

**VETAGRO SUP**  
**CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018- Thèse n°58

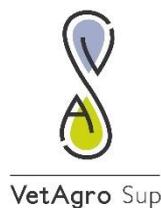
***LA CLASSIFICATION DES GENODERMATOSES HUMAINES  
APPLIQUEES A L'ESPECE CANINE : ACTUALITES ET  
DECOUVERTES DEPUIS 2005***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 18 octobre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*MOREAU Morgane*





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018- Thèse n°58

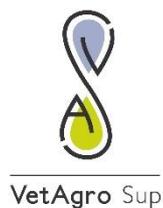
***LA CLASSIFICATION DES GENODERMATOSES HUMAINES  
APPLIQUEES A L'ESPECE CANINE : ACTUALITES ET  
DECOUVERTES DEPUIS 2005***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 18 octobre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*MOREAU Morgane*





## Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélien	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur



## Remerciements du jury

**À Monsieur le Professeur Frédéric BERARD,**

De la faculté de médecine de Lyon, Claude Bernard Lyon I  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,  
Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur Didier PIN,**

Professeur à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté d'encadrer mon travail, pour votre disponibilité et vos conseils,  
Très sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Véronique Lambert,**

Maître de conférences à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse  
Toute ma gratitude.







# Table des matières

Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations .....	15
Introduction .....	17
I. Rappels de génétique et de dermatologie .....	19
A. Notions de génétiques moléculaires : prérequis et rappels.....	19
1. Détermination du mode de transmission génétique d'une maladie.....	19
2. Mutations et variations génomiques .....	24
B. Etude des génodermatoses : l'apport du chien à l'homme.....	31
1. Le chien : un modèle génétique pour l'homme .....	31
2. Etude génétique des génodermatoses .....	34
C. Rappels de dermatologie .....	42
1. Organisation et structure de la peau .....	43
2. Les poils.....	47
II. Classifications des génodermatoses .....	50
A. Les désordres héréditaires de la kératinisation .....	51
1. Les ichtyoses héréditaires .....	52
2. La kératodermie palmoplantaire .....	59
3. La parakératose nasale héréditaire .....	63
4. Le syndrome CHILD .....	65
B. Les désordres de pigmentation.....	67
1. L'albinisme oculo-cutané .....	69
2. Syndrome de Waardenburg et piébaldisme .....	72
3. Neutropénie canine cyclique.....	76
C. Les épidermolyses bulleuses.....	79
1. L'épidermolyse bulleuse dystrophique .....	80
2. L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle .....	83
3. L'épidermolyse bulleuse simple .....	84
D. Les désordres des tissus conjonctifs cutanés.....	88
1. Les syndromes d'Ehlers-Danlos .....	88
2. La mucinose cutanée .....	90
3. Les désordres de type sclérodermie .....	93
E. Les désordres du pelage .....	97

1.	Alopécie des robes diluées et dysplasie folliculaire des poils noirs .....	98
2.	Les dysplasies ectodermiques .....	100
3.	L'hypotrichose de l'American Hairless terrier .....	105
4.	Le pelage échevelé du chien d'eau portugais .....	106
5.	Le pelage frisé.....	106
F.	Les maladies métaboliques, neurologiques et auto-immunes avec atteinte cutanée ....	107
1.	L'acrodermatite létale.....	107
2.	La dermatofibrose nodulaire.....	109
3.	Le nanisme hypophysaire.....	111
4.	Le syndrome d'automutilation podale.....	113
5.	Le sinus dermoïde .....	114
6.	Le lupus érythémateux cutané exfoliatif.....	116
	Conclusion.....	125
	Bibliographie .....	127

## Table des figures

Figure 1: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique dominant (d'après Lamoril et al., 2008) .....	20
Figure 2: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique récessif (d'après Lamoril et al., 2008) .....	21
Figure 3: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique semi-dominante (Hohl et Fellmann, 2008).....	21
Figure 4: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission récessive liée à l'X (réalisation personnelle) .....	22
Figure 5: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission dominante liée à l'X (réalisation personnelle) .....	22
Figure 6: Représentation du continuum de la pénétrance ( d'après Read and Donnai, 2008) .....	23
Figure 7: Les modèles de mosaïcisme cutané (d'après Chiaverini, 2012) .....	29
Figure 8: Mosaïcisme chez un chien atteint du syndrome de CHILD ( Bauer et al., 2017) .....	30
Figure 9: Puce à ADN (d'après OrbitBiotech, 2006) .....	35
Figure 10: Principe d'analyse comparative de l'expression de gènes par utilisation des puces à ADN (d'après Bogard, Ameziane and Lamoril, 2008) .....	36
Figure 11: Manhattan plot présenté lors de l'étude sur la kératodermie palmoplantaire du Kromfohrländer (d'après Drögemüller et al., 2014).....	39
Figure 12: Accumulation du risque d'erreur au cours de la méthode GWAS ( Vasseur, 2012) .....	39
Figure 13: Structure de la peau (D. Pin, VetAgro-Sup) .....	43
Figure 14: Organisation de l'épiderme (Démarchez, 2015a) .....	45
Figure 15: Représentation de la jonction dermo- épidermique (Démarchez, 2015b) .....	46
Figure 16: Follicule pilo-sébacé (D. Pin, VetAgro-Sup) .....	48
Figure 17: Terrier du Norfolk atteint d'ichtyose épidermolytique (Credille et al., 2005) .....	53
Figure 18 : Histopathologie de peau de chien atteint d'ichtyose épidermolytique (Credille et al., 2005) .....	53
Figure 19: Icthyose chez un chiot Bouledogue américain (Casal et al., 2017).....	55
Figure 20: Classification simplifiée des ichtyoses humaines et place des ichtyoses canines (réalisation personnelle).....	59
Figure 21: Hyperkératose des coussinets (Drögemüller et al., 2014) .....	61
Figure 22: Comparaison histopathologique des coussinets d'un chien atteint d'hyperkératose des coussinets (coloration hématoxyline et éosine) (Drögemüller et al., 2014) .....	61
Figure 23: Kératodermie de la truffe et des coussinets chez le Dogue de Bordeaux (Vidémont et Pin, 2010; Vidémont-Drevon, 2015).....	63
Figure 24: Lésions de parakératose nasale chez un Labrador (Vidémont et Pin, 2010) .....	64
Figure 25: Histopathologie de truffe d'un chien atteint d'hyperkératose nasale (Jagannathan et al., 2013) .....	65
Figure 26: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de CHILD (Bauer, De Lucia, et al., 2017) .....	66
Figure 27: Classification simplifiée des troubles de la pigmentation héréditaire chez l'homme et place des troubles pigmentaires canins (modifiée d'après Tey, 2010) .....	68
Figure 28: Phénotypes de chiens atteints d'AOC (Winkler et al., 2014; Caduff et al., 2017b) .....	70
Figure 29: Phénotype oculaire chez le Doberman atteint d'AOC (d'après Winkler et al., 2014)...	71
Figure 30: Analyse histopathologique d'une peau de chien atteint d'AOC (Winkler et al., 2014) .....	72

Figure 31: Phénotypes liés aux allèles du locus S (Körberg et al., 2014) .....	73
Figure 32: Illustration des phénotypes "merle" chez le Berger australien (Hédan et al., 2006) ...	75
Figure 33: Classification simplifiée des épidermolyses bulleuses héréditaires humaines et place des épidermolyses bulleuses canines .....	79
Figure 34: Lésions d'épidermolyse bulleuse dystrophique chez un chiot Golden retriever (Niskanen et al., 2017) .....	81
Figure 35 : Histopathologie de peau d'un chien Berger d'Asie centrale atteint d'EBD (Niskanen et al., 2017) .....	82
Figure 36: Immunomarquage d'une peau de chien atteint d'EBD (Niskanen et al., 2017) .....	82
Figure 37: Lésions cliniques d'un chien atteint du syndrome de fragilité cutané (Olivry et al., 2012) .....	86
Figure 38: Histopathologie de peau d'un chiot nouveau-né atteint du syndrome de fragilité cutanée (Olivry et al., 2012) .....	87
Figure 39: Classification des mucinoses du chien .....	90
Figure 40 : Chiens Shar-peï (Olsson et al., 2011) .....	91
Figure 41: Analyse histopathologique d'un peau de chien atteint de mucinose et de fièvre périodique familiale (Metzger et al., 2017) .....	92
Figure 42: Chiens Beagle atteints du syndrome de Musladin-Lueke (Bader et al., 2010) .....	94
Figure 43: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de Musladin-Lueke (Bader et al., 2010) .....	94
Figure 44: Syndrome de la peau dure chez un West Highland white terrier (Doelle et al., 2016)	95
Figure 45: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de la peau raide (Doelle et al., 2016) .....	96
Figure 46: Combinaisons d'allèles à l'origine des différents phénotypes du pelage chez le chien (Parker et al., 2017) .....	97
Figure 47: Classification simplifiée des dysplasies ectodermiques chez l'homme et place des dysplasies ectodermiques canines (d'après García-Martín, Hernández-Martín et Torrelo, 2013) .....	101
Figure 48: Malformation dentaires chez un chien atteint de dysplasie ectodermique (Kupczik et al., 2017) .....	102
Figure 49: Phénotype de dysplasie ectodermique chez le chien (Waluk et al., 2016) .....	104
Figure 50: Histopathologie d'un chien atteint de dysplasie ectodermique (Waluk et al., 2016)	104
Figure 51 : Chien Bull terrier atteint d'acrodermatite létale (Bauer, Jagannathan, et al., 2018)	108
Figure 52: Histopathologie d'un chien atteint d'acrodermatite létale (Bauer, Jagannathan, et al., 2018) .....	109
Figure 53: Nanisme hypophysaire chez un chien Berger allemand (Voorbij et al., 2011) .....	112
Figure 54: Lésions sur l'extrémité distale des membres chez un chien atteint d'automutilation podale (Plassais et al., 2016) .....	114
Figure 55: Classification de Gilliam-Sontheimer des lupus érythémateux appliquée à l'espèce canine (Olivry et al., 2018) .....	116
Figure 56: Lésions cutanées d'un chien atteint de lupus érythémateux cutané exfoliatif (Olivry et al., 2018) .....	117
Figure 57: Histopathologie d'un chien atteint d'un lupus érythémateux cutané (Olivry et al., 2018) .....	118

## Table des tableaux

Tableau I: Mutations ponctuelles et conséquences (Griffiths et al., 2013c) .....	27
Tableau II: Comparaison des génomes de l'homme et du chien en quelques chiffres.....	32
Tableau III: Comparaison des stratégies d'identification des gènes .....	41
Tableau IV: Evolution des maladie étudiées par F. Levy (Levy, 2005).....	50
Tableau V : Comparaison des différentes ichtyoses décrites chez le chien .....	55
Tableau VI: Signes cliniques des ichtyoses non-épidermolytiques chez le chien .....	56
Tableau VII: Particularités histopathologiques des ichtyoses non-épidermolytiques chez le chien .....	57
Tableau VIII: Comparaison des albinismes oculo-cutanés chez l'homme (Grønskov et al., 2007; Montoliu et al., 2014) .....	69
Tableau IX: Les principales molécules de la peau : fonctions et maladies associées.....	120



## Liste des abréviations

<b>ADN</b> : acide désoxyribonucléique	<b>HAS2</b> : hyaluronan synthase 2
<b>ADNc</b> : acide désoxyribonucléique complémentaire	<b>Ig</b> : immunoglobuline
<b>ASPRV</b> : aspartic peptidase retroviral like	<b>KCS</b> : kérato-conjonctivite sèche
<b>ARCI</b> : ichtyose congénitale autosomique récessive	<b>Kb</b> : kilo bases
<b>ARD</b> : alopecie des robes diluées	<b>kg</b> : kilogramme
<b>ARN</b> : acide ribonucléique	<b>KPI</b> : ichtyoses kératinopatiques
<b>ARNm</b> : acide ribonucléique messenger	<b>KPP</b> : kératodermie palmoplantaire
<b>AOC</b> : albinisme oculo-cutané	<b>LINE</b> : long interspersed nuclear element
<b>CHILD</b> : Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform nevus and Limb Defects	<b>Mb</b> : mégabase
<b>CKCSID</b> : kérato-conjonctivite sèche et dermatose ichtyosiforme	<b>mg</b> : milligramme
<b>cM</b> : centimorgan	<b>Mg<sup>2+</sup></b> : ion magnésium
<b>CVN</b> : copy variation number	<b>mm</b> : millimètre
<b>DE</b> : dysplasie ectodermique	<b>NGS</b> : next-generation sequencing
<b>DFPN</b> : dysplasie folliculaire des poils noirs	<b>OMIA</b> : Online Mendelian Inheritance In Animals
<b>DL</b> : déséquilibre de liaison	<b>OMIM</b> : Online Mendelian Inheritance in Man
<b>EB</b> : épidermolyse bulleuse	<b>Pb</b> : paire de base
<b>EBD</b> : épidermolyse bulleuse dystrophique	<b>PNE</b> : polynucléaire éosinophile
<b>EBJ</b> : épidermolyse bulleuse jonctionnelle	<b>PNN</b> : polynucléaire neutrophile
<b>EBS</b> : épidermolyse bulleuse simple	<b>rG-CSF</b> : recombinant granulocyte colony-stimulating factor
<b>FCI</b> : fédération cynologique internationale	<b>SED</b> : syndrome d'Ehlers-Danlos
<b>Gb</b> : gigabase	<b>SINE</b> : short interspersed nuclear elements
<b>G-CSF</b> : granulocyte colony-stimulating factor	<b>SINE_Cf</b> : short interspersed nuclear elements canis familiaris
<b>GM-CSF</b> : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	<b>SNP</b> : single nucleotide polymorphism
<b>GnRH</b> : gonadolibérine	<b>WES</b> : whole exome sequencing
<b>GWAS</b> : genome-wide association study	<b>WGS</b> : whole genome sequencing
	<b>µg</b> : microgramme
	<b>%</b> : pourcent



## Introduction

Les génodermatoses sont des dermatoses héréditaires à transmission monogénique. Ce sont des maladies compliquées à étudier car rares chez l'homme et le chien. Depuis 2005 et la publication du premier génome de chien, bon nombre de publications se sont penchées sur l'étude de ces maladies canines. Le chien s'avère être un excellent modèle pour la compréhension de nombreuses génodermatoses humaines, grâce à la structure particulière de son génome, sa population sélectionnée et son mode de vie. Les études ont permis de révéler de nombreuses caractéristiques moléculaires et biologiques, même s'il reste encore des zones d'ombre. Ces connaissances permettent de créer des tests de dépistages génétiques afin d'assainir les lignées de reproducteurs canins puis de développer de nouveaux traitements. Il est difficile de lutter contre les maladies génétiques mais la thérapie génique offre des résultats prometteurs pour soigner des maladies réputées incurables comme les épidermolyses bulleuses.

Le propos de cette thèse est de comprendre, en fonction des connaissances actuelles, les caractéristiques génomiques et les mécanismes biologiques impliqués dans la pathogénie de chaque maladie, déterminer leur place dans les classifications existantes et établir des homologies avec les génodermatoses humaines.

Pour cela, dans une première partie, nous présenterons les différentes stratégies d'études des maladies héréditaires monogéniques, reposant sur les singularités du génome canin et nous effectuerons quelques rappels sur l'anatomie et la physiologie des différentes structures de la peau du chien. Puis, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux génodermatoses canines, en évoquant leur place dans les différentes classifications humaines existantes. De nombreuses maladies ont un déterminisme héréditaire polygénique, sur lequel l'environnement intervient : ce sont des dermatoses à prédisposition raciale, et elles ne seront pas envisagées dans cette thèse.



# I. Rappels de génétique et de dermatologie

## A. Notions de génétiques moléculaires : prérequis et rappels

### 1. Détermination du mode de transmission génétique d'une maladie

#### a) *Qu'est-ce qu'une maladie génétique ?*

Les maladies génétiques désignent l'ensemble des maladies causées par un **défaut du matériel génétique**, que ce soit un ou plusieurs gènes défectueux ou une anomalie chromosomique. Le caractère génétique peut être difficile à prouver si la maladie ne démontre pas la ségrégation caractéristique d'une maladie mendélienne ou si elle n'est pas associée à une anomalie génétique connue. Dans les années 1990, seuls deux modèles de maladies génétiques étaient décrits :

- **les maladies monogéniques** : le défaut d'un **unique gène** est le facteur déclenchant de la maladie. Elles sont soumises à l'hérédité des **caractères qualitatifs** qui sont généralement dirigés par un, parfois deux gènes. Les caractères qualitatifs se définissent par une qualité qui n'est pas mesurable, comme, par exemple, la couleur du pelage ou l'oreille droite ou tombante. Ces caractères suivent pour chaque locus les mêmes lois, celles de **Mendel** (Griffiths *et al.*, 2013a):
  - o **Loi d'uniformité des caractères de la première génération** : deux lignées pures pour une paire d'allèles donneront une descendance identique pour cet allèle.
  - o **Loi de ségrégation des allèles** : les deux membres d'une paire de gènes se disjoignent lors de la formation des gamètes. La moitié des gamètes portent l'un des membres de la paire et la moitié restante porte l'autre.
  - o **Loi d'assortiment indépendant** : la ségrégation des allèles d'un gène est indépendante de celle des allèles d'un autre gène lors de la formation des gamètes.
- **les maladies polygéniques** : les affections sont secondaires aux défauts touchant **plusieurs gènes**, généralement à **faibles effets**, et à l'action de **l'environnement** sur le patrimoine génétique. Elles peuvent aussi être définies comme faisant défaut aux lois de Mendel. L'hérédité polyfactorielle concerne les **caractères quantitatifs**, ils peuvent être mesurés et leur variation est continue. Tous les caractères de production et beaucoup de caractères morphologiques sont du ressort de la génétique quantitative (Denis, 1996).

Aujourd'hui cet antagonisme maladie monogénique /polygénique est moins marqué : la majorité des maladies implique l'action de l'environnement sur le génome unique d'un individu. Les maladies génétiques forment un **continuum** : à une extrémité du spectre, on place les affections purement héréditaires tandis qu'à l'autre extrémité du spectre se trouvent les affections purement environnementales (Rousseau et Laflamme, 2003).

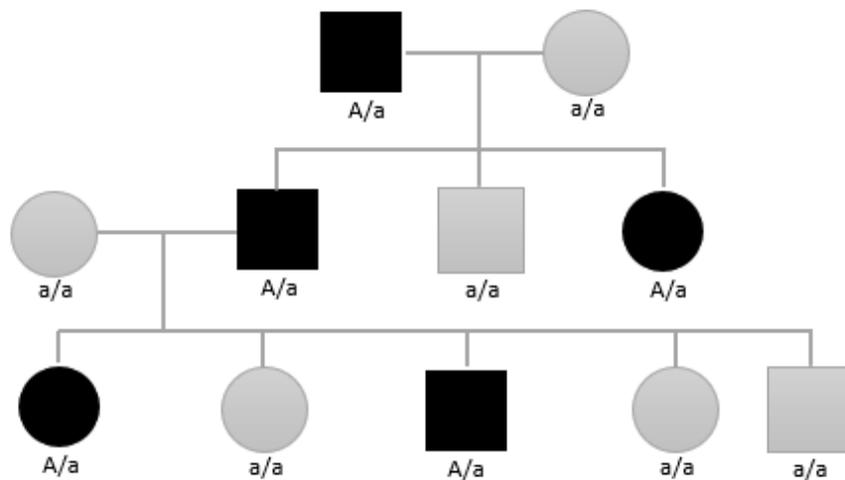
Pour chaque maladie, il s'agit de déterminer si la transmission est familiale ou non, puis de définir le mode de transmission de la maladie. Pour cela il faut analyser les pedigrees : arbres généalogiques, connaissance du statut des chiens (atteints, porteurs présumés, sains) (André *et al.*, 2007). Plus le nombre d'individus composant le pedigree est élevé, plus l'analyse génétique

est informative. Chez les carnivores domestiques, nous avons la chance d'avoir des pedigrees bien établis chez les individus de race pure, même si des erreurs de paternité restent fréquentes.

*b) Modèles de transmission des maladies mendéliennes*

Une fois le pedigree constitué, le mode de transmission d'une maladie monogénique est généralement facilement décelable. On distingue plusieurs modes de transmission (Abitbol *et al.*, 2010):

- **Autosomique dominant** (Figure 1) : la maladie est provoquée par l'allèle dominant d'un gène situé sur un autosome.
  - L'un des parents d'un individu affecté est généralement affecté.
  - Pas de prédisposition de sexe.
  - Un malade a 50% de chance d'avoir un descendant atteint avec un individu sain.



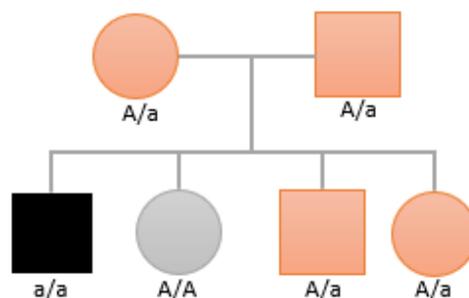
LEGENDES	
	Individu malade
	Individu sain
	Individu porteur asymptotique
	Phénotype intermédiaire
	Femelle XX
	Mâle XY

*Figure 1: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique dominant (d'après Lamoril *et al.*, 2008)*

**Les légendes sont communes pour les figures 1 à 5.**

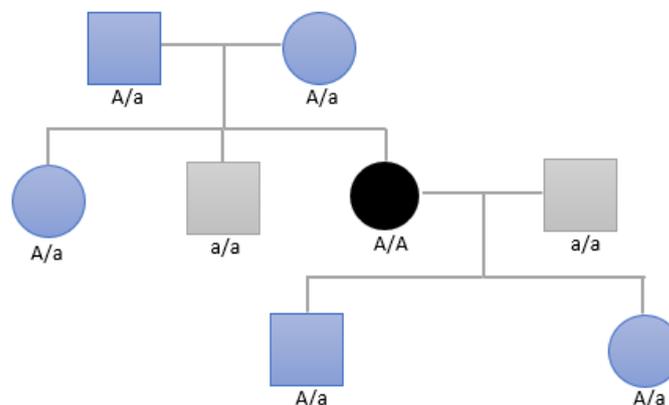
- **Autosomique récessive** (Figure 2) : la maladie est provoquée par l'allèle récessif d'un gène situé sur un autosome.
  - o Un individu malade est généralement issu de parents non malades.
  - o Les parents d'un individu affecté sont généralement des porteurs sains : ils possèdent chacun un allèle pathologique.
  - o La fréquence de la maladie sera augmentée avec l'utilisation de la consanguinité.
  - o Pas de prédisposition de sexe.
  - o Lorsque les deux parents sont hétérozygotes pour une mutation, le descendant a 25% de risque d'être malade.

Il s'agit du **mode le plus fréquent de transmission des génodermatoses chez le chien.**



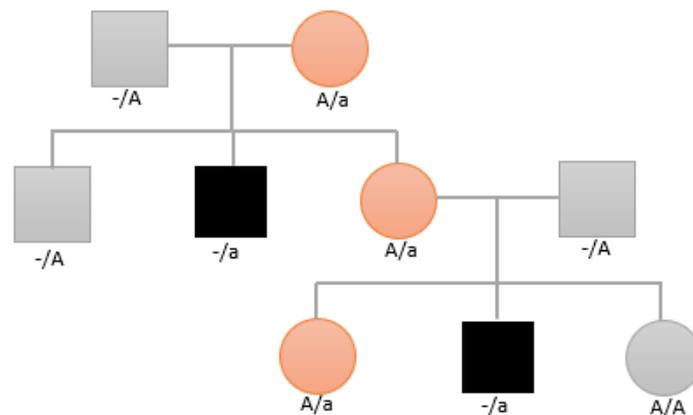
*Figure 2: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique récessif (d'après Lamoril et al., 2008)*

- **Transmission autosomique semi-dominante** (Figure 3) : la maladie est provoquée par un ou deux allèles mutés portés par un autosome. Chaque allèle muté contribue en proportion aux signes cliniques. Les allèles sont codominants (Hohl et Fellmann, 2008).
  - o Deux parents hétérozygotes ont 25% de risque de présenter des signes cliniques sévères et 50% d'avoir des signes cliniques discrets.



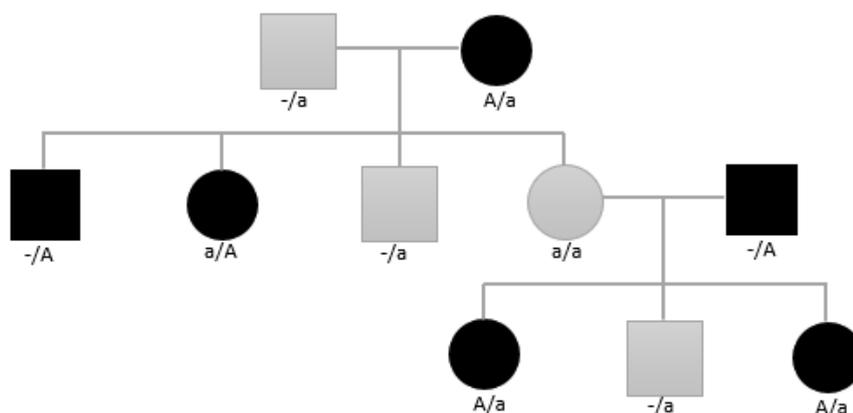
*Figure 3: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission autosomique semi-dominante (Hohl et Fellmann, 2008)*

- **Transmission récessive liée à l'X** (Figure 4) : la maladie est provoquée par un allèle récessif d'un gène porté par le chromosome X. Pour les mâles, les maladies liées à l'X ne sont jamais dominantes ou récessives car ce sont des termes propres aux traits hétérozygotes, or les mâles ne possèdent qu'un seul chromosome X.
  - Affecte presque exclusivement des individus mâles.
  - La mère est un individu porteur sain.
  - Un individu mâle ne transmet pas son caractère à un autre individu mâle de la lignée.



*Figure 4: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission récessive liée à l'X (réalisation personnelle)*

- **Transmission dominante liée à l'X** (Figure 5) : la maladie est provoquée par un allèle dominant d'un gène porté par le chromosome X.
  - Affecte les deux sexes mais avec une prédisposition pour les femelles.
  - En raison de l'inactivation du X, les troubles sont moins sévères et plus variables chez les femelles que les mâles
  - Un individu né d'une femelle affectée a un risque de 50% d'être affecté, indépendamment de son sexe.
  - Un mâle affecté transmet le phénotype à toutes ses filles, mais à aucun de ses fils.



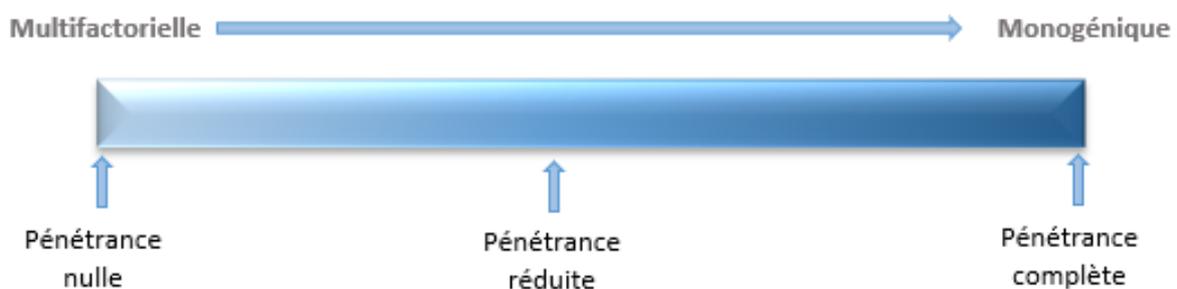
*Figure 5: Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un modèle de transmission dominante liée à l'X (réalisation personnelle)*

- **Transmission liée à l'Y** : la maladie est provoquée par un allèle porté sur une région pseudo-autosomique du chromosome (Read et Donnai, 2008).
  - o N'affecte que les mâles.
  - o Est très rare chez le chien.
  - o Cause fréquente de **troubles de la fertilité**. Les anomalies ne se transmettent pas sur plusieurs générations.
  
- **Transmission maternelle ou hérédité mitochondriale** : la maladie est provoquée par un allèle d'un gène porté par l'ADN mitochondrial. Seules les mitochondries maternelles étant transmises au cours de la fécondation, les mutations ne peuvent être transmises que par la mère. (Read et Donnai, 2008)
  - o Pas de prédisposition de sexe, sauf exceptions.

L'application de ces règles associée à la reconstitution des arbres généalogiques est la première étape dans l'identification d'une maladie héréditaire monogénique. Il existe cependant des pièges dans l'interprétation de ces arbres généalogiques pouvant conduire à la mauvaise conclusion concernant le mode de transmission, d'où l'importance d'avoir un nombre d'individus suffisamment important.

### c) *Des pièges dans l'interprétation des arbres généalogiques*

La **pénétrance** est la proportion d'une population portant un génotype manifestant le phénotype correspondant. Les signes cliniques secondaires à une mutation peuvent varier d'une pénétrance complète à une pénétrance nulle. Il s'agit d'un **piège dans l'interprétation** des arbres généalogiques, principalement pour l'hérédité autosomique dominante : sur les pedigrees, on observe des individus malades issus de sujets sains. De même les traits récessifs ayant une pénétrance incomplète ne peuvent pas toujours être mis en évidence par une simple étude généalogique. Les caractères à pénétrance élevée sont généralement associés aux traits mendéliens tandis que ceux qui présentent une pénétrance faible sont plutôt désignés comme des caractères multifactoriels (Figure 6) (Read et Donnai, 2008).



*Figure 6: Représentation du continuum de la pénétrance ( d'après Read and Donnai, 2008)*

Une pénétrance incomplète peut être due à l'action de **paramètres environnementaux** ou de gènes inhibiteurs entravant l'expression du gène délétère : on parle d'**épistasie** si les gènes sont situés sur des loci différents.

L'**expressivité** est l'intensité de réalisation d'un caractère ou d'un phénotype quand il se manifeste. Lorsque l'expressivité est variable, les individus malades n'expriment qu'une partie des signes cliniques et à des degrés différents, rendant la lecture des arbres généalogiques compliquée.

Ainsi un phénotype dépend des relations de dominance entre les allèles d'un gène, mais aussi de l'action du reste du génome combinée à l'action de l'environnement.

## 2. Mutations et variations génomiques

### a) Mutations et polymorphismes

Un **variant génétique** est un changement dans la séquence de l'ADN, sans préjugé de sa pathogénicité. Un variant non pathogène dont l'allèle le moins fréquent a une fréquence supérieure à 1% dans la population est appelé « **polymorphisme** ». Dans le cas contraire, il est nommé « **mutation** ». Bien que le pourcentage de séquences codantes ne dépasse pas 5% du génome, 85% des mutations à l'origine des maladies génétiques se trouvent en région codante. Pour autant, même si une mutation a lieu dans une région non codante elle peut avoir des conséquences néfastes par action sur des séquences régulatrices des gènes (Choi *et al.*, 2009).

Les mutations sont acquises **spontanément** ou **induites** (secondaires à un agent mutagène). Elles peuvent apparaître dans une cellule somatique et ne sont alors pas transmissibles à la descendance mais peuvent être à l'origine d'une lignée de cellules mutées au sein d'un organisme. Ces mutations sont impliquées dans la formation des processus tumoraux. Lorsque les mutations surviennent au cours de la formation des gamètes ou de la fécondation (mutation de novo) on parle de **mutations constitutionnelles** : ce type de mutations touchera toutes les cellules d'un individu, qu'elles soient somatiques ou germinales. Lorsque les cellules **germinales** sont atteintes, la maladie génétique devient transmissible à la descendance.

#### (1) Les mutations ponctuelles

Le terme de mutation ponctuelle désigne généralement la modification d'une ou plusieurs paires de bases dans l'ADN. Elles peuvent être secondaires à des **erreurs au cours de la réplication** de l'ADN ou peuvent être dues à des **lésions spontanées** se produisant naturellement dans l'ADN et échappant aux systèmes de réparations. Il peut s'agir (Griffiths *et al.*, 2013c):

- **Une insertion** : addition d'un nucléotide dans la séquence.
- **Une délétion** : perte d'un nucléotide dans la séquence.
- **Une substitution** : remplacement d'un nucléotide par un autre. On distingue deux catégories de bases azotées formant le squelette du nucléotide : les bases **puriques** (adénine et guanine) et les bases **pyrimidiques** (cytosine et thymine). Lors d'une substitution, la base azotée peut être remplacée par une base de la même catégorie chimique (**transition**) ou par une base azotée de l'autre catégorie (**transversion**). Il devrait y avoir deux fois plus de transversions que de transitions mais il semblerait y avoir un biais en faveur des transitions (Vignal *et al.*, 2002).

Les substitutions à l'échelle de la population sont appelées SNP (polymorphismes de substitution au niveau d'un seul nucléotide). On en compte **10<sup>7</sup>** répartis sur tout le génome humain, soit 90%

des variants existants. Le polymorphisme est le support de **variations phénotypiques mineures** expliquant les différences individuelles au sein d'une population.

### (2) *Les variations structurales du génome*

Les variations structurales sont des **mutations supérieures à 1 Kb**. Il peut s'agir de suppressions, duplications, insertions ou transferts de plusieurs centaines de bases. Les délétions semblent plus courantes que les duplications et plus pathogènes. Pour la majorité des gènes, une modification du nombre de copies est anormale et une hypothèse semble valide : le niveau d'expression d'un gène est proportionnel à son nombre de copies dans le génome. Ce phénomène, appelé **dosage génique**, est à l'origine de nombreux troubles génomiques (Read et Donnai, 2008). Quand une duplication dépasse la fréquence d'1% dans la population, on parle de **variation du nombre de copies** ou copy variation number (**CVN**). Leur nombre total exact est actuellement inconnu, on estime qu'ils représentent **13% du génome**. Les CVN de novo sont plus susceptibles d'être à l'origine de maladie que les CVN transmis (Stankiewicz et Lupski, 2010).

Les variations structurales sont les **moteurs de l'évolution** et de la diversité génétique mais elles sont aussi associées à des maladies mendéliennes ou à des maladies complexes communes.

### (3) *Les anomalies chromosomiques*

Les conséquences des anomalies à l'échelle du chromosome, concernant plus de 3Mb, sont variables. S'il n'y a pas de perte ou de gain de matériel génétique, il peut n'y avoir aucune conséquence tandis que les remaniements déséquilibrés créeront de graves troubles, souvent non viables. Ces anomalies sont suffisamment grandes pour être vue au microscope. Elles sont habituellement classées en trois groupes (Cribru, 1996):

- Les **anomalies de structure** : elles sont secondaires à des cassures de chromatides. Il peut s'agir de délétion (perte de fragment), d'inversion (fragment se retournant et se collant sur le même chromosome) ou de translocation (fragment se recollant sur un autre chromosome). Cette dernière est l'anomalie de structure la plus rencontrée chez le chien.
- Les **anomalies de nombre** : aussi appelées **aneuploïdies**, elles sont causées par la perte ou le gain de chromosome lors de la fécondation, la méiose ou la mitose. Les aneuploïdies les plus courantes concernent les chromosomes sexuels mais des anomalies de nombre sont décrites chez des chiens atteints de cancers.
- Les **anomalies de caryotype et l'intersexualité** : les individus sont porteurs d'un caryotype ne correspondant pas à leur sexe gonadique ou phénotypique. Cette dernière catégorie est particulière car ces anomalies peuvent être secondaires à une mutation ponctuelle dans un gène impliqué dans la différenciation sexuelle.

### (4) *Action des éléments génétiques transposables*

Au sein d'un génome, il existe des **éléments génétiques mobiles**, pouvant se transposer d'une position à une autre, sur le même chromosome ou sur un chromosome différent. Chez les eucaryotes, les éléments génétiques transposables provoquent au site cible de la transposition une duplication de quelques paires de bases et peuvent induire des mutations dans un gène, ou à proximité d'un gène, et engendrer des aberrations chromosomiques par recombinaison

homologue non allélique (Griffiths *et al.*, 2013b). Certains éléments comme les **LINES** et les **SINEs** (long et short interspersed elements) passent par une étape de rétrotranscription avant de s'intégrer. Dans le cas du chien, un transposon en particulier semble responsable de nombreux réarrangements génétiques : **SINE\_Cf** (Minnick *et al.*, 1992). Cet élément, spécifique des canidés, fut mis en évidence en 1992 et représente environ **7 %** de la séquence du génome canin (Kirkness *et al.*, 2003). Les SINE\_Cf ont été mis en cause dans plusieurs maladies génétiques chez le chien comme la myopathie centronucléaire du labrador retriever et sont responsables de certaines caractéristiques morphologiques comme la couleur merle du pelage (Parker, Shearin, *et al.*, 2010; Shearin et Ostrander, 2010). Chez l'homme, des séquences SINEs ont été impliquées dans des cancers. Les SINEs sont aussi des **moteurs de l'évolution**, pouvant expliquer l'évolution rapide du génome canin au cours des derniers siècles, que les mutations seules ne peuvent pas justifier.

Le statut des SINEs reste encore ambigu: ils peuvent être considérés comme des **parasites** du génome d'un hôte ou au contraire des **symbiontes** tolérés pour leur influence occasionnellement positive et permettant une évolution du génome (Wang et Kirkness, 2005).

### *b) Conséquences des altérations du génome*

Les altérations du génome vont avoir des conséquences à l'échelle de l'ADN, par modification de la séquence de nucléotides et à l'échelle de l'organisme, en altérant le fonctionnement de certaines protéines. Les mutations conduisent plutôt à une perte de fonction, le gain d'une fonction étant beaucoup plus rare. Pour chaque mutation, la question se pose : est-elle la cause de la maladie ou est-elle un simple variant non pathogène ?

#### *(1) A l'échelle de la cellule*

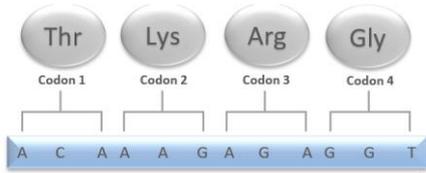
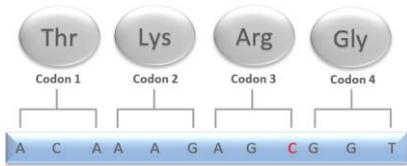
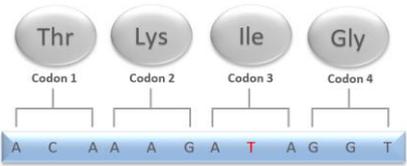
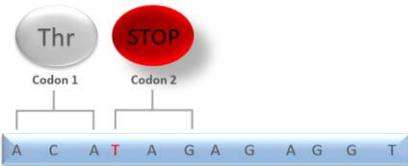
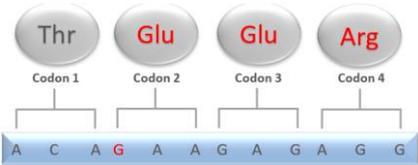
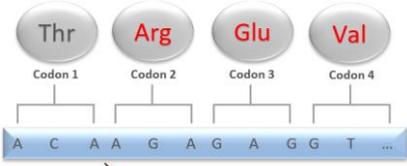
Les répercussions à l'échelle de l'ADN dépendent du nombre de nucléotides, de leurs natures mais aussi de la séquence concernée par la mutation. Une des conséquences majeures repose sur le maintien ou non du **cadre de lecture** au cours de l'épissage. Toute insertion ou délétion de nucléotides dont le nombre n'est pas un multiple de 3, provoque un décalage du cadre de lecture, causant un arrêt de la transcription ou la production d'une protéine non fonctionnelle. Les mutations peuvent affecter une séquence codante ou ses séquences régulatrices (promoteurs, enhanceurs, silencers), modifier un intron ou une région non traduite de l'ARNm. Les mutations des séquences régulatrices augmentent les **facteurs de susceptibilité** dans les maladies multifactorielles car elles modulent l'expression des gènes. Les maladies mendéliennes sont, au contraire, plutôt secondaires à une mutation dans un gène provoquant une modification importante du phénotype.

Trois types de mutations peuvent résulter d'une substitution dans un exon (Read et Donnai, 2008) (Tableau I):

- **Mutation non-sens** : apparition d'un **codon stop** entraînant une interruption prématurée de la traduction. Son effet est généralement comparable à la délétion d'un gène car elle aboutit à la synthèse d'une protéine tronquée dont la fonction est plus ou moins altérée selon la place de la mutation.
- **Mutation faux-sens** : substitution d'un acide aminé par un autre pouvant induire des modifications du schéma d'épissage mais aussi des modifications de la protéine elle-même.

