

RECHERCHES GÉNÉTIQUES SUR L'HÉMIMÉLIE LONGITUDINALE CHEZ LA SOURIS.

ÉTUDE DE LA PÉNÉTRANCE

N. KOBOZIEFF, Nathalie POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF,
E. GEMÄHLING et F. REYNÈS

*Laboratoire de Génétique,
École nationale vétérinaire d'Alfort, 94 - Maisons-Alfort*

SOMMAIRE

Cette étude génétique sur l'hémimélie longitudinale a porté sur 8 801 souris, appartenant à quatre milieux génétiques différents : 3 361, RAP ; 3 689 MO ; 1 174 C₃H et 577 C₅₇BL.

Pour chacun de ces milieux génétiques nous avons effectué quatre principales séries de croisements groupant de neuf à douze types d'expériences.

Les souris hémiméliques se comportent comme des homozygotes récessifs de constitution génotypique *he/he*, la *pénétrance est absolue*.

Les hétérozygotes de constitution génotypique *+/he* sont à phénotype exprimé (polydactyle) ou à phénotype non exprimé (*normal overlaps*) de ce fait la *pénétrance n'est pas absolue*.

La pénétrance de la polydactylie varie en fonction du milieu génétique. Elle est forte pour les milieux RAP et C₅₇BL et plus faible pour C₃H et MO, surtout pour ce dernier.

On relève en outre une variation de la pénétrance à l'intérieur de chacun des milieux génétiques ; elle dépend de différents facteurs :

du degré d'expressivité de la polydactylie chez les géniteurs utilisés et de leur sexe ;
du géniteur normal ;

du mode de croisement : la pénétrance est plus faible dans la première génération que dans la descendance issue de croisements de retour.

INTRODUCTION

Nous avons publié précédemment une étude morphologique détaillée de l'hémimélie longitudinale chez la souris, (symbole *he*) ainsi que l'étude génétique préliminaire de cette anomalie. L'étude génétique détaillée, mode exact de transmission,

pénétrance, expressivité, influence du milieu génétique des lignées normales introduit dans le patrimoine des mutants, fera l'objet de cet article.

Les anomalies héréditaires du squelette des membres présentent une grande diversité phénotypique et se rencontrent dans les différentes espèces, tant chez les animaux de laboratoire : souris, rats, cobayes que chez les animaux domestiques : chats, chiens, élevages de volailles, chèvres, moutons, porcs, bovins et chevaux. On rencontre également des anomalies semblables chez l'homme. Elles intéressent le segment distal (ou acromélique) seul : orteils, métatarse, tarse pour les membres postérieurs ; doigts, métacarpe et carpe pour les membres antérieurs, ce sont alors l'hyperphalangie du doigt I, l'oligodactylie, la syndactylie et la polydactylie. L'anomalie atteint aussi le segment moyen (mésomélique), on observe alors des hémimélies (ou péromélies selon les auteurs allemands), radiales ou cubitales pour les membres antérieurs ou hémimélies tibiales ou péronéales pour les membres postérieurs ; enfin, l'anomalie s'étend parfois même au segment proximal (rhizomélique), elle est associée ou non aux anomalies du segment distal ou à d'autres anomalies de squelette axial notamment.

MATÉRIEL, ET TECHNIQUES

En 1946, dans un stock de souris à oreilles tronquées, nous avons vu apparaître trois formes d'anomalie podale : pied-bot, contracture des membres et polydactylie ; les sujets atteints étant peu viables, cette anomalie a disparu. Cependant, à partir des souris normales de ce stock, par un inbreeding intense, nous avons abouti à la création de la lignée L (souris très légères). Celle-ci a servi à une étude pondérale pour laquelle nous avons procédé à des croisements avec des souris particulièrement lourdes appartenant à la lignée P (lignée constituée à partir de souris très lourdes qui nous avaient été confiées en 1943 par le Dr PAINTEAU, et qui n'avaient jamais fourni aucune mutation).

C'est à la suite des croisements effectués entre ces deux lignées qu'en 1949 nous avons vu apparaître à nouveau des anomalies podales se présentant sous diverses formes. Anomalies légères, intéressant le segment distal des membres postérieurs seuls (hyperphalangie, polydactylie). Anomalies graves, portant sur les trois segments des membres postérieurs, se traduisant par une hémimélie tibiale accompagnée d'hyperphalangie du doigt I, de polydactylie ou d'oligodactylie ; parfois accompagnées de polydactylie ou d'hyperphalangie du doigt I des membres antérieurs et de raccourcissement de la queue avec coudures.

Dans une note précédente, portant sur l'hémimélie longitudinale chez la souris, nous avons démontré que la pénétrance des hétérozygotes, quel que soit le type de croisement utilisé, est non absolue, contrairement à ce qui a été observé pour les homozygotes.

Au point de vue statistique nous avons utilisé le test χ^2 de KARL PEARSON que ce soit comme test d'ajustement, comme test d'homogénéité, ou comme test d'indépendance de deux caractères (table de contingence).

Nous avons maintenant cherché à connaître quel était le rôle exact du milieu génétique des différentes lignées normales introduit dans les croisements au cours de nos recherches.

Il nous est apparu, en effet, que le milieu génétique des géniteurs normaux introduit dans le patrimoine héréditaire des sujets mutants, a une action sur la pénétrance et l'expressivité des hétérozygotes et sur l'expressivité seule des homozygotes. Nous avons d'abord étudié les effets observés sur la pénétrance.

Pour cette étude nous avons pris en considération quatre lignées normales : une lignée française (MO/Ko) et trois lignées d'origine américaine (RAP/Ko, C₃H/Jax-Ko et C₅₇BL6/Ko)⁽¹⁾, entretenues depuis longtemps dans notre laboratoire, bien connues du point de vue héréditaire et qui étaient e mieux représentées dans les différents types de croisements.

⁽¹⁾ Pour plus de commodité, dans la suite de cet article, nous désignerons les lignées par : MO, RAP, C₃H et C₅₇BL

Pour des raisons matérielles, il n'a pas toujours été possible d'effectuer tous les types de croisements dans chacun des milieux génétiques.

Nous avons effectué deux groupes de croisements :

Croisements fondamentaux.

- I ♂ normal (+/+) × ♀ hémimélique (he/he).
- II_a ♂ polydactyle (+/he) × ♀ normale (+/+).
- II_b ♂ normal (+/+) × ♀ polydactyle (+/he).
- III ♂ polydactyle (+/he) × ♀ polydactyle (+/he).
- IV ♂ polydactyle (+/he) × ♀ hémimélique (he/he).

Croisements permettant l'analyse de la descendance d'apparence normale

- V ♂ *Nov* issu du I (+/he) × ♀ hémimélique (he/he). (*Nov* = *normal overlaps*).
- VI ♂ polydactyle (+/he) × ♀ F₁ *Nov* du I (+/he).
- VII ♂ F₁ *Nov* du I (+/he) × ♀ F₁ *Nov* du I (+/he).
- VIII_a ♂ polydactyle (+/he) × ♀ F₁ *Nov* du II (+/he).
- VIII_b ♂ polydactyle (+/he) × ♀ F₁ normale du II (+/+).
- IX_a ♂ F₁ *Nov* du II (+/he) × ♀ F₁ *Nov* du II (+/he).
- IX_b ♂ F₁ *Nov* du II (+/he) × ♀ F₁ normale du II (+/+).
- IX_c ♂ F₁ normal du II (+/+) × ♀ F₁ normale du II (+/+).

Ceci nous a permis d'étudier le comportement génétique des souris polydactyles ou atteintes d'hémimélie.

Étant donné que la pénétrance n'est pas abolue chez les hétérozygotes, nous avons jugé utile d'analyser la descendance d'apparence normale qui est en excédent et dépisté les sujets *normal overlaps*, qui se comportent comme des hétérozygotes polydactyles. Nous avons comparé la pénétrance des homozygotes et des hétérozygotes issus de croisements avec des sujets des quatre lignées normales utilisées dans cette expérience.

Nous avons aussi étudié et comparé l'influence des géniteurs homozygotes et hétérozygotes sur la pénétrance chez les descendants issus de leur croisement avec des sujets de lignées normales et ceci pour chacune des lignées normales utilisées.

Enfin, nous avons étudié la distribution des sexes dans les différentes classes de descendants.

RÉSULTATS

Au cours de l'étude génétique préliminaire, les résultats des croisements entre souris polydactyles ou hémiméliques entre elles ou avec des souris normales, ont montré que les souris polydactyles sont hétérozygotes, donc de constitution génotypique (+/he) et les souris hémiméliques-homozygotes (he/he).

Ceci nous a conduits à émettre l'hypothèse que les quatre séries de croisements ⁽¹⁾ d'hémiméliques (he/he) et de polydactyles (+/he) devraient donner les résultats suivants :

- I normal (+/+) × hémimélique (he/he) (+/he), tous polydactyles ;
- II polydactyle (+/he) × normal (+/+) I (+/he) : I (+/+)
- III polydactyle (+/he) × polydactyle (+/he) . . . I (+/+) : 2 (+/he) : I (he/he) ;
- IV polydactyle (+/he) × hémimélique (he/he) . . I (+/he) : I (he/he).

⁽¹⁾ Quatre séries de croisements seulement ont pu être effectuées, les mâles he/he étant stériles.

I. — ANALYSE GÉNÉTIQUE DES SOURIS HÉMIMÉLIQUES ET POLYDACTYLES :
VÉRIFICATION DE LA DESCENDANCE NORMALE

I. *Étude des résultats des quatre types de croisements fondamentaux*
(voir tabl. I).

Nous constatons à première vue, que la descendance dans le croisement de l'expérience I (normal \times hémimélique), au lieu d'être exclusivement composée de sujets polydactyles, comprend deux classes : *polydactyles* et *normaux*. Il semblerait que nous soyons en présence d'une nouvelle classe de descendants, non prévue par la théorie, composée de sujets d'apparence normale.

