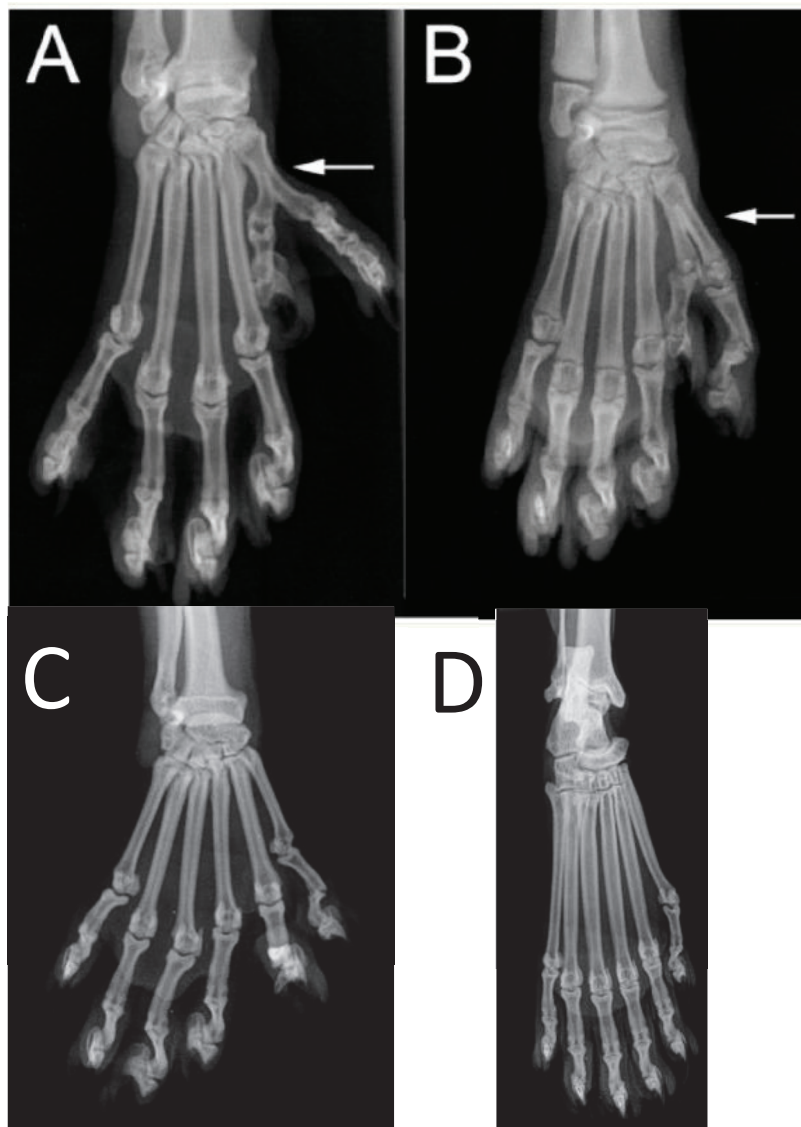


Figure 32 : Radiographie d'extrémités antérieures de chats polydactyles

A et B : membre antérieurs de chats ayant une polydactylie dite en « moufles ». Noter que les deux premiers doigts sont plus courts que les autres et séparés.

C et D : radiographie de chats ayant une polydactylie en « raquette » ou en « hamburger », membre antérieur et postérieur (respectivement). Noter la longueur des doigts surnuméraires et l'espacement régulier des doigts.

Sources : A et B : Hamelin et al., 2017 ; C et D : Hamelin, 2011.

#### I.4.2 Déterminisme génétique

La polydactylie féline a été supposée dominante (Chapman & Zeiner, 1961 ; Danforth, 1947a) avant la découverte du locus responsable. Des recherches dans la séquence ZRS menées sur des chats polydactyles ont permis de mettre en évidence trois mutations nommées *Hw* (en référence aux chats d'Hemingway), *UK-1* et *UK-2* (Lettice et al., 2008). Ces trois mutations ne concernent qu'un seul nucléotide chacune et ont été localisées dans ZRS, une séquence de régulation de *SHH* (voir partie précédente). Dans les deux études publiées sur les mutations félines, la mutation *Hw* a été trouvée chez des chats polydactyles américains au départ (chats de maison, Pixie Bob et Maine Coon). Il s'agissait d'une substitution d'une adénine remplacée par une guanine à la position 479 dans ZRS. La transmission a été montrée autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète (Hamelin et al., 2020). Dans l'étude de Lettice et al., (2008), les chats polydactyles originaires de Grande-Bretagne inclus dans cette étude ne portaient pas *Hw* ; les recherches se sont poursuivies, mettant en évidence deux autres mutations appelées *UK-1* et *UK-2*, également positionnées dans ZRS, aux positions 257 et 481 respectivement. Les mutations *Hw* et *UK-2* étaient situées à une paire de base d'écart (Figure 33). Il a été montré que ces mutations modifiaient l'expression spatiale de *SHH* qui s'exprimait dans des régions ectopiques du bourgeon de membre, à l'origine d'un gain de fonction (Lettice et al., 2008).

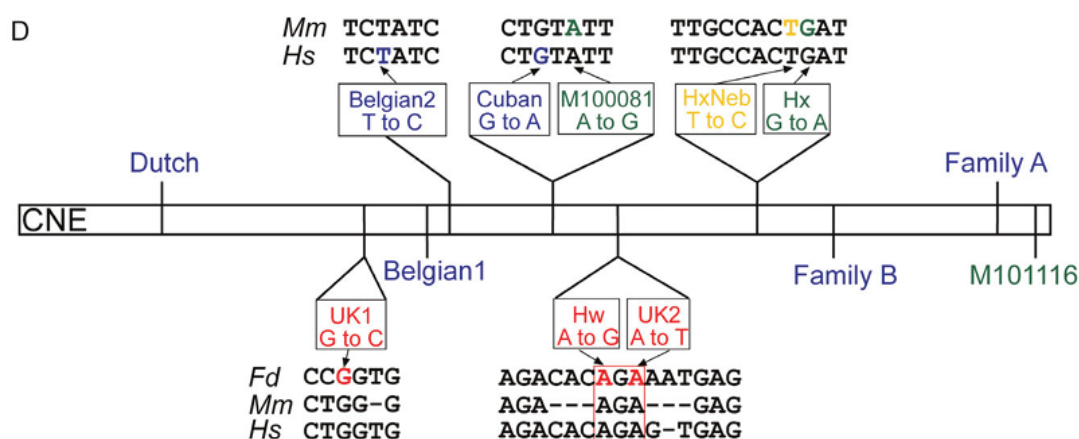


Figure 33 : Positions relatives des mutations localisées dans ZRS à l'origine de la polydactylie chez l'Homme, la souris et le chat. En rouge : mutations chez le chat. En bleu : mutations chez l'homme. En vert et en jaune : mutations chez la souris. Les séquences en noir sont celles correspondantes dans les autres espèces (*Fd* : *Felis domesticus* (chat) ; *Mm* : *Mus musculus* (souris) ; *Hs* : *Homo sapiens* (homme)). CNE : élément non codant conservé, c'est-à-dire ZRS, représenté par le rectangle noir. Mutations humaines identifiées chez des patients Hollandais (*Dutch*), Belges (*Belgian*), Cubain (*Cuban*) et issus de deux familles appelées A et B. Hx et HxNeb : lignée de souris polydactyles. To : "muté en".

Source : Lettice et al., 2008.

Concernant les phénotypes, les porteurs de *Hw* semblaient pour 80 % d'entre eux polydactyles uniquement sur les membres thoraciques, alors que *UK-2* affectait les quatre membres. Les homozygotes ne semblaient pas avoir de phénotype plus marqué que les hétérozygotes. Le nombre de doigts, variable selon les individus pour une même mutation donnée, serait lié à la variation de l'expression dérégulée de *SHH*, qui serait individu-dépendant (Lettice et al., 2008).

En étudiant des lignées de Maine Coon polydactyles américaines, allemande, canadiennes et danoises, Hamelin (2011) a identifié qu'elles étaient toutes porteuses de *Hw*, sauf une lignée canadienne dont les individus étaient pourtant polydactyles. Cette lignée ne portait aucune des trois mutations connues. Une nouvelle mutation a été recherchée dans ZRS, puis dans pZRS, mais pas identifiée à ce jour (Hamelin, 2011).

#### I.4.3 La polydactylie dans le standard de race

La polydactylie est présente dans très peu de races félines. Dans le standard du Pixie Bob est stipulé « Les Pixie Bob [...] polydactyles peuvent avoir un pedigree LOOF, sont considérés comme auxiliaires d'élevage mais ne participent pas au championnat. » (*Standards / LOOF*, [www.loof.asso.fr](http://www.loof.asso.fr)). Les individus polydactyles de la race peuvent avoir un pedigree, être des reproducteurs mais ne peuvent pas obtenir de récompense en concours.

Concernant le Maine Coon, le standard est plus strict : la polydactylie est un caractère qui entraîne un refus de tout titre (*Standards / LOOF*, [www.loof.asso.fr](http://www.loof.asso.fr)). Les chats peuvent avoir un pedigree mais ne sont pas admis en exposition. Cette caractéristique est cependant conservée, car ce sont des chats qui attirent les adoptants. Certains éleveurs se sont ainsi spécialisés dans la reproduction de Maine Coon polydactyles (Hamelin, 2011). Dans le standard américain, *The International Cat Association* tolère la polydactylie, sans favoriser une forme ou un nombre de doigts. Les Maine Coon Polydactyles forment un groupe distinct et concourent dans leur propre catégorie. La polydactylie est considérée comme une caractéristique historique de la race ([tica.org](http://tica.org)). Le standard de la *Cat Fanciers' Association* rejette la polydactylie. ([www.cfa.fr](http://www.cfa.fr)).



## PARTIE II : Étude expérimentale



## II.1 Objectifs et contexte

En 2011, le service de génétique de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort a reçu un mail d'un éleveur amateur de Braque Allemand dont la chienne venait d'avoir une portée. Parmi les 12 chiots (sept mâles et cinq femelles), trois mâles et trois femelles, soit la moitié de la portée, possédaient des ergots sur les membres pelviens. La mère ne présentait pas d'ergot visible, et chez cette race, les ergots sont un défaut entraînant l'exclusion de la reproduction. L'éleveur se questionnait sur le fait que sa chienne puisse être porteuse d'une mutation de polydactylie, et s'il était possible de la dépister sur les chiots qui ne présentaient pas d'ergots.

Deux mutations de polydactylie canine ayant été identifiées, nous savons désormais qu'elles se transmettent de façon autosomique dominante. La chienne en question était donc probablement hétérozygote pour l'une des deux mutations DC-1 ou DC-2, ce qui expliquait que seule la moitié des chiots étaient atteints de polydactylie. Il était surprenant que la mère ne possède pas elle aussi d'ergots. L'hypothèse que nous avons formulée était qu'elle devait probablement être née avec des ergots, mais qu'ils avaient été retirés avant la confirmation, afin qu'elle puisse reproduire au LOF. Cette anecdote nous montre que les retraits d'ergots ne sont pas rares, et sont utilisés pour que les chiens soient conformes au standard de leur race. Cela nous a poussé à nous questionner sur la proportion de chiens porteurs des mutations de polydactylie dans les races, et à mettre en lien ces proportions avec ce que dit le standard de la race pour la polydactylie. Nous nous questionnions particulièrement sur le nombre de porteurs de mutations de polydactylie dans les races où les ergots sont interdits et donc, en théorie, peu répandus.

Le premier objectif de notre travail était donc de mettre en évidence le lien éventuel entre la mention des ergots dans le standard (recherchés ou non) et la proportion de porteurs de mutations à l'origine de polydactylie. A notre connaissance, aucune donnée de ce type n'avait été publiée au moment de la rédaction de cette thèse. Le but était également de proposer des pistes de sélection pour obtenir des chiens conformes au standard, sans avoir recours à la chirurgie de retrait d'ergot.

Un objectif secondaire était de décrire les formes de polydactylie observées chez trois chiens échantillonnés en France (nombre de doigts, de phalanges, constitution des doigts supplémentaires) et leur lien éventuel avec le statut vis-à-vis des mutations DC-1 et DC-2.



## II.2 Animaux, matériels et méthodes

### II.2.1 Éthique

Cette étude a fait l'objet de d'un avis favorable du comité d'éthique de VetAgro Sup (avis 2486).

### II.2.2 Critères d'inclusion des animaux

Les animaux inclus dans l'étude des fréquences alléliques et des fréquences de porteurs des mutations de polydactylie étaient uniquement des chiens appartenant à un livre des origines (appartenant à une race). Les animaux radiographiés étaient des chiens polydactyles d'apparence raciale.

