

Année 2016

**LE SYNDROME DE NUDITÉ CHEZ LE SACRÉ
DE BIRMANIE, DESCRIPTION ET ORIGINE
GÉNÉTIQUE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 21 janvier 2016

par

Charlotte Marie Isabelle BINEAU

Née le 23 février 1989 à Lille (Nord)

JURY

Président : Pr. GRIMBERT

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Mme Marie ABITBOL

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : M Philippe BOSSE

Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.
 Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François, M. COURREAU Jean-François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHOLON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

UNITE DE CARDIOLOGIE - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier UNITE DE CLINIQUE EQUINE - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTONI Lélia, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Praticien hospitalier UNITE D'IMAGERIE MEDICALE - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier UNITE DE MEDECINE - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur* - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences	DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION - M. PARAGON Bernard, Professeur DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Véronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP) UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur * - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS - Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
---	---

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

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

UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur - Mme RAVARY-PLUMIOEN Béragère, Maître de conférences - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier	UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences* - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur* - Mme DE PAULA REIS Alline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
---	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. CHATEAU Henry, Professeur - Adjoint : Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences

UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES - M. CHATEAU Henry, Professeur* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences UNITE DE BACTERIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, VIROLOGIE - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur* - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur UNITE DE BIOCHIMIE - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié DISCIPLINE : ETHOLOGIE - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*	UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences UNITE DE MANAGEMENT, COMMUNICATION, OUTILS SCIENTIFIQUES - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié (Anglais) - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences (Biostatistiques, épidémiologie)* - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel (Gestion et management) UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur* UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE - Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître
--	--

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur,

Professeur à la faculté de Médecine de Créteil,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommage respectueux.

À Madame Abitbol,

Maitre de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir guidée tout au long de la réalisation de ce travail,
Pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses conseils avisés,
Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Bossé,

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être assesseur,
Pour l'attention qu'il a porté à ce travail et pour les précieuses informations qu'il m'a
fournies,
Sincères remerciements.

À mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel. Pour avoir toujours cru en moi et m'avoir aidée à réaliser mon rêve. Merci de m'avoir tant apporté et de m'avoir aidée à me construire. Je vous aime.

À mon frère Timothée et à ma sœur Cléa,

Merci pour nos cabanes forestières ou en carton, nos sociétés secrètes, nos capes d'elfes et nos spectacles. Pour nos colères et nos fous rires, parce qu'on s'aime.

À Sébastien,

Merci d'être à mes côtés et d'avoir fait de moi quelqu'un de meilleur par ton amour et ta patience. Pour toutes ces choses que l'on a encore à faire à deux. Je t'aime.

À Papi et Mamie,

Vous êtes partis beaucoup trop tôt mais je sais que vous me regardez de là haut.

À ma famille,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

Aux 3B, Amandine et Caro,

Parce que sans vous ce n'est pas pareil, à nos sorties, nos gossip, nos délires, nos litres de kisscool et de cosmo, à nous quoi !

Au groupe 7, le groupe de la cuvette, Justine, Myrtille, Delphine, Marie, Chloé, Dudu, Laetitia et Alice

Pour nos folles préchauffes et leurs matins peu glorieux, pour Champi folie et surtout pour ces 5 années fabuleuses avec vous ! Pour ces futures retrouvailles qui promettent d'être géniales.

À ma famille du Canada, Sophie, Raphaële, Anna et Jean,

Merci de m'avoir accueillie et abreuvée de sirop d'érable, à très bientôt.

Aux Ramonasses,

Mathilde, Chouchou, Marion, Typh, Ségovia, Gwendo, Juliette, Terence et tous les autres. De la Réconcil au spectacle on a fait un sacré bout de chemin ensemble, merci d'avoir été là.

Aux vieux qui ont (presque) toujours été des modèles, à mon Ancien Julien et aux Nocasses, à Audrey, Edmond et Anne, à mon Hyper.

À mes poulottes, Audrey et Estelle, pour avoir été si lamentablement incroyables. Parce qu'un jour petite poulotte deviendra grande, restez fortes et faites que je sois fière de vous.

Aux poulots cuvettes, merci pour votre bonne humeur et vos sourires, vous êtes lamentables.

À mes Birmans, Figue, Bulle et Baboon, pour votre douceur et votre calme. À tous les chats de la famille Isis, Cannelle, Myrtille, Ouistiti, Puce, Bineauci, et à mon chien Maïs, pour être à l'origine de ma passion.

À Nicolas,

Les étoiles sont éclairées pour que chacun puisse un jour retrouver la sienne.
Le Petit Prince (Saint Exupéry, 1943)

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
Première partie : étude bibliographique. Présentation de la mutation <i>nude</i> et de son effet dans la race féline Sacré de Birmanie	13
I – LE SYNDROME DE NUDITÉ CHEZ LE SACRÉ DE BIRMANIE	15
A- Présentation de la race Sacré de Birmanie	15
1- Développement de la race Sacré de Birmanie en France	15
2- Le standard actuel du Sacré de Birmanie	16
B- Description du phénotype du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie	18
1- Aspect phénotypique de l’alopécie héréditaire généralisée du Birman	18
2- Aspect histo-pathologique de la peau et des poils.....	19
3- Autres lésions observées chez les chatons Sacré de Birmanie nus	20
C- La mutation responsable du syndrome nude chez le Sacré de Birmanie – connaissances actuelles	21
1- Mode de transmission.....	21
2- Mise en évidence d’une mutation dans le gène <i>FOXN1</i> chez le Sacré de Birmanie	22
D- Les autres alopecies généralisées héréditaires.....	23
1- Chez le chat	23
2- Chez les mammifères domestiques	27
3- Chez l’homme	31
4- Chez la souris de laboratoire	34
II – LA MUTATION <i>NUDE</i>	37
A- Premières observations des mutants nudes chez la souris.....	37
B- Phénotype associé à la mutation <i>nude</i> chez la souris	37
1- Nudité et développement anormal des follicules pileux	37
2- Autres anomalies de kératinisation	41
3- Dysgénésie du thymus à un stade précoce de l’embryogénèse et anomalies des autres tissus lymphoïdes	41
4- Anomalies du système endocrinien et de l’appareil reproducteur	43
5- Modification du profil lipidique de la peau.....	44
C- Le locus <i>nude</i> chez la souris.....	44
D- Le gène <i>FOXN1</i> code un facteur de transcription <i>winged-helix/forkhead</i>	47
E- Le locus <i>nude</i> des mammifères	48

1- Chez le chat Sacré de Birmanie.....	48
2- Chez les animaux de laboratoire	49
3- Chez l'homme	49
III – Rôle du facteur de transcription FOXP1 et effets de la mutation <i>nude</i>	51
A- Sur la peau et le follicule pileux.....	51
1- Patron d'expression du gène <i>FOXP1</i> au sein de la peau.....	51
2- Gènes cibles et rôles du facteur de transcription FOXP1 au sein de l'épiderme.....	53
a- FOXP1 joue un rôle dans la régulation de la différenciation des kératinocytes	53
b- FOXP1 est un régulateur de la protéine kinase C	53
c- FOXP1 est un régulateur de la protéine kinase B	54
3- Gènes cibles et rôle du facteur de transcription FOXP1 au sein des follicules pileux	54
B- Sur le thymus.....	54
1- Expression de <i>FOXP1</i> lors de l'embryogénèse du thymus.....	54
2- Différenciation des cellules précurseurs de l'épithélium thymique	56
3- Importance de <i>FOXP1</i> dans la formation des lymphocytes T	56
4- Rôle de <i>FOXP1</i> au sein du thymus post-natal	58
IV - La place de la souris nude en recherche.....	59
A- Importance de la souris nude dans la recherche contre le cancer.....	59
B- L'utilisation des souris nudes dans d'autres domaines de recherche	61
C- Limites du modèle de la souris nude et perspectives	62
Deuxième partie : étude expérimentale de l'origine de la mutation de nudité du Sacré de Birmanie.....	63
I - MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	65
A- Animaux	65
B- Arbres généalogiques	66
C- Extractions d'ADN.....	66
D- PCR	66
E- Séquençage et analyse des séquences	66
II - RESULTATS.....	68
A- Arbres généalogiques	68
B- Haplotypes.....	71
III - DISCUSSION	77
A- Comparaison des phénotypes des syndromes de nudité du Birman et de la souris	77
B- Analyse de l'haplotype lié à la mutation <i>nude</i>	78

CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE.....	81
ANNEXE A : Standard du Sacré de Birmanie émis par le LOOF, le 12 juin 2009 (Source : LOOF).....	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Poupée de Madalpour	15
Figure 2. Madame Boyer et Orloff de Kaabaa, 1945.	16
Figure 3. Photographie d'une chatte Sacré de Birmanie <i>Seal Point</i> adulte	17
Figure 4. Phénotype d'un chaton Sacré de Birmanie de quatre mois atteint du syndrome de nudité	18
Figure 5. Aspect des griffes d'un chaton birman atteint du syndrome de nudité.....	19
Figure 6. Détail de la structure d'un poil d'un chaton birman atteint du syndrome de nudité	20
Figure 7 : Phénotype des chatons Birmans nus.....	22
Figure 8. Portrait du couple de chats nus mexicains	23
Figure 9. Chats Siamois de Letard, adultes et chatons	24
Figure 10. Portraits de trois Sphynx adultes	25
Figure 11. Épissage anormal du gène KRT71 suite à la mutation hairless chez le Sphynx	25
Figure 12. Expression de la kératine 71 dans la gaine interne du follicule pileux.....	26
Figure 13. Schéma d'un follicule pileux normal	38
Figure 14. Phénotype de la souris nude.....	39
Figure 15. Comparaison de la morphologie des follicules pileux des souris nude et sauvage	40
Figure 16. Schéma du développement du 3ème arc branchial chez une souris sauvage et une souris homozygotes <i>nude/nude</i>	42
Figure 17. Structure 3D du domaine <i>Forkhead</i> conservé dans la famille des facteurs de transcription FOX.....	47
Figure 18. Patron d'expression du gène <i>Foxn1</i> durant le développement embryonnaire chez la souris	51
Figure 19. Schéma de l'expression de <i>Foxn1</i> au cours du cycle du follicule pileux	52
Figure 20. Modèle des premières étapes de l'organogénèse du thymus.....	55
Figure 21. Schéma de la différenciation et de la sélection des cellules lymphoïdes au sein du thymus	57
Figure 22. Comparaison de l'hétérogénéité d'une tumeur primaire, d'une xénogreffe de cellules cultivées <i>in-vitro</i> et d'une xénogreffe dérivée d'un patient.....	60
Figure 23. Arbre généalogique de chats Sacré de Birmanie porteurs de la mutation responsable du syndrome de nudité.	69
Figure 24. Arbre généalogique des ancêtres communs des chatons porteurs de la mutation de nudité	70
Figure 25. Alignement des séquence réalisé avec Multalin des exons 6 de <i>FOXN1</i> du chaton Sacré de Birmanie atteint du syndrome de nudité et de la séquence de référence extraite du site <i>Ensembl</i>	72
Figure 26. Exemple de chromatogramme d'un Sacré de Birmanie hétérozygote pour de la délétion responsable du syndrome de nudité.....	73
Figure 27. Exemple de chromatogramme d'un chat européen présentant un SNP hétérozygote (C/T) à la position 249	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des phénotypes de nudité et hypotrichose chez les mammifères domestiques.	28
Tableau 2 : Récapitulatif des phénotypes de nudité avec gène identifié chez l'homme.....	32
Tableau 3 : Récapitulatif des phénotypes d'alopécie non syndromique ou associée à une athymie ou à un déficit immunitaire avec gène identifié chez la souris	35
Tableau 4 : Récapitulatif des allèles du gène <i>FOXN1</i> issus de mutations spontanées.....	45
Tableau 5 : Récapitulatif des allèles de <i>FOXN1</i> obtenus par mutagenèse	46
Tableau 6. Tableau récapitulatif des amorces utilisées lors des PCR et du séquençage des exons et introns de <i>FOXN1</i>	67
Tableau 7 : Récapitulatif des génotypes des chats Sacrés de Birmanie pour les SNPs de <i>FOXN1</i>	74
Tableau 8 : Récapitulatif des génotypes des chats Européens pour les SNPs de <i>FOXN1</i>	75
Tableau 9 : Récapitulatif des haplotypes retrouvés chez les chats porteurs de la mutation, chez les chats birmans non porteurs et chez les chats européens non porteurs.	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

aa : Acide aminé
AD : Autosomique dominant
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNc : ADN complémentaire
Akt : Protéine kinase B
AR : Autosomique Récessif
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : ARN messenger
CPET : Cellules précurseurs de l'épithélium thymique
ddNTP : Didésoxyribonucléotides
Eya : *Eye absent*
FHD : Domaine *Forkhead*
FOXN1 : *Forkhead box N1*
Gcm2 : *Glial cells missing homologue 2*
Hox : Homeobox
Jmjc : Jumonji C
kDa : kiloDalton
KRT71 : Gène de la protéine kératine 71
LAH : *Localised Autosomal recessive Hypotrichosis*
LOF : Livre des Origines Françaises
LOOF : Livre Officiel des Origines Félines
MALT : *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*
mHa : *murine hair keratine*
PAS : *Periodic Acid Schiff*
Pax : *Paired box gene*
pb : Paire de bases
PCR : *Polymerase chain reaction*
PDX : Xénogreffe dérivée du patient
PKC : Protéine kinase C
R255X : Mutation non-sens au résidu 255 de l'exon 5 du gène *FOXN1* chez l'Homme
RNU : Rat-*nude*
Six : *Sine oculis-related homeobox*
SLN : Signal de localisation nucléaire
SNP : *Single nucleotide polymorphism*
T₃ : Triiodothyronine
T₄ : Thyroxine
TCR : Récepteur des cellules T
TPA : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acétate
Wh : Domaine *winged-helix*
Whn : Domaine *winged-helix nude*

INTRODUCTION

Le Sacré de Birmanie, appelé aussi actuellement Birman, porte un nom bien mystérieux, écho de la légende de ses origines lointaines. Il y a fort longtemps, dans un temple de Birmanie dédié à une déesse aux yeux bleus et à la peau dorée, un vieux prêtre possédait un chat nommé Sinh. Lors d'une attaque de pillards le vieux prêtre fut tué, Sinh sauta alors sur la tête de son défunt maître et plongea ses yeux dans ceux de la déesse dans un ultime appel. Ses yeux devinrent alors saphir et sa fourrure prit une teinte dorée, à l'exception de l'extrémité de ses pattes qui restèrent blanches comme la chevelure du vieux prêtre. Quelques jours plus tard, Sinh mourut de chagrin et tous les chats qui vivaient dans le temple subirent la même métamorphose, devenant les premiers chats Sacré de Birmanie.

Que l'on soit convaincu ou incrédule, le Sacré de Birmanie ne peut laisser indifférent avec son allure imposante, son regard bleu profond et son abondant pelage ivoire. Ce sont ces caractéristiques qui en font l'une des races les plus plébiscitées en France actuellement. Le « syndrome de nudité et mortalité précoce », maladie héréditaire dont il peut être affecté, prive ce chat majestueux d'un de ses plus formidables atouts et écourte son espérance de vie, le laissant nu avec son patron de couleur si particulier.

Notre étude bibliographique a porté, dans un premier temps, sur l'état des lieux des connaissances actuelles sur le syndrome de nudité et mortalité précoce du Sacré de Birmanie et sur sa mutation causale.

Dans un second temps nous avons détaillé la mutation *nude* qui est à l'origine d'un syndrome de nudité associé à une mortalité précoce chez la souris, syndrome similaire à celui observé chez le Sacré de Birmanie. Considérées comme indispensables dans la recherche, et en particulier dans la recherche contre le cancer, les souris « nues » ont permis des avancées considérables dans nos connaissances des déficits immunitaires ou des mécanismes de développement épithéliaux.

Suite à l'observation d'un cas de nudité associée à une mortalité précoce chez un chaton européen, la question de l'origine génétique de la mutation responsable du syndrome de nudité et mortalité précoce chez le Birman s'est posée. En effet, la mutation causale est-elle d'origine birmane (apparue lorsque la race était déjà bien établie) et dans ce cas le chaton européen atteint serait issu d'un croisement récent avec du Birman ou bien la mutation provient-elle des chats européens et aurait ségrégué en parallèle dans le pool de chats européens français et chez le Birman (la mutation serait alors antérieure à la création de la race Birman) ? Pour répondre à cette question, dans notre étude expérimentale, nous avons analysé les arbres généalogiques de Birmans atteints du syndrome et étudié les haplotypes de Birmans et de chats européens (recrutés en France) pour tenter de déterminer l'origine de la mutation.

Première partie : étude bibliographique
Présentation de la mutation *nude* et de son effet dans
la race féline Sacré de Birmanie

I – LE SYNDROME DE NUDITÉ CHEZ LE SACRÉ DE BIRMANIE

A- Présentation de la race Sacré de Birmanie

Le Sacré de Birmanie fait traditionnellement partie des trois races préférées des français, avec le Persan et le Chartreux. Ces deux autres races sont en perte de vitesse mais avec 4451 parmi les 30269 pédigrées émis en 2013, le Sacré de Birmanie est actuellement la deuxième race en termes de nombre de pédigrées émis par le Livre Officiel des Origines Félines. Il a supplanté le Persan en 2012, lui-même détrôné par le Maine Coon en 2011 qui occupe la première place avec 6921 pédigrées émis en 2013 (LOOF , 2015).

1- Développement de la race Sacré de Birmanie en France

L'origine exacte de la race Sacré de Birmanie n'est pas connue mais il est admis par les éleveurs et connaisseurs de la race que la sélection a commencé dès 1920. Monsieur Baudouin-Crevoisier commença le long travail de sélection et de croisement à partir d'une femelle *seal point* appartenant à Mme Léotardi, **Poupée de Madalpour** (Figure 1), issue d'un couple importé d'Extrême Orient. En croisant Poupée avec un mâle Siamois lui-même ganté, puis par consanguinité, il aurait fixé la race en une dizaine d'année. C'est ainsi que dès 1926 le Birman est présenté en exposition avec **Manou de Madalpour** et **Dieu d'Arakan** en 1931, seule la couleur seal était alors acceptée. Les archives du Livre des Origines (LOF) Françaises tenu par le Cat Club de Paris ont été détruites durant la Seconde Guerre Mondiale et ne permettent pas de retrouver la trace des croisements réalisés alors.

Figure 1. Poupée de Madalpour



Notez que les gants blancs, caractéristiques de la race, sont déjà présents dès 1920.

Source : Birmania and Co , 2014

À l'issue de la Seconde Guerre Mondiale, seul un couple de Birman, **Orloff et Xenia de Kaabaa**, a été conservé par Madame Boyer (Figure 2) et est à l'origine de la lignée « de Kaabaa ». Des croisements avec d'autres races ont été réalisés, par exemple par Madame Poirier qui en croisant avec des chats *colourpoint* et des Persans et en ne conservant que les individus proches du type Birman, créa la lignée « de Crespières ». Ces deux lignées sont à l'origine de la renaissance de la race après la guerre, mais les croisements réalisés n'ont pu être enregistrés avant la réouverture du LOF par le Cat Club de Paris en 1950.

À cette période la race n'était pas totalement fixée. En effet, tout chaton dont au moins l'un des parents était inscrit au LOF pouvait prétendre à l'inscription au LOF en tant que Sacré de Birmanie. De plus, des chats présentant le type Sacré de Birmanie étaient inscrits au LOF sur la seule base du phénotype. En 1959 fût créé le « Registre Initial et Expérimental au titre de l'apparence » (RIEx) pour les chats de phénotype Birman et d'origine inconnue ou ayant un ascendant d'une race autre que Birman dans les deux générations précédentes. Petit à petit la race s'est stabilisée pour ressembler au standard actuel. (Barney et Poirier, 1987 ; Hedon, 1982)

Figure 2. Madame Boyer et Orloff de Kaabaa, 1945.



Source : Birmania and Co , 2014

2- Le standard actuel du Sacré de Birmanie

Le Sacré de Birmanie est un chat massif avec une ossature lourde et une musculature développée. La fourrure est fournie, mi-longue à longue sur le dos, elle est soyeuse et de couleur ivoire à crème sur le corps avec un patron *colourpoint*. Toutes les couleurs de *colourpoint* sont acceptées ainsi que leurs dilutions avec les motifs *tortie* et *tabby* et les

variétés *smoke* et *silver*. Une collerette est très appréciée chez les mâles. Les yeux ronds sont d'un bleu le plus intense possible. Les oreilles sont de taille moyenne et arrondies, elles sont séparées du masque par une bande de la même couleur que celle du corps.

Sur les quatre pattes les gants blancs sont présents, ils se terminent en ligne droite à la jonction entre le pied et la patte à l'avant et forment des éperons sur les pattes arrière. La régularité dans leur hauteur est recherchée.

En exposition les chats sont notés sur une échelle de 100 points servant de référence à la hiérarchisation des qualités et défauts du chat. Pour les Birmans, les points sont attribués de manière équilibrée entre la morphologie du corps, celle de la tête et la couleur avec 30 points par catégorie. C'est dans cette catégorie que les gants sont évalués sur 10 points (+5 points pour les éperons) ce qui représente 50% des points pour la couleur. La fourrure est notée sur 10 points pour mettre en avant l'importance de l'aspect de cette fourrure mi-longue et soyeuse dans la race (Figure 3).

Figure 3. Photographie d'une chatte Sacré de Birmanie Seal Point adulte



Le poil est mi-long, dense et soyeux.

Source : Fina de la Nef Céleste, Chatterie de l'Œil de Ceylan, Mme Bineau, France, 2015.

On retrouve parfois, chez certains individus, l'influence des races croisées avec le Sacré de Birmanie lors de la fondation de la race. Les types de tête « Siamois », « British » ou « Persan » sont des causes de refus de titre (Annexe A) et les chats sont écartés de la reproduction par les éleveurs. Des défauts sur les gants sont également éliminatoires, tel que l'absence de gant ou une tache colorée sur la zone gantée.

B- Description du phénotype du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie

1- Aspect phénotypique de l'alopecie héréditaire généralisée du Birman

En 1978, Peter Hendy-Ibbs décrit le premier un chaton né nu dans une portée de quatre chatons de race Sacré de Birmanie en Grande Bretagne. Les trois autres chatons ainsi que les parents présentaient un phénotype normal. Il a rapporté que neuf chatons Birmans nus étaient nés de la même lignée dans les quatre années suivantes, portant le nombre de chatons nus à dix parmi vingt-cinq chatons nés. En 1986 en France puis en 1994 en Suisse, des chatons Birmans nus ont été présentés en consultation puis suivis sur plusieurs mois à École vétérinaire d'Alfort (Bourdeau *et al.*, 1988 ; Casal *et al.*, 1994).

Tous ces chatons présentaient un phénotype similaire avec une peau nue plissée (Figure 4), en particulier au niveau de la tête, conservant la pigmentation typique du Sacré de Birmanie (*colourpoint* et ganté de blanc) (Hendy-Ibbs, 1984). Les poils de jarre étaient absents et seul un léger duvet d'aspect laineux était présent sur la partie supérieure du corps, les parties déclives restant totalement glabres. Les poils étaient courts, moins de 5 mm, et formaient un feutrage fragile. Les vibrisses (moustaches et cils) étaient présentes mais courtes et souvent réduites à une simple boucle.

Figure 4. Phénotype d'un chaton Sacré de Birmanie de quatre mois atteint du syndrome de nudité



La peau, qui conserve le patron de couleur typique du birman, est plissée et couverte d'un fin duvet laineux. Notez l'accumulation de sécrétions jaunâtres au niveau des membres antérieurs.

Source : Bourdeau *et al.*, 1988

Une atteinte des griffes a été rapportée dans quelques cas (Bourdeau *et al.*, 1988). Dans ces cas, les griffes étaient présentes mais minces, molles et fragiles à deux mois puis légèrement plus dures à quatre mois (Figure 5). Tous les chatons présentaient une accumulation de productions kérato-séborrhéiques de couleur jaunâtre à brunâtre dans les plis de la peau et en particulier entre les doigts. De plus ils se salissaient vite et dégageaient une forte odeur motivant les propriétaires à les laver régulièrement. Une atrophie des papilles cornées linguales a également été rapportée (Bourdeau *et al.*, 1988) mais tous les auteurs ont noté une dentition normale (Bourdeau *et al.*, 1988 ; Casal *et al.*, 1994 ; Hendy-Ibbs, 1984).

Figure 5. Aspect des griffes d'un chaton birman atteint du syndrome de nudité



*Notez l'atrophie de la gaine cornée des griffes.
Source : Bourdeau et al., 1988*

2- Aspect histo-pathologique de la peau et des poils

Le fin duvet présent sur le dos des chatons était formé de poils courts, tordus voire cassés et s'épilant facilement. Le trichogramme réalisé sur les chatons a montré des poils clairement anormaux avec des racines élargies en cloche et peu kératinisées. L'aspect était pâle à transparent en microscopie optique. La structure même du poil était anormale avec une perte de distinction entre la cuticule, la corticale et la medulla, ce qui donnait au poil un aspect irrégulier et cassé (Figure 6). L'extrémité distale du poil était également anormale, elle n'était plus conique, mais arrondie ou carrée sans être cassée.

Figure 6. Détail de la structure d'un poil d'un chaton Birman atteint du syndrome de nudité



La surface du poil est irrégulière, notez l'absence de distinction entre les différentes structures (cuticule, cortex et medulla).

Source : Bourdeau et al., 1988

La biopsie cutanée a révélé un épiderme acanthosique avec jusqu'à deux assises cellulaires supplémentaires avant la couche granuleuse. La couche cornée présentait une hyperkératose orthokératosique avec des plis comblés de matériel kératoséborrhéique (Lefort, 2011).

Les follicules pileux étaient peu nombreux (Casal *et al.*, 1994), atrophies avec une structure de cuticule, corticale et medulla non conservée. La gaine épithéliale interne du poil était déformée par de grosses granulations de kératohyaline dans la couche de Huxley.