- **Mutation synonyme ou silencieuse** : la mutation change un codon spécifiant un acide aminé en un autre codon du même acide aminé grâce à la redondance du code génétique. Elle posséderait un effet délétère par modification de schémas d'épissages ou par action sur une séquence régulatrice d'un gène. Elle ne modifie pas la structure de la protéine.

*Tableau I: Mutations ponctuelles et conséquences (Griffiths et al., 2013c)*

Types de mutations au niveau de l'ADN	Résultats au niveau moléculaire	Conséquences
<b>Pas de mutation (témoin)</b>		-
<b>Transition ou transversion</b>	<b>Mutation synonyme</b> 	Le plus souvent sans conséquence. +/- modification du schéma d'épissage
	<b>Mutation faux sens</b> 	Modification protéine +/- modification du schéma d'épissage
	<b>Mutation non-sens</b> 	Perte de la fonction du gène. Les ARN avec des codons stop ne sont pas traduits et sont dégradés prématurément.
<b>Insertion de base</b>	<b>Mutation par décalage du cadre de lecture</b> 	Transcrit déphasé Ne permet généralement pas la synthèse de protéine
<b>Délétion de base</b>	<b>Mutation par décalage du cadre de lecture</b> 	

Dans de très rares cas, une mutation peut corriger une altération antérieure du génome et restaurer la fonction d'un gène : on parle alors de **mutation révertante**. Cela fut décrit, par exemple, pour l'épidermolyse bulleuse héréditaire chez l'homme (Chiaverini, 2012).

## (2) A l'échelle de l'organisme : exemple du mosaïcisme pigmentaire

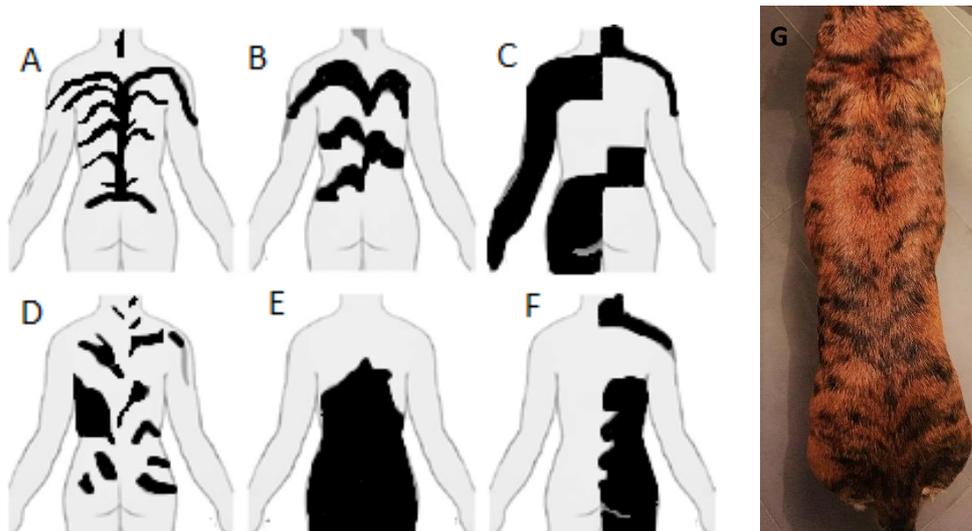
Les mutations à l'échelle de l'organisme sont principalement des mutations morphologiques : on note une altération de forme, de couleur ou de taille d'un individu. L'une de ses conséquences est le mosaïcisme pigmentaire qui tient une place importante dans l'étude des génodermatoses humaines car, bien qu'il ne soit pas toujours pathologique, il permet de comprendre de nombreux troubles cutanés.

Une mosaïque est un organisme composé de deux ou plusieurs populations de cellules génétiquement différentes provenant d'un zygote homogène. Ce phénomène est donc la conséquence d'une mutation ou d'une anomalie cytogénétique **post-zygotique dans une cellule pluripotente**. Lorsque cette disparité porte sur le gène d'un allèle responsable d'une maladie, l'individu sera composé d'une population cellulaire pathologique et d'une population dite saine (Boeckler *et al.*, 2006). Ce phénomène se distingue donc de la chimère qui est le résultat de l'agrégation de deux zygotes dans un seul embryon, après une fusion précoce de deux zygotes ou une transfusion cellulaire intra-utérine entre des jumeaux (Chiaverini, 2012). Le mosaïcisme et le chimérisme ne peuvent être distingués cliniquement, il faut faire appel à des analyses cytogénétiques. Cependant le mosaïcisme est un phénomène beaucoup plus fréquent que le chimérisme et il n'est pas toujours pathogène.

On distingue deux catégories de mosaïcisme, non pas par leur signes cliniques mais par le mécanisme génétique en cause (Happle, 2016) :

- Le **mosaïcisme génétique** : il résulte d'une **mutation** des chromosomes, de l'ADN nucléaire ou de l'ADN mitochondrial. Si l'anomalie apparaît au cours du développement embryonnaire, les deux lignées somatiques et germinales peuvent être affectées. Si l'anomalie apparaît plus tardivement, le mosaïcisme peut ne concerner qu'une des deux lignées. Dans le cas d'une atteinte **somatique**, plus l'anomalie apparaît tôt, plus l'organisme sera affecté. Si l'atteinte est uniquement **germinale**, l'individu ne présentera pas d'anomalie de son phénotype mais il peut transmettre ses deux génotypes à sa descendance. Le mosaïcisme germinale peut être une **source majeure d'erreur** et d'incertitude dans l'interprétation des arbres généalogiques et dans le conseil génétique (Jaraud-Darnault et Abitbol, 2017).
- Le **mosaïcisme épigénétique** : il est consécutif à un changement dans l'expression des gènes lors de leur transmission à la descendance, **sans altération d'ADN**. Il peut être secondaire à l'action de particules rétrovirales endogènes dispersées dans le génome, les rétrotransposons, contrôlant l'activité des gènes par méthylation ou déméthylation de l'ADN (Boeckler *et al.*, 2006; Itin et Burger, 2009). Le pelage bringé des chiens est une forme de mosaïcisme secondaire à l'activité des rétrotransposons, suivant les lignes de Blaschko (Kerns *et al.*, 2007) .

Le mosaïcisme peut donc concerner tous les organes. L'un est particulièrement visible c'est le mosaïcisme pigmentaire et ses motifs caractéristiques (Figure 7) (Boeckler *et al.*, 2006).



*Figure 7: Les modèles de mosaïcisme cutané (d'après Chiaverini, 2012)*

*A et B : type 1a et 1b suivant les lignes de Blaschko ; C : Type 2 modèle en échiquier ; D : Type 3 modèle phylloïde ; E : type 4 modèle en nappe ; F : type 5 modèle latéralisé. G : patron bringé suivant les lignes de Blaschko chez un chien (Mowglie, Boxer femelle)*

Happle a émis l'hypothèse que les lignes de Blaschko étaient un modèle particulier de **mosaïcisme épigénétique segmentaire** : le désordre touche une ou plusieurs aires cutanées, souvent de manière asymétrique, tout en respectant une ligne centrale (Happle, 2002). C'est un phénomène relativement fréquent chez les femmes hétérozygotes ayant des troubles cutanés liés à au chromosome X suite au **phénomène d'inactivation du X** (ou **lyonisation**). En effet l'un des deux chromosomes X (provenant du père ou de la mère) de chaque cellule devient aléatoirement **génétiquement inactif précocement** et se condense pour former un **corpuscule de Barr**. On retrouve donc chez la femelle adulte des cellules avec un chromosome X inactif d'origine maternelle et d'autres chez qui le chromosome inactif est d'origine paternelle. Si l'un des deux chromosomes X est porteur d'une mutation, la migration des deux types de cellule le long des lignes de Blaschko donne naissance à une peau en mosaïque.

Chez le chien, peu de cas de **mosaïcisme pigmentaire pathologique** existent. Deux cas, suivant les lignes de Blaschko, furent décrits et explorés en 2017 : une femelle Labrador retriever et d'une de ses filles (croisé Labrador) (Figure 8). Les deux mâles de la portée étant tout deux décédés à la naissance, un mode de transmission monogénique chromosomique semi-dominant est suspecté. L'étude du génome de ces deux chiennes a permis d'identifier une **délétion touchant le gène NSDHL**, qui ne fut pas retrouvée chez les 50 Labradors témoins (Bauer, De Lucia, *et al.*, 2017). Les variants du gène NSDHL sont responsables, chez l'homme, du **syndrome CHILD** (Congenital Hemidysplasia Ichthyosiform nevus Limb Defects), qui se caractérise par une hémidysplasie congénitale avec un naevus ichthyosiforme et des anomalies des membres. Nous développerons cette maladie dans notre seconde partie.



*Figure 8: Mosaïcisme chez un chien atteint du syndrome de CHILD ( Bauer et al., 2017)*

*A : Mosaïcisme chez un chien femelle Labrador de 7 mois. B : Lésions selon les lignes de Blaschko. C : Kératodermie des coussinets. D : Dilatation des ostiums folliculaires*

D'autres cas similaires ont été décrit chez le Rottweiler, le Husky sibérien et le Labrador retriever, ne touchant que des femelles. Une transmission dominante liée au chromosome X fut suspectée mais l'origine moléculaire ne fut pas explorée (Lewis et al., 1998; Bauer, De Lucia, et al., 2017).

---

#### En résumé :

*Les maladies héréditaires monogéniques ou mendéliennes sont dues à la mutation d'un seul gène. Les maladies multigéniques sont secondaires à une ou plusieurs mutations concernant au moins deux gènes. L'environnement peut être également mis en cause. L'étude de ces maladies commence par l'analyse des pedigrees, permettant de découvrir leur schéma de transmission. Les altérations du génome peuvent avoir des conséquences plus ou moins importantes, d'une mutation silencieuse à un organisme non viable, selon la séquence nucléotidique et la mutation en cause. Lorsqu'elles ne sont pas pathologiques, elles peuvent se développer au sein d'une population et être à l'origine des variabilités individuelles : on parlera alors de polymorphismes.*

*Lorsqu'une mutation apparaît très tôt pendant le développement embryonnaire, elle aboutit à un organisme dit mosaïque. En dermatologie, le mosaïcisme pigmentaire suit des motifs très caractéristiques, il est quasiment toujours considéré comme pathologique chez l'homme alors qu'il est plus souvent associé à un patron de robe qu'à une réelle affection chez le chien.*

---

## B. Etude des génodermatoses : l'apport du chien à l'homme

### 1. Le chien : un modèle génétique pour l'homme

#### a) *L'espèce canine : un ensemble d'îlot génétique*

A ce jour **344 races** sont officiellement reconnues par la fédération cynophile internationale (FCI, 2018), auxquelles s'ajoutent une centaine de races non reconnues. Toutes sont issues d'un seul ancêtre : ***Lupus canis*** (Ostrander et Wayne, 2005) et même si aucun consensus sur l'origine géographique de cet ancêtre n'est actuellement trouvé, l'une des hypothèses les plus probables serait une origine **est-asiatique**. Il est aussi possible qu'il y ait eu plusieurs foyers de domestication en parallèle (Savolainen *et al.*, 2002). En 15 000 ans, l'homme a créé près de 400 races de chiens respectant des standards précis, du Chihuahua de 1 kg au Mastiff de 100 kg. Cette variété est la conséquence de l'expression d'un seul génome et est le reflet au sein de l'espèce canine d'un **polymorphisme génétique** important et inégalé (André et Galibert, 2005).

La domestication fut le premier **goulot d'étranglement** du génome canin : ce sont des événements au cours desquels une réduction importante de la variabilité génétique est notée au sein d'une espèce. La création des races au cours de 300 dernières années fut le second goulot : elle s'est fondée sur une **sélection intensive** d'individus (appelés **reproducteurs**) présentant des caractères phénotypiques ou comportementaux similaires. La **consanguinité** a ensuite permis de fixer ces caractères d'intérêts. Pour certaines races, un troisième goulot s'est produit quand des événements tragiques ont réduit les effectifs de la race à quelques individus. C'est le cas pour la race Leonberg qui fut recréée après la Première Guerre mondiale à partir des cinq derniers survivants de la race (Ostrander et Kruglyak, 2000; Rimbault et Ostrander, 2012).

Ces goulots ont permis d'obtenir une forte homogénéité d'allèle au sein d'une race, tout en augmentant les divergences interraciales (Ostrander et Wayne, 2005). Chaque race est ainsi devenue un **îlot génétique** (ou pool génétique fermé). L'utilisation de marqueurs génétiques a confirmé que chaque race possédait une **signature génétique unique**, avec une fréquence et une distribution alléliques spécifiques, permettant l'identification génétique de presque toutes les races. La plupart des races peuvent néanmoins être regroupées en un nombre limité de grappes génétiques (Parker *et al.*, 2004; Parker, Shearin, *et al.*, 2010). Au contraire, chez l'homme, un brassage allélique a permis de rendre chaque individu génétiquement différent, « hétérozygote à de nombreux loci ». Les isolats génétiques ne sont alors retrouvés que dans des populations insulaires ou isolées depuis plusieurs siècles.

Cependant ces pratiques de sélections intensives ont aussi eu un **impact négatif** sur la santé des animaux. Des allèles **morbides** et des combinaisons d'allèles non adéquates ont été involontairement **co-sélectionnés** car ils se trouvaient physiquement proches des allèles codant pour les caractères désirés (Galibert et André, 2006; André et Plassais, 2012). Le Shar-peï en est un exemple : en sélectionnant des individus à la peau très épaisse et plissée, une prédisposition accrue au syndrome de fièvre périodique est notée (Olsson *et al.*, 2011). Les races brachycéphales et leur syndrome obstructif des voies respiratoires hautes sont un autre exemple de sélection inappropriée, fondée sur l'esthétisme, au dépend de la santé des animaux.

b) *Le chien : un modèle pour l'étude des maladies humaines*

C'est en 2005 que le premier génome euchromatique du chien (*Canis familiaris*) fut entièrement séquencé. Le génome d'une femelle Boxer fut sélectionné pour son **taux d'homozygotie élevé** afin de simplifier le séquençage (Lindblad-Toh *et al.*, 2005). La première observation fut que le génome du chien, malgré un nombre de chromosomes plus élevé, était de taille inférieure à celle du génome humain car il possédait un pourcentage de **séquence répétée** moins important. Une comparaison des deux génomes est présentée dans le tableau II.

Tableau II: Comparaison des génomes de l'homme et du chien en quelques chiffres

	Homme	Chien
<b>Chromosomes</b>	22 paires d'autosomes 1 paire de gonosomes	38 paires d'autosomes 1 paire de gonosomes
<b>Taille totale du génome</b>	2,9 Gb (Kirkness <i>et al.</i> , 2003) 3,1 Gb (Zerbino <i>et al.</i> , 2018)	2,41 Gb (Wade <i>et al.</i> 2006) 2,8 Gb (Shearin <i>et Ostrander</i> , 2010) 2,4 Gb (Zerbino <i>et al.</i> , 2018)
<b>Gènes identifiés</b>	25000 (Galibert <i>et André</i> , 2006) 20376 (Zerbino <i>et al.</i> , 2018)	19000 (Derrien <i>et al.</i> , 2009) 19856 (Zerbino <i>et al.</i> , 2018)
<b>Nombre de gènes orthologues</b>	18473 (Kirkness <i>et al.</i> , 2003)	
<b>Éléments du génome répétés</b>	46% (Kirkness <i>et al.</i> , 2003)	31% (Kirkness <i>et al.</i> , 2003)

Ce **séquençage** permet de connaître la structure du génome, sans apporter de renseignement sur les fonctions des séquences ou des gènes qui le composent, et sur la **structure morcelée** des génomes eucaryotes qui rend l'identification précise des gènes aussi compliquée. La comparaison des séquences d'autres génomes de mammifères est un outil puissant afin de lever les ambiguïtés (Galibert *et André*, 2006): des caractères communs entre deux organismes seront souvent codés par des séquences génomiques conservées entre ces deux espèces. Ainsi, la cartographie des deux génomes a permis d'identifier des **gènes homologues** : des groupes de gènes dont le voisinage et l'organisation sont conservés sur le génome du chien et sur celui de l'homme (Kirkness *et al.*, 2003). Il est alors possible d'appliquer à l'autre espèce les résultats d'identification de régions ou de gènes impliqués dans une maladie homologue.

L'utilisation du chien, espèce la plus médicalisée après l'homme, présente de nombreux avantages. Tout d'abord, l'accès au **pédigrée** est généralement simple, malgré de nombreuses erreurs commises sur les paternités, et permet d'étudier la ségrégation des allèles morbides et des marqueurs génétiques au sein d'une population (André *et Galibert*, 2005). De plus, la **prévalence élevée de maladies** au sein de certaines races suggère qu'un nombre limité d'allèles est à l'origine de ces maladies. Les recherches d'allèles morbides se font au sein des « **isolats génétiques** » que représente chaque race, ce qui rend leur analyse génétique souvent plus facile chez le chien que chez l'homme (Ostrander *et Wayne*, 2005; André *et al.*, 2007). Enfin les **considérations éthiques** sont moins importantes chez le chien, bien que ce dernier point tende à changer ces dernières années. Le modèle du chien semble aussi plus intéressant que le modèle murin. En effet, le chien développe des **maladies spontanées**, donc non induites comme chez la souris, avec des **symptômes similaires** entre l'homme et le chien alors que la souris présentera

des signes cliniques différents. Enfin l'homme et le chien partagent le même milieu de vie, ils seront donc soumis au même **stress environnemental** (André et Plassais, 2012).

Le recours au chien permet d'identifier des gènes directement responsables de maladies héréditaires monogéniques, de trouver des allèles impliqués dans des affections multifactorielles chez l'homme, de comprendre des métabolismes inconnus mais aussi et surtout de développer des **tests génétiques** de dépistage et de diagnostic (Galibert et André, 2006; André et Plassais, 2012). Le chien est un modèle pour l'homme mais l'inverse est aussi valable.

### c) *Le déséquilibre de liaison dans l'espèce canine*

Le déséquilibre de liaison résulte d'une **association non aléatoire d'allèles sur des loci différents du même chromosome**, portant avec eux des combinaisons conservées de SNP (Patnala *et al.*, 2013). Il s'agit d'un paramètre quantifiant l'écart par rapport à l'association aléatoire d'allèle qui mesure le degré de **dépendance statistique** entre deux caractères. Cela ne signifie pas que les deux loci sont liés physiquement (Slatkin, 2008). Cependant, au cours des recombinaisons chromosomiques de la méiose, plus deux loci sont proches, plus la probabilité qu'ils soient séparés par un **crossing-over** est faible et la probabilité qu'ils soient en déséquilibre de liaison augmente.

En considérant deux loci bi-alléliques : soit  $P_{AB}$  la fréquence de l'haplotype porteur des allèles A et B. On note D le déséquilibre de liaison :

$$D = P_{AB} - P_A \times P_B$$

avec  $P_A$  et  $P_B$  désignant les fréquences des allèles A et B (Feingold, 1991).

- $D=0$  : il existe un équilibre de liaison, impliquant une indépendance statistique entre les deux allèles. **La présence de l'allèle A n'a pas d'effet sur la présence de l'allèle B et inversement.**
- $D \neq 0$  : il existe un déséquilibre de liaison donc **une association préférentielle entre deux allèles.**

Au fil des générations, le déséquilibre de liaison tend à s'équilibrer car le nombre de recombinaison génétique augmente. Mais cette évolution vers l'équilibre peut être très lente si la distance entre les deux loci est faible (< à 2 cM).

Outre la proximité géographique de deux allèles, la dérive génétique et l'effet fondateur (ou tout échantillonnage d'un petit nombre d'individus) sont aussi des phénomènes à l'origine du déséquilibre de liaison. La sélection naturelle y contribue aussi en favorisant des combinaisons d'allèles apportant un **avantage sélectif**. Le déséquilibre de liaison au sein d'une race est devenu 50 fois, voire parfois 100 fois plus élevé que celui observé dans l'ensemble de la population humaine. Ainsi les études d'association ne nécessitent que quelques milliers de marqueurs chez le chien contrairement aux études chez l'homme qui nécessitent des millions de marqueurs (Lindblad-Toh *et al.*, 2005; Parker, Shearin, *et al.*, 2010).

Dans l'espèce canine on distinguera deux catégories :

- Au sein d'une race : le déséquilibre de liaison est important et les **séquences d'haplotypes sont longues (500kb à 1Mb)**.
- Entre les races : le **déséquilibre de liaison entre les races est faible et l'haplotype est beaucoup plus court**, similaire à celui observé chez les humains (Karlsson *et al.*, 2007).

Il existe cependant des biais dans la mise en évidence de déséquilibres de liaison, c'est-à-dire que deux caractères ségrégent ensemble dans une population pour une autre raison que le DL (Feingold, 1991) :

- La **stratification de la population** : deux groupes avec peu d'échanges génétiques et des fréquences alléliques différentes se mélangent constituant un ensemble en déséquilibre. Ce phénomène provoque des faux positifs lors des tests d'association.
- L'**épistasie** : interaction à distance où un gène module l'expression d'un autre gène

Le déséquilibre de liaison permet d'étudier les populations mais aussi le génome d'un individu en utilisant des marqueurs génétiques en déséquilibre de liaison.

## 2. Etude génétique des génodermatoses

Les classifications des génodermatoses reposaient depuis longtemps sur les signes cliniques ou histopathologiques. Mais progressivement une nouvelle classification est apparue, basée sur les mécanismes génétiques et moléculaires à l'origine de la maladie. Les corrélations gènes-phénotypes sont souvent trop imprécises pour qu'un raisonnement uniquement **physiopathologique** permette d'identifier le gène causal d'une maladie (Read et Donnai, 2008). L'évolution de la génétique moléculaire a permis d'identifier de nombreux gènes et développer des bases de données de gènes et de phénotypes mendéliens comme par exemple **OMIM** (*Online Mendelian Inheritance in Man*) pour l'homme et son équivalent pour les animaux **OMIA** (*Online Mendelian Inheritance in Animals*).

### a) Les outils génétiques

#### (1) Les marqueurs génétiques

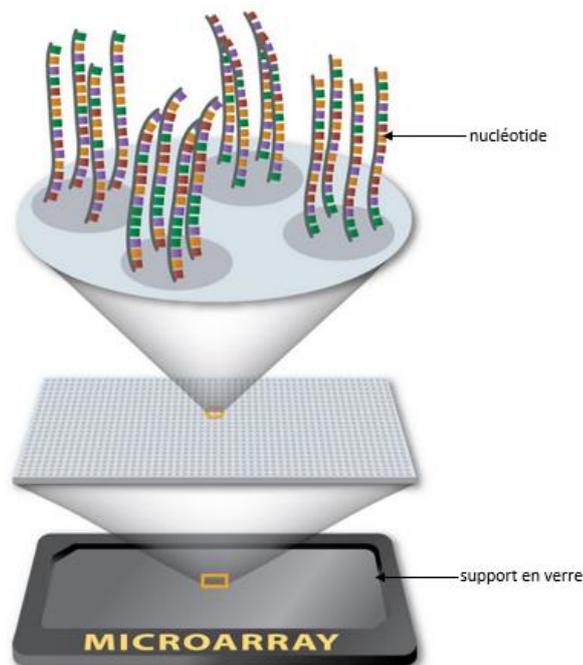
Les marqueurs moléculaires génétiques sont des séquences de nucléotides dont la position sur le génome est connue et qui permettent d'identifier les régions de l'ADN qui sont associées à des traits d'intérêts (Aubin, 1996; Mellersh, 2008). Un marqueur idéal est polymorphe, discriminant, multi allélique, neutre, codominant, non épistatique (*confer* I.A.1.c) et non soumis aux actions de l'environnement (Tagu et Moussard, 2003). Aujourd'hui deux principaux marqueurs génétiques sont utilisés :

- **les microsatellites** : ce sont des séquences en tandem, c'est-à-dire une répétition de motifs identiques répétés, d'une à quatre paires de bases. Les motifs les plus abondants sont les nucléotides CA et GT. En moyenne, chez le chien, un microsatellite est présent toutes les 42 kb. Chaque microsatellite est identifiable par ses **séquences flanquantes** qui l'entourent, spécifiques du locus. Ces séquences sont utilisées comme sites d'ancrage des amorces de PCR afin d'amplifier le fragment d'ADN qu'elles entourent et d'estimer la taille de ce fragment. Ce sont les marqueurs les plus utilisés (Aubin, 1996).

- **les SNP** : ces marqueurs sont présents en très grande quantité dans le génome. Ce sont les marqueurs de choix malgré le fait qu'ils ne soient que **bi-alléliques**. Ils sont dus à des mutations ponctuelles individuelles ne modifiant pas la longueur totale de la séquence d'ADN. Le séquençage du génome canin a permis d'identifier des marqueurs SNP puis de produire des puces permettant de cribler le génome entier pour rechercher des altérations génétiques pathogènes ou prédisposant à des traits particuliers.

## (2) Les puces à ADN

Les puces à ADN (Figure 9) ou microarray sont des supports solides (principalement en verre, parfois en nylon ou silicium), sur lesquels sont fixés de manière **ordonnée** des marqueurs associés à des éléments radioactifs formant une **sonde**. Plus le nombre de sondes est élevé plus la résolution de la puce sera grande et plus la taille des anomalies détectées sera faible (Bogard *et al.*, 2008). Les puces permettent de mesurer l'expression des gènes, caractériser la taille des ARN messagers, de détecter et de valider des gènes dans un génome.

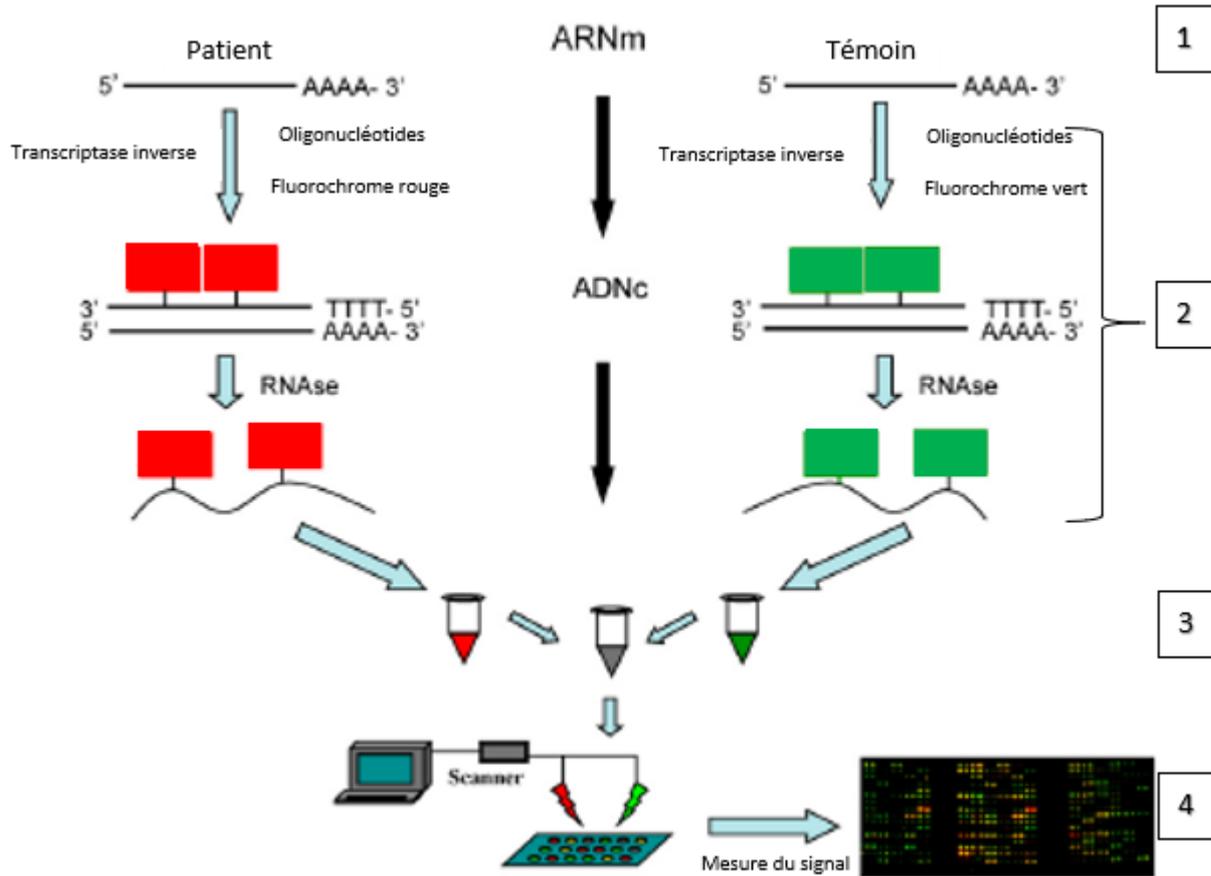


*Figure 9: Puce à ADN (d'après OrbitBiotech, 2006)*

On distingue deux approches : le **marquage unique** et l'**hybridation compétitive** (ou hybridation génomique comparative sur micro réseau d'ADN). Cette dernière permet de détecter des zones de délétions ou d'amplifications de régions chromosomiques en comparant l'ADN du patient avec un ADN de référence. En pratique, les différentes étapes sont (Figure 9) (Baron *et al.*, 2007; Keren *et al.*, 2010) :

- 1) Extraction de l'ARN du patient et du témoin
- 2) Formation d'ADN complémentaire via une transcriptase inverse et élimination de l'ARNm  
Coloration de l'ADNc par fixation de fluorochrome, avec deux couleurs différentes pour distinguer le patient et le témoin

- 3) Hybridation spécifique compétitive des deux ADNc sur la sonde correspondant à la séquence complémentaire : une région surreprésentée se fixera de façon plus importante sur la sonde correspondante.
- 4) Lecture de la puce afin de déterminer les rapports d'intensité de chaque fluorochrome et de comparer ainsi l'origine de l'ADN (patient ou témoin) fixé sur chaque marqueur.



*Figure 10: Principe d'analyse comparative de l'expression de gènes par utilisation des puces à ADN (d'après Boqard, Ameziane and Lamoril, 2008)*

Grâce à ces puces, il est possible de fixer une quantité importante de molécules d'ADN différentes et de mesurer de manière simultanée l'expression de milliers de gènes. Une fois la région repérée il est possible de reséquencer cette région avec des puces SNP.

Les puces à SNP sont une variante des puces à ADN : chaque fragment d'ADN présent sur la puce correspondant à un SNP, elles permettent non seulement d'étudier le nombre de copies d'ADN sur le marqueur étudié mais également le génotype du SNP correspondant. La puce actuellement utilisée dans l'espèce canine comprend **173 000 SNP** (Hayward *et al.*, 2016).

#### *b) Les stratégies d'identification des gènes*

On distingue deux types d'études permettant d'identifier le ou les gènes causant une maladie :

- Les **études de liaison** : réalisées au sein d'une **famille**, on évalue l'indépendance de transmission de deux allèles sur deux loci différents à l'aide de marqueurs génétiques.

- Les **études d'association** : réalisées au sein d'une **population**, on évalue l'existence d'un déséquilibre de liaison entre les allèles du variant génétique responsable de la maladie et les allèles des marqueurs génétiques.

La liaison est une relation entre des loci alors qu'une association est une relation entre des allèles et des phénotypes. Le principe sous-jacent aux études d'association est au final le même que celui des études de liaison, mais elles sont réalisées à l'échelle de la population plutôt qu'au sein de familles (Ott *et al.*, 2015).

### (1) Les analyses de liaisons

Les analyses de liaison génétique étudient la **co-ségrégation au cours de la méiose** d'un gène responsable d'une maladie et d'un marqueur génétique. La méthode des **lod-scores**, élaborée par Morton en 1955, est actuellement l'analyse de liaison la plus utilisée pour les maladies monogéniques. Il s'agit de calculer la probabilité d'observer une liaison entre deux loci dans le génome. Cette méthode requiert la connaissance du mode de transmission de la maladie, la fréquence des allèles pathologiques et la pénétrance des génotypes. En cas d'erreurs dans ces informations, la méthode perd sa puissance statistique. L'avantage de cette méthode est la possibilité d'additionner les lod-scores de plusieurs familles et donc d'affiner la valeur au fur et à mesure du temps.

Soit  $H_0$  l'hypothèse : les deux locus ségrégent de manière indépendante.

**$\theta$  : pourcentage de recombinaisons** (= distance génétique s'exprimant en centimorgan)

$$\theta = \frac{\text{nombre de gamètes recombinés}}{\text{nombre de gamètes transmis}}$$

En cas d'indépendance, on a autant de gamètes recombinés que de gamètes parentaux soit  $\theta=0,5$ .

S'il existe une liaison alors les gamètes parentaux se transmettent préférentiellement :  $\theta < 0,5$

Par définition le logarithme Z est égal à :

$$Z(\theta) = \log_{10}\left(\frac{L(\theta)}{L(\theta_{0,5})}\right) \quad \text{Si } Z(\theta) < -2 : \text{exclusion de la liaison}$$

$Z(\theta) > 3$  : les deux locus sont liés

$-2 < Z(\theta) < 3$  : on ne peut pas conclure

avec L (« likelihood ») la **vraisemblance de l'hypothèse**. Par convention le seuil de significativité est de 3 : l'hypothèse de liaison est  $10^3$  fois plus vraisemblable qu'une indépendance des caractères étudiés.

Le lod-score est une première étape dans la détermination d'une région candidate pour une maladie mendélienne. Lorsque la région candidate sera suffisamment réduite, il est possible de recenser les gènes présents dans cette région et d'établir une liste de **gènes candidats** et de les analyser un par un. Cette méthode est donc très longue et fastidieuse (Demenais *et al.*, 1996; Read et Donnai, 2008). Il existe aujourd'hui des outils plus efficaces.

## (2) Les études de type « gène candidat »

Cette stratégie consiste à rechercher et analyser des variants génétiques d'un gène pouvant jouer un rôle dans la maladie étudiée (Kwon et Goate, 2000; Patnala *et al.*, 2013). Une fois le choix du gène candidat fait, il faut déterminer les différents polymorphismes existants en séquençant l'ADN puis déterminer leurs conséquences fonctionnelles, que ce soit par action directe sur la séquence nucléotidique, par action sur une séquence régulatrice (promoteurs, sites de liaison des facteurs de transcription...) ou par action dans une région environnante ayant un effet à distance sur la fonction du gène (Patnala *et al.*, 2013).

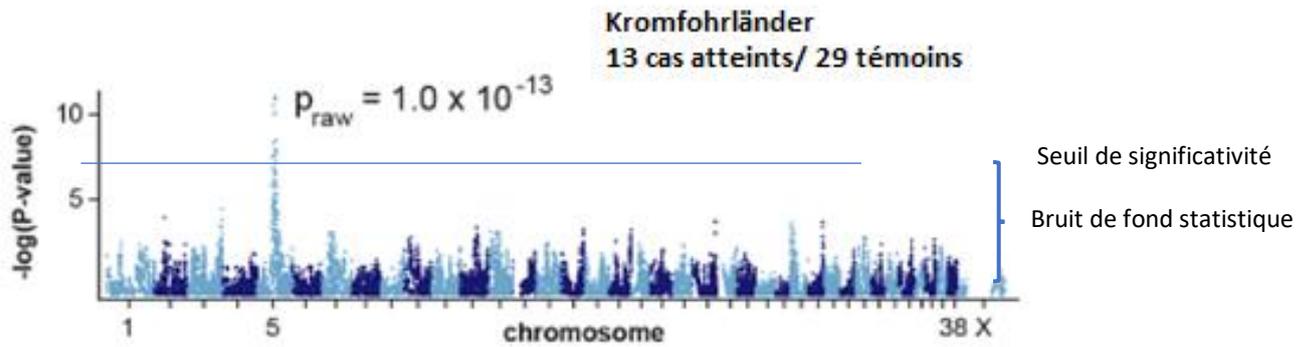
Enfin le rôle de ce gène est testé dans deux échantillons de sujets : un de malades et un de sujets sains témoins, afin de vérifier que le variant est plus fréquent chez les sujets atteints que chez les témoins. Si le gène candidat est validé il peut être **directement responsable** de la maladie mais aussi être en **déséquilibre de liaison** avec le gène causal.

Cette approche est **peu coûteuse** et permet l'identification de gènes ayant de **faibles effets**. Cependant, choisir un gène candidat nécessite la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'une maladie, représentant la limite principale de cette approche. Cette approche fut utilisée avec succès pour l'étude de la dysplasie ectodermique- syndrome de fragilité cutanée chez le Chesapeake Retriever (Olivry *et al.*, 2012) ou l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle chez le Braque allemand (Capt *et al.*, 2005). Au contraire, malgré le test de 28 gènes candidats, elle ne permet pas de découvrir le déterminisme génétique de la kérato-conjonctivite sèche et dermatose ichtyosiforme du Cavalier King Charles (Hartley, Barnett, *et al.*, 2012).

## (3) Les études pangénomiques ou GWAS

Une étude d'association génétique consiste à comparer la fréquence d'un variant génétique entre un groupe de malades et un groupe de témoins, le tout composé d'individus non apparentés. Elles s'appuient donc sur la notion de **déséquilibre de liaison** entre un marqueur génétique et un variant génétique potentiellement impliqué dans la maladie étudiée. Pour chaque étude d'association il s'agit de répondre à la question : « **est-ce que ces deux gènes sont liés ?** ». La réponse n'étant pas toujours évidente, un test statistique ( $\chi^2$ ) est réalisé afin d'obtenir un résultat objectif, standardisé et une p-value est calculée pour chaque étude (Feingold, 1991).

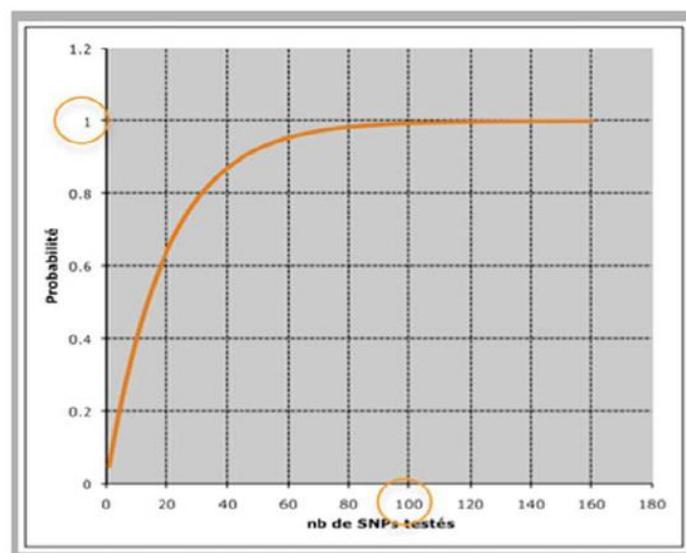
La méthode GWAS est une **succession étude d'association à l'échelle du génome** afin de comparer plusieurs milliers de variants distribués sur l'ensemble des chromosomes. Développée grâce à la création du génotypage haut débit, cette approche présente l'avantage d'aborder l'étude **sans hypothèse préalable sur les gènes d'intérêt** (Debette, 2012). La méthode GWAS présente donc un fort potentiel pour l'étude des maladies mendéliennes mais aussi multifactorielles pour lesquelles aucun gène candidat n'est mis en évidence. Pour visualiser l'ensemble de manière synthétique, les résultats du chi-2 de chaque test d'association sont mis sous la forme d'un **Manhattan plot** (Figure 11).



*Figure 11: Manhattan plot présenté lors de l'étude sur la kératodermie palmoplantaire du Kromfohländer (d'après Drögemüller et al., 2014).*

En abscisse sont représentés les chromosomes et en ordonnée, la valeur statistique d'association. Chaque point est un SNP testé. Lorsqu'une association dépasse le seuil de significativité, les recherches (une étude gène-candidat par exemple) sont menées sur les zones contenant les marqueurs SNP associés au phénotype étudié.

La méthode GWAS n'est pas exempte de contraintes. Il s'agit d'une succession d'études possédant chacune un **risque d'association faussement positif**. Si l'on choisit classiquement le risque  $\alpha$  de 5% alors on obtient  $K \times 0,05$  ( $K$  étant le nombre d'études conduites) chances d'obtenir une association positive au hasard : au bout de 100 SNP il est quasi-certain d'obtenir un faux positif.



*Figure 12: Accumulation du risque d'erreur au cours de la méthode GWAS ( Vasseur, 2012)*

Le seuil de significativité individuelle est donc abaissé de  $\alpha=0,05$  à  $\alpha'=0,05/K$  afin que ce soit le risque cumulé à la fin de l'étude qui soit de 5% (Bush et Moore, 2012; Vasseur, 2012): il s'agit de la **correction de Bonferroni**. Après cette correction, seuls les variants possédant des effets génétiques importants sont repérés, puisqu'il faut une association très fortement significative : ce phénomène est le **bruit de fond statistique**. Afin de contourner le problème il est possible

d'augmenter l'effectif pour obtenir une puissance équivalente. Les méthodes GWAS chez l'homme doivent donc inclure un nombre important de sujets (Vasseur, 2012).

