



Chondrodysplasie ou nanisme à membres courts (brachymélie) chez un lapereau nouveau-né

Esther van Praag

La chondrodysplasie désigne différents types de dysplasie osseuse d'origine génétique causés par plusieurs types de mutations de gènes spécifiques. Elles entraînent un raccourcissement de la longueur des membres supérieurs et inférieurs.

Les causes de la dysplasie squelettique chez les animaux sont nombreuses. La consanguinité au sein d'un élevage ou l'utilisation répétée d'un animal porteur du

gène mutant sont souvent évoquées. Chez le lapin, d'autres causes sont possibles, comme des infections bactériennes, une carence en minéraux chez la lapine



Figure 1 : Lapin nouveau-né présentant des signes de nanisme héréditaire disproportionné avec des membres supérieurs et inférieurs très courts.

gestante, entraînant des maladies osseuses métaboliques durant les premiers stades de développement de l'embryon, ou l'exposition à des toxines. La chondrodysplasie, ou nanisme héréditaire, est l'une des formes les plus fréquentes de dysplasie squelettique, provoquant un nanisme disproportionné. Son occurrence reste néanmoins rare.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies génétiques caractérisées un développement osseux, cartilagineux ou conjonctif altéré. En conséquence, le processus de croissance du tissu cartilagineux est désorganisé, entraînant un épaississement des os au lieu d'un allongement proportionnel. Il en résulte des déformations comme, par exemple, des pattes plus courtes (brachymélie) que la norme. Les pattes supérieures peuvent être droites, mais présentent aussi souvent des incurvations plus ou moins marquées. Les sujets affectés présentent souvent une croissance plus lente que la moyenne.

Formation des os et ossification

Le développement squelettique de l'embryon du lapin est caractérisé par une progression en trois phases distinctes : les stades notocordal, cartilagineux et osseux. Chaque stade est indépendant du précédent. Il s'agit d'un remplacement plutôt que d'un prolongement. Le tissu cartilagineux n'est donc pas issu de la notochorde, mais se substitue à celle-ci de manière progressive. Cette structure cartilagineuse détermine l'emplacement où les os se développeront. Ensuite, le tissu cartilagineux est lui-même remplacé par du tissu osseux.

Chez l'embryon, le processus d'ossification (ou ostéogénèse) est régi par une cascade génique et moléculaire hautement complexe. Toute mutation ou dérégulation de ce processus peut entraîner de graves troubles du squelette ou des anomalies de la croissance osseuse. Ce processus biologique est essentiel à la

transformation du squelette préexistant en os longs (os du squelette axial) par ossification endochondrale, ou la formation des os du crâne à partir de tissus mésenchymateux par ossification intra-membraneuse. Il se caractérise par une accumulation de sels de calcium dans la matrice du tissu osseux, ce qui rend cette dernière plus dure. Les ostéoblastes, cellules spécialisées dans la formation du tissu osseux, piégés dans cette masse se transforment alors en ostéocytes. Les os étant des structures vivantes rigides, ils comprennent différentes cellules, notamment des cellules osseuses, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que des nerfs.

Les premiers foyers d'ossification sont observés au 21^e jour de gestation, au niveau du crâne de l'embryon de lapin, mais aussi au niveau des os longs des membres antérieurs et postérieurs. D'autres centres d'ossification n'apparaissent qu'après la mise-bas, comme par exemple au niveau du sternum, du sacrum ou des extrémités épiphysaires et articulaires des os, tant au niveau des membres antérieurs que postérieurs.

Achondroplasie

Le terme « achondroplasie » vient du grec et signifie « sans formation de cartilage ». Il s'agit d'une malformation congénitale d'origine génétique affectant la croissance des os. C'est le facteur de risque le plus courant de nanisme, tant chez l'homme que chez l'animal. Cette forme de dysplasie osseuse provoque des problèmes de développement du corps, affectant la forme et/ou la fonction de certaines de ses parties. Chez les individus atteints, le tissu cartilagineux ne se transforme pas en tissu osseux au niveau des membres, contrairement à ce qui se produit chez les individus normaux. La plupart des individus atteints d'achondroplasie sont issus de

parents non atteints par cette maladie. Ceci est également valable pour les lapins.

En général, les animaux atteints d'achondroplasie sont de petite taille. Ils ont les pattes plus courtes et un tonus musculaire relativement faible. Une courbure des membres est souvent observée lors de la croissance, ce qui provoque des douleurs lors de la locomotion.