Les structures sébacées n'étaient pas modifiées mais une réduction du nombre de glandes sudoripares apocrines a parfois été rapportée (Casal *et al.*, 1994).

Les modifications du derme se limitaient à un aspect très légèrement inflammatoire en partie superficielle avec quelques infiltrats cellulaires périvasculaires (Bourdeau *et al.*, 1988).

3- Autres lésions observées chez les chatons Sacré de Birmanie nus

Les chatons avaient une activité et une croissance normales mais présentaient une mortalité précoce (entre 10 semaines et 8 mois) secondaire à des infections pulmonaires ou digestives (Bourdeau *et al.*, 1988 ; Hendy-Ibbs, 1984). Cette sensibilité accrue aux infections pourrait être expliquée par l'absence de thymus rapportée à l'autopsie (Casal *et al.*, 1994). À l'emplacement du thymus se trouvait du tissu conjonctif et graisseux, l'analyse histologique a montré l'absence de parenchyme thymique ou de corpuscules de Hassal. Les tissus lymphoïdes (nœuds lymphatiques, pulpe blanche de la rate, *Mucosal Associated Lymphoid Tissues* (MALT) dont les plaques de Peyer) étaient également modifiés : le nombre de

follicules germinaux était réduit et les zones para-corticales étaient pauvres en lymphocytes T (Casal *et al.*, 1994).

C- La mutation responsable du syndrome nude chez le Sacré de Birmanie – connaissances actuelles

Remarque : le terme nude utilisé dans les paragraphes suivants renvoie à un syndrome, dans ce cas il sera écrit en roman ; ou à une mutation, dans ce cas il sera écrit en italique. Pour faciliter l'écriture, l'adjectif nude qualifiant le phénotype des souris atteintes du syndrome sera accordé, même s'il s'agit d'un terme anglo-saxon à l'origine.

1- Mode de transmission

En 1984, l'analyse des pédigrées des chatons Birmans nus britanniques a fait suspecter une mutation monogénique à transmission récessive et a permis de remonter à une chatte Sacré de Birmanie française importée en Grande-Bretagne, pouvant être à l'origine de la transmission d'une mutation causale dans la lignée étudiée (Hendy-Ibbs, 1984). Une transmission autosomique récessive a également été mise en évidence par Casal en 1994 après étude d'une lignée montrant neuf chatons nus nés de parents Sacré de Birmanie (Casal *et al.*, 1994).

En 2013, un chaton mâle Birman nu issu d'une portée de cinq chatons a été présenté en consultation de génétique à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (Figure 7). Ce chaton partageait les caractéristiques physiques des chatons Birmans nus britanniques et est décédé à quatre mois d'une diarrhée sévère. Les parents et les autres chatons de la portée présentaient un phénotype normal, cependant la lecture du pédigrée de la mère a montré une relation avec un mâle Birman ayant également produit un chaton femelle Birman atteint du même syndrome. Un ancêtre commun né en 1977 a été trouvé, de plus ce chat était connu par les éleveurs pour avoir produit des chatons nus. L'analyse des pédigrées de la lignée étayait l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive pour ce syndrome de nudité associé à une mortalité précoce (Abitbol *et al.*, 2015).

Figure 7 : Phénotype des chatons Birmans nus



A et B : chatons Birmans nus parmi leurs portées, notez le phénotype normal des autres chatons et de la mère. C : chaton Birman nu mâle de 3 semaines. D : chaton Birman nu femelle de 12 semaines, notez l'absence de pelage mais la présence du patron de couleur standard du Birman.

Source : Abitbol et al., 2015

2- Mise en évidence d'une mutation dans le gène *FOXN1* chez le Sacré de Birmanie

L'amplification et le séquençage des huit exons du gène *forkhead box N1 (FOXN1)* chez le chaton vu en consultation de génétique et chez son père et la comparaison avec la séquence de référence a mis en évidence la présence de sept polymorphismes de type SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) et une délétion de quatre paires de bases. Il a été établi que cinq de ces SNPs étaient des mutations synonymes et deux, des mutations non-synonymes n'affectant pas la fonction de la protéine FOXN1. La délétion des quatre paires de bases CTGT en position 1030 dans l'exon 6 de FOXN1 a été identifiée comme étant à l'origine de l'apparition d'un codon stop en position 547 dans la protéine. Cette délétion a été retrouvée à l'état homozygote chez le chaton mâle nu et hétérozygote chez la mère, le père et les autres chatons normaux de la portée ainsi que chez le père et le grand-père de la femelle atteinte. Cette répartition était en concordance avec l'hypothèse de transmission autosomique récessive du syndrome. Il a été déduit que la délétion de quatre paires de bases dans l'exon 6 du gène *FOXN1* était à l'origine du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie (Abitbol et al., 2015).

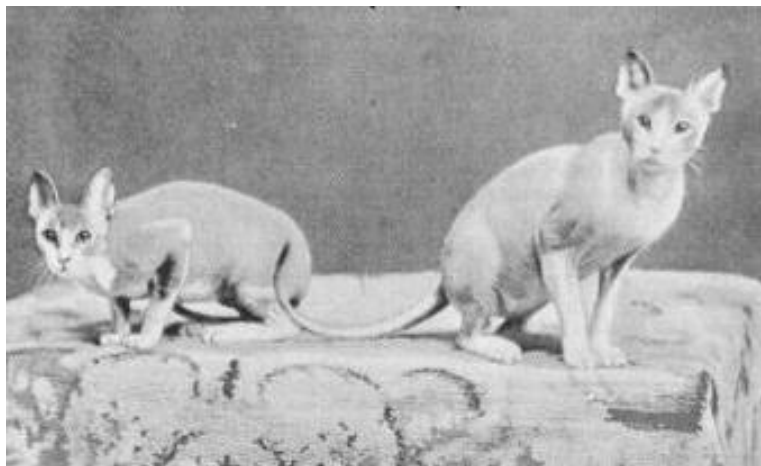
D- Les autres alopecies généralisées héréditaires

La nudité ou alopecie généralisée est retrouvée dans d'autres races de chats ainsi que dans d'autres espèces. Elle est souvent présentée avec l'hypotrichose qui correspond à la diminution ou à l'arrêt du développement du système pileux alors que l'alopecie se définit par l'absence complète de poils dans une zone du corps habituellement poilue (Mecklenburg, 2006). Ici seront détaillées les alopecies et hypotrichoses étendues et dont la transmission est héréditaire.

1- Chez le chat

La première observation rapportée de chat nu a eu lieu au Nouveau Mexique en 1902 par un couple, Mr et Mme Shinick ayant reçu deux chats survivants d'une race de chats nus dits Aztèques (MESSYBEAT », 2002) (Figure 8). Ces deux chats possédaient des moustaches et une ligne de poils le long de la colonne vertébrale en hiver. Ce couple n'a pu donner naissance à une race suite au décès du mâle avant la maturité sexuelle. Le professeur Letard en a conclut que cette race semblait éteinte (Letard, 1938).

Figure 8. Portrait du couple de chats nus mexicains



Notez la présence des vibrisses bien développées.

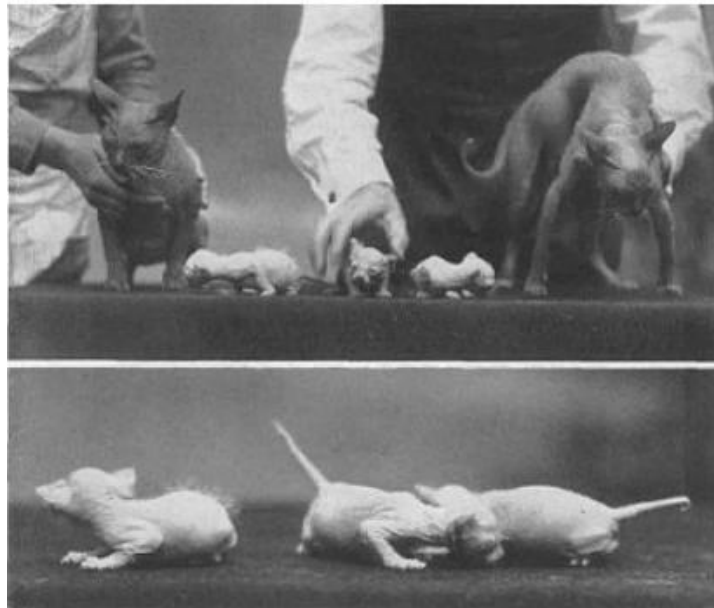
Source : MESSYBEATS , 2002

Un autre couple de chats nus fut présenté en exposition féline à Paris en 1930, issu de deux mères différentes vivants dans la même rue, ce qui fit dire à Letard que « ces deux sujets étaient sans doute du même père » (Letard, 1938). Ces deux chats moururent de cause accidentelle sans descendance.

À partir de 1935, le professeur Letard développa une lignée de Siamois nus (Figure 9) à partir d'un couple de géniteurs de phénotype normal, mais produisant des chatons nus et normaux. L'accouplement des parents avec d'autres Siamois de phénotype normal n'ayant produit que des chatons normaux, il en déduisit une transmission sur le mode récessif. Grâce à des accouplements raisonnés entre les parents et les descendants nus, il réussit à fixer la mutation

et à créer une « souche Parisienne » de chats nus (Letard, 1938). On pourrait penser que la chatte Sacré de Birmanie française à l'origine de la lignée étudiée en 1984 par Hendy-Ibbs avait pour ancêtre un des Siamois nus de Letard. En effet la race Sacré de Birmanie a été reconstituée après la Seconde Guerre Mondiale par croisement avec des Siamois et des Persans. Cette hypothèse est très peu probable, en effet les Siamois de Letard survivaient jusqu'à l'âge adulte et présentaient une pilosité presque normale à la naissance (Letard, 1938). Il s'agirait donc de deux mutations récessives différentes (Hendy-Ibbs, 1984).

Figure 9. Chats Siamois de Letard, adultes et chatons



Notez les longues moustaches sur les adultes et le duvet fourni sur le dos du chaton.

Source : LETARD, 1938

En 1966 au Canada et en 1975 aux États-Unis naquirent deux lignées de chats nus à l'origine de la race Sphynx ou « *Canadian hairless* ». C'était la première fois qu'un véritable programme d'élevage organisé d'une race de chats nus était mis en place. Les chats Sphynx ont une peau épaisse, très plissée sur la tête et parfois couverte d'un enduit salissant de couleur foncée qui peut s'accumuler entre les doigts et à la base des griffes. Le Sphynx (Figure 10) n'est pas totalement nu, des poils lisses, courts et fins forment un fin duvet sur certaines parties de son corps comme le bas des pattes, le bout du nez ou la queue. Cependant les cils et vibrisses sont souvent totalement absents. Les zones couvertes de duvet sont variables d'un individu à l'autre et peuvent également évoluer dans le temps, avec l'âge et les saisons (Prêtre, 2009).

Figure 10. Portraits de trois Sphynx adultes



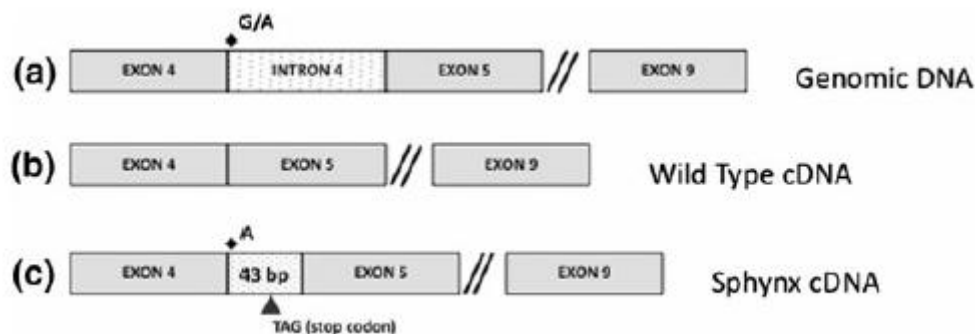
La nudité paraît totale sans un examen plus poussé.

Source : PRÊTRE, 2009.

La mutation du Sphynx est également à transmission autosomique récessive. Le phénotype du Sphynx étant très éloigné de celui affiché par les Birmans « *nude* », il s'agit de deux mutations différentes : la mutation « *nude* » et la mutation « *Canadian hairless* ».

En 2010 une mutation d'un nucléotide dans le site d'épissage en 3' de l'intron 4 du gène de la kératine 71 (*KRT71*) a été identifiée chez le Sphynx comme étant à l'origine du phénotype « *hairless* » (Figure 11). Une autre mutation dans ce même gène a été identifiée comme étant à l'origine du phénotype « *curly* » ou « *rex* » des chats de race Rex Devon (Gandolfi *et al.*, 2010). Les Sphynx hétérozygote $KRT71^{hr}/KRT71^{re}$ pour la mutation présentant un phénotype « *hairless* », il a été établi que la mutation du Sphynx était dominante sur celle du Rex Devon, les deux étant récessives sur l'allèle sauvage : $KRT71^{+} > KRT71^{hr} > KRT71^{re}$ (Gandolfi *et al.*, 2010).

Figure 11. Épissage anormal du gène *KRT71* suite à la mutation *hairless* chez le Sphynx

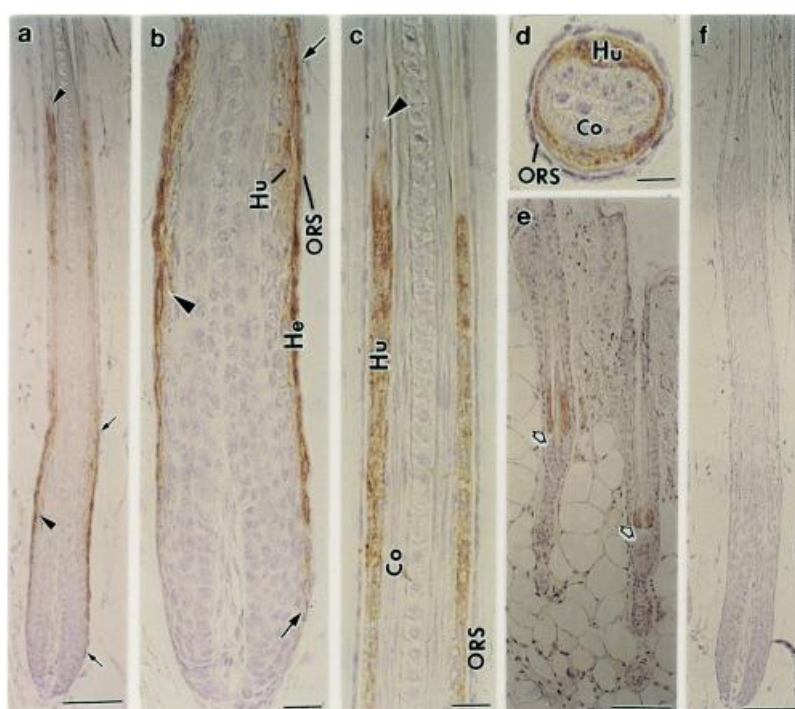


Sur l'ADN génomique en (a) le losange représente la mutation d'un nucléotide (G/A) en position +1 de l'intron 4 provoquant une erreur d'épissage avec l'insertion de 43 paires de bases (pb) et d'un codon STOP entre les exons 4 et 5 dans l'ADNc (complémentaire) chez les chats Sphynx. En (b) est présenté l'ADNc normal et en (c) l'ADNc muté du chat Sphynx.

Source : GANDOLFI et al., 2010

La kératine 71 est une kératine de type II. Elle est exprimée dans la gaine interne du poil chez la souris et l'humain (Figure 12) (Aoki *et al.*, 2001). Les kératines de types II sont plus basiques et de plus haut poids moléculaire que les kératines de type I avec lesquelles elles participent à la formation des filaments de kératines (« Keratin type II », 2011). Il a été montré que des mutations dans le gène de la kératine 71 provoquaient des anomalies dans la forme du follicule pileux, la gaine interne étant essentielle à son développement et à sa tenue (Genovese *et al.*, 2014). La mutation KRT71^{hr} serait à l'origine d'une perte de fonction totale de la protéine qui provoquerait une grave anomalie de la structure du follicule pileux. La protéine issue de KRT71^{re} conserverait une activité résiduelle et aboutirait à la formation de poils bouclés, typique du phénotype Rex.

Figure 12. Expression de la kératine 71 dans la gaine interne du follicule pileux



Notez la présence de la kératine 71 dans les couches de Huxley (Hu) et de Henle (He) de la gaine interne du follicule pileux.

a-e : incubation avec anticorps anti-kératine 71 ; f : témoin.

Co : cortex, ORS : gaine externe du follicule pileux.

Source : AOKI *et al.*, 2000

Le Sphinx du Don ou Donskoy présente comme le Sphinx un phénotype nu (dans sa variété nue, deux autres variétés velours et *brush* existant dans cette race) mais est originaire de Russie et non du Canada. Contrairement à la transmission récessive de la mutation chez le Sphinx, l'alopecie du Donskoy est transmise sur un mode semi-dominant avec des interactions possibles avec d'autres gènes. Il a été montré que le gène de la kératine 71 n'intervenait pas dans le phénotype nu du Donskoy, une mutation sur un autre gène, non connu à ce jour, serait à l'origine de cette alopecie (Dierks *et al.*, 2013).

Notons enfin, qu'il existe une troisième race de chats nus reconnue en France : le Peterbald. Cette race est issue du croisement de Donskoy et d'Orientaux (« LOOF », 2015). Le Peterbald porte donc la mutation du Donskoy.

2- Chez les mammifères domestiques

Les différents phénotypes de nudité, isolée ou syndromique, décrits jusqu'à présent chez les mammifères domestiques sont présentés dans le Tableau 1. Certains mammifères étant à la fois des animaux de compagnie et des animaux de laboratoire (rat, cobaye par exemple), ils seront indiqués dans ce tableau, à l'exception de la souris qui fera l'objet d'un tableau à part.

Tableau 1 : Récapitulatif des phénotypes de nudité et hypotrichose chez les mammifères domestiques.

Espèce	Nom de la mutation	Gène en cause et mode de transmission	Phénotype	Référence
Chien (Chien Chinois à crête, Chien nu Mexicain, Chien nu Péruvien)		Gène <i>FOXI3</i> (<i>forkhead box I3</i>). Transmission autosomique dominante.	Non viable à l'état homozygote. Nudité à l'exception du sommet de la tête, des extrémités des membres et de la queue pour le variant « nu » du Chien Chinois à crête. Dentition anormale.	(Drögemüller <i>et al.</i> , 2008)
Chien (Terrier nu Américain)		Non connu. Transmission autosomique récessif (AR).	Alopécie généralisée. Dentition normale.	(Sponenberg <i>et al.</i> , 1988)
Chien (Cocker Américain, Berger Belge, Berger Allemand, Caniche, Whippet, Beagle, Bouledogue Français, Rottweiler, Yorkshire, Labrador, Bichon Frisé, Lhasa Apso, Silky Terrier, Basset Hound).	Hypotrichose congénitale.	Non connu. Transmission AR.	Absence ou poils rudimentaires dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie. Associée ou non à des anomalies cutanées et ectodermiques (dentaire et oculaire).	(Miller <i>et al.</i> , 2013)
Chien (Husky Sibérien, Malamute d'Alaska, Loulou de Poméranie, Chow-chow, Samoyède)	Alopécie X / Alopécie répondant à l'hormone de croissance.	Non connu. Inconnu.	Alopécie progressive associée à une hyperpigmentation. Atteint préférentiellement les jeunes adultes (2 à 6 ans) mâles entiers.	(Sawsan, 2011)
Chien	Alopécie des robes diluées (CDA : <i>color dilution alopecia</i>).	Gène <i>MPHL</i> (<i>mélanophiline</i>). Transmission AR.	Robe de couleur diluée. Papules folliculaires, comédons et alopécie des zones de peau de couleur diluée (bleu, beige ou sable).	(Welle <i>et al.</i> , 2009)
Chien	Dysplasie des follicules des poils noirs (BHFD : <i>black hair follicular dysplasia</i>)	Non connu. Transmission AR.	Persistance de quelques poils épars, ternes et grisâtres ne concernant que les plages de pelage noir.	(von Bomhard <i>et al.</i> , 2006 ; Welle <i>et al.</i> , 2009)
Chien	Alopécie liée à l'X	Non connu. Transmission récessive liée à l'X (Berger Allemand).	Hypotrichose avec hyperkératose et hyperpigmentation. Oligodontie, hypoplasie dentaire, persistance des dents de lait et dents coniques. Absence d'unités pilo-glandulaires.	(Moura et Cirio, 2004)

Cobaye, Hamster Doré	Syndrome de nudité.	Non connu. Transmission AR.	Follicules pilaires anormaux associés à une hypo voire une athymie. Immunodéficience et mortalité précoce.	(Haddada <i>et al.</i> , 1982 ; Reed et O'Donoghue, 1979)
Gerbille de Mongolie	Mutant « hairless »	Non connu. Transmission AR.	Nudité congénitale associée à un thymus non régionalisé en cortex et medulla.	(Swanson, 1980)
Rat	Mutants « rex » et « hairless ».	Gène <i>KRT71 (keratin 71)</i> . Transmission autosomique semi-dominante.	Poil frisé chez les hétérozygotes « rex » et nudité chez les homozygotes mutés « hairless ».	(Kuramoto <i>et al.</i> , 2010)
Rat	Mutant « hairless frCR »	Gène <i>PRSS8 (protease serine S1 family member 8)</i> . Transmission AR.	Nudité.	(Spacek <i>et al.</i> , 2010)
Rat	Mutant « hairless » et « lanceolate hair »	Gène <i>DSG4 (desmoglein 4)</i> . Transmission AR.	Nudité sauf sur la tête.	(Meyer <i>et al.</i> , 2004)
Rat	Mutant « shorn »	Non connu. Transmission AR.	Nudité.	(Moemeka <i>et al.</i> , 1998)
Rat	Mutant « nude » (rnu et nznu)	Gène <i>FOXP1 (forkhead box N1)</i> . Transmission AR.	Nudité et déficit immunitaire combiné (athymie).	(Cash <i>et al.</i> , 1993)
Bovin (Salers)	Dyshormonogénèse thyroïdienne congénitale associée à une alopecie.	Non connu. Transmission AR.	Non viable. Alopecie extensive symétrique, goitre et leucoencéphalomyélopathie.	(Watson et Scholes, 2010)
Bovin (Belted Galloway)	Hypotrichose de la race Galloway ceinturée.	Gène de la protéine <i>hephaestin-like 1 (HEPHL1)</i> .	Alopecie associée à un gain moyen quotidien diminué.	(Marron et Beever, 2012)
Bovin (Holstein-Friesian)	Hypotrichose létale.	Non connu. Transmission AR.	Nudité associée à une mortalité post-natale et une hypoplasie de la thyroïde.	(Mohr et Wriedt, 1928)
Bovin (Polled Hereford)	Hypotrichose partielle.	Non connu. Transmission AR.	Hypotrichose de l'abdomen et de la face interne des membres, poil fin et bouclé sur le reste du corps.	(Craft et Blizzard, 1934 ; Kidwell et Guilbert, 1950)
Bovin (Guernsey)	Hypotrichose viable.	Non connu. Transmission AR.	Nudité secondaire à une dysplasie glandulaire.	(Becker <i>et al.</i> , 1963 ; Hutt et Saunders, 1953)

Bovin (Holstein)	Hypotrichose en rayures.	Non connu. Transmission semi-dominante liée à l’X.	Les femelles portent des bandes dépilées sur les hanches, les flancs, les genoux et les jarrets. Létal à l’état hémizygote chez les mâles porteurs.	(Eldridge et Atkeson, 1953)
Bovin	Dysplasie ectodermique anhidrotique.	Nombreuses mutations identifiées sur le gène <i>EDA</i> (<i>ectodysplasin A</i>). Transmission liée à l’X.	Hypotrichose généralisée, anodontie et absence de glandes sudoripares. Atteint les veaux mâles.	(Drögemüller <i>et al.</i> , 2003)
Bovin (Croisés)	Alopécie des robes diluées.	Gène <i>PMEL</i> (<i>premelanosome protein</i>). Transmission AD.	Zones de couleur diluée présentant des poils courts, fragiles voire épars, les zones blanches ne sont pas affectées.	(Hecht, 2006)
Bovin (de la Vallée de Belice ; Polled Hereford)	Alopécie progressive syndromique.	Non connu. Transmission AR.	Pelage rêche et épars avec dyskératose de la face associée à une anémie sévère.	(Kessell <i>et al.</i> , 2012)
Mouton (Poll Dorset)	Mutant « hairless ».	Gène <i>hairless HR</i> . Transmission AR.	Alopécie héréditaire.	(Finocchiaro <i>et al.</i> , 2003 ; Mackie et McIntyre, 1992)
Porc	Hypotrichose semi-dominante du porc mexicain.	Non connu. Transmission AR.	Follicules pileux en nombre réduit.	(Roberts et Carroll, 1931)
Porc	Hypotrichose avec emphysème.	Non connu. Transmission autosomique co-dominant.	Peau fine, peu de follicules pileux et absence de muscle arrecteur du poil. Emphysème pulmonaire à partir de la puberté.	(Bruun <i>et al.</i> , 2013, 2008)

La majorité de ces cas d'hypotrichose complète ou partielle n'était pas associée à une mortalité précoce comme c'était le cas chez le Birman, à l'exception de la nudité létale des bovins Holstein et des syndromes de nudité observés chez le Cobaye et le Hamster Doré. Ces deux derniers associant une hypotrichose congénitale et une athymie étaient très semblables à ce que l'on retrouvait chez les souris appelées *nude* mais la mutation en cause n'a pas été mise en évidence (Haddada *et al.*, 1982).

