



Agénésie unilatérale du péroné et du tibia et apodie bilatérale congénitales chez un lapin Rex

Janet E. Geren, Esther van Praag

L'arrêt de développement d'un membre est très rare chez le lapin. Une forme légère entraîne un raccourcissement des doigts alors qu'un défaut sévère est caractérisé par l'absence des extrémités distales du membre (achéiropodie).

Les malformations des membres forment un groupe complexe de pathologies appartenant aux syndromes polymalformatifs (Figures 1, 2). Leur terminologie est

bien précise. L'éthologie de ces anomalies est variée:

- Embryofoetopathie, affections atteignant l'embryon puis le fœtus.

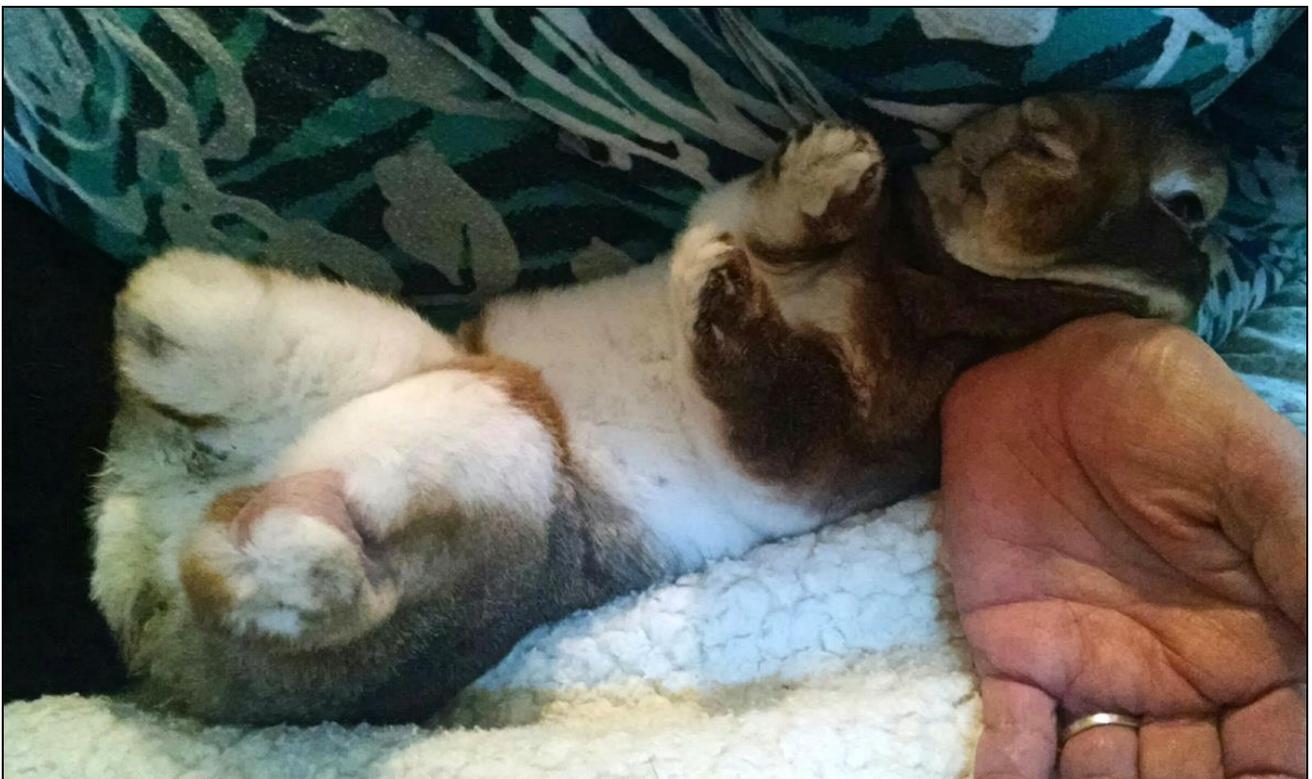


Figure 1 : Micah, un lapin non castré de race Rex, âgé de 4 ans, présentant une absence de doigt et de pieds aux membres postérieurs, un raccourcissement du péroné et du tibia droit et une perte de la portion distale des pavillons auriculaires et une queue quasi-absente.



Figure 2 : Micah, un lapin mâle non castré de race Rex avec une absence congénitale des parties distales aux membres inférieurs, une hémimélie du péroné et tibia droit.