Chez le chien, les **contraintes sont moindres**. En 2007, Karlsson a démontré qu'en s'appuyant sur la structure génomique particulière de chaque race (isolat génétique) et en utilisant une puce de 27 000 SNP, il était possible de cartographier deux loci de trait mendélien récessif en utilisant seulement 10 chiens affectés et 10 chiens témoins (Karlsson *et al.*, 2007). Pour les maladies polygéniques, il reste néanmoins nécessaire d'avoir une centaine de candidats atteints et une centaine de témoins. L'étude GWAS chez le chien permet donc de diminuer considérablement le nombre de cas nécessaires pour une puissance statistique équivalente.

#### (4) Le séquençage nouvelle génération ou NGS

Les méthodes de séquençage à haut débit permettent d'**identifier la quasi-totalité des variants** qui existent au sein d'un génome en comparant les séquences de sujets atteints et de sujets indemnes (Vasseur, 2012). Les plates-formes NGS permettent un séquençage massif de millions de courts fragments d'ADN (entre 200 et 400 pb) provenant d'un seul échantillon. Ces méthodes permettent de révéler un gène impliqué dans une affection en l'absence de toute indication préalable (Criqui et Baulande, 2010). Elle est plus adaptée à la recherche de **variants rares**, pour lesquelles la méthode GWAS est peu sensible (Bamshad *et al.*, 2011; Vasseur, 2012).

La méthode **WGS** révèle des millions de polymorphismes, en séquençant tout le génome, rendant l'interprétation difficile. Il faut distinguer les variants liés à des maladies sans les confondre avec des variants non pathogènes. En moyenne, chez l'homme, 95% des variants trouvés sont des polymorphismes. Il faut donc filtrer les résultats afin de ne conserver que les variants pertinents. La méthode **WES** ne cible que les « **exomes** », c'est-à-dire les séquences codant pour des protéines, représentant 1 à 2% du génome mais concentrant 85% des mutations responsables de maladies. Elle est donc beaucoup plus rentable en temps et en argent (Choi *et al.*, 2009; Grada et Weinbrecht, 2013). La méthode WES présente quelques limites car la connaissance des exons codant les protéines est encore incomplète et les sondes de capture des exons ne présentent pas toutes la même efficacité. Des **erreurs** de séquençage peuvent aussi survenir. Au-delà de ses limites, les NGS sont des outils puissants pour identifier la cause de troubles mendéliens connus ou soupçonnés (Bamshad *et al.*, 2011).

Malgré la diminution des coûts de séquençage, ces techniques NGS restent encore trop onéreuses pour envisager de séquencer des populations entières atteintes d'une même maladie. Une comparaison des différentes études possibles est présentée dans le tableau III.

Tableau III: Comparaison des stratégies d'identification des gènes

		Avantages	Inconvénients
<b>ANALYSE DE LIAISON</b> (Demerais <i>et al.</i> , 1996; Read et Donnai, 2008)		Coût faible Possibilité d'additionner les lod-scores	Peu puissant pour les maladies multifactorielles Nécessite des informations préalables sur les pedigrees
<b>GENE CANDIDAT</b> (Kwon et Goate, 2000; Patnala <i>et al.</i> , 2013)		Coût faible Nécessite des effectifs moindres Utilisable après une étude GWAS ou NGS	Analyse reposant sur des hypothèses préalables → ne permet pas de découvrir de nouveaux gènes, non suspectés Résultats très décevants en moyenne
<b>GWAS</b> (Debette, 2012; Vasseur, 2012)		Pas d'hypothèse préalable Permet de découvrir de nouveaux gènes (approche agnostique) Bonne couverture des variations génétiques	Bruit de fond statistique → implique d'avoir de grands effectifs Convient peu pour les variants rares Coût élevé
<b>NGS</b> (Grada et Weinbrecht, 2013)	<b>WGS</b>	Séquençage d'un génome en une journée Identification de la totalité des variants d'un génome	Infrastructure (supercalculateur) Inaccessible par son prix pour de nombreux laboratoires Risque d'erreurs de séquençage Difficile de ne conserver que les variants pertinents
	<b>WES</b>	Moins cher et plus rapide que la méthode GWS	N'étudie pas les séquences non codantes Reste relativement couteux

*En résumé :*

*Le génome canin est le témoin des événements qui ont conduit à la création de près de 400 races, morphologiquement très distinctes, reflétant l'important polymorphisme existant au sein de l'espèce canine. La domestication, suivie d'une intense sélection d'allèles, parfois morbides, et l'utilisation de la consanguinité ont rendu chaque race génétiquement distincte. Ces isolats génétiques sont des modèles d'études génétiques intéressants pour l'homme : le chien partage avec l'homme de nombreux gènes homologues et des maladies possédant des symptômes similaires. Le déséquilibre de liaison intra-racial important chez le chien permet de diminuer significativement les effectifs lors d'études d'associations.*

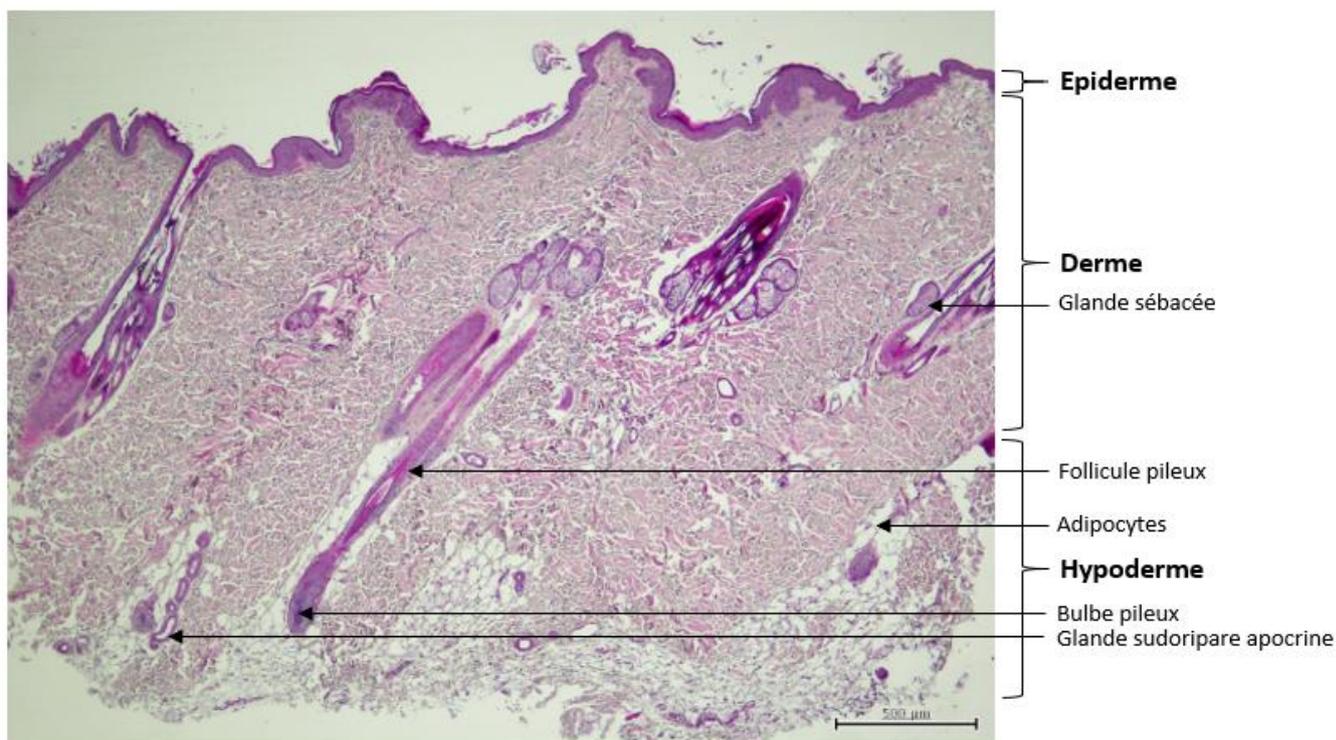
*Plusieurs stratégies d'études des maladies génétiques existent, reposant sur des outils génétiques comme les puces à SNP : des analyses de liaisons (lod-score) ou d'associations pangénomiques (GWAS), des études gènes-candidats... Il est aussi possible de séquencer tout le génome afin de déterminer les variants existants (WGS). Ces stratégies sont complémentaires et il est intéressant de les combiner afin de découvrir de nouveaux variants pathogènes. Ces études apportent un bénéfice mutuel homme-chien (concept d'One Health).*

## C. Rappels de dermatologie

La peau est l'organe le plus étendu de l'organisme : chez le chien adulte, elle représente **12%** du poids total et son épaisseur varie entre **0,5 et 5 mm**. Cette épaisseur varie selon la localisation anatomique mais aussi selon la race (Theerawatanasirikul *et al.*, 2012). Il s'agit d'un organe de revêtement, en continuité avec les muqueuses possédant de multiples fonctions (Miller *et al.*, 2012b):

- 1) **Barrière de protection** : il s'agit d'une barrière physique permettant une protection contre les micro-organismes, les agressions physiques ou chimiques, les ultra-violets. Elle limite aussi les pertes d'eau, d'électrolytes et de macromolécules. Les chiens présentant une altération de cette barrière seront vulnérables face à leur environnement, comme, par exemple, les chiens atteints d'albinisme oculo-cutané face au soleil.
- 2) **Immunosurveillance** : les cellules de la peau participent à la fois à l'immunité innée et à l'immunité spécifique. Ce rôle est assuré par les kératinocytes, les cellules de Langerhans et les lymphocytes. Les lipides, lysozymes et peptides antimicrobiens permettent aussi de lutter contre les micro-organismes pathogènes. Une déficience de ces cellules rend la peau sensible aux infections bactériennes et fongiques.
- 3) **Rôle sensoriel** : récepteurs du toucher, de la douleur, de la température, de la pression ou des vibrations.
- 4) **Production d'annexes** : formation des griffes ou des poils, cibles de nombreuses génodermatoses modifiant leur texture, leur couleur ou leur nombre.
- 5) **Métabolique** : le tissu adipeux sous-cutané constitue une réserve de triglycérides. L'épiderme participe à la synthèse de la vitamine D.
- 6) **Thermorégulation** : chez l'homme, la peau permet la régulation de la température corporelle par sudation et radiation. Chez le chien, la peau n'intervient pas dans la thermorégulation, les glandes sudoripares eccrines n'étant présentes que dans les coussinets. Les poils apportent cependant une protection thermique.
- 7) **Sociale** : pilo-érection servant d'avertissement.

La peau est composée de trois tissus superposés : superficiellement se trouve l'**épiderme** et en profondeur, se trouve l'**hypoderme**. Entre les deux se situe le **derme**, un tissu de soutien. Ces tissus sont associés à des glandes annexes et à des phanères (Figure 13). Les tissus sont richement vascularisés hormis l'épiderme, nourri par imbibition à partir des papilles dermiques. Le renouvellement de l'épiderme d'une peau glabre prend en moyenne 25 jours chez l'homme et 22 jours chez le chien (Jagannathan *et al.*, 2013).



*Figure 13: Structure de la peau (D. Pin, VetAgro-Sup)*

## 1. Organisation et structure de la peau

### a) L'épiderme

La couche la plus externe de la peau est l'épiderme, dérivé de l'ectoderme. Il s'agit d'un **épithélium stratifié, pavimenteux**, composé de cellules à plusieurs stades de différenciation, avec des morphologies, des formes et des polarités différentes, communiquant entre elles par des **gap-jonctions**. Son épaisseur est variable, entre 0,1 et 0,5 mm sauf sur les coussinets et la truffe où sa taille peut atteindre 1,5mm (Prost-Squarcioni, 2006; Miller *et al.*, 2012b). Deux types de cellules sont très souvent impliqués lors de génodermatoses :

- **Kératinocytes (85%)** : ils sont originaires de la couche basale de l'épiderme, leur production est constante et ils sont éliminés sous forme de cellules mortes, appelées cornéocytes, à la surface de la peau, après un processus de différenciation appelé **kératinisation**. Une production plus importante de kératinocytes ou un défaut d'élimination sera à l'origine de génodermatoses caractérisées par une kératodermie, telles que les **ichtyoses** ou le **syndrome CHILD** que nous évoquerons lors de la deuxième partie.

Outre leur rôle de « briques » de l'épiderme, les kératinocytes ont un rôle dans l'immunité innée (reconnaissance de pathogènes, présentation d'antigènes, production de cytokines).

- **Mélanocytes (5%)** : cellules dendritiques provenant des crêtes neurales se trouvant dans la couche basale ou dans la matrice du follicule pileux, elles synthétisent la **mélanine** à partir de précurseurs (**tyrosine**) au sein d'organites appelés **mélanosomes**. La mélanine

est un pigment protégeant l'ADN des kératinocytes de la couche basale contre l'action mutagène des ultra-violets, participant à la coloration de la peau des poils et possédant un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire cutanée (White et Yager, 1995). L'absence ou le dysfonctionnement de ces cellules sont à l'origine de **troubles hypopigmentaires**.

L'épiderme est lui-même décomposé en 5 couches (Menon, 2002; Miller *et al.*, 2012b) (Figure 14):

- **La couche basale** : cette couche est composée de cellules cylindriques à cubiques reposant sur la membrane basale. Il s'agit principalement de kératinocytes qui ancrent l'épiderme à la lame basale par l'intermédiaire des hémidesmosomes. Le cytosquelette des kératinocytes est composé de filaments de kératine **K5** et **K14** permettant de fixer les cellules entre elle via des **desmosomes**. Ces desmosomes sont des structures moléculaires complexes formées de glycoprotéines transmembranaires (les **cadhérines**) associées aux filaments de kératine par l'intermédiaire de molécules adaptatrices, telles que les **plakoglobines** et les **plakophilines**. La protéine **intégrine** assure l'adhésion et la communication entre les kératinocytes et le collagène germinale de la matrice extracellulaire. D'autres kératinocytes ont une fonction proliférative (cellules souches), ils possèdent un fort indice mitotique, ce qui permet d'assurer le remplacement des kératinocytes qui se différencient.
- **La couche épineuse** : cette couche est composée des cellules filles des cellules de la couche basale, elle est constituée d'une ou deux cellules sur une peau normale. Sur les coussinets ou la truffe, elle peut atteindre jusqu'à 20 cellules d'épaisseur. Ces cellules sont basophiles à éosinophiles, nucléées et polyédriques. Ces cellules synthétisent des filaments de kératines **K1** et **K10** et des granules lamellaires, **les corps d'Odland**, (contenant lipides, céramides, stérols...), elles commencent leur processus de kératinisation.
- **La couche granuleuse** : cette couche est composée des cellules filles des cellules de la couche épineuse. Elle est constituée de 4 à 8 couches de cellules sur une peau sans poils et 1 à 2 cellules sinon. Ces cellules sont basophiles, aplaties avec un noyau rétréci. Elles synthétisent des **granules de kératohyaline** contenant la **pro-filaggrine**, des filaments de kératine **K1** et **K10** et de nombreuses protéines structurant l'épiderme (loricrines, involucrine). Les kératinocytes produisent également des corps d'Odland.
- **La couche claire** : cette couche est composée des cellules filles des cellules de la couche granuleuse. Elle est constituée de cellules entièrement kératinisées, anucléées et compactes. Elle est riche en lipides liés aux protéines. Cette couche est absente sur les zones de peau normales et est au contraire très développée sur les coussinets ou la truffe.
- **La couche cornée** : cette couche est composée des cellules filles des cellules de la couche claire. Elle est constituée de cellules mortes éosinophiles, anucléées et aplaties, les **cornéocytes**, dans une **matrice lipidique** extracellulaire (**modèle brique et mortier**). Son épaisseur varie entre 5 et 1500  $\mu\text{m}$ , elle est plus épaisse en zone glabre ou peu poilue. Trois classes de lipides sont présentes : des cholestérols, des acides gras liés (céramides) et des acides gras libres participant l'édification de la barrière cutanée. Elle est aussi

constituée de protéines spécialisées contribuant aux propriétés biomécaniques de la peau : filaggrine, involucrine, loricrine, trichohyaline (Proksch *et al.*, 2008). La **filaggrine** et les **kératines** constituent entre 80 et 90% des protéines de l'épiderme. Des **transglutaminases** participent à la formation de la couche cornée en catalysant la formation de liaisons entre des protéines comme l'involucrine, la loricrine ou l'élafine.

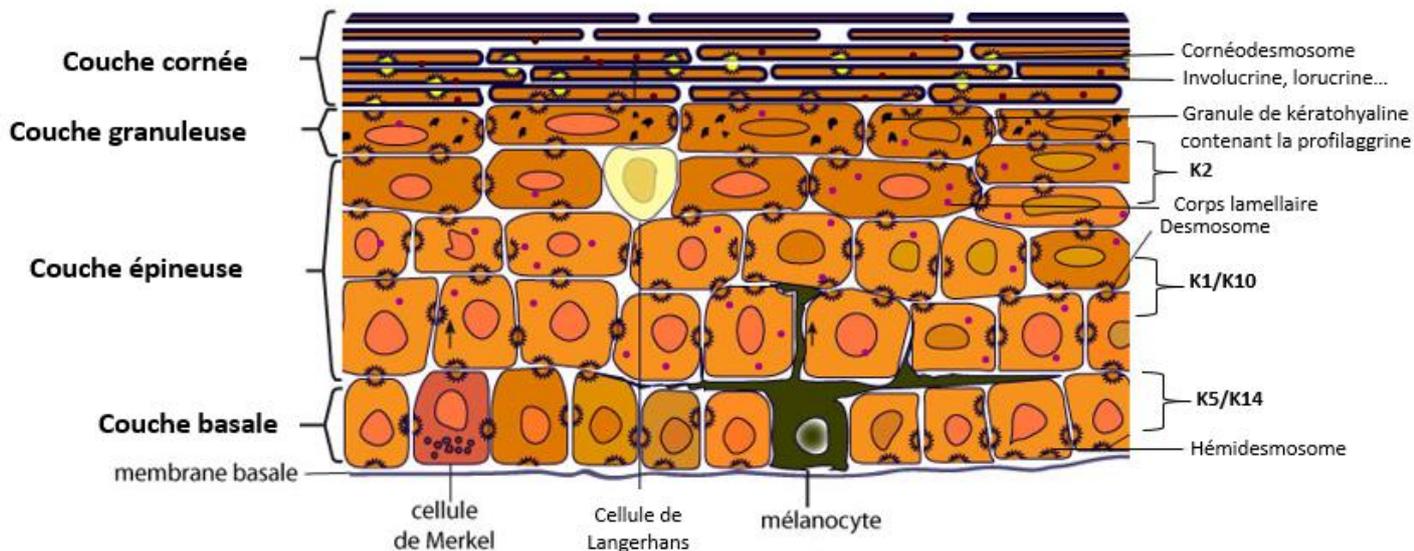


Figure 14: Organisation de l'épiderme (Démarchez, 2015a)

#### b) La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est l'**interface** entre l'épiderme et le derme. Elle mesure en moyenne **2 µm** d'épaisseur mais elle est plus développée dans les zones glabres et les jonctions cutanéomuqueuses. Il s'agit d'une **barrière sélective** entre les deux compartiments, jouant un rôle fondamental lors de la **cicatrisation** cutanée, en orientant la migration des kératinocytes, et d'une zone d'**ancrage** qui peut être touchée dans d'assez nombreuses génodermatoses, essentiellement des **maladies bulleuses** (Prost-Squarcioni, 2006; Miller *et al.*, 2012b).

En microscopie électronique, elle se décompose en quatre couches (Figure 15) :

- **Membrane plasmique basale** : composée du pôle basal des kératinocytes et des mélanocytes, elle possède des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme. Ces complexes sont des **hémidesmosomes** sur lesquels s'insèrent des tonofilaments et des fibrilles. Ils sont composés d'une plaque interne, reliée aux filaments intermédiaires de kératines par l'intermédiaire de la **plectine**, d'une plaque externe et d'une plaque sous-basale dans laquelle s'ancre les filaments d'ancrage constitués de laminines.
- **Lamina lucida** : feuillet clair superficiel traversé par des filaments d'ancrage riches en **laminine**, en **collagène XVII** et en **intégrine α6β4**.
- **Lamina densa** : feuillet dense composé de **collagène IV** et de **laminines** contribuant à l'ancrage des kératinocytes.

- **Sublamina densa** ou couche fibroréticulaire : ancrage de la lamina densa au derme

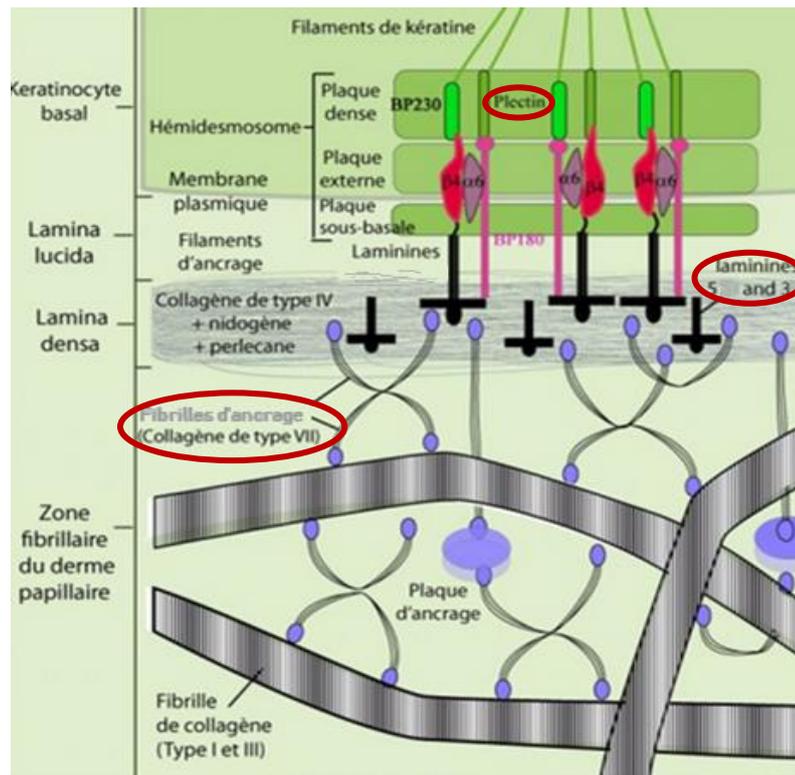


Figure 15: Représentation de la jonction dermo-épidermique (Démarchez, 2015b)

En rouge : molécules dont le dysfonctionnement est à l'origine de génodermatoses (maladies bulleuses)

### c) Le derme

Le **derme** est un **tissu conjonctif**, reposant sur l'hypoderme, d'origine mésenchymateuse, composé de fibres insolubles de **collagènes**, essentiellement de type I et III, assurant une résistance à l'étirement, participant à la migration cellulaire et la réparation tissulaire. La résistance aux forces de tractions est assurée par les fibres élastiques composées d'**élastine**, de **fibrillines** et de fibulines. Ces fibres sont entourées d'une substance fondamentale, un gel composé d'eau et de macromolécules solubles (protéoglycanes, glycoprotéines et acides hyaluroniques) permettant de résister ou de dissiper les forces de compression. Des fibres de **réticulines**, un assemblage de collagène et de fibronectine, sont aussi présentes près de la jonction dermo-épidermique et des lames basales. Les fibres et la substance amorphe constituent la **matrice extracellulaire**.

Chez l'homme le derme est divisé en deux zones : le derme papillaire et le derme réticulaire. Le chien n'ayant pas de papilles dermiques, on préfère les termes de **derme superficiel** et **profond**. Le derme superficiel est constitué de fines fibres de collagènes et d'élastines, irrégulièrement réparties tandis que le derme profond est constitué de fibres plus épaisses.

Le derme contient les follicules pileux, les muscles érecteurs des poils, des glandes ainsi que les vaisseaux lymphatiques, sanguins et des nerfs. Le derme est le support permettant la **nutrition de l'épiderme**, la protection des annexes cutanées et la **cicatrisation** (Miller *et al.*, 2012b).

## 2. Les poils

Le pelage est une caractéristique des mammifères, constituant une défense contre les traumatismes, la température ou les ultra-violets et apportant un camouflage. Il joue aussi un rôle dans la **communication** canine et parfois une fonction sensorielle avec des poils spécialisés appelés **vibrisses**. Ils ont aussi un rôle esthétique pour de nombreux propriétaires : la longueur, le degré de bouclage et le mode de croissance du poil sont des éléments clés du standard de la race. Pourtant malgré tous ces rôles, des races de chiens nus ont été créés par l'homme, à l'origine de génodermatoses. Les poils forment un angle de **30 à 60** degrés par rapport à l'épiderme, la pointe dirigée cranio-caudalement, pour améliorer l'**isolation thermique** et l'**impermeabilité** (Miller *et al.*, 2012b). Bien que la base génétique de la couleur du pelage soit connue, on en sait relativement peu sur les gènes qui influencent le mode de croissance, la longueur et le caractère bouclé du pelage.

### a) Formation des annexes pileuses

Les follicules pileux se forment au début de la vie embryonnaire grâce à des interactions entre l'ectoderme et le mésoderme. Une mauvaise communication entre ces deux feuilletts embryonnaires sera à l'origine de génodermatoses telles que la dysplasie ectodermique. La morphogenèse de ces follicules pileux présente trois étapes (Miller *et al.*, 2012b; Welle et Wiener, 2016) :

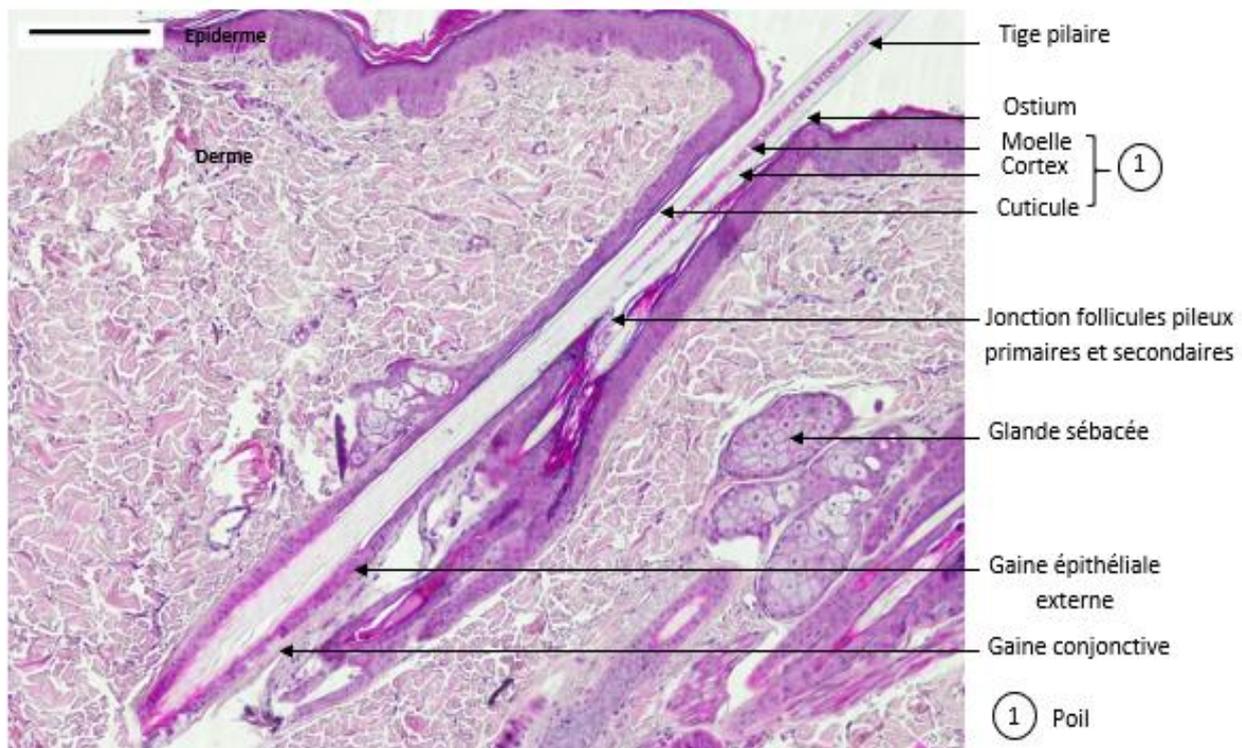
- **L'induction** : épaissement local avec agrégation de cellules de l'épiderme formant la **placode** pileuse qui fait saillie dans le derme, sous l'action de molécules telles que la protéine EDA (**ectodysplasin A**) et son récepteur ou encore **BMP** (« bone morphogenetic protein »).
- **L'organogénèse** : condensation des cellules mésenchymateuses sous la placode, conduisant à la formation d'un bourgeon folliculaire aussi appelé **papille dermique**.
- La **cytodifférentiation** : division cellulaire rapide et formation de trois cylindres épithéliaux à l'origine de la tige capillaire et des gaines. Au fur et à mesure du développement des trois cylindres, des renflements cellulaires apparaissent sur la face caudale du follicule pileux qui seront à l'origine de l'attache du muscle érecteur et du débouché des canaux de la glande sébacée et de la glande sudoripare apocrine annexées au follicule. Cette différenciation est secondaire à l'action de très nombreuses molécules dont les **kératines**, les **transglutaminases** et la protéine **FOXN1** (« forkhead box protein N1 »).

### b) Structure du follicule pileux et du poil

Le follicule pileux est une structure tubulaire, provenant d'une **invagination de l'épiderme**, envahissant le derme et même parfois l'hypoderme. Il permet la production du poil et l'**ancrage** de l'épiderme dans le derme. Il est composé de couches concentriques (Figure 16) :

- **Poil** : structure kératinisée modifiée produite par le follicule pileux. La partie émergée démarant à l'abouchement de la glande sébacée est nommée **infundibulum**. La partie sous l'attache du muscle érecteur du poil est la **racine**. Entre les deux se trouve l'**isthme**. Le poil s'organise en trois couches :
  - a. **La médulla** ou cœur du poil : composée de larges cellules cuboïdes, la médulla ne se trouve que dans les poils primaires. Elle est remplie d'air et de vacuoles de glycogène apportant une isolation thermique.

- b. **Le cortex** : couche intermédiaire composée de cellules kératinisées en fuseau disposées parallèlement au grand axe du poil, en périphérie de la médulla. Le cortex est la couche contribuant le plus aux propriétés mécaniques du poil. Il contient la **mélanine** responsable de la couleur du poil.
  - c. **La cuticule** : unique couche de cellules kératinisées disposées en ardoise composant la couche la plus externe.
- **Gaine épithéliale interne** : cette gaine sert de moule lors de la formation du poil. Elle est composée d'une cuticule en contact avec le poil puis de deux couches de cellules épithéliales contenant des granules de **trichohyaline**, un précurseur de l'enveloppe cornée, et produisant la kératine : la couche intermédiaire de Huxley et la couche externe de Henlé. La protéine **kératine 71**, à l'origine du phénotype ondulé du poil, est fortement exprimée dans cette gaine.
  - **Gaine épithéliale externe** : elle se trouve dans la continuité du stratum basal de l'épiderme. Elle est en contact avec une membrane basale, la séparant d'un tissu conjonctif.



*Figure 16: Follicule pilo-sébacé (D. Pin, VetAgro-Sup)*

Poil en phase télogène (absence de matrice bulbaire)

La croissance du poil se fait par le **bulbe pileux**, composé de cellules matricielles rondes à haut pouvoir de division et possédant de nombreux mélanocytes. Cette matrice entoure une **papille dermique**, un tissu conjonctif très vascularisé permettant la **nutrition** du poil et de ses gaines. On distingue les poils primaires, épais et rigides, des poils secondaires fins. Chaque poil primaire possède un muscle érecteur, constitué de fibres musculaires lisses et est en lien avec les glandes annexes. Les poils secondaires forment un **duvet** et sont parfois associés à une glande sébacée. Le poil du chien est dit **composé** : un poil primaire central de gros diamètre et deux à cinq poils primaires plus fins sont entourés d'une vingtaine de poils secondaires. Le tout forme une **unité folliculaire** (Crickx, 2005; Miller *et al.*, 2012b).

---

*En résumé :*

*La peau, organe le plus étendu, est une interface entre le corps et l'environnement. Elle est composée de trois compartiments superposés. En profondeur se trouve l'hypoderme, un réservoir énergétique, sur lequel repose le derme. Le compartiment le plus externe est l'épiderme, servant de barrière grâce à ses cellules kératinisées. Des déséquilibres dans le processus de kératinisation seront à l'origine de nombreuses génodermatoses telles que les ichtyoses, les kératodermies ou le syndrome CHILD. La pigmentation est assurée par la mélanine qui est produite par les mélanocytes et dont les dysfonctionnements sont à l'origine de troubles comme l'albinisme.*

*L'épiderme est ancré dans le derme via la jonction dermo-épidermique, cible de mutations à l'origine de maladies bulleuses. Le derme est un tissu de soutien, richement vascularisé dans lequel les invaginations de l'épiderme vont former les follicules pileux, à l'origine des poils. La formation de ces follicules a lieu lors de l'embryogénèse et nécessite des échanges moléculaires entre l'ectoderme et le mésoderme. Une absence de communication sera à l'origine de dysplasies ectodermiques.*

---

## II. Classifications des gnodermatoses

Au sens strict du terme, une gnodermatose est une **dermatose héréditaire monogénique**. Les autres dermatoses, à déterminisme **polygénique**, seront considérées comme étant à **prédisposition héréditaire** (Vidémont et Pin, 2010). Parmi les troubles héréditaires chez le chien, environ 66% sont récessifs tandis que chez l'homme, seules 26% de ces maladies sont à transmission récessive (Credille *et al.*, 2005). La biologie moléculaire est devenue un des plus grands atouts pour la compréhension et le diagnostic des gnodermatoses.

Nous ne développerons pas les gnodermatoses n'ayant pas évoluées depuis 2005. Leur description peut être trouvée dans la thèse de Fabien Levy (Tableau IV) (Levy, 2005).

*Tableau IV : Evolution des maladie étudiées par F. Levy (Levy, 2005)*

Maladie	Evolution depuis 2005
<b>Désordres touchant l'épiderme</b>	
Ichtyoses canines	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Séborrhée primaire héréditaire	Dermatose à prédisposition raciale
Séborrhée du bord libre de l'oreille	Existence controversée
Adénite sébacée granulomateuse	Dermatose à prédisposition raciale polygénique
Parakératose folliculaire	Dermatose à prédisposition raciale
Dysplasie épidermique du West Highland White Terrier	Existence controversée
Dermatite lichénoïde psoriasiforme de l'English Springer Spaniel	Dermatose à prédisposition raciale
Syndrome comédoneux du Schnauzer	Non décrit depuis 2005
Acrodermatite létale du Bull Terrier	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Hyperkératose parakératosique du Labrador	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Hyperkératose nasoplantaire	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Epitheliogenesis imperfecta	Non décrit depuis 2005, existence controversée
<b>Désordres de la jonction dermo-épidermique</b>	
Epidermolyses bulleuses	Découverte des causes et de la pathogénie, amélioration des traitements et création de tests génétiques
Pemphigus chronique familial canin	Non décrit depuis 2002
<b>Troubles de la pigmentation</b>	
Piébaldisme et syndrome de Waardenburg	Découverte des causes et de la pathogénie, amélioration des traitements
Vitiligo	Dermatoses auto-immunes à prédispositions raciale
Albinisme oculo-cutané	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Déficit en tyrosinase du Chow-Chow	Non décrit depuis 2005
Neutropénie cyclique canine	Amélioration des traitements
Leucotrichose	Non décrit depuis 2005
Lentigo	Dermatose non héréditaire
Acanthose pigmentaire canine	Dermatose à prédisposition raciale. Non décrit depuis 2005
<b>Désordres affectant les poils et leur croissance</b>	
Hypotrichose progressive	Distinctions de plusieurs dermatoses (gnodermatoses ou dermatoses à prédisposition raciale).
Hypotrichose congénitale et alopecie	Distinctions de plusieurs dermatoses (gnodermatoses ou dermatoses à prédisposition raciale).
Alopecie cyclique des flanc	Dermatose à prédisposition raciale
Dysplasies folliculaires	Dermatose à prédisposition raciale
Dysplasies folliculaires non cyclique	Dermatose à prédisposition raciale
Lipidose folliculaire	Dermatose à prédisposition raciale
Alopecie des robes diluées et dysplasie folliculaire des poils noirs	Découverte des causes et de la pathogénie, création de tests génétiques
Mélanodermie et alopecie du Yorkshire terrier	Dermatose à prédisposition raciale

## A. Les désordres héréditaires de la kératinisation

Les filaments de kératine sont essentiels pour la formation de la couche cornée. La mutation du gène d'une protéine impliquée dans la formation de ces filaments cause une **désorganisation des filaments** de kératine et une **fragilité** cellulaire prédisposant à l'épidermolyse (Mauldin *et al.*, 2008).

Nous ne développerons pas au cours de cette thèse les maladies suivantes :

- le **pemphigus chronique familial canin** ou **acantholyse épidermique héréditaire** du chien : équivalant à la maladie humaine d'Hailey-Hailey. Aucun cas ne semble avoir été décrit depuis 2002 (OMIA, 2018).
- l'**adénite sébacée granulomateuse** : maladie héréditaire supposée autosomique récessive chez le Caniche et l'Akita inu. Aucune étude d'héritabilité n'a été menée et les schémas d'apparition de la maladie ne suivent pas le schéma de ségrégation d'un trait récessif simple. Plusieurs tentatives ont été menées afin de révéler le déterminisme génétique de cette maladie chez le Caniche, sans succès. L'absence de résultat laisse supposer que l'adénite sébacée n'est pas monogénique mais que des facteurs environnementaux ou des gènes régulateurs interviennent (Pedersen *et al.*, 2012; Orthopedic Foundation for Animals, 2018).
- la **séborrhée primaire** du chien : ce trouble de la cornéogénèse est une dermatose à prédisposition raciale dont le caractère héréditaire n'est pas certain.
- la **dermatose épidermique du West Highland White Terrier** : il existe certainement une prédisposition génétique mais cette maladie serait secondaire à une prolifération bactérienne ou fongique (*Malassezia*), causant une réaction inflammatoire, une hypersensibilité, ou un traumatisme plutôt qu'un désordre congénital de kératinisation (Nett *et al.*, 2001). De même, chez l'homme, aucune prédisposition génétique pour la dermatose séborrhéique n'a été mise en évidence.
- les **dermatoses lichénoïdes** : ces dermatoses à prédisposition raciale semblent être secondaires à des phénomènes d'hypersensibilité.
- la **séborrhée du bord libre de l'oreille** : dermatose locale à prédisposition raciale décrite chez les chiens aux oreilles tombantes, et plus particulièrement le Teckel à poil ras. Son existence est controversée (Vidémont et Pin, 2010).
- le **syndrome comédoneux** : troubles de la kératinisation des follicules pileux. Une prédisposition raciale est observée chez le Schnauzer nain. Cette maladie ressemble au naevus comédoneux de l'homme, pour lequel aucun déterminisme génétique n'a été mis en évidence (Hubert *et al.*, 2008).

## 1. Les ichtyoses héréditaires

Les ichtyoses génétiques sont des **anomalies héréditaires monogéniques de la kératinisation** qui apparaissent dans les premiers mois ou années de vie de l'individu et touchent la majorité du tégument, contrairement aux kératodermies palmoplantaires. Les symptômes peuvent ne toucher que l'épithélium cutané (**ichtyose non-syndromique**) ou concerner aussi d'autres organes (**ichtyose syndromique**). Cette distinction permet une subdivision majeure pratique chez l'homme où l'on répertorie plus de 36 formes d'ichtyoses héréditaires différentes. En 2009, deux changements principaux ont eu lieu dans la classification des ichtyoses humaines (Oji *et al.*, 2010) : la création du groupe **ARCI**, des ichtyoses autosomiques récessives variées non syndromiques et non bulleuses, et celui des **ichtyoses kératinopatiques (KPI)**, un terme générique désignant les ichtyoses avec des mutations autosomiques dominantes concernant un gène de la kératine. Parmi les KPI se trouvent les **ichtyoses épidermolytiques**, caractérisées par la présence de bulles (Bourrat, 2012).