TABLEAU I
Résultats des quatre croisements fondamentaux
dans les quatre milieux génétiques RAP, MO, C3H et C57BL

Parents $\sigma \times \varphi$	Milieu génétique	Descendants			Total des petits
		Normaux	Polydactyles	Hémiméliques	
Expérience I Normal \times Hémimélique +/+ he/he	RAP	97	56	—	153
	MO	151	4	—	155
	C3H	52	10	—	62
	C57BL	16	15	—	31
Expérience II Polydactyle \times Normale +/he +/+ Normal \times Polydactyle +/+ +/he	RAP	573	198	—	771
	MO	952	93	—	1 045
	C3H	308	35	—	343
	C57BL	162	76	—	238
Expérience III Polydactyle \times Polydactyle +/he +/he	RAP	334	429	259	1 022
	MO	319	166	178	663
	C3H	156	141	90	387
Expérience IV Polydactyle \times Hémimélique +/he he/he	C57BL	34	35	24	93
	RAP	37	60	72	169
	MO	18	33	49	100
	C3H	12	6	17	35

Les croisements de l'expérience II (polydactyle \times normal), conformément aux prévisions, fournissent deux classes de descendants : *polydactyles* et *normaux* ; toutefois les descendants ne se répartissent pas statistiquement dans les proportions prévues (1 : 1). Nous constatons un excédent de sujets d'apparence normale.

Les croisements de l'expérience III (polydactyle \times polydactyle), donnent bien trois classes de descendants : *normaux*, *polydactyles*, *hémiméliques* ; cependant ils ne se répartissent pas statistiquement dans les proportions prévues (1 : 2 : 1). Nous notons, ici aussi, un excédent de sujets d'apparence normale.

Dans les croisements de l'expérience IV (hémimélique \times polydactyle), au lieu d'obtenir deux classes de descendants : *polydactyles* et *hémiméliques* dans les proportions (1 : 1), selon les prévisions, nous observons en outre la présence de sujets d'apparence normale, non prévus par la théorie.

En résumé, quel que soit le type de croisement effectué, nous obtenons des descendants d'apparence normale non prévus par la théorie (exp. I et IV) ou en excédent (exp. II et III). Dès lors quelle est leur constitution génotypique ?

2. *Analyse de la constitution génotypique
de la descendance d'apparence normale (voir tabl. 2)*

Pour étudier le comportement génétique des descendants d'apparence normale issus de l'expérience I, trois types de croisements ont été effectués.

V F_1 *Nov* issu de l'exp. I \times hémimélique.

VI F_1 *Nov* issu de l'exp. I \times polydactyle.

VII F_1 *Nov* issu de l'exp. I \times F_1 *Nov* issu de l'exp. I.

Nous constatons que les descendants d'apparence normale (F_1 de l'expérience I), se comportent, *tous sans exception, comme des polydactyles* ; c'est-à-dire qu'ils sont hétérozygotes à phénotype non exprimé (*normal overlaps*). En effet dans l'expérience V nous avons obtenu trois classes de descendants, comme dans l'expérience IV. Mêmes résultats dans les expériences VI et VII.

En ce qui concerne les sujets normaux en excédent dans la descendance issue de l'expérience II, le problème est différent : alors que dans l'expérience I tout porte à croire que les descendants d'apparence normale étaient des hétérozygotes, dans l'expérience II la descendance devrait comprendre en dehors des sujets hétérozygotes d'apparence normale des sujets réellement normaux de constitution génotypique (+/+): cinq types de croisements permettront de justifier cette hypothèse :

VIII_a polydactyle (+/he) \times F_1 *Nov* (+/he) issue de l'exp. II.

IX_a F_1 *Nov* (+/he) du II \times F_1 *Nov* (+/he) issue de l'exp. II.

VIII_b polydactyle (+/he) \times F_1 *N* (+/+) issue de l'exp. II.

IX_b F_1 *Nov* du II (+/he) \times F_1 *N* (+/+) issue de l'exp. II.

IX_c F_1 *N* du II (+/+) \times F_1 *N* du II (+/+) issue de l'exp. II.

Nous constatons que les résultats des expériences VIII_a et IX_a sont semblables à ceux de l'expérience III, c'est-à-dire qu'ils donnent trois classes de descendants comme lors du croisement de deux *polydactyles*, ce qui montre bien que les géniteurs F_1 *Nov* sont des hétérozygotes (+/he).

Les résultats des expériences VIII_b et IX_b sont les mêmes que ceux obtenus

lors de l'expérience II, c'est-à-dire qu'ils donnent deux classes de descendants comme lors du croisement de sujets polydactyles avec des sujets normaux. Ici aussi, les géniteurs F_1 *Nov* se sont comportés comme des hétérozygotes (+/he).

TABLEAU 2

Analyse de la constitution génotypique de la descendance d'apparence normale issue des expériences I et II

Parents $\delta \times \varphi$	Milieu géné- tique	Descendants				Nombre de portées	Nombre moyen de petits par portée
		Normaux	Poly- dactyles	Hémi- méliques	Total des petits		
F_1 <i>Nov</i> du I \times Hémi-mélique +/he he/he Expérience V	MO	36	4	22	62	13	4,7
	C3H	3	—	4	7	2	3,5
Poly. \times F_1 <i>Nov</i> du I +/he +/he Expérience VI	RAP	66	35	35	136	26	5,2
	MO	89	19	41	149	24	6,2
	C3H	7	—	1	8	1	8
F_1 <i>Nov</i> du I \times F_1 <i>Nov</i> du I +/he +/he Expérience VII	RAP	20	13	13	46	10	4,6
	MO	252	5	66	323	58	5,5
	C3H	6	—	1	7	1	7
Poly. \times F_1 <i>Nov</i> du II +/he +/he Expérience VIII _a	RAP	109	77	57	243	37	6,5
	MO	205	32	91	328	47	6,9
	C3H	15	3	6	24	4	6
	C57BL	15	10	3	28	5	5,6
Poly. \times F_1 du N II +/he +/+ Expérience VIII _b	RAP	79	53	—	132	19	6,9
	MO	138	26	—	164	28	5,8
	C3H	136	45	—	181	28	6,4
	C57BL	112	44	—	156	25	6,2
F_1 <i>Nov</i> du II \times F_1 <i>Nov</i> du II +/he +/he Expérience IX _a	RAP	105	25	48	178	34	5,2
	MO	145	7	47	199	39	5,1
	C57BL	2	1	2	5	1	5
F_1 <i>Nov</i> du II \times F_1 N du II +/he +/+ Expérience IX _b	RAP	162	68	—	230	39	5,8
	MO	182	12	—	194	34	5,7
	C3H	89	8	—	97	13	7,4
	C57BL	14	2	—	16	3	5,3
F_1 du II \times F_1 N du II +/+ +/+ Expérience IX _c	RAP	281	—	—	281	62	4,5
	MO	307	—	—	307	61	5
	C3H	23	—	—	23	4	5,7
	C57BL	10	—	—	10	2	5

Abréviations : Poly. = Polydactyle; *Nov* = *Normal overlaps*; N. = normal.

Enfin, dans les croisements de l'expérience IX_c, entre géniteurs supposés normaux, issus de l'expérience II, nous avons obtenu *exclusivement* des descendants normaux, ce qui montre qu'ils étaient de constitution génotypique (+/+).

Conclusion. — Les souris hémiméliques sont de constitution génotypique (he/he) : homozygotes et les polydactyles de même que les sujets *normal overlaps* de constitution génotypique (+/he) : hétérozygotes.

II. — ÉTUDE DE LA PÉNÉTRANCE

A — Pénétrance chez les homozygotes hémiméliques

Dans les croisements de sujets homozygotes hémiméliques avec des hétérozygotes polydactyles ou *normal overlaps* c'est-à-dire d'hétérozygotes à phénotype exprimé ou non (exp. IV et V), la répartition des homozygotes dans la descendance est toujours dans les proportions : (II) quand on groupe les polydactyles et les *normal overlaps*. (tabl 3).

TABLEAU 3

Pénétrance des homozygotes hémiméliques dans la descendance issue des croisements (he/he) × (+/he) : expériences IV et V

Milieu génétique	Répartition des descendants			$\chi_1^2 = \frac{\left(x_i - \frac{n_i}{2}\right)^2}{\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot n_i}$
	<i>Normal overlaps</i> + Polydactyles (x_i)	Hémiméliques ($n_i - x_i$)	Total (n_i)	
RAP	37 + 60 = 97	72	169	$\chi_1^2 = 3,4$ non significatif
MO	54 + 37 = 91	71	162	$\chi_1^2 = 2,4$ non significatif
C3H	15 + 6 = 21	21	42	$\chi_1^2 = 0$ non significatif

TABLEAU 4

Pénétrance des homozygotes hémiméliques dans la descendance issue des croisements (+/he) × (+/he) : expériences III, VI, VII, VIII_a et IX_a

Milieu génétique	Répartition des descendants			$\chi_1^2 = \frac{\left(x_i - \frac{3}{4} n_i\right)^2}{\frac{1}{4} \cdot \frac{3}{4} \cdot n_i}$
	Normaux ou <i>Non</i> + Polydactyles (x_i)	Hémiméliques ($n_i - x_i$)	Total (n_i)	
RAP	634 + 579 = 1 213	412	1 625	$\chi_1^2 = 0,11$ non significatif
MO	1 010 + 229 = 1 239	523	1 662	$\chi_1^2 = 0,20$ non significatif
C3H	184 + 144 = 328	98	426	$\chi_1^2 = 0,89$ non significatif
C57BL	51 + 46 = 97	29	126	$\chi_1^2 = 0,25$ non significatif

— Dans le croisement hétérozygote \times hétérozygote, que le phénotype soit exprimé ou non (exp. III, VI, VIII_a, IX_a), l'ensemble (normaux + hétérozygotes) et les homozygotes sont toujours dans le rapport : (31) (tabl. 4).