Achondroplasie chez le lapin

La première observation d'une dysplasie squelettique chez le lapin remonte à 1945, lorsque Brown et Pearce publient pour la première fois trois articles sur l'achondroplasie chez des descendants d'une lapine de race Havane. Même s'il s'agit de la forme la plus fréquente de nanisme, c'est une maladie génétique rare. Le développement anormal du cartilage osseux entraîne un nanisme disproportionné, caractérisé par une tête et un tronc de taille normales, mais des membres très courts (brachymélie).

L'achondroplasie n'est pas liée au sexe, même si elle affecte légèrement plus souvent les femelles, comme l'ont également observé par la suite Crary et Sawin (1963).

Cette maladie résulte d'une mutation autosomique récessive qui se manifeste sous plusieurs formes chez le lapin. Les individus homozygotes sont généralement non viables, sauf dans le cas de la mutation de type 2 aussi appelée « dachs ».

Achondroplasie de type 1 ou ac-1

Les lapereaux atteints d'achondroplasie (rebaptisée plus tard achondroplasie de type 1 ou AC-1) présentent une taille réduite à la naissance ainsi qu'une disproportion des différentes parties de leur corps. Ils naissent morts ou meurent invariablement peu après la naissance.

En 1958, Robinson décrit l'apparence de cette forme d'achondroplasie chez les lapereaux en ces termes : « Ils sont de petite taille et présentent des membres nettement raccourcis. La queue est courte et charnue, et le nez semble aplati. La tête est carrée, avec une dépression à la base du nez. La langue est grande et dépasse généralement entre les dents. Il n'est pas rare que les oreilles soient repliées vers le visage et une fente palatine peut être présente. Le corps semble relativement grand, avec un ventre bombé et distendu. La peau est lâche et forme des plis autour



Figure 2 : Lapin nouveau-né présentant des signes de nanisme héréditaire très semblable à ceux décrit pour l'achondroplasie ou la chondrodystrophie.

des épaules et de la croupe, tandis qu'elle est tendue sur le ventre distendu. Aucun cas d'alopécie n'a été observé, même si le pelage semblait moins développé que la normale. Une déficience pigmentaire a été notée, la peau apparaissant grisâtre. Une caractéristique surprenante était l'absence de signes habituels de rigidité cadavérique, en contraste avec ceux observés chez les jeunes animaux normaux découverts morts. »

Achondroplasie de type 2 ou ac-2

En 1958, un autre auteur mentionne l'existence de deux autres formes d'achondroplasie chez le lapin : ac-2 et ac-3, qui diffèrent de l'achondroplasie de type 1 (ac-1). En effet, à partir de 1952, Crary et

Sawin décrivent un autre type d'achondroplasie dans plusieurs publications. Ils désignent le gène mutant par les lettres « da », sans fournir d'explication, ou peut-être « da » pour « dwarfism » en anglais ? Sans plus d'explication, ils ont nommé ces mutants des « mutants dachs ». Est-ce en analogie avec le nanisme observé chez certaines races de chiens, comme le teckel (en anglais et en allemand : Dachshund) ? Et pour ajouter à la confusion, les auteurs ont inversé la notation des gènes. Ainsi, « da » désigne le type normal et « DA » le type mutant.

Chez l'embryon, l'ossification au niveau des épiphyses des os longs et des vertèbres