3- Chez l'homme

La base de données OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man* www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.) liste plus de 300 maladies génétiques dans lesquelles l'alopecie est l'un des principaux symptômes (OMIM). En effet la morphogenèse, la différenciation, la prolifération, la cyclicité et l'entretien du follicule pileux forment un système biologique très complexe, sujet à l'influence de très nombreux gènes. On estime que plus de 100 gènes sont concernés par le fonctionnement du système pileux chez l'homme. Le Tableau 2 regroupe les alopecies syndromiques et non syndromiques identifiées chez l'homme, pour lesquelles un gène a été mis en évidence (Duverger et Morasso, 2014 ; Irvine et Christiano, 2001 ; « OMIM », 2015 ; Shimomura, 2012).

Tableau 2 : Récapitulatif des phénotypes de nudité avec gène identifié chez l'homme

Nom de la maladie	Gène en cause ou locus	Transmission	Phénotype	N° OMIM
Hypotrichose héréditaire simple généralisée	Type 1 <i>APCCD1 (Adenomatosis polyposis coli down-regulated)</i>	Autoso-mique dominant (AD)	Alopécie généralisée progressive.	605389
	Type 11 <i>SNRPE (Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E)</i>			615059
Hypotrichose héréditaire simple généralisée restreinte au scalp	Type 2 <i>CDSN (Corneodesmosin)</i>	AD	Alopécie progressive restreinte au scalp.	146520
Hypotrichose localisée autosomique récessive (LAH)	LAH1 <i>Monilethrix-like DSG4 (Desmoglein)</i>	Autosomique récessif (AR)	Alopécie variable sur des poils fragiles et cassants, papules folliculaires hyperkératosiques, érythème et prurit.	607903
	LAH2 <i>LIPH (Lipase, member H)</i>			604379
	LAH3 <i>LPAR6 (Lysophosphatidic acid receptor 6)</i>			278150
Monilethrix	<i>KRT81 KRT83 KRT86 (Keratin)</i>	AD	Alopécie dystrophique variable. Hyperkératose folliculaire du scalp, du cou et des bras.	158000
Dysplasie ectodermique cheveux/ongles	<i>KRT85 (Keratin)</i>	AR	Alopécie variable et malformation des ongles.	602032
	<i>KRT74 (Keratin)</i>			614929
	<i>HOXC13 (Homeobox)</i>			614931
Dysplasie ectodermique hydrotique type Clauston	<i>GJB6 (Gap junction protein, beta 6)</i>	AD	Alopécie variable, malformation des ongles et hyperkératose palmaire et plantaire.	129500
Dysplasie ectodermique hypohidrotique	<i>EDARADD (EDAR-associated death domain)</i>	AR/AD	Malformations cutanées avec hypotrichose, hypodontie et hypohidrose.	614941/ 614940
	<i>EDAR (Ectodysplasin A receptor)</i>	AR/AD		224900/ 129490

	<i>EDA (Ectodysplasin A)</i>	Lié à X		305100
	<i>PKP1 (Plakophilin)</i>	AR		604536
Hypotrichose à vésicules cutanées récurrentes	<i>DSC3 (Desmocollin 3)</i>	AR	Alopécie et vésicules cutanées.	613102
Atrichose à papules ou Alopécie universelle congénitale	<i>HR (hairless)</i>	AR	Alopécie complète associée à des kystes dermiques et papules.	209500/ 203655
Nude	<i>FOXP1 (Forkhead Box N1)</i>	AR	Alopécie, immunodéficience et malformation des ongles.	301705
Syndrome de Bresheck	<i>MBTPS2 (Membrane-bound transcription factor peptidase)</i>	Lié à X	Ichtyose folliculaire, atrichie et photophobie. Retard mental, opacification cornéenne, dysplasie des reins, la cryptorchidie et malformations squelettiques.	308205
Syndrome hypotrichose – lymphœdème - télangiectasie	<i>SOX18 (sex determining region Y box18)</i>	AD/AR	Alopécie, lymphœdème et hydrocèle.	607823
Syndrome de Nisch	<i>CLDN1 (Claudin1)</i>	AR	Hypotrichose, cholangite sclérosante et vacuolisation des leucocytes.	607626
Syndrome ANE	<i>RBM28 (RNA binding motif protein 28)</i>	AR	Alopécie variable, retard mental, hypogonadisme et endocrinopathie.	612079
Syndrome GAPO	<i>ANTXR1 (Anthrax toxin receptor 1)</i>	AR	retard de croissance, alopécie, pseudoanodontia, et atrophie optique	230740

Source : OMIM , 2015

4- Chez la souris de laboratoire

Il existe de très nombreux syndrome associant l'alopecie avec d'autres symptomes chez les animaux de laboratoire, en particulier la souris. Nous allons donc nous limiter à la présentation des alopecies non syndromiques et des alopecies syndromiques associant nudité et athymie ou déficit immunitaire sévère, pour lesquelles un gène a été identifié.

Le rat et le cobaye ayant été présentés dans le Tableau 1, nous présenterons ici uniquement la souris.

Tableau 3 : Récapitulatif des phénotypes d'alopecie non syndromique ou associée à une athymie ou à un déficit immunitaire avec gène identifié chez la souris

Chromo-some	Gène et nombre d'allèles	Mutation	Transmis-sion	Phénotype
2	<i>Phospholipase C (Plcg1)</i> , 2 allèles	Ciblée	/	Alopécie associée à un déficit en cellules T.
4	<i>Cannabinoid receptor 2 (Cnr2^{tm1Dgen})</i>	Ciblée	/	Alopécie chez 43% des homozygotes.
5	<i>Cut-like homeobox 1 (Cux1^{tm1Rhsc})</i>	Ciblée	/	Alopécie progressive associée à une hypoplasie du thymus et une mortalité précoce.
7	<i>Zinc finger protein 36 (Zfp36^{tm1Pjb})</i>	Ciblée	/	Alopécie, hypoplasie du thymus et lésions inflammatoires associées à une mortalité précoce.
11	<i>Forkhead Box N1 (FOXN1)</i> , 16 allèles	Spontanée ou ciblée	AR	Nudité congénitale associée à une athymie. Immunodéficiences et mortalité précoce.
11	<i>Alopecia (ALO 1 et 2)</i>	Induit chimiquement	/	Alopécie et anomalie des systèmes hématopoïétique et immunitaire.
11	<i>Gasdermin A3 (Gsdma3)</i>	Spontanée	AD	Alopécie non syndromique.
11	<i>Mut1231</i>	Spontanée	AD	Alopécie non syndromique à l'état hétérozygote.
11	<i>Helicase (Hells^{tm1Rarc})</i>	Ciblée	/	Alopécie, hypoplasie du thymus, anomalies osseuses et rénales.
12	<i>Dicer 1 ou ribonuclease type III (Dicer1)</i>	Ciblée	/	Alopécie associée à une mortalité précoce.
14	<i>Hairless (Hr)</i> , 11 allèles	Spontanée et induit chimiquement	AR	Mutant rhino avec alopécie, athymie et immunodéficiences sévères associées à une mortalité précoce. Mutant USP avec alopécie et atrophie progressive du thymus.
14	<i>SRY (sex determining region Y)-box 21 (Sox21^{tm1.1Ysa})</i>	Ciblée	/	Alopécie cyclique.
17	<i>Tetratricopeptide repeat domain 7 (Ttc7^{fsn})</i>	Spontanée	AR	Alopécie en patch associée à une hypoplasie du thymus et à une anémie.
19	<i>Stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 (Scd1^{flk})</i>	Induit chimiquement	AR	Alopécie et sensibilité aux infections bactériennes.
X	<i>CD40 ligand (Cd40lg^{tm1Flv})</i>	Ciblée	Liée à l'X	Alopécie, malformation rénale et hypoglobulinémie.

Source : Mouse Genome Informatics , 2015

II – LA MUTATION *NUDE*

Le gène *FOXP1*, où a été située la mutation à l'origine du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie, est impliqué dans un syndrome similaire chez la souris. Ce syndrome associe une alopecie, une athymie et une mortalité précoce et est causé par la mutation *nude*.

A- Premières observations des mutants nus chez la souris

En 1966, Flanagan fut le premier à observer un mutant sans poil apparu de façon spontanée dans sa colonie de souris albinos. Il attribua le nom de *nude* à cette mutation en comparaison avec une autre mutation produisant un phénotype nu, la mutation *hairless*. Utilisant deux souris de phénotype sauvage qu'il supposa être hétérozygotes pour la mutation *nude* il pu établir une colonie de souris nues, il en déduisit que la transmission de la mutation était autosomique récessive. Certaines caractéristiques des souris nues compliquèrent la mise en place de la colonie, en effet ces souris souffraient d'un défaut de comportement maternel et d'infertilité, les ovaires comptaient peu de follicules et les spermatozoïdes étaient peu mobiles (De Sousa *et al.*, 1969 ; Flanagan, 1966 ; Pantelouris, 1973).

L'examen histologique lui appris que, normaux à la naissance, les follicules pileux se tordaient et s'enroulaient dans l'infundibulum pileux à partir du sixième jour de vie, ne réussissant pas à pénétrer la barrière épidermique. Flanagan émis l'hypothèse d'un défaut de kératinisation du poil et la déficience en groupement sulfhydryle de la tige pileux qu'il pu mettre en évidence supporta son hypothèse (Flanagan, 1966). Les souris nues présentaient également une mortalité précoce secondaire à une immunodéficiência sévère. C'est Pantelouris qui mis en évidence une absence de thymus et une leucopénie chez les mutants nus, pouvant expliquer cette immunodéficiência (Pantelouris, 1968).

B- Phénotype associé à la mutation *nude* chez la souris

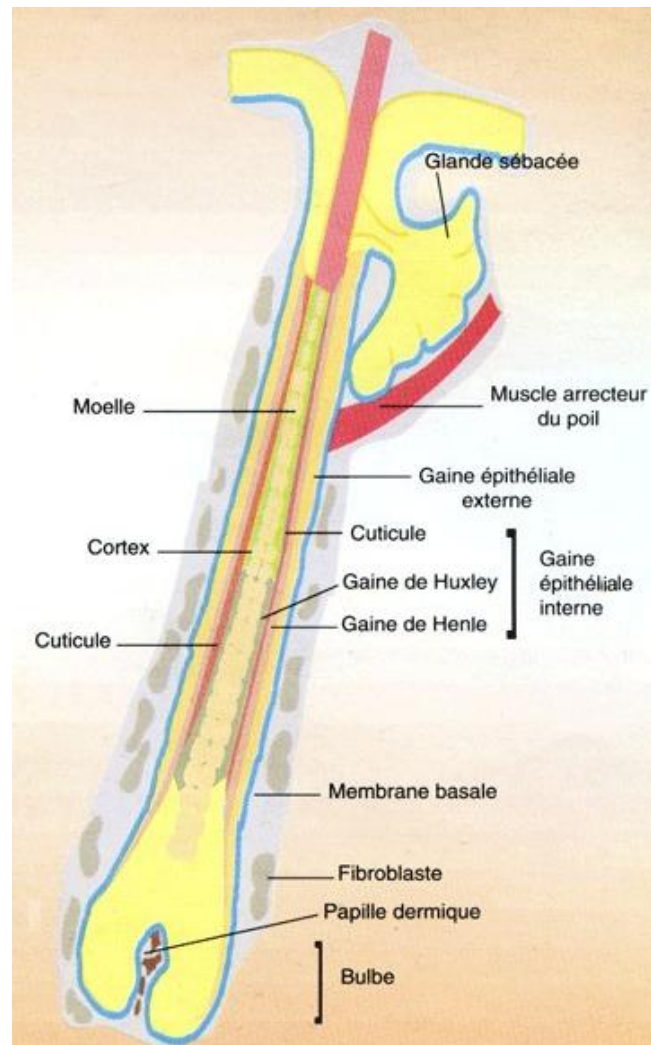
1- Nudité et développement anormal des follicules pileux

Rappelons tout d'abord la structure d'un follicule pileux normal dans la Figure 13. Le follicule pileux est divisé en trois régions : l'infundibulum ouvert sur l'extérieur par l'ostium pileux, l'isthme où s'abouche la glande sébacée et le bulbe. La tige pileux est composée, de l'intérieur vers l'extérieur, de la medulla, du cortex et de la cuticule. La medulla est constituée de cellules vacuolaires. Le cortex est constitué de cellules mortes formant la partie kératinisée et pigmentée du poil. Enfin, la cuticule est une assise monocellulaire de cellules mortes et aplaties : les cornéocytes. Jusque dans la région de l'isthme, la tige est entourée par une gaine épithéliale interne composée de la couche de Henle, de la couche de Huxley et de la cuticule au contact du poil et d'une gaine épithéliale externe (Lefort, 2011).

Le follicule pileux a une croissance cyclique séparée en trois phases distinctes, une phase de croissance active durant l'anagène puis un arrêt de l'élongation lors de la catagène. Durant cette phase la papille dermique est remaniée et la matrice extracellulaire maintenant le poil est

dégradée. À la fin de la catagène le poil n'est plus maintenu et repose dans une matrice inerte de kératine. Le follicule pileux entre alors en télogène, il meurt et la papille entre en phase de repos (Prêtre, 2009). Une nouvelle phase d'anagène commence lorsque les cellules souches du bulge (renflement de la gaine épithéliale externe du bulbe pileux) sont recrutées par la papille pour reformer le nouveau follicule pileux. Ce nouveau follicule va pousser l'ancien poil hors de la gaine fibroconjonctive et le faire tomber.

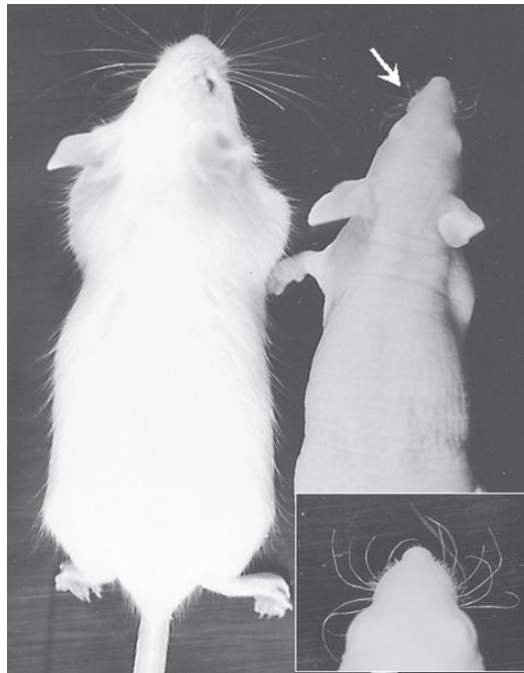
Figure 13. Schéma d'un follicule pileux normal



Source : Alhaidari, 1991

Contrairement aux souris sauvages ou hétérozygotes qui commençaient à développer un pelage dense à partir de cinq jours de vie, aucun poil n'était visible à la surface de la peau des mutants homozygotes nus à l'exception de vibrisses courtes et bouclées (Figure 14).

Figure 14. Phénotype de la souris nude



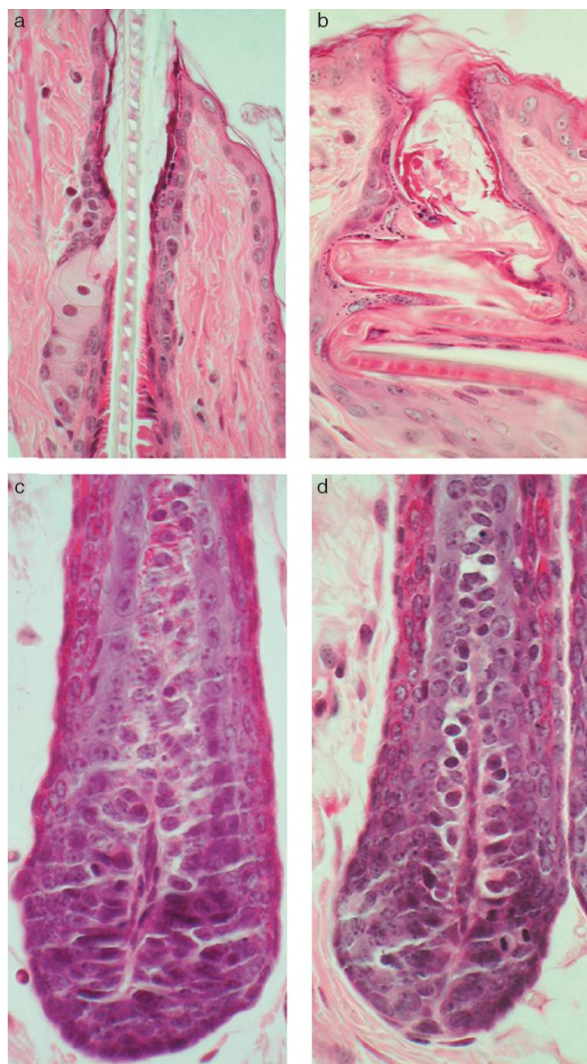
À gauche : souris hétérozygote nude/+ de 25 jours.

À droite : souris mutante nude/nude de 25 jours, notez l'absence de poils et la présence de fines vibrisses bouclées.

Source : Mecklenburg et al., 2005

L'analyse histologique de la peau des mutants de huit jours, présentée en Figure 15, révélait un canal pileux dilaté et contenant des débris cornés ainsi qu'une tige pileuse kératinisée, enroulée sur elle-même et ne traversant pas l'épiderme. En effet, les tiges pileuses se cassaient et se pliaient dès l'entrée dans le canal pileux où la gaine épithéliale interne n'assurait plus son rôle de support. Les débris cornés provenaient de l'hyperplasie de la gaine épithéliale en réaction à la présence de la tige pileuse dans le canal. Malgré l'absence de pilosité, les bulbes pileux des souris nudes ne présentaient pas d'anomalie (Figure 15 D) et se trouvaient en quantité normale (Mecklenburg *et al.*, 2005, 2001).

Figure 15. Comparaison de la morphologie des follicules pileux des souris nude et sauvage



***A et C : tige pileuse et bulbe pileux d'une souris de phénotype sauvage.
B et D : tige pileuse et bulbe pileux d'une souris nude, notez l'absence d'anomalie du bulbe pileux et la tige pileuse fracturée et repliée dans le canal pileux.***

Source : Mecklenburg et al., 2005

L'activité cyclique des follicules pileux était conservée chez les souris nues et Flanagan nota qu'à la 3^{ème} semaine de vie l'épiderme des souris nues s'affinait, ce qui était cohérent avec l'entrée en phase catagène présentée à ce stade par la peau des souris sauvages. Durant la phase de catagène la papille dermique est remaniée et la matrice extracellulaire maintenant le poil est dégradée, la base du follicule pileux prend alors la forme d'une massue ou d'un club de golf. Chez les souris nues, le follicule pileux déformé était alors relâché suite à l'élargissement de l'ostium folliculaire, l'infundibulum restant dilaté (Flanagan, 1966). Selon Flanagan les glandes sébacées présentaient des anomalies morphologiques, cependant Mecklenburg expliqua que la présence d'un infundibulum dilaté déplaçait latéralement la glande sébacée alors que celle-ci restait morphologiquement normale (Mecklenburg et al., 2001).

Chez le mutant nude, les anomalies de kératinisation du follicule pileux se traduisaient par une fragmentation des structures globulaires composées de matériel amorphe de la cuticule de la gaine épithéliale interne, ainsi que du cortex et de la cuticule du follicule pileux. Cependant les couches de Henle et de Huxley de la gaine épithéliale interne restaient normalement kératinisées. De plus la medulla de la tige pileuse présentait moins de cloisons chez les mutants nudes que chez les individus sauvages (Mecklenburg *et al.*, 2005). Toutes ces anomalies fragilisaient le poil, le rendant moins rigide et favorisant les fractures.

Les souris nudes présentaient également un épiderme épais avec des défauts de kératinisations qui se traduisaient par des kératinocytes de forme anormale formant des couches irrégulières et non jointives dans la couche cornée. De plus les tonofilaments de kératine des desmosomes et hémidesmosomes (structures liant les cellules entre elles) des couches granuleuse et basale étaient plus fins et moins nombreux chez les mutants nudes que chez les individus sauvages. Ces hémidesmosomes, reliant la couche basale de l'épiderme à la membrane basale, étaient placés de façon plus irrégulière et espacée, compromettant l'adhésion épithéliale (Mecklenburg *et al.*, 2005, 2001).

2- Autres anomalies de kératinisation

Les anomalies de kératinisation présentées par la souris nude ne se limitaient pas aux follicules pileux. La langue, le palais, les cavités nasales ou les dents des souris nudes ne présentaient pas d'anomalies visibles au microscope optique, cependant les ongles étaient anormaux. Les griffes des souris nudes étaient courtes (brachyonychie), fragiles et cassantes au niveau de l'hyponychium (épiderme situé sous le bord libre de l'ongle), laissant une extrémité émoussée. Les écailles formant l'ongle apparaissaient plus petites et allongées que celles des souris sauvages, elles montraient également une bordure dentelée et une surface irrégulière (Mecklenburg *et al.*, 2004).

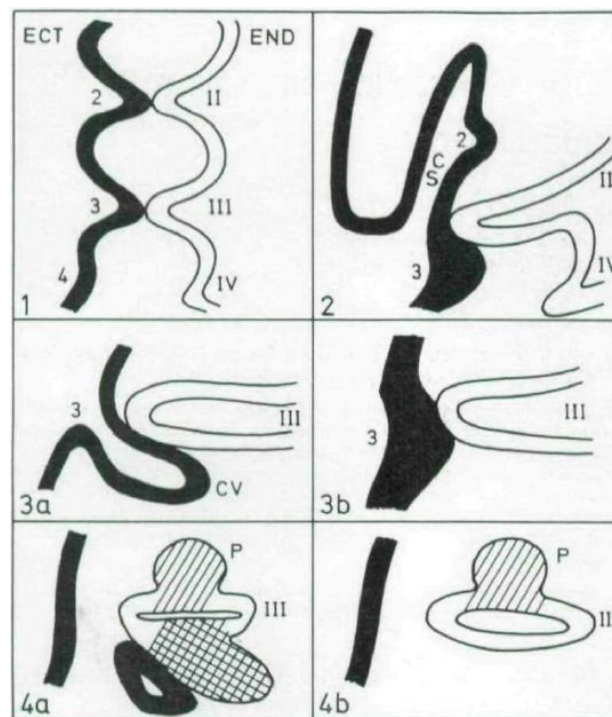
3- Dysgénésie du thymus à un stade précoce de l'embryogénèse et anomalies des autres tissus lymphoïdes

En 1968, Pantelouris fut le premier à évoquer l'absence de thymus chez les homozygotes mutés des deux sexes. Il rapporta également que le taux de leucocytes circulants était bas chez les porteurs hétérozygotes de la mutation (Pantelouris, 1968). En réalité les souris nudes possédaient un rudiment de thymus de petite taille, composé d'une paire de fins cordons tissulaires ciliés présentant chacun une étroite lumière centrale. Ces cordons s'épaississaient et devenaient vésiculeux au cours du développement mais aucune cellules lymphoïdes ne venaient les occuper (Pantelouris et Hair, 1970).

Lors de l'embryogénèse, le thymus dérive normalement du 3^{ème} arc branchial ou arc pharyngé (Figure 16). Il a une origine mixte, la medulla centrale provenant de la poche endodermique et le cortex périphérique de la fente ectodermique.

Chez les souris sauvages il a été montré que l'endoderme de la 3^{ème} poche branchiale rejoignait l'ectoderme du 3^{ème} arc durant le 9^{ème} jour d'embryogénèse puis l'ectoderme du 2^{ème} arc branchial proliférait et recouvrait les 2^{ème} et 3^{ème} arcs branchiaux pour former le sinus cervical. Le jour suivant l'ectoderme du 3^{ème} arc, au contact de l'endoderme, commençait à proliférer caudo-dorsalement et à se détacher pour former la vésicule cervicale. Au 12^{ème} jour l'ébauche thymique est enfin formée à partir de l'ectoderme et de l'endoderme du 3^{ème} arc branchial. Chez la souris nude, le 3^{ème} arc se développait normalement pour former la vésicule cervicale jusqu'au 11^{ème} jour, c'est alors que l'ectoderme arrêtait son développement et involuait. L'absence de contact avec l'ectoderme empêchait la différenciation de l'endoderme et l'acquisition de la capacité à attirer les cellules souches lymphoïdes par l'ébauche de thymus (Cordier et Haumont, 1980 ; Cordier et Heremans, 1975). Les parathyroïdes provenant de la partie crâniale de la poche branchiale (endoderme) étaient normalement présentes chez les souris nudes, comme la mandibule et la thyroïde, indiquant que le troisième arc branchial n'était pas affecté en totalité (Pantelouris et Hair, 1970).

Figure 16. Schéma du développement du 3^{ème} arc branchial chez une souris sauvage et une souris homozygotes *nude/nude*



En noir : l'ectoderme noté ECT ; en blanc : l'endoderme noté END.

II à IV : poches branchiales ; 2 à 4 : fentes branchiales ; CS : vésicule cervicale ; P : parathyroïdes.

Figure 1 : 9^{ème} jour de développement ; figure 2 : 10^{ème} jour de développement ; figure 3 : 11^{ème} jour (a : souris sauvage, b : souris nude) ; figure 4 : 12^{ème} jour (a : souris sauvage, b : souris nude).

Source : Cordier et Heremans, 1975

À la naissance l'ébauche thymique, formée depuis le 11^{ème} jour de développement, était une petite structure lobulée composée de cellules épithéliales cylindriques ciliées organisées en kystes et en tubules (Pantelouris et Hair, 1970). Les cellules présentaient un cytoplasme spumeux clair avec de larges vacuoles contenant un matériel prenant la coloration PAS (*Periodic Acid Schiff*) et un gros noyau avec un nucléole proéminent (Owen *et al.*, 1975). Ces cellules ciliées étaient retrouvées dans tous les dérivés de l'endoblaste des arc pharyngés, tel que la thyroïde, cela indiquait que la dysgénésie du thymus ne proviendrait pas d'une anomalie de l'endoblaste (Cordier, 1975). Les larges cellules basophiles ainsi que les cellules lymphoïdes normalement présentes dans le thymus étaient absentes.