La pénétrance est donc absolue pour les homozygotes, quel que soit le milieu génétique.

B — Étude de la pénétrance chez les hétérozygotes polydactyles

Pour étudier la fréquence d'apparition de sujets polydactyles, nous avons effectué quatre séries de croisements :

- I. Normal (+/+) \times homozygote (he/he). Exp. I.
- II. Normal (+/+) \times hétérozygote (+/he). Exp. II_a, II_b, VIII_b et IX_b.
- III. Hétérozygote (+/he) \times hétérozygote (+/he). Exp. III, VI, VII, VIII_a et IX_a.
- IV. Hétérozygote (+/he) \times homozygote (he/he). Exp. IV et V.

1. Résultats des croisements de la série I (σ normal \times φ hémimélique) (tabl. 5)

Nous constatons que la pénétrance de la polydactylie varie suivant le milieu génétique des mâles normaux introduit dans le patrimoine héréditaire des mutants (Prob. [$\chi^2_3 > 68,6$] < 0,001).

Elle est forte dans le milieu C57BL, et RAP, sans qu'on puisse toutefois les distinguer (respectivement 48,4 p. 100 et 36,6 p. 100 : $\chi^2_1 = 1,47$ non significatif) ; plus faible dans le milieu C3H (19,4 p. 100), et très faible dans le milieu MO (2,5 p. 100).

TABLEAU 5

*Milieu génétique et pénétrance dans les croisements de la série I
(σ normal \times φ hémimélique : expérience I)*

Milieu génétique	Répartition des descendants			Pénétrance (%)
	<i>Normal overlaps</i>	Polydactyles	Total	
RAP	97	56	155	36,6
MO	151	4	155	2,5
C3H	52	10	62	19,4
C57BL	16	15	31	48,4

2. Résultats des croisements de la série II

(entre sujets normaux et hétérozygotes normal overlaps ou polydactyles)

Sans tenir compte du degré d'expressivité des sujets polydactyles.

Nous avons procédé à quatre expériences de croisements, nous permettant de rechercher s'il existait :

- a) une influence du milieu génétique des souris normales introduit dans le patrimoine héréditaire des mutants ;

- b) une influence du sexe de ces géniteurs normaux ;
 c) une différence de la pénétrance entre la première génération et celle issue de croisement de retour (F_1 et F_b) ;
 d) une influence des géniteurs hétérozygotes polydactyles et *normal overlaps*.

a) *Influence du milieu génétique des souris normales introduit dans le patrimoine héréditaire des mutants (voir tabl. 6).*

D'une façon générale, dans cette série de croisements, le milieu génétique des souris normales introduit dans le patrimoine héréditaire des mutants, a une influence certaine sur la variation de la pénétrance (Prob. $[\chi_3^2 > 190,4] \ll 0,001$).

TABLEAU 6

Milieu génétique et pénétrance dans les croisements de la série II (normal \times hétérozygote : expériences II_a, II_b, VIII_b et IX_b)

Milieu génétique	Répartition de la descendance			Pénétrance (%)
	Normaux ou <i>Nov</i>	Polydactyles	Total	
RAP	814	319	1 133	56,3
MO	1 272	131	1 403	18,6
C3H	533	88	621	28,3
C57BL	288	122	410	59,6

Elle est forte pour les milieux RAP et C57BL, avec respectivement 56,3 et 59,6 p. 100 (sans que l'on puisse toutefois les distinguer : $\chi_1^2 = 0,38$) ; plus faible dans le milieu C3H (28,3 p. 100) et très faible dans le milieu génétique MO (18,6 p. 100)

b) *Influence du sexe des géniteurs normaux (voir tabl. 7).*

En effectuant une première comparaison des résultats des expériences II_a (σ polydactyle \times φ normale) et II_b (σ normal \times φ polydactyle), sans prendre en considération le degré d'expressivité de l'anomalie chez ces derniers, nous observons que lorsque le géniteur normal appartient à la lignée RAP, la pénétrance est statistiquement la même que ce soit le mâle ou la femelle qui représente la lignée normale : 50,3 et 52,4 p. 100 respectivement : $\chi_1^2 = 0,09$ non significatif ; il en est de même pour la lignée C3H avec respectivement 23,3 et 16,4 p. 100 : $\chi_1^2 = 1,03$ non significatif.

Si, pour ces mêmes croisements, nous utilisons des géniteurs normaux de la lignée MO, la pénétrance est significativement plus faible quand c'est le mâle qui est normal 13,1 et 22,5 p. 100 respectivement : ($\chi_1^2 = 7,14$ et $P < 0,01$). Par contre, dans les croisements où nous utilisons des géniteurs normaux de la lignée

C57BL, la pénétrance est plus faible quand c'est *la femelle* qui est normale : respectivement 43,8 et 77,4 p. 100 ($\chi_1^2 = 7,56$ et $P < 0,001$).

TABLEAU 7
Influence du sexe des géniteurs normaux

Milieu génétique	Parents ♂ × ♀	Répartition des descendants			Pénétrance (%)
		Normaux ou <i>Nov</i>	Polydactyles	Total	
RAP	Polydactyle × Normale, Exp. II _a	300	101	401	50,3
	Normal × Polydactyle, Exp. II _b	273	97	370	52,4
MO	Polydactyle × Normale, Exp. II _a	456	58	514	22,5
	Normal × Polydactyle, Exp. II _b	496	35	531	13,1
C3H	Polydactyle × Normale, Exp. II _a	174	23	197	23,3
	Normal × Polydactyle, Exp. II _b	134	12	146	16,4
C57BL	Polydactyle × Normale, Exp. II _a	75	21	96	43,8
	Normal × Polydactyle, Exp. II _b	87	55	142	77,4

Retenons donc de cette première comparaison que les géniteurs normaux mâles et femelles ont une *action similaire* sur la pénétrance dans les milieux génétiques RAP et C3H ; par contre, dans le milieu MO le croisement ♂ *normal* × ♀ *polydactyle* donne une pénétrance plus faible que dans le croisement réciproque ; enfin, dans le milieu C57BL c'est le croisement ♀ *normale* × ♂ *polydactyle* qui donne une pénétrance plus faible que le croisement réciproque.

c) *Différence de la pénétrance entre la première génération et celle issue du croisement de retour* (F_1 et F_b) (voir tabl. 8).

Si l'on observe les résultats des croisements des expériences II_a (♂ *polydactyle* × ♀ *normale*) et VIII_b (♂ *polydactyle* × ♀ F_1 *normale issue de l'expérience II*), c'est-à-dire si l'on compare la pénétrance en F_1 avec celle observée en F_b , on constate que les résultats sont, une fois encore, différents suivant le milieu génétique étudié. Ainsi, pour le milieu génétique RAP la pénétrance est de 80,2 p. 100 en F_b contre 50,3 p. 100 en F_1 , la différence est significative (Prob. [$\chi_1^2 > 10,9$] < 0,001). Il en est de même pour le milieu génétique C3H où la pénétrance est de 49,7 p. 100 en F_b contre 22,3 p. 100 en F_1 (Prob. [$\chi_1^2 = 11,1$] < 0,001).

Au contraire, pour les deux milieux génétiques MO et C57BL, avec une pénétrance de 31,7 p. 100 en F_b contre 22,5 p. 100 en F_1 et 56,4 p. 100 en F_b et 43,8 p. 100 en F_1 respectivement ; la différence n'est pas significative : $\chi_1^2 = 2,4$ et : $\chi_1^2 = 1,3$.

Constata-t-on encore une variation de la pénétrance, suivant le milieu génétique pour les descendance en F_1 et en F_b étudiées séparément ?

En F_1 la différence de la pénétrance entre les milieux RAP, MO, C3H et C57BL est significative (Prob. [$\chi^2_1 > 36,9$] $< 0,001$) ; il semble que l'on puisse distinguer d'une part, un ensemble à faible pénétrance : MO et C3H (de l'ordre de 22 p. 100), et d'autre part, un ensemble à forte pénétrance RAP et C57BL (de l'ordre de 45 p. 100).

En F_b , s'il est vrai que l'on constate encore une variation de la pénétrance suivant le milieu génétique (Prob. [$\chi^2_3 = 22,6$] $< 0,001$), la distribution des ensembles n'est pas la même ; on va d'un milieu à faible pénétrance : MO (31,7 p. 100) à un milieu à très forte pénétrance : RAP (80,2 p. 100) en passant par un ensemble intermédiaire comportant deux milieux génétiques C3H et C57BL avec une pénétrance de l'ordre de 52 p. 100.