- Malformation d'origine chromosomique.
- Maladie génique, due à la présence d'un ou plusieurs gènes défectueux.
- Syndrome poly-malformatif sans origine génétique.

Il existe plusieurs types de déficit. Le déficit transverse est caractérisé par l'arrêt du développement de la partie terminale (distale) d'un membre (aplasie terminale). Le déficit peut varier en sévérité :

- Développement anormal ou incomplet des doigts. Elle est être accompagnée de syndactylie, soit la fusion de la peau ou de la fusion de la peau avec les os.
- Absence de main ou de pied.
- Absence de la main ou du pied, accompagnée de l'absence de l'avant-bras ou du bas de la jambe.
- Absence de membre(s).

Causes sporadiques

Les malformations des membres sont sporadiques dans la plupart des cas. Elles sont liées à des accidents vasculaires lors du développement des membres. L'amélie affecte en général un seul membre ; elle est unilatérale et isolée.

Chez le lapin, des malformations sporadiques des membres à des degrés plus ou moins sévères sont très rares. Les causes ne sont pas connues. Ces cas sont isolés. Il n'y a pas de caractère familial et l'anomalie ne réapparaît plus chez la descendance.

Causes non-sporadiques

Les malformations non-sporadiques sont rares (Figure 3). Des études par radiographie ont permis d'établir l'absence partielle ou complète de structures osseuses

(Greene et Saxton, 1939). Leur degré de variabilité est très élevé (Figures 3, 4). Cette diversité de types cliniques rend les études difficiles ; de ce fait, trois types de déficits ont été retenus (Greene et Saxton, 1939) :

- Type 1 : brachydactylie légère avec des doigts raccourcis ou absents.
- Type 2 : achéiropodie avec des modifications de la structure osseuse du métacarpe et du métatarse. L'absence de mains et de pieds (aplasie des os du carpe, métacarpe, tarse, métatarse et
- des phalanges) sur un, plusieurs ou tous les membres a souvent une origine génétique. L'absence de pieds, plus que celle des mains, est fréquemment un syndrome transmis selon le mode autosomique récessif. L'achéiropodie peut être accompagnée de l'absence de l'avant-bras et du bas de la jambe.
- Type 3 : tétraamélie avec des modifications des structures osseuses des poignets/chevilles et des membres. L'absence totale des 4 membres est causée par un gène autosomique récessif.