Les nœuds lymphatiques des souris *nude/nude* étaient de taille normale, cependant les lymphocytes étaient pratiquement absents du paracortex thymo-dépendant. Le cortex, les centres germinatifs ainsi que la medulla restaient normaux. Les plaques de Peyer des souris nudes montraient également un sévère déficit en lymphocytes des zones thymo-dépendantes alors que les follicules des lymphocytes B étaient bien présents. L'organisation de la rate était normale chez les souris homozygotes sauvages et hétérozygotes mutées, la pulpe blanche était composée d'une zone thymo-dépendante ou manteau lymphatique péri-artériel directement au contact de l'artériole, de follicules germinaux de lymphocytes B et d'une zone marginale riche en macrophages. Dans la rate des souris homozygotes *nude/nude* la proportion de pulpe blanche était diminuée, les corpuscules de Malpighi étaient moins nombreux et on notait un appauvrissement du manteau péri-vasculaire en lymphocytes T (De Sousa *et al.*, 1969).

Le taux de lymphocytes circulant était jusqu'à six fois plus faible chez les souris mutantes que chez les souris sauvages, de plus on retrouvait entre 97 % et 100 % de lymphocytes B. Certains auteurs ont rapporté des taux d'immunoglobulines G et A diminués chez les souris nudes alors que le taux d'immunoglobulines M restait normal (Pantelouris, 1973 ; Wortis, 1971).

4- Anomalies du système endocrinien et de l'appareil reproducteur

La mutation *nude* affectait également le système reproducteur, en effet 30 % des souris nudes étaient infertiles. Les anomalies étaient identiques à celles retrouvées chez les souris ayant subi une thymectomie à l'âge de trois jours : les femelles présentaient de petits ovaires avec peu d'ovocytes et sans corps jaunes et les mâles, des spermatozoïdes peu mobiles. Cependant une greffe de thymus a permis de restaurer la fertilité des souris nudes et d'obtenir des portées de parents *nude/nude* (Pantelouris, 1973). Les taux sériques d'hormones sexuelles étaient également anormaux, les taux d'œstradiol et de progestérone étaient significativement plus bas chez les souris nudes que chez les souris sauvages de même âge et au même stade de leur cycle (Köpf-Maier et Mboneko, 1990).

Au contraire du thymus, la glande thyroïde des souris nudes était structurellement normale. Cependant le taux sérique en thyroxine (T₄) était jusqu'à 50 % plus bas chez les souris *nu/nu* pour un taux de triiodothyronine (T₃) identique (Köpf-Maier et Mboneko, 1990). Un élargissement de la zone réticulée des glandes surrénales des jeunes souris nudes a également

été rapporté ainsi qu'une altération des zones glomérulée et réticulée à l'âge de trois mois. (Pierpaoli et Sorkin, 1972).

Les désordres hormonaux mesurés étaient suffisamment importants pour entraîner des désordres métaboliques et l'infertilité des femelles *nude/nude* était probablement secondaire à la diminution des taux sériques en hormones sexuelles. De plus les souris nues nécessitaient une température du nid plus élevée, cela a été attribué à la perte de chaleur par rayonnement de leur peau nue mais pouvait également être du à leur taux de T₄ sérique faible (Köpf-Maier et Mboneko, 1990).

5- Modification du profil lipidique de la peau

Il a été montré que les souris nues présentaient un profil lipidique cutané différent de celui des souris BALB/c. Une augmentation de 40 % de la concentration en sulfate de cholestérol a été observée chez les souris nues. Celui-ci est synthétisé dans la *stratum granulosum* puis hydrolysé dans la *stratum corneum* lors de la desquamation des cornéocytes. Les taux de céramides à longues et très longues chaînes et le taux de phospholipides étaient également augmentés chez les souris nues. Ce sont des constituants majeurs de la *stratum corneum* responsables de l'imperméabilité de l'épiderme. Les céramides jouent également un rôle dans l'inhibition de la prolifération des kératinocytes, favorisant ainsi leur différenciation. Les acides gras à longues chaînes, issus de l'hydrolyse de phospholipides et triglycérides, limitent l'augmentation du pH de la *stratum corneum* qui pourrait entraîner une perte d'imperméabilité et une augmentation de la desquamation par activation des protéases. Trois de ces acides gras (C21:0, C22:1 et C24:1), étaient augmentés chez les souris nues. On a également observé une diminution de la concentration en triglycérides. Celle-ci pourrait être secondaire à leur utilisation pour la formation des acides gras, céramides et phospholipides (Lanzini *et al.*, 2015).

C- **Le locus *nude* chez la souris**

Le locus *nude* chez la souris a été localisé sur le chromosome 11 (Takahashi *et al.*, 1992), ses huit exons codent pour une protéine de 648 acides aminés présentant des homologies avec les facteurs de transcription *winged-helix*, le locus pris alors le nom de *winged-helix nude* (*whn*). La protéine issue du locus *nude* ou *whn* possédait un site de liaison à l'ADN, riche en proline et en acides aminés chargés négativement, compatible avec un domaine *winged-helix* (Nehls *et al.*, 1994 ; Segre *et al.*, 1995). Suite à la mise en place d'une nouvelle nomenclature unifiée pour les facteurs de transcriptions *winged-helix*, le gène *whn* a pris le nom de *FOXP1* pour *Forkhead Box N1* (Kaestner *et al.*, 2000). Sept mutations spontanées du gène *FOXP1* ont été répertoriées chez la souris (Tableau 4), toutes produisant un phénotype nu avec une agénésie du thymus (Mecklenburg *et al.*, 2005 ; « Mouse Genome Informatics », 2015).

Tableau 4 : Récapitulatif des allèles du gène *FOXN1* issus de mutations spontanées

Nom et symbole de l'allèle	Mutation	Protéine obtenue
<i>Nude</i> <i>FOXN1^{nu}</i>	Délétion d'un nucléotide (G) dans l'exon 3 introduisant un codon stop.	Protéine tronquée sans domaine de liaison à l'ADN
<i>Nude 2 Jackson</i> <i>FOXN1^{nu-2J}</i>	Délétion de 7 nucléotides dans l'exon 3.	Introduction de 186 acides aminés supplémentaires en position 114 et d'un codon stop dans le domaine de liaison à l'ADN.
<i>Nude British-Colombia</i> <i>FOXN1^{nu-Bc}</i>	Insertion d'un transposon de plus de 5500pb entre les exons 1b et 2. Insertion d'un codon stop en amont d'un codon d'initiation.	Protéine tronquée non fonctionnelle.
<i>Nude Saint Louis</i> <i>FOXN1^{nu-Stl}</i>	Insertion de 2pb dans l'exon 7.	Protéine tronquée sans domaine d'activation.
<i>Nude Yurlovo</i> <i>FOXN1^{nu-Y}</i>	Mutation faux sens d'une paire de base du nucléotide 1051 dans l'exon 7.	Remplacement de l'arginine en position 320 par une cystéine. Protéine complète mais inactive.
<i>Traveling Wave</i> <i>FOXN1^{tw}</i>	Epissage anormal de l'exon 7.	Protéine tronquée, domaine de liaison à l'ADN manquant.
<i>Nude Streaker</i> <i>FOXN1^{nu-str}</i>	Absence d'information.	Absence d'information.

Source : Mouse Genome Informatics , 2015

Neuf mutations ciblées du gène *FOXN1* ont également été créées lors de l'étude du locus *nude* (Tableau 5), toutes présentaient un phénotype nude à l'exception de la mutation *Nancy R Manley FOXN1^{tm2Nrm}* (Mecklenburg *et al.*, 2005).

Tableau 5 : Récapitulatif des allèles de *FOXN1* obtenus par mutagenèse

Nom et symbole de l'allèle	Mutation	Protéine obtenue
Alexander Y Rudensky <i>FOXN1^{tm1(cre)Ayr}</i>	Insertion d'un site de recombinaison LoxP-Cre (recombinase spécifique de site de type Cre) dans une séquence IRES (<i>internal ribosome entry site</i>).	Absence d'information.
Clare Blackburn <i>FOXN1^{tm1.1Cbln}</i>	Insertion d'une séquence LoxP-Cre, d'un accepteur d'épissage, d'une cassette neo (gène de résistance à la néomycine) et d'une cassette blasticidine dans l'intron 1b.	Allèle hypomorphe.
Dong-Ming Su <i>FOXN1^{tm1Dmsu}</i>	Insertion d'un site de recombinaison LoxP-Cre en amont de l'exon 5 et d'un site de recombinaison FRT (recombinase spécifique de site de type flipase) avec une cassette neo en aval de l'exon 6.	
Nancy R Manley <i>FOXN1^{tm1Nrm}</i>	Insertion d'une séquence GFP (<i>green fluorescent protein</i>) dans l'exon 3 entraînant un épissage aberrant.	Protéine tronquée de 154 acides aminés à l'extrémité N-term. Les domaines d'activation et de liaison à l'ADN sont présents et fonctionnels à l'extrémité C-term.
Thomas Boehm <i>FOXN1^{tm1Tbo}</i>	Insertion d'une cassette IRES-βgalactosidase-neo dans l'exon 3.	Inactivation du gène.
Nancy R Manley 2 <i>FOXN1^{tm2Nrm}</i>	Insertion d'une cassette IRES-lacZ et d'un site de recombinaison FRT (ou LoxP) avec une cassette neo en 3' de l'exon 9.	
Thomas Boehm 2 <i>FOXN1^{tm2Tbo}</i>	Insertion d'un site de recombinaison LoxP avec une cassette de deux séquences de 605pb avec des sites accepteurs d'épissage, un signal polyA et un gène de résistance à l'hygromycine.	
Nancy R Manley 3 <i>FOXN1^{tm3Nrm}</i>	Insertion d'une cassette IRES-neo en 3' de l'exon 9.	

Source : Mouse Genome Informatics , 2015

Plusieurs tentatives d'insertion d'un transgène ont visé à restaurer un phénotype normal dans des lignées nues. L'utilisation d'un cosmide contenant les 8 exons de l'allèle sauvage du gène *FOXN1* n'a permis qu'une restauration partielle du phénotype sauvage chez des souris nues, en effet les souris montraient une légère pousse de poil mais pas de développement d'un thymus normal (Kurooka *et al.*, 1996). En 2002, l'utilisation d'un transgène de 110 kilobases comprenant le gène *FOXN1* sauvage a permis le développement d'un pelage et d'une population de lymphocytes T chez des souris nues et donc la restauration d'un phénotype sauvage (Cunliffe *et al.*, 2002).

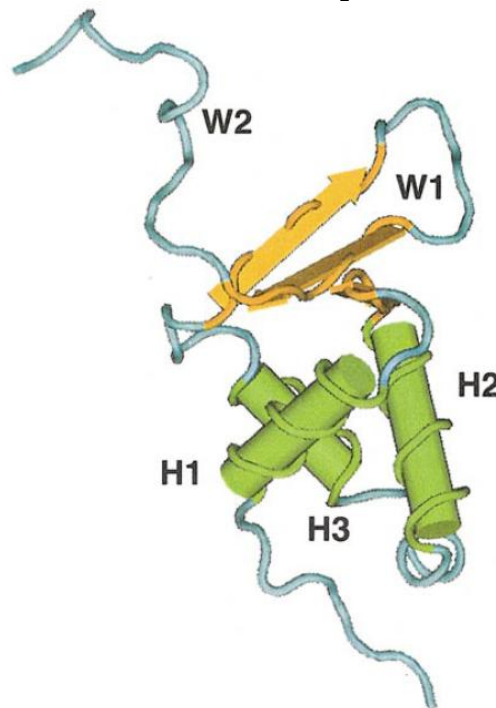
D- Le gène *FOXN1* code un facteur de transcription *winged-helix/forkhead*

Il a été montré que *FOXN1* faisait partie d'une grande famille de facteurs de transcription d'importance majeure dont la structure a été conservée durant l'évolution. Plus de 2000 facteurs FOX ont été identifiés chez plus de 108 espèces animales ; ils ont également été retrouvés chez des champignons (Benayoun *et al.*, 2011).

Le rôle charnière des facteurs de transcription FOX est illustré par la gravité des phénotypes associés aux mutations touchant un gène FOX, comme le montraient les lignées nues. En effet il a été montré qu'ils jouaient un rôle clé dans la détermination et la différenciation de certains types cellulaires durant le développement embryonnaire. L'expression de ces facteurs est souvent limitée à un seul type de cellule dans lequel ils interviennent au sein de voies de transduction d'importance majeure, en particulier la cascade TGF- β , la voie Sonic-Hedgehog (SHH) ou encore la voie Wnt/ β -caténine (Benayoun *et al.*, 2011).

Les facteurs de transcription FOX ont en commun un domaine *Forkhead* (FHD) comprenant trois hélices α N-terminales (H1 à 3), trois feuillets β ainsi que deux boucles ou « ailes » (W1 et 2) en région C-terminale (Figure 17). L'association des boucles et des hélices a inspiré la première nomenclature en *winged-helix* en raison de la ressemblance avec des ailes de papillon (Benayoun *et al.*, 2011).

Figure 17. Structure 3D du domaine *Forkhead* conservé dans la famille des facteurs de transcription FOX



H1 à 3 en vert : hélices α ; W1 et 2 : Boucles ; en jaune : feuillets β .

Source : Benayoun et al., 2011

La liaison avec l'ADN est assurée par l'hélice H3, ou hélice de reconnaissance, qui reconnaît une séquence consensus de sept nucléotides. Le facteur FOX se lie alors sous la forme de monomère sur la grande hélice de l'ADN. La spécificité de la liaison entre la protéine FOX et l'ADN dépend également d'une région variable se trouvant entre les hélices H2 et H3 et les boucles W1 et W2, cette région interagit avec la petite hélice de l'ADN (Carlsson et Mahlapuu, 2002).

En tant que facteur de transcription, les protéines de la famille FOX possèdent des signaux de localisation nucléaire (SLN) aux extrémités N et C terminales dans l'hélice H1 et la boucle W2. Les protéines portant de tels signaux sont reconnues par la protéine importine dans le cytosol et guidées vers les pores nucléaires. Le SLN de la boucle W2 en C-terminal est une séquence, riche en acides aminés basiques et caractéristique des séquences SLN, très conservées au sein de la famille FOX alors qu'il a été montré que le SLN en N-terminal n'était pas toujours retrouvé (Benayoun *et al.*, 2011).

Au contraire de la forte homologie retrouvée au sein des domaines de liaisons à l'ADN de la famille FOX, il a été montré que les domaines d'activation et de répression présentaient une très grande variabilité. La protéine FOXN1 possédait un domaine d'activation de la transcription situé en C-terminal, une séquence typique riche en acides aminés acides ou « acidic blob » (Schüddekopf *et al.*, 1996).

Il a été mis en évidence que les histones de liaison H1 et H5 présentaient un domaine très similaire au FHD composé d'une hélice, d'une boucle et d'un feuillet. Cette similarité suggérait que les facteurs FOX posséderaient la possibilité de promouvoir directement l'activité d'un gène en agissant directement sur le degré d'exposition de la chromatine et pas seulement par interaction avec des domaines d'activation de la transcription (Carlsson et Mahlapuu, 2002).

E- Le locus *nude* des mammifères

1- Chez le chat Sacré de Birmanie

Le gène *FOXN1* du chat sous sa forme sauvage a été localisé sur le chromosome E1. Il présente 1944 paires de bases (pb) donnant une protéine de 647 acides aminés pour un poids moléculaire de 68 563,57 Dalton (« Ensembl », 2015). La protéine FOXN1 du chat présente un très fort degré d'homologie avec celle de la souris avec plus de 87 % de similarité, cette homologie était maximale au niveau du domaine *Forkhead* (99 %) et du domaine d'activation en C-terminal (98 %).

Il a été mis en évidence que la délétion de 4 pb identifiée au sein de l'exon 6 du gène *FOXN1* des chats Sacré de Birmanie porteurs de la mutation de nudité provoquait un changement dans le cadre de lecture et une perte de la structure du domaine *Forkhead*. Cette perte de structure se traduisait par l'absence d'un feuillet β et de la boucle W2 du domaine FHD et était responsable de la perte de fonction du domaine en raison de l'incapacité à se lier à l'ADN.

De plus, l'apparition d'un codon stop prématuré entraînait la formation d'une protéine amputée d'une partie du domaine d'activation C-terminal, seuls 6 acides aminés sur 54 étaient conservés (identiques à la séquence normale) dans la séquence et les 15 derniers acides aminés étaient absents. En l'absence de ses domaines fonctionnels (domaine de liaison à l'ADN et domaine d'activation en C-terminal) la protéine FOXN1 ne pouvait remplir son rôle (Abitbol *et al.*, 2015).

La mutation a été recherchée chez 215 chats de quinze autres races que Birman et n'a pas été retrouvée, mais elle était présente chez 3,2% des 126 Birmans recrutés dans l'étude. La délétion n'ayant pas été observée chez les races utilisées pour créer la race Sacré de Birmanie (Persan, Siamois et Orientaux), il était probable qu'elle soit apparue entre les années 1920 et 1977, après la création de la race Birman (Abitbol *et al.*, 2015).

Un test génétique est proposé par le laboratoire Antagene depuis la découverte de la mutation causale du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie. Ce test permet aux éleveurs de dépister les individus porteurs de la mutation et de réaliser des accouplements raisonnés en cas de reproducteurs hétérozygotes. Réalisé par le vétérinaire de manière non-invasive à l'aide d'un écouvillon buccal, le génotypage a son résultat connu sous quelques jours (Antagene, 2015).

2- Chez les animaux de laboratoire

Le phénotype nude a également été retrouvé chez le rat : ces animaux présentaient les mêmes caractéristiques phénotypiques que les souris nues à savoir une nudité et une immunodéficiences sévère. Le gène responsable de ce phénotype chez le rat a été localisé sur le chromosome 10 et la région présentait une forte homologie en terme de séquence et d'organisation avec la région du locus *nude* de la souris (Cash *et al.*, 1993).

Une mutation non-sens a été mise en évidence à la 1429 pb du gène *rnu* (*rat-nude* = FOXN1) chez le rat, cette mutation aboutissait à la formation d'une protéine non fonctionnelle (Segre *et al.*, 1995).

3- Chez l'homme

Le syndrome de nudité de la souris a longtemps été comparé avec différents cas d'aplasie thymique chez l'homme, en particulier avec le syndrome de DiGeorge. Celui-ci provoque une aplasie totale du thymus mais également des autres composants issus du troisième arc branchial dont les parathyroïdes, la thyroïde et la mandibule, qui ne sont pas affectés chez les souris nues (De Sousa *et al.*, 1969 ; Pantelouris et Hair, 1970).

Un syndrome similaire au syndrome nude a été observé dans un village isolé d'Italie, Acerno. Les deux sœurs étudiées présentaient une alopecie congénitale et une dystrophie des ongles associées à une immunodéficiences sévère. De plus aucun thymus n'a été observé sur les radiographies réalisées. La plus âgée est décédée prématurément à l'âge de 12 mois des suites d'infections récurrentes et à l'âge de 5 mois la plus jeune a reçu une greffe de moelle osseuse

permettant une restauration complète des fonctions immunitaires mais sans modification de son aspect physique (Pignata *et al.*, 1996).

De l'ADN a été prélevé sur des membres de la famille des deux sœurs et l'analyse du gène *FOXN1* sur le chromosome 17 a mis en évidence une mutation non-sens en position 255 dans la protéine, au niveau de l'exon 5 du gène (R255X) conduisant à une protéine non fonctionnelle (Frank *et al.*, 1999). Une étude réalisée en 2004 au sein du village d'Acerno a mis en évidence trois haplotypes portant la mutation et a révélé que 6,52 % de la population était porteuse à l'état hétérozygote de la mutation. Un couple d'ancêtres communs du début du 19^{ème} siècle a été identifié (Adriani *et al.*, 2004). Une campagne de consultations de génétique avec diagnostic pré-natal a été mise en place au sein du village en raison de la gravité du syndrome. En effet un cas de malformation sévère du tube neural a été observé chez un fœtus portant la mutation R255X, suggérant que le phénotype nude chez l'homme serait plus grave que celui de la souris (Amorosi *et al.*, 2008).

III – Rôle du facteur de transcription FOXN1 et effets de la mutation *nude*

Nous avons vu que *FOXN1* était un gène codant un facteur de transcription dont la phosphorylation activait la translocation nucléaire et promouvait la transcription de ses gènes cibles. Cependant le rôle exact du facteur FOXN1 ainsi que ses gènes cibles ne sont pas encore totalement connus à l'heure actuelle.

A- Sur la peau et le follicule pileux

1- Patron d'expression du gène *FOXN1* au sein de la peau

Au niveau cutané, il a été montré que l'expression du gène *Foxn1* était limitée aux cellules épithéliales et corrélée avec les premiers signes de la différenciation terminale de l'épiderme et des follicules pileux (Baxter et Brissette, 2002). Grâce à l'utilisation d'un gène rapporteur *LacZ*, il a été possible de détecter son expression dès le 13^{ème} jour de gestation dans la région nasale d'embryons de souris (Figure 18). L'expression de *Foxn1* a ensuite été retrouvée dans les vibrisses et les ongles puis au niveau de la bouche, des cils et sourcils ainsi que dans l'épiderme du museau. À partir du 15^{ème} jour de gestation l'expression de *Foxn1* s'étendait au sein de tout l'épiderme et des follicules pileux, et se concentrait en particulier dans les cellules suprabasales de la couche profonde de l'épiderme (Lee *et al.*, 1999 ; Meier *et al.*, 1999). Ces cellules issues des cellules souches basales de la *stratum germinativum* se différenciaient en kératinocytes lors de leur migration vers les couches superficielles de l'épiderme et cessaient alors d'exprimer *Foxn1* (Lee *et al.*, 1999 ; Prowse *et al.*, 1999).

Figure 18. Patron d'expression du gène *Foxn1* durant le développement embryonnaire chez la souris

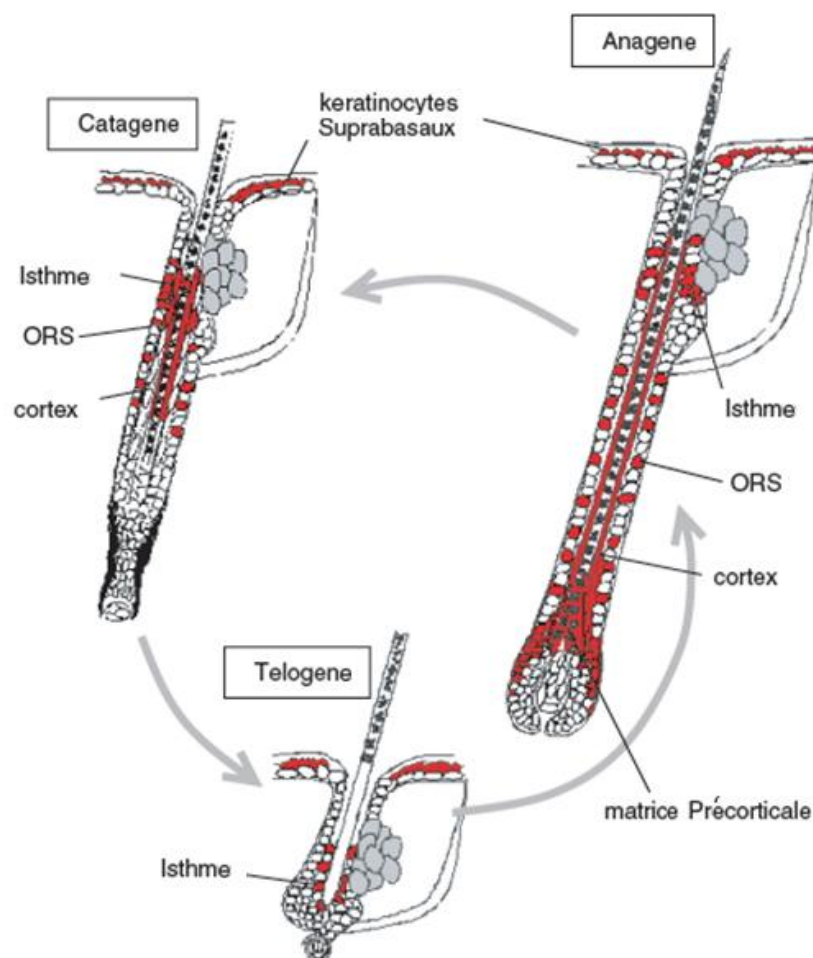


Un gène rapporteur LacZ a été utilisé, la couleur bleue correspond aux zones d'expression du gène FOXN1.

Source : Lee et al., 1999

L'expression de *Foxn1* n'a pas été retrouvée lors des premiers stades de la formation du follicule pileux, durant lesquels les cellules épithéliales basales s'organisent en bourgeon pileux. Mais une fois le bulbe formé, *Foxn1* était fortement exprimé dans une région conique située au dessus de la matrice du bulbe pileux. La matrice est composée de cellules à fort potentiel prolifératif qui sont à l'origine du follicule pileux et en particulier de la gaine épithéliale interne. *Foxn1* s'exprimait dans la zone supra-matricielle, zone de transition où les cellules issues de la matrice cessaient de se multiplier et débutaient leur différenciation. Il a été montré que le domaine d'expression de *Foxn1* variait lors du cycle du follicule pileux (Figure 19). Lors de la pousse du poil en anagène, comme lors de sa morphogénèse, l'expression de *Foxn1* était maximale dans les kératinocytes de la matrice, du cortex et de la gaine épithéliale externe mais était absente de la medulla et de la papille dermique (Meier *et al.*, 1999). En catagène *Foxn1* n'était plus exprimé dans la partie dégénérative du follicule, son expression se limitait à la base du poil où les cellules continuaient leur différenciation pour former l'extrémité en forme de club typique de la catagène. Durant la phase de télogène, *Foxn1* n'était plus exprimé dans le follicule pileux (Lee *et al.*, 1999 ; Mecklenburg *et al.*, 2005).