En médecine vétérinaire le terme ichtyose se restreint à des **troubles congénitaux ou héréditaires rares dus à des défauts primaires dans la formation de la couche cornée** (Mauldin, 2013) et la classification n'est pas aussi évoluée. Pendant plusieurs années l'ichtyose canine fut considérée comme une **entité unique rare** avant de réaliser qu'il s'agissait d'un groupe de dermatoses en pleine expansion au cours des dix dernières années. Chaque forme d'ichtyose semble spécifique d'une race, avec des caractéristiques cliniques et histopathologiques précises. Cependant quasi toutes les ichtyoses décrites chez le chien à ce jour appartiennent au groupe des ARCI ou des KPI et certaines de ces ichtyoses sont d'**excellents modèles spontanés d'études** (Guaguere et Bensignor, 2007). La classification chez le chien se base sur des critères histopathologiques.

### a) Les ichtyoses épidermolytiques

Chez l'homme, les hyperkératoses épidermolytiques généralisées sont dues à des mutations des gènes KRT1, KRT2e ou KRT10 et sont **autosomiques dominantes**.

Ces ichtyoses sont **rares** chez le chien. Elles sont principalement décrites chez le **Terrier du Norfolk** et, sporadiquement, chez le Rhodesian Ridgeback et des croisés Labradors.

#### Etiologie et pathogénie

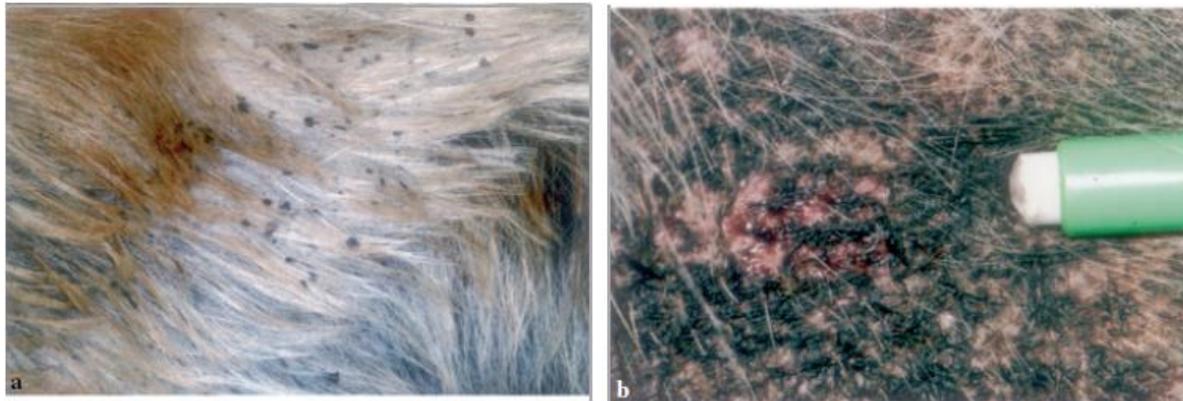
Chez le chien la transmission est **autosomique récessive**. A cause de la similarité des symptômes, une homologie avec ichtyose bulleuse de Siemens chez l'homme fut envisagée mais aucune mutation du gène KRT2e ne fut retrouvée chez les chiens atteints (Barnhart *et al.*, 2004).

En 2005, grâce à une étude de gènes candidats, une **mutation ponctuelle du gène KRT10**, sur le chromosome 9, fut mise en évidence chez le Terrier du Norfolk. La transversion d'une thymine à la place d'une guanine sur un site d'épissage conduit à la transcription d'un codon stop et provoque une **déficience en kératine 10**. Ce fut la 1<sup>ère</sup> mutation spontanée du gène d'une **kératine suprabasale** décrite chez un mammifère autre que l'homme (Credille *et al.*, 2005).

#### Signes cliniques

Les signes apparaissent à la naissance ou dans les mois qui suivent. Les chiens atteints présentent une **kératodermie** modérée, généralisée, sans atteinte palmoplantaire, une **hyperpigmentation** et une fragilité de l'épiderme. Des **squames** disposées en stries sont visibles. Les chiens présentent

une baisse de résistance aux traumatismes externes (Figure 17). Les lésions sont généralisées mais semblent plus marquées dans les plis axillaires et inguinaux. La maladie est **non prurigineuse** sauf lors d'infections bactériennes ou fongiques secondaires (Barnhart *et al.*, 2004).



*Figure 17: Terrier du Norfolk atteint d'ichtyose épidermolytique (Credille *et al.*, 2005)*

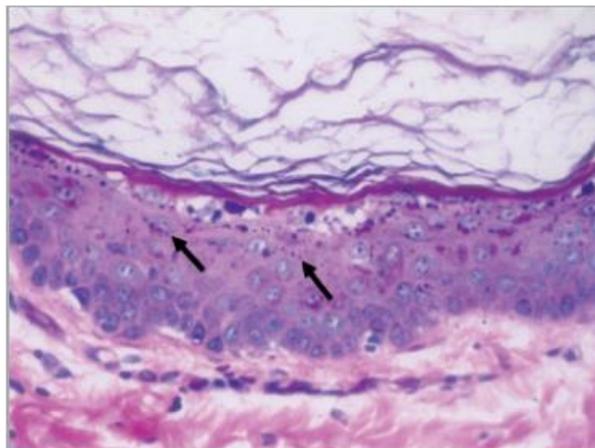
A : squames noires B : hyperkératose et hyperpigmentation, érosions secondaires à des vésicules superficielles à la suite d'un traumatisme

### Diagnostic

Le diagnostic se base sur l'anamnèse (âge d'apparition des symptômes, prédisposition raciale), l'examen clinique (avec exclusion des causes secondaires de désordres de la kératinisation) et **l'examen histopathologique** des biopsies cutanées. Le laboratoire Paw Print Genetics propose un **test génétique**.

### Histopathologie

L'examen au microscope optique de biopsies cutanées révèle une **épidermolyse avec hyperkératose orthokératosique**. La couche cornée est modérément hyperplasique (Figure 18).



*Figure 18 : Histopathologie de peau de chien atteint d'ichtyose épidermolytique (Credille *et al.*, 2005)*

Hyperkératose orthokératosique, gros granules de kératohyalines, grossissement 400

Plusieurs modifications structurales sont visibles dans les kératinocytes des couches granuleuses et épineuses :

- diminution de la quantité de tonofilaments.
- agrégation anormale des filaments de kératine.
- vacuolisation des kératinocytes de la partie supérieure de l'épiderme.
- grains de kératohyaline anormaux, non uniformes et, parfois, de grande taille (Mecklenburg *et al.*, 2000).

L'immunohistochimie met en évidence l'**absence de KRT10**.

### Traitement et pronostic

Il n'existe **pas de traitement** spécifique. Des solutions topiques, associées à des kératomodulateurs et des émoullients peuvent être utilisées afin de limiter les symptômes et améliorer la qualité de vie. Le traitement peut parfois aggraver les symptômes. L'acide rétinoïque peut être bénéfique mais la réponse au traitement peut prendre jusqu'à 6 mois. Le pronostic reste réservé à sombre (Miller *et al.*, 2012a).

#### *b) Les ichtyoses non-épidermolytiques*

Contrairement aux ichtyoses épidermolytiques qui sont secondaires à un désordre des kératines épidermiques, les ichtyoses non épidermolytiques du chien ont des origines génétiques diverses. Elles sont apparentées au groupe des **ARCI** de l'homme (Hoffmann *et al.*, 2016).

L'ichtyose non-épidermolytique est décrite chez le Jack Russel terrier, le Golden retriever, le Bouledogue américain et le Dogue allemand. Des cas sporadiques sont aussi rapportés chez le Berger allemand.

La sévérité et les signes cliniques de l'ichtyose varient selon la race. L'ichtyose du Golden retriever est une maladie peu sévère qui était considérée comme rare en 2007. Aucune mesure d'élevage ne fut prise afin de limiter sa propagation et en 2012 on estimait que **50%** de la population était porteuse de la mutation (Grall *et al.*, 2012). Une forme d'ichtyose plus grave fut décrite chez le Bouledogue américain et sur huit cents chiens de cette race testés, **39,3%** étaient porteurs de l'allèle muté. Ce pourcentage est probablement surestimé, si l'on suppose que les propriétaires de chiens apparentés à un individu affecté étaient plus susceptibles de faire dépister leurs chiens, mais l'ichtyose n'est clairement plus une maladie rare (Casal *et al.*, 2017).

### Etiologie et pathogénie

La transmission des ichtyoses est **autosomique récessive**, exceptée la forme décrite chez un individu berger allemand, secondaire à une **mutation de novo**. Chaque race atteinte d'ichtyose possède ses caractéristiques et son déterminisme génétique (Tableau V).

*Tableau V : Comparaison des différentes ichtyoses décrites chez le chien*

Race	Transmission	Année	Identification	Mutation	Gène	Conséquences
<b>Golden retriever</b> (Grall <i>et al.</i> , 2012)	Autosomique récessive	2012	GWAS	Insertion-délétion	PNPLA1	PNPLA1 non fonctionnelle
<b>Bouledogue américain</b> (Mauldin <i>et al.</i> , 2015; Casal <i>et al.</i> , 2017)	Autosomique récessive	2017	Analyse de liaison Gène candidat	Délétion	NIPAL4	Ichtyne non fonctionnelle
<b>Jack Russel terrier</b> (Credille <i>et al.</i> , 2009)	Autosomique récessive	2009	Séquençage Gène candidat	Insertion LINE	TGM-1	Transglutaminase 1 non fonctionnelle
<b>Dogue allemand</b> (Metzger <i>et al.</i> , 2015)	Autosomique récessive	2015	GWAS Gène candidat	Substitution	SLC27A4	Utilisation impossible d'acides gras à longue chaîne par les cornéocytes
<b>Berger allemand</b> (Bauer, Waluk, <i>et al.</i> , 2017)	<b>Autosomique dominante</b> (suspicion)	2017	WGS Gène candidat	Substitution <b>De novo</b>	ASPRV1	Filaggrine non fonctionnelle

### Signes cliniques

Des **squames psoriasiformes** adhérentes à l'épiderme sont visibles sur l'ensemble de l'animal et un **érythème** des régions glabres est généralement présent (Figure 19). Le reste des signes cliniques varient selon la race et l'individu (Tableau VI).



*Figure 19: Icthyose chez un chiot Bouledogue américain (Casal *et al.*, 2017)*

A : squames blanches, B : érythème abdominal sévère

Tableau VI: Signes cliniques des ichtyoses non-épidermolytiques chez le chien

Race	Age	Signes cliniques	Homologues humains
<b>Golden retriever</b> (Cadiergues <i>et al.</i> , 2008; Guaguere <i>et al.</i> , 2009)	< 1 an	Squames fines blanches à grises polygonales Pas d'atteinte des coussinets ou de la truffe <b>Hyperpigmentation</b> ventrale Prurit lors de complications infectieuses (bactériennes ou fongiques)	Ichtyose lamellaire
<b>Bouledogue américain</b> (Casal <i>et al.</i> , 2017)	< 3 mois	Squames fines à épaisses, blanches à brunes. Erythème abdominal sévère Prolifération de <b>Malassezia</b> souvent sévère	Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse Ichtyose lamellaire
<b>Jack Russel terrier</b> (Credille <i>et al.</i> , 2009)	A la naissance	Squames fines ou épaisses, blanches à brunes Prolifération de <b>Malassezia</b> ou de <b>coques</b> avec inflammation et prurit très sévères. Atteinte du corps entier (incluant les conduits auditifs)	Ichtyose lamellaire
<b>Dogue allemand</b> (Hoffmann <i>et al.</i> , 2016)	A la naissance	Squames grises à jaunes, présence inexplicquée de rides Surtout sur les plis axillaires et inguinaux Production excessive de <b>sébum</b>	Syndrome d'ichtyose du prématuré
<b>Berger allemand</b> (Bauer, Waluk, <i>et al.</i> , 2017)	6 mois	Squames grises, <b>érythème</b> discret <b>Alopécie focale</b> <b>Hypotrichose</b>	-

L'ichtyose du Berger allemand est un cas sporadique dont la mutation *de novo* aboutie à une filaggrine non fonctionnelle. Cependant cette mutation n'impacte pas directement la protéine mais un précurseur, contrairement à la mutation responsable de l'ichtyose vulgaire chez l'homme : c'est pourquoi nous ne ferons pas d'homologie.

Une forme particulière **d'ichtyose juvénile** transitoire est décrite chez le Golden Retriever. Les lésions ont été rapprochées de lésions classiquement observées chez les chiots, quelle que soit sa race, appelées « **croûtes de lait** ». Les chiots présentent un squamosis de **résolution spontanée**, qui ne serait que partiellement liée à la mutation du gène PNPLA1. L'étude comporte de nombreux biais (suivi téléphonique et non clinique, période de suivi trop courte) et le déterminisme exact reste encore à explorer (Roethig *et al.*, 2015).

### Diagnostic

Le diagnostic se base sur l'anamnèse (âge d'apparition des symptômes, prédisposition raciale), l'examen clinique (avec exclusion des causes secondaires de désordres de kératinisation) et l'**examen histopathologique** (via des biopsies cutanées).

Entre 76 et 85 % des Golden retriever atteints sont identifiés à moins de 1 an (Guaguere *et al.*, 2009) . Des **tests génétiques** sont actuellement disponibles pour le Golden retriever (Antagène) et le Bouledogue américain (PennGen).

## Histopathologie

L'ichtyose non-épidermolytique se caractérise par une **hyperkératose orthokératosique** lamellaire, compacte, diffuse, épidermique. Des **vacuoles** sont généralement présentes dans le cytoplasme des kératinocytes. Le derme n'est pas atteint. Des différences existent entre les races (Tableau VII).

*Tableau VII: Particularités histopathologiques des ichtyoses non-épidermolytiques chez le chien*

Race	Particularités histopathologiques
<b>Golden retriever</b> (Cadiergues <i>et al.</i> , 2008; Guaguere <i>et al.</i> , 2009)	Epaississement épidermique occasionnel, dégradation retardée des cornéodesmosomes
<b>Bouledogue américain</b> (Casal <i>et al.</i> , 2017)	Corps lamellaires anormaux, acanthose, baisse de la quantité de lipides dans les grains lamellaires
<b>Jack russel terrier</b> (Credille <i>et al.</i> , 2009)	Amincissement du stratum corneum
<b>Dogue allemand</b> (Metzger <i>et al.</i> , 2015)	Hyperkératose folliculaire, grains de kératohyaline anormaux, acanthose, accumulation de lipide dans le follicule pileux
<b>Berger allemand</b> (Bauer, Waluk, <i>et al.</i> , 2017)	Hyperkératose folliculaire

## Traitement et pronostic

Le traitement est **symptomatique** : utilisation d'agents kératolytiques, d'émollients et de réhydratants. En cas d'infections, des shampoings antiseptiques (chlorhexidine) et antifongiques (miconazole) peuvent être ajoutés. L'ajout d'acide rétinoïque peut être utile et la réponse au traitement peut prendre jusqu'à 6 mois. L'efficacité des acides gras (supplémentation en acide gras  $\Omega$  3 et 6 per os et en application locale) est difficilement évaluable mais leur association avec un traitement topique semble bénéfique (Tamamoto-Mochizuki *et al.*, 2016).

Le pronostic varie selon les races : ainsi l'ichtyose du Golden retriever possède un **bon pronostic** à long terme avec une qualité de vie correcte, même sous traitement, tandis que les ichtyoses du Jack Russel terrier, du Bouledogue américain et du Dogue allemand ont un **pronostic** beaucoup plus **réservé** et conduisent à l'euthanasie de l'animal dans les premiers mois de vie.

### *c) L'ichtyose syndromique du Cavalier King Charles*

La **dermatose ichtyosiforme et kérato-conjonctivite sèche du Cavalier King Charles** (CKCSID), aussi appelée maladie des yeux secs et du pelage bouclé, fut décrite pour la première fois en 2006. Il n'existe pas d'équivalent chez l'homme, car aucune ichtyose n'est associée à une déficience en larmes et à un changement de pilosité. De plus les **KCS héréditaires congénitales** sont rares chez les humains, avec seulement deux maladies autosomiques dominantes décrites: le syndrome

lacrymo-auriculo-dento-digital et l'aplasie des glandes lacrymales et salivaires (Hartley, Donaldson, *et al.*, 2012).

### **Etiologie et pathogénie**

Cette dermatose cutanée est considérée à ce jour comme monogénique, avec une transmission **autosomique récessive**, mais il n'est pas exclu que le syndrome dans son ensemble possède un déterminisme **polygénique** (Hartley, Donaldson, *et al.*, 2012). Une étude sur 28 gènes candidats, sélectionnés à partir de maladies similaires chez l'homme, fut menée afin de découvrir le déterminisme génétique, sans succès (Hartley, Barnett, *et al.*, 2012). Une étude GWAS permet de révéler une mutation (délétion) du gène **FAM83H**, probablement à l'origine de ce syndrome. Chez l'homme une mutation du gène FAM83H est associée à une maladie autosomique dominante : **l'amélogénèse imparfaite** hypocalcifiée (Forman *et al.*, 2012).

### **Signes cliniques**

Dès la naissance, les chiens atteints de CKCSID présentent un pelage sec et frisé. L'ouverture des yeux est retardée de quelques jours. Le reste des signes cliniques apparaît plus tardivement, lorsque l'animal est adulte. On note une détérioration de l'état général et l'apparition de lésions cutanées : **kératodermie** de l'abdomen et des coussinets, alopecies focales, **squames** fines grisâtres adhérentes sur l'abdomen et en particulier autour des mamelles, **hyperpigmentation** de l'abdomen. Les griffes et les dents présentent des malformations. Enfin les chiens développent une **kératoconjonctivite sèche bilatérale** favorisant l'apparition d'ulcères cornéens (Barnett, 2006; Hartley, Donaldson, *et al.*, 2012).

### **Diagnostic**

Le diagnostic se base sur l'anamnèse (âge d'apparition des symptômes, prédisposition raciale), l'examen clinique et l'**examen histopathologique** de biopsies cutanées. Les éleveurs reconnaissent rapidement les chiots atteints par l'aspect du pelage. Un **test génétique** est commercialisé par le laboratoire Antagène.

### **Histopathologie**

La CKCSID se caractérise par une **hyperkératose orthokératosique** de l'épiderme et des follicules pileux, sans épidermolyse. Une inflammation périvasculaire du derme superficiel est parfois notée. Une nécrose des cellules épithéliales centrales de la cornée est visible. Les glandes lacrymales sont normales (Barnett, 2006; Hartley, Donaldson, *et al.*, 2012).

### **Traitement et pronostic**

Le traitement des lésions cutanées est le même que pour les ichtyoses non-syndromiques. Un traitement oculaire (**immunomodulateur** et ajout de **larmes artificielles**) peut être mis en place pour traiter la kératoconjonctivite sèche mais l'amélioration n'est pas significative et la gravité des lésions conduit souvent à l'euthanasie précoce des animaux malades (Barnett, 2006; Hartley, Donaldson, *et al.*, 2012).

La classification des ichtyoses humaines ne s'applique pas parfaitement aux ichtyoses canines (Figure 17). La quantité croissante des cas d'ichtyoses chez le chien devrait conduire à un remaniement de la classification canine, tout en continuant de privilégier l'aspect clinique, afin qu'elle puisse être facilement utilisable par les vétérinaires cliniciens.

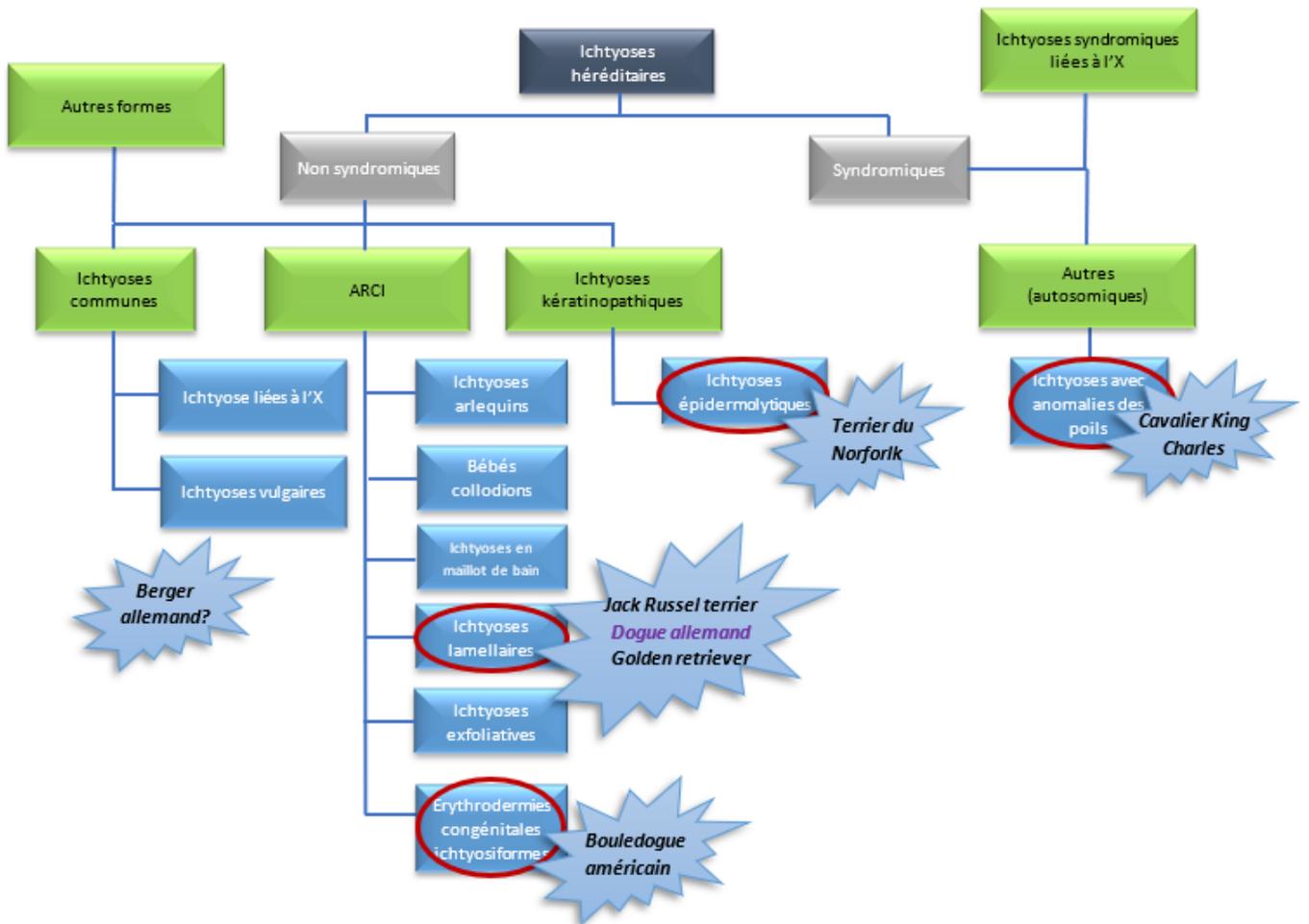


Figure 20: Classification simplifiée des ichtyoses humaines et place des ichtyoses canines (réalisation personnelle)

L'ichtyose du Dogue Allemand, considérée comme similaire cliniquement au syndrome de l'ichtyose du prématuré de l'homme, est classée dans les ichtyoses non-syndromiques chez le chien.

## 2. La kératodermie palmoplantaire

La kératodermie palmoplantaire (KPP) du chien est un épaississement et un durcissement des **coussinets** des quatre membres, plus particulièrement de la couche cornée de l'épiderme. Elle peut être d'origine **primaire** (génétique) ou **secondaire** à une maladie (lupus, maladie de Carrée, leishmaniose). Des formes idiopathiques sont également décrites chez des chiens âgés (Binder *et al.*, 2000).

Chez l'homme, plusieurs classifications ont été proposées mais aucune ne fait consensus. Les KPP peuvent être classées selon leur **aspect** ou selon leur **étendue** (Boudghene Stambouli et Himeur, 2012) :

- **diffuse** : toutes les surfaces palmaires et plantaires sont touchées
- **locale** : l'épaississement est plus marqué sur les zones de pression palmaires et plantaires

Chez le chien, cette distinction n'est pas réellement décrite.

#### a) *Kératodermie palmoplantaire épidermolytique diffuse*

L'**hyperkératose familiale épidermolytique** des coussinets fut décrite chez les **Terriers irlandais**, avec 11% des chiens de cette race porteurs de la mutation en Europe, puis chez les **Kromfohrländers** (Vidémont et Pin, 2010). Des cas sporadiques ont été rapportés dans d'autres races.

#### **Etiologie et pathogénie**

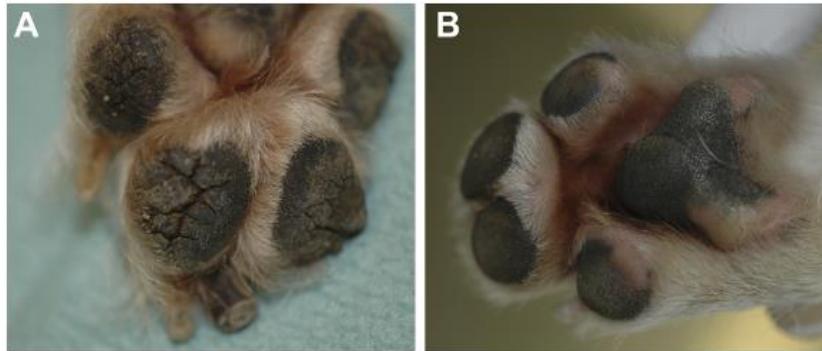
Chez l'homme, la KPP épidermolytique diffuse ou **kératodermie de Vöerner** est la forme la plus commune de kératodermie diffuse. Elle est à transmission **autosomique dominante** et est causée par la mutation du **gène KRT9** codant la kératine 9, un filament intermédiaire de type I spécifiquement transcrit dans les couches suprabasales de l'épiderme palmoplantaire. (Boudghene Stambouli et Himeur, 2012; Drögemüller *et al.*, 2014).

Chez le chien, la transmission est autosomique récessive (Binder *et al.*, 2000). En 2002, plusieurs gènes candidats furent sélectionnés car ils étaient impliqués dans des KPP humaines (kératine 2, kératine 9 et desmogléine 1), mais l'identification échoua (Schleifer *et al.*, 2003).

En 2014, une étude GWAS et une étude gène candidat furent réalisées chez les **Terriers irlandais** et les **Kromfohrländer** et ont permis de mettre en évidence une **mutation faux-sens** du gène **FAM83G**, sur le chromosome 5. La fonction de la protéine FAM83G reste inconnue. On suppose qu'elle aurait un rôle dans le maintien de **l'homéostasie cutanée**. En 2016, une étude WGS fut conduite sur trois Kromfohrländer apparentés et a confirmé, que dans cette race, la mutation FAM83G était bien corrélée à la kératodermie palmoplantaire (Sayyab *et al.*, 2016). Récemment, chez l'homme, une étude WES fut conduite dans une famille présentant une kératodermie palmoplantaire autosomique récessive héréditaire avec une leuconychie et une chevelure exubérante et a révélé qu'une mutation du gène FAM83G était aussi à l'origine d'une KPP humaine (Maruthappu *et al.*, 2018).

#### **Signes cliniques**

Les symptômes apparaissent entre **18 et 24 semaines** après la naissance. Les animaux présentent un **épaississement** et un **durcissement** de l'épiderme des coussinets des quatre membres avec des excroissances de la corne puis des **fissures** et une **onychodystrophie** (Figure 21). Des **infections** bactériennes secondaires sont possibles. L'animal préfère marcher sur des surfaces peu rugueuses et dans des cas sévères il peut présenter des boiteries à cause de la **douleur** (Binder *et al.*, 2000; Drögemüller *et al.*, 2014).



*Figure 21: Hyperkératose des coussinets (Drögemüller et al., 2014)*

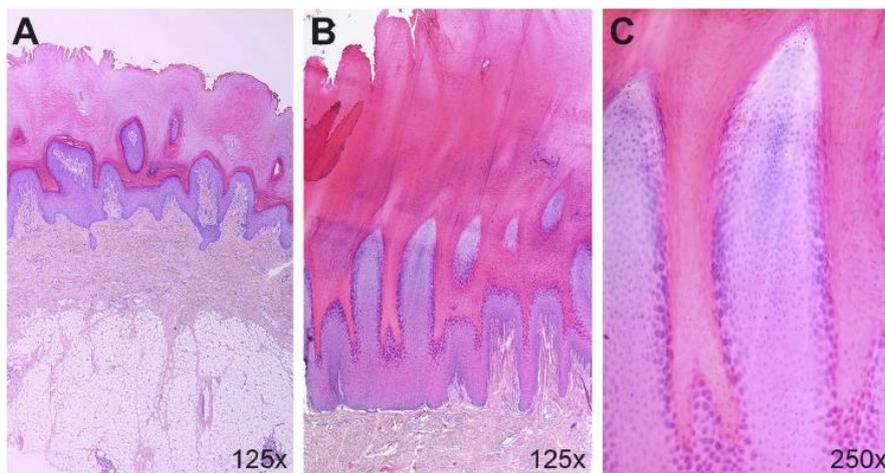
*A : coussinets d'un chien Kromfohländer de 1 an atteint, B : témoin*

### Diagnostic

Le diagnostic est impossible **avant l'âge de 4 mois**. L'anamnèse et l'examen clinique sont généralement évocateurs. Le diagnostic de certitude est **histopathologique**. (Binder *et al.*, 2000). Un **test génétique** est disponible (Antagène).

### Histopathologie

La KPP épidermolytique diffuse se caractérise par une **hyperplasie** irrégulière et modérée du stratum granulosum, une **hyperkératose orthokératosique, diffuse, marquée** et une **épidermolyse** discrète. Le stratum corneum est compact (Figure 22). Les filaments de kératines, les grains de kératohyaline et les corps lamellaires sont normaux (Binder *et al.*, 2000).



*Figure 22: Comparaison histopathologique des coussinets d'un chien atteint d'hyperkératose des coussinets (coloration hématoxyline et éosine) (Drögemüller et al., 2014)*

*A : témoin, B : chien Kromfohländer atteint, avec hyperplasie épidermique et stratum corneum compact, C : grossissement de la biopsie B*

L'immunofluorescence révèle une **absence de la protéine FAM83G** alors qu'elle est fortement exprimée dans l'épiderme des coussinets des chiens sains.

## Traitement et pronostic

Des soins **quotidiens** sont nécessaires : bains avec application locale d'agent kératolytique. Une antibiothérapie est ajoutée en cas d'infection. Une coupe des griffes et un parage de la corne en excès sont régulièrement nécessaires. Le pronostic est bon à **réservé** car dans les cas les plus sévères car l'animal ne peut plus se déplacer.

En médecine humaine le traitement repose sur des **réтиноïdes**, qui régulent la croissance et la différenciation des tissus épithéliaux et un apport de **calcipotriol**, inhibant la prolifération des kératinocytes (Boudghene Stambouli et Himeur, 2012).

On notera les **similarités cliniques et génétiques** de cette maladie avec le syndrome ichtyosiforme du Cavalier King Charles : la mutation concerne deux protéines de la même famille et ils partagent des symptômes communs comme l'atteinte du pelage, des griffes et la kératodermie des coussinets.

### *b) Kératodermie palmoplantaire non épidermolytique focale*

La KPP non épidermolytique est décrite depuis 1992 chez le **Dogue de Bordeaux**. Le nombre de chien atteint dans cette race dépasserait les 1% et 11 % seraient porteurs de la mutation causale (André *et al.*, 2007). Il s'agit d'un **modèle spontané canin** pour la kératodermie palmoplantaire non épidermolytique focale humaine.

## Etiologie et pathogénie

Chez le chien la transmission est **autosomique récessive** (André *et al.*, 2007). Une étude gène-candidat a mis en évidence une mutation complexe (insertion-délétion) sur le **gène KRT16**, créant un codon stop prématuré et provoquant la perte de la fonction de la kératine 16, principalement exprimé dans **les coussinets et la truffe**. Cette mutation semble spécifique du Dogue de Bordeaux (Plassais *et al.*, 2015).

Chez l'homme, la mutation du gène KRT16 est à l'origine de la **pachyonychie congénitale** de type I et de kératodermies palmoplantaires non épidermolytiques focales (Boudghene Stambouli et Himeur, 2012).

## Signes cliniques

Les symptômes chez le chien apparaissent entre l'âge de 10 semaines et celui d'un an. Les animaux présentent une **kératodermie douloureuse** des coussinets avec **fissures** sur les zones en contact avec le sol (Figure 23). Ces chiens sont alors prédisposés aux surinfections bactériennes. Aucun autre symptôme n'est rapporté (Paradis, 1992).

On note parfois une **kératodermie de la truffe** chez le Dogue de Bordeaux mais cette atteinte est **indépendante** de celle des coussinets : le test génétique pour la kératodermie du dogue de Bordeaux n'est pas valable pour détecter la kératodermie de la truffe car cette anomalie n'a pas été identifiée comme d'origine génétique.



*Figure 23: Kératodermie de la truffe et des coussinets chez le Doque de Bordeaux (Vidémont et Pin, 2010; Vidémont-Drevon, 2015)*

*A : truffe sèche et aspect verruqueux B : hyperkératose et fissures sur les zones de contact au sol*

### Diagnostic

Le diagnostic est impossible **avant l'âge de 4 mois**. L'anamnèse et l'examen clinique sont généralement évocateurs. Le diagnostic de certitude est **histopathologique**. Un **test génétique** est disponible (Antagène).

### Histopathologie

La KPP non épidermolytique se caractérise par une hyperkératose orthokératosique compacte et un stratum granulosum irrégulier, tantôt épaissi, tantôt inexistant. Une infiltration périvasculaire du derme superficiel discrète est parfois visible.

Au niveau des excroissances cornées, l'aspect est plus atteint : hyperkératose parakératosique, compacte, diminution de la taille de la couche granuleuse et vacuolisation des cornéocytes superficiels (Plassais *et al.*, 2015).

### Traitement et pronostic

Le traitement est similaire à celui des KPP épidermolytiques. Le pronostic est bon à réservé selon la sévérité des lésions.

## 3. La parakératose nasale héréditaire

La parakératose nasale familiale est une affection **rare** décrite depuis 2003 chez le **Labrador retriever** et, plus récemment, chez le **Greyhound** : sur un échantillon de 420 chiens testés, 2% des chiens Greyhound étaient porteurs de la mutation causale (Bauer, Nimmo, *et al.*, 2018). Il n'existe pas de maladie homologue chez l'homme.

### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive** (Pagé *et al.*, 2003; Peters *et al.*, 2003). Une étude GWAS a permis de mettre en évidence une **mutation ponctuelle** (substitution faux-sens d'une thymine par une guanine) du **gène SUV39H2**, sur le chromosome 2, chez les chiens Labradors atteints. L'action de gènes régulateurs ou un gène en déséquilibre de liaison avec le gène SUV39H2 ne peut cependant pas être exclu. La protéine SUV39H2 catalyse la **méthylation de l'histone 3-lysine-9-méthyltransférase**. Cette mutation modifie **l'hétérochromatine** et induit un **silence**

**transcriptionnel** lors d'une étape de la différenciation des kératinocytes (Jagannathan *et al.*, 2013).

Chez le Greyhound, une étude WGS a révélé un **variant différent** du gène SUV39H2, une délétion de 4 paires de base, causant la perte de fonction de la protéine associée à ce gène.

### Signes cliniques

Les signes apparaissent entre 6 mois et 1 an. Les chiens présentent une kératodermie de la truffe, avec dépigmentation, des fissures et parfois des ulcérations (Figure 24). Il n'y a pas d'atteinte de l'état général de prurit ou de douleur sauf lors d'infections bactériennes secondaires (Pagé *et al.*, 2003; Vidémont-Drevon, 2015).



*Figure 24: Lésions de parakératose nasale chez un Labrador (Vidémont et Pin, 2010)*

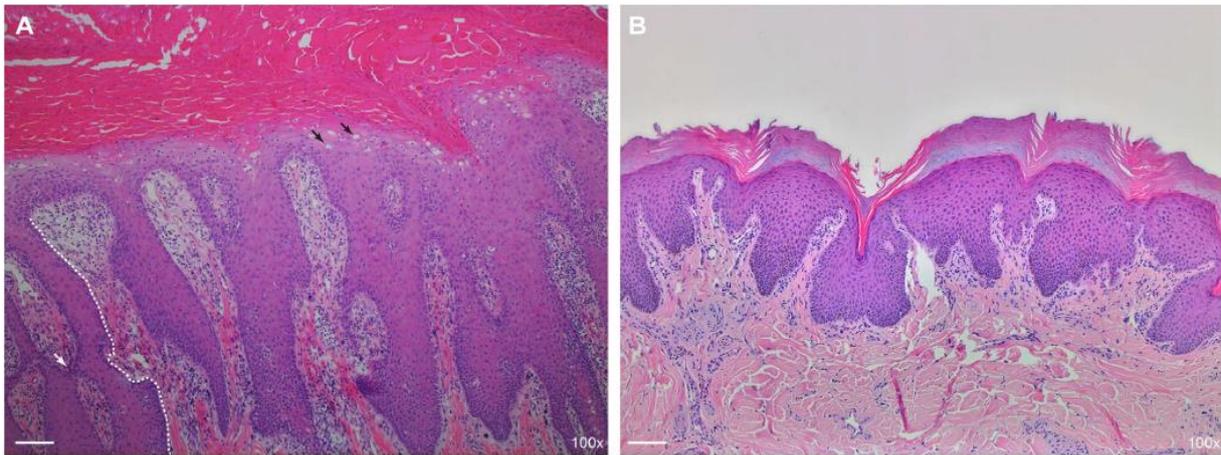
Epaississement grisâtre sec et rugueux de la truffe avec dépigmentation.

### Diagnostic

L'anamnèse et l'examen clinique sont généralement évocateurs. Le diagnostic de certitude est **histopathologique**. Des essais thérapeutiques sont possibles pour écarter certaines hypothèses comme le lupus cutané chronique localisé, une pyodermite cutanéomuqueuse voire une dermatose répondant au zinc. Un **test génétique** est disponible pour le Labrador (Antagène).

### Histopathologie

La parakératose nasale se caractérise par une **hyperkératose** parakératosique, diffuse (Figure 25), une inflammation et une **infiltration lymphocytaire** et **plasmocytaire** du derme superficiel sous-épidermique. Une accumulation de **matériel protéique** fluide (« sérum ») est observée entre les kératinocytes. Des **vacuoles**, probablement lipidiques, sont visibles dans les kératinocytes (Pagé *et al.*, 2003; Peters *et al.*, 2003).



*Figure 25: Histopathologie de truffe d'un chien atteint d'hyperkératose nasale (Jagannathan et al., 2013)*

A : parakératose diffuse, kératinocytes hydrophobes dans les couches supérieures de l'épiderme (flèches noires), B : témoin

### Traitement et pronostic

L'application locale de **propylène glycol** et de **vaseline** permet de limiter les signes cliniques. Les traitements à base de zinc, vitamines E ou A, d'acide gras  $\Omega 3$  ou  $\Omega 6$  sont inefficaces. En dehors des risques d'infections bactériennes, cette dermatose est principalement **esthétique** et le pronostic est bon (Pagé et al., 2003; Peters et al., 2003).

#### 4. Le syndrome CHILD

Le syndrome CHILD, acronyme pour **hémidysplasie congénitale avec naevus ichtyosiforme et anomalies des membres**, est une génodermatose **rare** qui fut décrite pour la première fois en 1948 chez l'homme (Hummel et al., 2003). Elle est tout aussi rare chez le chien, seuls deux cas ayant été décrits en 2017 : un Labrador femelle et une de ses filles en 2017. D'autres cas cliniquement similaires avaient été rapportés mais la mutation n'avait pas été cherchée et les lésions histopathologiques n'étaient pas identiques (Bauer, De Lucia, et al., 2017).

### Etiologie et pathogénie

Chez l'homme, la transmission de cette maladie est dominante liée à l'**X**. Ce syndrome est létal chez l'homme. Il fut d'abord associé, de façon erronée, au **gène EBP** (« emopamil binding protein »), avant que la mutation du **gène NSDHL** ne soit découverte.

Chez le chien, une étude fut réalisée sur une famille de Labrador : les deux males de la portée étaient morts à la naissance ; la mère et sa fille étaient atteintes. Une transmission **monogénique semi-dominante liée à l'**X**** a donc été suspectée. Une analyse WGS suivie d'une étude gène-candidat sur le chromosome X ont révélé une délétion de 14399 paires de base des trois derniers exons du **gène NSDHL**, de la protéine **3  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase**, impliquée dans la synthèse du cholestérol et probablement à l'origine du syndrome chez le chien. Il s'agit d'une mutation récente « **de novo** », qui n'est donc pas répandue dans la population canine (Bauer, De Lucia, et al., 2017).