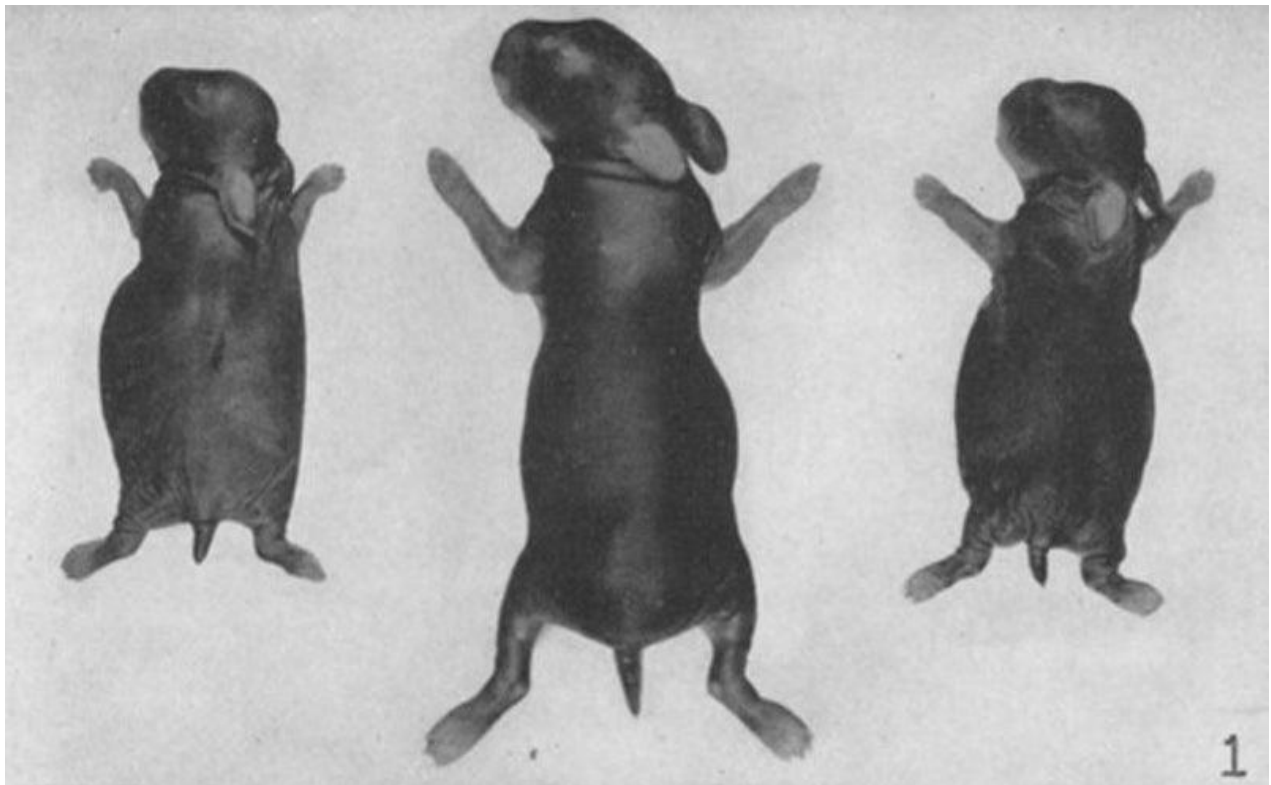


Figure 3 : Quelques exemples typiques d'achondroplasie. La portée comprenait deux nains atteints d'achondroplasie morts et trois animaux normaux vivants. On remarque la taille réduite, les membres raccourcis, la tête carrée et large, ainsi que la queue courte en forme de pelle des nains. La patte arrière droite du nain de droite ne comporte qu'un seul orteil bien formé muni d'un ongle ; les autres orteils présentent de légères divisions, mais sont dépourvus d'ongles. La patte arrière gauche présente des ongles, mais aucune division nette des orteils. La dépression nasale est nettement marquée chez cet animal, mais relativement légère chez le nain de gauche.

Illustration reprise de Brown et Pearce, 1945

est ralentie, même si elle peut apparaître précoce en raison d'une désynchronisation ou d'une accélération qui peuvent ainsi imiter les effets d'une maturation prématurée, malgré la présence de retards de croissance sous-jacents.

À la naissance, les lapereaux homozygotes atteints d'achondroplasie de type 2 sont viables et ne présentent aucune différence avec les lapereaux sains. Ce n'est qu'à l'âge adulte que l'on peut les distinguer grâce à leurs pattes très courtes, caractéristiques de la maladie. Au niveau de l'articulation occipito-vertébrale, des centres d'ossification accessoires caractéristiques sont souvent détectés.

A l'âge adulte, les lapins homozygotes présentent des caractéristiques de la chondrodystrophie, avec une taille réduite et des membres courts. L'expression de la mutation est néanmoins variable. On observe notamment une absence

d'hyperplasie dans la métaphyse, c'est-à-dire la zone intermédiaire entre l'extrémité renflée d'un os long (l'épiphyse) et la partie centrale allongée (la diaphyse). Avec l'âge, les anomalies au niveau des pattes peuvent entraîner une entrave au déplacement, causant une démarche particulière. Les luxations de la hanche ou du genou sont aussi fréquentes. Un élargissement de la tête est rarement observé. La dépression située à la jonction de l'os frontal et des deux os du nez (nasion) est déplacée vers l'arrière, provoquant un déplacement de l'orbite et du foramen optique. Ces anomalies sont accompagnées de disproportions localisées chez le lapereau, qui ne sont pas observées chez les individus atteints de chondrodystrophie héréditaire. Une papille cartilagineuse se développe à la base de l'oreille. La position des oreilles est également différente. Au lieu d'être droites vers l'arrière, les oreilles s'inclinent vers le bas et vers l'extérieur.