Figure 19. Schéma de l'expression de *Foxn1* au cours du cycle du follicule pileux



En rouge : expression du gène *FOXN1*

Source : Mecklenburg *et al.*, 2005

2- Gènes cibles et rôles du facteur de transcription FOXN1 au sein de l'épiderme

a- FOXN1 joue un rôle dans la régulation de la différenciation des kératinocytes

La présence du facteur de transcription FOXN1 dans des cellules à un stade précoce de différenciation (les cellules suprabasales et les cellules de la zone supramatricielle du follicule pileux) suggérait un rôle dans la régulation de l'équilibre entre la multiplication et la différenciation des kératinocytes. Pour supporter cette hypothèse, Baxter et Brissette ont montré que *Foxn1* était détecté en faible quantité dans des cultures en croissance et fortement induit durant la différenciation des kératinocytes, de plus son induction était corrélée avec l'expression de facteurs retrouvés dans les stades précoces de la différenciation tels que la kératine 1 (Baxter et Brissette, 2002). La surexpression de *Foxn1* sous le contrôle d'un promoteur réprimait l'expression de marqueurs tardifs de la différenciation comme la profilaggrine (une protéine participant à la formation des filaments intermédiaires) ou l'involucrine et la loricrine (composants de l'enveloppe cornée retrouvée autour des kératinocytes différenciés). Les souris nues présentent au contraire une sous-expression des marqueurs précoces de la différenciation (kératine 1) et une surexpression des marqueurs tardifs (profilaggrine, involucrine, loricrine et sulfate de cholestérol). (Brissette *et al.*, 1996 ; Lanzini *et al.*, 2015 ; Prowse *et al.*, 1999). Ces résultats supportaient l'idée que FOXN1 jouait un rôle dans le déroulement ou la régulation dans le temps de la différenciation terminale, en induisant les stades précoces de la différenciation et en réprimant les stades plus tardifs (Mecklenburg *et al.*, 2005).

b- FOXN1 est un régulateur de la protéine kinase C

Brissette et son équipe (Brissette *et al.*, 1996) ont montré que les kératinocytes portant la mutation *nude* étaient plus sensibles aux effets du TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acétate) que les kératinocytes non mutés. Le TPA induisait l'arrêt de la croissance et la mise en place de la différenciation chez les kératinocytes montrant encore l'implication du facteur FOXN1 dans l'équilibre entre la croissance et la différenciation. Le phénotype des souris nues était cohérent avec une production exagérée de cellules différenciées, ces individus présentaient en effet un plus grand nombre de couches cornées dans l'épiderme que les individus sauvages. De plus les kératinocytes des souris nues avaient une plus forte tendance à se différencier de façon totalement anormale (Brissette *et al.*, 1996).

La sensibilité très importante des kératinocytes nus au TPA a été expliquée par l'action de FOXN1 sur la protéine kinase C (PKC) qui est le récepteur cellulaire des esters de phorbol tel que le TPA (Brissette *et al.*, 1996). La stimulation de la PKC par le TPA induisait l'expression de marqueurs tardifs de la différenciation et l'inhibition des marqueurs précoces, à l'image de ce qui était retrouvé chez les kératinocytes nus. En effet FOXN1 agissait comme un régulateur négatif de la PKC, son absence chez les souris nude permettait l'activation de la voie de la PKC et la production prématurée de marqueurs tardifs de la différenciation. L'expression de *Foxn1* par les cellules en début de différenciation inhibait

l'action de la PKC le temps des premières étapes, puis les cellules réprimaient *Foxn1*, permettant ainsi l'activation de la PKC et le déroulement des étapes tardives du processus de différenciation (Li *et al.*, 2007).

c- FOXN1 est un régulateur de la protéine kinase B

Il a été montré que la protéine kinase B (Akt) participait à de nombreuses voies de signalisation cellulaire. Elle semble avoir la même action que la PKC au sein des kératinocytes en activant les stades tardifs de la différenciation. On a mis en évidence que FOXN1 ne régulait pas l'Akt de la même manière que la PKC, en effet il stimulait sa production au sein de kératinocytes humains mais en supprimait l'activité, provoquant ainsi l'accumulation d'enzymes inactives dans la cellule. Puis lorsque la cellule réprimait *Foxn1*, l'Akt était alors activée et pouvait promouvoir la poursuite de la différenciation. (Li *et al.*, 2007 ; Mecklenburg *et al.*, 2005)

En agissant à la fois sur la répression des voies de la protéine kinase C et de la protéine kinase B, FOXN1 confortait son effet de répression des stades tardifs de la différenciation.

3- Gènes cibles et rôle du facteur de transcription FOXN1 au sein des follicules pileux

Il a été mis en évidence que FOXN1 était également impliqué dans la régulation des gènes des kératines pilaires. En effet son expression était étroitement corrélée avec l'expression de la kératine pilaire 3 chez la souris (*mouse hair keratin acid 3 : mHa3*) (Schlake *et al.*, 2000). Il a été montré que l'expression de *mHa3* et des autres kératines pilaires telles que *mHa1* et *mHa4* était réprimée chez les souris nudes, jusqu'à être totalement supprimée pour la *mHa3* (Mecklenburg *et al.*, 2005 ; Meier *et al.*, 1999). De plus la stimulation de *FOXN1* chez des cellules HeLa transfectées (cellules ne produisant pas de kératine pilaire) entraînait l'expression des gènes des kératines pilaires 3 et 5 (Schlake *et al.*, 2000). L'alopécie des souris nudes serait secondaire à l'absence de ces kératines pilaires et à l'instabilité de la tige pilaire en découlant (Mecklenburg *et al.*, 2001).

Il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la PKC, tel que la cyclosporine A, stimulait la production de poils chez des souris nudes de façon dose-dépendante et réversible. L'action de FOXN1 sur la mise en place du follicule pileux pourrait également passer par son inhibition de la PKC (Li *et al.*, 2007 ; Mecklenburg *et al.*, 2001).

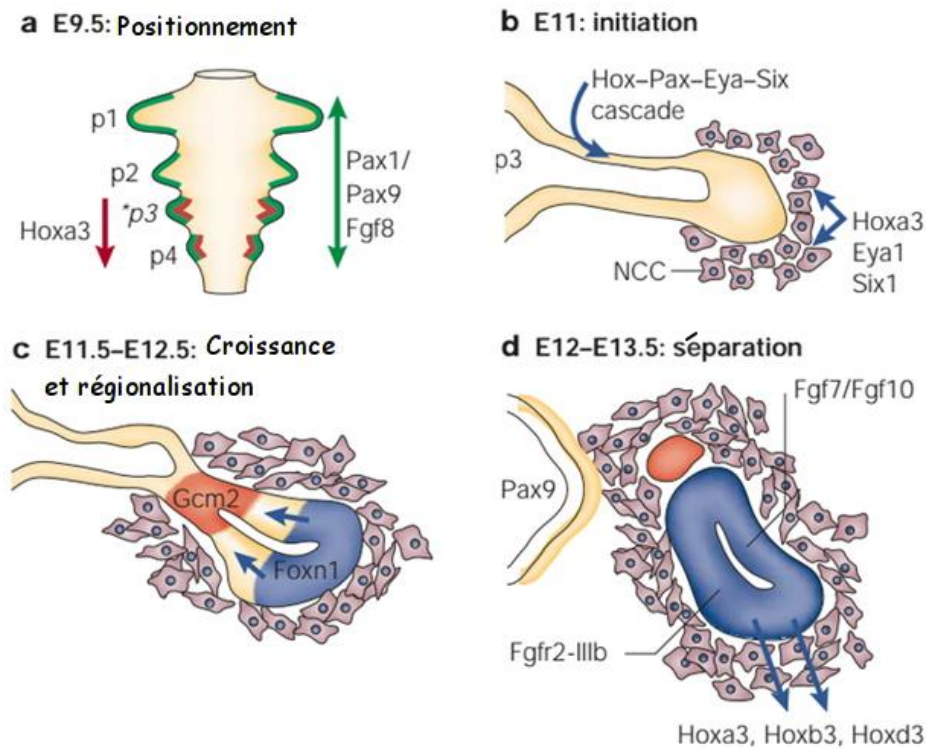
B- Sur le thymus

1- Expression de FOXN1 lors de l'embryogénèse du thymus

Il a été mis en évidence que la mise en place de l'ébauche thymique à partir du 9^{ème} jour de l'embryogénèse était sous la dépendance de la cascade de facteurs de transcription *Hox – Pax – Eya – Six* (*Homeobox – Paired box gene – Eye absent – Sine oculis – related homeobox*)

(Figure 20 a et b). La seconde étape était la régionalisation du rudiment de thymus/parathyroïdes sous le contrôle de *Gcm2* (*glial cells missing* homologue 2) et de *Foxn1*, *Gcm2* était exprimé dès 9,5 jours dans la partie crâniale du rudiment et signalait les futures parathyroïdes alors que *Foxn1* s'exprimait dans le futur thymus à partir du 11,5^{ème} jour (Figure 20 c) (Gordon *et al.*, 2001). Le 12^{ème} jour, la séparation du thymus et des parathyroïdes débutait sous le contrôle de *Pax9* (Figure 20 d) (Blackburn et Manley, 2004 ; Romano *et al.*, 2013).

Figure 20. Modèle des premières étapes de l'organogénèse du thymus



a : 9,5^{ème} jour de développement embryonnaire, mise en place des poches pharyngées grâce à l'action des gènes Pax et Fgf. Hoxa3 est nécessaire à l'identité axiale de la 3^{ème} poche.

b : 11^{ème} jour, première étape de la formation du rudiment à partir de la 3^{ème} poche sous la direction de la cascade Hox-Pax-Eya-Six. NCC : cellules de la crête neurale.

c : 11,5 à 12,5^{ème} jour, croissance et régionalisation du rudiment en zone thymique et zone des parathyroïdes avec l'expression de Gcm2. Début de l'expression de Foxn1.

d : 12 à 13,5^{ème} jour, séparation du futur thymus des futures parathyroïdes.

Source : Blackburn et Manley, 2004

Il a été montré que la formation du thymus se déroulait en deux parties, une première indépendante de *Foxn1* sous le contrôle de la cascade *Hox – Pax – Eya – Six* qui aboutissait à la formation des cellules précurseurs de l'épithélium thymique (CPET). La deuxième partie concernait la différenciation de ces CPET en cellules épithéliales thymiques corticales (CETc) et médullaires (CETm) avec l'intervention de *Foxn1* pour former le stroma thymique qui servira de support à la maturation des lymphocytes T (Blackburn et Manley, 2004 ; Romano

et al., 2013). L'expression de *Foxn1* débutait lors de la régionalisation de l'ébauche en parathyroïdes et thymus, mais l'identité thymique prise par la région caudale de l'ébauche et la formation de CPET ne semblaient pas induites par *Foxn1*. En effet des cellules possédant le phénotype des CPET étaient observées en l'absence de *Foxn1* (Blackburn et al., 1996). Blackburn a proposé que la 3^{ème} poche branchiale se différenciait par défaut en thymus et que c'est l'expression de *Gmc2* qui induisait la différenciation de la région crâniale en parathyroïdes, cependant il n'excluait pas la présence d'un déterminant spécifique du thymus jouant un rôle similaire à celui de *Gmc2* (Blackburn et Manley, 2004). Le facteur de transcription *Ehox* pourrait être un candidat intéressant, son patron d'expression était complémentaire à celui de *Gmc2* au 10,5^{ème} jour et au 11,5^{ème} jour son expression était remplacée par celle de *Foxn1* (Blackburn et Manley, 2004).

2- Différenciation des cellules précurseurs de l'épithélium thymique

L'expression de *Foxn1* à partir du 11,5^{ème} jour d'embryogénèse correspondait au début de la différenciation des CPET et de l'infiltration du thymus par les précurseurs des cellules lymphoïdes. Il a été montré qu'en l'absence de *Foxn1* les CPET ne poursuivaient pas leur différenciation en CETm et CETc et restaient à l'état de précurseurs multipotents, *Foxn1* joue donc un rôle majeur dans la mise en place de la différenciation des CPET (Blackburn et al., 1996).

Après le 15^{ème} jour, les étapes suivantes de la différenciation des CPET dépendaient d'interactions avec les cellules lymphoïdes infiltrant l'ébauche de thymus, on parle de « *crosstalk* » (Blackburn et Manley, 2004). L'étude d'un allèle de *Foxn1* dont seul un domaine de fonction inconnue en N-terminal a été supprimé, a permis de montrer que *Foxn1* était nécessaire lors de ces étapes de *crosstalk*. Ce domaine en N-terminal était spécifique du thymus, en effet aucune anomalie cutanée n'était observée chez les souris mutées. Les CPET porteuses de la délétion suivaient les premières étapes de la différenciation puis celle-ci s'arrêtait au 17,5^{ème} jour, juste avant l'acquisition des caractéristiques des CETm et CETc. Le phénotype obtenu correspondait à celui de souris subissant un arrêt précoce de la différenciation des cellules lymphoïdes dans le thymus, compatible avec le fait que la délétion du domaine en N-terminal bloquait les étapes dépendantes des interactions entre les CPET et les cellules lymphoïdes (Su et al., 2003).

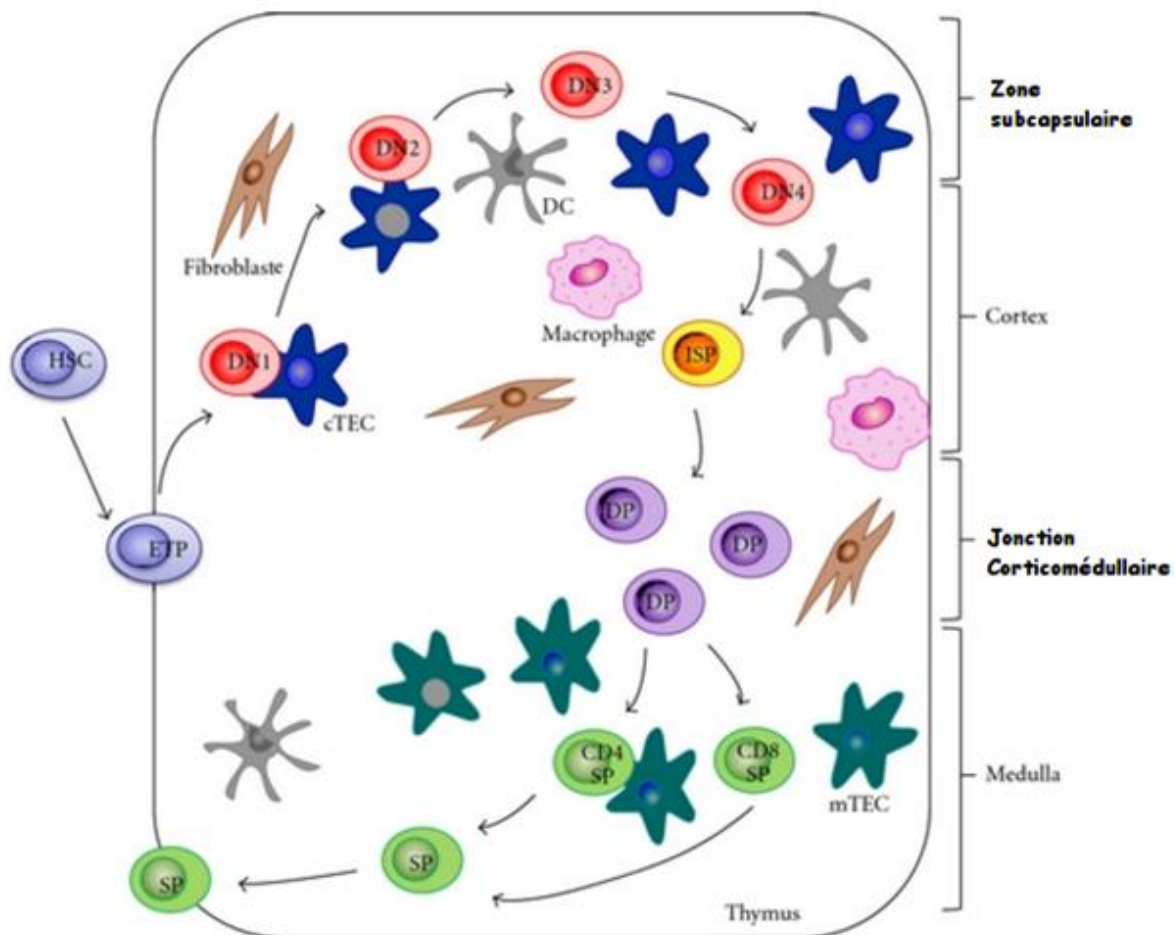
Le rôle de *FOXN1* dans le thymus lors du développement embryonnaire est similaire à celui qu'il remplit au niveau cutané, il est nécessaire à la mise en place des étapes précoces de la différenciation de cellules précurseurs. Cependant, dans le thymus *FOXN1* est également nécessaire à la poursuite de la différenciation des CPET via son domaine N-terminal.

3- Importance de *FOXN1* dans la formation des lymphocytes T

La différenciation et la sélection des lymphocytes T se déroulent en plusieurs étapes au sein du thymus et nécessitent des mouvements de cellules entre différentes structures (Figure 21). La première étape correspond à l'entrée des cellules lymphoïdes précurseurs dans le thymus

puis à la formation de cellules CD4⁺/CD8⁺ au contact des cellules épithéliales thymiques corticales (CETc). Ces cellules CD4⁺/CD8⁺ subissent ensuite une sélection positive dans le cortex puis terminent leur différenciation au contact des cellules épithéliales thymiques médullaires (CETm) avant d'être exportées hors du thymus (Romano *et al.*, 2012).

Figure 21. Schéma de la différenciation et de la sélection des cellules lymphoïdes au sein du thymus



HSC : cellules souches hématopoïétiques ; ETP : cellules lymphoïdes précursseurs
DN : cellules T double négative CD4⁻/CD8⁻ ; ISP : cellule lymphoïde simple positive immature (CD4⁺ ou CD8⁺) ; DP : cellule T double positive CD4⁺/CD8⁺ ; CD4SP : cellule T CD4⁺ ; CD8DP : Cellule T CD8⁺
cTEC : cellules épithéliales thymiques corticales ; mTEC : cellules épithéliales thymiques médullaires

Source : Romano *et al.*, 2012

Chez les souris nudes, l'absence de CPET différenciées empêchait la migration des cellules lymphoïdes dans l'ébauche de thymus, arrêtant la thymopoïèse à un stade précoce et entraînant une immunodéficiência sévère (Itoi *et al.*, 2001). L'étude d'un fœtus humain portant la mutation R255X a mis en évidence un blocage total de la maturation en CD4⁺, bien que

quelques cellules CD8⁺ non fonctionnelles portant les récepteurs des cellules T (TCR) avec les chaînes γ/δ aient été retrouvées (Vigliano *et al.*, 2011). Les lymphocytes T ayant subi une maturation thymique sont majoritairement porteurs de TCR avec des chaînes α/β alors que ceux formés hors du thymus présentent une plus forte proportion de TCR γ/δ . On peut alors supposer que les lymphocytes T CD8⁺ retrouvés chez le fœtus « R255X » avaient une origine extra-thymique et que leur formation était indépendante de *FOXN1* (Romano *et al.*, 2013).

4- Rôle de *FOXN1* au sein du thymus post-natal

Il a été montré que *FOXN1* était nécessaire au maintien, à la structure tridimensionnelle et au fonctionnement de l'épithélium thymique après la naissance (Chen *et al.*, 2009). En effet l'utilisation de mutants chez qui l'expression de *Foxn1* est dépendante d'un promoteur conditionnel a montré que la délétion de *Foxn1* chez une souris jeune adulte entraînait une atrophie du thymus en cinq jours avec une diminution plus marquée du nombre de CETm matures que de CETc. L'atrophie du thymus était provoquée par une augmentation du nombre d'apoptoses cellulaires secondaires à l'activation du gène *p53* (Cheng *et al.*, 2010). Le gène *p53* intègre les multiples signaux de stress reçus par la cellule pour ensuite activer le processus d'apoptose (Fridman et Lowe, 2003). *Foxn1* ne semblait pas participer directement à la cascade d'activation de l'apoptose mais son absence serait à l'origine d'une augmentation du stress cellulaire des CETm (Cheng *et al.*, 2010).

La délétion ciblée de *Foxn1* dans les CETm matures, grâce à l'utilisation d'un promoteur kératine 5 exprimé essentiellement dans les CETm matures, a provoqué l'atrophie rapide du thymus. Cette atrophie n'était pas retrouvée avec la délétion conditionnelle de *Foxn1* sous le contrôle d'un promoteur kératine 18 exprimé dans les CETc (Cheng *et al.*, 2010). Il a été montré que les CETc n'étaient pas dépendants de *Foxn1* dans le thymus après la naissance, cependant ils étaient affectés par l'atrophie thymique consécutive à la délétion de *Foxn1* dans les CETm. Il est possible que la détérioration des CETm affecte le réseau tridimensionnel de l'épithélium thymique et altère l'environnement du thymus cortical, mais il est également possible que la délétion de *Foxn1* provoque un défaut de différenciation des CPET, précurseur commun aux CETm et CETc (Cheng *et al.*, 2010). On a également observé une diminution du nombre de cellules T naïves ou matures lors de la délétion ciblée de *Foxn1* dans les CETm (Guo *et al.*, 2012).

L'expression de *Foxn1* décroît progressivement dans les CET avec le vieillissement (Chen *et al.*, 2009). De plus, lors du processus de vieillissement on a retrouvé une involution du thymus ainsi qu'une diminution du nombre de cellules T au sein du thymus, responsables de l'immunodéficience liée à l'âge. Ces changements sont similaires à ceux observés chez les souris chez qui l'expression de *Foxn1* a été supprimée après la naissance (Guo *et al.*, 2012). Ces deux points, la diminution de l'expression de *Foxn1* avec l'âge et la similarité entre les phénotypes induits par l'âge ou par la délétion post-natale de *Foxn1*, suggéraient que *Foxn1* contribuait à l'involution du thymus avec l'âge et à l'immunodéficience observée chez les sujets âgés (Chen *et al.*, 2009 ; Guo *et al.*, 2012).

IV - La place de la souris nude en recherche

Les caractéristiques physiques et physiologiques des souris nudes en font des modèles particulièrement intéressants pour la recherche.

A- Importance de la souris nude dans la recherche contre le cancer

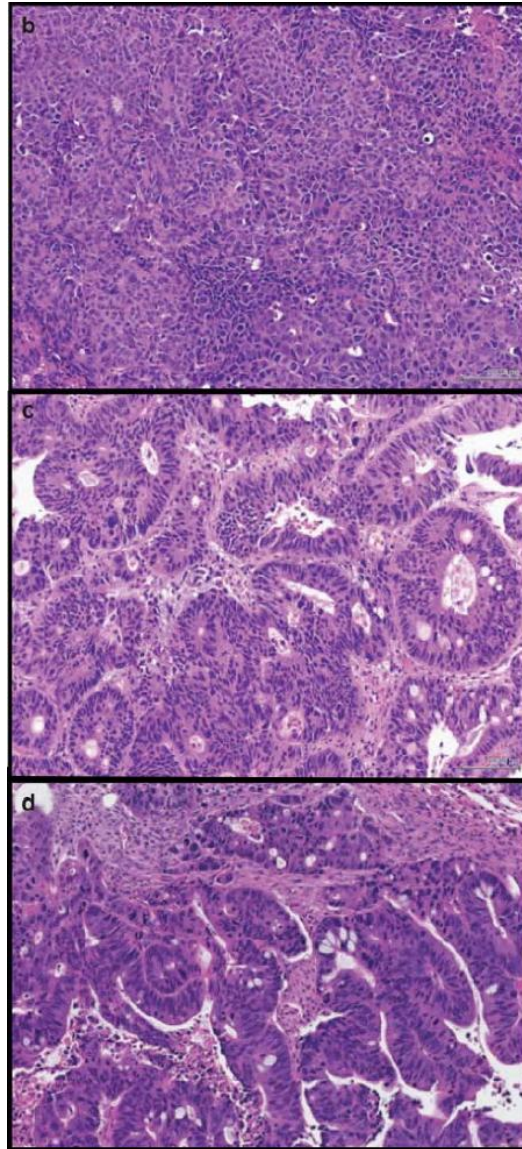
Traditionnellement la recherche contre le cancer s'appuie, entre autres, sur des lignées cellulaires tumorales cultivées *in vitro*. L'étude de ces cellules tumorales a permis des avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la malignité des cancers. Ces lignées cellulaires ont été produites à partir de prélèvements sur des patients et adaptées à la prolifération *in vitro* en laboratoire. Elles sont ensuite étudiées *in vitro* ou après une greffe sur un sujet immunodéprimé, on parle alors de xénogreffe. La souris nude a été le premier modèle de souris immunodéprimée utilisé pour les xénogreffes (Sharkey et Fogh, 1984 ; Shultz *et al.*, 2014).

Cependant la culture *in vitro* présente des inconvénients, en effet elle élimine la variabilité que l'on retrouve dans un organisme tel que la présence d'un stroma cellulaire non tumoral, des cellules hématopoïétiques ou encore les différentes protéines du microenvironnement tumoral (Shultz *et al.*, 2014 ; Williams *et al.*, 2013). Il a récemment été démontré que la culture *in vitro* de cellules pouvait altérer de façon irréversible leurs expressions géniques. De plus les xénogreffes de cellules tumorales issues de cultures ne produisent que très rarement une tumeur, ces tumeurs sont plutôt homogènes voire clonales et ne reflètent pas la biologie tumorale habituellement observée chez un patient (Williams *et al.*, 2013). Ainsi des traitements qui ont montré leur efficacité sur ces lignées cellulaires en culture se sont révélés sans effet sur des tumeurs primaires (Shultz *et al.*, 2014).