## Signes cliniques

Chez l'homme, les signes apparaissent rapidement après la naissance. Ce syndrome peut aussi bien toucher la **peau**, les structures squelettiques et les **organes internes** tels que le cerveau, les reins, le cœur ou les poumons. Les signes cliniques cutanés sont dus au déficit local en cholestérol mais aussi à l'accumulation, en amont, de métabolites toxiques. On note, généralement, une **latéralisation des lésions** par rapport à la ligne médiane, suivant parfois les **lignes de Blaschko** (König *et al.*, 2002; Hummel *et al.*, 2003).

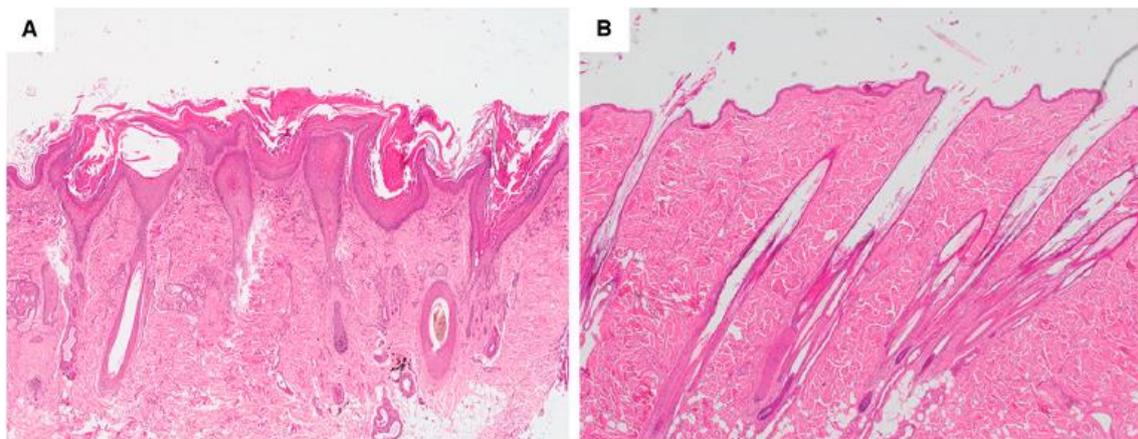
Chez le chien, un discret retard de croissance est observé chez la femelle de 7 mois. Des lésions d'**alopécie** linéaire, avec des **squames** épaisses et brunes et des amas folliculaires dilatés sont visibles, distribuées le long des lignes de Blaschko, selon un schéma bilatéral symétrique sur les membres, la tête le cou et le dos. Un prurit peut être noté lors des infections bactériennes ou à *Malassezia* (Bauer, De Lucia, *et al.*, 2017).

## Diagnostic

Chez l'homme, le diagnostic est clinique, la latéralisation des lésions étant très significative. (König *et al.*, 2002). Chez le chien, le diagnostic de certitude est **histopathologique**.

## Histopathologie

L'étude histopathologique du syndrome CHILD chez le chien a révélé une hyperplasie de l'épiderme et des parois des infundibulums des follicules pileux, avec une **hyperkératose parakératosique**, modérée à sévère, de l'épithélium infundibulaire (Figure 26). Une **hyperkératose orthokératosique** et une **vacuolisation** des cellules de la couche épineuse de l'épiderme interfolliculaire sont observées. De nombreuses coques ainsi que des polynucléaires neutrophiles sont également retrouvés.



*Figure 26: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de CHILD.* (Bauer, De Lucia, *et al.*, 2017)

A : hyperplasie de l'épiderme et des parois de l'infundibulum du folliculaire pileux, hyperkératose parakératosique modérée de l'épithélium infundibulaire, couche de kératine laminaire compacte ; B : témoin.

## Traitement et pronostic

Aucun traitement n'a été testé chez le chien. Chez l'homme, les émoullients, les dermocorticoïdes, le tacrolimus et les rétinoïdes per os sont peu efficaces. L'efficacité de l'association cholestérol-pravastatine (**hypolipidémiant**) ou de la simvastatine n'est rapporté que chez deux patientes (Jeudy *et al.*, 2012). Des **prises en charges chirurgicales** peuvent être nécessaires pour corriger les anomalies internes. Le pronostic varie selon l'atteinte des organes internes.

---

### *En résumé :*

*Les troubles héréditaires de la cornéogenèse se traduisent souvent par une épaisseur excessive de la couche cornée. Leur transmission est autosomique récessive à quelques exceptions près, comme le syndrome CHLD dont la transmission est semi-dominante liée à l'X. Le diagnostic de certitude fait appel à l'examen histopathologique et permet de mettre en évidence une hyperkératose ortho ou parakératosique.*

*Les traitements topiques sont, bien souvent, les plus efficaces. Le pronostic varie de très bon, pour la parakératose nasale héréditaire, à sombre pour les ichtyoses non-épidermolytiques du Jack Russel terrier ou du Dogue allemand. L'étude de ces troubles génétiques doit permettre de créer des tests génétiques afin de repérer les porteurs sains d'une population et de les exclure de la reproduction.*

---

## B. Les désordres de pigmentation

Les désordres de pigmentation sont un ensemble de maladies caractérisées par un **défaut de synthèse de mélanine**. La diminution de la pigmentation peut concerner les yeux, la peau et les poils (albinisme oculo-cutané) ou ne toucher que les yeux (albinisme oculaire). Il existe aussi certaines formes syndromiques d'albinisme, plus sévères, comme le syndrome d'Hermansky-Pudlak ou le syndrome de Chediak-Higashi, non décrit chez le chien mais qui ont été identifiés chez le chat (Grønskov *et al.*, 2007).

Chez les animaux, la couleur de la robe dépend de la synthèse de deux pigments : l'**eumélanine** (noir/brun) et la **phéomélanine** (jaune/rouge). Entre 100 et 400 gènes interviennent dans la pigmentation, selon les auteurs, mais seuls 4% de ces gènes sont à l'origine d'albinisme (Giehl et Braun-Falco, 2010; Montoliu *et al.*, 2014). La classification des troubles de la pigmentation peut se faire selon l'âge d'apparition des symptômes, les structures anatomiques atteintes, l'étiologie (Figure 27). La diversité des maladies chez l'homme permet une classification beaucoup plus approfondie et certains désordres pigmentaires sont des traits recherchés chez le chien. Chez le chien, plusieurs troubles hypopigmentaires sont des génodermatoses.

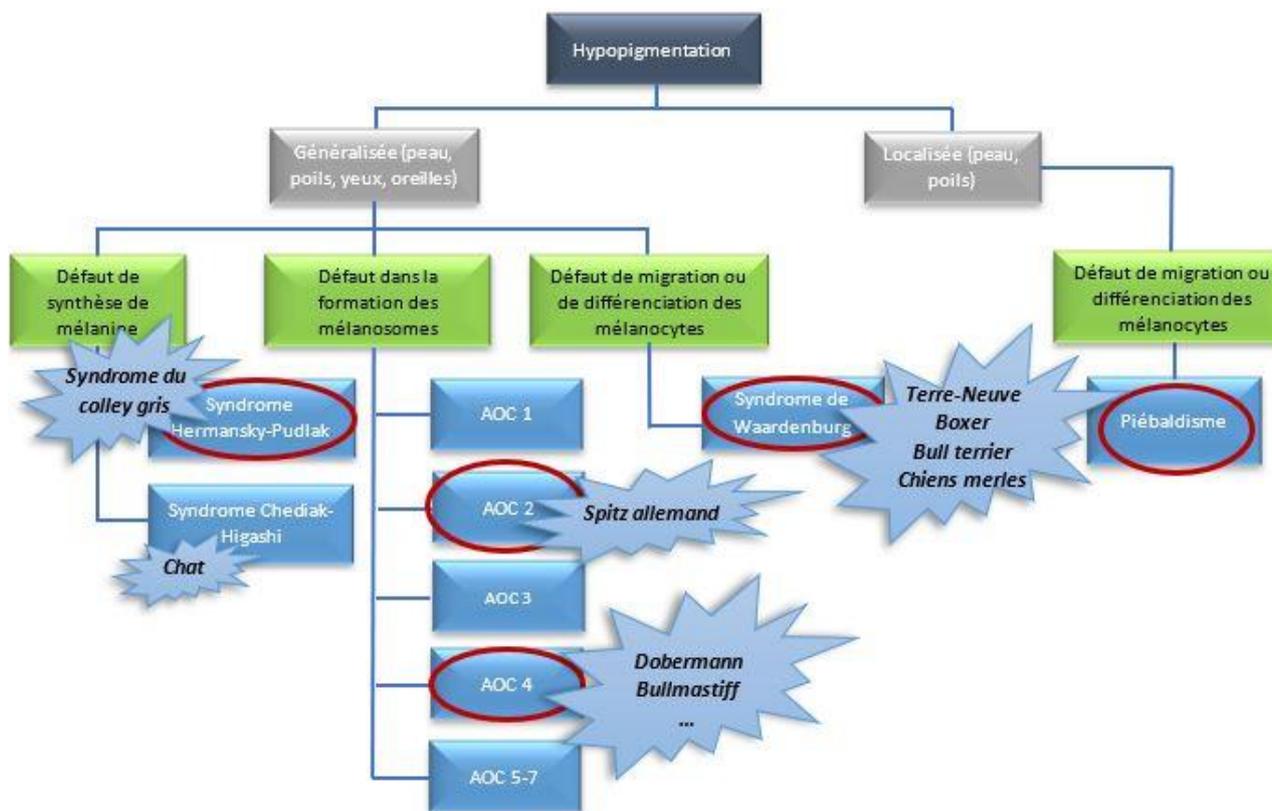


Figure 27: Classification simplifiée des troubles de la pigmentation héréditaire chez l'homme et place des troubles pigmentaires canins (modifiée d'après Tey, 2010)

Nous ne développerons pas au cours de cette thèse les maladies suivantes :

- **Vitiligo** : cette maladie auto-immune à prédisposition raciale se traduit par une leucodermie et une leucotrichie acquise, en macules ou en taches localisées aux coussinets, aux babines, à la truffe et aux paupières ou disséminées sur l'ensemble du corps. Chez l'homme le vitiligo est secondaire à un déficit intrinsèque en mélanocytes, à l'action de facteurs environnementaux et à l'action des immunités innées et acquises. Les interactions entre ces facteurs ne sont pas entièrement connues (Essien et Harris, 2014). Le pronostic vital est bon car l'atteinte n'est qu'esthétique.
- **Acanthosis nigricans** : cette maladie est généralement secondaire à de multiples causes mais il existerait une forme idiopathique primaire juvénile (avant 1 an) dont on suspecte une origine monogénique chez le Teckel. Aucune étude récente n'a été réalisée et l'existence de cette maladie est controversée chez le chien. Une mutation d'un gène récepteur des facteurs de croissance des fibroblastes serait suspectée. L'expression clinique chez l'homme et le chien sont similaires, avec une hyperpigmentation bilatérale, une lichénification et une dépilation des zones de plis (Vidémont et Pin, 2010).

## 1. L'albinisme oculo-cutané

Les individus atteints présentent une **hypopigmentation** de la peau, des yeux et des poils. On distingue chez l'homme **7 AOC** différents (Tableau VIII), auxquels peuvent se rajouter l'AOC thermosensible et l'AOC à pigment minime.

Le premier chien atteint d'AOC fut identifié en 1976 : il s'agissait d'un chien Doberman blanc (couleur crème) présentant des jonctions cutanéomuqueuses et des yeux de couleur claire. Malgré les anomalies visuelles associées et le risque accru de tumeur cutanée, ce phénotype fut sélectionné. Il reste relativement rare et n'a pas été intégré dans le standard de la race.

*Tableau VIII: Comparaison des albinismes oculo-cutanés chez l'homme* (Grønskov et al., 2007; Montoliu et al., 2014)

	Population	Gène	Protéine	Phénotype
<b>AOC 1A</b>	Afro-américaine	TYR	Tyrosinase participant à la production de mélanine	Peau et poils blancs. Pas de pigment, iris rose à bleu clair. Pas de variation d'âge ou de race. <b>Photophobie</b> Acuité visuelle très faible <b>Forme la plus sévère</b>
<b>AOC 1B</b>			Activité résiduelle de la tyrosinase	Quelques pigments Iris bleu à vert Acuité visuelle faible
<b>AOC 2</b>	Noire africaine	<b>OCA2</b> p-gene	Protéine transmembranaire mélanosomale, transport d'anion et d'autres protéines. Rôle dans <b>la formation des mélanosomes</b> , la régulation du pH et la <b>synthèse d'eumélanine</b>	Pigmentation des cheveux du nouveau-né. Iris non rose, couleur variable. <b>Acuité visuelle faible à modérée.</b>
<b>AOC 3</b>	Africaine	TYRP1	Tyrosinase-related protein 1 Rôle exact inconnu	Cheveux roux et peau brune. Anomalies visuelles pas toujours détectables
<b>AOC 4</b>	Japonaise	<b>SLC45A2</b>	Similaire à un transporteur de sucre <b>Acidification des mélanosomes</b>	Idem AOC2
<b>AOC 5</b>	Décrit chez une seule famille	Inconnu	-	Peau blanche, cheveu doré, Acuité visuelle diminuée
<b>AOC 6</b>	Décrit chez une seule famille	SLC24A5	Protéine transmembranaire transport d'ions	Cheveux blanc, pigmentation lors du vieillissement, peau blanche. Iris claire Acuité visuelle diminuée
<b>AOC 7</b>	Décrit chez une seule famille	C10orf11 /LRMDA	Protéine riche en leucine ; jouant un rôle dans la différenciation des mélanocytes	Anciennement AOC5

Spitz

Doberman  
Bullmastiff  
...

## Etiologie et pathogénie

Tous les types d'AOC sont à **transmission autosomique récessive**.

Les premières études gènes-candidats (TYR, OCA2, TYRP1 et SLC45A2), sélectionnés car impliqués dans les AOC chez l'homme, ont été réalisées dans la race **Dobermann**. Tous les candidats furent exclus hormis le **gène SLC45A2**. Le séquençage mit en évidence une délétion de 4081pb dans ce gène (Winkler *et al.*, 2014).

L'étiologie semble variable selon la race. Chez le Bullmastiff, une étude **WGS** a permis de mettre en évidence une délétion ponctuelle du gène SLC45A2, aboutissant à la transcription d'un codon stop. Chez le Lhasa Apso, le Pékinois ou le Loulou de Poméranie, il s'agit d'une mutation faux-sens. Ce gène semble affecter la production de **phéomélanine** mais peu celle d'eumélanine (Wijesena et Schmutz, 2015; Caduff *et al.*, 2017a).

Chez le Spitz allemand géant, une mutation ponctuelle du site d'épissage de l'intron du **gène OAC2** fut décrite sur le chromosome 3. Les mutations de ce gène bloquent la synthèse d'**eumélanine** mais ne semblent pas affecter la synthèse de phéomélanine (Caduff *et al.*, 2017b).

On retrouve aussi des mutations du **gène TYRP1** chez le chien. Celles-ci ont peu d'impacts et aboutissent à une coloration brune de la robe et de la truffe.

## Signes cliniques

Chez l'homme, les individus atteints présentent une hypopigmentation de la peau, des iris et, parfois, des rétines, un **nystagmus** congénital, une hypoplasie fovéale, une baisse de l'acuité visuelle et une photophobie. Certains expriment un **strabisme** et ont une baisse de la vision stéréoscopique (perception du relief). On note une décussation du nerf optique au niveau du chiasma. Une prédisposition au **cancer** de la peau a été prouvée.

Chez le chien, la robe, les jonctions cutanéomuqueuses, la truffe et la membrane nictitante sont décolorées (Figure 28). Les yeux sont généralement bleus (Figure 29). Le Spitz présente une discrète pigmentation de la robe avec l'âge. Les animaux présentent aussi une **photophobie** sévère et une **acuité visuelle** qui semble diminuée.



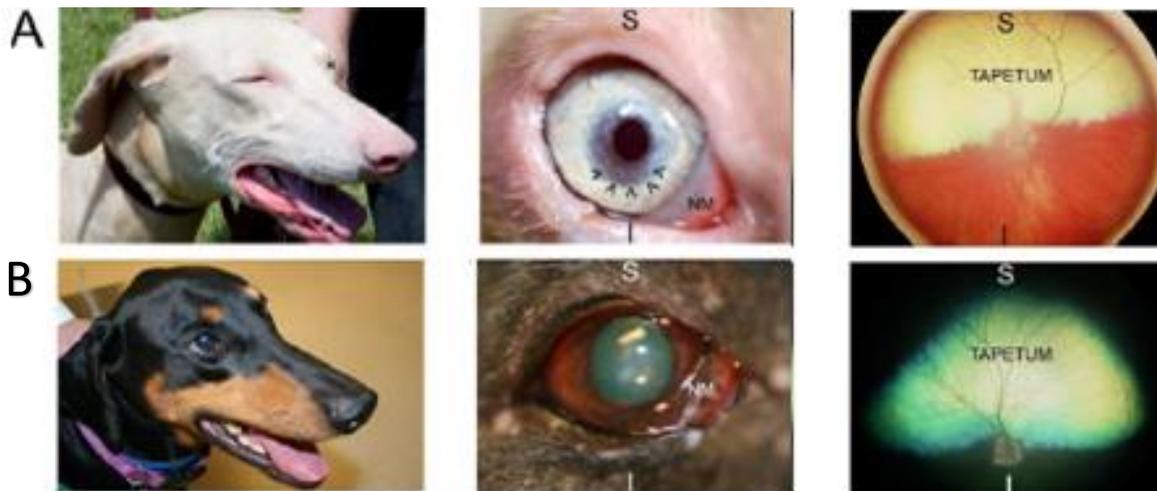
*Figure 28: Phénotypes de chiens atteints d'AOC (Winkler *et al.*, 2014; Caduff *et al.*, 2017b)*

A : Spitz allemand géant présentant une dépigmentation de la truffe et de la robe

B : deux Spitz affectés et un témoin non affecté

C : Dobermann atteint AOC : couleur crème, iris bleues, photophobie (les chiens plissent les yeux au soleil)

Contrairement à l'homme, le chien ne présente pas de nystagmus. La décussation du nerf optique est moins sévère (ou moins bien détectée), le **strabisme** est moins important.



*Figure 29: Phénotype oculaire chez le Doberman atteint d'AOC (d'après Winkler et al., 2014)*

A : décoloration des jonctions cutanéomuqueuses, de la truffe, de la membrane nictitante, de l'iris.  
Tapetum lucidum (tapis clair) de couleur jaune, hypopigmentation rétinienne et choroïdienne  
B : témoin

Les auteurs ne rapportent pas l'atteinte d'autres organes (appareil auditif, système immunitaire). Cependant, dans l'étude de Caduff et al, sur une portée de 10 chiots, 8 ont été euthanasiés précocement à cause d'une atrésie anale. Il n'est pas possible de déterminer si les deux affections étaient liées (Caduff et al., 2017b).

Le chien est encore une fois un modèle pour l'étude des maladies humaines. L'homme présente une prédisposition pour les **carcinomes squamocellulaires et basocellulaires** tandis que le chien est plutôt prédisposé aux mélanomes. Le développement de ces tumeurs ne semble pas associé à l'exposition aux UVB (Winkler et al., 2014).

### Diagnostic

Chez l'homme, l'examen clinique est généralement évocateur. Pour déterminer avec certitude le type AOC, il est nécessaire de faire un diagnostic génétique.

Chez chien, l'anamnèse et l'**examen clinique** et **ophtalmologique** suffisent généralement au diagnostic. L'examen histopathologique est peu informatif. Un **test génétique** est disponible aux Etats-Unis (Paw print).

### Histopathologie

L'histopathologie met en évidence une diminution de la quantité de pigments dans les mélanocytes (Figure 30). L'histopathologie sera intéressante pour le diagnostic des tumeurs associées à l'AOC.

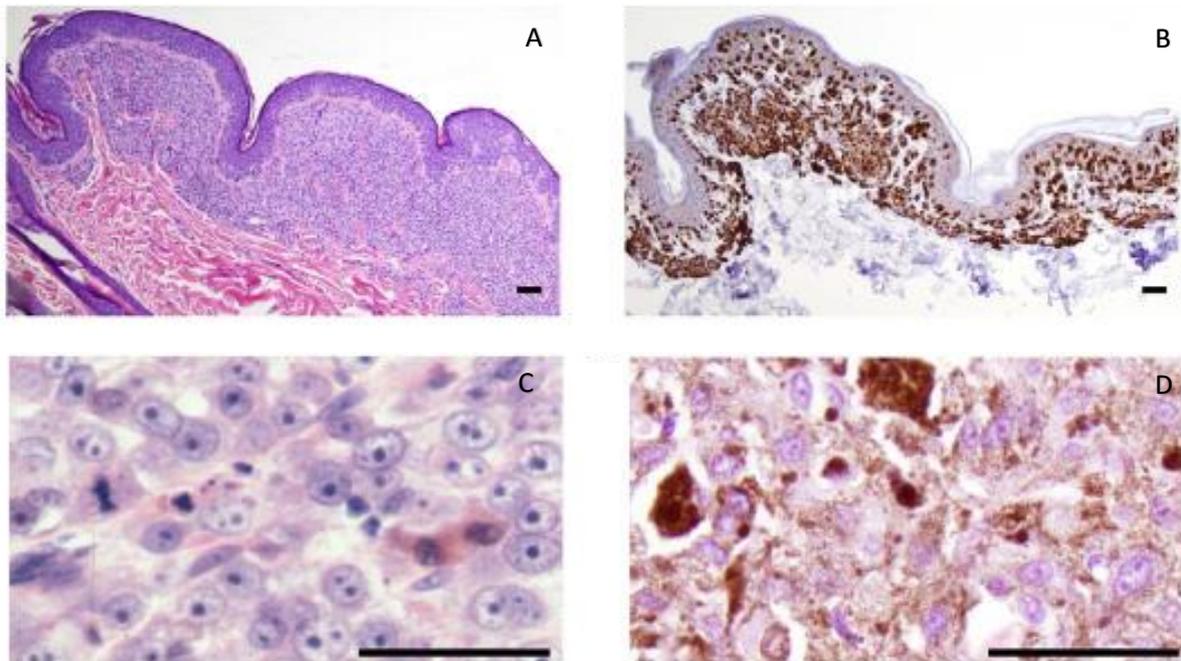


Figure 30: Analyse histopathologique d'une peau de chien atteint d'AOC (Winkler et al., 2014)

A : infiltration cellulaire peu pigmentée entre les fibres de collagènes cutanées.

B : immunomarquage avec un marqueur mélanocytaire indiquant que les cellules peu pigmentées sont bien des mélanocytes.

C : pigments intracellulaires rares dans les mélanocytes, D : témoin

### Traitement et pronostic

**Aucun traitement** n'est nécessaire. Il faut éviter l'exposition au soleil pour le confort du chien et réaliser des **dépistages réguliers** si des masses cutanées apparaissent. Il est préférable de retirer les animaux porteurs de la mutation de la reproduction.

### 2. Syndrome de Waardenburg et piébaldisme

Le syndrome de Waardenburg provoque une **hypopigmentation généralisée** de la peau et des cheveux, associé à une **surdité**, unilatérale ou bilatérale, et une atteinte de l'iris. Il est secondaire à un **défaut de migration** et de différenciation des **mélanoblastes** et non pas à un défaut de synthèse de mélanine. Le piébaldisme est caractérisé par une hypopigmentation **localisée** multifocale du corps, non pathologique chez le chien.

### Etiologie et pathogénie

#### ❖ Le locus « spotting » et le gène MITF

Contrairement à l'homme, les panachures du chien sont un caractère recherché et sélectionné, faisant partie des standards de race. En 1957, Little décrit un locus S, pour *spotting*, possédant 4 allèles différents :

**S (solid, allèle sauvage) > s<sup>i</sup> (irish, panachure irlandaise) > s<sup>p</sup> (piébaldisme) > s<sup>w</sup> (extrem white)**

L'allèle S est responsable d'un phénotype sans panachure blanche tandis que l'allèle  $s^w$  est responsable d'une robe presque entièrement blanche. La panachure irlandaise, retrouvée chez les Bouvier Bernois et les Basenji, se caractérise par un collier et des extrémités blanches. Enfin, le piebaldisme entraîne une robe blanche sur plus de la moitié du corps si l'individu est homozygote et une panachure un peu moins étendue s'il est hétérozygote (Figure 31). La dominance étant incomplète, tous les patrons de robes sont possibles.

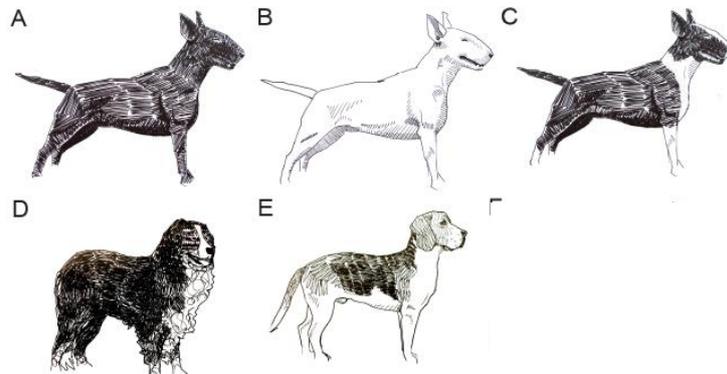


Figure 31: Phénotypes liés aux allèles du locus S (Körberg et al., 2014)

A : solid (S/S) Bull terrier ; B : white ( $s^w/s^w$ ) Bull terrier ; C : flash (S/  $s^w$ ) Bull terrier ;  
D : panachure irlandaise ( $s^i/s^i$ ) chez un Bouvier Bernois ; E : piébalisme ( $s^p/s^p$ ) chez un Beagle

Deux gènes furent testés pour ces panachures, avant d'être **exclus** : le gène **EDNRB**, du récepteur de l'endothéline B, impliqué dans la maladie d'**Hirschsprung** chez l'homme (aganglionose intestinale associée occasionnellement à une hypopigmentation cutanée et une surdité), et le gène **c-KIT**, du récepteur de la tyrosine kinase et étant à l'origine du piebaldisme de l'homme (Metallinos et Rine, 2000; Van Hagen et al., 2004) .

En 2006, Rothschild et al ont mis en évidence, grâce à une étude gène candidat, la **co-ségrégation** du caractère « piebald » avec un SNP du gène MITF chez le Terre-Neuve. En parallèle, une étude GWAS avec 27000 SNP permet de localiser le locus S dans une région de 900kb du chromosome 20, chez le Bull terrier et le Boxer. Un seul gène se trouvait dans cette région : le **gène MITF** (*Microphthalmia-Associated Transcription Factor*) donc le transcrit MITF-M est spécifique des **mélanocytes issus de la crête neurale**. Chez l'homme, **15% des syndromes de Waardenburg** de type 2 sont dus à une mutation du gène MITF et six gènes sont associés aux différents syndromes de Waardenburg. Le syndrome de type II est à transmission **autosomique dominante**. (Leegwater et al., 2007; Bannasch et al., 2010)

Ce gène fut validé chez le Boxer, le Beagle et le Terre-Neuve mais pas chez le Dogue allemand et le Staffordshire bull terrier. (Rothschild et al., 2006). Plusieurs mutations furent mises en évidence dans les promoteurs du gène (Karlsson et al., 2007) :

- Un ** l ment SINE** de 198pb : présent chez les chiens avec une panachure blanche extrême ou piebald mais pas chez ceux avec des panachures irlandaises. Il agirait comme un silencer faible
- un **SNP** proche d'une région particulièrement conservée
- un **polymorphisme de longueur** : 100pb en amont du gène, il influence l'épissage et est présent chez les animaux avec une panachure irlandaise, piebald, ou blanc

- une **délétion de 12pb** dans un exon : cette mutation fut trouvée chez tous les animaux piebalds ou blancs mais elle fut aussi retrouvée chez des animaux sans taches blanches hétérozygotes

Aucune de ces mutations ne présente une co-ségrégation parfaite avec le phénotype « panachures blanches ». (Andersson, 2009). Les mutations ne sont pas indépendantes mais ont plutôt des **effets haplotypiques** dus à différentes combinaison d'allèles dans les séquences régulatrices, sélectionnées lors de la domestication et de la formation des races (Körberg *et al.*, 2014). Le dalmatien semble être un cas particulier, son polymorphisme de longueur étant similaire à celui retrouvé chez les chiens de phénotype « solid ».

Le locus S concerne donc les **promoteurs de MITF** et non MITF lui-même. Il est difficile d'associer la surdité au reste des troubles chez le chien. Contrairement aux variants chez l'homme, les mutations chez le chien ont un fort impact sur la panachure mais peu sur les autres organes (Andersson, 2009). Chez la souris, le gène MITF est responsable d'une hypopigmentation du pelage et est associé à une microphthalmie, non retrouvée chez le chien ou l'homme lors de mutation de ce gène (Hédan *et al.*, 2006).

#### ❖ Le gène « merle »

Le gène « merle » est le second gène responsable d'hypopigmentation, d'hétérochromie et de surdité chez le chien. La robe merle est un modèle caractérisé par des taches hypopigmentées, sur une robe normalement pigmentée. Cette couleur est à transmission **autosomique dominante** et à **pénétrance incomplète**. Un chien porteur du gène merle peut ne pas présenter le phénotype associé : il s'agit d'un **merle cryptique**. Des études GWS et gène-candidat ont permis de mettre en évidence l'insertion d'un élément **SINE** dans le **gène PMEL17** d'une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans la différenciation des mélanosomes (Clark *et al.*, 2006). L'atteinte est variable selon les races mais les apparentés collies semblent plus atteints que les autres.

#### ❖ La surdité : un caractère quantitatif ?

Les panachures blanches sont souvent associées à la surdité car l'absence de cellules intermédiaires, dérivant des mélanocytes dans les stries vasculaires de la cochlée, provoque une dégénérescence de l'organe de Corti. Il est cependant compliqué d'associer génétiquement la surdité aux restes des symptômes cutanés. Il s'agirait d'un caractère **non mendélien**.

- 8) Chez le Dalmatien, le gène MITF joue un rôle mais la surdité congénitale semble être un **caractère quantitatif polygénique**.
- 9) Les animaux merles présentent une prévalence plus élevée de surdité mais aucune étude n'a permis d'associer le gène « merle » à la surdité (Strain, 2015).

#### ❖ Le gène « KIT »

Ce gène est à l'origine du **piébaldisme** (à ne pas confondre avec l'allèle du locus S), caractérisé par des panachures blanches. Contrairement au gène MITF, le phénotype associé au gène KIT n'a pas été intégré dans les standards de race. Ce phénotype est à transmission **autosomique dominante**. Une délétion de 1 à 3 pb dans un exon du gène KIT, se trouvant sur le chromosome 13 rend la **protéine tyrosine kinase** non fonctionnelle

Il s'agit d'une mutation **de novo** apparue chez un Braque de Weimar et d'une mutation retrouvée dans une lignée de Bergers allemands. On peut émettre l'hypothèse que ce gène est létal car aucun homozygote ne fut mis en évidence, mais le peu d'individu étudié ne permet pas de valider cette hypothèse (Gerding *et al.*, 2013; Wong *et al.*, 2013).

### Signes cliniques

- ❖ Chez l'homme, le syndrome de Waardenburg et le piébaldisme se caractérisent par une **surdité**, l'apparition de cheveux gris prématurément (avant 30 ans), une **hétérochromie** (30% des cas). Les anomalies pigmentaires de la peau sont plus rares (10 à 20% des cas) et sont plutôt localisées aux extrémités des membres, à l'abdomen et au thorax. Plusieurs type de syndrome de Waardenburg sont distingués selon les symptômes (Pingault *et al.*, 2010):
  - a. Type I : anomalie des canthi
  - b. **Type II** : pas d'anomalie supplémentaire. Quelques troubles neurologiques ont été récemment rapportés.
  - c. Type III : anomalies des canthi et des structures musculosquelettiques
  - d. Type IV : maladie d'Hirschsprung
  
- ❖ **Panachure blanche et gène MITF** : les chiens naissent avec une panachure blanche et les iris bleus. On note parfois une **hétérochromie**. Dans les jours suivant la naissance, une **surdité** peut être mise en évidence. Il n'existe pas de malformation chez le chien du cantus de l'œil : il s'agit donc d'un syndrome de Waardenburg de **type II**.
  
- ❖ **Chien merle et gène PMEL17** : ces animaux présentent aussi une panachure plus claire, associée à une hétérochromie et une surdité. L'allèle « merle » est **sub-létal** : les chiens homozygotes sont généralement blancs et présentent des anomalies cardiaques, oculaires (**microphthalmie**), auditives et squelettiques non viables. (Figure 32).



Figure 32: Illustration des phénotypes "merle" chez le Berger australien (Hédan *et al.*, 2006)

A : chien noir et feu, homozygote m/m ; B : chien merle, hétérozygote M/m  
C : chien homozygote M/M, D : microphthalmie chez un chien homozygote M/M

- ❖ **Piébaldisme et gène KIT** : contrairement aux autres syndromes, le piébaldisme n'est associé à aucun symptôme chez le chien. Il s'agit d'une maladie chez l'homme mais pas chez le chien car il n'est associé à **aucun symptôme** dans l'espèce canine.

### Diagnostic

Le diagnostic se base sur l'anamnèse (âge d'apparition des symptômes, prédisposition raciale), l'examen clinique. L'étude des potentiels évoqués auditifs permet de détecter précocement les animaux sourds et discrimine la surdité unie-bilatérale.

Un **test génétique** est disponible pour le gène « merle » et permet de détecter les merles cryptiques.

### Histopathologie

Les examens histopathologiques révèlent une absence de mélanocyte au sein des plages hypopigmentées.

### Traitement et pronostic

Il n'existe **aucun traitement**. Le pronostic vital est **bon** hormis pour les animaux **homozygotes merles**, qui meurent rapidement après la naissance.

## 3. Neutropénie canine cyclique

La neutropénie cyclique des Colleys, ou **syndrome du Colley gris**, est une maladie décrite depuis 1967 dont la mutation fut découverte en 2003. Des études sont toujours en cours pour améliorer la compréhension de la pathogénie de cette maladie. Les animaux atteints présentent des **fluctuations cycliques** de la quantité de leucocytes et, principalement, de leurs polynucléaires neutrophiles, avec des phases de **neutropénie** sévère. Le rétablissement des neutrophiles s'accompagne d'une prolifération myéloïde. On observe alors une augmentation de la quantité de monocytes, de plaquettes et de réticulocytes pendant 6 à 7 jours.

Chez l'homme, le syndrome d'**Hermansky-Pudlak de type 2** se caractérise par une neutropénie modérée à sévère associée à un **albinisme oculo-cutané** et à une coagulopathie.

Les cycles durent entre **19 et 21** jours chez l'homme, entre **12 et 14** jours chez le chien (Yanay *et al.*, 2003). La neutropénie canine cyclique est un exemple démontrant la pertinence du **modèle animal** dans l'étude des maladies humaines.

### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. Les animaux atteints présentant une déficience en **GM-CSF** (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), l'hypothèse d'une anomalie médiée par cette cytokine fut suspectée mais les animaux présentaient un contrôle stable de la GM-CSF et cette hypothèse fut réfutée.

En 2003 le séquençage d'un gène candidat, sélectionné par homologie avec l'homme, a mis en évidence une insertion ponctuelle d'une paire de base dans un exon du **gène AP3B1** provoquant un décalage du cadre de lecture à l'origine de la transcription d'un codon stop. Ce gène code un

complexe protéique, nommé AP3, dirigeant les vésicules membranaires de l'appareil de Golgi vers les lysosomes et véhiculant **l'élastases des neutrophiles**. On note une accumulation de **précurseurs de l'élastase** dans les granules primaires et une déficience de cette élastase dans les neutrophiles matures (Meng *et al.*, 2010).

Paradoxalement, les chiens hétérozygotes produisent une population homogène de transcrits AP3B1 normaux tandis que les chiens homozygotes mutés produisent une population hétérogène d'ARNm mutants et sauvages. Cette anomalie est secondaire aux nombreuses erreurs de transcription dans cette zone à l'origine de **mutations révertantes** dans cette chaîne d'adénine (Benson *et al.*, 2004).

L'allèle muté possède un effet **pléiotrope** sur la couleur de la robe dont la pathogénie exacte n'est pas connue.

### Signes cliniques

Les signes cliniques sont secondaires aux épisodes de **neutropénie**. Les jeunes chiens présentent des **infections aiguës** souvent fatales : bronchopneumonie, glomérulonéphrite, gastro-entérite. Ces infections peuvent être associées à une hyperthermie, une anorexie, une déshydratation. Chez les chiens plus âgés (>30 semaines), on note une inflammation chronique des organes. Les animaux développent par exemple une **amyloïdose** ou une néphrite interstitielle chronique, (Digiaco *et al.*, 1983).

Les symptômes, chez l'homme, sont **similaires** bien que généralement moins graves que chez le chien : fièvre, malaise, stomatite aphteuse et adénopathies cervicales. Quelques cas de **fibrose pulmonaire** sont décrits pour le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 mais sont bien plus rares que pour les syndromes de type 1 et 4.

Les animaux présentent une **dilution de la couleur** de leur robe due à une atteinte des mélanocytes tandis que l'homme présente un **albinisme oculo-cutané**.

### Diagnostic

Le diagnostic se base sur **l'examen clinique** : les colleys présentant une dilution de leur robe et des épisodes d'infections précoces et récurrentes. Un **test génétique** est commercialisé par plusieurs laboratoires (Génimal, Laboklin).

### Histopathologie

Les lésions histopathologiques dépendent des organes atteints secondairement à la neutropénie. On observe un **phénomène inflammatoire généralisé** (Digiaco *et al.*, 1983).

### Traitement et pronostic

Plusieurs traitements palliatifs sont possibles : historiquement, des administrations d'endotoxines ou de lithium étaient réalisées, stimulant la production endogène de G-CSF. Ce traitement est **toxique** sur le long terme et les symptômes réapparaissent dès l'arrêt du traitement. Des injections quotidiennes de rG-CSF canin (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) ou humain sont possibles et empêchent les épisodes de neutropénie. Dès l'arrêt du traitement, on note une **rechute**. Chez le chien, un essai de **thérapie génique** fut réalisé avec l'administration intramusculaire de G-CSF via des **lentivirus**. À la suite de ce traitement, l'animal présenta une

production élevée de neutrophiles et une absence d'infection pendant 17 mois. Cependant, aucune étude ne fut réalisée afin de vérifier la reproductibilité de ce résultat.

Enfin, le seul **traitement curatif** est la **greffe de moelle osseuse**. Réalisée expérimentalement chez le chien, elle permet une disparition des symptômes, une normalisation de la granulopoïèse et même une recoloration du pelage (Yanay *et al.*, 2003).

Le pronostic est donc **sombre**. Les animaux atteints meurent souvent à la naissance, et peu vivent au-delà d'un an. Il est donc préférable de retirer les animaux atteints de la reproduction et de ne faire reproduire des animaux porteurs qu'avec des individus homozygotes sains.