TABLEAU 8

Pénétrance en F_1 (Exp. IIa) et F_b (Exp. VIIIb)

Milieu génétique	Parents ♂ × ♀	Généra-tions	Répartition des descendants			Pénétrance (%)
			Normaux ou <i>normal overlaps</i>	Poly-dactyles	Total	
RAP	Polydactyle × Normale	F_1	300	101	401	50,3
	Poly. × F_1 Normale issue du II	F_b	79	53	132	80,2
MO	Polydactyle × Normale	F_1	156	58	214	22,5
	Poly. × F_1 Normale issue du II	F_b	138	26	164	31,7
C3H	Polydactyle × Normale	F_1	174	23	197	23,3
	Poly. × F_1 Normale issue du II	F_b	136	45	181	49,7
C57BL	Polydactyle × Normale	F_1	75	21	96	43,8
	Poly. × F_1 Normale issue du II	F_b	112	44	156	56,4

Examinons ces résultats de plus près, en comparant les distributions des pénétrances en F_1 et F_b ; elles se présentent schématiquement de la façon suivante :

milieu génétique		MO	C3H	C57BL	RAP
pénétrance en p. 100	F_1	22,5	23,3	43,8	50,3
	F_b	31,7	49,7	56,4	80,2

Si la pénétrance seule entrait en jeu, on devrait retrouver en F_b la même distribution des taux de pénétrance qu'en F_1 or, ce n'est pas le cas. On a essayé d'expliquer cette différence, favorisant l'apparition de l'anomalie, par l'intervention de gènes modificateurs, dont l'accumulation serait rapide pour les milieux génétique RAP et C3H et non décelable au niveau des milieux C57BL et MO ; on remarquera que ce phénomène se produit, que la pénétrance soit forte (RAP) ou faible (C3H). Il est fort possible, qu'en renouvelant les croisements de retour, on puisse mettre en évidence le même phénomène pour les milieux C57BL ou MO.

d) *Influence des géniteurs hétérozygotes polydactyles et normal overlaps* (voir tabl. 9).

Nous avons aussi voulu savoir s'il existait une différence dans la pénétrance chez les descendants issus du croisement d'hétérozygotes chez lesquels le phénotype est exprimé : sujets polydactyles et ceux issus du croisement d'hétérozygotes chez lesquels le phénotype n'est pas exprimé : sujets *normal overlaps*. Dans ce but nous avons comparé les résultats des expériences de croisement VIII_b (♂ *polydactyle* × ♀ F₁ normale issue du II) et IX_b (F₁ normal overlaps issu du II × F₁ normale issue du II).

TABLEAU 9

Influence des géniteurs hétérozygotes polydactyles et normal overlaps sur la pénétrance

Parents ♂ × ♀	Milieu Génétique	Répartition de la descendance			Pénétrance de la polydactylie (%)
		Normaux ou <i>Nov</i>	Poly- dactyles	Total	
Poly. × F ₁ Normale du II, exp. VIII _b	RAP	79	53	132	80,2
F ₁ <i>Nov</i> du II × F ₁ Normale du II, F ₁ Normal du II × F ₁ <i>Nov</i> du II, exp. IX _b		162	68	230	59,1
Poly. × F ₁ Normale du II exp. VIII _b	MO	138	26	164	31,7
F ₁ <i>Nov</i> du II × F ₁ Normale du II, F ₁ Normal du II × F ₁ <i>Nov</i> du II, exp. IX _b		182	12	194	12,3
Poly. × F ₁ Normale du II, exp. VIII _b	C3H	136	45	181	49,7
F ₁ <i>Nov</i> du II × F ₁ Normale du II, F ₁ Normal du II × F ₁ <i>Nov</i> du II, exp. IX _b		89	8	97	16,4
Poly. × F ₁ Normale du II, exp. VIII _b	C57BL	112	44	156	56,4
F ₁ <i>Nov</i> du II × F ₁ Normale du II, F ₁ Normal du II × F ₁ <i>Nov</i> du II, exp. IX _b		14	2	16	25

Quel que soit le milieu génétique, la pénétrance est statistiquement plus faible quand l'un des géniteurs est un hétérozygote *normal overlaps*. Elle est de 59,1 p. 100 contre 80,2 p. 100 dans le milieu génétique RAP (Prob. [$\chi_1^2 > 6,25$] < 0,05) pour C3H elle est de 16,4 p. 100 contre 49,7 p. 100 (Prob. [$\chi_1^2 > 8,77$] < 0,01), pour MO de 12,3 p. 100 contre 31,7 p. 100 (Prob. [$\chi_1^2 > 11,31$] < 0,001) et pour C57BL elle est de 25 p. 100 contre 56,4 p. 100 (Prob. [$\chi_1^2 > 4,4$] < 0,05), on pourrait détecter aussi l'influence du milieu génétique que ce soit pour l'expérience VIII_b ou IX_b : respectivement (Prob. [$\chi_3^2 > 22,7$] < 0,001) et (Prob. [$\chi_3^2 > 48,2$] < 0,001).

En tenant compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles dans les croisements des expériences II_a et II_b (voir tabl. 10)

Notre analyse serait pourtant incomplète si nous ne tenions pas compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles (polydactylie bilatérale : expressivité forte, ou polydactylie unilatérale gauche ou droite : expres-

sivité faible). Pour cette étude, nous avons pris en considération les deux milieux génétiques les mieux représentés : RAP et MO.

Pour le milieu RAP, dans le croisement de l'expérience II_b entre ♂ *normal* × ♀ *polydactyle à faible ou forte expressivité*, la pénétrance est statistiquement plus faible quand les femelles sont atteintes de polydactylie unilatérale gauche ou droite :

TABLEAU IO

Influence du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles sur la pénétrance

Milieu génétique	Parents ♂ × ♀	Répartition des descendants			Pénétrance (%)
		Normaux ou <i>normal overlaps</i>	Polydactyles	Total	
RAP	Poly. bil. × Normale. Exp. II _a	190	63	253	51,8
	Poly. g. Poly. d. × Normale. Exp. II _a	120	38	158	48,1
	Normal × Poly. bil. Exp. II _b	180	84	264	63,6
	Normal × Poly. g. Poly. d. Exp. II _b	93	13	106	24,5
	Total	573	198	771	51,3
MO	Poly. bil. × Normale. Exp. II _a	268	35	305	24,2
	Poly. g. Poly. d. × Normale. Exp. II _a	188	21	209	20,0
	Normal × Poly. bil. Exp. II _b	332	27	359	15,0
	Normal × Poly. g. Poly. d. Exp. II _b	164	8	172	9,3
	Total	952	93	1 045	17,7

Abréviations utilisées { Poly. bil. = polydactylie bilatérale : expressivité forte
Poly. g. = polydactylie unilatérale gauche
Poly. d. = polydactylie unilatérale droite } expressivité faible

expressivité faible (24,5 p. 100) que quand elles sont atteintes plus gravement (polydactylie bilatérale : expressivité forte 63,6 p. 100) ($\chi_1^2 = 15$; $P < 0,001$). Au contraire, lors du croisement ♀ *normale* × ♂ *polydactyle* (expérience II_a), l'expressivité de l'anomalie chez les mâles n'a aucune action sur la pénétrance 51,8 p. 100 quand

le géniteur mâle est atteint de polydactylie, contre 48,1 p. 100 pour les mâles atteints de polydactylie unilatérale gauche ou droite ($\chi_1^2 = 0,04$).

Dans les croisements ♂ *normal* × ♀ *polydactyle bilatérale* et ♂ *polydactyle bilatéral* × ♀ *normale* (exp. II_b et II_a), les pénétrances ne sont pas statistiquement différentes : 63,6 p. 100 contre 51,8 p. 100 ($\chi_1^2 = 2,9$).

Par contre, pour ces mêmes expériences, dans le croisement ♂ *normal* × ♀ *polydactyle gauche ou droite* la pénétrance est statistiquement plus faible que dans le croisement ♂ *polydactyle gauche ou droit* × ♀ *normale* : respectivement 24,5 p. 100 et 48,1 p. 100 (Prob. [$\chi_1^2 > 4,9$] < 0,05).

En est-il de même pour le milieu MO ?

Dans le croisement ♂ *normal* × ♀ *polydactyle à faible expressivité* nous observons une pénétrance de 9,3 p. 100 contre 15 p. 100 dans le croisement ♂ *normal* × ♀ *polydactyle à forte expressivité* ; la différence n'est pas significative ($\chi_1^2 = 0,6$).

Autrement dit, dans ce milieu génétique, le mâle normal joue le même rôle, qu'il soit croisé avec des femelles à faible ou à forte expressivité. Ce résultat se retrouve quand on prend des femelles normales (respectivement 20,0 p. 100 et 24,2 p. 100 : $\chi_1^2 = 1,5$).

Enfin, on ne décèle pas de différence significative ($\chi_1^2 = 0,24$) entre les pénétrances relatives aux croisements ♂ *polydactyle bilatéral* × ♀ *normale* (24,2 p. 100) et ♂ *normal* × ♀ *polydactyle bilatérale* (15 p. 100). Par contre la différence entre les pénétrances est significative ($\chi_1^2 = 9,6$; $P < 0,001$) lors des croisements ♂ *polydactyle gauche ou droite* × ♀ *normale* (20,0 p. 100) et ♂ *normal* × ♀ *polydactyle gauche ou droite* (9,3 p. 100).

Comparons maintenant ces résultats pour le milieu RAP avec ceux du tableau 7, où il n'était pas tenu compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles. On observait que la pénétrance était statistiquement la même que ce soit le mâle ou la femelle qui représente la lignée normale.

Au contraire ici où l'on tient compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez la femelle polydactyle, on constate que le mâle normal inhibe l'apparition de l'anomalie si la femelle est atteinte de polydactylie à faible expressivité (unilatérale gauche ou droite).

Qu'en est-il dans le milieu MO où l'on observait déjà une pénétrance plus faible quand c'était le mâle qui était normal ? Ce résultat reste vrai, mais l'on peut préciser que ceci n'est décelable que lorsque la femelle est atteinte de polydactylie à faible expressivité.

En examinant ces différents croisements on constate que la pénétrance est statistiquement plus faible dans le milieu MO que dans le milieu RAP.