### II.2.3 Données de génotypage du laboratoire Antagene

Les données traitées ont été fournies par le laboratoire Antagene ([www.antagene.com](http://www.antagene.com)). Il s'agissait de chiens dont les prélèvements avaient été envoyés pour réaliser un profil génétique ou la recherche de mutations de maladies héréditaires et dont les propriétaires avaient accepté que les prélèvements et données soient utilisées à des fins de recherche. Les individus avaient déjà été génotypés pour les mutations DC-1 et DC-2. Il s'agissait d'une étude rétrospective.

Pour chaque animal, nous avons comme information la race et le statut pour les mutations DC-1 et DC-2 (homozygote sauvage, hétérozygote ou homozygote muté).

Les individus ont été regroupés par race. Seuls ont été retenus les individus appartenant à une race reconnue par la FCI, les autres individus ont été considérés comme croisés. Des regroupements de races étroitement apparentées ont été faits pour des raisons de praticité d'exploitation des données : Teckel (Teckels poils dur, poil long et poil court), Akita (Akita Inu et Akita Américain), Bulldog (Bulldog, New English bulldog, Old English bulldog), Spitz (Spitz Allemand, Spitz Loup, Spitz Nain), Berger Belge (Malinois, Groenendael, Tervueren), Berger Hollandais (poils long et poils court), Braque de Weimar (poil long et poil court), Épagneul Nain Continental (Phalène et Papillon), les Biewer Yorkshire Terrier (bicolores) et les Yorkshire Terrier (unicolores).

### II.2.4 Données de génotypage du laboratoire MyDogDNA

Trois individus ont été génotypés pour la recherche des mutations DC-1 et DC-2 par le panel commercial MyDogDNA ([www.mydogdna.com](http://www.mydogdna.com)). Les individus ont été génotypés spécifiquement pour l'étude, cette partie de l'étude était prospective.

### II.2.5 Radiographies

Les radiographies ont été réalisées au service d'imagerie du CHUVAC à VetAgro Sup, sur la demande des propriétaires des animaux. Les animaux étaient vigiles et n'étaient pas sédatisés. Nous avons radiographié les deux membres pelviens, en réalisant pour les chiens n°1 et n°3 trois vues : face, profil et oblique. Pour le chien n°2, seulement deux vues ont été réalisées du fait du tempérament de l'animal. Ces individus ont été recrutés et radiographiés spécifiquement pour l'étude, de façon prospective.

### II.2.6 Exploitation des données

Les analyses statistiques ont été réalisées avec R studio version 4.4.2 (<https://larmarange.github.io/analyse-R/installation-de-R-et-RStudio.html>). Le seuil de significativité a été fixé à  $\alpha = 0,05$  ; soit une valeur de p-value de 0,05. Les comparaisons de fréquences alléliques et de proportions de porteurs selon le statut LOF ont été effectuées à l'aide du test de Kruskal-Wallis. En cas de différence significative, des comparaisons deux à deux ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon, avec la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.



### II.3 Résultats de génotypage d'Antagene

Parmi les 11805 individus, 199 races étaient représentées, dont 162 reconnues par la Fédération Cytologique Internationale (FCI). Ainsi 11600 individus appartenant à 162 races ont été inclus dans l'étude.

#### II.3.1 Résultats concernant la mutation DC-1

Cette mutation a été trouvée dans une seule race de notre échantillon : les Shar-Pei. Parmi les 45 individus de cette race, huit étaient hétérozygotes pour DC-1, soit 0,18 % de porteurs ce qui correspondait à une fréquence allélique de 0,044 au sein de l'échantillon.

#### II.3.2 Résultats concernant la mutation DC-2

##### II.3.2.1 Analyse descriptive de toutes les races

Au total, 162 races reconnues par la FCI étaient représentées. Parmi elles, 76 races possédaient au moins un individu porteur de DC-2, soit 47 %. Parmi les 11600 chiens appartenant à ces 162 races, 9362 étaient non-porteurs de DC-2, 1460 étaient hétérozygotes pour DC-2 et 778 étaient homozygotes DC-2, soit une fréquence de porteurs (hétérozygotes + homozygotes mutés) totale de 0,19 et une fréquence allélique totale de 0,13.

Les races ont été classées dans trois catégories, établies selon les recommandations des standards de la FCI vis-à-vis des ergots.

- Encouragée (EN) : la présence d'ergots est recherchée (quatre races).
- Tolérée (TOL) : la présence d'ergots est tolérée, et ne représente ni un avantage ni un défaut (14 races).
- Non mentionnée (NM) : il n'y a pas de mention des ergots dans le standard de race (92 races).
- Défaut (DEF) : la présence d'ergots est un défaut d'après le standard. Deux sous-groupes ont été distingués :
  - o DEF1 : l'ergot est un défaut (31 races).
  - o DEF2 : l'ergot est un défaut et le standard recommande son ablation lorsque celle-ci est autorisée dans le pays (21 races).

Les données pour chaque race, classées par ordre alphabétique, sont résumées dans le tableau en annexe 1. Les données par groupe de races sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II : Données chiffrées pour chaque groupe de race

| Statut LOF | Races avec au moins 1 individu porteur de DC-2 | Homozygotes sauvages | Hétérozygotes | Homozygotes mutés |
|------------|------------------------------------------------|----------------------|---------------|-------------------|
| DEF1       | 9                                              | 1868                 | 496           | 59                |
| DEF2       | 16                                             | 922                  | 444           | 460               |
| EN         | 4                                              | 0                    | 2             | 175               |
| NM         | 35                                             | 6187                 | 385           | 54                |
| TOL        | 12                                             | 385                  | 133           | 30                |
| Total      | 76                                             | 9362                 | 1460          | 778               |

Légende : « EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.

Nous avons remarqué que certaines races présentaient 100 % d'individus porteurs (hétérozygotes + homozygotes mutés) mais des fréquences alléliques variables (Tableau III).

Le Berger de Beauce et le Berger de Brie présentaient une fréquence allélique de 1, c'est-à-dire que tous les individus de la race de l'échantillon étaient homozygotes muté DC-2.

Le groupe du Chien de Montagne des Pyrénées présentait une fréquence de porteurs de 1, pour une fréquence allélique de DC-2 de 0,96.

Nous avons également remarqué que chez le Saint Bernard, tous les individus étaient porteurs de DC-2 mais avec une fréquence d'individus hétérozygotes de 30 % et une fréquence allélique de 0,85.

Tableau III : Races ayant 100 % d'individus porteurs de DC-2

| Race                                 | Statut LOF | Nombre d'individus | Homozygotes sauvages | Hétérozygotes | Homozygotes mutés | Fréquence allélique pour DC-2 |
|--------------------------------------|------------|--------------------|----------------------|---------------|-------------------|-------------------------------|
| Berger de Beauce                     | EN         | 108                | 0                    | 0             | 108               | 1                             |
| Berger de Brie                       | EN         | 41                 | 0                    | 0             | 41                | 1                             |
| Berger de la Maremme et des Abruzzes | TOL        | 1                  | 0                    | 1             | 0                 | 0,5                           |
| Berger de Savoie                     | EN         | 1                  | 0                    | 0             | 1                 | 1                             |
| Berger des Pyrénées                  | TOL        | 2                  | 0                    | 1             | 1                 | 0,75                          |
| Berger des Pyrénées a Face Rase      | NM         | 1                  | 0                    | 0             | 1                 | 1                             |
| Bouvier des Ardennes                 | DEF1       | 4                  | 0                    | 4             | 0                 | 0,5                           |
| Chien de Montagne des Pyrénées       | EN         | 27                 | 0                    | 2             | 25                | 0,963                         |
| Chien de Rouge de Bavière            | NM         | 1                  | 0                    | 1             | 0                 | 0,5                           |
| Dogue du Tibet                       | TOL        | 1                  | 0                    | 1             | 0                 | 0,5                           |
| Griffon Belge                        | TOL        | 1                  | 0                    | 1             | 0                 | 0,5                           |
| Lapphund Suédois                     | TOL        | 2                  | 0                    | 1             | 1                 | 0,75                          |
| Saint Bernard                        | TOL        | 20                 | 0                    | 6             | 14                | 0,85                          |
| Terrier Noir Russe                   | DEF1       | 2                  | 0                    | 2             | 0                 | 0,5                           |

Légende : porteur signifie hétérozygote + homozygote muté ; « EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.

### II.3.2.1 Races où la polydactylie est un défaut

Nous avons mis en évidence que parmi les 52 races où la polydactylie était un défaut (catégories DEF1 et DEF2), 25 races avaient au moins un individu porteur de DC-2 (Figure 34), et pour 17 races la fréquence allélique était significativement différente de 0 (test de Kruskal-Wallis). Parmi ces races, neuf faisaient partie de DEF1 (l'ergot est un défaut) et 16 faisaient partie de DEF2 (l'ergot est un défaut qui doit être retiré pour rendre l'animal confirmable). Nous avons notamment remarqué que le Bouvier de l'Entlebuch, le Chien de Léonberg et le Bouvier Bernois, tous les trois dans la catégorie DEF2, présentaient une fréquence allélique supérieure ou égale à 0,50 et la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à 0,20.



### II.3.2.1.2 Races où la polydactylie est recherchée ou tolérée

Parmi les 162 races représentées, trois étaient dans la catégorie EN (la polydactylie est recherchée) et 14 étaient dans la catégorie TOL (la présence d'ergot est tolérée). Pour la plupart, nous n'avions que peu d'individus et donc des intervalles de confiance assez étendus autour des fréquences alléliques (Figure 35). Nous avons remarqué que les trois races de la catégorie EN étaient celles qui présentaient la plus grande fréquence allélique (fréquence allélique de 1 pour trois d'entre elles). Les races de la catégorie TOL présentaient une grande diversité de fréquences alléliques, allant de 0 (Schipperke et Griffon Bruxellois) à 0,85 (Saint Bernard) avec de nombreuses valeurs intermédiaires

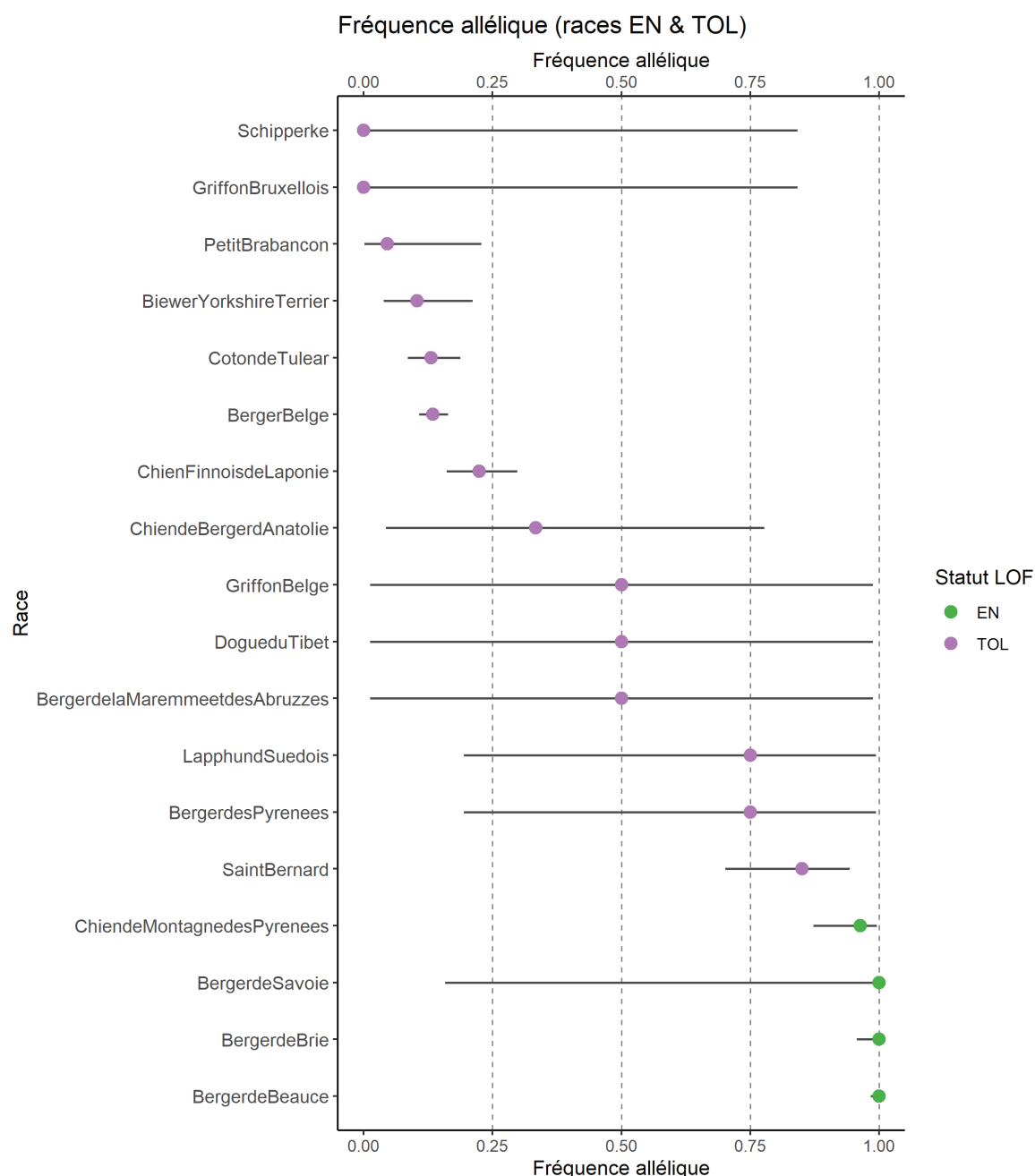


Figure 35 : Fréquence allélique en fonction de la race, pour les groupes de race EN et TOL

Les traits gris foncés représentent les intervalles de confiance. En violet, les races de groupe TOL. En vert, les races du groupe EN. Les races sont classées par fréquence allélique croissante. Toutes les races de ces deux groupes sont représentées. « EN » : race où la polydactylie est encouragée dans le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée dans le standard.