La modification du génome de lignée de souris a permis de créer des lignées prédisposées au cancer et d'étudier les mécanismes de la carcinogénèse (Sausville et Burger, 2006). Cependant la formation d'une tumeur est multifactorielle, des lignées porteuses de multiples mutations difficiles à obtenir et l'utilisation d'agents oncogènes sont souvent nécessaires (Williams *et al.*, 2013).

Pour dépasser les limites posées par les lignées cellulaires tumorales cultivées *in vitro*, des souris immunodéprimées ont été greffées avec des cellules tumorales issues de tumeurs primaires directement prélevées sur le patient, on parle de Xénogreffe Dérivée du Patient ou PDX. La xénogreffe permet de préserver l'hétérogénéité de la tumeur primaire (Figure 22) ainsi que son intégrité génétique tout en fournissant un contexte « naturel » en terme de support, de nutriments et d'environnement cellulaire (Williams *et al.*, 2013).

Figure 22. Comparaison de l'hétérogénéité d'une tumeur primaire, d'une xénogreffe de cellules cultivées *invitro* et d'une xénogreffe dérivée d'un patient



Lames colorées à l'hématoxyline et éosine.

b : xénogreffe de lignées cellulaires de cancer colorectal cultivées invitro ; c : tumeur colorectale primaire ; d : PDX de la tumeur colorectale primaire « c » sur une souris immunodéprimée.

On peut noter qu'au contraire de la xénogreffe réalisée à partir d'une lignée cellulaire cultivée invitro, la PDX reflète l'hétérogénéité cellulaire de la tumeur primaire.

Source : Williams et al., 2013

L'immunodéficience sévère causée par l'absence de lymphocyte T chez la souris nude fait d'elle un modèle pour la PDX. Cependant les souris nudes présentent toujours une immunité humorale adaptative liée aux lymphocytes B et une immunité innée liée aux cellules NK (*natural killer*) qui limitent la réussite des greffes (Shultz et al., 2014). D'autres modèles de

souris sévèrement immunodéprimées, à la fois de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale sont également utilisés, comme les lignées NOD-SCID ou NSG (Shultz *et al.*, 2014 ; Williams *et al.*, 2013)

La PDX offre des conditions physiologiques telles que celles retrouvées dans un organisme pour la croissance et le métabolisme des tumeurs, ce qui en fait une voie de recherche très prometteuse. Cependant elle présente certaines limites, en effet l'apport sanguin et la néovascularisation de la tumeur sont d'origines murines, l'hôte ne possède pas les éléments d'un système immunitaire humain et l'implantation de la xénogreffe à son emplacement anatomique habituel est techniquement difficile, la majorité des tumeurs dérivées de PDX sont placées alors artificiellement en région sous cutanée (Williams *et al.*, 2013). De plus les propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques des traitements testés chez la souris ne sont pas les mêmes chez l'homme. Ceci explique que la reproductibilité de l'efficacité des traitements anticancéreux chez l'homme, suite à un test chez la souris, était assez variable : elle était assez faible pour les cancers du sein mais plus élevée pour les cancers des poumons (Sausville et Burger, 2006). En incluant des données de pharmacologie et de pharmacodynamie aux essais cliniques sur des PDX, il est possible d'améliorer la valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement. En outre, la présentation de résultats positifs sur l'efficacité d'un traitement expérimental est un atout majeur pour motiver des patients à participer à des essais cliniques.

B- L'utilisation des souris nudes dans d'autres domaines de recherche

Comme expliqué précédemment, le facteur de transcription FOXN1 intervient lors des premières étapes de différenciation du thymus et de l'épiderme. L'utilisation de lignées de souris pour lesquelles le gène *Foxn1* a été modifié, soit pour un gain de fonction, une perte de fonction ou encore une expression conditionnelle, a permis d'étudier dans sa globalité la mutation *nude* et les fonctions de FOXN1 et d'éclairer plusieurs étapes du développement de la peau, des follicules pileux et du thymus (Mecklenburg *et al.*, 2005 ; Zhang *et al.*, 2012).

Le rôle de FOXN1 dans le thymus ne se limite pas au développement embryonnaire, nous avons montré son importance dans le maintien de la structure de l'épithélium thymique en période post-natale : cet épithélium est indispensable au bon déroulement de la lymphopoïèse thymique. Ceci fait de la souris nude un modèle largement utilisé pour l'étude du développement des lymphocytes T au sein du thymus en périodes pré et post-natales (Okabe *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2012).

Les caractéristiques physiques de la souris nude et en particulier son alopecie généralisée en font un modèle de choix pour l'étude de la peau et des follicules pileux. Les souris nudes sont utilisées pour des essais thérapeutiques sur la réparation cutanée après blessure ou brûlure, sur le photo-vieillessement cutané ou encore sur la réponse de la peau à l'application de topiques (Begum *et al.*, 2015 ; Fan *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2015 ; Momtazi *et al.*, 2013).

C- Limites du modèle de la souris nude et perspectives

FOXN1 est un facteur de transcription clé lors de la différenciation de l'épiderme et du thymus. À travers différentes voies de signalisation, il joue un rôle central dans la mise en place des stades précoces de la différenciation de ces deux organes. Il agit également comme un répresseur des stades plus tardifs de leurs développements. Son rôle dans la différenciation des cellules épithéliales thymiques et dans le maintien de la structure tridimensionnelle de l'épithélium thymique lui confère une importance toute particulière dans la mise en place de l'immunité. Les souris nudes sont largement utilisées dans la recherche et en particulier dans la recherche contre le cancer.

Cependant ce modèle présente des inconvénients, en particulier la faible valeur prédictive observée lors de la transposition des traitements de la souris à l'homme, et soulève des questions éthiques (Kelland, 2004). Le porc, animal de grande taille à la physiologie et à l'anatomie plus proches de l'homme, pourrait répondre à l'actuelle demande pour un modèle permettant une meilleure transposition. En effet, la valeur prédictive des effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des traitements étudiés serait plus élevée en raison d'une meilleure homologie de séquence des récepteurs aux traitements étudiés entre le porc et l'homme. La longévité du porc permet des études à long terme. Cependant la taille de l'animal à l'âge adulte complexifie la mise en place des essais précliniques (Basel *et al.*, 2012 ; Huang *et al.*, 2014).

Le chat Sacré de Birmanie atteint du syndrome de nudité est le premier animal, à l'exception des rongeurs, à être porteur d'une mutation spontanée de *FOXN1*. Ceci en fait un candidat potentiel comme modèle d'animal immunodéficient pour la recherche et pour des essais précliniques à long terme. Cependant l'utilisation d'un animal de compagnie dans des procédures expérimentales soulève de nombreuses questions éthiques. De plus le coût de l'élevage et des soins de ces chats immunodéprimés pourrait être un frein à leur inclusion dans des protocoles de recherche (Abitbol *et al.*, 2015).

Deuxième partie : étude expérimentale de l'origine de la mutation de nudité du Sacré de Birmanie

Le but de cette étude était de déterminer l'origine de la mutation responsable du syndrome de nudité du Sacré de Birmanie. Il a été montré que cette mutation est apparue au sein de la race entre 1920 et 1977 et qu'elle ne semble pas présente chez d'autres races (Abitbol *et al.*, 2015). L'étude a porté sur les arbres généalogiques des chatons atteints du syndrome de nudité ainsi que sur l'analyse d'haplotypes au locus *FOXP1*.

Un haplotype est un ensemble d'allèles pour des variations de l'ADN (appelés polymorphismes) liés (c'est-à-dire proche physiquement sur un même chromosome) qui ont tendance à être transmis en bloc au cours des générations. Un haplotype peut donc être constitué d'une combinaison d'allèles de marqueurs SNPs (polymorphismes nucléotidiques simples, *Single Nucleotide Polymorphisms*) se trouvant proches sur le même chromosome. Les SNPs sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome, ils constituent la forme la plus abondante de variations génétiques du génome. Ils sont associés à la diversité entre populations et individus et représentent plus de 90 % des différences entre deux individus (Collins *et al.*, 1998).

I - MATÉRIEL ET MÉTHODES

A- Animaux

Les chats inclus dans l'étude étaient des chats européens (21 individus) et des chats Sacré de Birmanie porteurs ou non de la mutation *nude*, inscrits au LOOF (13 individus) et dont les pedigrees étaient disponibles. Les chats Birmans porteurs de la mutation *nude* (6 individus) ont été recrutés parmi ceux identifiés dans l'étude réalisée par Abitbol et son équipe (Abitbol *et al.*, 2015). Les chats Birmans non porteurs de la mutation (7 individus) et les chats européens ont été extraits de la base de prélèvements biologiques Feli-DNA en partie hébergée à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (Abitbol, communication personnelle).

Un cas de nudité associée à une mortalité précoce chez un chaton européen a été rapporté au service de génétique de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, grâce à une collaboration avec un vétérinaire praticien libéral (Abitbol, communication personnelle). Un prélèvement d'ADN a été réalisé sur le chaton et deux de ses frères. La similarité du phénotype a motivé la recherche de la mutation responsable du syndrome de nudité observé chez les Birmans. Le séquençage de l'ADN du chaton a révélé qu'il était porteur de la mutation, il a donc été inclus dans l'étude ainsi que ses deux frères (Abitbol, communication personnelle).

Considération éthiques :

Les chats européens ont été recrutés dans une banque d'ADNs félins (Feli-DNA). Dans tous les autres cas, l'ADN a été prélevé de façon non invasive par écouvillonnage de la muqueuse buccale : ce prélèvement a été réalisé par le propriétaire de l'animal ou par un vétérinaire, à la demande du propriétaire. Un certificat de consentement a été signé par chaque propriétaire.

B- Arbres généalogiques

Les pédigrées ont été fournis par les propriétaires des Birmans recrutés dans l'étude ou obtenus grâce au site *PawPeds* (www.pawpeds.com) et à la base de donnée du site *World Of Birman* (www.worldofbirmans.co.uk). Les informations des pédigrées les plus anciens ont été croisées et vérifiées à l'aide du livre Les Secrets du Chat Sacré de Birmanie, recueil d'interviews de passionnés du Sacré de Birmanie et d'éleveurs ayant participé à la sélection de la race (Barney et Poirier, 1987). Les arbres généalogiques des Birmans ont été dessinés à l'aide du logiciel *GenoPro* (www.genopro.com).

C- Extractions d'ADN

L'extraction de l'ADN présent sur les écouvillons a été réalisée à l'aide d'un automate *Maxwell 16 Instrument* de *Promega*. Le protocole édité par le fabricant a été respecté.

D- PCR

Les séquences partielles des huit exons et neufs introns du gène *FOXN1* ont été amplifiées individuellement par PCR à partir de 100 ng d'ADN, à l'aide de la *Q-Bio Taq DNA Polymerase* de *Qbiogen Biomedicals*, selon les recommandations du fabricant. Les amorces utilisées lors de la PCR et du séquençage (Tableau 6) ont été dessinées à l'aide du logiciel *Primer3* et des séquences de références de *FOXN1* présentes sur le site *Ensembl* (www.ensembl.org; *feline FOXN1*: ENSFCAG00000008268) (Ensembl, 2015; Untergasser *et al.*, 2012). Des électrophorèses en gel des amplicons ont été réalisées pour contrôler la réussite de l'amplification des séquences partielles des introns et exons du gène, avant séquençage.

E- Séquençage et analyse des séquences

Le laboratoire *GATC Biotech* en Allemagne a alors réalisé la purification et le séquençage par la méthode Sanger de 400 ng des amplicons qui lui ont été envoyés, dans les deux sens de lecture.

Les chromatogrammes obtenus après séquençage ont été contrôlés et comparés à l'aide des logiciels *Chromas Lite* (www.technelysium.com) et *Multalin* (www.multalin.toulouse.inra.fr) afin de déterminer les génotypes des chats pour les différents SNPs identifiés.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des amorces utilisées lors des PCR et du séquençage des exons et introns de *FOXN1*

Amorce	Séquence	Température (°C)
Foxn1-1F	GGT CTG GTG GGA GTC AGG (18 bp)	60
Foxn1-1R	TGG AAG GGA GAA CCA GAG G (19 bp)	59
Foxn1-2F	GGA GCT CAG CCA CAG ACC (18 bp)	60
Foxn1-2R	AAG GGA AGG CGG AGT TTG (18 bp)	56
Foxn1-3F	TTT GGG GGA GGC AGA GTA G (19 bp)	59
Foxn1-3R	TGT GCA CAC GCA CAA CAC (18 bp)	56
Foxn1-4F	TGG AGC CCA TGA CCA GAG (18 bp)	58
Foxn1-4R	GAA ACC CAC GGG GTA TGA C (19 bp)	59
Foxn1-5F	TTC CTG GCT TCA GCG AAC (18 bp)	56
Foxn1-5R	ATG GAG ACC AGG GGA AGC (18 bp)	58
Foxn1-6F	ACG GGT GGC AGT TCT GTG (18 bp)	58
Foxn1-6R	CTC AGG CCC TCC CCT TAC (18 bp)	60
Foxn1-7F	GTA AGG GGA GGG CCT GAG (18 bp)	60
Foxn1-7R	TGC AGC CTG GAG ACT TGG (18 bp)	58
Foxn1-8F	CTC CCC AGC CAA GGT TAC (18 bp)	58
Foxn1-8R	AAA GGC TTC TGG GTG TGG (18 bp)	56

II - RESULTATS

A- Arbres généalogiques

Les informations des arbres généalogiques émis par le LOOF et celles trouvées sur les sites dédiés à la généalogie des Sacré de Birmanie ont permis de construire l'arbre généalogique des chatons atteints du syndrome de nudité (Figure 23).

Un couple d'ancêtres communs a pu être identifié, ces chats sont nés respectivement en 1959 et 1961 et sont à l'origine des lignées au sein desquelles des chatons atteints ont été observés. Ces deux chats sont issus des croisements réalisés à partir des Birmans survivants de la Seconde Guerre Mondiale (Figure 24) qui sont les fondateurs de la race Sacré de Birmanie telle qu'elle est connue actuellement. On peut noter sur l'arbre de la Figure 24, l'introduction de chats issus de croisements avec des chats de race Persan ainsi que la présence d'un chat Siamois ganté dans l'arbre. Les nombreux croisements consanguins observés ont permis de sélectionner et de fixer les caractéristiques du Sacré de Birmanie, en particulier la présence des gants.

Les symboles utilisés dans les **Figure 23** et Figure 24 sont les suivants :

Les femelles sont représentées par des cercles, les mâles par des carrés. Les chatons atteints du syndrome de nudité sont représentés par un symbole plein, les chats hétérozygotes pour la mutation par un symbole bicolore. Les chats décédés sont rayés d'un trait. Les chats dont le génotype est connu sont représentés en bleu, les chats suspects d'être porteurs de la mutation avec un symbole « ? ». Les symboles des ancêtres communs sont roses et leurs dates de naissance sont indiquées.

Figure 23. Arbre généalogique de chats Sacré de Birmanie porteurs de la mutation responsable du syndrome de nudité.

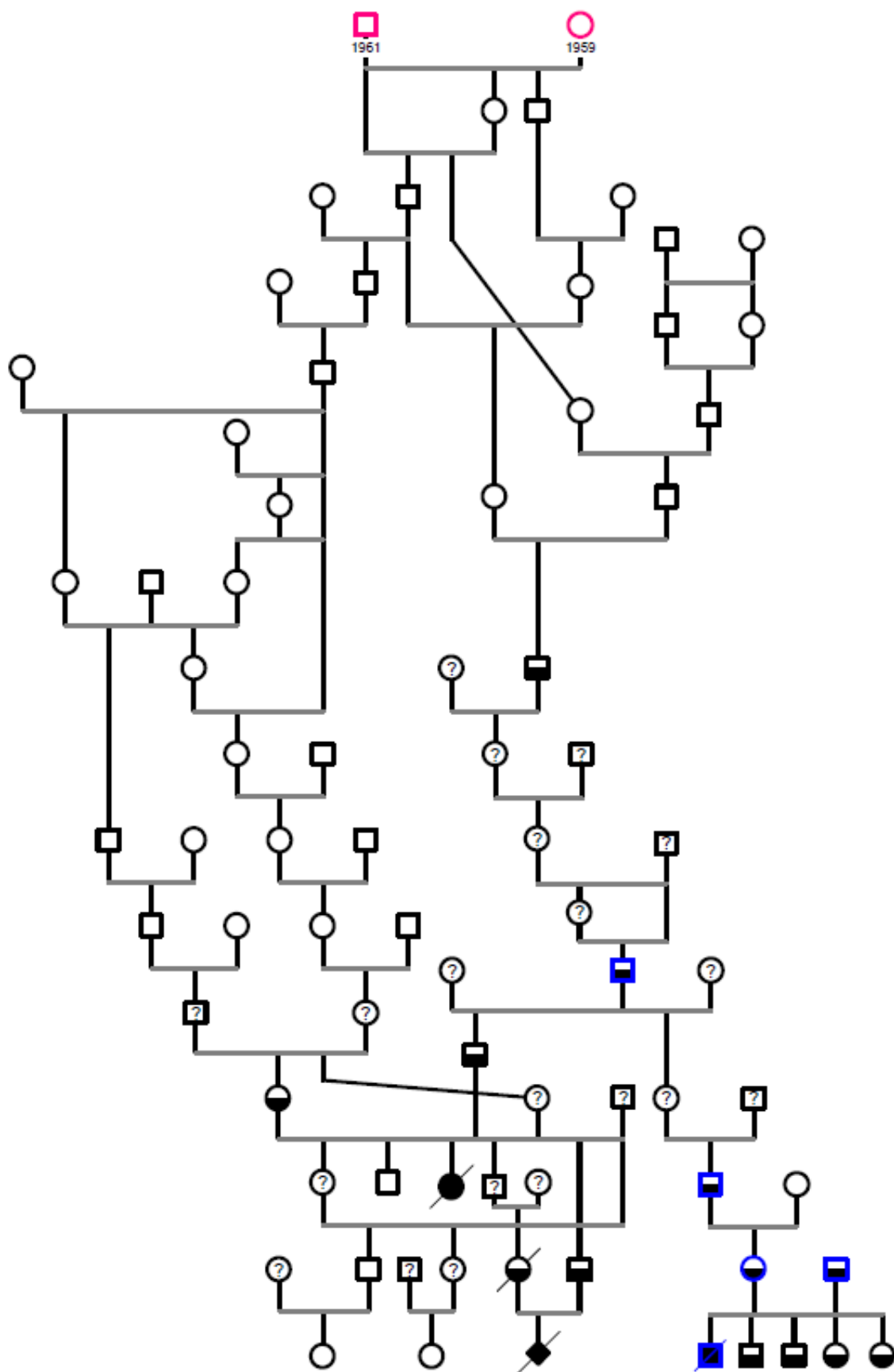
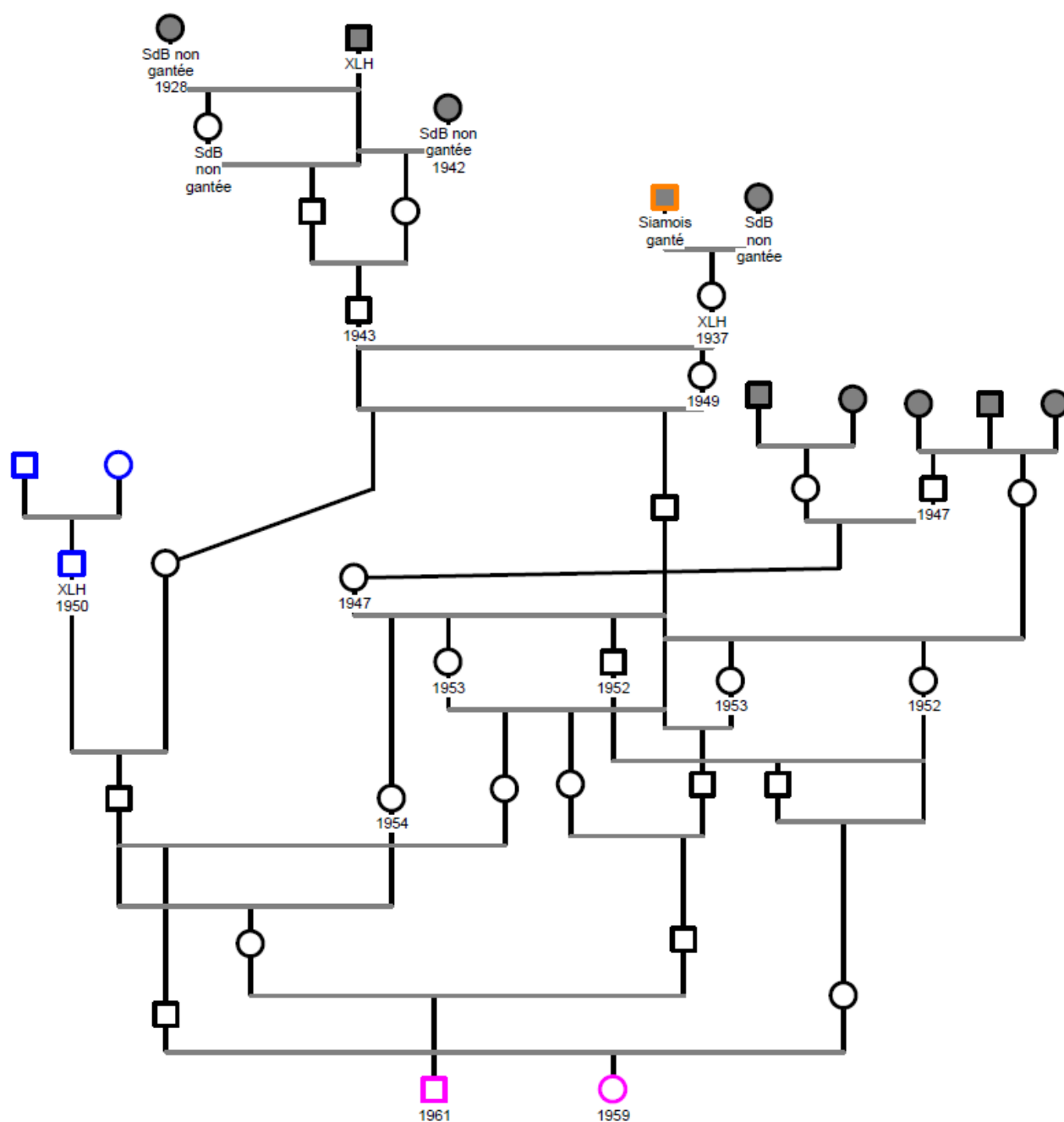


Figure 24. Arbre généalogique des ancêtres communs des chatons porteurs de la mutation de nudité



On retrouve en rose le couple d'ancêtres communs identifié dans la Figure 23.

Les chats notés XLH sont des chats inscrits au registre en tant que croisement inter-races mais ayant le phénotype de la race visée, ici le Sacré de Birmanie (SdB).

En bleu sont représentés les chats issus de croisements avec le Persan et en orange le Siamois.

Les chats fondateurs de la race sont représentés avec des symboles grisés, certaines caractéristiques physiques et années de naissance ont également été indiquées.

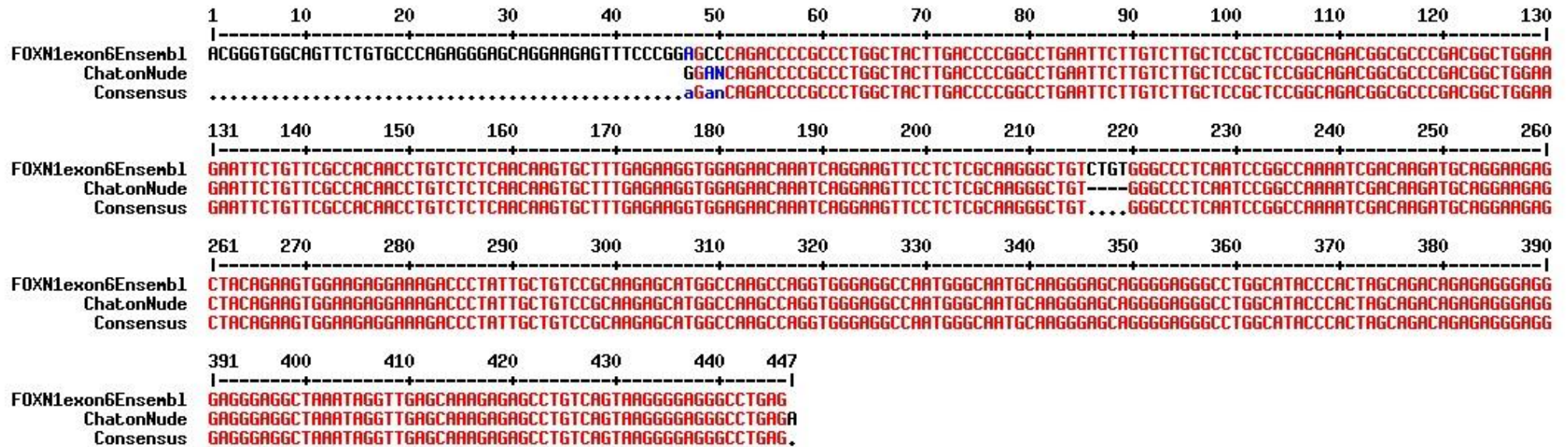
B- Haplotypes

Les logiciels *Multalin* (Figure 25) et *Chromas Lite* (Figure 26 et Figure 27) ont été utilisés pour comparer les séquences des introns et exons de *FOXN1* des chats participant à l'étude et pour déterminer leurs statuts pour la mutation *nude* (Figure 25 et Figure 26) ainsi que leurs allèles pour les SNPs polymorphes (Figure 27).

Seize SNPs polymorphes ont été identifiés dans les séquences exoniques et introniques de *FOXN1* analysées dans notre cohorte de chats Birmans et européens sans pédigrée. Les génotypes pour ces 16 SNPs entourant la mutation au sein du gène *FOXN1* ont été déterminés pour les 21 chats présents dans l'étude, ils sont résumés dans le Tableau 7 pour les Sacré de Birmanie et le Tableau 8 pour les chats européens.