♂ polydactyle bilatéral × ♀ normale	$\chi_1^2 = 15,4$; Prob. < 0,001
♂ normal × ♀ polydactyle bilatérale	$\chi_1^2 = 61,4$; Prob. \ll 0,001
♂ polydactyle gauche ou droit × ♀ normale	$\chi_1^2 = 13,1$; Prob. < 0,001
♂ normal × ♀ polydactyle gauche ou droite	$\chi_1^2 = 5,5$; Prob. < 0,05

Ceci se confirme si l'on considère que l'ensemble de ces croisements n'en forme qu'un seul : la pénétrance est plus faible dans le milieu génétique MO avec 17,7 p. 100 que dans le milieu RAP avec 51,3 p. 100 (Prob. [$\chi_1^2 = 92,9$] \ll 0,001). (fig. 2).

Résultats des croisements de la série III (hétérozygotes entre eux)
(voir tabl. II et fig. 3).

a) Influence de l'expression du phénotype chez les géniteurs.

Que ce soit pour le milieu génétique RAP ou pour le milieu génétique MO, la pénétrance est liée au type de croisement effectué, respectivement ($\chi_4^2 = 69,6$; Prob. $\ll 0,001$ et $\chi_4^2 = 156$; Prob. $\ll 0,001$).

Pour le milieu génétique RAP, lors du croisement de deux géniteurs polydactyles (expérience III), sans tenir compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez ces derniers, la pénétrance est de 83,9 p. 100 ; elle est de 57,5 p. 100 quand l'un des géniteurs est polydactyle et l'autre normal overlaps (expériences VI et VIII_a), enfin elle n'est que de 33,9 p. 100 quand les deux géniteurs sont des sujets normal overlaps (expériences VII et IX_a).

TABLEAU II

Expression du phénotype chez les géniteurs et pénétrance
dans les croisements de la série III

Milieu génétique	Parents ♂ × ♀	Répartition des descendants				Pénétrance (%)
		Normaux ou Nov	Polydactyles	Hémi-méliques	Total	
RAP	Poly. × Poly., exp. III	334	429	259	1 022	83,9
	Poly. × F ₁ Nov issue du I, exp. VI Poly. × F ₁ Nov issue du II, exp. VIII _a	175	112	92	379	57,5
	F ₁ Nov du I × F ₁ Nov du I, exp. VII F ₁ Nov du II × F ₁ Nov du II, exp. IX _a	125	38	61	224	33,9
	Total	634	579	412	1 625	71,2
MO	Poly. × Poly., exp. III	319	166	178	663	50,0
	Poly. × F ₁ Nov issue du I, exp. VI Poly. × F ₁ Nov issue du II, exp. VIII _a	294	51	132	477	21,3
	F ₁ Nov du I × F ₁ Nov du I, exp. VII F ₁ Nov du II × F ₁ Nov du II, exp. IX _a	397	12	113	522	4,6
	Total	1 010	229	423	1 662	27,5

Pour le milieu MO lors du croisement de l'expérience II, dans les mêmes conditions, la pénétrance est de 50 p. 100 quand les deux géniteurs sont polydactyles ; elle est de 21,3 p. 100 quand l'un des géniteurs est polydactyle et l'autre normal overlaps, enfin elle n'est que de 4,6 p. 100 quand les deux géniteurs sont normal overlaps.

Soulignons ici, que la pénétrance est étroitement liée à l'expression phénotypique des géniteurs. Elle est forte pour la descendance de deux géniteurs à phénotype exprimé, plus faible quand le phénotype n'est exprimé que chez l'un d'entre eux et encore plus faible lorsque les deux géniteurs sont à phénotype non exprimé (*normal overlaps*).

b) *Influence du milieu génétique.*

Remarquons qu'ici encore, l'influence du milieu génétique se fait sentir : pénétrance faible pour le milieu MO et forte pour le milieu RAP :

Exp. III : ♂ polydactyle × ♀ polydactyle, deux géniteurs à phénotype exprimé, pénétrance : 83,9 p. 100 et 50 p. 100 (Prob. [$\chi_2^2 > 57,7$] < 0,001) hautement significatif.

Exp. VI et VIII_a : ♂ polydactyle × ♀ F₁ *normal overlaps* issue du I ou du II, l'un des géniteurs est hétérozygote à phénotype exprimé, l'autre non, pénétrance : 57,5 p. 100 et 21,3 p. 100 ($\chi_2^2 = 49,4$; Prob. < 0,001).

Exp. VII et IX_a : ♂ F₁ *normal overlaps* issu du I ou du II × ♀ F₁ *normal overlaps* issue du I ou du II, les deux géniteurs sont des hétérozygotes à phénotype non exprimé, pénétrance : 33,9 p. 100 et 4,6 p. 100 ($\chi_2^2 = 61,6$; Prob. < 0,001).

Ceci se confirme si l'on considère que l'ensemble de ces croisements n'en forme qu'un seul, pour le milieu génétique RAP la pénétrance est de 71,2 p. 100 contre 27,5 p. 100 pour le milieu génétique MO ($\chi_2^2 = 237,3$; Prob. \ll 0,001).

c) *Influence du mâle normal overlaps.*

Dans les expériences de croisements entre géniteurs atteints de polydactylie bilatérale et sujets *normal overlaps*, il nous a paru intéressant de rechercher si le fait que ce soit le mâle ou la femelle qui était *normal overlaps* avait une influence sur la pénétrance. Nous avons pu faire cette étude seulement sur la lignée RAP, les chiffres que nous possédons pour les autres milieux génétiques étant trop faibles pour permettre de tirer des conclusions valables.

Influence du sexe du géniteur normal overlaps sur la pénétrance, milieu RAP.

Parents ♂ × ♀	Répartition des descendants				Pénétrance (%)
	Normaux	Poly.	Hémimél.	Total	
Poly. bil. × F ₁ <i>Nov</i> issue du I exp. VI Poly. bil. × F ₁ <i>Nov</i> issue du II exp. VIII _a	81	78	48	207	75,3
F ₁ <i>Nov</i> issu du I × Poly. bil. exp. VI. F ₁ <i>Nov</i> issu du II × Poly. bil. exp. VIII _a	37	16	48	81	39,5

Nous avons donc étudié les résultats de croisements entre géniteurs hétérozygotes à phénotype non exprimé avec des géniteurs polydactyles à forte expressivité (exp. VI et VIII_a). Nous constatons que les mâles « *normal overlaps* » inhibent l'apparition de la polydactylie. La pénétrance est beaucoup plus faible si c'est le mâle qui

est *normal overlaps* et non la femelle : 39,5 p. 100 contre 75,3 p. 100, dans le croisement inverse. La différence est significative ($\chi_2^2 = 6,4$; Prob. < 0,05).

d) *Rôle du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles dans les expériences III (tabl. 12).*

Cette première étude *ne tient pas compte du degré d'expressivité* de la polydactylie chez les géniteurs ; or, certains géniteurs sont atteints de polydactylie bilatérale (expressivité forte), d'autres de polydactylie unilatérale gauche ou droite (expressivité faible). Nous avons pris en considération les milieux génétiques RAP et MO, les mieux représentés dans ces types de croisements.

TABLEAU 12

Rôle du degré d'expressivité chez les géniteurs hétérozygotes polydactyles des milieux génétiques RAP et MO dans les croisements de l'exp. III sur la pénétrance

Milieu génétique	Parents $\sigma \times \text{♀}$	Répartition de la descendance				Pénétrance (%)
		N. ou Nov	Poly-dactyle	Hémi-mélique	Total	
RAP	Poly. bil. \times Poly. bil.	197	316	172	685	92,2
	Poly. g. \times Poly. g. Poly. d. \times Poly. d.	137	113	87	337	67,0
	Total	334	429	259	1 022	83,99
MO	Poly. bil. \times Poly. bil.	166	79	90	335	47,0
	Poly. g. \times Poly. g. Poly. d. \times Poly. d.	62	25	33	120	41,6
	Total	228	104	123	455	45,7

La pénétrance, dans la descendance issue du croisement de deux géniteurs à fort degré d'expressivité, est significativement plus forte (92,2 p. 100) que dans celle issue de deux géniteurs à faible degré d'expressivité (67,0 p. 100) ; (Prob. [$\chi_2^2 > 18,4$] < 0,001). Ceci, dans le milieu RAP. Dans le milieu génétique MO on ne distingue pas de différence entre les pénétrances respectives : 47,2 p. 100 contre 41,6 p. 100 ($\chi_2^2 = 0,37$).

Ici, encore, quel que soit le type de croisement (polydactylie bilatérale \times polydactylie bilatérale ou polydactylie unilatérale \times polydactylie unilatérale), la pénétrance est statistiquement plus forte dans le milieu génétique RAP que dans le milieu génétique MO.

poly. bil. \times poly. bil. $\left\{ \begin{array}{l} \text{RAP } 92,2 \text{ p. } 100. \\ \text{MO } 47,0 \text{ p. } 100 \end{array} \right. (\chi_2^2 = 52,2 ; \text{Prob.} < 0,001)$

poly. unilat. \times poly. unilat. $\left\{ \begin{array}{l} \text{RAP } 67,0 \text{ p. } 100 \\ \text{MO } 41,6 \text{ p. } 100 \end{array} \right. (\chi_2^2 = 7,2 ; \text{Prob.} < 0,05)$
g. ou d. g. ou d.

Ceci se confirme, quand on considère l'ensemble des résultats ; pour le milieu génétique RAP la pénétrance est de 83,9 p. 100, elle n'est plus que de 45,7 p. 100 dans le milieu MO ($\chi_2^2 = 57,4$; Prob. $< 0,001$).