### III.3.2.2 Fréquences de porteurs au sein des groupes

En étudiant les distributions des fréquences alléliques et les fréquences de porteurs (hétérozygotes + homozygotes mutés), nous avons mis en évidence que les races du statut TOL avaient des fréquences de porteurs très diverses au sein du groupe (Figure 36).

Pour le groupe DEF1, la médiane de la fréquence allélique était à 0 avec seulement quelques valeurs au-dessus de 0,10. Les résultats étaient semblables pour le groupe NM. Les fréquences de porteurs de ces deux groupes étaient également basses.

Le groupe DEF2 avait une médiane de fréquence allélique de 0,077 mais une médiane de 0,15 pour la fréquence de porteur, soit plus du double. Nous avons remarqué que dans ce groupe, de très nombreuses races étaient porteuses de DC-2.

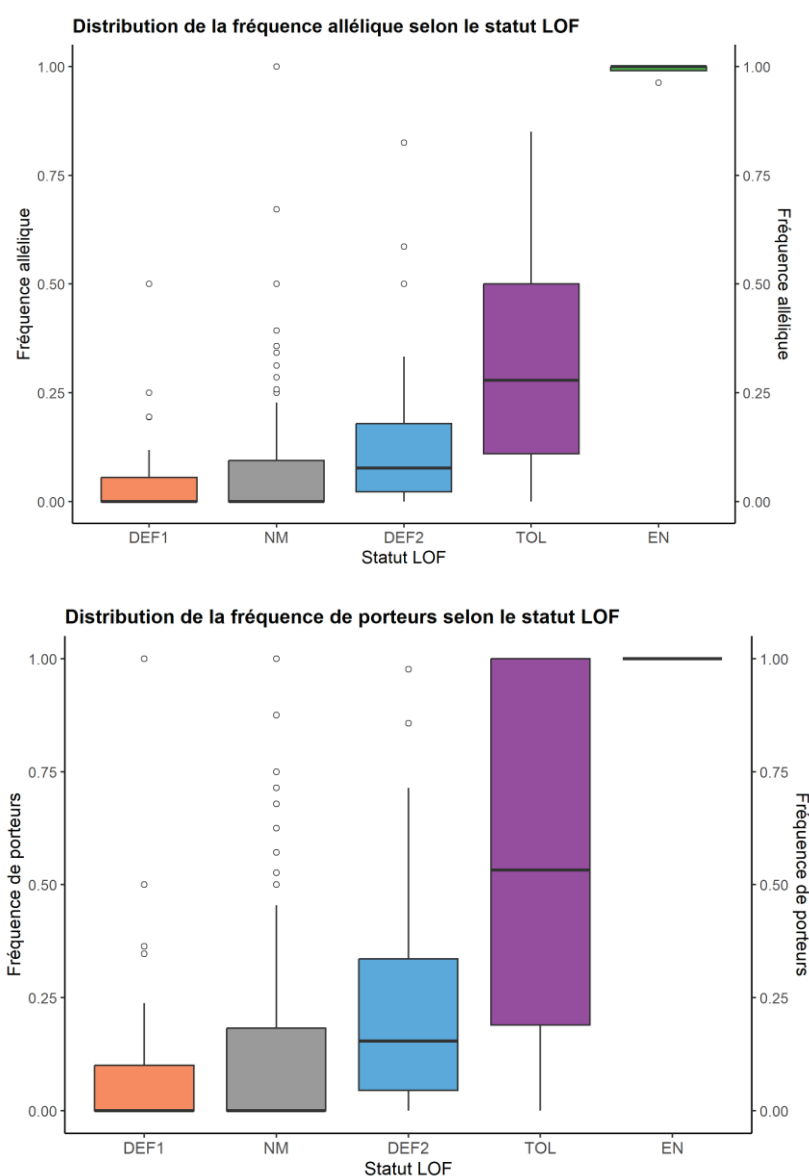


Figure 36 : Distribution de la fréquence allélique et de porteurs de DC-2 selon le statut LOF

Les groupes sont classés par ordre de fréquence croissante.

« EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.

### III.3.2.3 Comparaisons

#### II.3.2.3.1 Comparaison de tous les groupes

Nous avons ensuite comparé les fréquences alléliques entre chaque groupe de races, ainsi que les fréquences de porteurs. Le test de Krustal-Wallis a donné une valeur de p-value de  $2,09 \times 10^{-07}$  en comparant les fréquences alléliques et le statut LOF ; et une valeur de p-value de  $2,82 \times 10^{-07}$  pour la comparaison entre la fréquence de porteurs et le statut LOF. Ces résultats étaient significatifs. Nous avons conclu **qu'il existait une différence significative de fréquence allélique et de fréquence de porteurs de DC-2 entre les groupes de races classées en fonction dont l'ergot était mentionné dans le standard.**

#### II.3.2.2. Comparaisons des groupes deux à deux

Nous avons réalisé ensuite un test de Wilcoxon avec correction de Bonferroni pour comparer deux à deux chaque groupe. Les p-value sont présentées dans les Tableaux IV et V.

Tableau IV : p-value des comparaisons des fréquences alléliques

|      | DEF1   | DEF2   | EN     | NM     |
|------|--------|--------|--------|--------|
| DEF2 | 0,0378 | -      | -      | -      |
| EN   | 0,0023 | 0,0200 | -      | -      |
| NM   | 1      | 0,0475 | 0,0019 | -      |
| TOL  | 0,0012 | 0,7569 | 0,0333 | 0,0007 |

Légende : En vert, les p-value < 0,05 : la différence est considérée comme significative. En rouge, les p-value > 0,05, la différence est considérée comme non-significative. « EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.

Tableau V : p-value des comparaison des fréquences de porteurs

|      | DEF1    | DEF2    | EN      | NM      |
|------|---------|---------|---------|---------|
| DEF2 | 0,05028 | -       | -       | -       |
| EN   | 0,00562 | 0,01974 | -       | -       |
| NM   | 1       | 0,04184 | 0,00214 | -       |
| TOL  | 0,00176 | 0,40312 | 0,70569 | 0,00047 |

Légende : En vert, les p-value < 0,05 : la différence est considérée comme significative. En rouge, les p-value > 0,05, la différence est considérée comme non-significative. « EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.

Lorsque s'intéressait aux fréquences alléliques, les fréquences de DEF2 et TOL n'étaient pas significativement différentes (Tableau IV). Quand on s'intéressait aux fréquences de porteurs, les fréquences de DEF2 et TOL n'étaient pas significativement différentes (Tableau V). Ainsi, **il n'y avait pas de différence significative de fréquence allélique et de fréquence de porteurs de DC-2 lorsque l'on considérait les races où les ergots sont un défaut et doivent être retirés (DEF2) et les races où les ergots sont tolérés (TOL).**

La fréquence allélique et la fréquence de porteurs du groupe EN (ergots encouragés) étaient significativement différentes de celles du groupe DEF2 (les ergots sont un défaut et leur ablation est recommandée).

Lorsque nous avons comparé les groupes où la présence d'ergot est encouragée (EN) et tolérée (TOL) dans le standard, les fréquences alléliques étaient significativement différentes (Tableau IV) : elle était supérieure pour le groupe EN (Figure 36), mais la différence de fréquence de porteurs n'était pas significative (Tableau V).

Pour les groupes où la présence d'ergot n'est pas mentionnée (NM) ou considérée comme un défaut (DEF1) dans le standard, les différences de fréquences allélique et de porteurs étaient non significatives.

Concernant le groupe où la présence d'ergot était un défaut et où l'ablation était recommandée (DEF2), nous avons remarqué qu'il y avait de nombreux individus porteurs, et des fréquences alléliques très élevées dans certaines races (trois races avaient une fréquence allélique supérieure ou égale à 50 %). Nous avons mis en évidence que la fréquence de porteurs n'était pas significativement différente de celle du groupe DEF1 (Tableau V), mais que la fréquence allélique du groupe DEF2 était significativement différente (elle était plus élevée : Figure 36) de celle du groupe DEF1 (Tableau IV). La fréquence de porteurs n'étant pas significativement différente, nous avons conclu **que le groupe DEF2 avait significativement plus d'individus homozygotes mutés DC-2 que le groupe DEF1.**

#### II.4 Étude de trois cas grâce à des radiographies et un génotypage MyDogDNA

Trois chiens polydactyles ont été radiographiés et génotypés pour DC-1 et DC-2 auprès du laboratoire MyDogDNA pour cette étude.

##### II.4.1 Chien n°1

Le premier chien examiné était de type Épagneul Breton. Il présentait aux deux pieds un ergot simple en position médiale, sans polydactylie des membres thoraciques.

Sur la radiographie du pied droit, nous avons noté la présence d'un doigt I totalement développé de taille inférieure aux autres doigts. Le métatarse associé était plus petit que celui des autres doigts, il mesurait environ un tiers des autres métatarses, et semblait articulé avec le tarse. Trois phalanges étaient présentes, ainsi qu'une griffe. Le métatarse I et la première phalange étaient de taille identique (Figure 37).

Sur la radiographie du pied gauche, un doigt I était également présent et semblait identique anatomiquement au doigt I surnuméraire situés sur le postérieur droit (Figure 38).

Ainsi, chez ce chien, la polydactylie était préaxiale, bilatérale, symétrique et restreinte aux membres pelviens.

Ce chien était hétérozygote pour la mutation DC-2 et homozygote sauvage pour la mutation DC-1.



Figure 37 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien de type Épagneul Breton (chien n°1)

Noter la présence d'un doigt I avec un métatarse et trois phalanges totalement développées mais de taille inférieure aux autres doigts (flèche blanche).