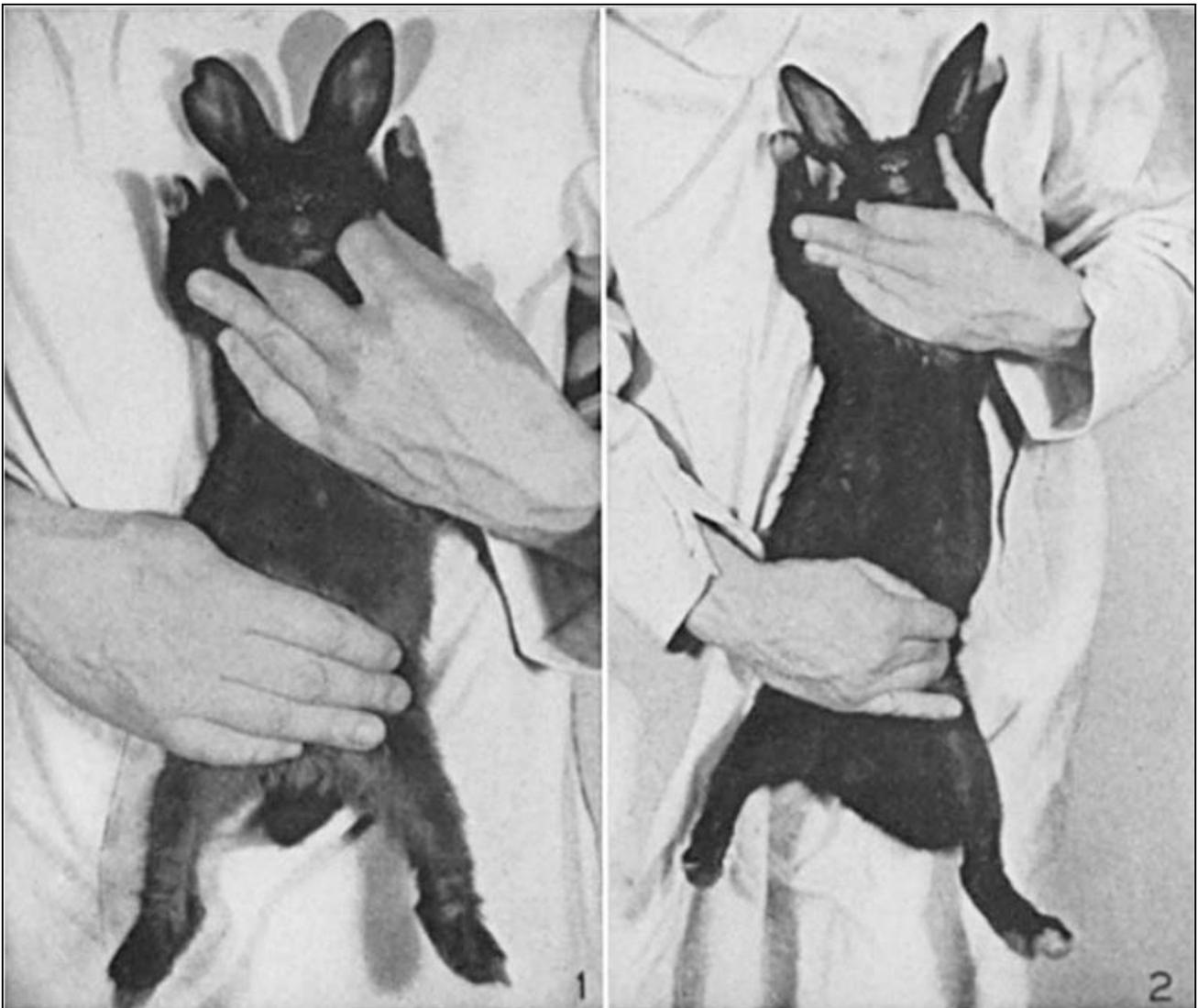


Figure 3 : Jeunes lapins présentant une absence presque complète de doigts sur tous les membres (1, 2). Chez un des lapins, la malformation des doigts est accompagnée par la perte de la portion distale du pavillon de l'oreille droite (1). Photos tirés de Greene et Saxton, 1938.