Compte tenu de la faible distance séparant les SNPs, les allèles de ces SNPs forment une séquence spécifique, ils sont statistiquement transmis fréquemment ensemble par l'un des parents et représentent un haplotype (combinaison d'allèle à des loci liés). La détermination des haplotypes des chats, Birmans et européens, atteints du syndrome et ceux des chats contrôles porteurs sains et non porteurs, nous a permis de les comparer et de tenter d'identifier l'origine de l'haplotype muté.

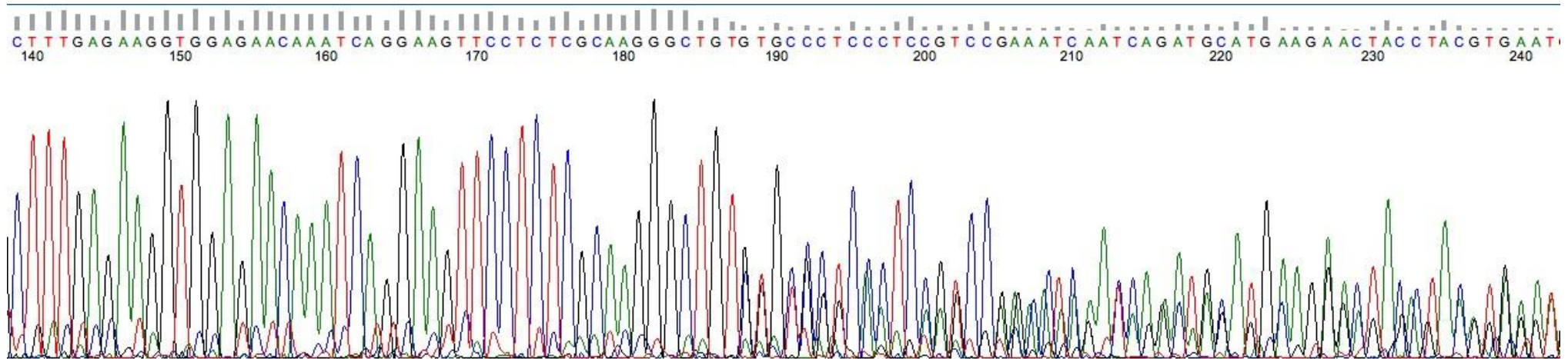
Figure 25. Alignement des séquences réalisé avec Multalin des exons 6 de *FOXN1* du chaton Sacré de Birmanie atteint du syndrome de nudité et de la séquence de référence extraite du site *Ensembl*



FOXN1exon6Ensembl : séquence de référence ; *ChatonNude* : chaton Sacré de Birmanie atteint du syndrome de nudité.

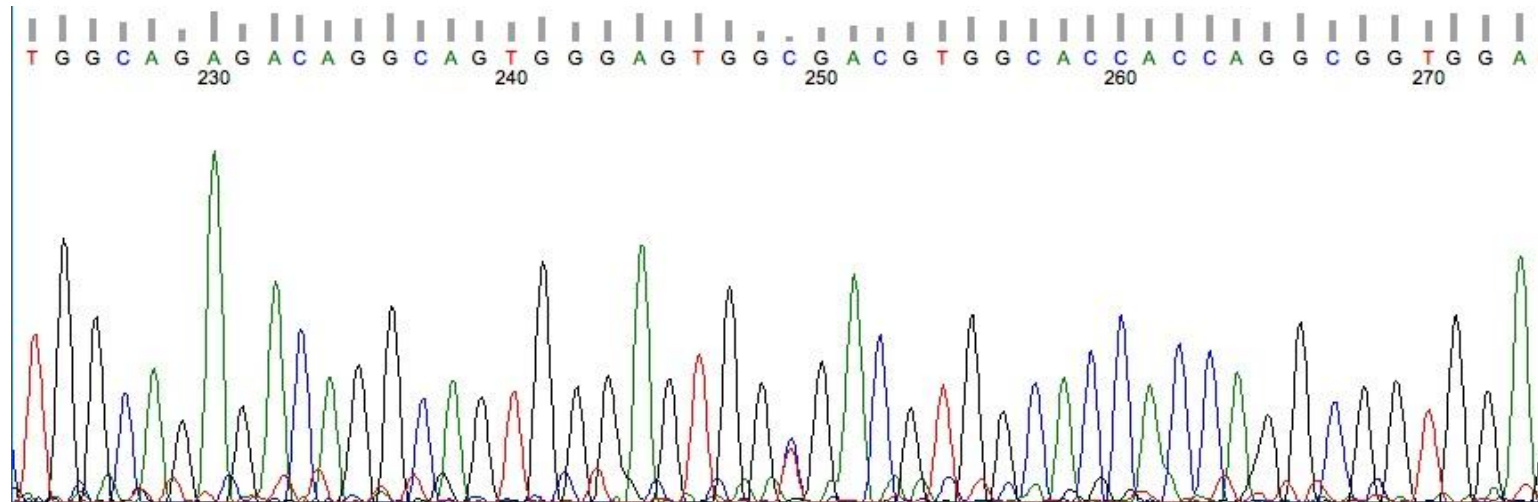
Notez la délétion de quatre paires de bases (CTGT) qui est à l'origine d'un décalage du cadre de lecture qui introduit un codon stop prématuré aboutissant à une protéine tronquée non fonctionnelle. Les nucléotides conservés sont écrits en rouge, les nucléotides non conservés en bleu et noir. N désigne un nucléotide non identifié (séquence illisible).

Figure 26. Exemple de chromatogramme d'un Sacré de Birmanie hétérozygote pour de la délétion responsable du syndrome de nudité



Notez le décalage et la superposition des pics à partir de la base 188 suite à la délétion de quatre paires de bases sur un seul des allèles du chat.

Figure 27. Exemple de chromatogramme d'un chat européen présentant un SNP hétérozygote (C/T) à la position 249



Notez le double pic illustrant l'hétérozygotie du chat pour la position 249, il y a superposition d'un pic bleu (C) et d'un pic rouge (T).

Tableau 7 : Récapitulatif des génotypes des chats Sacré de Birmanie pour les SNPs de *FOXN1*

	Intro n 1	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Intro n 2	Exon 3	Intro n 3	Intro n 3	Intro n 3	Exon 4	Exon 6	Exon 7	Exon 8	Exon 8	Exon 8	Exon 8
	c.124-68G>A	c.330C>T	c.342C>T	c.407C>A	c.564G>A	c.582+28T>C	c.614T>C	c.696+45G>A	c.696+69C>G	c.696+80C>G	c.783T>C	del	c.1356G>A	c.1665C>T	c.1722G>A	c.1776G>T	c.1782C>T
Référence Abyssin	G	C	C	C	G	T	T	G	C	C	T	N	G	C	G	G	C
Birman 1	G/A	T/T	C/C	C/C	G/A	T/C	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Birman 2	A/A	C/T	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/A	G/T	C/T
Birman 3	G/G	C/C	C/C	C/C	G/A	T/T	T/C	G/G	C/C	C/C	C/C	N/N	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Birman 4	G/A	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/A	C/C	C/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/A	G/T	C/T
Birman 5	G/A	C/T	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/A	C/C	C/G	C/C	N/N	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Birman 6	G/A	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/A	C/C	C/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/A	G/T	C/T
Birman 7	A/A	T/T	C/C	C/C	G/A	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Birman h1	G/G	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	N/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Birman h2	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/del	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Birman h3	G/G	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	N/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Birman h5	G/A	C/T	C/C	C/A	G/A	T/ C	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/del	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Birman h6	G/G	C/C	C/C	C/A	A/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	N/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Birman H	G/A	C/C	C/C	C/C	G/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	del/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C

Les génotypes des SNPs sont présentés suivant leurs emplacements au sein du gène FOXN1. La colonne Exon 6 indique la présence (del) ou l'absence (N) de la délétion responsable du syndrome de nudité, ainsi les Birman 1 à 7 ne sont pas porteurs, les Birman h1 à h6 sont hétérozygotes pour la mutation et le Birman H est homozygote.

Tableau 8 : Récapitulatif des génotypes des chats européens pour les SNPs de *FOXN1*

	Intron 1	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Intron 2	Exon 3	Intron 3	Intron 3	Intron 3	Exon 4	Exon 6	Exon 7	Exon 8	Exon 8	Exon 8	Exon 8
Eur H	G/G	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	del/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Eur h1	G/G	C/C	C/C	C/C	A/A	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/C	N/del	A/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Eur h2	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/del	G/A	T/T	G/G	T/T	C/C
Eur 1	A/A	T/T	T/T	C/C	G/G	C/C	C/C	G/A	C/G	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 2	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 3	G/A	C/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/A	C/T	G/G	G/T	C/C
Eur 4	A/A	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 5	G/A	C/T	C/T	C/C	G/G	T/C	T/C	G/A	C/C	C/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 6	A/A	C/T	?	?	G/G	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	C/T	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 7	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	G/G	C/C	N/N	G/A	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 8	A/A	T/T	T/T	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 9	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 10	A/A	T/T	T/T	C/C	G/G	C/C	C/C	G/A	C/C	G/G	C/C	N/N	?	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 11	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	C/C	C/C	G/G	C/C	C/G	C/T	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 12	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 13	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/A	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/A	G/G	C/T
Eur 14	G/A	C/T	C/C	C/C	G/G	T/T	T/C	G/G	C/C	C/G	C/C	N/N	G/G	C/T	G/G	G/T	C/C
Eur 15	A/A	T/T	T/T	C/C	G/G	C/C	C/C	G/A	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/A	G/G	C/T
Eur 16	A/A	T/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 17	G/A	C/T	C/C	C/C	G/G	T/T	C/C	G/G	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	G/G	G/G	C/C
Eur 18	A/A	T/T	T/T	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	N/N	G/G	C/C	A/A	G/G	T/T

*La colonne Exon 6 indique la présence (del) ou l'absence (N) de la délétion responsable du syndrome de nudité, ainsi les Européen (Eur) 1 à 18 ne sont pas porteurs, les Eur h1 et h2 sont hétérozygotes pour la mutation et Eur H est homozygote. Eur 6 présente une délétion d'un C en position 101 à l'état hétérozygote qui n'a pas permis de déterminer son génotypes pour certains SNPs de *FOXN1*, ceux-ci sont indiqués par un « ? » sur le tableau, Eur 10 présente une délétion pour l'exon 7 qui n'a pas permis de déterminer son génotype pour un SNP.*

Les allèles des SNPs de *FOXN1* les plus fréquents chez les chats porteurs de la délétion ont été résumés dans le Tableau 9, ils forment l'haplotype supposé lié à la mutation appelé « haplotype muté ». Les haplotypes les plus fréquemment retrouvés chez les chats Sacré de Birmanie et chez les chats européens non porteurs de la mutation (haplotypes sauvages), respectivement « haplotype Birman » et « haplotype Européen », sont également résumés dans le Tableau 9.

Les haplotypes des différentes populations de chats ont été interprétés de façon qualitative en se basant sur différentes hypothèses :

- l'haplotype muté était présent chez les deux chatons atteints (Birman H et Eur H), à l'état homozygote, en particulier pour les SNPs proches de la délétion.
- l'haplotype européen sauvage était présent chez la majorité des chats européens indemnes non porteurs de la délétion.
- l'haplotype Birman sauvage était présent chez la majorité des chats Birmans indemnes non porteurs de la délétion.

Cependant, lorsque les deux allèles d'un SNP étaient présents dans une population contrôle (Birmans ou européens non porteurs) dans des proportions similaires, nous n'avons pas pu déterminer l'allèle présent dans l'haplotype (allèle noté ? dans les résultats).

Tableau 9 : Récapitulatif des haplotypes les plus fréquemment retrouvés chez les chats porteurs de la mutation, chez les chats birmans non porteurs et chez les chats européens non porteurs.

Haplotype	In1	Ex2	Ex2	Ex2	Ex2	In2	Ex3	In3	In3	In3	Ex4	Ex6	Ex7	Ex8	Ex8	Ex8	Ex8
Muté	G	C	C	C	A	C	C	G	C	C	C	del	A	T	G	T	C
Birman	?	?	C	C	?	?	C	?	C	?	C	N	?	?	G	?	C
Européen	A	T	?	C	G	?	C	G	C	?	C	N	G	C	G	G	C

? : l'allèle de l'haplotype n'a pu être déterminé.

En rouge sont indiqués les allèles des SNPs pour lesquels l'allèle de l'haplotype est différent de l'allèle de l'haplotype européen.

On observe que les données obtenues pour les différents haplotypes sont trop parcellaires pour être interprétable rigoureusement. On constate néanmoins que pour six marqueurs (en rouge dans le Tableau 9), l'allèle de l'haplotype muté est différent de celui de l'haplotype européen sauvage.

III - DISCUSSION

A- Comparaison des phénotypes des syndromes de nudité du Birman et de la souris

(Bourdeau *et al.*, 1988 ; Casal *et al.*, 1994 ; Flanagan, 1966 ; Hendy-Ibbs, 1984 ; Mecklenburg *et al.*, 2005, 2001)

Nous avons pu établir que le phénotype des Birmans atteints du syndrome de nudité était similaire au phénotype des souris homozygotes pour la mutation *nude*. Macroscopiquement, on retrouve dans les deux cas une pilosité absente avec toutefois la présence de vibrisses fines et bouclées. Aucun défaut dentaire n'a été rapporté mais dans les deux espèces, des anomalies des ongles ont parfois été observées : ils sont courts et fragiles (phénotype inconstant chez le chat).

D'un point de vue microscopique, il a été observé un épiderme acanthosique et des follicules pileux cassants et tordus ne parvenant pas toujours à traverser l'épiderme, les poils restaient confinés dans le canal pileux qui s'en trouvait élargit. Chez la souris la présence du poil dans le canal pileux produisait l'accumulation de débris cornés issus de l'hyperplasie réactionnelle de la gaine épithéliale : chez le Birman on retrouvait cette accumulation de productions kérato-séborrhéiques dans les plis. Dans les deux syndromes il a été retrouvé des anomalies de kératinisation des follicules pileux avec la présence de structures globulaires amorphes qui en fragmentaient les différentes structures. Les structures sébacées n'étaient pas modifiées chez la souris et le Birman. Cependant les bulbes pileux étaient présents en quantité normale chez la souris alors que chez le Birman il a été rapporté que leur nombre était diminué. De même une atrophie des papilles linguales a été notée chez le Birman mais n'a pas été observée chez la souris.

Une des caractéristique de la souris nude est l'absence de thymus que l'on retrouve dans le syndrome de nudité du Birman : un rudiment de thymus a pu être retrouvé chez la souris mais pas chez les Birmans étudiés. On retrouvait également dans les deux cas un appauvrissement en lymphocytes T des zones thymo-dépendantes des tissus lymphoïdes.

Il a été observé des différences entre les phénotypes des syndromes de nudité du Birman et de la souris, cependant seul un très faible nombre de Birmans a pu être examiné. La répétition des examens cliniques et anatomo-pathologiques de chats atteints du syndrome permettrait d'explorer de façon plus exhaustive les deux phénotypes et d'investiguer ces différences.

Néanmoins, ces deux syndromes sont causés par une mutation du même gène codant un facteur de transcription, *FOXN1*, entraînant la production d'une protéine non fonctionnelle. Ces deux syndromes partageant la même origine et les phénotypes étant semblables, on peut estimer que les deux syndromes sont similaires et parler de Sacré de Birmanie nude.

B- Analyse de l'haplotype lié à la mutation *nude*

L'analyse des données issues du séquençage partiel des introns et des exons de *FOXP1* a permis de déterminer les allèles de l'haplotype muté porté par les deux chatons nus. Cependant les haplotypes sauvages servant de contrôles (Birman et européen) n'ont pu être que partiellement déterminés. Notre étude, réalisée sur un petit effectif de chats au total demande à être complétée. L'inclusion d'un nombre plus grand de chats non porteurs de la mutation, Sacré de Birmanies et européens, dans la cohorte pourrait peut être nous permettre d'identifier les allèles manquants des deux haplotypes contrôles.

Les chats européens sauvages ont été extraits d'une banque d'ADN constituée à partir de chats venus en consultation à l'École nationale vétérinaire d'Alfort et à Oniris à Nantes. Le chaton européen atteint du syndrome de nudité était quant à lui originaire du Nord de la France. Il aurait été intéressant d'intégrer dans l'étude, des chats de la région d'origine, voire du quartier de vie du chaton européen nu. Ainsi nous aurions écarté le biais potentiellement introduit par des SNPs présentant un polymorphisme spécifique de la population de chats présente dans le Nord de la France ou spécifique de la région parisienne ou nantaise. En effet, les biais de recrutement d'animaux issus de différentes populations sont bien connus en génétique (stratification des populations, dérive génétique de populations isolées) et il n'est pas exclu que les chats européens du Nord de la France aient divergé génétiquement des chats européens nantais ou du Bassin Parisien.

En raison de l'absence d'information disponible sur les parents du chaton européen nu, il n'a pas été possible de déterminer son ascendance. Rechercher la présence de la mutation et de l'haplotype muté parmi les membres de sa lignée aurait précisé nos résultats, cependant il est très rare de connaître de manière précise la généalogie de chats européens dit « de gouttière ».

Lors de l'analyse des trois haplotypes nous avons remarqué que certains SNPs étaient très peu polymorphes et qu'un seul allèle était surreprésenté au sein de l'échantillon. Ces marqueurs étaient donc peu informatifs. L'ajout de marqueurs supplémentaires à l'analyse permettrait certainement d'enrichir l'haplotype et de conclure de façon plus précise sur l'origine de la mutation.

Suite à notre étude, il n'a pas été possible de conclure définitivement sur l'origine de la mutation *nude* féline (origine européenne ou de la généalogie du Birman). Néanmoins, compte tenu de la mise en évidence dans les années 60 d'un couple d'ancêtres communs à tous les cas de syndrome de nudité observés chez des chatons Birmans, de la connaissance d'un unique cas référencé chez l'européen, et compte tenu du fait que pour six des marqueurs analysés l'allèle de l'haplotype muté était différent de l'allèle de l'haplotype européen sauvage, il est probable que la mutation soit apparue chez un ancêtre Birman et ait été introduite dans la population de chats européens localement, à la faveur d'un métissage ponctuel et accidentel avec un chat Birman.

CONCLUSION

Le syndrome de nudité du Sacré de Birmanie est un syndrome associant une alopécie et une mortalité précoce due à un déficit immunitaire secondaire à la dysgénésie du thymus. Une délétion de quatre paires de bases dans l'exon 6 du gène *FOXN1* a été identifiée comme étant la mutation causale. Elle provoque un décalage du cadre de lecture avec l'arrivée prématurée d'un codon STOP et la formation d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Un syndrome semblable est connu chez la souris, il est causé par la mutation *nude* qui affecte également le gène *FOXN1*. La similarité entre le phénotype des chatons atteints du syndrome de nudité et celui des souris nues ainsi que la présence d'une mutation causale dans le même gène, nous permet de parler de Birmans nus.

Le facteur de transcription FOXN1 appartient à une famille protéique, très conservée durant l'évolution, partageant un domaine de liaison à l'ADN en *winged-helix* appelé domaine *Forkhead* (FHD). Chez les birmans nus, il a été prédit que la délétion compromettrait la structure du domaine FHD et amputait une partie du domaine d'activation C-terminal de FOXN1.

FOXN1 est un facteur de transcription clé de la différenciation embryonnaire de l'épiderme et de l'épithélium thymique. Il est également essentiel au maintien de la structure tridimensionnelle du thymus, nécessaire au bon déroulement de la lymphopoïèse thymique. Immunodéprimées, les souris nues sont des modèles largement utilisés et très demandés en recherche. Les Sacré de Birmanie nus pourraient être, à l'avenir, un nouveau modèle utilisé pour des recherches au plus long terme ; cependant des considérations éthiques et économiques sont à prendre en compte avant toute utilisation de ce chat comme modèle.

L'observation d'un cas de syndrome de nudité chez un chaton européen (muté pour *FOXN1*) a posé la question de l'origine génétique de la mutation. L'analyse des arbres généalogiques de chats Birmans et des haplotypes formés des allèles des SNPs entourant la mutation, a fait fortement suspecter une origine birmane à la mutation *nude* féline (mutation apparue au sein de la race Sacré de Birmanie). Cependant des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse, qui devront inclure des marqueurs supplémentaires et une cohorte plus grande de chats pour préciser définitivement l'origine de la mutation *nude* du Birman.

BIBLIOGRAPHIE

- ABITBOL M., BOSSÉ P., THOMAS A., TIRET L. A deletion in FOXN1 is associated with a syndrome characterized by congenital hypotrichosis and short life expectancy in Birman cats. *PloS One*. 2015, **10**.
- ADRIANI M., MARTINEZ-MIR A., FUSCO F., BUSIELLO R., FRANK J., TELESE S., *et al.*. Ancestral founder mutation of the nude (FOXN1) gene in congenital severe combined immunodeficiency associated with alopecia in southern Italy population. *Ann. Hum. Genet.*. 2004, **68**, 265–268.
- ALHAIDARI Z. Alopecies du chien.. *Rev. Vét. Clin.*. 1991, **26**, 285–300.
- AMOROSI S., D'ARMIENTO M., CALCAGNO G., RUSSO I., ADRIANI M., CHRISTIANO AM., *et al.*. FOXN1 homozygous mutation associated with anencephaly and severe neural tube defect in human athymic Nude/SCID fetus. *Clin. Genet.*. 2008, **73**, 380–384.
- Antagene [En ligne] . *Antagene*. 2015,. [<http://www.antagene.com/fr/aucune/le-syndrome-de-nudite-chez-le-sacre-de-birmanie>] (consulté le 17/11/15).
- AOKI N., SAWADA S., ROGERS MA., SCHWEIZER J., SHIMOMURA Y., TSUJIMOTO T., *et al.*. A Novel Type II Cytokeratin, mK6irs, is Expressed in the Huxley and Henle Layers of the Mouse Inner Root Sheath. *J. Invest. Dermatol.*. 2001, **116**, 359–365.
- BARNEY G., POIRIER S. *Les Secrets Du Chat Sacré de Birmanie*, Pierre Tournon Editions. ed. 1987,.
- BASEL MT., BALIVADA S., BECK AP., KERRIGAN MA., PYLE MM., DEKKERS JCM., *et al.*. Human Xenografts Are Not Rejected in a Naturally Occurring Immunodeficient Porcine Line: A Human Tumor Model in Pigs. *BioResearch Open Access*. 2012, **1**, 63-68.
- BAXTER RM., BRISSETTE JL. Role of the nude gene in epithelial terminal differentiation. *J. Invest. Dermatol.*. 2002, **118**, 303–309.
- BECKER RB., SIMPSON CF., WILCOX CJ. HAIRLESS GUERNSEY CATTLE: Hypotrichosis—A Non-lethal Character. *J. Hered.*. 1963, **54**, 3–7.
- BEGUM S., LEE MR., GU LJ., HOSSAIN J., SUNG CK. Exogenous stimulation with *Eclipta alba* promotes hair matrix keratinocyte proliferation and downregulates TGF- β 1 expression in nude mice. *Int. J. Mol. Med.*. 2015, **35**, 496-502.
- BENAYOUN BA., CABURET S., VEITIA RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. *Trends Genet. TIG*. 2011, **27**, 224–232.
- Birmanian and Co [En ligne] . *Birmanian Co*. 2014,. [<http://www.birmanian-and-co.com/>] (consulté le 30/10/14).
- BLACKBURN CC., AUGUSTINE CL., LI R., HARVEY RP., MALIN MA., BOYD RL., *et al.*. The nu gene acts cell-autonomously and is required for differentiation of thymic epithelial progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*. 1996, **93**, 5742–5746.
- BLACKBURN CC., MANLEY NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat. Rev. Immunol.*. 2004, **4**, 278–289.
- BOURDEAU P., LEONETTI D., MAROILLE J-M., MIALLOT M. Alopecie héréditaire généralisée féline. A propos d'un cas observé dans la race Sacré de Birmanie.. *Recl. Médecine Vét.*. 1988, **164**, 17–24.
- BRISSETTE JL., LI J., KAMIMURA J., LEE D., DOTTO GP. The product of the mouse nude locus, Whn, regulates the balance between epithelial cell growth and differentiation. *Genes Dev.*. 1996, **10**, 2212–2221.
- BRUUN CS., JENSEN LK., LEIFSSON PS., NIELSEN J., CIRERA S., JØRGENSEN CB., *et al.*. Functional characterization of a porcine emphysema model. *Lung*. 2013, **191**, 669–675.