Figure 4 : Vue externe ventrale et dorsale (B, C) de deux nouveau-nés lapins atteints de chondrodystrophie. A noter, les membres antérieurs repliés sur la poitrine et les pieds déviés dans une position anormale. Les radiographies (A, C, D) révèlent des anomalies au niveau des os des corps vertébraux, des côtes, des segments osseux constituant le sternum (sternèbres) et des os longs. Illustration reprise de Fox and Crary, 1975.

Le gène mutant n'affecte que très légèrement les individus hétérozygotes. Les auteurs mentionnent simplement la présence du vestige de papille cartilagineux situé au même endroit que chez les lapereaux homozygotes, à la base de l'oreille.

Achondroplasie de type 3 ou ac-3

La troisième forme d'achondroplasie, décrite par Nachtsheim en 1937, puis par Schnecke en 1941 et résumée par Robinson en 1958, présente des différences avec les types 1 et 2. Les individus homozygotes de type 3 ont une viabilité plus grande à la naissance et peuvent vivre jusqu'à l'âge de trois semaines. Chez ce type de la maladie, le gène récessif présente une pénétrance incomplète. Les nouveau-nés homozygotes présentent néanmoins des signes distinctifs : leur poids est moitié moindre par rapport à celui des nouveau-nés

normaux et leur croissance est très lente. La tête est courte, le front semble enflé et les yeux sont exophtalmiques. La tête courte entraîne souvent un prognathisme de la mâchoire inférieure, avec une croissance excessivement longue des incisives inférieures. Les individus hétérozygotes présentent une taille inférieure à la naissance par rapport aux nouveau-nés lapins normaux.

Chondrodystrophie chez le lapin

Le terme « chondrodystrophie » vient du grec et signifie « anomalie de développement du cartilage ». Chez le lapin, la chondrodystrophie est causée par une mutation autosomique récessive à pénétrance totale du gène « cd ». La maladie ne se déclare donc que si l'individu atteint hérite de deux copies mutées du gène, un de chaque parents. Les lapins atteints de cette mutation survivent au

Table 1: Recognised gene mutations resulting in skeletal dysplasia in rabbits.

	Alleles	Description
Achondroplasia	ac/ac	Disproportionate dwarf Lethal mutation
Chondrodystrophy	cd/cd	Disproportionate dwarf Lethal mutation
Dachs	Da/Da or Da/da	Viable chondrodystrophic dwarf Non-lethal mutation
Distal foreleg curvature	fc/fc	Foreleg deformities Non-lethal autosomal recessive mutation
Dwarf	Dw/Dw	Pituitary/proportionate dwarfism Semi dominant lethal mutation
Dwarf	nan/nan	Proportionate dwarf-nanosomia May be the same as Dw
Dwarf	zw/zw	Proportionate dwarf (zwergwuchs) May be the same as Dw
Pelger	Pg/Pg	Chondrodystrophic dwarf, leukocytes affected Semi-dominant mutation

Figure 5 : Les dysplasies squelettiques constituent un ensemble complexe et varié d'anomalies, qui peuvent avoir des conséquences sur la croissance et le développement des os et des muscles. Un bref aperçu des affections identifiées chez les lapins est présenté dans ce tableau.
D'après Pulker et al., 2011

stade de la gestation, mais meurent peu après la naissance.

Cette maladie génétique provoque une prolifération désordonnée des cartilages, avec un épaissement des os au lieu d'un allongement. Les membres sont principalement touchés et sont plus courts (brachymélie) que chez les individus non atteints, tandis que la tête et le tronc sont de taille normale. La musculature des pattes est faible et les pattes-avant sont souvent arquées latéralement.

La chondrodystrophie est associée à différents troubles du métabolisme minéral. Une anomalie d'une protéine responsable de la liaison minérale provoque une accumulation excessive de minéraux dans les tissus. Cette surcharge est toxique et provoque des lésions tissulaires. Les individus atteints présentent généralement une dégénérescence cérébrale et hépatolenticulaire, une cirrhose du foie, une anémie hémolytique et des modifications au niveau des capillaires.