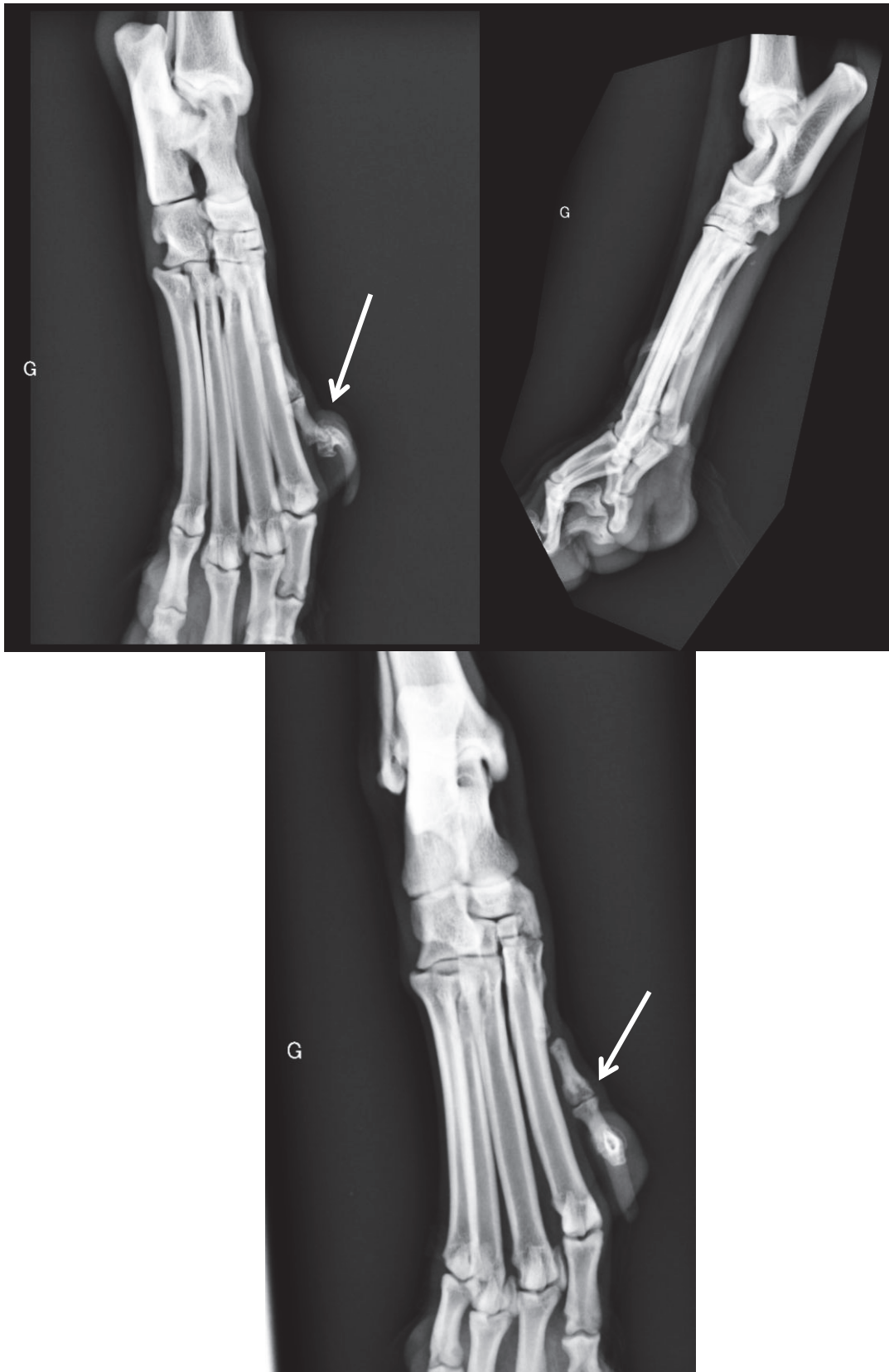


Figure 38 : Radiographie de membre postérieur gauche d'un chien de type Épagneul Breton (chien n°1)  
 Noter la présence d'un doigt I avec un métatarse et trois phalanges totalement développées mais de taille inférieure aux autres doigts (flèche blanche).

#### II.4.2 Chien n°2

Le chien numéro 2 était un chien de type Border Collie qui présentait des ergots simples aux deux pieds, situés médialement. Il n'y avait pas de polydactylie des membres thoraciques associée. Seules deux radiographies de chaque membre ont été réalisées.

Sur la radiographie du pied droit, nous avons noté la présence d'un doigt I, constitué de deux phalanges et d'une griffe. Les phalanges étaient de taille réduite comparées à celles des autres membres. Ce doigt supplémentaire n'était pas articulé avec le tarse. Il n'y avait pas de métatarse visible radiographiquement. Nous avons remarqué, du côté proximal des deux phalanges, un os très petit et rectangulaire, que nous avons supposé être une phalange ou un métatarse vestigial (Figure 39).

La radiographie du pied gauche a montré une anatomie identique (Figure 40).

Ainsi, chez ce chien, la polydactylie était préaxiale, bilatérale, symétrique et restreinte aux membres pelviens.

Ce chien était hétérozygote pour la mutation DC-2 et homozygote sauvage pour la mutation DC-1.



Figure 39 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien type border collie (chien n°2)  
Ce chien présente un doigt I supplémentaire constitué de de trois phalanges, dont une atrophiée.

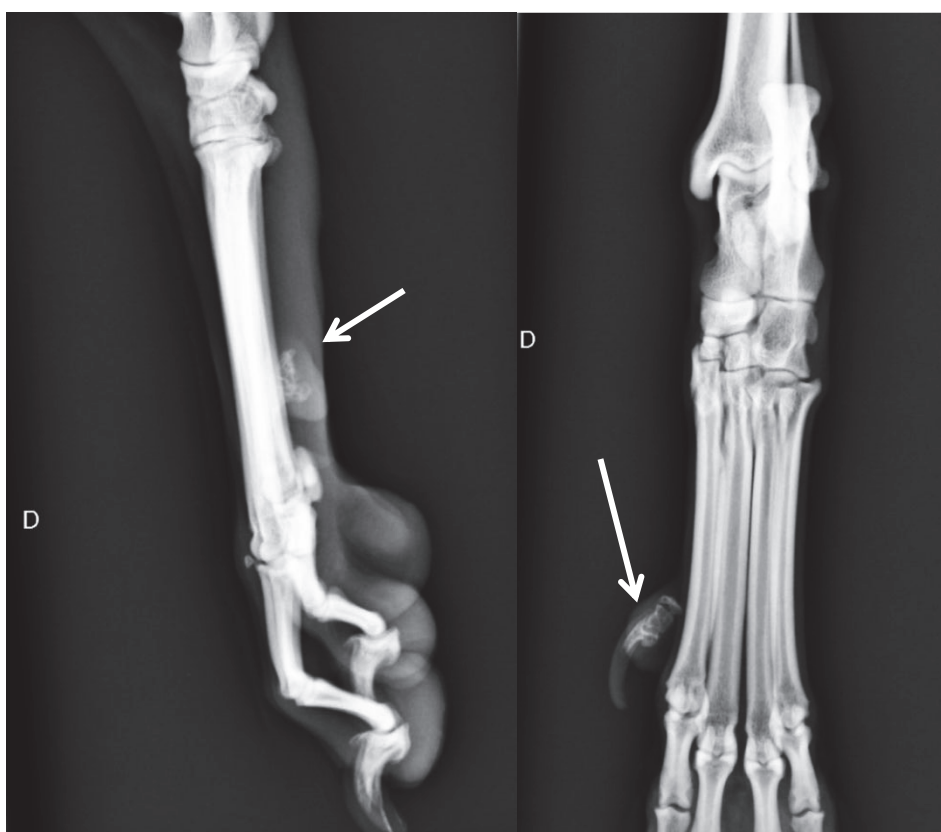


Figure 40 : Radiographie de membre postérieur droit d'un chien type border collie (chien n°2)  
Ce chien présente un doigt I supplémentaire (flèche blanche) constituée de de trois phalanges, dont une atrophiée.

#### II.4.3 Chien n° 3

Le dernier animal était un chien de type Berger des Pyrénées, présentant des ergots doubles aux deux pieds, en face médiale, sans polydactylie des membres thoraciques.

Sur la radiographie du pied droit, nous avons noté la présence de deux doigts supplémentaires, constitués au total de quatre phalanges. La phalange la plus proximale était atrophiée. La seconde, bien que de taille réduite, semblait bien développée. A l'extrémité distale de cette seconde phalange étaient articulées de façon bifide deux autres phalanges. Il y avait une griffe à l'extrémité de chacun des doigts (Figure 41)

La radiographie du membre pelvien gauche a révélé une structure légèrement différente, avec un total de cinq phalanges. Nous avons retrouvé la phalange atrophiée, mais les deux phalanges bifides étaient directement articulées avec cette phalange atrophiée. La divisions en deux doigts était donc localisée une phalange plus proximale que sur le membre controlatéral (Figure 42).

Nous avons également noté la présence d'un os supplémentaire au niveau du tarse, bilatéralement. Cet os n'était pas relié aux phalanges supplémentaires. Nous avons supposé qu'il s'agissait d'un métatarse atrophié.

Ainsi, chez ce chien, la polydactylie était préaxiale, bilatérale, asymétrique et restreinte aux membres pelviens.

Ce chien était homozygote muté pour DC-2 et homozygote sauvage pour la mutation DC-1.

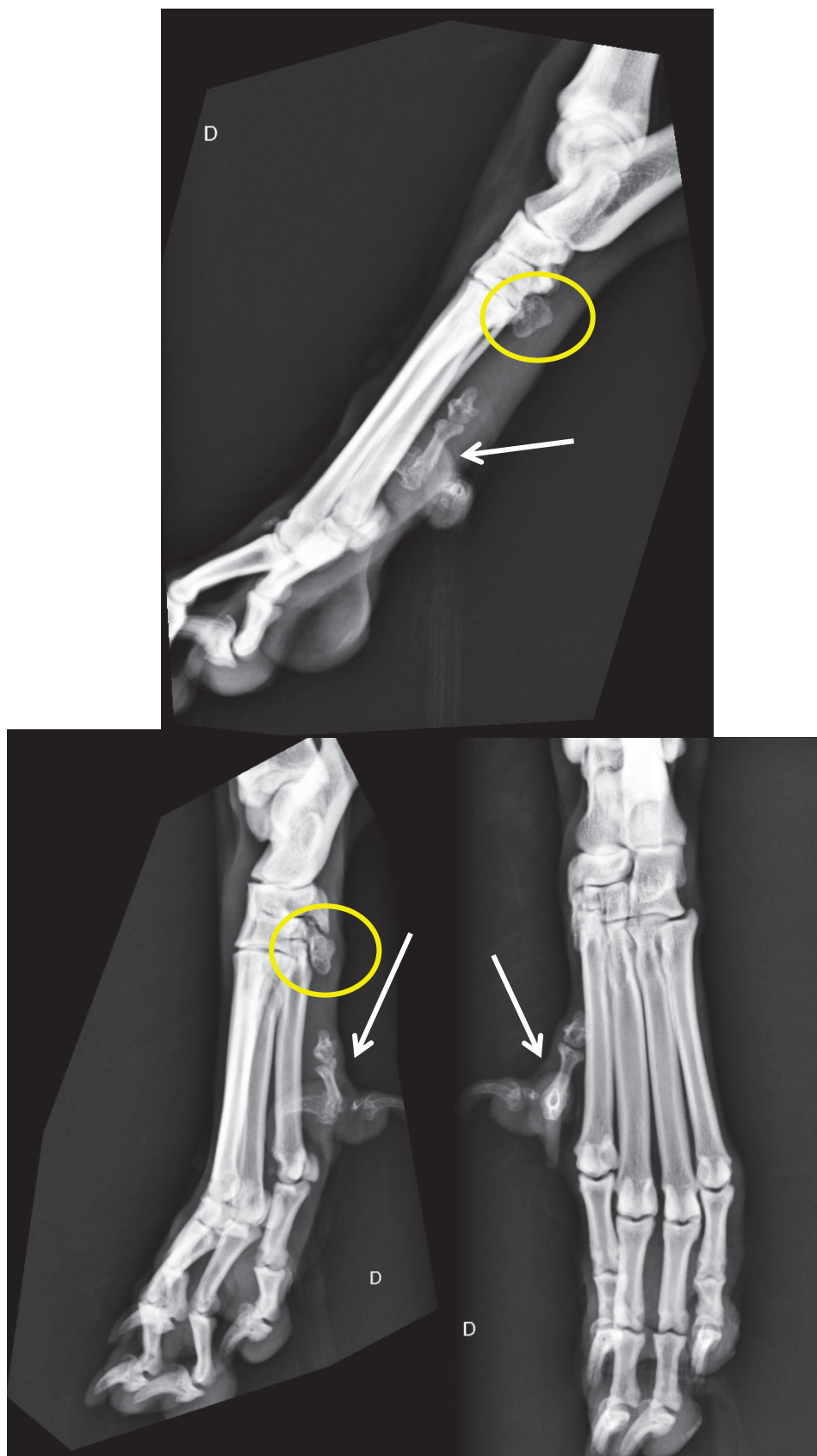


Figure 41 : Radiographies de membre postérieur droit d'un chien Berger des Pyrénées (chien n°3)  
 Noter la présence de deux doigts supplémentaires, ayant des phalanges communes (flèche blanche), et d'un os atrophié de métatarse (cercle jaune).