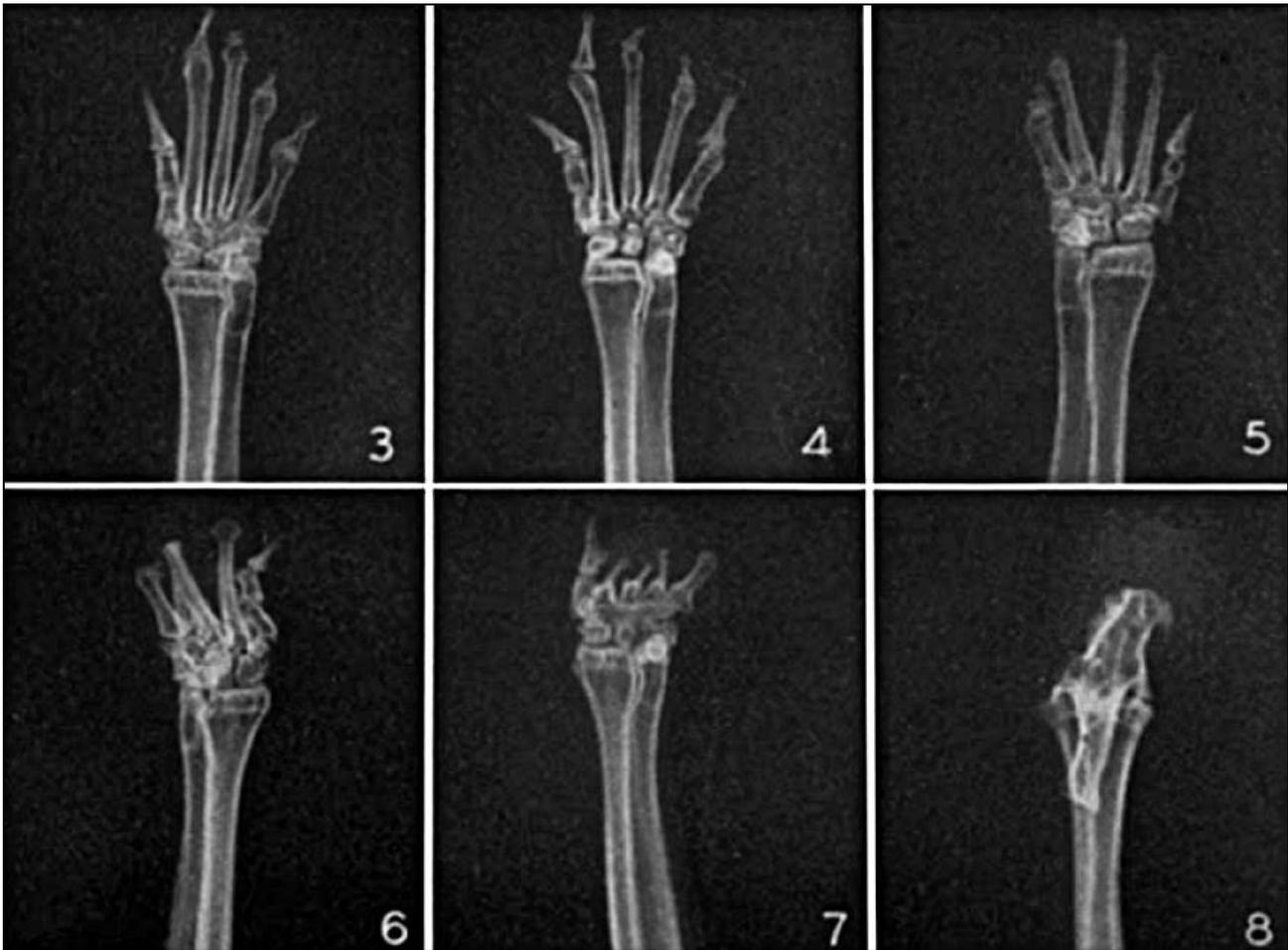


Figure 4 : Radiographies de pattes avant de lapins brachydactyle : manque d'un ou plusieurs phalanges (3) et des os du métatarse (4, 5, 6, 7). Le membre de la figure 8 ne présente plus que l'os du poignet. Photos tirés de Greene et Saxton, 1938.

D'autres anomalies squelettiques sont parfois observées : aplasie des côtes, des vertèbres, de l'os pelvien, atteintes au niveau de la face et des systèmes cardio-pulmonaires et urogénital.

Les modifications du squelette les plus importantes sont observées lorsque les os du métacarpe ou du métatarse sont absents. Lorsque le pied est absent (achéiropodie), les os des parties terminales des pattes avant ou arrière ne présentent que peu de changements, par exemple une réduction de leur diamètre et de leur longueur (Figure 4).

Les formes bilatérales ont une origine génétique, par une ou plusieurs anomalies

sur un ou plusieurs chromosomes. Lorsque les membres inférieurs sont affectés, la malformation est souvent associée à d'autres pathologies

Un caractère héréditaire est parfois établi et l'anomalie réapparaît chez les générations suivantes. L'anomalie peut être unilatérale ou bilatérale.

Quelques cas de lapins brachydactyles ont été décrits au cours du 20^{ème} siècle (Greene et Saxton, 1939 ; Inman, 1941 ; Jost et al., 1969 ; Ehrensperger et al., 1981). Ce déficit de développement congénital est liée au gène *br* « brachydactyle » autosomal récessif. Les lapins homozygotes *br/br* présentent un

raccourcissement ou même la perte des doigts et des os carpiens ou tarsien des mains/pieds (Figure 1) sur un ou plusieurs membres. Les membres antérieurs sont plus souvent atteints que les membres inférieurs.

D'autres anomalies malformatives du squelette peuvent accompagner les malformations des membres, mais sont rares ou inexistantes chez les lapins.

Les lapins *br/br* peuvent aussi souffrir de déformations aux oreilles. Durant le développement de l'embryon, les bourgeons des membres et ceux des oreilles se développent en effet au même moment (Greene et Saxton, 1939). Les modifications au niveau du pavillon auriculaire sont variées et fréquentes (Figure 5). Elles sont localisées sur les bords libres des oreilles (Greene et Saxton, 1939) :

- Perte de la portion distale,
- Extrémité émoussée,

- Bords latéraux crénelés,
- Diminution de la largeur.