Résultats des croisements de la série IV : ♂ hétérozygote polydactyle × ♀ homozygote hémimélique.

Milieu génétique	Répartition de la descendance				Pénétrance (%)
	Nov	Polydactyle	Hémimélique	Total	
RAP	37	60	72	169	71,0
MO	18	33	49	100	66,0

Nous constatons, que la pénétrance n'est pas absolue aussi bien dans le milieu génétique RAP que dans le milieu MO (71,0 p. 100 et 66,0 p. 100) ; on n'observe pas de différence statistique entre ces deux milieux : $\chi_2^2 = 1,2$.

	Nov	Polydactyle	Hémimélique	Total
♂ poly. × ♀ hémimélique	18	33	49	100
♂ F ₁ Nov issu du I × ♀ hémimélique	36	4	22	62

Dans le croisement de l'expérience V ♂ *normal overlaps* × ♀ *hémimélique* on observe, pour le milieu génétique MO, que la pénétrance est *plus faible quand le mâle est un hétérozygote à phénotype non exprimé* : 12,9 p. 100 contre 66,0 p. 100 quand le mâle est un hétérozygote polydactyle ; la différence est hautement significative : $\chi_2^2 = 30,3$; Prob. $< 0,001$. Ici encore, le mâle hétérozygote à phénotype non exprimé inhibe l'apparition de l'anomalie.

Généiteurs et pénétrance minimum : mécanisme.

Dans ce paragraphe, nous n'étudions que les deux milieux génétiques les mieux représentés : RAP et MO. Nous analyserons d'abord les résultats concernant le milieu RAP, puis ceux concernant le milieu MO et nous tenterons ensuite une comparaison des résultats obtenus.

Dans le milieu RAP, lors du croisement de deux sujets polydactyles, sans préciser leur degré d'expressivité (exp. III, tabl. II), nous trouvons une pénétrance de l'ordre de 83,9 p. 100. Remplaçons un géniteur polydactyle par un mâle ou une femelle normale RAP. La pénétrance dans l'un ou l'autre cas n'est plus que de l'ordre de 51 p. 100 (50,3 p. 100 quand le géniteur normal est une femelle — exp. II_a, tabl. 7 et 52,4 p. 100 quand le géniteur normal est un mâle — exp. II_b, tabl. 7). Ceci montre que le croisement d'un géniteur normal avec un sujet polydactyle abaisse fortement la pénétrance de l'anomalie. Notons que le sexe du géniteur normal n'entre pas en

jeu. Si l'on se souvient de la comparaison entre les pénétrances en F_1 et en F_b (tabl. 8), on voit que l'origine du géniteur normal n'est pas indifférente. (En effet, d'après ce que nous avons dit précédemment, il suffisait d'utiliser un géniteur normal pour obtenir une pénétrance moins forte). Pour F_b , nous utilisons bien un géniteur normal, une femelle F_1 issue de l'exp. II et nous constatons que la pénétrance reste très forte, de l'ordre de celle que l'on rencontrait lors des croisements de deux géniteurs polydactyles (respectivement 80,2 p. 100 et 83,9 p. 100). On observe donc une différence de pénétrance dans la descendance des femelles génétiquement normales issues du croisement II et dans celle des femelles normales de la lignée pure RAP. Pour expliquer une telle différence, on peut penser que la femelle F_1 normale issue de l'exp. II aurait accumulé des gènes modificateurs dont l'effet serait de favoriser l'expression du caractère. Tenons compte à présent du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles et considérons en premier lieu les croisements entre géniteurs à fort degré d'expressivité (tabl. 12). Nous constatons que la pénétrance, dans le cas de croisement entre sujets atteints de polydactylie bilatérale est très forte (92,2 p. 100) ; elle n'est plus que de 63,6 p. 100 si l'on remplace le mâle polydactyle bilatéral par un mâle normal (exp. II_b, tabl. 10). Elle n'est que de 51,8 p. 100 quand on remplace une femelle polydactyle bilatérale par une femelle normale. Ici encore, mâles et femelles normaux abaissent la pénétrance et ceci de façon similaire. Enfin, lors des croisements de deux géniteurs à faible expressivité (polydactylie unilatérale gauche ou droite, tabl. 12), nous trouvons une pénétrance de 67,0 p. 100, qui passe à 48,1 p. 100 par remplacement d'une femelle atteinte par une femelle normale (exp. II_a, tabl. 10) et à 24,5 p. 100 dans le croisement inverse (exp. II_b, tabl. 10). On retrouve encore le fait que la présence d'un géniteur normal abaisse la pénétrance de la polydactylie. Cependant, ici, on peut dire plus : la pénétrance est significativement moins forte quand on remplace un mâle atteint par un mâle normal.

Cette analyse permet de déterminer quels types de croisements il faut réaliser, si notre but est de réduire la fréquence d'apparition de l'anomalie chez les descendants. Si l'on s'en tient à des croisements entre géniteurs atteints, il y a intérêt à utiliser des sujets atteints de polydactylie unilatérale gauche ou droite ; en effet, pour ces types de croisements, on a une pénétrance de 67,0 p. 100 contre 92,2 p. 100 dans les croisements entre géniteurs atteints de polydactylie bilatérale. On pourrait expliquer cette différence par la présence de gènes modificateurs qui seraient en petit nombre chez les sujets atteints de polydactylie unilatérale gauche ou droite, et en plus grand nombre chez les sujets fortement atteints.

On voit donc que l'on obtiendra la pénétrance la plus faible en croisant des géniteurs atteints de polydactylie unilatérale gauche ou droite avec des géniteurs normaux. Il reste à dire que ce minimum est atteint lors du croisement : ♂ normal × ♀ polydactyle unilatérale gauche ou droite (24,5 p. 100).

Qu'en est-il dans le milieu MO ?

Lors du croisement entre sujets polydactyles, sans tenir compte de leur degré d'expressivité (exp. III, tabl. 11), on observe une pénétrance de 50,0 p. 100. Le remplacement d'une femelle polydactyle par une femelle normale donne une pénétrance de 22,5 p. 100, tandis que le remplacement réciproque ne fournit qu'une pénétrance de 13,1 p. 100. La présence d'un sujet normal, dans un croisement avec un sujet

polydactyle, abaisse la pénétrance et l'on peut préciser que la pénétrance est encore plus faible avec un mâle normal qu'avec une femelle normale (13,1 p. 100 contre 22,5 p. 100).

Peut-on utiliser n'importe quel géniteur normal? Est-il, par exemple, indifférent d'utiliser une femelle MO ou une femelle F_1 normale issue de l'exp. II : croisement de retour (tabl. 8). Il semble que l'on puisse le faire. En effet, il n'y a pas de différence significative entre les pénétrances en F_1 et F_b (22,5 p. 100 et 31,7 p. 100).

Si l'on considère les croisements entre géniteurs à fort degré d'expressivité, on obtient une pénétrance de 47,0 contre 24,2 p. 100 lors du remplacement d'une femelle gravement atteinte par une femelle normale et contre 9,3 p. 100 dans le croisement réciproque. Comme précédemment, on met en évidence le rôle du géniteur normal, mais de plus, on peut préciser ici celui du mâle normal.

Il ressort de cette analyse que si l'on cherche à diminuer le plus possible la pénétrance, on a intérêt à utiliser des géniteurs à faible degré d'expressivité croisés avec des géniteurs normaux. Précisons en outre, que dans ce but, il est préférable d'utiliser des mâles normaux à des femelles normales.

Il est clair que ces deux analyses, la première relative au milieu RAP, la seconde au milieu MO, présentent des résultats très similaires. En particulier, dans les deux milieux, pour abaisser la pénétrance, on utilisera de préférence, des géniteurs à faible degré d'expressivité croisés avec des mâles normaux. Il semble que ce type de croisement soit plus efficace dans le milieu MO que dans le milieu RAP; on arrive à des pénétrances respectives de 9,5 p. 100 contre 24,5 p. 100; il est vrai que dans le milieu MO nous avons au début une pénétrance de l'ordre de 50 p. 100, bien plus faible que celle observée pour le milieu RAP, 80 p. 100.

Mis à part le type de croisement effectué, les deux milieux génétiques considérés ici, sont profondément différents: le milieu RAP donne en général une pénétrance plus forte que le milieu MO.

Distribution des sexes.

Nous avons jugé utile de vérifier si la répartition des sexes, entre les différentes classes de mutants, était conforme aux prévisions théoriques 1 : 1. Dans ce but nous avons étudié la distribution des sexes dans les quatre milieux génétiques.

Parmi les descendants hémiméliques les mâles et les femelles sont dans les proportions 1 : 1 et ceci, quel que soit le milieu génétique considéré; il en est de même pour la descendance d'aspect normal, qu'il s'agisse de sujets *normal overlaps* ou de sujets à phénotype et à constitution génotypique normale (+/+). C'est seulement parmi les descendants hétérozygotes polydactyles appartenant au milieu génétique MO que l'on note une prédominance des mâles: 56,6 p. 100 contre 43,3 p. 100 de femelles, la différence est significative ($\chi^2 = 7,29$; Prob. < 0,01).

DISCUSSION

Cette étude génétique sur l'hémimélie longitudinale a porté sur 8801 souris appartenant à quatre milieux génétiques différents: 3361 RAP, 3689 MO, 1174 C₃H et 577 C₅₇BL.

L'étude génétique préliminaire avait montré que les souris hémiméliques se comportent comme des homozygotes récessifs ((he/he), les sujets polydactyles comme des hétérozygotes (+/he).