---

*En résumé :*

*La formation de la mélanine est un processus extrêmement complexe, dépendant du développement des mélanocytes puis des mélanosomes, de la biosynthèse des pigments mais aussi de la dégradation programmée des structures pigmentaires. Un défaut génétique à n'importe quel endroit de cette cascade conduit à un trouble de la pigmentation, que ce soit une hyper ou une hypopigmentation.*

*Il n'existe pas de génodermatose hyperpigmentaire décrite à ce jour chez le chien. Parmi les troubles hypopigmentaires, on distingue les troubles localisés à la peau (piébaldisme) et ceux touchant d'autres structures, telles que l'oreille interne ou l'œil (albinisme oculo-cutané, syndrome de Waardenburg). Ces structures peuvent être atteintes car elles produisent des mélanocytes ou par effet pléiotrope d'un l'allèle muté (neutropénie canine cyclique).*

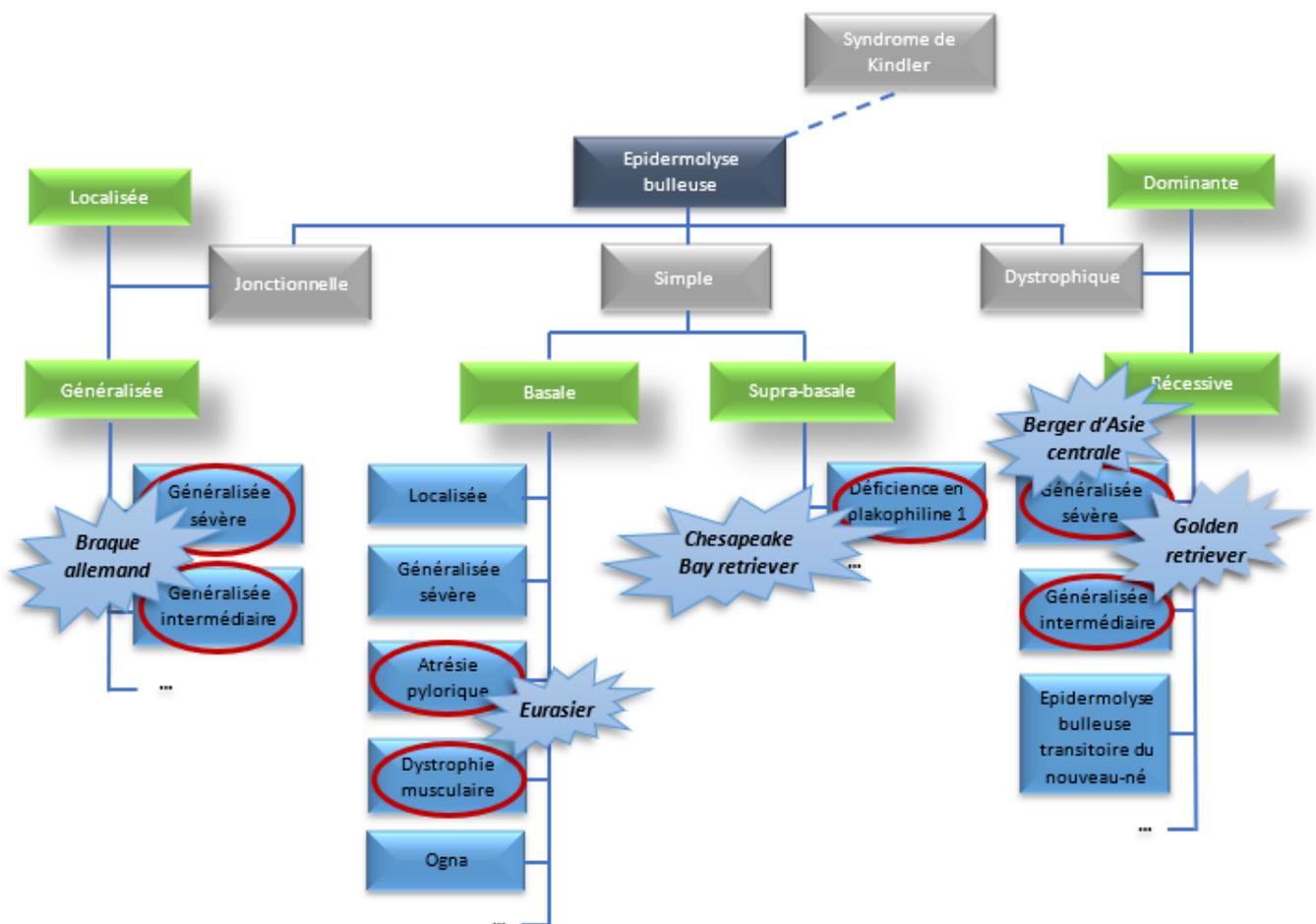
*Certains de ces troubles sont considérés comme pathologiques chez l'homme mais sont entrés dans les standards de races chez le chien, comme la robe merle ou la panachure blanche.*

---

### C. Les épidermolyses bulleuses

Les épidermolyses bulleuses (EB) sont un groupe de maladies héréditaires touchants les animaux et les humains, se caractérisant par une **extrême fragilité de la peau et des muqueuses**. Elles sont secondaires à des anomalies du cytosquelette des kératinocytes ou de protéine de la jonction dermo-épidermique. À la suite de traumatismes mineurs, des **bulles** puis des **érosions** ou des **ulcères** apparaissent. Ce terme fut utilisé, pour la première fois, en 1974 en médecine vétérinaire. Le poil protégeant le tégument et ancrant l'épiderme dans le derme, les lésions chez le chien sont principalement localisées à la truffe, au museau, aux coussinets ainsi que, dans certaines EB, aux muqueuses (Medeiros et Riet-Correa, 2015).

L'approche actuelle de classification des EB chez l'homme est une méthode en "**peau d'oignon**" basée sur la localisation de la **zone de clivage tissulaire**, les caractéristiques cliniques, l'hérédité et l'identification du gène impliqué par analyses immunohistochimiques et génétiques. Les EB sont divisés en **quatre catégories principales** : simple, jonctionnelle, dystrophique et, enfin, le syndrome de Kindler, un modèle mixte qui n'a pas été décrit chez les animaux domestiques à ce jour.



*Figure 33: Classification simplifiée des épidermolyses bulleuses héréditaires humaines et place des épidermolyses bulleuses canines*

La diversité des cas chez l'homme permet des subdivisions qui ne sont pas encore possibles chez le chien. Les termes éponymes ont été retirés des classifications humaines, excepté celui de Kindler et d'Ogna (Fine *et al.*, 2014). On dénombre 19 gènes impliqués dans les épidermolyses

bulleuses humaines et plus de 500 mutations dans toutes les espèces atteintes (Niskanen *et al.*, 2017).

La méthode diagnostique est la même pour toutes les épidermolyses bulleuses chez le chien : l'examen clinique est évocateur et l'animal présente un **signe de Nikolsky** positif (décollement de la peau après un frottement ou une pression). Le diagnostic de certitude est l'**examen histopathologique** de biopsies cutanées sur des bulles intactes ou en périphérie de lésions, qui permet de déterminer la **zone de clivage dermo-épidermique** et de classer l'épidermolyse. Plusieurs tests génétiques sont disponibles à ce jour chez le Golden retriever (Genimal), l'Eurasier (Vetgen), le Braque allemand (Labogen, Center for animal genetics) et le Chesapeake bay retriever (Paw print, Labogen)

A ce jour, il n'existe pas de traitement, mais des progrès ont été réalisés dans la **thérapie génique, cellulaire et protéique**.

### 1. L'épidermolyse bulleuse dystrophique

L'EBD se caractérise par des lésions bulleuses provoquant un clivage dans la **lamina densa** de la jonction dermo-épidermique cutanée, au niveau des **fibrilles d'ancrage**.

Des cas furent suspectés chez des Beaucerons et chez un Akita inu mais ne furent pas explorés. Des cas furent observés chez le Golden retriever et la mutation fut découverte en 2003. Depuis, des progressions dans la thérapie ont été réalisées (Medeiros et Riet-Correa, 2015). La forme modérée d'EBD du Golden retriever constitue un **modèle animal unique** pour valider les essais de thérapie génique et mettre au point un traitement cellulaire ou protéique durable chez l'homme.

En 2017, deux cas d'EBD récessive chez des Bergers d'Asie centrale ont été explorés.

#### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique récessive** (Palazzi *et al.*, 2000). Il existe des formes dominantes chez l'homme

Chez le Golden retriever, le séquençage d'un **gène candidat**, sélectionné par homologie avec l'homme, a révélé une substitution d'une guanine par une adénine dans le gène **COL7A1** entraînant une **mutation faux-sens**. Les mutations de ce gène altèrent, réduisent ou interrompent la production de **collagène VII**, composant majeur des fibrilles d'ancrage de la jonction dermo-épidermique (Baldeschi *et al.*, 2003; Vidémont et Pin, 2010). Cette forme d'EBD généralisée présente un phénotype sévère lorsque l'animal est jeune, similaire à l'EBD gravis de l'homme, puis les symptômes s'atténuent en quelques mois, se rapprochant, cliniquement, de l'EBD mitis de l'homme. Chez ce dernier, plus de 300 mutations affectent le gène COL7A1 et sont à l'origine de multiples phénotypes d'épidermolyses bulleuses dystrophiques.

En 2017, une mutation ponctuelle **non-sens** dans le gène COL7A1 a été mise en évidence chez le Berger d'Asie centrale lors d'une **étude GWS**. La substitution d'une cytosine par une thymine aboutit à la formation d'un codon stop prématuré et une **absence de protéine COL7A1** fonctionnelle (Niskanen *et al.*, 2017).

## Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent in utero ou dans les premiers jours de vie. On observe des **bulles flaccides** (Figure 34) et fragiles avec un contenu séro- hémorragique, des microkystes (**grains de milium**), des **ulcérations** de la cavité buccale et de la peau glabre (abdomen, face interne des oreilles). Un érythème peut apparaître à l'abdomen. Une onychodystrophie et un retard de croissance (secondaire aux lésions buccales) sont parfois présents. Il semble y avoir une atteinte préférentielle des **muqueuses** chez le Golden retriever (Magnol *et al.*, 2005).



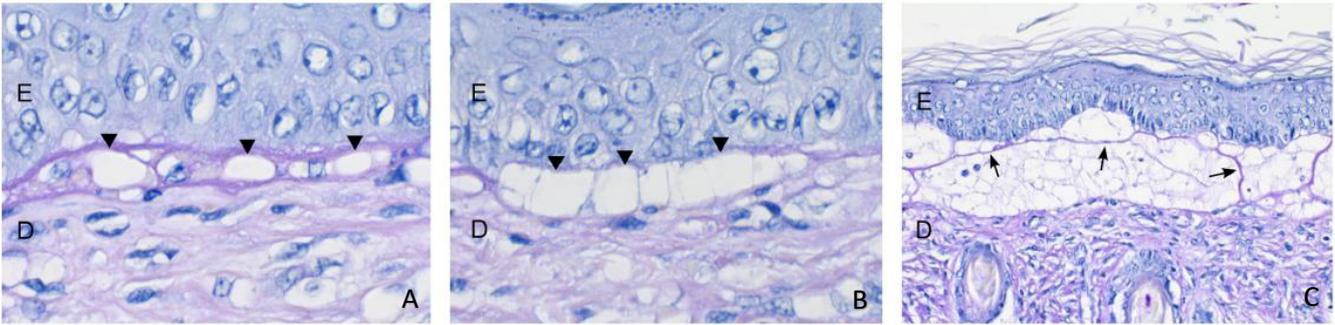
*Figure 34: Lésions d'épidermolyse bulleuse dystrophique chez un chiot Golden retriever (Niskanen et al., 2017)*

A : bulle sur la truffe, B : érosions sur les coussinets

Les lésions peuvent provoquer une **sténose** de l'œsophage et perturber la prise alimentaire et la déglutition. Chez l'homme il existe une forme sévère (« **gravis** »), dans laquelle des **érosions** sont présentes sur l'ensemble du corps et particulièrement sur les extrémités des membres, à l'origine de **cicatrices atrophiques et invalidantes**. En effet les lésions forment des cicatrices en guérissant car les bulles dans la *lamina densa* conduiront à une épithélialisation via les cellules souches du derme (Medeiros et Riet-Correa, 2015). Dans la forme dite « **mitis** » les lésions étant moins sévères, il n'y a pas d'atteinte de l'état général ou de retard de croissance. Des **carcinomes épidermoïdes** peuvent se développer, secondairement aux lésions, avec l'âge (Magnol *et al.*, 2005).

## Histopathologie

Le **clivage dermo- épidermique** se produit sous la lame basale avec décollement de la totalité de l'épiderme (Figure 35). Des ulcères apparaissent lorsque les bulles se rompent (Magnol *et al.*, 2005; Niskanen *et al.*, 2017)

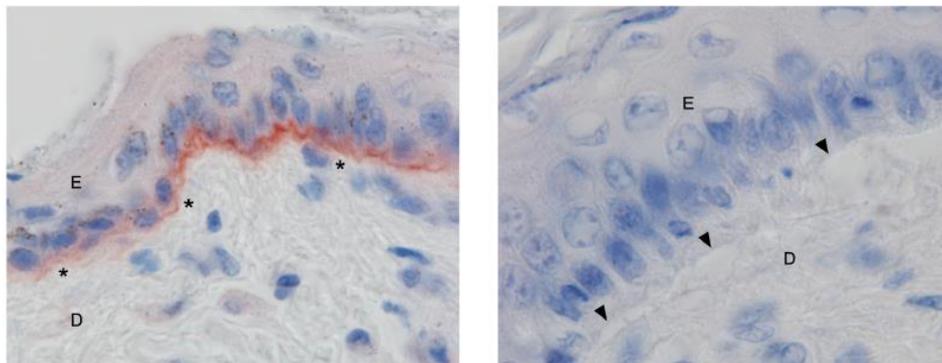


*Figure 35 : Histopathologie de peau d'un chien Berger d'Asie centrale atteint d'EBD (Niskanen et al., 2017)*

- A : petites vacuoles sur la membrane basale
- B : grandes vacuoles confluentes entraînant une fissure le long de la membrane basale
- C : fissure sous épidermique (E : épiderme, D : derme)

L'analyse au microscope électronique révèle des **anomalies des fibrilles d'ancrages** une diminution du **collagène de type VII** qui est désorganisé. Dans la forme d'EBD autosomique dominante de l'homme, des fibrilles d'ancrage sont présentes mais leur nombre est diminué et leur fonction est altérée.

L'**immunohistochimie** met en évidence la diminution voire l'**absence de collagène VII** (Figure 36) grâce à des anticorps anti-COL7A1 (Palazzi et al., 2000).



*Figure 36: Immunomarquage d'une peau de chien atteint d'EBD (Niskanen et al., 2017)*

- A : témoin, B : absence de collagène VII dans la zone de clivage dermo-épidermique (D : derme, E : épiderme)

### Traitement et pronostic

Les traitements conventionnels sont peu utiles lors de forme sévère : quand les lésions s'aggravent ou quand des infections apparaissent, l'animal est euthanasié. Pour des formes modérées, des traitements topiques de la peau et des muqueuses peuvent être envisagés mais ce traitement est compliqué et difficilement réalisable par des propriétaires.

Des essais cliniques ont démontré que la **thérapie génique** pouvait être une solution durable : des **greffes d'épithéliums** autologues, génétiquement corrigés en utilisant des **vecteurs viraux recombinants**, ont été réalisés chez la souris et chez deux chiens Golden retriever atteints d'EBD. Ces vecteurs étaient des rétrovirus porteurs du **gène sauvage COL7A1** qui s'est inséré dans le

génomique des kératinocytes. Les cellules modifiées avaient, alors, une expression importante et persistante de la protéine COL7A1 (jusqu'à six mois chez les souris et jusqu'à trois ans chez le chien). Les greffes, chez la souris, ont été réalisées chez des animaux immunodéprimés, ne fournissant aucune information sur le **risque de rejet** de l'épithélium modifié exprimant la protéine recombinante. De plus, la durée de vie courte de la souris constitue une limite à ce modèle. Le Golden retriever offre l'opportunité d'avoir un modèle plus réaliste car les animaux n'étaient pas immunodéprimés et un modèle de long terme (Baldeschi *et al.*, 2003; Magnol *et al.*, 2005; Gache *et al.*, 2011).

## 2. L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle

L'EBJ se caractérise par un **clivage dans la lamina lucida** de la membrane basale cutanée. Un modèle spontané a été décrit chez le Braque allemand. En 2000, **13% des reproducteurs** de cette race étaient porteurs de la mutation.

### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. En 2003, le séquençage d'un **gène candidat** a mis en évidence une substitution d'une cytosine par une thymine dans le gène **LAMA3** sur le chromosome 7, de la **chaîne  $\alpha 3$**  de la **laminine 5** et provoquant une dégradation du polypeptide muté. La diminution de la quantité de laminine 5 affecte l'adhésion des kératinocytes de la jonction dermo-épidermique (Guaguere *et al.*, 2003). En 2005, une insertion de 227 paires de base, un minisatellite, dans le même gène fut mise en évidence. Il est donc possible que plusieurs mutations soient à l'origine de l'EBJ du chien (Capt *et al.*, 2005).

Chez l'homme, les mutations sont plus variées et peuvent concerner des allèles de gènes de sous-unités de la **laminine 332** mais aussi son **intégrine  $\alpha 6\beta 4$**  ou encore le **collagène de type XVII** (Fine *et al.*, 2014).

### Signes cliniques

Les individus présentent des érosions et des **ulcères** de la peau et des muqueuses. Des **bulles** sont visibles dans la cavité buccale, provoquant des difficultés de la prise alimentaire et un **retard de croissance**. Les lésions cutanées apparaissent avant 6 mois. Plus tardivement une onychodystrophie et une hypoplasie de l'émail dentaire peuvent être observées. On distingue chez le chien trois formes (Guaguere *et al.*, 2003):

- **Aiguë** : forme d'évolution rapide et fatale, retrouvée chez les chiots et les jeunes adultes
- **Chronique** : forme moins grave et compatible avec la vie.
- **Localisée** : les symptômes semblent limités aux muqueuses.

Des avortements septiques tardifs ont été observés chez les femelles atteintes d'EBJ (Guaguere *et al.*, 2003).

### Histopathologie

L'examen histopathologique de la peau et de la muqueuse buccale révèle un **clivage dermo-épidermique** au sein de la jonction dermo-épidermique avec des bulles dans la **lamina lucida**, sous les cellules basales de l'épiderme, mais au-dessus de la lame basale, sans inflammation, associé à des défauts des protéines du complexe filament d'ancrage. Chez l'homme, les

**hémidesmosomes** sont peu nombreux et **hypoplasiques**. Leurs parties intracellulaires ne présentent pas d'anomalie chez le chien, les filaments intermédiaires de kératine s'y fixent normalement

L'**immunomarquage** révèle une diminution d'expression de la protéine défectueuse. Chez le chien les **chaînes  $\alpha 3$  et  $\gamma 2$  de la laminine 5** dans la *lamina lucida* sont impliquées (Guaguere *et al.*, 2003; Capt *et al.*, 2005).

### Traitement et pronostic

Des **soins de plaies** et une prévention des infections, associées à la gestion de la douleur et un soutien nutritionnel sont possibles. Trois chiens ont réussi à vivre avec une **vie aménagée**. Le **pronostic** reste très **mauvais** et les animaux sont souvent euthanasiés après le diagnostic

Cette maladie était candidate pour la **thérapie génique** avec l'apport d'une **chaîne laminine  $\alpha 3$  recombinante** via des rétrovirus dans les kératinocytes de la lamina lucida (Guaguere *et al.*, 2003). Cependant, suite au travail de sélection des éleveurs, il n'existe plus de chiens malades ou de porteurs de mutations décrits à ce jour

## 3. L'épidermolyse bulleuse simple

L'EB simple (EBS) est la forme la plus **superficielle** des épidermolyses bulleuses et implique des protéines du cytosquelette des kératinocytes basaux ou suprabasaux. C'est la forme EB la plus courante chez l'homme. Les **EBS basales** sont secondaires à des défauts des kératines 5 ou 14, de la plectine, de la dystonine ou de l'exophiline 5. Les **EBS suprabasales** ont pour origine un défaut de transglutaminase 5, de plakoglobine, de plakophiline 1 ou de desmoplakine. Il y a actuellement une forme décrite d'EBS basale et une d'EBS suprabasale chez le chien.

Dans certains cas d'EBS humaines, une **mutation révertante** atténue ou abolit l'effet délétère d'une mutation originale dans certaines zones de la peau. Le **mosaïcisme** révertant a également été démontré chez des patients humains présentant des mutations des gènes COL17A1 et LAMB3 (Medeiros et Riet-Correa, 2015).

### a) Epidermolyse simple liée à un déficit en plectine

L'EBS associée à un **déficit en plectine** est une épidermolyse de type **basal**. Il en existe trois chez l'homme : l'EBS avec dystrophie musculaire, l'EBS avec atrésie pylorique et l'EBS de type Ogna. Elles représentent 8% des EBS humaines. Une forme d'EBS équivalente fut décrite en 2017 dans une portée de chiots **Eurasier**.

### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. À la suite de la découverte de l'absence de plectine par immunomarquage, une étude **gène-candidat** a mis en évidence une mutation ponctuelle **non-sens** dans l'exon 27 du gène **PLEC** aboutissant à un codon stop prématuré. La **plectine**, protéine connectant les filaments intermédiaires de kératines aux hémidesmosomes, n'est alors pas fonctionnelle car tronquée.

L'épidermolyse chez l'Eurasier fut d'abord classée comme jonctionnelle mais la découverte de la mutation du gène PLEC a permis de la catégoriser en tant qu'EBS basale (Mauldin *et al.*, 2017).

### Signes cliniques

Les chiens présentent des **ulcères** multifocaux de la cavité buccale, de la truffe, des coussinets et de l'abdomen. Les griffes sont atrophiées ou malformées. Les chiots présentent un **retard de croissance** sévère (Mauldin *et al.*, 2017).

Chez l'homme, on note une formation de bulles généralisées avec une onychodystrophie et un retard de croissance. Selon le sous-type d'EBS, il est possible de retrouver une **atrésie pylorique**, possiblement secondaire à une inflammation de la paroi gastrique, ou une **dystrophie musculaire** se manifestant tardivement.

### Histopathologie

Initialement les anomalies sont discrètes avec un **clivage sous-épidermique** et une inflammation neutrophilique minime.

Lorsque la maladie évolue, l'analyse au microscope électronique révèle des zones étendues d'épiderme intact mais anormalement séparées du derme, formant des **fentes** contenant du liquide avec des polynucléaires éosinophiles, des érythrocytes et quelques polynucléaires neutrophiles. Les **hémidesmosomes** sont irréguliers, anormalement denses avec une perte de distinction entre les plaques internes et externes. Les **tonofilaments** de kératine sont épaissis (Mauldin *et al.*, 2017).

L'**immunomarquage** met en évidence une faible expression de **plectine agrégée**.

### Traitement et pronostic

Le pronostic chez le chien est **sombre**. Des soins de plaies et une prévention des infections associées à la gestion de la douleur et un soutien nutritionnel sont théoriquement possibles. Cependant, ses soins sont peu efficaces et les chiots ont été **euthanasiés** à l'âge de 20 jours.

Dans les autres espèces animales, l'espérance de vie varie entre 1 et 4 ans. Chez l'homme, le pronostic est réservé à sombre selon le sous-type d'EBS.

#### *b) Dysplasie ectodermique- syndrome de fragilité cutanée*

Le syndrome de fragilité cutanée est une épidermolyse bulleuse simple de type **suprabasale** caractérisée par des érosions cutanées généralisées et, plus rarement, des bulles. Cette **dermatose ancatholytique avec déficience en plakophiline 1** s'est développée dans une famille de retriever de la baie de Chesapeake entre 2008 et 2009, avec neuf chiots atteints provenant de quatre portées différentes. Chez l'homme, ces EBS héréditaires causées par des mutations du gène de la plakophiline 1 sont **extrêmement rares** : seuls 12 cas ont été décrits (Olivry *et al.*, 2012).

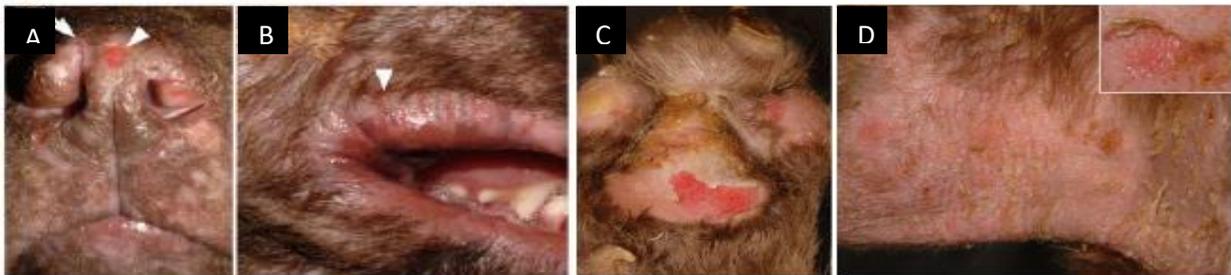
### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. En 2012 une étude gène candidat a mis en évidence une mutation ponctuelle dans le site d'épissage du premier intron du **gène PKP1** sur le

chromosome 7, entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré. La protéine mutée est donc supposée tronquée, mais les conséquences directes de la mutation sur la protéine n'ont pas été évaluées. Les animaux homozygotes pour l'allèle muté présentent une diminution de la protéine PKP1 plus importante que chez les hétérozygotes (Olivry *et al.*, 2012).

### Signes cliniques

Les symptômes apparaissent immédiatement après la naissance. Les chiots présentent une **desquamation** et des **érosions** superficielles des **zones de friction** à la suite du léchage de la mère mais aussi des coussinets, du nez, des conduits auriculaires et des jonctions cutanéomuqueuses (Figure 37). Le pelage et la peau sont plus fins et des plaques alopéciques apparaissent. On note aussi une **onychodystrophie** et une **kératodermie** irrégulière des coussinets pouvant provoquer des boiteries. Les chiots présentent un **retard de croissance**. Quelques érosions discrètes sont présentes dans l'œsophage (Olivry *et al.*, 2012).



*Figure 37: Lésions cliniques d'un chien atteint du syndrome de fragilité cutané (Olivry *et al.*, 2012)*

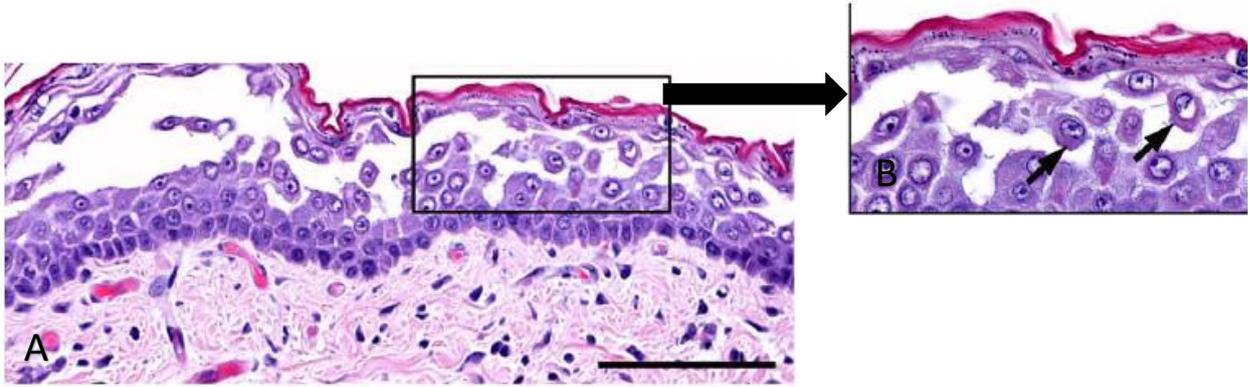
A : érosion de la truffe B : chéilite

C : érosion des coussinets D : érosion, fissures et croûtes sur le pli axillaire

Les signes cliniques sont similaires chez l'homme : érythème généralisé et fragilité de la peau avec présence d'érosions et de **bulles** sur des zones de frictions et de la cavité orale, associées à une onychodystrophie. Les symptômes varient d'une hypotrichose partielle à une **alopécie** complète. Des **retards de croissance** et des **infections** récurrentes sont aussi possibles.

### Histopathologie

L'examen au microscope électronique révèle une **acantholyse sévère multifocale** des **kératinocytes supra-basaux**, avec des anneaux périnucléaires éosinophiliques et des agrégats cytoplasmiques arrondis dans les kératinocytes, surtout dans la couche granulaire. Les **desmosomes** sont anormaux et en nombres réduits. Les filaments intermédiaires de kératine sont détachés et agrégés. L'espace intercellulaire est élargi. Les coussinets présentent une **hyperkératose orthokératosique** compacte.



*Figure 38: Histopathologie de peau d'un chiot nouveau-né atteint du syndrome de fragilité cutanée (Olivry et al., 2012)*

A : acantholyse kératinocytaire (plus importante dans le stratum spinosum)  
 B : kératinocytes acantholytiques arrondis et condensation des tonofilaments

L'immunohistochimie révèle l'**absence de plakophiline 1**, une **distribution anormale des desmoplakines** qui passent d'intercellulaires à cytoplasmiques et une **agrégation des kératines 10 et 14** (Olivry et al., 2012).

#### Traitement et pronostic

Il n'existe **pas de traitement**. Chez le chien le pronostic est **sombre**. Deux tiers des chiots sont morts dans les premiers jours et le tiers restant fut euthanasié avant l'âge de 3 mois (Olivry et al., 2012). Il est nécessaire de **dépister les animaux** afin d'exclure les porteurs sains de la reproduction ou de ne les faire reproduire qu'avec des animaux homozygotes sains.

Chez l'homme, la morbidité est importante, avec une qualité de vie très diminuée. Cependant l'espérance de vie ne semble pas affectée.

---

#### En résumé :

*La classification des épidermolyses bulleuses repose sur la zone de clivage dermo-épidermique, l'hérédité et les caractéristiques cliniques. Chez le chien trois catégories ont été distinguées :*

- *l'EB simple : la zone de clivage est superficielle et peut être basale (EBS avec déficience en plectine) ou suprabasale (syndrome de fragilité cutanée).*
- *l'EB jonctionnelle : la zone de clivage est dans la lamina lucida.*
- *l'EB dystrophique : la zone de clivage est dans la lamina densa*

*Les EB du chien ont une transmission autosomique récessive, des tests génétiques ont été créés afin de détecter les porteurs sains et les exclure de la reproduction. Le diagnostic des animaux malades est aisé, les animaux présentent des bulles et des érosions plus ou moins localisées. Aucun traitement curatif n'existe actuellement : des soins topiques et un aménagement de la vie de l'animal peuvent être mis en place et permettent de gérer les formes les moins sévères. Des progrès dans la thérapie génique, cellulaire ou protéique ont été réalisés et devraient permettre à court terme de traiter efficacement ces maladies.*

---

## D. Les désordres des tissus conjonctifs cutanés

La biosynthèse du tissu conjonctif est complexe et fait intervenir les produits de nombreux gènes : les désordres génétiques des tissus conjonctifs peuvent donc être causés par de multiples mutations de ces gènes. Le **syndrome de Marfan** et le **syndrome d'Ehlers-Danlos** sont les plus étudiés chez l'homme. Cependant le premier n'est pas rapporté et l'étiologie du second n'a pas été étudiée chez le chien. Ainsi tant que la pathogenèse et la biochimie de ces syndromes ne seront pas mieux définies et décrites, le **chien ne pourra pas être un modèle** dans l'étude des désordres concernant les tissus conjonctifs.

Nous ne développerons pas au cours de cette thèse :

- **Cutis laxa** : un seul cas fut décrit en 1996, en France, chez un chien **Matin de Naples**. Cette maladie est secondaire à une synthèse anormale des protéines de la matrice, dont **l'élastine**. La peau est affaissée, **inélastique** avec de nombreux plis mais ne présente pas de fragilité. Chez l'homme, il existe plusieurs modes d'hérédités (autosomique dominant, autosomique récessif et récessif lié au chromosomique) et de nombreux gènes impliqués dont le **gène ELN** de l'élastine. Il n'existe pas de traitement (Vidémont et Pin, 2010).

### 1. Les syndromes d'Ehlers-Danlos

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) est un ensemble de maladies héréditaires, monogéniques, systémiques affectant le collagène des tissus conjonctifs. Ce syndrome a des manifestations cliniques multi-systémiques et variables affectant principalement la peau, les ligaments, les vaisseaux sanguins et les organes internes. Ce syndrome est lié à des mutations du gène d'un **collagène fibrillaire** ou d'une **enzyme** impliquée dans la **modification post-traductionnelle du collagène**.

La **classification de Villefranche** datant de 1997 reconnaissait six sous-types et était basée sur les caractéristiques cliniques, le mode d'hérédité et la nature du défaut biochimique. En 2017, une nouvelle classification permet de réviser les critères diagnostiques et reconnaît désormais **13 sous-types** (Malfait et De Paepe, 2014; Malfait *et al.*, 2017).

Le SED est décrit chez le chien depuis 1943, dans plusieurs races : Berger allemand, Beagle, Teckel, Epagneul anglais, Boxeur, Saint-Bernard, Lévrier, Yorkshire... Pourtant, peu de progrès et d'études ont été réalisés dans la compréhension des fondements biochimiques et de la pathogenèse de ces maladies (Halper, 2014). **Les cas décrits chez le chien ne peuvent donc pas être classés à ce jour.**

### Etiologie et pathogénie

La transmission est majoritairement **autosomique dominante** chez l'homme. Aucune étude n'a été réalisée chez le chien afin de comprendre le déterminisme génétique de ces troubles.

Les mutations peuvent concerner des gènes de peptides participant à la formation du collagène ou alors des gènes d'enzymes participant à la maturation du procollagène. Pour le sous-type **classique d'EDS**, la majorité des mutations concernent le **gène COL5A1** de la chaîne  $\alpha 1$  du collagène V qui devient alors non fonctionnelle. Des gènes pour d'autres composants de la matrice extracellulaire comme la **ténascine** sont aussi impliqués (Malfait *et al.*, 2017).

## Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent précocement. Les animaux présentent une fragilité et une **hyper extensibilité de la peau**, avec une réduction de 40 fois la résistance à la traction, une **hyperlaxité articulaire** et une **fragilité vasculaire**. La peau est duveteuse, avec des lacérations et des plaies qui formeront des **cicatrices** minces, mais visibles, en « papier de cigarette ». Le chien cicatrise bien alors que des retards de cicatrisation sont des complications fréquentes chez l'homme. Des hématomes et des signes oculaires sont parfois rapportés (Paciello *et al.*, 2003; Barrera *et al.*, 2004; Uri *et al.*, 2015).

Une laxité et des luxations articulaires sont occasionnellement observées, possiblement secondaire à une hypotonie musculaire à la suite d'une baisse de collagène dans les gaines périmusculaires. Enfin, chez le chien, un cas de **mort subite** a été rapporté à la suite de la rupture de **l'artère sous-clavière**, compatible avec le SED vasculaire de l'homme, bien que l'animal n'ait jamais présenté d'ecchymose (Uri *et al.*, 2015).

## Diagnostic

L'anamnèse et l'examen clinique sont généralement évocateurs. L'**indice d'extensibilité** de la peau se situe entre 14 et 19% (norme chez chien 6-10). Le diagnostic de certitude est **histopathologique** (Paciello *et al.*, 2003). Le syndrome d'Ehlers-Danlos est diagnostiqué chez les jeunes animaux (avant 1 an). Chez trois animaux, le diagnostic a été fait entre 6 et 8 ans.

## Histopathologie

L'examen histopathologique de biopsies cutanées met en évidence une **diminution du nombre de fibres de collagène dermique** qui sont désorganisées, fragmentées et de taille irrégulière. En coupe longitudinale, les fibres ont une forme spiralée ou effilochée. En coupe transversale, la largeur des fibres est variable. Les fibres sont isolées par une matrice éosinophile amorphe. De nombreuses cellules inflammatoires sont présentes dans le derme. La peau autour des plaies présente un amincissement et une hyperkératose orthokératosique de l'épiderme. Les fibroblastes présentent parfois une **dilatation des citernes** du réticulum endoplasmique rugueux, des ribosomes clairsemés, en grappes. Les fibres élastiques sont parfois anormales (Paciello *et al.*, 2003; Barrera *et al.*, 2004).

## Traitement et pronostic

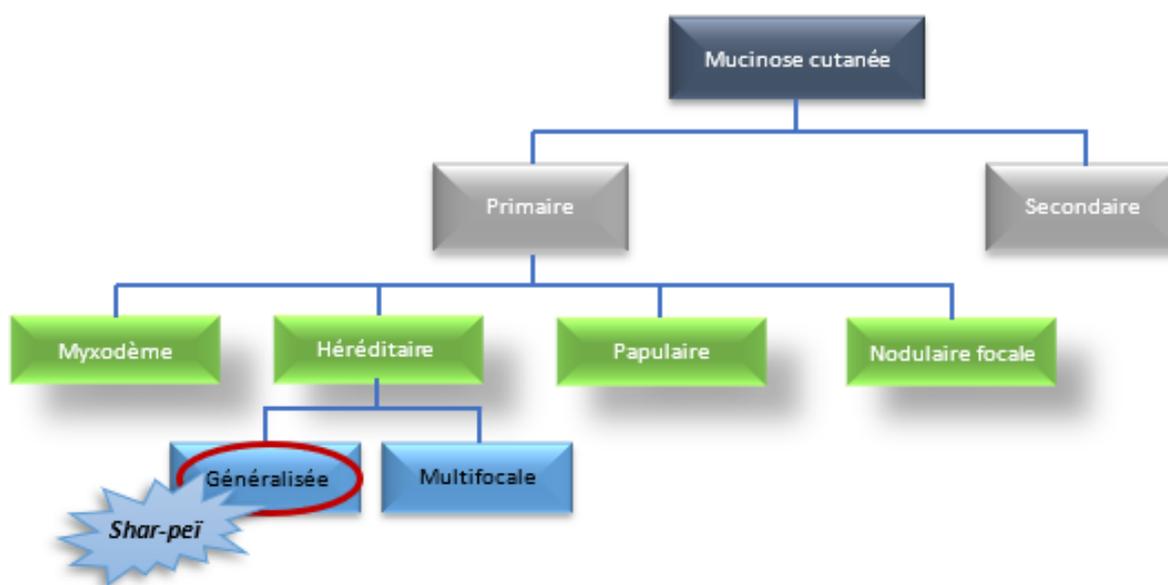
**Aucune thérapie causale** n'est disponible. La gestion de la douleur est importante. Une antibiothérapie associée à des soins topiques (nettoyage, application de bacitracine) permet de gérer les infections bactériennes dans un **environnement aménagé** afin de limiter les risques de blessures. Certains cas ont pu être suivis et traités pendant 2 ans (Barrera *et al.*, 2004).

Le pronostic dépend du sous-type concerné mais il est généralement **réservé**. La forme vasculaire est le syndrome présentant le pronostic le plus mauvais en raison du risque de **rupture vasculaire fatale** (Uri *et al.*, 2015).

Les animaux atteints doivent être **exclus de la reproduction**. Certaines formes étant autosomiques récessives, en l'absence de test de dépistage génétique, il est préférable d'exclure aussi tous les chiens possédant les mêmes géniteurs qu'un chien atteint.

## 2. La mucinose cutanée

La mucinose cutanée est due à une **accumulation de mucine dans le derme**. Elle peut être primaire (héréditaire ou due à une maladie métabolique) ou secondaire à une inflammation du derme (Figure 39). La mucinose héréditaire est responsable de l'aspect caractéristique des Shar-pei. Certains Shar-pei présentent un phénotype peu marqué appelé « **bone mouth** » tandis que d'autres présentent de nombreux plis avec un chanfrein large et court (« **meat mouth** »). Dans des cas sévères de mucinose, des **vésicules de mucine** peuvent apparaître.



*Figure 39: Classification des mucinoses du chien*

En parallèle les chiens possédant le phénotype marqué ont montré une prédisposition à la **fièvre périodique familiale**, une maladie héréditaire semblable à la fièvre méditerranéenne familiale humaine caractérisée par des épisodes de fièvre et d'inflammation (Metzger *et al.*, 2017).

### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique**. La mucinose héréditaire est la conséquence d'une synthèse accrue d'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé composant la mucine, due à une augmentation de la transcription du **gène HAS2** de la **hyaluronidase synthase 2**. En comparant les transcrits de chiens atteints avec des chiens témoins, il a été noté que les fibroblastes dermiques des chiens atteints avaient une **transcription plus élevée d'HAS2** alors que la transcription des gènes HAS1, HAS3, HYAL1, HYAL2 était similaire entre les deux groupes (Zanna *et al.*, 2009; Docampo *et al.*, 2011). Les chiens atteints possèdent un taux sérique d'acide hyaluronique deux à cinq fois supérieur à la moyenne. Une augmentation de l'acide hyaluronique a ensuite été associée au **syndrome de fièvre périodique** dû à la libération d'interleukines pro-inflammatoires. Il s'agirait donc d'un **gène pléiotrope**.

Le séquençage de la région en amont du gène HAS2 du chromosome 13 a mis en évidence deux **CVN de 14,3 et 16,1kb**. La duplication de 14,3kb est retrouvée chez tous les Shar-pei tandis que la plus grande duplication est associée au phénotype « meat-mouth » (Olsson *et al.*, 2011). Un nombre élevé de copies de la duplication de 16,1kb a été associé à une **expression accrue de HAS2**

(Olsson *et al.*, 2016). Mais aucun lien entre les variations du nombre de copie et le syndrome de fièvre n'a été mis en évidence (Metzger et Distl, 2014).