Leur degré varie d'un lapin affecté à un autre, mais la longueur peut être réduite d'un tiers de la longueur de l'oreille dans les cas les plus graves. En général, une seule oreille est affectée, plus rarement les deux, de façon asymétrique (Greene and Saxton, 1939). Des malformations de l'oreille interne sont également présentes chez 25% des lapins *br/br*,

Les lapins *br/br* adultes souffrant de brachydactylie ont, en outre, des instincts reproducteurs et maternels réduits : taux de fertilité réduit ou stérilité, taille des nichées réduites et soins maternels limités ou inexistantes.

Développement des embryons *br/br*

A partir du 12ième jour du développement du fœtus, des modifications



Figure 5 : Perte bilatérale de la portion distale du pavillon auriculaire.

dégénératives des vaisseaux sanguins et une inflammation de l'endothélium sont observées au niveau des membres, causant un élargissement des vaisseaux et leur rupture entre le 18^{ième} et le 20^{ième} jour de gestation. Les hémorragies qui en résultent provoquent la nécrose des tissus du mésenchyme (accumulation de cellules qui se développent en tissu conjonctif, muscle, cartilage, nerfs) avant le 25^{ième} jour de gestation (Greene et Saxton, 1939). La croissance de tissu conjonctif lâche cicatriciel autour des bourgeons osseux durant la période critique du développement embryonnaire des membres entraîne la désorganisation des centres osseux des doigts et parfois du métacarpe ou du métatarse et l'arrêt de leur formation. L'épithélium recouvrant ces régions n'est pas affecté malgré l'absence de circulation sanguine et tend même à bien se développer.

Des études de la composition du sang chez les fœtus *br/br* ont mis en évidence différentes anomalies (Ehrensperger et al., 1981 ; Petter et al., 1977). Les fœtus *br/br* présentent un excès de globules rouges dans le sang (polycythémie). Un grand nombre de ces globules rouges ont une taille anormalement grande (macrocytose), due à une anomalie durant le processus de production des érythrocytes (érythropoïèse). Des caillots de sang se forment, causant des hémorragies à l'extrémité des membres. Il en résulte des amputations post-natales. Finalement, le foie est pauvre en cellules hématopoïétiques au 15^{ième} jour de la gestation. Les tissus hépatiques redeviennent normaux au jour 17.

Les femelles gestantes qui ont reçu des suppléments en acide folique et en vitamine B₁₂ ou qui ont été placées dans un environnement riche en oxygène ont donné naissance à des nouveau-nés normaux, sans anomalies congénitales au niveau des

membres (Boucher-Ehrensperger et Petter, 1984 ; Petter et al., 1977).

Hémimélie longitudinale fibulaire

Les anomalies congénitales du péroné incluent l'hémimélie fibulaire, soit l'absence partielle ou totale de l'os du péroné dans la partie inférieure du membre. Dans la plupart des cas, un seul membre postérieur est affecté et le membre droit est plus souvent touché que le gauche.

Cette déformation est généralement sporadique. Les individus mâles sont plus affectés que les femelles. Chez l'homme, une hérédité par transmission autosomique dominante et une pénétrance incomplète a été observée chez seules quelques familles.

L'étiologie de l'hémimélie du péroné n'est pas bien comprise. Comme pour la brachydactylie, une dégénérescence des vaisseaux sanguins lors du développement embryonnaire du membre est suspectée. Une autre cause vasculaire est l'absence de l'artère tibiale antérieure est aussi possible. D'autres facteurs incluent un traumatisme, une infection virale ou des médicaments avec effets tératogènes.

L'hémimélie fibulaire a été classifiée en différents types selon la gravité de l'anomalie :

- Type I : absence partielle,
- Type II ou totale du péroné.

Le fémur est affecté également, avec un raccourcissement de l'os ou son incurvation.

L'hémimélie peut être une déformation unique ou être associée à d'autres malformations :

- Osseuses comme la brachydactylie avec une absence totale de doigts et de pieds
- Extra-osseuses comme des anomalies oculaires, cardiaques ou rénales.

Il semblerait qu'aucun cas d'hémimélie

naturelle du péroné associé avec un raccourcissement du tibia n'ait été décrit chez le lapin à ce jour.

Carences nutritives

Chez les rattes, les malformations des membres peuvent être causées par des carences nutritives (acide pantothénique, vitamines) durant la gestation. Elles entraînent des lésions vasculaires à l'extrémité des membres des fœtus. Des altérations plus ou moins importantes du squelette des membres apparaissent comme une absence de main ou de pieds. Les membres inférieurs sont plus affectés que les pattes-avant.