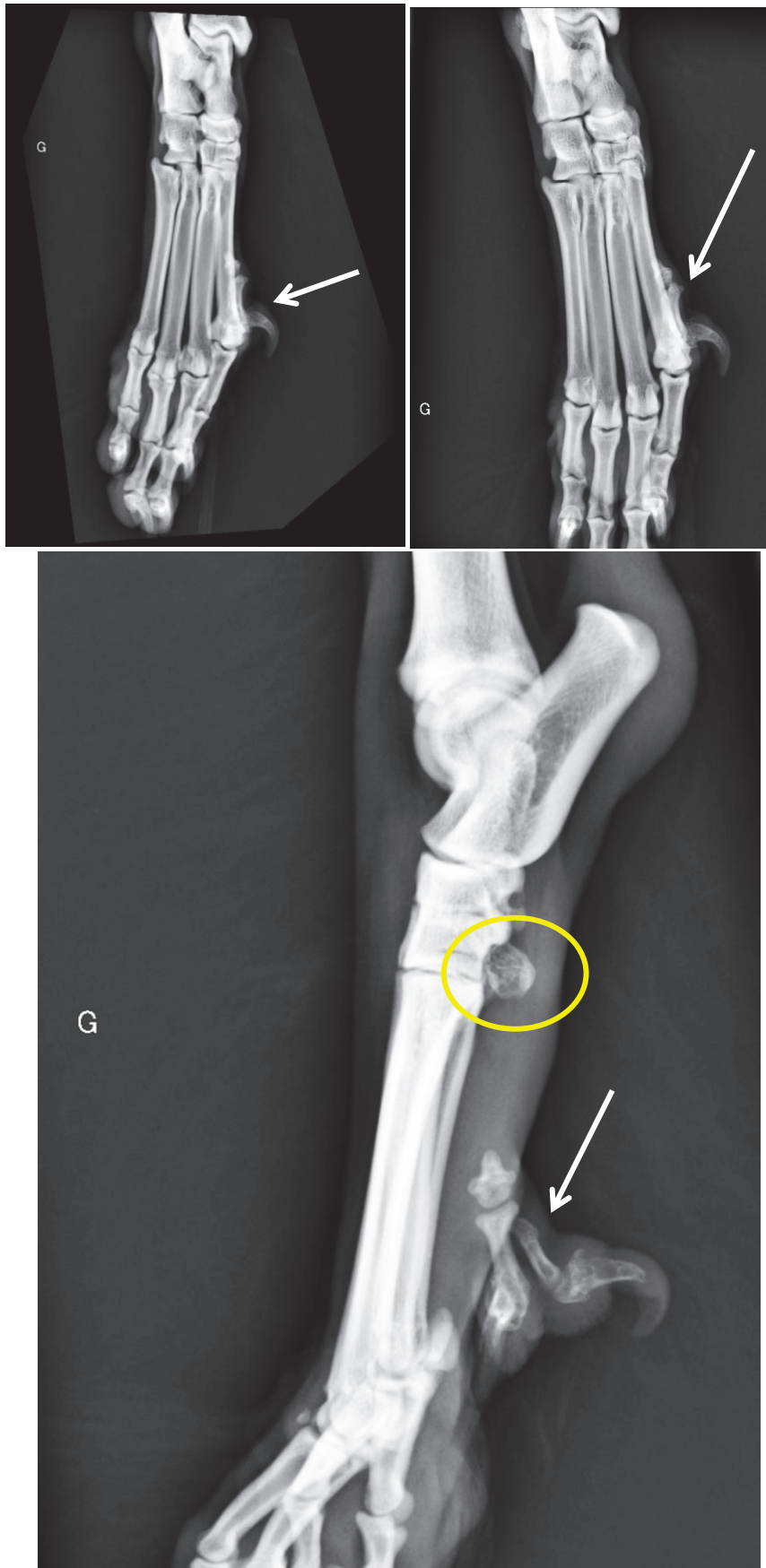


Figure 42: Radiographie de membre postérieur gauche d'un chien Berger des Pyrénées (chien n°3)  
 Noter la présence de deux doigts supplémentaires, ayant une phalange commune (flèche blanche), et d'un os atrophié de métatarse (cercle jaune).

## II.5 Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence de deux mutations de polydactylie canine appelées DC-1 et DC-2 dans un panel de races présentes en France et d'évaluer leurs liens éventuels avec la mention qui est faite de la polydactylie dans les standard des races.

L'objectif secondaire, qui était de nous intéresser à l'anatomie des ergots, a mis en évidence des morphologies variées entre les trois individus recrutés. Nous avons également pu observer que le développement des ergots pouvait être asymétrique sur un même animal.

Nous discutons de nos résultats ci-dessous.

### II.5.1 Interprétation des radiographies

Deux des trois chiens radiographiés présentaient une polydactylie préaxiale, bilatérale, symétrique et restreinte aux membres pelviens, et un chien présentait une asymétrie mise en évidence à la radiographie. Mais les anatomies étaient très différentes pour les ergots de ces trois chiens. Comme pour la polydactylie chez le chat, la polydactylie canine semble donc très variable dans le développement des doigts supplémentaires. Nos résultats rejoignent ceux de Covaşă & Şerban, (2021) par la diversité des anatomies des sujets de cette étude. A notre connaissance, l'origine génétique du plus ou moins grand développement des doigts surnuméraire n'a pas été identifiée. Tout comme dans l'étude de Park et al. (2008), nous n'avons pas remarqué d'élément anatomique permettant de différencier phénotypiquement un individu hétérozygote DC-2 d'un individu homozygote DC-2. Notre faible effectif ne nous a cependant pas permis de tirer de conclusions générales. Il aurait été intéressant de radiographier et génotyper un plus grand nombre de chiens polydactyles, afin d'étudier l'éventuel lien entre la morphologie des doigts surnuméraire et le statut génotypique des animaux vis-à-vis de DC-2 (homozygote ou hétérozygote). Cela aurait permis de déterminer si certaines configurations anatomiques étaient associées à un génotype particulier, ou si l'anatomie de ces doigts supplémentaire résultait plutôt de formes familiales. Nous aurions ainsi potentiellement pu rechercher l'origine génétique de l'anatomie des doigts surnuméraires.

### II.5.2 Interprétation des données de génotypage

#### II.5.2.1 Échantillon

##### II.5.2.1.1 Biais de sélection

Si l'on s'intéresse à l'ensemble des chiens en France, notre échantillon présentait un biais de sélection conséquent : nous ne nous sommes intéressés qu'à des chiens inscrits à un livre des origines (chiens appartenant à une race). Les chiens croisés étaient donc exclus de l'étude. Si nous avions voulu un échantillon représentatif des chiens français, une solution aurait été de réaliser des brochettes buccales de chiens croisés échantillonnés au hasard dans des cliniques vétérinaires de toute la France. Cependant, notre étude portant sur la présence d'ergot et son autorisation dans les standards de race, c'est pourquoi nous n'avons pas inclus de chiens croisés, pour qui la polydactylie n'est pas un problème car ils ne sont pas soumis à un standard.

Le critère de sélection de nos individus était la réalisation, à l'initiative du propriétaire, d'un panel de tests génétique et/ou d'une identification ADN. Ces tests étant coûteux, les individus génotypés étaient des chiens d'une certaine valeur (chien de concours, reproducteurs, chiots destinés à la vente), à l'origine d'un biais de sélection. Nous aurions pu corriger cela en échantillonnant au hasard (par tirage au sort) des chiots inscrits au LOF (livre des origines françaises) dans l'année, issus de différents élevages de tailles différentes, situés dans différentes régions de France, afin d'inclure

une plus grande diversité d'individus. Mais il aurait fallu avoir accès à tous les élevages LOF de France pour réaliser le tirage au sort et le coût de l'étude aurait été conséquent. Nous avons donc fait le choix d'analyser des données a posteriori, issues du laboratoire Antagene.

#### II.5.2.1.2 Analyse des données

Pour chaque individu, nous avons comme informations sa race et son statut pour DC-1 et DC-2. Il aurait été pertinent d'avoir, entre autres, le phénotype (polydactyles ou non, nombre de doigts surnuméraire), la réalisation antérieure d'une chirurgie d'ablation d'ergot, ou le lien de parenté éventuel entre les différents individus, afin d'enrichir nos conclusions. L'obtention de données de phénotype concernant la polydactylie aurait notamment permis de réaliser une étude de la corrélation génotype-phénotype et d'apprécier la diversité des phénotypes de polydactylie.

#### II.5.2.2. Interprétation des résultats

Les races porteuses de DC-1 ou DC-2 suivaient la répartition proposée par Park et al. (2008), c'est à dire que les chiens de races occidentales portaient la mutation DC-2 alors que les chiens de races orientales portaient la mutation DC-1. Nous n'avons en effet retrouvé la mutation DC-1 que chez des individus de race Shar-Pei. Cependant, nous avons parmi nos individus un chien Chow Chow porteur hétérozygote de DC-2 alors qu'il s'agit d'une race asiatique. Puisque cet individu vivait probablement en France, ou au moins en Europe, nous avons supposé que la présence de DC-2 était un reliquat d'un croisement dans la lignée avec un chien européen. La mutation DC-2 était largement répartie dans les races occidentales. La faible proportion d'individus DC-1 ne nous a pas permis de tirer des conclusions.

Nous nous sommes interrogés sur la large présence de DC-2 dans notre échantillon. En effet, 45 % des races de notre échantillon avaient au moins un individu porteur. D'après Galis et al. (2001), la présence d'ergot serait un atavisme, c'est-à-dire la réapparition d'un caractère ancien. Nous avons mis en évidence la présence de DC-2 dans des races très variées, les 10 groupes de la FCI étaient représentées. Nous avons supposé que la présence de DC-2 dans des races éloignées résultait de croisements anciens, probablement antérieurs à la mise en place des standards de race, lorsque les caractères étaient moins fixés au sein des races. Ces croisements pourraient également être récents et volontaires, afin de rajouter de la diversité génétique à des races de petit effectif.

Au sein des races occidentales, notre étude a mis en évidence que la fréquence allélique de DC-2 était significativement différente dans les groupes de races établis à partir de la mention des ergots dans le standard.

Lorsque nous avons comparé les groupes où la présence d'ergot est encouragée (EN) et tolérée (TOL) dans le standard, les fréquences alléliques étaient significativement différentes (Tableau IV) : elle était supérieure pour le groupe EN (Figure 36), mais la différence de fréquence de porteurs n'était pas significative (Tableau V). Nous avons conclu que **la sélection positive des ergots augmentait de façon significative la proportion d'individus homozygotes pour DC-2**. Lorsque les ergots ne sont que tolérés, il semblerait qu'il y ait plus d'individus hétérozygotes, ce qui serait cohérent avec le fait que les ergots n'étaient pas un critère de sélection dans ces races.

Pour les groupes où la présence d'ergot n'est pas mentionnée (NM) ou considérée comme un défaut (DEF1) dans le standard, les différences de fréquences allélique et de porteurs étaient non significatives. Nous avons émis deux hypothèses sur la non-mention des ergots dans le standard. La première était que les ergots n'étaient pas mentionnés car ils n'étaient pas un critère de sélection. Cependant, les différences avec le groupe TOL (dans lequel les ergots sont tolérés mais pas encouragés) étant significatives, nous avons rejeté cette hypothèse. Nous avons supposé que **si les**

**ergots n'étaient pas mentionnés, c'était parce que la race était peu concernée par leur présence**, ce qui a été confirmé par la médiane de fréquence allélique et de porteurs de 0 (Figure 36).

Concernant le groupe où la présence d'ergot était un défaut et où l'ablation était recommandée (DEF2), nous avons remarqué qu'il y avait de nombreux individus porteurs, et des fréquences alléliques très élevées dans certaines races (trois races avaient une fréquence allélique supérieure ou égale à 50 %, Annexe 1). Nous avons mis en évidence que la fréquence de porteurs n'était pas significativement différente de celle du groupe DEF1 (Tableau V), mais que la fréquence allélique du groupe DEF2 était significativement différente (elle était plus élevée : Figure 36) de celle du groupe DEF1 (Tableau V). La fréquence de porteurs n'étant pas significativement différente, nous avons conclu **que le groupe DEF2 avait significativement plus d'individus homozygotes mutés DC-2 que le groupe DEF1**.

Les fréquences alléliques du groupe DEF2, assez élevée, étaient surprenantes. Elles témoignent de la pratique répandue des retraits chirurgicaux d'ergots, puisque les individus polydactyles ne peuvent pas être confirmés. L'objectif pour ces races est donc de ne pas avoir d'individu polydactyles phénotypiquement. Or, d'un point de vue génotypique pour DC-2, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre les races où les ergots doivent être retirés (groupe DEF2) et les races pour lesquelles leur présence n'est ni recherchée, ni un défaut (groupe TOL ; Tableaux IV et V). Ainsi, **l'obligation de retirer les ergots lorsqu'ils sont présents semble avoir un effet inverse à celui désiré, puisque comme les ergots ne sont plus visibles, ils ne peuvent pas être contre-sélectionnés**, et deviennent un critère neutre. L'impossibilité de mener cette contre-sélection amène aux retraits d'ergot pour être conforme au standard.

A propos du groupe DEF1, même s'il comportait beaucoup moins d'individus porteurs que le groupe DEF2, neuf races avaient au moins un individu porteur de DC-2 et parmi elles, toutes avaient une fréquence allélique significativement différente de 0. **Nous avons supposé que l'ablation des ergots était parfois réalisée dans ce groupe de races, même si le standard ne le précise pas.**

#### II.5.2.3 Conseil génétique

Les résultats précédents nous ont amené à questionner la pertinence du retrait d'ergot dans les races où les ergots sont indésirables. Nous venons de mettre en évidence que le retrait chirurgical des ergots n'était pas une solution suffisante pour réduire leur présence dans les futures générations des races concernées. Si l'ergot n'est plus visible, il ne peut plus être contre-sélectionné. Les générations suivantes devront à leur tour subir des retraits d'ergots.