En 2017, une étude **WGS** a mis en évidence une mutation faux sens (substitution d'une guanine par une adénine) dans le **gène MTBP**, sur le chromosome 13. Ce mutant n'est pas lié à l'accumulation d'acide hyaluronique mais à des **processus inflammatoires et apoptotiques** via la protéine MDM2 et suggère donc un rôle important dans le développement du syndrome de fièvre périodique. Néanmoins, en raison de la nature complexe des processus inflammatoires, il n'est pas exclu que d'autres variants puissent jouer un rôle dans le développement de la maladie : le lien entre la mucinose et le syndrome de fièvre périodique reste flou (Metzger *et al.*, 2017).

### Signes cliniques

Les symptômes de la mucinose apparaissent au cours de la croissance et peuvent **régresser au cours de la vie d'adulte**, sans toutefois disparaître complètement. L'acide hyaluronique se dépose dans toute la peau, entraînant la formation de **plis cutanés épais** autour de la **tête** (Figure 40) et des **articulations tibio-tarsiennes**. Les chiens meat-mouth sont prédisposés à développer **une forme vésiculeuse**, avec des risques de **pyodermites** lors de rupture des bulles et des vésicules (Docampo *et al.*, 2011; Olsson *et al.*, 2011). Du **prurit** peut apparaître lors d'infections bactériennes.



*Figure 40 : Chiens Shar-peï (Olsson *et al.*, 2011)*

De gauche à droite : chien meat-mouth - deux chiens présentant un phénotype intermédiaires – chien bone-mouth

La fièvre périodique apparaît vers **2 ans** : les animaux présentent des **épisodes récurrents de fièvre et d'inflammation** sans cause pathogène ou auto-immune connue. Elle s'accompagne d'**arthrite** des jarrets, de zones purpuriques, de vésicules, de bulles hémorragiques et d'otites chroniques. L'état inflammatoire chronique prédispose les individus atteints au développement d'une **amylose systémique** et particulièrement **rénale**. Un **syndrome néphrotique** peut apparaître à l'origine d'une hypoprotéïnémie sévère (Olsson *et al.*, 2011, 2013).

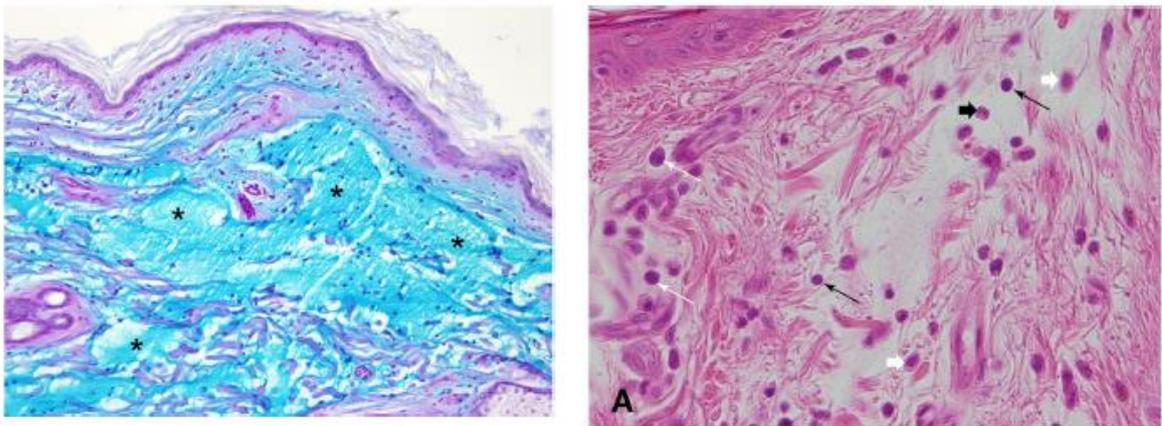
La **fièvre méditerranéenne familiale** de l'homme est cliniquement similaire à la fièvre périodique: des épisodes récurrents et courts de fièvre et d'inflammation accompagnés d'une inflammation localisée impliquant généralement des articulations majeures (en particulier les articulations tibio-tarsiennes).

## Diagnostic

L'**examen clinique** d'un Shar-peï suffit à établir le diagnostic. Un **test génétique** existe pour dépister les animaux prédisposés à la fièvre familiale (Labogen).

## Histopathologie

On note une accumulation dynamique de **mucine**, une substance légèrement basophile, entraînant une séparation des fibres de collagène dermique. Le dépôt de cette substance est plus prononcé dans la partie supérieure du derme et entraîne la **formation de lacs ou de vésicules** sous-épidermiques. Le dépôt de mucine atteint rarement le tissu sous-cutané (Zanna *et al.*, 2009). Les **fibroblastes** dermiques sont **hypertrophiés** et présentent un nombre accru de particules denses, correspondant probablement à des **lysosomes tardifs** (Docampo *et al.*, 2011). Une **dermatite périvasculaire** et diffuse avec lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et **mastocytes** est visible (Figure 41).



*Figure 41: Analyse histopathologique d'un peau de chien atteint de mucinose et de fièvre périodique familiale (Metzger *et al.*, 2017)*

*A : accumulation cutanée de mucine marquée par du bleu Alcian*

*B : infiltration périvasculaire diffuse lymphocytaire (longue flèche noire), plasmocytaire (longue flèche blanche), éosinophilique (courtes flèches blanches) et mastocytaire (courte flèche noire), coloration Hémalum Eosine.*

Des dépôts de **substances amyloïdes** sont visibles après une coloration **rouge Congo** dans les glomérules rénaux.

## Traitement et pronostic

Un traitement palliatif peut être utilisé dans les cas sévères de mucinose, avec l'administration de **corticostéroïdes**, car l'expression du gène HAS2 est fortement inhibée par les glucocorticoïdes. Cependant, de nombreux effets secondaires à cette corticothérapie apparaissent : infections bactériennes secondaires, polyuro-polydipsie, syndrome de Cushing iatrogène. Le **pronostic** est **bon** lors de mucinose, l'atteinte est esthétique et peut s'améliorer spontanément. Il est plus **réservé** lors du syndrome de fièvre familial à cause du risque d'**amyloïdose** rénale (Docampo *et al.*, 2011).

Les animaux présentant des signes cliniques et ceux présentant un phénotype extrême doivent être exclus de la reproduction.

### 3. Les désordres de type sclérodermie

Les sclérodermies sont des maladies du tissu conjonctif caractérisées par un **durcissement anormal de la peau** et parfois d'autres organes. Au sens strict ce sont des **maladies auto-immunes** rares acquises chez l'homme.

D'autres maladies non auto-immunes se caractérisent par une **fibrose** de la peau : elles peuvent être endocriniennes, environnementales ou **héréditaires**. Ce ne sont donc pas des sclérodermies au sens strict et ne sont pas donc classées avec elles.

Les maladies de types sclérodermies héréditaires sont très rares dans toutes les espèces. Deux syndromes sont décrits chez le chien : le **syndrome de Musladin-Lueke** et le **syndrome de la peau raide du West Highland white terrier**.

#### a) *Syndrome de Musladin-Lueke*

Ce syndrome fut décrit pour la première fois chez le **Beagle** dans les années 1970. La prévalence de la maladie était estimée à **2 ou 3%** dans les sous-populations britanniques et australiennes de cette race. Cette maladie héréditaire se manifeste par une fibrose étendue de la peau et des articulations, semblable au **syndrome de la peau raide** mais l'étiologie et certains symptômes sont similaires à ceux retrouvés lors de la **dysplasie gélophysique 1** chez l'homme (Bader *et al.*, 2010).

#### **Etiologie et pathogénie**

Le syndrome de Musladin-Lueke et la dysplasie gélophysique 1 ont une transmission **autosomique récessive**. Chez le chien, une étude **GWAS** suivi d'un séquençage du locus MLS ont mis en évidence une substitution faux sens d'une thymine à la place d'une cytosine dans l'exon 7 du gène candidat **ADAMTSL2** causant une dérégulation de la **protéine TGFβ** qui participe à l'intégration de la **fibrilline 1** à la matrice extracellulaire (Wipff *et al.*, 2009; Bader *et al.*, 2010). Les effets sont donc similaires à une mutation du **gène FBN-1**, de la fibrilline de type 1 qui est impliquée dans diverses maladies telles que le syndrome de Marfan ou le syndrome de la peau raide.

#### **Signes cliniques**

Dès le premier mois de vie, les chiens présentent une **petite taille**, une **malformation** du crâne et des phalanges distales causant une démarche anormale avec digitigradie et une **mobilité articulaire sévèrement réduite** (Figure 42). La raideur des membres persiste sous anesthésie générale. Les animaux ont un **tempérament calme**. La peau est **épaisse** et **inélastique**, semblable à celle des animaux atteints d'un syndrome de la peau raide. Des convulsions et des douleurs fantômes sont rapportées mais ces dernières sont difficilement évaluables chez le chien. L'affection semble se stabiliser vers un an mais les chiens présentent une prédisposition aux arthrites (Bader *et al.*, 2010).



*Figure 42: Chiens Beagle atteints du syndrome de Musladin-Lueke (Bader et al., 2010)*

A : chien témoin (à gauche) et chien atteint (à droite)

B : position digitigrade et déformation faciale

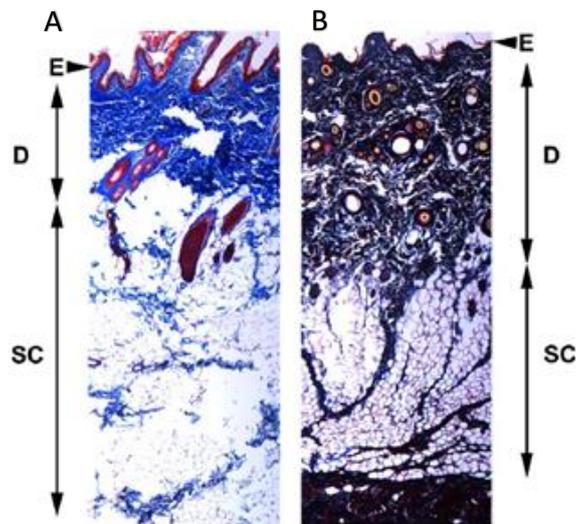
L'expression de ce syndrome est variable mais semble moins grave que chez l'homme. En effet la dysplasie gélophysique se caractérise par des sténoses trachéales et des atteintes cardiopulmonaires graves pouvant entraîner la mort dès le jeune âge. Il n'y a pas d'atteinte cutanée dans cette maladie.

### Diagnostic

Le diagnostic est **clinique** : l'apparition des signes cliniques évoqués précédemment chez un Beagle permet un diagnostic aisé. Un **test génétique** est disponible (Antagène).

### Histopathologie

On note une **augmentation de la quantité de collagène** dans la peau (Figure 43). Les fibres s'étendent du derme au tissu sous-cutané, la peau est alors **adhérente** au plan sous-jacent.



*Figure 43: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de Musladin-Lueke (Bader et al., 2010)*

A : témoin, B : augmentation de l'intensité de bleu correspondant à l'augmentation de quantité de collagène (coloration trichrome de Masson).

## Traitement et pronostic

Une prise en charge de la douleur peut être réalisée. Le pronostic est bon et la maladie se stabilisant vers 1 an, **l'espérance de vie est normale**. Chez l'homme, le pronostic est sombre, la dysplasie géleophysique pouvant entraîner une **mort prématurée** due à des complications cardiovasculaires et respiratoires (Bader *et al.*, 2010).

Les chiens atteints du syndrome de Musladin-Lueke sont de bons **modèles** pour évaluer les thérapies visant à traiter les **maladies fibrotiques**. Il est nécessaire de **dépister les animaux** afin d'exclure les porteurs sains de la reproduction. Les animaux atteints doivent aussi être **exclus de la reproduction**.

### *b) Le syndrome de la peau raide du West Highland White terrier*

En 2016, deux West Highland white terriers ont présenté une **fibrose dermique** provoquant une **induration étendue de la peau, sans atteinte articulaire**. Cette forme se distingue donc du syndrome de Musladin-Lueke du Beagle ou du « stiff-skin syndrome » de l'homme (Doelle *et al.*, 2016).

## Etiologie et pathogénie

La transmission semble être **autosomique récessive**. Une étude **WGS** sur les deux chiens West Highland white terrier n'a mis en évidence aucun variant sur les deux gènes candidats **ADAMTSL2** et **FBN1**. Il est possible qu'un autre gène soit impliqué ou que la mutation soit dans une région non codante (Doelle *et al.*, 2016). Chez l'homme, une mutation du gène FBN1 ou du gène ADAMTSL2 cause la perte de fonction de la **fibrilline 1** dans les microfibrilles de collagène ou une dérégulation du TGF- $\beta$  dans les fibroblastes à l'origine d'une **production excessive de collagène**.

## Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent dans les **premières semaines de vie**. La peau est **épaissie et indurée**, surtout sur la **tête**, empêchant la fermeture de la gueule et des yeux (Figure 44). Le corps et les extrémités sont modérément atteints mais une **furunculose interdigitée** est apparue. Le derme est fermement attaché aux tissus sous-jacents.



*Figure 44: Syndrome de la peau dure chez un West Highland white terrier (Doelle *et al.*, 2016)*

Animal présentant une sténose de la gueule et des yeux

Les chiens présentent parfois une **dystrophie cornéenne** bilatérale, localisée au stroma, et des otites chroniques. La furunculose interdigitée et les otites pourraient résulter d'une **obstruction des follicules pileux et des conduits auriculaires** à la suite de l'épaississement de la peau ou être

secondaires à un phénomène inflammatoire. Aucune diminution de la mobilité articulaire n'est notée. Des **hyperplasies gingivales fibreuses** et une dégradation de l'état général sont rapportées pour l'un des deux chiens à l'âge de 4 ans (Doelle *et al.*, 2016).

### Diagnostic

Le diagnostic est clinique et histopathologique. Les cas de syndrome de la peau raide sont souvent initialement diagnostiqués comme des scléroses systémiques ou localisées. Dans le cas du West Highland white terrier, **aucun diagnostic définitif** n'a été établi et des études supplémentaires sont nécessaires.

### Histopathologie

L'examen histopathologique révèle une **fibrose dermique sévère** avec une augmentation importante du nombre de fibres de collagène et une **hyperplasie** modérée de ces fibres (Figure 45). Le derme et l'hypoderme sont épaissis.

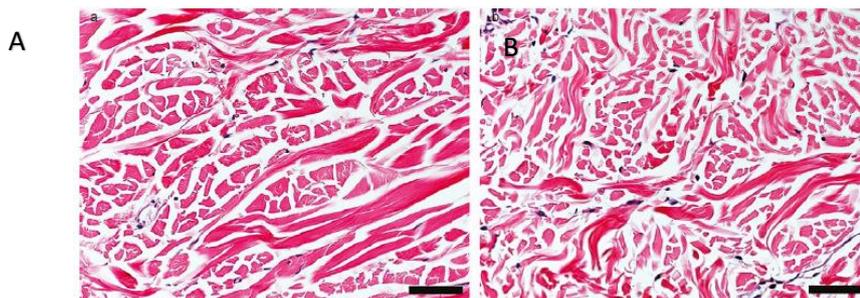


Figure 45: Histopathologie de peau d'un chien atteint du syndrome de la peau raide (Doelle *et al.*, 2016)

*A : témoin B : augmentation de la taille et du diamètre des fibres de collagènes*

### Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitement causal. Un **traitement topique** est utilisé lors d'atteinte oculaire ou auriculaire. En cas d'otite chronique, une **ablation du conduit auditif** peut être réalisée. Des shampooings antiseptiques sont nécessaires lors de furonculose. Des **corticoïdes** (prednisolones 0,4mg/kg tous les deux jours) ont été utilisés chez un chien présentant un prurit facial sévère. En cas de surinfections bactériennes sévères, un traitement antibiotique systémique peut être mis en place. Le pronostic est réservé : la maladie évolue lentement et n'est pas fatale (Doelle *et al.*, 2016).

---

#### *En résumé :*

*Les désordres des tissus conjonctifs cutanés sont très rares et peu étudiés chez le chien. Ces désordres sont souvent des collagénopathies comme les syndromes d'Ehlers-Danlos, très fréquents chez l'homme. Ils provoquent une fragilité cutanée ainsi qu'une laxité articulaire. Des troubles ressemblant aux sclérodermies humaines sont aussi décrits, à l'origine d'une fibrose étendue de la peau (« stiff skin syndrome » ou le syndrome de Musladin-Lueke). La mucinose est une dermatose rare chez l'homme mais elle courante chez le Shar-pei. Lors de cette sélection, un allèle morbide à l'origine de la fièvre périodique familiale fut co-sélectionné.*

---

## E. Les désordres du pelage

Les alopecies sont les génodermatoses **les plus fréquemment rencontrée** chez le chien. Elles ne mettent pas la vie de l'animal en danger mais elles revêtent une importance zootechnique considérable. Les désordres des poils coïncident parfois avec des défauts d'autres appendices ectodermiques (ongles, dents, glandes sudoripares) et forment alors un groupe de maladies plus sévères appelées **dysplasies ectodermiques**.

La plupart des variations phénotypiques du pelage (Figure 46) des chiens domestiques peuvent être attribuées à des altérations génétiques de trois gènes : le **facteur de croissance des fibroblastes 5** (FGF5), associé aux poils longs ; la **kératine 71** (KRT71), associée au degré de bouclage ; et une variante du **gène R-spondin 2** (RSPO2), associée à la fois à la texture et à la croissance des poils (Cadieu et al 2009). Les races perdant rarement leurs poils, comme le caniche, sont presque toujours homozygotes pour l'allèle dérivé du RSPO2 (Parker *et al.*, 2017).

	Phénotype	FGF5	RSPO2	KRT71	FOXI3	SGK3
a	Poils courts	-	-	-	-	-
b	Poils durs	-	+	-	-	-
c	Poils longs et bouclés	-	+	+	-	-
d	Poils longs	+	-	-	-	-
e	Poils longs, moustache et sourcils proéminents	+	+	-	-	-
f	Poils bouclés	+	-	+	-	-
g	Poils bouclés, moustache et sourcils proéminents	+	+	+	-	-
h	Nu avec des poils courts sur la tête, les membres et la queue	+	+	+/-	+/-	-
i	Nu avec des poils longs sur la tête, les membres et la queue	-	-	-	+/-	-
j	Chien nu	-	-	-	-	+

*Basset Hound*



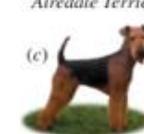
(a)

*Scottish Terrier*



(b)

*Airedale Terrier*



(c)

*Golden Retriever*



(d)

*Bearded Collie*



(e)

*Irish Water Spaniel*



(f)

*Bichon Frise*



(g)

*Chinese crested*



(h)

*Peruvian Inca Orchid*



(i)

*American Hairless Terrier*



(j)

Figure 46: Combinaisons d'allèles à l'origine des différents phénotypes du pelage chez le chien (Parker *et al.*, 2017)

Nous ne développerons pas au cours de cette thèse :

- **Lipidose folliculaire** : dermatose rare à prédisposition raciale, décrite chez six Rottweiler et un Teckel. L'étiologie et la pathogénie sont inconnues mais les chiens Rottweiler présentent une vacuolisation lipidique des cellules de la matrice du bulbe pileux à l'origine d'une alopecie et une décoloration des poils marrons. Chez le Teckel, la présence de lipide n'a pas été démontrée mais l'histopathologie était compatible avec une lipidose folliculaire (Guaguere et Degorce-Rubiales, 2006; Colodel *et al.*, 2017).

- **Alopécie X** : alopecie à prédisposition raciale, retrouvée chez de jeunes individus de races nordiques ou primitives. L'étiologie et la pathogénie sont controversées mais cette dermatose serait secondaire à une dysendocrinie. Elle se caractérise par une alopecie commençant sur les zones de frictions et s'étendant progressivement au reste du corps (Vidémont et Pin, 2010).
- **Dysplasie folliculaire non liée à la couleur** : dermatoses observées principalement chez les races nordiques et les chiens d'eau. L'étiologie et la pathogénie ne sont pas connues mais un déterminisme génétique est suspecté, notamment chez l'Irish Water Spaniel et l'Épagneul de Pont-Audemer. Les animaux présentent à partir de 3 mois une alopecie du tronc et une altération de la qualité du poil de sévérité variable (Guaguere et Degorce-Rubiales, 2006).

### 1. Alopecie des robes diluées et dysplasie folliculaire des poils noirs

L'alopecie des robes diluées (ARD) et la dysplasie folliculaire des poils noirs (DFPN) sont les **généodermatoses les plus fréquentes** chez le chien. Ces deux maladies sont probablement deux expressions différentes d'une même généodermatose. La dysplasie des poils noirs ne concernant que les poils pigmentés de chiens tachetés, l'alopecie est plus localisée que lors de l'ARD.

L'alopecie des robes diluées concerne de nombreuses races : Yorkshire, Pinscher, Dogue allemand, Whippet, Greyhound, Levrette d'Italie, Saluki, Chow-chow, Teckel à poil ras, Teckel à poil dur, Boston terrier, Terre Neuve, Bouvier bernois, Épagneul papillon français, Beauceron, Berger allemand, Bleu de Gascogne, Shetland, Schipperke, Chihuahua, Caniche, Beagle. Une race est particulièrement atteinte : le **Doberman**. **Quatre-vingt-treize** pourcent des Dobermans bleus présenteraient une forme d'alopecie génétique. La dysplasie des poils noirs est observée chez le Doberman, le Cocker Spaniel américain, le Pointer, le Grand épagneul de Münster ou le Border Colley (Guaguere et Degorce-Rubiales, 2006).

Chez l'homme, le **syndrome de Griscelli de type 3** est similaire cliniquement et étiologiquement à l'ARD, bien qu'aucune alopecie ne soit rapportée (Philipp, Quignon, *et al.*, 2005). Ce syndrome est donc classé dans les troubles de la pigmentation de l'homme. La dilution étant un phénotype souvent recherché chez le chien, c'est donc l'alopecie qui est pathologique. Ces deux maladies sont donc classées dans les troubles du pelage chez le chien.

### Etiologie et pathogénie

Le locus D correspond pour la dilution de la couleur de base.

***D (phénotype sauvage, couleur de base) > d (allèle muté, dilution de la couleur)***

Ainsi, le noir devient bleu, le fauve devient sable, et le marron devient beige. La mutation du gène du locus D est nécessaire mais non suffisante pour développer les signes cliniques de la maladie. L'intervention d'**autres gènes ou de l'environnement n'est pas exclus** mais à ce jour les deux maladies (ARD et DFPN) sont considérées comme des généodermatoses.

La transmission est **autosomique récessive** (Laffort-Dassot *et al.*, 2002). La **pénétrance** de l'allèle est supposée variable et **incomplète**. Chez l'homme un phénotype comparable est causé par les

variations de trois gènes différents : MYO5A, RAB27A et MLPH. En 2005, une étude **gène-candidat** chez le chien a permis d'associer le **gène MLPH** situé sur le chromosome 25 au phénotype dilué du chien. Le séquençage ne mit pas en évidence un polymorphisme unique, susceptible d'être responsable du phénotype étudié. Deux hypothèses ont été évoquées : il existe bien une mutation unique mais celle-ci se trouve en amont de l'exon 2 du gène MLPH ou il existe plusieurs mutations indépendantes (Philipp, Hamann, *et al.*, 2005).

En 2007, Drögemüller mit en évidence une substitution d'une guanine par une adénine dans un **site d'épissage du gène MLPH** chez 285 chiens (Pinscher, Doberman, Rhodesian Ridgebacks, Beagle, Grand épagneul de Münster), provoquant la baisse de transcription d'une protéine participant au **transport de la mélanine**. En moyenne, les animaux homozygotes mutés n'ont environ que 25 % de transcrit du gène MLPH par rapport aux homozygotes normaux. L'hypothèse d'un autre variant causal en **déséquilibre de liaison** avec ce gène ne peut pas être totalement exclus (Drögemüller *et al.*, 2007).

En 2018, une étude **GWS** chez le Chow-chow a révélé **un autre variant** dans le gène MLPH, la couleur de robe ne pouvant pas être expliquée par le variant précédemment décrit. Deux variants sont donc décrits et les allèles mutants correspondants à ces deux variants sont nommés **d1 et d2**. Les chiens homozygotes d1/d1, semblent prédisposés à l'alopecie des robes diluées suite au dysfonctionnement du follicule pileux. L'agglutination des mélanosomes dans les mélanocytes de l'épiderme et des follicules pileux, entraîne la formation d'agrégats de mélanosomes, appelés **macromélanosomes** dans les tiges des poils qui sont déformés et fragilisés et qui se fracturent spontanément (Bauer, Kehl, *et al.*, 2018).

### Signes cliniques

Les premiers signes cliniques de l'ARD sont habituellement observés entre **3 et 4 ans**, alors que la DFPN peut apparaître dès l'âge de **2 semaines** (Munday *et al.*, 2009). C'est pourquoi certains auteurs considèrent que ce sont deux maladies différentes. Les animaux présentent un **poil piquant** et une **fracture des tiges capillaires** provoquant une **hypotrichose** progressive puis une **alopecie extensive** des zones diluées ou localisée aux poils noirs. Le tronc est souvent atteint alors que la tête et les membres sont épargnés. Des macules hypomélaniques peuvent apparaître précocement sur le ventre. Les **troubles de la kératinisation** sont fréquents, avec des squames et des comédons. Enfin des pyodermites et des folliculites secondaires peuvent causer un prurit. Certaines races comme le Grand Epagneul de Münster développent des symptômes plus sévères que d'autres races, comme le Braque de Weimar (Laffort-Dassot *et al.*, 2002; Welle *et al.*, 2009).

### Diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse (âge d'apparition des symptômes, races), les symptômes cutanés, un **trichogramme** et la réalisation de biopsies cutanées. Des analyses sanguines permettent **d'exclure une alopecie d'origine endocrinienne**. Un **test génétique** permet de détecter les animaux porteurs de l'allèle dilué (HealthGene) (Mellersh, 2012).

L'examen microscopique des poils révèle des **agrégats de mélanine** de grande taille (macro mélanosomes) et de forme irrégulière dans le cortex et la médulla causant une **fracture de la cuticule**. Le follicule pileux est parfois tordu (Perego *et al.*, 2009).

### Histopathologie

A l'examen histopathologique, **l'ARD et la DFPN sont identiques**. On note une **hyperkératose orthokératosique** épidermique et folliculaire, sévère. La mélanine est agglomérée dans l'épiderme, l'épithélium folliculaire, la matrice et les tiges des poils. Chez les chiens témoins, la mélanine agglomérée ne se trouve jamais dans l'épiderme. Les tiges pilaires touchées se brisent fréquemment à l'intérieur du canal capillaire, ce qui produit une **fragmentation des poils** et une **déformation de l'infundibulum** folliculaire qui s'obstrue avec de la kératine. Les mélanophages périfolliculaires et périfolliculaires sont parfois nombreux (Munday *et al.*, 2009; Perego *et al.*, 2009; Welle *et al.*, 2009).

### Traitement et pronostic

Il n'existe **pas de traitement spécifique curatif**. Des shampoings kératomodulateurs antiseptiques et émoullissants permettent de gérer les troubles de la kératinisation et les infections bactériennes secondaires. En cas d'échec du traitement, une antibiothérapie systémique peut être envisagée. Le bénéfice de la **mélatonine** n'a pas été prouvé (Perego *et al.*, 2009).

Le pronostic vital est **bon**, l'atteinte est surtout **esthétique** mais il est préférable d'empêcher les animaux atteints de se reproduire.

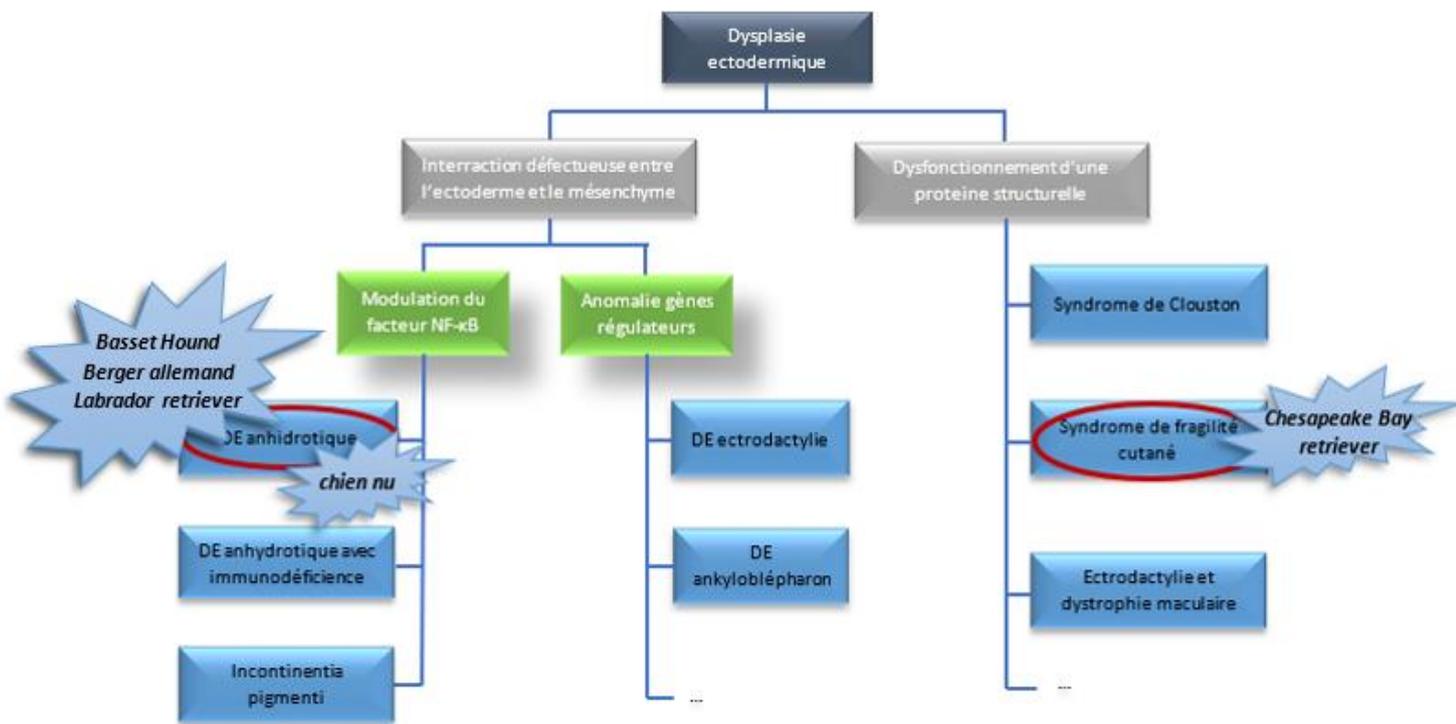
## 2. Les dysplasies ectodermiques

L'ectoderme est l'un des composants embryonnaires primitifs. Vers la troisième semaine de développement, il subit une subdivision en **neuroectoderme**, à l'origine du système nerveux, et en **ectoderme**, qui enveloppera toute la surface embryonnaire et formera l'épiderme et ses appendices.

Les dysplasies ectodermiques (DE) sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires caractérisées par certaines anomalies structurelles et fonctionnelles communes dans les tissus dérivés de l'ectoderme. Au cours des dernières décennies, **200 maladies différentes** et une **trentaine de gènes responsables** ont été identifiés chez l'homme. Les mutations dans quatre gènes (EDA1, EDAR, EDAR, EDARADD et WNT10A) sont responsables de la plupart des cas de dysplasie ectodermiques. Deux groupes ont été distingués (García-Martín *et al.*, 2013):

- les troubles issus d'une **interaction défectueuse entre l'ectoderme et le mésoderme** : il peut s'agir de défauts dans les voies de signalisation qui **modulent l'activité du facteur nucléaire NF-κB** ou de **défauts dans la transcription ou l'expression de gènes** tels que p63, DLX3, MSX1, EVC. Le phénotype clinique qui en résulte est l'hypoplasie ou l'aplasie des structures dérivées de l'ectoderme
- les troubles secondaires au **dysfonctionnement d'une protéine structurelle** dans la membrane cellulaire comme la nectine 1, les connexines ou la **plakophiline**. Ces troubles sont principalement caractérisés par des anomalies cutanées associées à la surdité ou à la dystrophie rétinienne.

Une classification représentant les anomalies génétiques sous-jacentes et les voies moléculaires récemment élucidées est nécessaire (Figure 47). Cependant les cliniciens craignent qu'une classification basée sur la génétique ne facilite pas le diagnostic clinique (Digiiovanna *et al.*, 2009). Chez le chien, il y a actuellement **trois syndromes décrits** : le **syndrome du chien nu** qui est un phénotype sélectionné par l'homme, la **dysplasie ectodermiques anhidrotique** et enfin le **syndrome de fragilité cutanée** du Chesapeake Bay retriever. Cette dernière maladie appartenant aussi aux épidermolyses bulleuses simples, nous ne la redévelopperons pas.



*Figure 47: Classification simplifiée des dysplasies ectodermiques chez l'homme et place des dysplasies ectodermiques canines (d'après García-Martín, Hernández-Martín et Torrelo, 2013)*

#### a) Les chiens nus

Les chiens de races nus présentent une forme de dysplasie ectodermique caractérisée par une **absence de poils et des anomalies dentaires**. Les chiens chinois à crête ont plus de poils que les chiens sans poils mexicains et péruviens, ce qui suggère des différences génétiques encore inconnues. Plus l'alopecie est importante, plus les anomalies folliculaires sont sévères.

#### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique semi-dominante**. Une **étude GWAS** suivi d'un séquençage ont mis en évidence une duplication de 7 paires de base dans le premier exon du **gène FOXI3** sur le chromosome 17, provoquant un décalage du cadre de lecture et aboutissant à un codon stop prématuré. Ce gène est celui d'un **facteur de transcription** intervenant dans la voie de signalisation de l'**ectodysplasine**, nécessaire dans le développement des structures ectodermiques. L'allèle muté est **léta** à l'état **homozygote**. Les chiens hétérozygotes ne

possèdent qu'une seule copie fonctionnelle de la protéine FOXI3, entraînant une insuffisance haploïde contrairement à la souris où une seule copie suffit pour présenter un phénotype normal (Drögemüller *et al.*, 2008; Kupczik *et al.*, 2017).

### Signes cliniques

Les races de chiens sans poils chinoises à crête, péruvienne et mexicaine sont caractérisées par un pelage clairsemé ou absent ainsi que des dents permanentes manquantes ou déformées : couronnes coniques, diminution du nombre de cuspides (Figure 48) (Kupczik *et al.*, 2017). Les follicules pileux sont simples et leur nombre varie considérablement d'un chien à l'autre. Les comédons sont fréquents, la **papille dermique est immature**. Une **hyperplasie épidermique modérée à sévère** est notée dans 80% des cas. Une sécrétion apocrine est observée, suggérant des glandes fonctionnelles. Les chiots homozygotes pour l'allèle muté naissent avec de **graves malformations oro-buccales** et ne sont **pas viables** (O'Brien *et al.*, 2005).

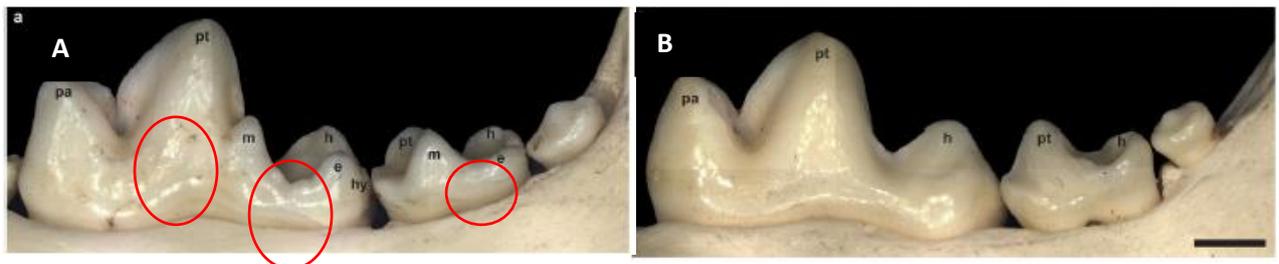


Figure 48: Malformation dentaires chez un chien atteint de dysplasie ectodermique (Kupczik *et al.*, 2017)

A : témoin ; B : métaconides (m), entoconide (e) et les cuspides hypoconulides (hy) peu ou non développées chez un chien atteint  
h = hypoconide, pa = paraconide, pt = protoconide.

### Diagnostic

Les chiens nus appartiennent à un standard. Il n'y a donc pas de diagnostic à établir.

### Histopathologie

Les follicules pileux sont simples et primaires. Les follicules pileux dysplasiques sont composés uniquement d'un infundibulum, **dépourvu d'isthme et de la partie inférieure du follicule**. Les poils sont majoritairement en phase **anagène**. Les muscles érecteurs des poils, les glandes apocrines cutanées et les glandes des muqueuses respiratoires sont sans anomalie (Wiener *et al.*, 2013).

### Traitement et pronostic

Un traitement chirurgical peut être nécessaire pour **corriger les anomalies dentaires**. Les animaux présentant des anomalies dentaires sévères doivent être exclus de la reproduction.

### b) *La dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l’X*

Cette dysplasie ectodermique est caractérisée par une **hypotrichose**, des **anomalies dentaires** mais aussi une **diminution des sécrétions des glandes apocrines** et des **infections pulmonaires récurrentes**.

Le **modèle canin** est utile pour étudier l'impact de la dysplasie ectodermique sur le développement de la dentition secondaire, car les chiens ont une dentition semblable à celle des humains, par opposition aux souris, qui n'ont que des dents permanentes et différentes de l'homme. Les signes cliniques chez l'homme et le chien sont pratiquement identiques, alors que plusieurs sont absents dans le modèle murin (Casal *et al.*, 2007).

#### **Etiologie et pathogénie**

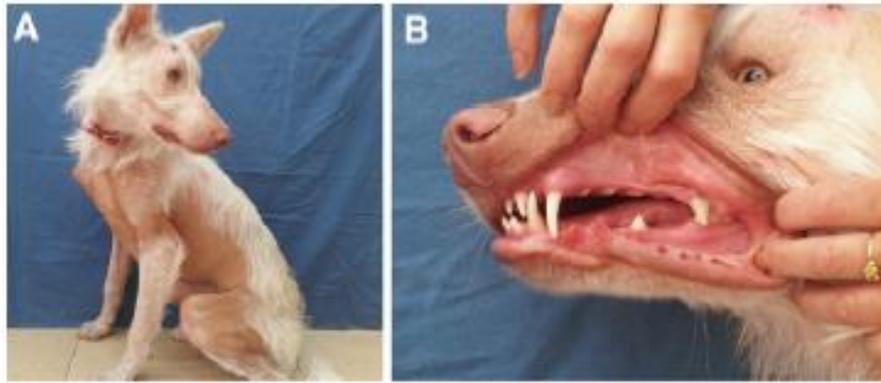
La transmission est **récessive liée au chromosome X**. Une analyse de liaison suivi d'un séquençage du **gène IKBKB**, impliqué dans *l'incontinentia pigmenti* chez l'homme, permet d'exclure ce gène candidat. Une nouvelle étude fut conduite sur le **gène EDA**, dont le défaut est à l'origine de la dysplasie ectodermique liée à l'X chez l'homme, mettant en évidence une substitution d'une guanine par une adénine dans le **site d'épissage** de l'intron 8 de ce gène. Le gène EDA est l'un des plus grands gènes du génome humain et il code pour plusieurs **isoformes protéiques**. Cette mutation aboutit à la formation d'un codon stop rendant deux isoformes, EDA-A1 et EDA-A2, non fonctionnelles. Ces deux protéines participent à la formation des **sites récepteurs de l'ectodysplasine** (Casal *et al.*, 1997, 2005).

En 2016, le séquençage du génome entier d'un chien atteint n'a pas révélé de variants génétiques candidats probables sur les exons et les sites d'épissage du gène EDA. Une analyse du **transcriptome**, sur de l'ARN isolé à partir de biopsie cutanée, mit en évidence la délétion d'un segment de 103 nucléotides codés par l'exon 2. Il est donc probable que chez ce chien, le variant génétique causal se situe dans une **lacune du génome de référence** ou dans une **des régions répétées du gène EDA** (Waluk *et al.*, 2016).

Plusieurs mutations du gène EDA semblent être à l'origine de la dysplasie ectodermique anhidrotique liée à l'X du chien.

#### **Signes cliniques**

Les animaux présentent des **zones d'hypotrichose**, en particulier sur le front et la région pelvienne. Les poils primaires sont normaux mais on note une **absence de poils secondaires**. Des **anomalies dentaires** sont visibles (Figure 49) avec des déformations ou des dents manquantes (prémolaires).