Chez les rats, les carences en acide pantothénique provoquent aussi d'autres anomalies comme des malformations de la mâchoire, des anophtalmies, des microphthalmies, des exencéphalies ou des pseudoencéphalies (Lefèbvres, 1951, Giroud et al., 1955).

Mutilations néonatales

Le développement de l'instinct maternel chez les lapines sauvages et domestiques est un processus complexe sous contrôle hormonal. Il inclue la formation du nid avec l'accumulation de paille, de foin et de poils arrachés du corps, ainsi qu'une inhibition du comportement cannibale avec mutilation et consommation de parties saillantes ou du corps entier du nouveau-né (Figure 6).

Une lapine qui vient de mettre bas des petits est très sensible à son environnement. Le stress engendré par leur présence de rongeurs ou de prédateurs et l'instinct de survie de la lapine peut l'amener à mutiler ou manger ses petits. Le manque de nourriture (quantité insuffisante, pauvre en calories ou déficiente en minéraux ou vitamine B) et d'eau est une autre cause de mutilation et/ou de cannibalisme.

Lors de la mise-bas, la lapine mange le placenta attaché aux nouveau-nés. En nettoyant le lapereau, elle peut accidentellement ronger les oreilles, la queue et les membres de son petit et le mutiler (Figure 6). Il arrive aussi qu'une femelle possède un instinct maternel extrême et blesse ses nouveau-nés en les léchant excessivement.

L'étendue des mutilations et le nombre de petits d'une nichée affecté par le comportement de la lapine allaitante varient : un seul jusqu'à plusieurs ou tous les lapereaux peuvent être affectés.

Causes iatrogènes médicamenteuses

Des médicaments (thalidomide, valproate, hydantoïnes) ou des maladies virales peuvent entraîner des malformations où tous les membres sont anormalement courts ou absents (phocomélie). En général, les 4 membres sont affectés.

Micah, un lapin nain Rex bien spécial

La brachydactylie est en général trouvée dans une lignée de lapin. Les malformations affectant les parents se retrouvent avec des degrés de sévérité variable chez les descendants. est rare au sein de la population de lapin.

Un lapin de compagnie avec des doigts manquants ou sans pieds peut avoir une bonne qualité de vie et une bonne santé. Les malformations n'interfère que peu avec ses déplacements, néanmoins une attention particulière doit être portée aux membres affectés. En effet, la pression du poids du corps ne se répand plus sur toute la surface des mains ou des pieds, mais sur une surface réduite. Ces lapins sont donc plus sensibles aux pododermatites. C'est le cas aussi de Micah, un lapin nain de race Rex âgé de 4 ans (Figures 1, 2, 5). C'est un mâle non-castré qui pèse 1.7 kilos. Ce lapereau est le seul de sa nichée à présenter une absence congénitale bilatérale de



Figure 6 : Lapereau gravement mutilé par sa mère, et détails des mutilations au niveau des oreilles, de la patte avant et de la patte arrière. Elle a survécu aux lésions et a atteint l'âge adulte. Photos : Pamela Alley.



Figure 7 : Micah, un lapin pas comme les autres au comportement tellement lapin.

pieds, des pavillons auriculaires réduits et un canal auriculaire étroit en comparaison avec un lapin normal, ainsi qu'une queue de

taille très réduite. Il mène une vie normale de lapin de compagnie et est actif malgré les malformations des pattes arrière.



Figure 8 : Vue de la partie « pieds » des pattes postérieures de Micah jeune (A) et à l'âge de 4 ans (B).



Figure 9 : Comparaison de la structure du pavillon auriculaire chez un lapin nain mâle normal (A), chez une lapine Rex dont les oreilles ont été mutilées par la mère après la naissance (B) et celles de Micah dont l'extrémité est arrondie et étroite et non en pointe comme chez la lapine mutilée (C).