Le retrait d'ergot est réalisé pour des raisons purement esthétiques, et non pas fonctionnelles. Le retrait d'ergot serait donc comparable aux coupes de queues qui se faisaient à la naissance dans certaines races, et qui ont été interdites en France et en Europe. Nous nous sommes interrogés sur le côté éthique et sur l'aspect bien-être animal de ces chirurgies esthétiques. Nous avons souhaité amener à une réflexion autour de l'intérêt de l'ablation des ergots chez les chiens de race.

Nous nous sommes interrogés sur l'importance du préjudice esthétique causé par les ergots. Nous pensions qu'il s'agissait d'un détail, en général non-visible lors du premier abord de l'animal. De plus, chez les individus à poils longs et mi-longs, les ergots sont souvent dissimulés par le poil. Ainsi, l'acceptation des ergots dans le standard de race ne modifierait pas fondamentalement l'aspect visuel ni les compétences physiques de la race. La présence d'ergot pourrait ainsi être tolérée sans porter atteinte à l'intégrité de la race. D'autant plus que dans de nombreuses races où les ergots sont interdits, les chiens confirmés « sans ergots » pouvaient être nés avec et avoir été retirés à un très jeune âge.

Si le préjudice esthétique causé par la présence d'ergots était considéré comme trop important par le club de race, nous proposons de mettre en place un plan de sélection des individus reproducteurs basés sur la présence ou non d'ergots. L'objectif serait d'atteindre une fréquence allélique proche de zéro dans les races DEF1 et DEF2. En cas de doute, les individus pourraient être génotypés à la recherche de DC-1 et DC-2, par exemple lors des contrôles de filiation ou des dépistages pour d'autres maladies. Cependant, la sélection devrait impérativement être conditionnée à la fréquence allélique de DC-2 (ou le cas échéant de DC-1) dans la population de la race et à l'effectif disponible de reproducteurs dans la race. En effet, dans le cas d'une **très faible proportion d'individus porteurs de DC-2, il serait possible de sélectionner pour la reproduction uniquement des individus non porteurs**, ou des individus hétérozygotes et ne sélectionner que leurs descendants non porteurs lors des futurs mariages. Cela ne porterait pas atteinte, ou du moins modérément, à la diversité génétique de la race. Dans les races ayant une **fréquence allélique plus élevée, une sélection stricte des individus non porteurs de polydactylie risquerait de créer un goulot d'étranglement et de réduire la diversité génétique** de la race, à l'origine d'une **augmentation probable de la consanguinité** au sein de la race et des problèmes qui en découlent. Dans ces races, il serait impératif de se poser la question du rapport entre le bénéfice et le risque d'une telle sélection. Les trois possibilités dans ces races seraient :

- réaliser une sélection drastique : **nous n'avons pas considéré cette solution comme acceptable**, étant donnés les risques pour les individus en cas de forte consanguinité ;
- continuer les retraites chirurgicales systématiques : il s'agit de la situation actuelle, qui **pose question d'un point de vue éthique et ne permet pas de faire baisser la fréquence de la polydactylie** ;
- accepter les ergots dans le standard : **la solution qui nous a semblé la plus cohérente.**

Nous nous sommes donc demandé ensuite quelles races pouvaient appliquer un plan de sélection sans trop de risques et lesquelles ne pouvaient pas et devait accepter la présence d'ergots dans leur standard, de notre point de vue.

La FCI recommande de ne pas exclure de la reproduction plus de 50 % de sujets d'une race lors de la sélection des individus ([www.fci.be](http://www.fci.be), Stratégies internationales d'élevage). Ainsi, nous pourrions recommander pour toutes les races ayant au moins 50 % d'individus porteurs de polydactylie d'accepter les ergots dans le standard.

Concernant les races avec moins de 50 % d'individus porteurs, l'étude des seuils pourrait se faire au cas par cas. En effet, en France les races canines ont des effectifs efficaces très variables, non systématiquement corrélé au nombre d'individus (Leroy et al., 2006). Nous devrions donc prendre en compte le nombre d'individus qui participent effectivement à la reproduction (parmi une génération, de nombreux chiots de race ne participent pas à la reproduction), ainsi qu'à l'importance des quelques étalons parfois sur-représentés dans la race par leur descendance. Les habitudes de reproduction de la race, comme l'utilisation de la consanguinité (qui diminue la diversité génétique) ou les croisements avec des individus issu d'autres pays (qui en général augmente la diversité génétique) seraient également à considérer, via l'étude des pedigrees. D'après l'étude de Calboli et al. (2008), l'effectif efficace des races canine se situe entre 40 et 80 individus selon les races. Cet effectif étant assez faible, il convient d'être précautionneux dans la sélection, d'autant plus dans les races de petit effectif, afin d'éviter l'effet « goulot d'étranglement ». Dans les races à la faible diversité génétique, la question du rapport bénéfice risque se pose. La sélection d'individus non porteurs de DC-1 ou DC-2 peut se faire sur le long terme ; il convient à chaque club de race d'estimer les caractères génétiques qu'il souhaite éliminer en priorité. **La possibilité d'effectuer une sélection sur la présence d'ergot et la rapidité de la mise en place de cette sélection sont donc à discuter au cas par cas en fonction des spécificités de chaque race et de l'orientation de la sélection sur les années à venir.**

## CONCLUSION

Les ergots, ou polydactylie, constituent un critère de sélection chez le chien et sont souvent considérés comme un défaut conduisant à l'exclusion d'un individu de la race de la reproduction, au moment de sa confirmation. Mais parfois, au contraire, ils sont recherchés et considérés comme une caractéristique de la race. Leur présence ou leur absence a conduit, dans certaines races, à des pratiques de retraits chirurgicaux encore largement répandues, soulevant aujourd'hui des questions éthiques et de bien-être animal face à des interventions à visée purement esthétique.

Dans ce travail, nous avons étudié le statut génotypique de 11 800 chiens de race en France, grâce aux données fournies par le laboratoire Antagene. Les prélèvements réalisés pour un panels commercial de dépistage ont permis d'analyser les génotypes pour les mutations DC-1 et DC-2 dans une approche rétrospective. Au total, 162 races étaient représentées. La mutation DC-1 a été observée chez huit Shar-Pei : ce faible effectif n'a pas permis de conclure quant à sa distribution. Concernant DC-2 : 79 races présentaient au moins un individu porteur et nous avons compté un total de 9362 chiens homozygotes sauvages (non porteurs de polydactylie), 1460 hétérozygotes (porteurs de polydactylie) et 778 homozygotes mutés (porteurs de polydactylie).

Les résultats obtenus nous ont permis de mettre en évidence des différences statistiquement significatives de fréquences alléliques et de porteurs de DC-2 entre les races, selon la mention qui était faite des ergots dans le standard. Ainsi, lorsque la présence d'ergots était encouragée, les fréquences alléliques atteignaient des valeurs proches de 1. Dans les races où les ergots étaient tolérés, les fréquences alléliques observées étaient variables suivant les races, puisque ce n'était pas un critère de sélection. Dans les races où les ergots n'étaient pas mentionnés, la médiane de la fréquence allélique était de 0, probablement parce que ces races étaient peu concernées par la présence de doigts supplémentaires. Quelques individus appartenant à ce groupe étaient tout de même porteurs de DC-2. Enfin, pour les races où les ergots étaient interdits, nous avons distingué les races où la polydactylie était un défaut, et celles où la polydactylie était un défaut et le standard demandait l'ablation des ergots. Pour ce second groupe, nous avons mis en évidence que les fréquences alléliques observées n'étaient pas significativement différentes de celles des races où les ergots étaient tolérés. La suppression chirurgicale des doigts supplémentaires semblait donc équivalente, du point de vue de son effet sur la fréquence de la mutation DC-2, à tolérer leur présence. Dans ces deux groupes, nous avons observé un nombre important d'individus porteurs de DC-2.

Les membres de trois chiens ont également été radiographiés, mettant en évidence une variabilité anatomique des doigts supplémentaires entre les individus, et aussi entre les deux membres postérieurs d'un même animal.

Ce travail a été limité par l'absence d'information autres que la race pour les individus génotypés pour DC-1 et DC-2 et le faible nombre d'individus polydactyles radiographiés. Des études complémentaires seraient nécessaires pour mieux caractériser les différentes formes anatomiques de polydactylie, et pour rechercher s'il existe des loci autres que DC-1 et DC-2 impliqués dans la diversité anatomique des formes de polydactylie canine.

La poursuite de ce travail pourrait permettre de définir des plans de sélection adaptés à chaque race. Selon la situation, il conviendra d'évaluer si écarter de la reproduction les chiens porteurs de DC-2 est envisageable, ou si, au contraire, l'intégration de l'ergot dans le standard apparaît comme une solution plus réaliste, conciliant diversité génétique, respect du standard et bien-être animal.



ANNEXE 1 : Nombre d'individus et de chaque génotype, fréquences des porteurs et fréquence allélique de DC-2 pour des chiens inclus dans l'étude, en fonction de leur race

| Race                                 | Statut LOF | Nb individus | Nb homoz sauvage | Nb hétéro | Nb homoz mutant | Freq porteurs | Freq allélique |
|--------------------------------------|------------|--------------|------------------|-----------|-----------------|---------------|----------------|
| Akita Américain                      | DEF2       | 3            | 3                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Akita Inu                            | DEF2       | 5            | 5                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Altdeutsche Schaferhunde             | NM         | 471          | 445              | 25        | 1               | 0,0552        | 0,0287         |
| Azawakh                              | DEF1       | 2            | 2                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Barzoï                               | DEF1       | 5            | 5                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Basenji                              | NM         | 23           | 23               | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Basset Bleu de Gascogne              | NM         | 4            | 4                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Basset Fauve de Bretagne             | DEF1       | 11           | 11               | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Beagle                               | NM         | 37           | 37               | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Beagle Harrier                       | NM         | 2            | 2                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Bearded Collie                       | NM         | 6            | 6                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Berger Américain Miniature           | DEF2       | 451          | 331              | 105       | 15              | 0,2661        | 0,1497         |
| Berger Australien                    | DEF1       | 1338         | 873              | 411       | 54              | 0,3475        | 0,1939         |
| Berger Belge                         | TOL        | 306          | 232              | 66        | 8               | 0,2418        | 0,134          |
| Berger Blanc Suisse                  | DEF2       | 274          | 182              | 86        | 6               | 0,3358        | 0,1788         |
| Berger Hollandais                    | DEF1       | 42           | 32               | 10        | 0               | 0,2381        | 0,119          |
| Berger Polonais de Plaine            | NM         | 4            | 4                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Berger d'Auvergne                    | NM         | 32           | 4                | 13        | 15              | 0,875         | 0,6719         |
| Berger de Beauce                     | EN         | 108          | 0                | 0         | 108             | 1             | 1              |
| Berger de Brie                       | EN         | 41           | 0                | 0         | 41              | 1             | 1              |
| Berger de Savoie                     | EN         | 1            | 0                | 0         | 1               | 1             | 1              |
| Berger de la Maremme et des Abruzzes | TOL        | 1            | 0                | 1         | 0               | 1             | 0,5            |
| Berger des Pyrénées                  | TOL        | 2            | 0                | 1         | 1               | 1             | 0,75           |
| Berger des Pyrénées à Face Rase      | NM         | 1            | 0                | 0         | 1               | 1             | 1              |
| Berger du Caucase                    | NM         | 2            | 1                | 1         | 0               | 0,5           | 0,25           |
| Bichon Havanais                      | NM         | 4            | 4                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Bichon Maltais                       | NM         | 2            | 2                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Bichon à Poil Frisé                  | DEF1       | 1            | 1                | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Yorkshire Terrier                    | TOL        | 29           | 24               | 4         | 1               | 0,1724        | 0,1034         |
| Border Collie                        | NM         | 382          | 318              | 63        | 1               | 0,1675        | 0,0851         |
| Bouledogue Américain                 | NM         | 14           | 14               | 0         | 0               | 0             | 0              |
| Bouledogue Français                  | DEF1       | 222          | 222              | 0         | 0               | 0             | 0              |