Pour chacun des milieux génétiques étudiés, nous avons effectué neuf à douze types de croisements groupés en quatre séries principales. Quel que soit le croisement effectué, nous obtenons des descendants d'apparence normale non prévus par la théorie ou en excédent. Nous avons donc analysé la constitution génotypique de ces individus d'apparence normale et nous avons montré qu'ils se comportent comme des hétérozygotes (+/he) à phénotype non exprimé : *normal overlaps*.

La présence de sujets *normals overlaps* a été détectée au cours de l'étude de nombreuses mutations, récessives ou dominantes, et ceci dans différentes espèces. Pour ne nous en tenir qu'aux souris, nous citerons parmi les mutations dominantes : REED (1937) dans l'étude de l'anomalie caudale *fused* (*Fu*) et CASPARI et DAVID (1940) parmi les souris *kinky tail*. Pour les mutations récessives, la présence de sujets *normal overlaps* a été signalée par HUNT et PERMAR (1918) et HUNT, MIXTER et PERMAR (1937), lors de l'étude sur les souris *flexed*. LITTLE et BAGG (1923) lors de l'étude du phlyctène myencéphalique, par REED (1936) parmi les sujets atteints de bec de lièvre, KOBOZIEFF et POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF (1940) dans la troncature de l'oreille, KOBOZIEFF, DOLLFUS et POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF (1955) dans la cataracte et KOBOZIEFF, POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF et GEMÄHLING (1963) dans l'hypotrichose périodique.

Notre mutation, hémimélie longitudinale (he), est génotypiquement semblable à celle décrite par CARTER (1951), sous le nom de *luxate* (symbole *lx*) et par GREEN (1955) sous le nom de *luxoid* (symbole *lu*).

Pour étudier la pénétrance chez les hétérozygotes polydactyles, il était indispensable de montrer que la *pénétrance des homozygotes était absolue*. Ceci a été fait, après avoir groupé l'ensemble des sujets polydactyles et *normal overlaps*. Dans les croisements de sujets homozygotes hémiméliques avec des hétérozygotes à phénotype exprimé ou non, la répartition des homozygotes hémiméliques est dans les proportions 1 : 1, tandis que dans les croisements entre hétérozygotes à phénotype exprimé ou non avec des homozygotes, la répartition des homozygotes est dans les proportions 3 : 1.

CARTER (1951) a, lui aussi, pour la mutation *luxate* constaté que la pénétrance est absolue pour les homozygotes, GREEN (1955) et FORSTHOEFEL (1958) ont fait la même constatation pour la mutation *luxoid*.

Ceci étant, nous avons étudié la *pénétrance des hétérozygotes polydactyles* ; elle *n'est pas absolue* et soumise à différentes influences que nous avons cherché à mettre en évidence.

L'influence du milieu génétique a été constatée quel que soit le type de croisement effectué. Dans la série de croisements entre ♂ normal et ♀ hémimélique, la pénétrance est forte dans les milieux C57BL et RAP sans qu'on puisse toutefois les distinguer (respectivement 48,4 p. 100 et 36,6 p. 100 : $\chi_1^2 = 1,47$) ; plus faible dans le milieu C3H (19,4 p. 100), et très faible dans le milieu MO (2,5 p. 100). Cette situation se retrouve dans les résultats des croisements entre sujets polydactyles et normaux, du moins quand on ne prend pas en considération le degré d'expressivité de l'anomalie chez les sujets polydactyles. La figure 1 résume l'influence du milieu génétique dans ces deux séries de croisements.

Dans la suite de cette étude de la pénétrance, nous n'avons pris en considération que les milieux génétiques les mieux représentés : RAP et MO.

La pénétrance est nettement plus élevée dans le milieu RAP que dans le milieu MO, à l'exception de la série de croisements entre ♂ polydactyle et ♀ hémimélique où l'on ne note pas de différence statistique entre les pénétrances (respectivement 71 p. 100 et 66 p. 100 : $\chi^2 = 1,2$).

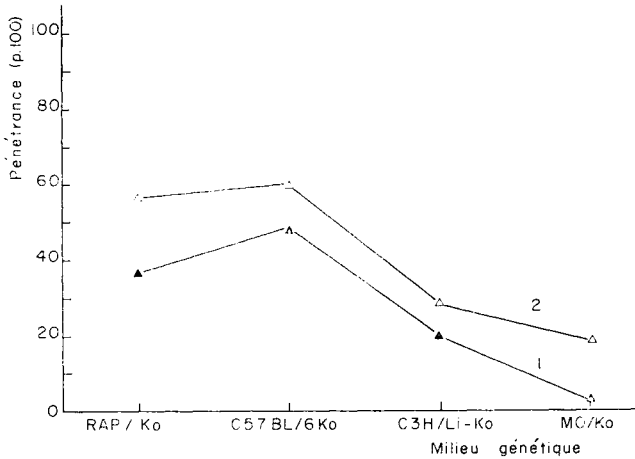


FIG. 1. — Influence du milieu sur la pénétrance
 (1) normal × hémimélique
 (2) normal × polydactyle

L'influence des géniteurs polydactyles et normal overlaps sur la pénétrance, est apparue à la suite de croisements avec des femelles normales. Quel que soit le milieu génétique, la pénétrance est statistiquement plus faible quand l'un des géniteurs est hétérozygote à phénotype non exprimé *normal overlaps* (fig. 2).

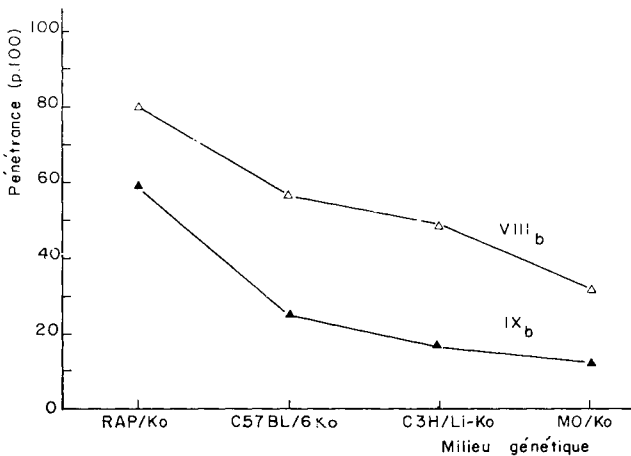


FIG. 2. — Influence des géniteurs hétérozygotes sur la pénétrance
 (VIII_b) polydactyle × normal
 (IX_b) normal overlaps × normal

L'influence du degré d'expression du phénotype des géniteurs sur la pénétrance elle aussi apparaît clairement, aussi bien dans le milieu génétique RAP que dans le milieu MO : la pénétrance est forte lors du croisement de deux géniteurs à phénotype exprimé (polydactyles), plus faible quand le phénotype n'est exprimé que chez l'un d'entre eux (*polydactyle* \times *normal overlaps*), et encore plus faible quand les deux géniteurs sont des hétérozygotes à phénotype non exprimé (*normal overlaps* \times *normal overlaps*) ; ceci quand on ne tient pas compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles (fig. 3). Quand on tient

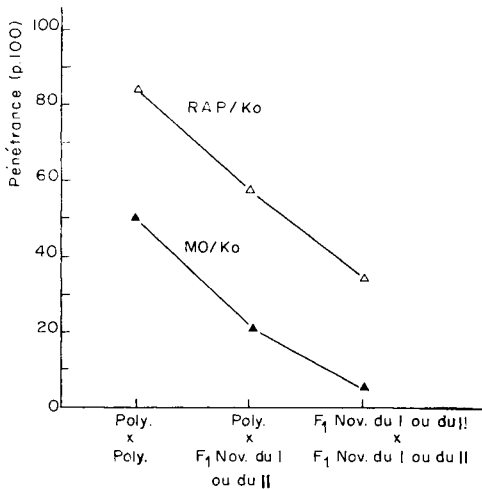


FIG. 3. — Pénétrance en fonction du degré d'expressivité chez les géniteurs

compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles, on constate que la pénétrance est plus forte dans la descendance de deux géniteurs à fort degré d'expressivité (polydactylie bilatérale), que dans celle de deux géniteurs à faible degré d'expressivité (polydactylie unilatérale gauche ou droite) ; ceci, pour le milieu génétique RAP. Dans ces mêmes types de croisements, on ne distingue pas de différence entre les pénétrances pour le milieu MO.

La pénétrance dans la première génération (F_1) est significativement plus faible dans les milieux génétiques RAP et C3H, que dans la descendance issue du croisement de retour (F_b), mais il n'y a pas de différence entre ces deux pénétrances pour les milieux MO et C57BL. Le fait que la distribution des pénétrances en F_1 ne soit pas identique à celles observées en F_b permet de penser à l'intervention de gènes modificateurs favorisant l'apparition de l'anomalie et dont l'accumulation serait rapide pour les milieux RAP et C3H et non décelable statistiquement au niveau des milieux C57BL et MO (fig. 4). L'un de nous avait réussi à augmenter la fréquence d'apparition de sujets anoures (KOBOZIEFF, 1935), au cours d'une étude génétique sur l'anourie : un déficit notable des sujets anoures en F_1 avait été observé et nous avons obtenu une pénétrance absolue en F_b .