Examen physique de Micah

L'examen physique de ce lapin montre qu'il ne présente pas d'anomalie au niveau de la tête, du thorax et de l'abdomen, et des

pattes antérieures. Il présente différentes anomalies ou malformations :

- Pavillon auriculaire réduit en longueur et avec une ouverture étroite et un canal

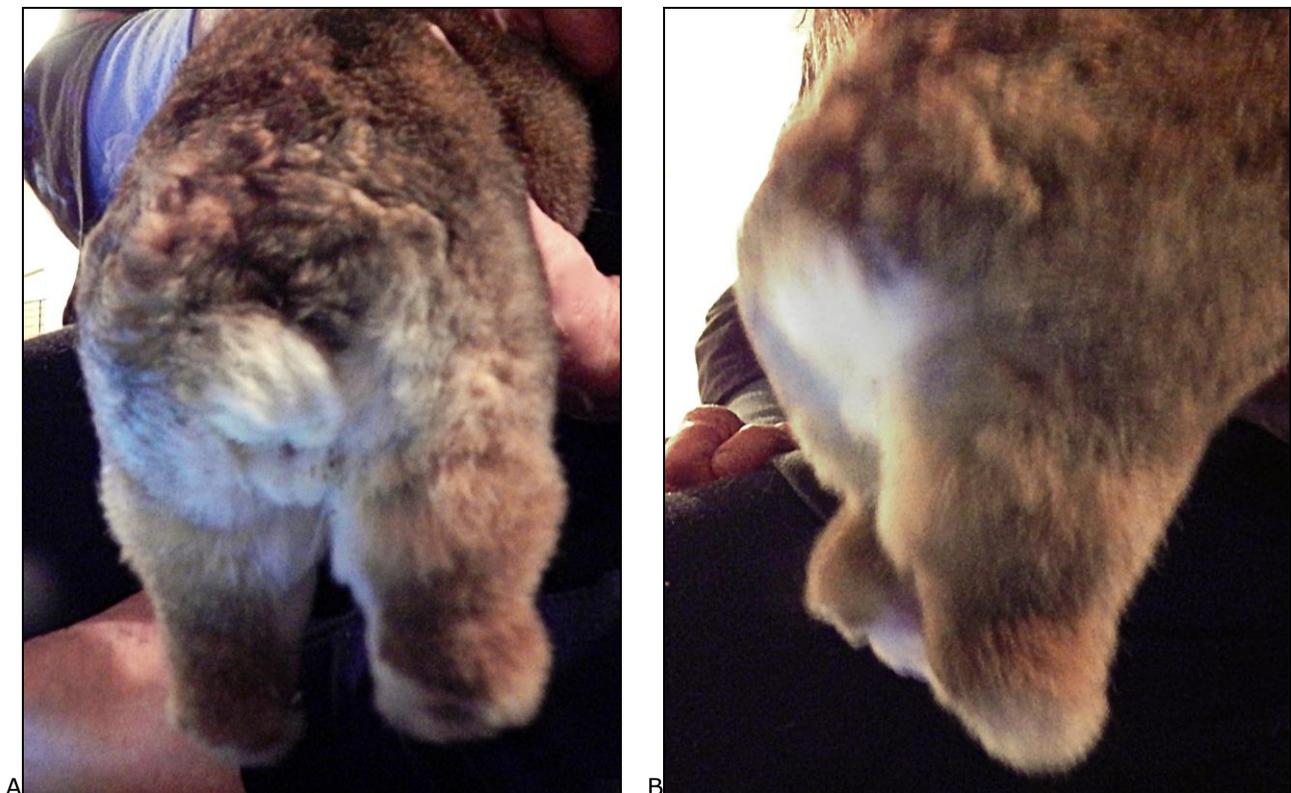


Figure 10 : Queue très réduite ou même absente chez Micah.



Figure 11 : Micah est un mâle non castré cryptorchide. Les testicules ne sont jamais descendus dans le scrotum.

très étroit (Figures 5, 7, 9).

- Réduction de la taille/absence de la queue (Figure 10).
- Absence de testicules dans le scrotum (cryptorchidie) (Figure 11).
- Absence totale de pieds aux pattes postérieures (Figure 1, 2, 5, 8, 10, 12).
- Os du tibia et du péroné de la patte arrière droite raccourcis d'un tiers par rapport à ceux du membre gauche (Figure 12).

L'extrémité des membres postérieurs est recouverte de poils à la densité très similaire à celle du dessous de pieds de lapins normaux, seulement la surface est très petite et porte tout le poids du lapin (Figure 8A). Il en résulte un pododermatite malgré les soins donné à ce lapin et les



Figure 12 : Radiographies des membres inférieurs gauche et droite, montrant une hypoplasie modérée du péroné et une incurvation du tibia du membre droit.