- BRUUN CS., JØRGENSEN CB., BAY L., CIRERA S., JENSEN HE., LEIFSSON PS., *et al.*. Phenotypic and genetic characterization of a novel phenotype in pigs characterized by juvenile hairlessness and age dependent emphysema. *BMC Genomics*. 2008, **9**, 283.
- CARLSSON P., MAHLAPUU M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev. Biol.* 2002, **250**, 1–23.
- CASAL M., SIGG C., ARNOLD S., RÜSCH P. Congenital hypotrichosis with thymic aplasia in nine birman kittens. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994, **30**, 600–602.
- CASH JM., REMMERS EF., GOLDMUNTZ EA., CROFFORD LJ., ZHA H., HANSEN CT., *et al.*. Genetic mapping of the athymic nude (RNU) locus in the rat to a region on chromosome 10. *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 1993, **4**, 37–42.
- CHENG L., GUO J., SUN L., FU J., BARNES PF., METZGER D., *et al.*. Postnatal tissue-specific disruption of transcription factor FoxN1 triggers acute thymic atrophy. *J. Biol. Chem.* 2010, **285**, 5836–5847.
- CHEN L., XIAO S., MANLEY NR. Foxn1 is required to maintain the postnatal thymic microenvironment in a dosage-sensitive manner. *Blood*. 2009, **113**, 567–574.
- COLLINS FS., BROOKS LD., CHAKRAVARTI A. A DNA Polymorphism Discovery Resource for Research on Human Genetic Variation. *Genome Res.* 1998, **8**, 1229–1231.
- CORDIER AC. Ultrastructure of the cilia of thymic cysts in « nude » mice. *Anat. Rec.* 1975, **181**, 227–249.
- CORDIER AC., HAUMONT SM. Development of thymus, parathyroids, and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice. *Am. J. Anat.* 1980, **157**, 227–263.
- CORDIER AC., HEREMANS JF. Nude Mouse Embryo: Ectodermal Nature of the Primordial Thymic Defect. *Scand. J. Immunol.* 1975, **4**, 193–196.
- CRAFT WA., BLIZZARD WL. The Inheritance of Semi-Hairless Ness in Cattle. *J. Hered.* 1934, **25**, 385–390.
- CUNLIFFE VT., FURLEY AJW., KEENAN D. Complete rescue of the nude mutant phenotype by a wild-type Foxn1 transgene. *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 2002, **13**, 245–252.
- DE SOUSA MA., PARROTT DM., PANTELOURIS EM. The lymphoid tissues in mice with congenital aplasia of the thymus. *Clin. Exp. Immunol.* 1969, **4**, 637.
- DIERKS C., LEHNER S., PHILIPP U., DISTL O. Elimination of keratin 71 as candidate for hairlessness in Don Sphynx cats. *Anim. Genet.* 2013, **44**, 607–607.
- DRÖGEMÜLLER C., DISTL O., LEEB T. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia (ED1) in men, mice, and cattle. *Genet. Sel. Evol. GSE*. 2003, **35**, 137–145.
- DRÖGEMÜLLER C., KARLSSON EK., HYTÖNEN MK., PERLOSKI M., DOLF G., SAINIO K., *et al.*. A mutation in hairless dogs implicates FOXI3 in ectodermal development. *Science*. 2008, **321**, 1462.
- DUVERGER O., MORASSO MI. To grow or not to grow: Hair morphogenesis and human genetic hair disorders. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014, **0**, 22–33.
- ELDRIDGE FE., ATKESON FW. STREAKED HAIRLESSNESS IN HOLSTEIN-FRIESIAN CATTLE A Sex-Linked, Lethal Character. *J. Hered.* 1953, **44**, 265–271.
- Ensembl [En ligne] . *Ensembl*. 2015,. [www.ensembl.org] (consulté le 22/7/15).
- FAN Y., JEONG JH., YOU GY., PARK JU., CHOI TH., KIM S. An Experimental Model Design for Photoaging:. *J. Craniofac. Surg.* 2015, **26**, e467–e471.
- FINOCCHIARO R., PORTOLANO B., DAMIANI G., CAROLI A., BUDELLI E., BOLLA P., *et al.*. The hairless (hr) gene is involved in the congenital hypotrichosis of Valle del Belice sheep. *Genet. Sel. Evol. GSE*. 2003, **35**, 147–156.
- FLANAGAN SP. « Nude », a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet. Res.* 1966, **8**, 295–309.

- FRANK J., PIGNATA C., PANTELEYEV AA., PROWSE DM., BADEN H., WEINER L., *et al.*. Exposing the human nude phenotype. *Nature*. 1999, **398**, 473–474.
- FRIDMAN JS., LOWE SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*. 2003, **22**, 9030–9040.
- GANDOLFI B., OUTERBRIDGE CA., BERESFORD LG., MYERS JA., PIMENTEL M., ALHADDAD H., *et al.*. The naked truth: Sphynx and Devon Rex cat breed mutations in KRT71. *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.*. 2010, **21**, 509–515.
- GENOVESE DW., JOHNSON TL., LAMB KE., GRAM WD. Histological and dermatoscopic description of sphynx cat skin. *Vet. Dermatol.*. 2014, n/a-n/a.
- GORDON J., BENNETT AR., BLACKBURN CC., MANLEY NR. Gcm2 and Foxn1 mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech. Dev.*. 2001, **103**, 141–143.
- GUO J., FENG Y., BARNES P., HUANG F-F., IDELL S., SU D-M., *et al.*. Deletion of FoxN1 in the thymic medullary epithelium reduces peripheral T cell responses to infection and mimics changes of aging. *PloS One*. 2012, **7**.
- HADDADA H., CHOUROULINKOV I., DE VAUX SAINT CYR C. Nude Syrian hamsters: some immunological and histological characteristics. *Immunol. Lett.*. 1982, **4**, 327–333.
- HECHT B. Sequence Analysis of PMEL17 as Candidate Gene for Causing Rat-Tail Syndrome in Cattle. *Theses Diss.*. 2006,.
- HEDON J-M. Le chat Sacré de Birmanie. 1982, ENVA.
- HENDY-IBBS PM. Hairless cats in Great Britain. *J. Hered.*. 1984, **75**, 506–507.
- HUANG J., GUO X., FAN N., SONG J., ZHAO B., OUYANG Z., *et al.*. RAG1/2 Knockout Pigs with Severe Combined Immunodeficiency. *J. Immunol.*. 2014, **193**, 1496-1503.
- HUTT FB., SAUNDERS LZ. Viable Genetic Hypotrichosis in Guernsey Cattle. *J. Hered.*. 1953, **44**, 97–103.
- IRVINE AD., CHRISTIANO AM. Hair on a gene string: recent advances in understanding the molecular genetics of hair loss. *Clin. Exp. Dermatol.*. 2001, **26**, 59–71.
- ITOI M., KAWAMOTO H., KATSURA Y., AMAGAI T. Two distinct steps of immigration of hematopoietic progenitors into the early thymus anlage. *Int. Immunol.*. 2001, **13**, 1203–1211.
- KAESTNER KH., KNOCHEL W., MARTINEZ DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev.*. 2000, **14**, 142–146.
- KELLAND LR. Of mice and men: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.*. 1990. 2004, **40**, 827-836.
- Keratin type II [En ligne] . *US Natl. Libr. Med. - Med. Subj. Head.*. 2011,., [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2011/MB_cgi?mode=&term=Keratins,+Type+II&field=entry#TreeD05.750.078.593.450.600] (consulté le 11/8/14).
- KESSELL AE., HANSHAW DM., FINNIE JW., NOSWORTHY P. Congenital dyserythropoietic anaemia and dyskeratosis in Australian Poll Hereford calves. *Aust. Vet. J.*. 2012, **90**, 499–504.
- KIDWELL JF., GUILBERT HR. A recurrence of the semi-hairless gene in cattle.. *J. Hered.*. 1950, **41**, 190–192.
- KÖPF-MAIER P., MBONEKO VF. Anomalies in the hormonal status of athymic nude mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*. 1990, **116**, 229–231.
- KURAMOTO T., HIRANO R., KUWAMURA M., SERIKAWA T. Identification of the rat Rex mutation as a 7-bp deletion at splicing acceptor site of the Krt71 gene. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.*. 2010, **72**, 909–912.
- KUROOKA H., SEGREGA JA., HIRANO Y., NEMHAUSER JL., NISHIMURA H., YONEDA K., *et al.*. Rescue of the hairless phenotype in nude mice by transgenic insertion of the wild-type Hfh11 genomic locus. *Int. Immunol.*. 1996, **8**, 961–966.

- LANZINI J., DARGÈRE D., REGAZZETTI A., TEBANI A., LAPRÉVOTE O., AUZEIL N. Changing in lipid profile induced by the mutation of Foxn1 gene: A lipidomic analysis of Nude mice skin. *Biochimie*. 2015, **118**, 234-243.
- LEE D., PROWSE DM., BRISSETTE JL. Association between mouse nude gene expression and the initiation of epithelial terminal differentiation. *Dev. Biol.* 1999, **208**, 362–374.
- LEFORT R. Génodermatoses et dermatoses héréditaires chez le chat. 2011, ENVL.
- LETARD E. La reconstitution d'un type ethnique disparu. Sur une famille de chats nus.. *Recl. Médecine Vét.* 1938, **114**, 5–13.
- LI H., CHEN L., ZENG S., LI X., ZHANG X., LIN C., *et al.* Matrigel basement membrane matrix induces eccrine sweat gland cells to reconstitute sweat gland-like structures in nude mice. *Exp. Cell Res.* 2015, **332**, 67-77.
- LI J., BAXTER RM., WEINER L., GOETINCK PF., CALAUTTI E., BRISSETTE JL. Foxn1 promotes keratinocyte differentiation by regulating the activity of protein kinase C. *Differ. Res. Biol. Divers.* 2007, **75**, 694–701.
- LOOF [En ligne] . LOOF. 2015,. [www.loof.asso.fr/] (consulté le 16/11/15).
- MACKIE JT., MCINTYRE B. Congenital hypotrichosis in Poll Dorset sheep. *Aust. Vet. J.* 1992, **69**, 146–147.
- MARRON B., BEEVER J. A Mutation in Hephaestin-Like 1 (HEPHL1) is Responsible for Hypotrichosis in Belted Galloway Cattle. 2012,. Présenté à Plant and Animal Genome XX Conference.
- MECKLENBURG L. An overview on congenital alopecia in domestic animals. *Vet. Dermatol.* 2006, **17**, 393–410.
- MECKLENBURG L., NAKAMURA M., SUNDBERG JP., PAUS R. The Nude Mouse Skin Phenotype: The Role of Foxn1 in Hair Follicle Development and Cycling. *Exp. Mol. Pathol.* 2001, **71**, 171–178.
- MECKLENBURG L., PAUS R., HALATA Z., BECHTOLD LS., FLECKMAN P., SUNDBERG JP. FOXN1 is critical for onycholemmal terminal differentiation in nude (Foxn1) mice. *J. Invest. Dermatol.* 2004, **123**, 1001–1011.
- MECKLENBURG L., TYCHSEN B., PAUS R. Learning from nudity: lessons from the nude phenotype. *Exp. Dermatol.* 2005, **14**, 797–810.
- MEIER N., DEAR TN., BOEHM T. Whn and mHa3 are components of the genetic hierarchy controlling hair follicle differentiation. *Mech. Dev.* 1999, **89**, 215–221.
- MESSYBEATS [En ligne] . *Hairless Cats*. 2002,. [http://messybeast.com/curly-cats-bald.htm] (consulté le 11/5/14).
- MEYER B., BAZZI H., ZIDEK V., MUSILOVA A., PRAVENEC M., KURTZ TW., *et al.* A spontaneous mutation in the desmoglein 4 gene underlies hypotrichosis in a new lanceolate hair rat model. *Differ. Res. Biol. Divers.* 2004, **72**, 541–547.
- MILLER WH., GRIFFIN CE., CAMPBELL KL., MULLER GH. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology7: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 2013, Elsevier Health Sciences, 950 p.
- MOEMEKA AN., HILDEBRANDT AL., RADASKIEWICZ P., KING TR. Shorn (shn): a new mutation causing hypotrichosis in the Norway rat. *J. Hered.* 1998, **89**, 257–260.
- MOHR OL., WRIEDT C. Hairless, a new recessive lethal in cattle. *J. Genet.* 1928, **19**, 315–336.
- MOMTAZI M., KWAN P., DING J., ANDERSON CC., HONARDOUST D., GOEKJIAN S., *et al.* A nude mouse model of hypertrophic scar shows morphologic and histologic characteristics of human hypertrophic scar. *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.* 2013, **21**, 77-87.

- MOURA E., CIRIO SM. Clinical and genetic aspects of X-linked ectodermal dysplasia in the dog – a review including three new spontaneous cases. *Vet. Dermatol.* 2004, **15**, 269–277.
- Mouse Genome Informatics [En ligne] . *Mouse Genome Inform.* 2015,. [<http://www.informatics.jax.org/>] (consulté le 7/8/15).
- NEHLS M., PFEIFER D., SCHORPP M., HEDRICH H., BOEHM T. New member of the winged-helix protein family disrupted in mouse and rat nude mutations. *Nature*. 1994, **372**, 103–107.
- OKABE M., ITO S., NISHIO N., TANAKA Y., ISOBE K-I. Thymic Epithelial Cells Induced from Pluripotent Stem Cells by a Three-Dimensional Spheroid Culture System Regenerates Functional T Cells in Nude Mice. *Cell. Reprogramming*. 2015, **17**, 368–375.
- OMIM [En ligne] . *Online Mendel. Inherit. Man*. 2015,. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>] (consulté le 9/6/15).
- OWEN JJ., JORDAN RK., RAFF MC. The development of the thymus in the nude mouse. *Eur. J. Immunol.* 1975, **5**, 653–655.
- PANTELOURIS EM. Absence of thymus in a mouse mutant. *Nature*. 1968, **217**, 370–371.
- PANTELOURIS EM. Athymic development in the mouse. *Differentiation*. 1973, **1**, 437–450.
- PANTELOURIS EM., HAIR J. Thymus dysgenesis in nude (nu nu) mice. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1970, **24**, 615–623.
- PIERPAOLI W., SORKIN E. Alterations of adrenal cortex and thyroid in mice with congenital absence of the thymus. *Nature. New Biol.* 1972, **238**, 282–285.
- PIGNATA C., FIORE M., GUZZETTA V., CASTALDO A., SEBASTIO G., PORTA F., *et al.* Congenital Alopecia and nail dystrophy associated with severe functional T-cell immunodeficiency in two sibs. *Am. J. Med. Genet.* 1996, **65**, 167–170.
- PRÊTRE J. Les caractéristiques de la race féline Sphynx. 2009, ENVA.
- PROWSE DM., LEE D., WEINER L., JIANG N., MAGRO CM., BADEN HP., *et al.* Ectopic expression of the nude gene induces hyperproliferation and defects in differentiation: implications for the self-renewal of cutaneous epithelia. *Dev. Biol.* 1999, **212**, 54–67.
- REED C., O'DONOGHUE JL. A new guinea pig mutant with abnormal hair production and immunodeficiency. *Lab. Anim. Sci.* 1979, **29**, 744–748.
- ROBERTS E., CARROLL WE. THE INHERITANCE OF « HAIRLESSNESS » IN SWINE Hypotrichosis II. *J. Hered.* 1931, **22**, 125–132.
- ROMANO R., PALAMARO L., FUSCO A., GIARDINO G., GALLO V., DEL VECCHIO L., *et al.* FOXN1: A Master Regulator Gene of Thymic Epithelial Development Program. *Front. Immunol.* 2013, **4**.
- ROMANO R., PALAMARO L., FUSCO A., IANNACE L., MAIO S., VIGLIANO I., *et al.* From murine to human nude/SCID: the thymus, T-cell development and the missing link. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 467101.
- SAUSVILLE EA., BURGER AM. Contributions of Human Tumor Xenografts to Anticancer Drug Development. *Cancer Res.* 2006, **66**, 3351–3354.
- SAWSAN H. Alopécie X chez le chien : état actuel des connaissances. 2011, ENVL.
- SCHLAKE T., SCHORPP M., MAUL-PAVICIC A., MALASHENKO AM., BOEHM T. Forkhead/winged-helix transcription factor whn regulates hair keratin gene expression: Molecular analysis of the Nude skin phenotype. *Dev. Dyn.* 2000, **217**, 368–376.
- SCHÜDDEKOPF K., SCHORPP M., BOEHM T. The whn transcription factor encoded by the nude locus contains an evolutionarily conserved and functionally indispensable activation domain.. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996, **93**, 9661–9664.

- SEGRE JA., NEMHAUSER JL., TAYLOR BA., NADEAU JH., LANDER ES. Positional cloning of the nude locus: genetic, physical, and transcription maps of the region and mutations in the mouse and rat. *Genomics*. 1995, **28**, 549–559.
- SHARKEY FE., FOGH J. Considerations in the use of nude mice for cancer research. *Cancer Metastasis Rev.* 1984, **3**, 341–360.
- SHIMOMURA Y. Congenital hair loss disorders: Rare, but not too rare. *J. Dermatol.* 2012, **39**, 3–10.
- SHULTZ LD., GOODWIN N., ISHIKAWA F., HOSUR V., LYONS BL., GREINER DL. Human Cancer Growth and Therapy In NOD/SCID/IL2R γ null (NSG) Mice. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2014, **2014**, 694–708.
- SPACEK DV., PEREZ AF., FERRANTI KM., WU LK-L., MOY DM., MAGNAN DR., *et al.* The mouse frizzy (fr) and rat « hairless » (frCR) mutations are natural variants of protease serine S1 family member 8 (Prss8). *Exp. Dermatol.* 2010, **19**, 527–532.
- SPONENBERG DP., SCOTT E., SCOTT W. American hairless terriers: a recessive gene causing hairlessness in dogs. *J. Hered.* 1988, **79**, 69.
- SU D., NAVARRE S., OH W., CONDIE BG., MANLEY NR. A domain of Foxn1 required for crosstalk-dependent thymic epithelial cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2003, **4**, 1128–1135.
- SWANSON HH. The « hairless » gerbil: a new mutant. *Lab. Anim.* 1980, **14**, 143–147.
- TAKAHASHI Y., SHIMIZU A., SAKAI T., ENDO Y., OSAWA N., SHISA H., *et al.* Mapping of the nu gene using congenic nude strains and in situ hybridization. *J. Exp. Med.* 1992, **175**, 873–876.
- UNTERGASSER A., CUTCUTACHE I., KORESSAAR T., YE J., FAIRCLOTH BC., REMM M., *et al.* Primer3--new capabilities and interfaces. *Nucleic Acids Res.* 2012, **40**, e115.
- VIGLIANO I., GORRESE M., FUSCO A., VITIELLO L., AMOROSI S., PANICO L., *et al.* FOXN1 mutation abrogates prenatal T-cell development in humans. *J. Med. Genet.* 2011, **48**, 413–416.
- VON BOMHARD W., MAULDIN EA., SCHMUTZ SM., LEEB T., CASAL ML. Black hair follicular dysplasia in Large Münsterländer dogs: clinical, histological and ultrastructural features. *Vet. Dermatol.* 2006, **17**, 182–188.
- WATSON PJ., SCHOLE SFE. Congenital goitre and alopecia in pedigree Saler cattle. *Vet. Rec.* 2010, **166**, 29–30.
- WELLE M., PHILIPP U., RÜFENACHT S., ROOSJE P., SCHARFENSTEIN M., SCHÜTZ E., *et al.* MLPH Genotype—Melanin Phenotype Correlation in Dilute Dogs. *J. Hered.* 2009, **100**, 75–79.
- WILLIAMS SA., ANDERSON WC., SANTAGUIDA MT., DYLLA SJ. Patient-derived xenografts, the cancer stem cell paradigm, and cancer pathobiology in the 21st century. *Lab. Invest.* 2013, **93**, 970–982.
- WORTIS HH. Immunological responses of 'nude' mice. *Clin. Exp. Immunol.* 1971, **8**, 305–317.
- ZHANG Z., BURNLEY P., CODER B., SU D-M. Insights on Foxn1 Biological Significance and Usages of the « Nude » Mouse in Studies of T-Lymphopoiesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2012, **8**, 1156–1167.

ANNEXE A : Standard du Sacré de Birmanie émis par le LOOF, le 12 juin 2009 (Source : LOOF)

TÊTE = 30 points

Forme = 10

Profil = 5

Oreilles = 5

Yeux = 5

Couleur des yeux = 5

CORPS = 30 points

Corps = 15

Queue = 5

Pattes = 5

Pieds = 5

FOURRURE = 10 points

COULEUR = 30 points

Couleur du corps = 5

Couleur des points = 10

Gants = 10

Eperons = 5

Robes reconnues

Catégorie : point

Divisions : solide et blanc, tabby et blanc, silver/smoke et blanc (toutes avec motif mitted uniquement)

Couleurs : toutes

Mariage autorisé

Sacré de Birmanie x Sacré de Birmanie

Introduction

Le Sacré de Birmanie, appelé aussi Birman, est une race qui a été créée en France au début du XXe siècle à partir d'un croisement entre un Persan et un Siamois ganté de blanc. Toutefois, de nombreuses légendes courent sur son compte tant il fascine avec son regard bleu saphir, ses quatre pieds blancs et sa fourrure longue et douce.

D'apparence imposante, ce chat colourpoint à poil mi-long est de taille moyenne à forte, avec une ossature lourde par rapport à sa taille.

Tête : de taille moyenne, la tête est large, triangulaire avec des contours arrondis. Les joues sont pleines. Le front est légèrement arrondi. La ligne du profil se prolonge par un

changement de direction légèrement concave au niveau des yeux. Sans stop, le nez est romain, c'est-à-dire busqué.

Museau : de longueur moyenne, le museau est large sans pinch. Le menton est fort.

Yeux : Grands, presque ronds, ils sont bien espacés l'un de l'autre et de la couleur bleue la plus intense possible.

Oreilles : les oreilles sont de taille moyenne, presque aussi larges que hautes. Espacées de la largeur d'une oreille, elles ont un bout arrondi. L'intérieur est bien fourni.

Encolure : de taille moyenne, l'encolure est bien musclée.

Corps : le Sacré de Birmanie a un corps de format long et puissant, massif avec un dos droit et régulier.

Pattes : Moyennement hautes, les pattes ont une ossature robuste et une bonne musculature.

Pieds : grands, ronds et fermes.

Queue : de taille moyenne, la queue est proportionnée avec le corps.

Robe et couleur : mi-longue, la fourrure est très soyeuse. Courte sur la face, elle s'allonge graduellement à partir des joues vers une collerette, très appréciée surtout chez les mâles. La fourrure est longue sur le dos et les flancs. Le sous poil est peu abondant et léger. Le poil peut frissonner légèrement sur le ventre.

Remarque : des changements saisonniers doivent être pris en considération dans le jugement de la longueur de la robe.

Gants et éperons : les pattes avant, devant et derrière, ont des gants blancs se terminant en ligne droite, idéalement à la jonction entre le pied et la patte. Les pattes arrière ont des gants blancs devant remonter à l'arrière de la patte et se terminant en pointe de la moitié aux trois-quarts du talon (éperons). Une régularité entre la hauteur des gants avant et arrière est souhaitable.

Coussinets : couleur rose et/ou couleur correspondant à la couleur de base du chat.

Pénalités

Remontée importante du blanc des gants ou des éperons ou, au contraire, gantage trop court. Marques blanches sous la gorge ou le ventre.

Refus de tout titre

Type de tête « Siamois », « British » ou « Persan ».

Manque de substance, ossature fine.

Taches de couleur dans les gants ou les éperons.

Manque de blanc (un doigt ou plus) dans les parties supposées être gantées.

Marques blanches dans les points.

Fautes et défauts généraux éliminatoire en exposition.

LE SYNDROME DE NUDITÉ CHEZ LE SACRÉ DE BIRMANIE, DESCRIPTION ET ORIGINE GÉNÉTIQUE

NOM et Prénom : BINEAU Charlotte

Résumé :

Le Sacré de Birmanie ou Birman fait partie des trois races félines les plus plébiscitées en France, c'est un chat majestueux dont le pelage fourni est l'une des caractéristiques majeures. Une mutation du gène *FOXN1* a été identifiée comme étant à l'origine d'un syndrome associant une alopécie, un déficit immunitaire sévère et une mortalité précoce chez le Birman. Cette étude résume nos connaissances actuelles sur ce syndrome et souligne sa similarité avec le syndrome nude connu chez la souris. Chez les souris nudes, le facteur de transcription *FOXN1* est amputé de son domaine *Forkhead* de liaison à l'ADN et ne peut remplir son rôle dans la différenciation des épithéliums thymique et cutané.

Dans un second temps cette étude s'est intéressée à l'origine génétique de la mutation responsable du syndrome nude du Birman par l'analyse des arbres généalogiques des chatons atteints du syndrome. Les haplotypes du locus *FOXN1* chez des chats birmans et européens ont également été analysés suite à l'observation d'un chaton européen atteint du syndrome nude. Il n'a pas été possible de conclure définitivement sur l'origine de la mutation *nude* féline, néanmoins nos résultats suggèrent que la mutation serait apparue au sein de la race Sacré de Birmanie et aurait été introduite dans la population de chats européens localement, à la faveur d'un métissage ponctuel avec un chat Birman.

Mots-Clés :

MALADIE HÉRÉDITAIRE / MUTATION GÉNÉTIQUE / GÈNE / THYMUS / MORTALITÉ / PHÉNOTYPE / ADN / IMMUNODÉFICIENCE / ALOPÉCIE / SYNDROME NUDE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHAT / SACRÉ DE BIRMANIE

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr M. ABITBOL

Assesseur : Pr. P. BOSSE

THE NUDE SYNDROME IN BIRMAN CATS, DESCRIPTION AND GENETIC AETIOLOGY

NAME and First name : BINEAU Charlotte

Summary :

The Birman breed is one of the most popular cat breeds in France, it is a mighty cat whose fur is one of the major characteristics. A mutation in the *FOXN1* gene was identified as the cause of a syndrome associating alopecia, severe immune deficiency and early mortality in Birman cats. In a first part, we have summarized our current knowledge about this syndrome and stressed its similarity to the known nude mice syndrome. In nude mice, the transcription factor *FOXN1* has lost its Forkhead DNA binding domain and can not fulfil its role in the differentiation of skin and thymic epithelia.

The experimental study focused on the origin of the mutation responsible for the Birman nude syndrome by analysing pedigrees of affected birman kittens. Haplotypes around the *FOXN1* locus in birman and outbred cats were also analysed because of case of nude syndrome in a domestic shorthair kitten was previously reported. It was not possible to conclude on the origin of the feline *nude* mutation, however, our results suggest that the mutation would have appeared within the Birman breed and was introduced into the population of domestic outbred cats locally, thanks to a single mixing event with a Birman cat.

Keywords :

HEREDITARY DISEASE / MUTATION / GENE / THYMUS / MORTALITY /
PHENOTYPE / DNA / IMMUNODEFICIENCY / ALOPECIA / NUDE SYNDROME /
DOMESTIC CARNIVORE / CAT / BIRMAN

Jury :

President: Pr.

Director: Dr. M. ABITBOL

Assessor: Prof. P. BOSSE