|                                    |      |     |     |     |     |        |        |
|------------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|--------|--------|
| Bouvier Australien                 | NM   | 11  | 11  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Bouvier Bernois                    | DEF2 | 631 | 15  | 191 | 425 | 0,9762 | 0,8249 |
| Bouvier de l'Appenzell             | DEF2 | 2   | 1   | 1   | 0   | 0,5    | 0,25   |
| Bouvier de l'Entlebuch             | DEF2 | 7   | 2   | 3   | 2   | 0,7143 | 0,5    |
| Bouvier des Ardennes               | DEF1 | 4   | 0   | 4   | 0   | 1      | 0,5    |
| Boxer                              | DEF1 | 7   | 7   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Braque Allemand à Poil Court       | DEF  | 48  | 48  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Braque Hongrois à Poil Court       | DEF1 | 9   | 9   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Braque Hongrois à Poil Dur         | DEF1 | 9   | 9   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Braque de Weimar                   | DEF1 | 162 | 162 | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Braque du Bourbonnais              | DEF1 | 2   | 2   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Bull Terrier Miniature             | NM   | 62  | 62  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Bull Terrier Standard              | NM   | 65  | 65  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Bulldog                            | NM   | 236 | 236 | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Bullmastiff                        | NM   | 2   | 2   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Cairn Terrier                      | NM   | 38  | 18  | 14  | 6   | 0,5263 | 0,3421 |
| Caniche                            | DEF1 | 127 | 117 | 10  | 0   | 0,0787 | 0,0394 |
| Carlin                             | NM   | 38  | 38  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Cavalier King Charles              | NM   | 639 | 589 | 48  | 2   | 0,0782 | 0,0407 |
| Chien Chinois à Crête              | NM   | 8   | 3   | 5   | 0   | 0,625  | 0,3125 |
| Chien Finnois de Laponie           | TOL  | 78  | 47  | 27  | 4   | 0,3974 | 0,2244 |
| Chien Loup Tchèque                 | DEF2 | 41  | 41  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Chien Loup de Saarloos             | NM   | 7   | 3   | 4   | 0   | 0,5714 | 0,2857 |
| Chien Nu du Mexique                | DEF2 | 3   | 1   | 2   | 0   | 0,6667 | 0,3333 |
| Chien d'Arrêt Allemand à Poil Dur  | NM   | 21  | 21  | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Chien d'Arrêt Allemand à Poil Long | DEF1 | 1   | 1   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Chien d'Eau Espagnol               | DEF1 | 3   | 3   | 0   | 0   | 0      | 0      |
| Chien d'Eau Romagnol               | DEF1 | 39  | 39  | 0   | 0   | 0      | 0      |

|                                   |      |     |     |    |    |        |        |
|-----------------------------------|------|-----|-----|----|----|--------|--------|
| Chien d'Élan Norvégien Gris       | DEF1 | 3   | 3   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chien d'Ours de Carélie           | NM   | 1   | 1   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chien de Berger Anglais Ancestral | NM   | 6   | 6   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chien de Berger d'Anatolie        | TOL  | 3   | 1   | 2  | 0  | 0,6667 | 0,3333 |
| Chien de Berger de Bohème         | NM   | 10  | 10  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chien de Berger des Shetland      | NM   | 177 | 134 | 35 | 8  | 0,2429 | 0,1441 |
| Chien de Berger des Tatras        | DEF1 | 1   | 1   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chien de Cour Italien             | DEF1 | 5   | 4   | 1  | 0  | 0,2    | 0,1    |
| Chien de Léonberg                 | DEF2 | 35  | 5   | 19 | 11 | 0,8571 | 0,5857 |
| Chien de Montagne des Pyrénées    | EN   | 27  | 0   | 2  | 25 | 1      | 0,963  |
| Chien de Rhodésie à Crête Dorsale | NM   | 21  | 20  | 1  | 0  | 0,0476 | 0,0238 |
| Chien Rouge de Bavière            | NM   | 1   | 0   | 1  | 0  | 1      | 0,5    |
| Chien Rouge du Hanovre            | NM   | 3   | 2   | 1  | 0  | 0,3333 | 0,1667 |
| Chien de Saint-Hubert             | NM   | 2   | 2   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Chihuahua                         | DEF1 | 49  | 43  | 5  | 1  | 0,1224 | 0,0714 |
| Chow Chow                         | NM   | 6   | 5   | 1  | 0  | 0,1667 | 0,0833 |
| Cocker Spaniel Américain          | DEF2 | 7   | 6   | 1  | 0  | 0,1429 | 0,0714 |
| Cocker Spaniel Anglais            | NM   | 282 | 277 | 5  | 0  | 0,0177 | 0,0089 |
| Collie à Poil Court               | NM   | 5   | 3   | 2  | 0  | 0,4    | 0,2    |
| Collie à Poil Long                | NM   | 65  | 65  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Coton de Tuléar                   | TOL  | 92  | 69  | 22 | 1  | 0,25   | 0,1304 |
| Dalmatien                         | NM   | 80  | 80  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Dobermann                         | NM   | 44  | 44  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Dogue Allemand                    | DEF1 | 5   | 5   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Dogue Argentin                    | DEF1 | 2   | 2   | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Dogue de Bordeaux                 | DEF1 | 69  | 69  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Dogue du Tibet                    | TOL  | 1   | 0   | 1  | 0  | 1      | 0,5    |
| English Springer Spaniel          | NM   | 14  | 4   | 9  | 1  | 0,7143 | 0,3929 |
| Épagneul Breton                   | DEF1 | 18  | 18  | 0  | 0  | 0      | 0      |
| Épagneul Français                 | DEF1 | 36  | 36  | 0  | 0  | 0      | 0      |

|                                 |      |      |      |    |   |        |        |
|---------------------------------|------|------|------|----|---|--------|--------|
| Épagneul Japonais               | NM   | 2    | 1    | 1  | 0 | 0,5    | 0,25   |
| Épagneul Nain Continental       | DEF2 | 55   | 52   | 3  | 0 | 0,0545 | 0,0273 |
| Épagneul Tibétain               | NM   | 11   | 8    | 2  | 1 | 0,2727 | 0,1818 |
| Eurasier                        | NM   | 83   | 83   | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Fox Terrier à Poil Dur          | NM   | 6    | 6    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Fox Terrier à Poil Lisse        | NM   | 2    | 2    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Golden Retriever                | NM   | 1174 | 1174 | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Grand Bouvier Suisse            | DEF2 | 35   | 24   | 10 | 1 | 0,3143 | 0,1714 |
| Greyhound                       | NM   | 3    | 3    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Griffon Belge                   | TOL  | 1    | 0    | 1  | 0 | 1      | 0,5    |
| Griffon Bruxellois              | TOL  | 1    | 1    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Griffon à Poil Dur Korthals     | NM   | 2    | 2    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Hovawart                        | DEF2 | 13   | 11   | 2  | 0 | 0,1538 | 0,0769 |
| Husky de Sibérie                | DEF2 | 28   | 21   | 7  | 0 | 0,25   | 0,125  |
| Kelpie Australien               | NM   | 4    | 4    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Laika de l'akoutie              | NM   | 5    | 3    | 2  | 0 | 0,4    | 0,2    |
| Lakeland Terrier                | NM   | 5    | 5    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Lancashire Heeler               | NM   | 6    | 6    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Landseer                        | DEF2 | 4    | 4    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Lapphund Suédois                | TOL  | 2    | 0    | 1  | 1 | 1      | 0,75   |
| Lévrier Ecossais                | NM   | 1    | 1    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Lévrier Espagnol                | NM   | 1    | 1    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Lévrier Irlandais               | NM   | 1    | 1    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Lhasa Apso                      | NM   | 7    | 5    | 0  | 2 | 0,2857 | 0,2857 |
| Malamute de l'Alaska            | DEF2 | 39   | 37   | 2  | 0 | 0,0513 | 0,0256 |
| Manchester Terrier              | NM   | 4    | 4    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Mastiff                         | NM   | 16   | 16   | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Petit Brabançon                 | TOL  | 11   | 10   | 1  | 0 | 0,0909 | 0,0455 |
| Petit Lévrier Italien           | NM   | 1    | 1    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Pinscher Nain                   | NM   | 2    | 2    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Pointer Anglais                 | NM   | 4    | 4    | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Retriever à Poil Boucle         | NM   | 4    | 2    | 2  | 0 | 0,5    | 0,25   |
| Retriever à Poil Plat           | NM   | 14   | 14   | 0  | 0 | 0      | 0      |
| Retriever de la Nouvelle Ecosse | DEF2 | 9    | 8    | 1  | 0 | 0,1111 | 0,0556 |
| Retriever du Labrador           | NM   | 171  | 170  | 1  | 0 | 0,0058 | 0,0029 |
| Rottweiler                      | DEF1 | 154  | 98   | 52 | 4 | 0,3636 | 0,1948 |

|                                 |      |       |      |      |     |        |        |
|---------------------------------|------|-------|------|------|-----|--------|--------|
| Saint Bernard                   | TOL  | 20    | 0    | 6    | 14  | 1      | 0,85   |
| Saluki                          | NM   | 6     | 6    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Samoyède                        | DEF2 | 38    | 30   | 8    | 0   | 0,2105 | 0,1053 |
| Schipperke                      | TOL  | 1     | 1    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Schnauzer Géant                 | NM   | 4     | 1    | 2    | 1   | 0,75   | 0,5    |
| Schnauzer Moyen                 | NM   | 1     | 1    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Schnauzer Nain                  | NM   | 37    | 34   | 3    | 0   | 0,0811 | 0,0405 |
| Sealyham Terrier                | NM   | 1     | 1    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Setter Anglais                  | NM   | 21    | 21   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Setter Gordon                   | NM   | 99    | 99   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Setter Irlandais Rouge          | NM   | 35    | 35   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Shar-Pei                        | DEF1 | 45    | 45   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Shiba Inu                       | NM   | 53    | 53   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Shih Tzu                        | NM   | 11    | 6    | 5    | 0   | 0,4545 | 0,2273 |
| Sloughi                         | NM   | 1     | 1    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Spitz Allemand                  | NM   | 99    | 99   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Spitz des Visigoths             | NM   | 1     | 1    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Staffordshire Bull Terrier      | NM   | 708   | 707  | 1    | 0   | 0,0014 | 0,0007 |
| Staffordshire Terrier Américain | NM   | 399   | 399  | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Teckel                          | NM   | 217   | 166  | 43   | 8   | 0,235  | 0,1359 |
| Terre Neuve                     | DEF2 | 67    | 64   | 3    | 0   | 0,0448 | 0,0224 |
| Terrier Brésilien               | NM   | 11    | 11   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Terrier Ecosais                 | NM   | 34    | 33   | 1    | 0   | 0,0294 | 0,0147 |
| Terrier Irlandais               | NM   | 5     | 5    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Terrier Jack Russell            | NM   | 101   | 85   | 16   | 0   | 0,1584 | 0,0792 |
| Terrier Kerry Blue              | DEF1 | 2     | 1    | 1    | 0   | 0,5    | 0,25   |
| Terrier Noir Russe              | DEF1 | 2     | 0    | 2    | 0   | 1      | 0,5    |
| Terrier Tibétain                | NM   | 28    | 9    | 18   | 1   | 0,6786 | 0,3571 |
| Terrier de Boston               | DEF2 | 79    | 79   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Terrier de Chasse Allemand      | NM   | 24    | 12   | 9    | 3   | 0,5    | 0,3125 |
| Terrier du Révérend Russell     | NM   | 9     | 9    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Volpino Italien                 | NM   | 2     | 2    | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Welsh Corgi Cardigan            | NM   | 31    | 17   | 12   | 2   | 0,4516 | 0,2581 |
| Welsh Corgi Pembroke            | NM   | 245   | 218  | 27   | 0   | 0,1102 | 0,0551 |
| West Highland White Terrier     | NM   | 57    | 44   | 12   | 1   | 0,2281 | 0,1228 |
| Whippet                         | NM   | 29    | 29   | 0    | 0   | 0      | 0      |
| Total                           | —    | 11600 | 9362 | 1460 | 778 |        |        |

Légende : Nb : nombre ; homoz : homozygote ; hétéro : hétérozygote ; Freq : fréquence ; « EN » : race où la polydactylie est encouragée par le standard ; « TOL » : race où la polydactylie est tolérée par le standard, « NM » : race où la présence d'ergot n'est pas mentionnée dans le standard, « DEF1 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard, « DEF2 » : la présence d'ergot est un défaut d'après le standard et l'ablation est recommandée.