Figure 13 : Radiographies de pattes avant droite (A) et gauche (B) de Micah. Elles ne présentent pas de malformations au niveau des os des doigts et du métacarpe.

déplacements sur des sols mous recouverts de peau de mouton artificielle (Figure 8B).

Radiographie des membres

Des radiographies des membres de Micah ont été prises pour comprendre la cause de ces malformations.

Les radiographies des extrémités distales des membres antérieurs (Figure 13A, B) montrent que le radius et l'ulna s'articule avec les os carpiens. Les 8 os carpiens sont arrangés en rangées. Les 5 doigts sont longs et effilés, Les os du métacarpe ont des longueurs différentes. Les doigts, qui sont au nombre de cinq, sont courts. Ils sont constitués de 14 os au total, 2 dans le premier doigt, et trois os dans les 4 doigts restants. L'anatomie et la morphologie des membres antérieurs est donc caractéristique de celle des lapins normaux et ne présente pas d'anomalies.

Les radiographies des membres inférieurs présentent, au contraire, des modifications sévères de l'anatomie osseuse, en comparaison de celles d'un lapin normal (Figures 14, 15).

Au niveau du membre inférieur gauche, les os long du tibia et du péroné sont de longueur à peu près normale. Au niveau de la cheville, une excroissance osseuse est présente à l'extrémité distale du tibia. Il peut s'agir d'un vestige osseux d'un des os tarsien (Figure 14) qui a fusionné au tibia.

Au niveau du membre inférieur droit, les os du péroné et du tibia sont tous deux raccourcis et se confondent à leur extrémité terminale (distale). Le tibia est recourbé en direction dorsale du membre à son extrémité. Un tel raccourcissement des os fibulaire et tibial est souvent accompagné d'une apodie. C'est le cas ici aussi : les os



Figure 14 : Radiographies de la patte arrière gauche de Micah (A) et détail de l'extrémité (B). Il semblerait qu'il y a un reste osseux du métacarpe.



Figure 15 : Radiographies de la patte arrière droite de Micah (A) et détail de l'extrémité du tibia recourbé (B).

tarsien et des doigts sont complètement absents.

Conclusion

Les déficits de développement du tibia et du péroné et l'absence des os tarsiens et de doigts sont accompagnés par des malformations sur différentes parties du corps. Certaines sont associées au génotype br/br (oreilles), d'autres ne le sont pas (queue réduite, cryptorchidie). Tous ces déficits sont très différents de ceux observées sur les lapins mutilés à leur naissance lorsque la lapine les lèche pour récupérer le placenta. L'origine des anomalies de Micah paraît ainsi bien avoir une origine génétique et congénitale.

Remerciements

Un grand merci au Dr Larry Correia (VCA Asher Animal Hospital, Redding C, USA) pour sa gentillesse et sa collaboration pour les radiographies de Micah, à Randy Geren (USA) et à Pamela Alley (USA) pour les photos du lapin nouveau-né mutilé.

Références

Boucher-Ehrensperger M, Petter C. Prevention of thrombocytic defects in the br/br rabbit with folic acid and vitamin B12: analogy with the T.A.R. syndrome in humans. *Int J Vitam Nutr Res.* 1984;54(2-3):199-203.

Ehrensperger M, Petter C, Keuky L. Foetal megakaryoblastic abnormality associated with congenital limb amputation in the br/br rabbit. *J Embryol Exp Morphol.* 1981;62:109-15.

Giroud A, Lefebvres J, Prost H, Dupuis R. Malformations des membres dues à des lésions vasculaires chez le fœtus de rat déficient en acide pathoténique. *J. Embryol. Exp Morphol.* 1955;3:1-12.

Greene HS, Saxton JA. Hereditary brachydactylia and allied abnormalities in the rabbit. *J Exp Med.* 1939;69(2):301-14.

Inman OR. Embryology of hereditary brachydactyly in the rabbit. *Anat. Rec.* 1941;79,483-505.

Lefebvres J. Rôle tératogène de la déficience en acide pathoténique chez le rat. *Ann. Méd.* 1951;52:225-299.

Petter C, Bourbon J, Maltier JP, Jost A. Primordial red cells and congenital amputation in rabbit fetuses bearing the br gene. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D.* 1973 Sep 3;277(9):801-3.

Petter C, Bourbon J, Maltier JP, Jost A. Simultaneous prevention of blood abnormalities and hereditary congenital amputations in a brachydactylous rabbit stock. *Teratology.* 1977;15(2):149-57.