Conclusion : L'achondroplasie et la chondrodystrophie sont les formes les plus fréquentes de nanisme d'origine génétique chez le lapin, qui sont souvent difficiles à distinguer sur la base de critères morphologiques. Des examens radiographiques sont généralement nécessaires.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude à Michel Gruaz (Suisse) et à l'éleveur de lapins pour avoir eu la gentillesse de partager les photographies du lapin affecté de nanisme congénital et de m'accorder l'autorisation de les utiliser dans cet article.

Références

Bargman GJ, Mackler B, Shepard TH. Studies of oxidative energy deficiency. I. Achondroplasia

in the rabbit. Arch Biochem Biophys. 1972;150(1):137-46.

Brown WH, Pearce L. Hereditary achondroplasia in the rabbit: Physical appearance and general features. J Exp Med. 1945;82(4):241-60.

Crary DD, Sawin, PB. A second achondroplasia in the rabbit Journal of Heredity 1952;43:255-259.

Crary DD, Sawin PB, Atkinson N. Morphogenetic studies of the rabbit. XXI. The nature of disproportionate dwarfism induced by the Da gene revealed by the early fetal ossification pattern. Am J Anat. 1958;103(1):69-97.

Crary DD, Sawin PB. Morphogenetic studies of the rabbit. 32. Qualitative skeletal variations induced by the AC gene (achondroplasia). Am J Anat. 1963;113:9-23.

Crary DD. Development of the external ear in the dachs rabbit. Anat Rec. 1964;150:441-7.

Fox RR, Crary DD. Hereditary chondrodystrophy in the rabbit. Genetics and pathology of a new mutant, a model for metatropic dwarfism. J Hered. 1975;66(5):271-6.

Lamb NP, Sawin PB. Morphology of the external ear of the dachs (chondrodystrophy) rabbit American Zoologist 1962;2:421-422.

Lamb NP, Sawin PB. Morphogenetic studies of the rabbit. XXXIII. Cartilages and muscles of the external ear as affected by the dachs gene (DA). Am J Anat. 1963;113:365-88.

Nachtsheim H. Erbpathologie des Kaninchen Erbarzt (Leipzig) 1937;4:25-30,

Onwuama KT, Nzalak JO, Dzenda T, Hambolu JO, Salami SO (2022). Onset and stages of osteogenesis in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) using Diaphonisation. Iranian J of Vet. Medicine, 2022;16:228-238.

Pearce L, Brown WH. Hereditary achondroplasia in the rabbit: : II. Pathological aspects. J Exp Med. 1945;82(4):261-80.

Pearce L, Brown WH. Hereditary achondroplasia in the rabbit: III. Genetic aspects; general considerations. J Exp Med. 1945;82(4):281-95.

Pulker T, Carstens A, Williams J. Antebrachial chondrodysplasia in New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). J S Afr Vet Assoc. 2011;82(3):176-8.

Robinson, R. (1958). Genetic studies of the rabbit. Bibliographia Genetica 17:229-558, 1958.

- Sawin PB. Recent genetics of the domestic rabbit. *Adv Genet.* 1955;7:183-226.
- Sawin PB, Ranlett M, Crary DD. Morphogenetic studies of the rabbit. XXV. The spheno-occipital synchondrosis of the dachs (chondrodystrophy) rabbit. *Am J Anat.* 1959;105:257-80.
- Sawin PB, Crary DD, Webster J. Morphogenetic Studies of the Rabbit. XXIII. The effects of the Dachs gene Da (chondrodystrophy) upon linear and lateral growth of the skeleton as influenced in time. *Genetics.* 1959;44(4):609-24.
- Sawin PB, Ranlett M, Crary DD. Morphogenetic studies of the rabbit. XXIX. Accessory ossification centers at the occipitovertebral articulation of the dachs (chondrodystrophy) rabbit. *Am J Anat.* 1962;111:239-57.
- Sawin PB, Trask M. Morphogenetic studies of the rabbit. XXXV. Pleiotropic effects of the gene and the gradient growth pattern. *J Morphol.* 1965;117:87-114.
- Shepard TH, Fry LR, Moffett BC Jr. Microscopic studies of achondroplastic rabbit cartilage. *Teratology.* 1969;2(1):13-22.
- Shepard TH, Bass GL. Organ-culture studies of achondroplastic rabbit cartilage: evidence for a metabolic defect in glucose utilization. *J Embryol Exp Morphol.* 1971;25(3):347-63.
- Schnecke C. Zwergwuch beim Kaninchen und seine Vererbung *Z. Mensch. Vererbgs. Konstl* 1941;25:425-457, 1941.