L'influence du sexe des géniteurs normaux a été détectée dans les croisements entre sujets normaux et hétérozygotes polydactyles. Il a été possible dans ces croisements de distinguer cette influence, suivant que l'on considère ou non le degré

d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles. Sans tenir compte du degré d'expressivité de l'anomalie des géniteurs, nous avons montré que les géniteurs normaux mâles et femelles ont une action similaire sur la pénétrance dans les milieux RAP et C3H, par contre, dans le milieu MO les mâles normaux abaissent

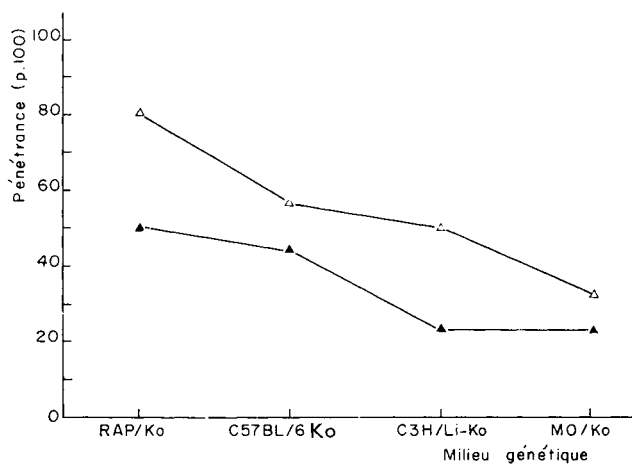


FIG. 4 — Pénétrance en F₁ et F₂

davantage la fréquence d'apparition de la polydactylie que les femelles normales ; enfin, dans le milieu C57BL, ce sont les femelles normales qui ont cette influence. Ce résultat est mis en évidence par la figure 5.

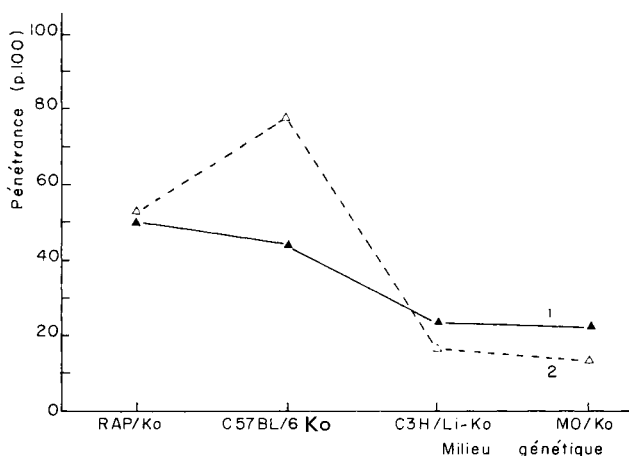


FIG. 5. — Influence du sexe des géniteurs normaux sur la pénétrance

- (1) polydactyle × normale
(2) normal × polydactyle

Toujours dans le même type de croisement, si cette fois l'on tient compte du degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs du milieu génétique RAP, le mâle normal inhibe l'apparition de l'anomalie si la femelle est atteinte de polydac-

tylie à faible expressivité (polydactylie gauche ou droite). Ceci est encore plus net dans le milieu génétique MO où l'on rencontrait déjà une différence significative entre les pénétrances relatives aux descendants issus des croisements entre mâle polydactyle et femelle normale et inversement.

REED (1937) en étudiant la mutation *Fused* (*Fu*), a signalé un phénomène semblable. Dans le croisement entre sujet normal et *Fused*, il obtient une pénétrance plus faible lorsque le mâle est normal.

Enfin, pour ce qui est de la distribution des sexes, à part un excédent de mâles polydactyles dans le milieu génétique MO, nous n'avons pas décelé de différence entre la proportion de mâles et de femelles (1 : 1), quel que soit le milieu génétique et le type de croisement effectué.

CONCLUSION

Le gène *he* est semi-dominant : les homozygotes récessifs sont hémiméliques (*he/he*), tandis que les hétérozygotes (*+/he*) sont à phénotype exprimé : polydactyles ou non : *normal overlaps*. De ce fait, la pénétrance n'est pas absolue à l'état hétérozygote, elle est très variable et dépend de différents facteurs :

— du milieu génétique : pénétrance forte dans le milieu RAP et C57BL, faible dans le milieu C3H et très faible dans le milieu MO ;

— la pénétrance croît avec le degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles ;

— du mode de croisement effectué qui permet d'abaisser la pénétrance ; elle est plus faible en F_1 qu'en F_b pour deux des milieux génétiques étudiés ;

— enfin, le sexe des géniteurs normaux utilisés et le degré d'expressivité de l'anomalie chez les géniteurs polydactyles ne sont pas indifférents : la pénétrance la plus faible a été observée dans la descendance issue du croisement ♂ normal × ♀ polydactyle unilatérale gauche ou droite (milieux RAP et MO).

Reçu pour publication en avril 1965.

SUMMARY

GENETICAL STUDY OF LONGITUDINAL HEMIMELIA IN MICE PENETRANCE

For this study on longitudinal hemimelia we employed 8 801 mice, from four different backgrounds : 3 361 RAP, 3 689 MO, 1 174 C3H and 577 C57BL.

For every one of these backgrounds we carried out four main series of crossing involving from nine to twelve types of experiences.

Hemimelic mice behave as recessive homozygotes of genetical constitution *he/he*, *penetrancy is absolute*.

In heterozygotes of genotypical constitution *+/he*, the phenotype is expressed or not (normal overlaps), *the penetrancy is not absolute*.

The penetrancy of polydactyly is variable in relation with the genetical background. We observe high frequency for RAP and C57BL, lower for C3H and MO especially for the last one.

Besides we observed a variation of the frequency within each genetical background : it depends on different factors :

— the degree of expressivity of the polydactyly of the begetters used in the crossing and their sex ;

— of the normal begetter ;

— of the crossing pattern : penetrancy is lower in the first generation than in the offspring issued from backcross.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CARTER T. C., 1949. *Genetic studies of luxate mice*. Ph. D. Thesis Cambridge Univ.
- CARTER T. C., 1951. The position of fidget in linkage group V of the house mouse. *J. Genet.*, **50**, 264-267
- CASPARI E., DAVID P. R., 1940. The inheritance of a tail abnormality in the house mouse. *J. Hered.*, **31**, 427-431.
- FORSTHOEFEL P. F., 1958. The skeletal effects of the luxoid gene in the mouse, including its interactions with the luxate gene. *J. Morph.*, **102**, 247-287.
- GREEN M. C., 1955. A new hereditary leg and foot abnormality in the house mouse. *J. Hered.*, **46**, 90-99.
- GRÜNEBERG H., 1943. Two new mutant in the house mouse. *J. Genet.*, **45**, 1, 22-88.
- GRÜNEBERG H., 1947. Bilateral defect of the radius in a mouse. *Acta Anat.*, **2**, 270-274.
- GRÜNEBERG H., 1956. Genetical studies on the skeleton of the mouse. Three genes for syndactylism. *J. Genet.*, **54**, 113-145.
- HUNT H. R., MIXTER R., PERMAR D., 1933. Flexed tail in the mouse *Mus musculus*. *Genetics*, **18**, 335-366.
- HUNT H. R., PERMAR D., 1928. Flexed tail, a mutation in the house mouse. *Anat. Rec.*, **41**, 117.
- KOBOZIEFF N., 1935. Recherches morphologiques et génétiques sur l'anourie chez la souris. Thèse de Doctorat ès Sciences. *Bull. Biol. France et Belgique*, **69**, 265-405.
- KOBOZIEFF N., DOLFUS M. A., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1955. Sur la cataracte, associée ou non à d'autres malformations héréditaires chez la souris. *C. R. Acad. Sci.*, **241**, 1872-1874.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1940. Sur les anomalies héréditaires de l'oreille externe chez la souris. *C. R. Soc. Biol.*, **83**, 386-388.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N., 1950. Sur l'hérédité des anomalies podales chez les souris *C. R. S. Acad. Sci.*, **230**, 579-581.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N., 1953. Recherches sur la constitution génotypique des souris luxées et polydactyles *C. R. S. Soc. de Biol.*, **147**, 196-199
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1959. Héminémie longitudinale chez la souris. I. Étude morphologique des hétérozygotes atteints de différentes anomalies du squelette du segment distal. A. Hyperphalangie et polydactylie squelettique. *Rec. Méd. Vét.*, **135**, 877-902.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1960. Héminémie longitudinale chez la souris. I. Étude morphologique des hétérozygotes atteints de différentes anomalies du squelette du segment distal B. Polydactylie intégrale. *Rec. Méd. Vét.*, **136**, 189-218.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1961. Héminémie longitudinale chez la souris. II. Étude morphologique des homozygotes atteints de différentes anomalies du squelette. A. Membres antérieurs. *Rec. Méd. Vét.*, **137**, 965-996.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1962. Héminémie longitudinale chez la souris. II. Étude morphologique des homozygotes atteints de différentes anomalies du squelette. B. Membres postérieurs : hyperphalangie, oligodactylie et polydactylie squelettique. *Rec. Méd. Vét.*, **138**, 271-303.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1962. Héminémie chez la souris. II. Étude morphologique des homozygotes atteints de différentes anomalies du squelette. C. Membres postérieurs : polydactylie intégrale et ceinture pelvienne. *Rec. Méd. Vét.*, **138**, 485-505.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., 1962. Héminémie chez la souris. II. Étude morphologique des homozygotes atteints de différentes anomalies du squelette. D. Squelette axial. *Rec. Méd. Vét.*, **138**, 671-686.
- KOBOZIEFF N., POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. A., GEMÄHLING E., 1963. Hypotrichose périodique chez la souris. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **3**, 207-218.
- LITTLE C. C., BAGG H., 1923. The occurrence of two heritable types of abnormality among the descendants of X-rayed mice. *J. Roentgenol.*, **10**, 975-989.
- REED S. C., 1936. Harelip in the house mouse. I. Effects of internal and external environments. *Genetics*, **21**, 339-360.
- REED S. C., 1937. The inheritance and expression of fused, a new mutation in the house mouse. *Genetics*, **22**, 1-13.
- SNEDECOR G. W., 1956. *Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology*. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, U. S. A., p. 534.