## BIBLIOGRAPHIE

- Al-Qattan. (2017). *GLI3-related polydactyly : A review*. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/doi/10.1111/cge.12952>
- Anderson, E., Peluso, S., Lettice, L. A., & Hill, R. E. (2012). Human limb abnormalities caused by disruption of hedgehog signaling. *Trends in Genetics: TIG*, 28(8), 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.012>
- Bubshait, D. K. (2022). A review of polydactyly and its inheritance : Connecting the dots. *Medicine*, 101(50), e32060. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032060>
- Calboli, F. C. F., Sampson, J., Fretwell, N., & Balding, D. J. (2008). Population Structure and Inbreeding From Pedigree Analysis of Purebred Dogs. *Genetics*, 179(1), 593-601. <https://doi.org/10.1534/genetics.107.084954>
- Chapman, V. A., & Zeiner, F. N. (1961). The anatomy of polydactylism in cats with observations on genetic control. *The Anatomical Record*, 141(3), 205-217. <https://doi.org/10.1002/ar.1091410305>
- Clark, R. M., Marker, P. C., & Kingsley, D. M. (2000). A Novel Candidate Gene for Mouse and Human Preaxial Polydactyly with Altered Expression in Limbs of *Hemimelic extra-toes* Mutant Mice. *Genomics*, 67(1), 19-27. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6225>
- Clark, R. M., Marker, P. C., Roessler, E., Dutra, A., Schimenti, J. C., Muenke, M., & Kingsley, D. M. (2001). Reciprocal mouse and human limb phenotypes caused by gain- and loss-of-function mutations affecting *Lmbr1*. *Genetics*, 159(2), 715-726. <https://doi.org/10.1093/genetics/159.2.715>
- Covașă, C. T., & Șerban, C. (2021). *Hind limb first digit (dewclaw) in dog : Morphologic and x-ray investigations in relation with genetic and surgical aspects*. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20210181926>
- Danforth, C. H. (1947a). Heredity of polydactyly in the cat. *The Journal of Heredity*, 38(4), 107-112. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a105701>
- Danforth, C. H. (1947b). Morphology of the feet in polydactyl cats. *American Journal of Anatomy*, 80(2), 143-171. <https://doi.org/10.1002/aja.1000800202>
- Décret n° 2004-416 du 11 mai 2004 portant publication de la convention européenne pour la protection des animaux de compagnie, faite à Strasbourg le 13 novembre 1987 et signée par la France le 18 décembre 1996 (1)—Légifrance. (s. d.). Consulté 17 septembre 2024, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT0000000247819>
- Fondon, J. W., & Garner, H. R. (2004). Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52), 18058-18063. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408118101>
- Furniss, D., Lettice, L. A., Taylor, I. B., Critchley, P. S., Giele, H., Hill, R. E., & Wilkie, A. O. M. (2008). A variant in the sonic hedgehog regulatory sequence (ZRS) is associated with triphalangeal thumb and deregulates expression in the developing limb. *Human Molecular Genetics*, 17(16), 2417-2423. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn141>
- Galis, F., van Alphen, J. J. M., & Metz, J. A. J. (2001). Why five fingers? Evolutionary constraints on digit numbers. *Trends in Ecology & Evolution*, 16(11), 637-646. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(01\)02289-3](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(01)02289-3)
- Guéro, S. (2018). Developmental biology of the upper limb. *Hand Surgery and Rehabilitation*, 37(5), 265-274. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2018.03.007>

- Gurnett, C. A., Bowcock, A. M., Dietz, F. R., Morcuende, J. A., Murray, J. C., & Dobbs, M. B. (2007). Two novel point mutations in the long-range SHH enhancer in three families with triphalangeal thumb and preaxial polydactyly. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A(1), 27-32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31563>
- Haghighi, S. S., Kitchell, R. L., Johnson, R. D., Bailey, C. S., & Spurgeon, T. L. (1991). *Electrophysiologic studies of the cutaneous innervation of the pelvic limb of male dogs*. <https://doi.org/10.2460/ajvr.1991.52.02.352>
- Hamelin, A. (2011). *La polydactylie du Maine Coon* [Doctorat Vétérinaire]. Faculté de Médecine de Créteil, 178p.
- Hamelin, A., Begon, D., Conchou, F., Fusellier, M., & Abitbol, M. (2017). Clinical characterisation of polydactyly in Maine Coon cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(4), 382-393. <https://doi.org/10.1177/1098612X16628920>
- Hamelin, A., Conchou, F., Fusellier, M., Duchenij, B., Vieira, I., Filhol, E., Dufaure de Citres, C., Tiret, L., Gache, V., & Abitbol, M. (2020). Genetic heterogeneity of polydactyly in Maine Coon cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(12), 1103-1113. <https://doi.org/10.1177/1098612X20905061>
- Human limb abnormalities caused by disruption of hedgehog signaling—PubMed*. (s. d.). Consulté 12 juin 2025, à l'adresse <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534646/>
- Laurell, T., VanderMeer, J. E., Wenger, A. M., Grigelioniene, G., Nordenskjöld, A., Arner, M., Ekblom, A. G., Bejerano, G., Ahituv, N., & Nordgren, A. (2012). A Novel 13 Base Pair Insertion in the Sonic Hedgehog ZRS Limb Enhancer (LMBR1) Causes Preaxial Polydactyly with Triphalangeal Thumb. *Human Mutation*, 33(7), 1063-1066. <https://doi.org/10.1002/humu.22097>
- Leroy, G., Rognon, X., Varlet, A., Joffrin, C., & Verrier, E. (2006). Genetic variability in French dog breeds assessed by pedigree data. *Journal of Animal Breeding and Genetics = Zeitschrift Fur Tierzucht Und Zuchtungsbiologie*, 123(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2006.00565.x>
- Lettice, L. A., Heaney, S. J. H., Purdie, L. A., Li, L., de Beer, P., Oostra, B. A., Goode, D., Elgar, G., Hill, R. E., & 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), 1725-1735. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg180>
- Lettice, L. A., Horikoshi, T., Heaney, S. J. H., van Baren, M. J., van der Linde, H. C., Breedveld, G. J., Jooisse, M., Akarsu, N., Oostra, B. A., Endo, N., Shibata, M., Suzuki, M., Takahashi, E., Shinka, T., Nakahori, Y., Ayusawa, D., Nakabayashi, K., Scherer, S. W., Heutink, P., ... Noji, S. (2002). Disruption of a long-range cis-acting regulator for Shh causes preaxial polydactyly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(11), 7548-7553. <https://doi.org/10.1073/pnas.112212199>
- Lettice, L. A., Williamson, I., Wiltshire, J. H., Peluso, S., Devenney, P. S., Hill, A. E., Essafi, A., Hagman, J., Mort, R., Grimes, G., DeAngelis, C. L., & Hill, R. E. (2012). Opposing Functions of the ETS Factor Family Define Shh Spatial Expression in Limb Buds and Underlie Polydactyly. *Developmental Cell*, 22(2), 459-467. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.12.010>
- Malik, S. (2014). Polydactyly : Phenotypes, genetics and classification. *Clinical Genetics*, 85(3), 203-212. <https://doi.org/10.1111/cge.12276>

- Metzger, J., Pfahler, S., & Distl, O. (2016). Variant detection and runs of homozygosity in next generation sequencing data elucidate the genetic background of Lundehund syndrome. *BMC Genomics*, 17, 535. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2844-6>
- Park, K., Kang, J., Park, S., Ha, J., & Park, C. (2004). Linkage of the locus for canine dewclaw to chromosome 16. *Genomics*, 83(2), 216-224. [https://doi.org/10.1016/S0888-7543\(03\)00234-9](https://doi.org/10.1016/S0888-7543(03)00234-9)
- Park, K., Kang, J., Subedi, K. P., Ha, J.-H., & Park, C. (2008). Canine polydactyl mutations with heterogeneous origin in the conserved intronic sequence of LMBR1. *Genetics*, 179(4), 2163-2172. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.087114>
- Perrin, J., Geoffroy-Siraudin, C., & Metzler-Guillemain, C. (2008). La main : Embryologie et principaux mécanismes malformatifs. *Chirurgie de la Main*, 27, S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.main.2008.07.010>
- Potuijt, J. W. P., Galjaard, R.-J. H., van der Spek, P. J., van Nieuwenhoven, C. A., Ahituv, N., Oberg, K. C., & Hovius, S. E. R. (2019). A multidisciplinary review of triphalangeal thumb. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 44(1), 59-68. <https://doi.org/10.1177/1753193418803521>
- RS 455.1—Ordonnance du 23 avril 2008 sur la pr... | Fedlex. (s. d.). Consulté 4 avril 2025, à l'adresse <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/416/fr>
- Sellon, D. C., Martucci, K., Wenz, J. R., Marcellin-Little, D. J., Powers, M., & Cullen, K. L. (2018). A survey of risk factors for digit injuries among dogs training and competing in agility events. <https://doi.org/10.2460/javma.252.1.75>
- Sharpe, J., Lettice, L., Hecksher-Sørensen, J., Fox, M., Hill, R., & Krumlauf, R. (1999). Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for the polydactylous mouse mutant Sasquatch. *Current Biology*, 9(2), 97-100. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(99\)80022-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(99)80022-0)
- Sponenberg, D., & Bowling, A. (1985). Heritable syndrome of skeletal defects in a family of Australian shepherd dogs. *The Journal of heredity*, 76, 393-394.
- Standards | LOOF. (s. d.). Consulté 9 juin 2025, à l'adresse <https://loof.asso.fr/standards>
- The Hemingway Home & Museum. (s. d.). The Hemingway Home & Museum. Consulté 11 juin 2025, à l'adresse <https://www.hemingwayhome.com>
- Tonkin, M. A. (2008). Classification des anomalies congénitales de la main. *Chirurgie de la Main*, 27, S27-S34. <https://doi.org/10.1016/j.main.2008.08.001>
- Towers, M., & Tickle, C. (2009). Growing models of vertebrate limb development. *Development (Cambridge, England)*, 136(2), 179-190. <https://doi.org/10.1242/dev.024158>
- Valloire-Lucot, J. (2012). *La polydactylie chez les mammifères*. [Doctorat Vétérinaire], Faculté de Médecine de Créteil, 109p.
- VanderMeer, J. E., & Ahituv, N. (2011). Cis-Regulatory Mutations Are a Genetic Cause of Human Limb Malformations. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 240(5), 920-930. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22535>
- Villagómez, D. A., & Alonso, R. A. (1998). A distinct Mendelian autosomal recessive syndrome involving the association of anotia, palate agenesis, bifid tongue, and polydactyly in the dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 39(10), 642-643.
- Wehrenpfennig, P., & Schmierer, P. (2024). Ectrodactyly with Polydactyly in a Dog-Case Description and Description of Surgical Therapy with Resection and Fusion Podoplasty.

- Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 14(11), 1647. <https://doi.org/10.3390/ani14111647>
- Xiang, Y., Jiang, L., Wang, B., Xu, Y., Cai, H., & Fu, Q. (2017). Mutational screening of GLI3, SHH, preZRS, and ZRS in 102 Chinese children with nonsyndromic polydactyly. *Developmental Dynamics*, 246(5), 392-402. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24488>
- Zeller, R., López-Ríos, J., & Zuniga, A. (2009). Vertebrate limb bud development : Moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nature Reviews Genetics*, 10(12), 845-858. <https://doi.org/10.1038/nrg2681>
- Zhu, J., & Mackem, S. (2017). John Saunders' ZPA, Sonic hedgehog and digit identity – How does it really all work? *Developmental Biology*, 429(2), 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2017.02.001>
- Zink, C., & Schlehr, M. R. (2020). Working Dog Structure : Evaluation and Relationship to Function. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 559055. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.559055>



# LA POLYDACTYLIE CHEZ LE CHIEN : PRESENCE DES MUTATIONS DC1 ET DC2 EN FRANCE

Auteur

---

LAVILLE Jeanne

## Résumé

---

Cette thèse avait pour but d'étudier la répartition des mutations DC-1 et DC-2, à l'origine de polydactylie chez le chien, chez des chiens de race échantillonnés en France.

La première partie de ce travail est une étude bibliographique rappelant d'une part, les principaux mécanismes embryonnaires de développement du membre et leur contrôle; d'autre part, les différentes formes de polydactylie et les anomalies génétiques qui en sont à l'origine chez l'Homme, le chien et le chat.

La seconde partie de ce manuscrit constitue l'étude expérimentale. A partir du statut génétique de nombreux individus vis-à-vis de DC-1 et DC-2, fournis par le laboratoire Antagene, nous avons pu mettre en évidence que la fréquence allélique de DC-2 était différente entre les races selon la façon dont les ergots étaient mentionnés dans le standard. Nous avons aussi observé que la fréquence de DC-2 n'était pas différente dans les races où il était recommandé l'ablation des ergots et les races où ils étaient tolérés. Enfin, nous avons radiographié les membres de trois chiens polydactyles et constaté une diversité anatomique des ergots.

Cette étude soulève la question de la pertinence de recommander l'ablation des ergots dans les standards de race. Elle pourrait être poursuivie par une étude de population afin de déterminer, parmi les races où la polydactylie est interdite, si la sélection d'individus non porteurs est possible, ou si la consanguinité qui en résulterait serait trop importante, menant à l'acceptation des ergots dans les standards de ces races.

Une étude anatomique de plus grande ampleur pourrait permettre de mieux décrire les différentes formes d'ergot et de rechercher des facteurs génétiques permettant d'expliquer cette diversité.

## Mots-clés

---

Chien, ADN, Membre, Doigts, Ergots,

## Jury

---

|                    |   |           |                               |
|--------------------|---|-----------|-------------------------------|
| Président du jury  | : | <b>Pr</b> | <b>CHALVET-MONFRAY Karine</b> |
| Directeur de thèse | : | <b>Pr</b> | <b>ABITBOL Marie</b>          |
| 2ème assesseur     | : | <b>Dr</b> | <b>GILLET Benoit</b>          |