*Figure 49: Phénotype de dysplasie ectodermique chez le chien* (Waluk *et al.*, 2016)

A : alopecie étendue, B : anomalies dentaires (dents manquantes)

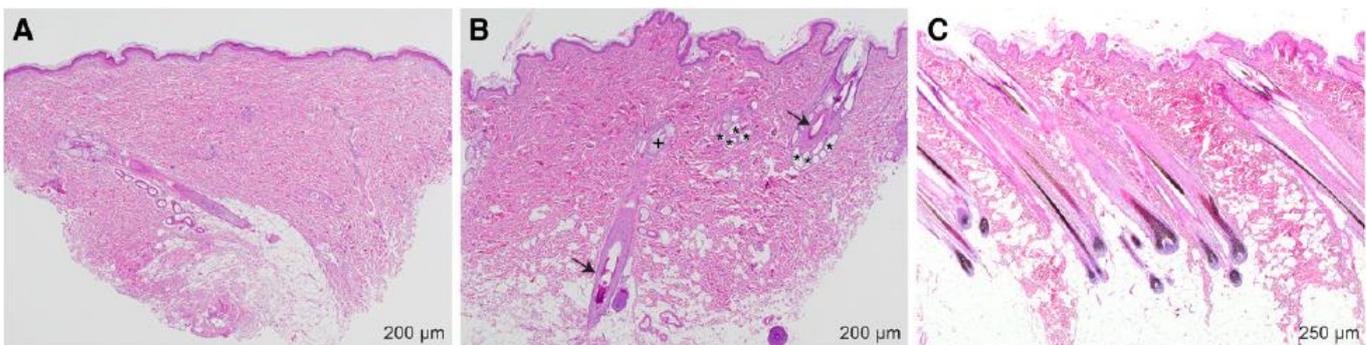
Les animaux développent des **affections pulmonaires** secondaires à la **diminution de la production mucociliaire**. De même les productions lacrymales, sébacées et sudoripares sont réduites. La peau est sèche, squameuse et des infections bactériennes peuvent apparaître. Des conjonctivites bilatérales sont fréquentes. Les chiots atteints présentent un retard de croissance sévère (Casal *et al.*, 2007; Mauldin *et al.*, 2009).

### Diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, la réalisation d'examens complémentaires (cultures et raclages cutanés, analyses sanguines), afin d'exclure toute autre cause secondaire d'alopecie. Le diagnostic de certitudes est **histopathologique**.

### Histopathologie

L'examen histopathologique des biopsies de peau glabre et de coussinets révèle une absence des **follicules pileux et des structures annexes** (Figure 50). Le reste de l'épiderme et du derme est normal. Les **glandes trachéales et bronchiques sont absentes** (Mauldin *et al.*, 2009). Contrairement à la dysplasie ectodermique de l'homme, les muscles érecteurs des poils sont normaux (Wiener *et al.*, 2013).



*Figure 50: Histopathologie d'un chien atteint de dysplasie ectodermique* (Waluk *et al.*, 2016)

A : zone alopecique, un seul follicule pileux et sa glande sébacée sont visibles  
 B : hypotrichose, les follicules pileux simples sont distribués régulièrement dans le derme  
 C : témoin

## Traitement et pronostic

Des traitements symptomatiques réguliers sont nécessaires : bains avec application locale d'agent kératolytique. Une antibiothérapie est ajoutée en cas de surinfection bactérienne. Des études sont réalisées sur **l'administration d'ectodysplasine A recombinante par voie intraveineuse post-natale**. Les animaux présentent une normalisation significative des dents adultes, un rétablissement de la production lacrymale, mucociliaire et sudoripare. Des glandes trachéales et bronchiques sont alors réparties sporadiquement dans les tissus. Chez la souris, ces injections sont réalisées lors de la gestation car il existe un passage transplacentaire. Chez le chien ces échanges étant réduits, les injections sont réalisées dans les jours suivant la naissance, expliquant que des **anomalies persistent**, notamment sur les dents lactéales. De plus ce **traitement n'a pas d'impact sur l'hypotrichose**, probablement parce que la différenciation des poils chez le chien est un événement prénatal. Ce traitement est **expérimental** et n'a été testé que sur 9 chiens (Casal *et al.*, 2007).

Le pronostic reste donc sombre. Chez l'homme on note une morbidité et une mortalité importantes chez les enfants atteints en raison de l'hyperthermie causée par leur **incapacité à transpirer**. L'absence d'autres glandes entraîne un risque accru **d'infections des voies respiratoires** et de sécheresse oculaire, ce qui entraîne des maladies oculaires. (Casal *et al.*, 2007; Mauldin *et al.*, 2009).

L'hérédité étant liée au chromosome X, les femelles atteintes et celles ayant donné naissance à des chiots atteints doivent être exclues de la reproduction. Les mâles atteints peuvent être accouplés avec une femelle saine mais les femelles de la descendance doivent être écartées de la reproduction. Un test génétique serait intéressant afin de pouvoir **écarter précocement les femelles porteuses saines**.

### 3. L'hypotrichose de l'American Hairless terrier

L'American Hairless terrier est une race de chien nu non reconnue par la fédération cynophile internationale. Elle se distingue des autres races nues car il **n'y a pas d'atteinte des structures ectodermiques**.

#### Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. En 2017, une délétion de quatre paires de bases a été mise en évidence dans l'exon 4 **du gène SGK3**, lié au phénotype d'intérêt. Ce gène code pour une protéine kinase et une phosphoprotéine jouant un rôle dans le transport des acides aminés neutres et l'activation des canaux potassium et chlorure (Parker *et al.*, 2017).

#### Signes cliniques

Les chiens présentent une alopecie totale sans autre symptôme associé.

#### Traitement et pronostic

Ce phénotype n'est pas considéré comme pathologique.

#### 4. Le pelage échevelé du chien d'eau portugais

Le pelage anormal (ou échevelé) est une **variation indésirable du pelage du chien d'eau portugais** rendant sa texture et son apparence différentes du standard de la race. Le phénotype d'intérêt correspond à l'expression de l'allèle muté.

##### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique récessive**. Seuls les chiens présentant **deux** copies d'allèles sauvages du **gène RSPO2**, situé sur le chromosome 13, développeront le phénotype indésirable. Le gène RSPO2 interagit avec le gène WNT pour **activer la caténine B** nécessaire au développement du follicule pileux (Parker, Chase, *et al.*, 2010).

##### **Signes cliniques**

Les chiens ne possèdent pas la moustache et les sourcils caractéristiques de la race. Le poil est court, un sous-poil est présent et une **mue saisonnière** est notée. La voie Wnt-caténine B est essentielle au développement des tumeurs du follicule pileux. Ces chiens présenteraient **moins de tumeur** de ce type.

##### **Diagnostic**

L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'établir aisément un diagnostic.

##### **Traitement et pronostic**

Il n'existe pas de traitement et le pronostic est bon puisque l'atteinte est purement esthétique.

#### 5. Le pelage frisé

Le pelage frisé est une variation **recherchée** et sélectionnée. Le phénotype d'intérêt correspond à l'expression de l'allèle muté.

##### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique**. Une étude GWAS a permis de mettre en évidence une mutation (substitution) faux-sens du **gène KRT71** de la protéine **kératine 71** (Cadieu *et al.*, 2009). Une variation de ce gène est à l'origine d'une **hypotrichose** autosomique dominante chez l'homme. Ce gène est un déterminant important de la texture des cheveux chez les mammifères

##### **Signes cliniques**

Les chiens possèdent un **pelage frisé**. Cependant une race ne peut pas être bouclée, peu importe le génotype KRT71 si le poil est très court, car le pelage n'est tout simplement pas assez long pour friser (Parker *et al.*, 2017)

##### **Traitement et pronostic**

Ce phénotype n'est pas une pathologie.

---

*En résumé :*

*Les désordres du pelage sont les dermatoses héréditaires les plus fréquentes chez le chien et se traduisent souvent par une hypotrichose ou une alopecie. De nombreuses alopecies sont à prédispositions raciales et quelques-unes sont des génodermatoses. L'alopecie est parfois un phénotype recherché, inclus dans les standards des races de chien nu. Parmi les désordres à l'origine d'hypotrichose se trouve les dysplasies ectodermiques, un groupe de maladies héréditaires caractérisé par une atteinte de l'épiderme et d'une autre structure ectodermique. L'hypotrichose s'accompagne alors de déformations dentaires, d'une absence de glandes sudoripares, sébacées ou lacrymales, une absence de glande dans les muqueuses des voies respiratoire... Elles peuvent être dues à une interaction défectueuse entre l'ectoderme et le mésoderme (dysplasie ectodermique liée à l'X) ou au dysfonctionnement d'une protéine structurelle (syndrome de fragilité cutanée).*

---

## F. Les maladies métaboliques, neurologiques et auto-immunes avec atteinte cutanée

Des maladies héréditaires monogéniques métaboliques ou neurologiques peuvent créer des lésions cutanées. Ces lésions peuvent être directement associées aux mécanismes pathogéniques de la maladie comme la dermatofibrose nodulaire et l'acrodermatite létale ou être une conséquence secondaire, comme le syndrome d'automutilation podale. Etant rares, l'étiologie et la pathogénie ne sont toujours déterminées.

### 1. L'acrodermatite létale

L'acrodermatite létale est une maladie retrouvée uniquement chez les **Bull terriers** standards et miniatures, caractérisée par des lésions cutanées des membres et de la tête, des **infections bactériennes** variées et un retard de croissance. (McEwan *et al.*, 2000). Chez l'homme une maladie similaire est décrite : **l'acrodermatite entéropathique**. Cependant, cette dernière est secondaire à un **déficit d'absorption du zinc** contrairement au chien chez qui les symptômes ne régressent pas après complémentation.

#### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique récessive**. Une étude GWAS a mis en évidence une région relativement petite, sur le chromosome 14, ségrégant avec la maladie. Seuls quelques gènes étaient présents dans cette région, dont le gène **MKLN1**. Le séquençage du génome entier d'un chien atteint a révélé une mutation dans cet intervalle, correspondant à une **séquence d'épissage du gène MKLN1** de la protéine intracellulaire **muskeline 1**, pour laquelle diverses fonctions ont été discutées mais non prouvées : adhésion cellulaire, morphologie, transports intracellulaires. Chez la souris, la muskeline est un facteur impliqué dans plusieurs processus de transports intracellulaires différents, incluant possiblement les **mélanosomes**.

Chez l'homme, l'acrodermatite est causée par des mutations du gène **SLC39A4** d'un **transporteur du zinc**, qui assure l'absorption du zinc alimentaire. Aucun lien entre la muskeline et le

métabolisme du zinc ou du cuivre n'a été signalé à ce jour. Bien que l'acrodermatite des humains ressemble cliniquement à celle des chiens, ces maladies semblent être causées par des **mécanismes moléculaires complètement différents** (Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018)

### Signes cliniques

Les chiots atteints présentent, dès les premières semaines de vie, des **lésions cutanées non prurigineuses** : érythème, squames adhérentes, érosions, ulcérations et croûtes situés principalement sur les zones distales des membres, les coudes, les jarrets et le museau. Les espaces interdigités sont sévèrement œdématisés. Les infections bactériennes et fongiques sont fréquentes. Plus tardivement, une kératodermie très sévère des coussinets et une déformation des griffes sont à l'origine de **boiteries**. On note une **dilution** de la couleur de la robe dans les zones pigmentées de la peau. Le palais dur est anormalement arqué, provoquant des difficultés dans la prise alimentaire. Une neutrophilie et une monocytose sont courantes et probablement associées aux changements **inflammatoires chroniques**. Le **système immunitaire est déficient** : diminution des immunoglobulines de type A et des lymphocytes T, atrophie du thymus et des tissus lymphoïdes (McEwan *et al.*, 2003). Des **bronchopneumonies** et des **gastro-entérites bactériennes** sont rapportées.

Les chiots **grandissent plus lentement** que leurs congénères non affectés et, à l'âge d'un an, ils ont environ la moitié du poids et de la taille d'un chien non affecté (Figure 51).



*Figure 51 : Chien Bull terrier atteint d'acrodermatite létale (Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018)*

A : érythème facial ; B : érythème abdominal ; C : retard de croissance ; D : ulcérations croûtes et œdèmes des membres

La **dysplasie mitrale** est courante dans la race du Bull terrier mais aucune association avec l'acrodermatite létale n'a pas été prouvée. Chez l'homme des **troubles du comportement** sont décrits mais ne sont pas rapportés chez le chien (McEwan *et al.*, 2000; Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018).

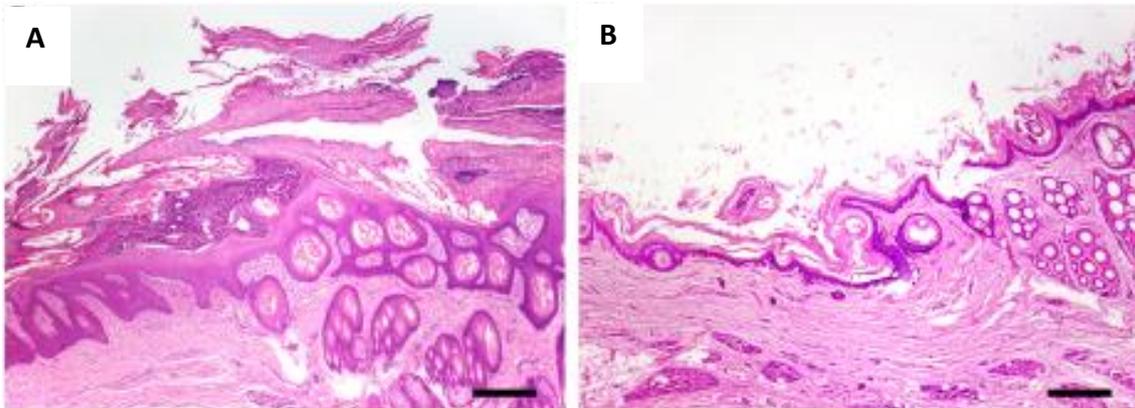
### Diagnostic

L'anamnèse (maladie congénitale chez un Bull terrier) associée à l'examen clinique permet d'orienter le diagnostic. L'**histopathologie** et l'**absence de réponse à la complémentation en zinc**

sont nécessaires afin d'établir un diagnostic définitif. Un **test génétique** est disponible (Antagène, PennGen, Genoscooper, Animal Health Trust).

### Histopathologie

L'examen histopathologique montre une **hyperkératose parakératosique** grave et diffuse, une **acanthose** modérée et une dermatite périvasculaire superficielle. La couche cornée épaissie forme des projections en forme de flèche au niveau des ostiums folliculaires. Un **œdème** intracellulaire est trouvé dans la couche épineuse (McEwan *et al.*, 2000; Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018).



*Figure 52: Histopathologie d'un chien atteint d'acrodermatite létale* (Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018)

A : témoin, B : hyperplasie sévère de l'épiderme, pustule

### Traitement et pronostic

Contrairement à l'acrodermatite entéropathique chez l'homme, la supplémentation orale ou intraveineuse en zinc ne conduit pas à une amélioration des signes cliniques. Des traitements **symptomatiques topiques** limitent les symptômes cutanés et une **antibiothérapie systémique** est nécessaire lors d'infections bactériennes sévères. Le **pronostic est très mauvais** : les chiots meurent généralement avant l'âge de deux ans d'infections (bronchopneumonie) ou ils sont **euthanasiés** lorsque les lésions des coussinets deviennent trop douloureuses (Bauer, Jagannathan, *et al.*, 2018). Les animaux atteints et les animaux testés porteurs sains doivent être **exclus de la reproduction**.

## 2. La dermatofibrose nodulaire

Les gnodermatoses **prédisposant aux cancers** constituent un large groupe d'affections dermatologiques, souvent rares chez l'homme. Ces gnodermatoses sont classées en deux catégories (Bessis *et al.*, 2009) :

- 10) les maladies caractérisées par des **cancers cutanés**
- 11) les maladies présentant des **signes cutanés bénins** mais associés à des **cancers viscéraux**.

La dermatofibrose nodulaire canine est une maladie rare de la peau, classiquement associée au **cystadénome**, ou **cystadénocarcinome rénal** ou, plus rarement, au **léiomyome utérin**. Elle fait donc partie de la deuxième catégorie citée ci-dessus. Elle fut longtemps considérée comme un

syndrome paranéoplasique mais quelques individus présentèrent une dermatofibrose sans syndrome tumoral associé, réfutant cette hypothèse (Gardiner et Spraker, 2008). Chez l'homme, le **syndrome de Birt-Hogg-Dubé** est similaire cliniquement et étiologiquement. Le modèle canin présente des signes cliniques beaucoup plus précoces et la progression de la maladie est grandement accélérée par rapport au syndrome humain.

La dermatofibrose est une maladie presque exclusive des **Bergers allemands**, bien qu'il y ait eu des cas sporadiques décrits chez un Golden retriever, un Boxer, un Pointer allemand et trois chiens croisés.

### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique dominante**. La cartographie du génome a permis de réduire une séquence candidate sur le **chromosome 5**, dans laquelle était inclus le gène responsable du syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Le gène BHD canin est aussi appelé **gène FLCN**. Le séquençage de ce gène candidat a mis en évidence une mutation faux-sens (substitution d'une adénine par une guanine) dans l'exon 6 du gène FLCN. Cet allèle serait **léta** à l'état homozygote. Il est possible que d'autres mutations existent dans un gène très étroitement lié, un intron ou une région régulatrice du gène FLCN. Le gène FLCN est celui de la **folliculine**, hautement conservée dans toutes les espèces (Lingaas *et al.*, 2003; Bønsdorff *et al.*, 2008). Certaines tumeurs de la peau chez l'homme seraient secondaires à une haplo-insuffisance de ce gène (un seul allèle fonctionne sur les deux, mais la quantité de protéines est insuffisante pour assurer une fonction normale) : ce gène aurait une action **suppressive de tumeur** (Vinit *et al.*, 2011).

Un cas particulier fut décrit chez un Golden retriever présentant une dermatofibrose diffuse, sans tumeur rénale ou utérine, mais avec un **adénome ovarien**. Les études moléculaires ont exclu la présence de toute mutation dans le gène FLCN. Plusieurs mutations sont donc à l'origine de la dermatofibrose chez le chien (Zanatta *et al.*, 2013).

### **Signes cliniques**

La dermatofibrose nodulaire apparaît à partir de 6 ans, tandis que le moment d'apparition des tumeurs rénales varie. Les lésions cutanées se composent de **multiples nodules non prurigineux et indolores**, concentrés sur les extrémités ou la tête, de taille et de forme variables. Ils peuvent être associés à des ulcérations, à une hyperpigmentation et une alopecie (Gardiner et Spraker, 2008). Certains nodules peuvent fusionner et former des plaques. Le reste des signes cliniques varient selon l'atteinte tumorale.

Le syndrome humain présente des similitudes avec celui du chien : les personnes atteintes présentent des nodules fermes cutanés, sous-cutanés et des tumeurs rénales. Contrairement aux chiens les hommes souffrent fréquemment de **pneumothorax** et n'ont pas de léiomyomes utérins. Il développe des **hamartomes** du follicule pileux appelés **fibrofolliculomes** alors que chez le chien les follicules pileux ne sont généralement pas impliqués (Lingaas *et al.*, 2003; Vinit *et al.*, 2011).

### **Diagnostic**

Les chiens atteints sont généralement présentés lors de l'apparition de nombreuses masses cutanées et sous-cutanées. **L'examen histopathologique** permet d'établir le diagnostic de dermatofibrose. La **recherche d'un processus tumoral** doit être entreprise. Un **test génétique** est disponible (Paw Print, Labogen).

## Histopathologie

Les nodules sont des **masses bien délimitées de collagène hypocellulaire mature** dans le derme, le tissu sous-cutané, les fascias, l'épimysium de nombreux muscles et le péritoine de la paroi abdominale. (Gardiner et Spraker, 2008). L'examen histopathologique des corticales rénales révèle de nombreux changements allant du **kyste dans les tubules rénaux** jusqu'à la **nécrose rénale médullaire** bilatérale grave. L'apparence histopathologique des tumeurs rénales canines est similaire au type prédominant de tumeur rénale que l'on trouve chez l'homme. Une des caractéristiques de l'homme est l'existence de diverses tumeurs au sein d'un même rein ou l'existence de différentes populations cellulaires au sein d'une même tumeur (Lingaas *et al.*, 2003; Vinit *et al.*, 2011).

## Traitement et pronostic :

Une **exérèse des nodules cutanés** est possible en cas de gêne ou d'ulcérations. Le traitement et le pronostic dépendent de l'atteinte tumorale associée. Des chirurgies sont possibles lors de tumeurs rénales unilatérales ou de léiomyomes. Le **pronostic reste sombre**. L'apparition des signes cliniques étant tardive, le **dépistage** est primordial et permet d'exclure les animaux porteurs de l'allèle muté avant qu'il ne se soit reproduit.

### 3. Le nanisme hypophysaire

Le nanisme pituitaire est un trouble héréditaire, caractérisé par le sous-développement de l'hypophyse causant un **déficit en hormone de croissance**, en hormone thyroïdienne, en prolactine et en gonadotrophines, sans affecter la sécrétion de corticotrophine. Le nanisme congénital se rencontre chez le **Berger allemand**, ainsi que dans des **racés apparentés**, comme le chien de Saarloos et le chien-loup tchèque. La fréquence des porteurs de cette mutation chez les chiens loups de Saarloos et de Tchécoslovaquie, utilisés pour la reproduction, serait respectivement de 31 % et 21 % (Voorbij *et al.*, 2011).

## Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. Plusieurs gènes candidats (POUF-1, PROP-1, LHX-4) impliqués dans la sécrétion de facteurs somatotropes, lactotropes et thyroïdienne ont été exclus car ils ne ségrégeaient pas avec la maladie ou ne présentaient pas d'altération de leur séquence (Voorbij et Kooistra, 2009). Un locus du **chromosome 9** s'est révélé être fortement associé au nanisme pituitaire et être proche d'un gène candidat plausible, **le gène LHX3**, d'un **facteur de transcription** essentiel au **développement de l'hypophyse**. Les animaux atteints présentent une suppression de l'une des six répétitions de 7 pb, dans l'intron 5 du gène LHX3, réduisant la taille de l'intron qui devient trop petit pour être épissé. Cette mutation fut décrite chez le Berger allemand mais aussi chez les races apparentées. Une autre mutation fut décrite chez le Berger allemand : une **insertion** de deux triplets de nucléotides dans l'exon 5, provoquant un décalage du cadre de lecture rendant la protéine LHX3b non fonctionnelle.

Les défauts moléculaires du gène LHX3 sont associés au nanisme avec déficience hypophysaire en hormone de croissance de l'homme. La plupart des patients humains présentent un déficit complet de toutes les hormones hypophysaires antérieures, à l'exception de l'hormone adrénocorticotrope. Des variations du niveau **d'activité résiduelle du gène LHX3** sont possibles entre les individus atteints et pourraient être liées au niveau élevé de **variabilité phénotypique** (Voorbij *et al.*, 2011, 2014).

### Signes cliniques

Tous les individus ne présentent pas les mêmes symptômes. Les principales manifestations cliniques du nanisme pituitaire sont le **retard de croissance** à l'origine du **nanisme harmonieux**, **l'alopecie symétrique bilatérale** du tronc, du cou et des parties proximales des extrémités, la **rétenion du duvet** ou du poil secondaire avec absence de poils primaires. Les animaux affectés peuvent être de taille normale pendant les premières semaines de leur vie, mais ils grandissent plus lentement que leurs congénères après cette période (Figure 53). La présence d'un **kyste pituitaire** peut être identifiée (Voorbij et Kooistra, 2009).



*Figure 53: Nanisme hypophysaire chez un chien Berger allemand (Voorbij *et al.*, 2011)*

Les deux chiens sont issus de la même portée. A gauche : témoin, à droite : chien atteint

### Diagnostic

Bien que les signes cliniques puissent sembler évidents, le diagnostic du nanisme hypophysaire doit être établi grâce à des **tests endocriniens**. Un **test de stimulation à la GnRH** (dose intraveineuse de 1 µg/kg) ou à la **ghréline** permet de déterminer la réactivité des cellules somatotropes. Le diagnostic définitif de nanisme pituitaire ne doit pas être basé uniquement sur la présence de kystes pituitaires (Voorbij et Kooistra, 2009). Un **test génétique** est disponible (Antagène).

### Traitement et pronostic

La supplémentation en hormone de croissance canine n'est pas disponible. Une autre option est l'utilisation de la GH hétérologue. Dans le passé, des traitements avec une **hormone de croissance humaine** furent tentés mais cette thérapie était **trop coûteuse** et l'utilisation d'un **homologue porcin** fut une solution. La dose de départ sous-cutanée recommandée pour tous types

d'hormones de croissances hétérologues est de **0,1 à 0,3 UI par kg**, trois fois par semaine. Des effets secondaires tels qu'un **diabète sucré** peuvent se développer, il est donc recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de GH et de glucose toutes les trois semaines. Une réponse bénéfique se produit, habituellement, dans les 6 à 8 semaines suivant le début du traitement. Un traitement à long terme avec des **progestatifs** permet d'induire l'expression du gène GH dans la glande mammaire des chiens. Il est nécessaire de traiter l'hypothyroïdie secondaire avec la lévothyroxine synthétique.

Sans traitement approprié, le pronostic à long terme est mauvais. Vers l'âge de 3 à 5 ans, l'atteinte sévère de l'état général conduit à l'euthanasie de l'animal. Le **pronostic s'améliore** mais reste réservé lorsque les animaux sont traités (Voorbij et Kooistra, 2009). Les chiens atteints et les chiens porteurs sains doivent être **exclus de la reproduction**.

#### 4. Le syndrome d'automutilation podale

Le syndrome d'automutilation podale est une **neuropathie périphérique, héréditaire** décrite chez les chiens d'arrêt, allemands et anglais, les Epagneuls Springer anglais et les Epagneuls français. Un cas fut décrit chez le Pinscher nain (Paradis *et al.*, 2005; Bardagí *et al.*, 2011).

Chez l'homme, ces neuropathies constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène dont les phénotypes vont de l'implication sensitive pure à des niveaux variables de troubles moteurs. La classification repose essentiellement sur leur **mode de transmission** génétique et le **type de fibres atteintes**. Les causes génétiques ne sont que partiellement comprises chez l'homme car très rares. Certaines races de chiens développent spontanément de telles maladies à des fréquences plus élevées (Plassais *et al.*, 2016).

##### **Etiologie et pathogénie**

La transmission est **autosomique récessive**. Une étude **GWAS** a permis d'identifier un locus sur le **chromosome 4**, comprenant 12 gènes. Le séquençage a mis en évidence 478 variants mais une seule mutation, située à 90 kb en amont du **gène GDNF** (« Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor »), ségrégeait avec la maladie. Ce gène candidat est celui d'un facteur neurotrophique impliqué dans le **développement et la survie neuronal**. Il se trouve dans un long ARN intergénique : le GDNF-AS. Cette mutation entraîne une diminution significative des niveaux d'expression de l'ARNm du **GDNF** et du **GDNF-AS**. Chez l'homme, douze gènes ont été associés aux neuropathies héréditaires sensibles et autonomes, mais ils n'expliquent qu'un tiers des patients (Plassais *et al.*, 2016).

##### **Signes cliniques**

Les signes cliniques apparaissent entre l'âge de **3 et 12 mois**. Les chiens lèchent, mordent et se **mutilent** gravement leurs **extrémités distales**, ce qui entraîne des ulcères et des infections bactériennes. L'auto amputation des griffes et des coussinets se produit dans les cas graves. Un ou plusieurs pieds peuvent être affectés. Les chiens atteints ne présentent pas de boiterie ou de difficultés locomotrices malgré leurs lésions graves : les chiens sont **insensibles à la douleur** sur les membres. Les examens neurologiques (proprioception, motricité, réflexe spinal) confirment que la perception de la douleur redevient progressivement normale au-dessus des genoux et n'est

pas altérée dans le reste du corps. Des **ostéomyélites** peuvent apparaître près des phalanges. La tendance à l'automutilation semble s'atténuer avec le temps (Paradis *et al.*, 2005; Bardagi *et al.*, 2011).



*Figure 54: Lésions sur l'extrémité distale des membres chez un chien atteint d'automutilation podale (Plassais *et al.*, 2016)*

### **Diagnostic**

Le diagnostic repose sur l'anamnèse (âge d'apparition, race prédisposée) et l'examen clinique. Il est difficile de diagnostiquer l'insensibilité à la douleur chez le chien, ce qui a contribué à la propagation de ce syndrome (Plassais *et al.*, 2016).

### **Traitement et pronostic**

Un **traitement antibiotique** permet de lutter contre les infections bactériennes (céfalexine, per os, 30 mg/kg par jour). Des **bandages** sont mis en place pour limiter les risques d'automutilation. Des amputations des doigts sont parfois nécessaires lors d'ostéomyélites. Les lésions cutanées nécessitent généralement entre 2 à 4 mois pour guérir, si d'autres mutilations sont évitées. Le pronostic est sombre et les chiens sont euthanasiés avant l'âge de 5 ans (Paradis *et al.*, 2005).

## 5. Le sinus dermoïde

Le sinus dermoïde est une **anomalie congénitale** qui survient lorsque le tube neural ne se sépare pas complètement de l'ectoderme pendant le développement embryonnaire. Les signes cliniques apparaissent lorsque le sinus est infecté ou lorsqu'il y a implication du tissu neural. Cette maladie existe surtout chez le **Rhodesian Ridgeback** et le **Thai Ridgeback** mais des cas isolés de sinus dermoïde ont été signalés chez cinq autres races : le Shih-tzu, le Boxer, Yorkshire terrier et le Chow-chow. Il n'existe **pas d'équivalent chez l'homme** : des kystes dermoïdes congénitaux sont décrits mais aucune composante héréditaire n'est rapportée.

Une **corrélation** a été prouvée entre la **présence de la crête et l'apparition du sinus dermoïde** (Salmon Hillbertz et Andersson, 2006).

## Etiologie et pathogénie

La transmission du phénotype « avec crête » est autosomique dominante. Le modèle génétique suivant fut proposé :

- 1- les chiens sans crêtes sont homozygotes ( $r/r$ ) pour l'allèle de type sauvage
- 2- les chiens avec crêtes sans sinus dermoïde sont hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle de la crête ( $R/r$  ou  $R/R$ )
- 3- les chiens avec crêtes avec sinus dermoïde sont homozygotes  $R/R$ .

Les données indiquent qu'environ 80 % des chiens en bonne santé de la population suédoise de Rhodesian Ridgeback sont hétérozygotes ( $R/r$ ), 16 % des nouveau-nés devraient donc être sans crêtes. Ce taux est **trois fois plus élevé que le taux estimé de 5-6%** : soit les chiens sans crêtes ne sont pas déclarés dans les clubs de race, soit ce modèle est erroné (Salmon Hillbertz *et al.*, 2007).

Une étude **GWAS** suivi d'un séquençage ont mis en évidence une duplication de 133 kb impliquant un des trois **gènes de facteurs de croissance des fibroblastes**, sur le **chromosome 18**. Ces facteurs jouent un rôle crucial dans le développement embryonnaire et entraînent une désorganisation des follicules pileux et un risque accru de sinus dermoïde. La mutation prédispose le chien au sinus dermoïde avec une faible pénétrance chez les hétérozygotes et avec une pénétrance élevée chez les homozygotes mutés (Karlsson *et al.*, 2007).

Il est aussi possible que le sinus dermoïde soit dû à des **facteurs environnementaux**, à des gènes non encore identifiés ou à une combinaison de ces deux éléments.

## Signes cliniques

La crête est formée par le poil poussant dans le sens opposé à celui du reste du pelage. Elle doit être bien distincte, symétrique et s'effiler caudalement. Elle est divisée en trois parties principales : la boîte, deux couronnes symétriques et la queue.

Le sinus dermoïde est caractérisé par une **indentation tubulaire de la peau**, avec de la **kératine** et des **poils dans la lumière du tube** (Salmon Hillbertz *et al.*, 2007). Les sinus ont tendance à se produire dans la région cervicale, la région thoracique crâniale et dans la région sacrococcygienne (Pratt *et al.*, 2000). L'atteinte du canal médullaire provoque une **myélite**. Si l'animal présente des signes neurologiques (ataxie), cela implique que le sinus est en continuité avec la dure-mère.

## Diagnostic

L'examen clinique chez un chien de race prédisposée est évocateur. **L'imagerie par résonance magnétique** permet de visualiser l'étendue du sinus. Une **analyse histopathologique** peut déterminer le contenu du sinus.

## Histopathologie

L'examen histopathologique de biopsies cutanées d'un sinus révèle des caractéristiques typiques d'un sinus dermoïde. Le tractus est tapissé de cellules cutanées sans anomalie avec des follicules pilo-sébacés. La lumière du sinus est remplie de kératine, de sébum et de poils provoquant une réaction **pyogranulomateuse** de type corps étranger (Pratt *et al.*, 2000).

## Traitement et pronostic

Le traitement est **chirurgical** : l'exérèse du sinus permet une amélioration progressive lente mais constante du statut neurologique du chien. (Pratt *et al.*, 2000). La **supplémentation en folate** avant et pendant la gestation pourrait participer à la prévention des sinus dermoïdes (Turner Waldo et Santana Diaz, 2015). Le pronostic reste réservé même après traitement. Il n'existe **pas de test génétique**, il faut donc exclure de la reproduction les animaux présentant un sinus dermoïde.

### 6. Le lupus érythémateux cutané exfoliatif

Les **lupus érythémateux canins** forment un groupe hétérogène de maladies, dont certaines sont similaires à un homologue humain et d'autres sont spécifiques de l'espèce canine. La classification **Gilliam-Sontheimer** distingue les lésions cutanées associées aux lupus érythémateux en deux groupes : les maladies présentant des lésions cutanées microscopiques spécifiques du lupus (c'est-à-dire une dermatite d'interface riche en lymphocytes avec apoptose kératinocytaire basale) et les maladies n'ayant pas un aspect histopathologique (Figure 55). Certains lupus sont à prédisposition raciale mais un seul semble être une génodermatose : le **lupus érythémateux cutané exfoliatif**, décrit chez le Braque allemand depuis 1992 et plus récemment chez quelques Braques hongrois.

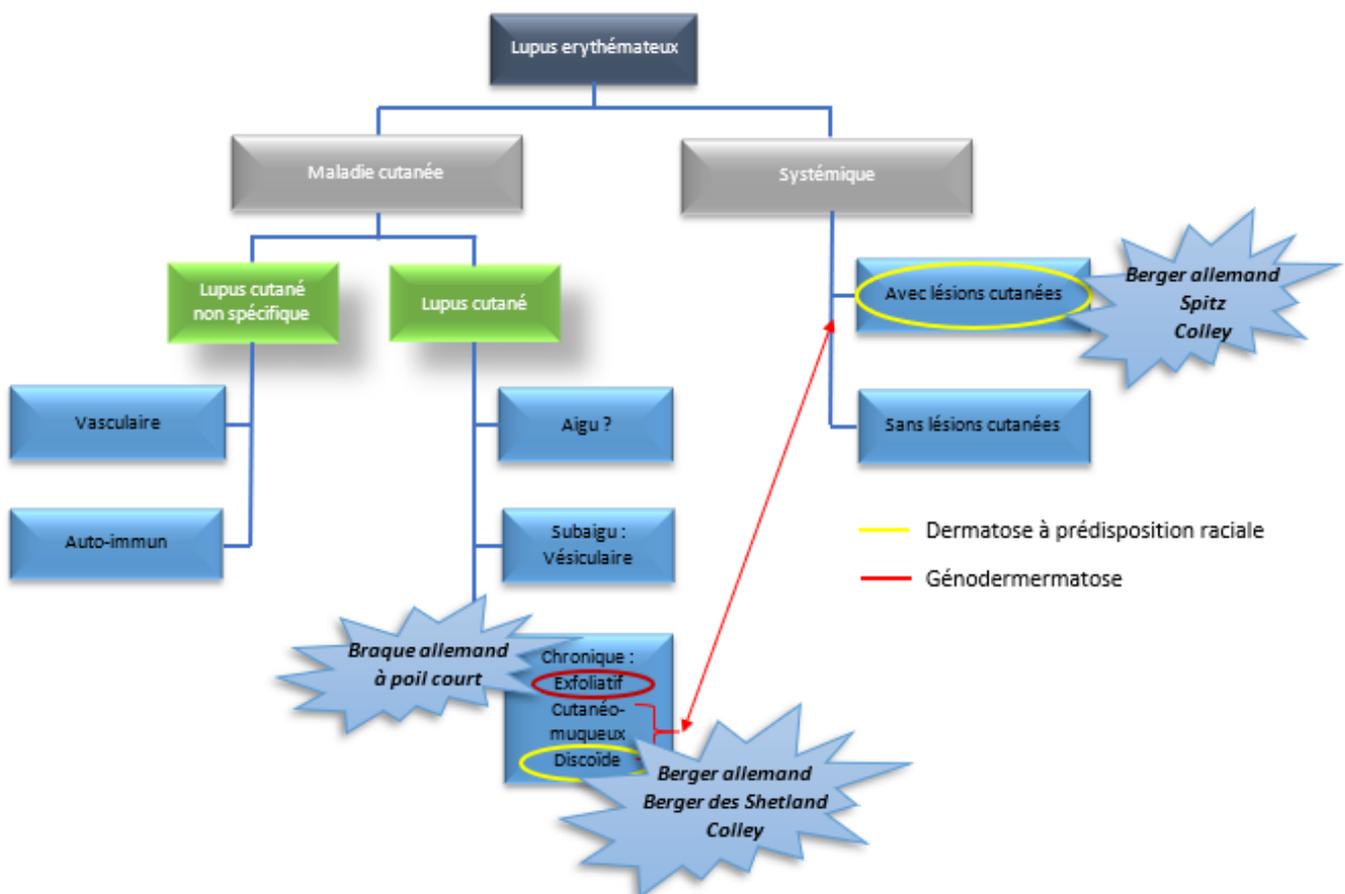


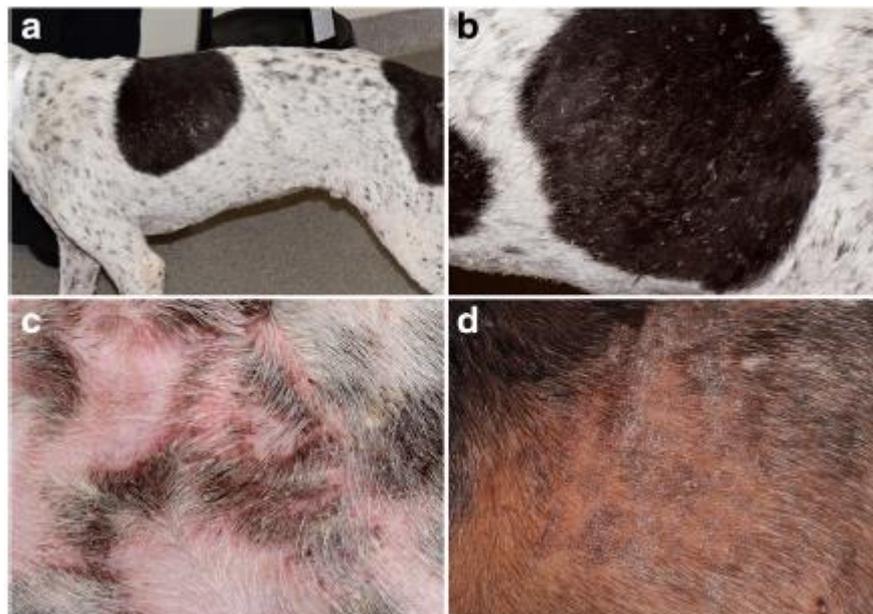
Figure 55: Classification de Gilliam-Sontheimer des lupus érythémateux appliquée à l'espèce canine (Olivry *et al.*, 2018)

## Etiologie et pathogénie

La transmission est **autosomique récessive**. Une étude **GWAS** a permis de restreindre une région candidate sur le **chromosome 18**. Six gènes sont situés dans cette région identifiée. Ces gènes candidats ne furent pas validés car aucune mutation ne ségrégeait avec la maladie. Ces gènes ne peuvent pas être entièrement exclus car des mutations dans des régions régulatrices telles que la région promotrice peuvent être présentes et mener à la maladie par le biais de **mécanismes encore inconnus**. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer la mutation causale.

## Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent chez les jeunes chiens avec un âge médian d'apparition de 8 mois. Les lésions cutanées sont caractérisées par des **squames**, une **alopécie** (plus circonscrite chez le braque hongrois), des **manchons pilaires**, des plaques avec pigmentation, des croûtes puis quelques cicatrices. Les lésions affectent généralement le **museau, le pavillon et le tronc dorsal**, puis s'étendent aux membres, au sternum et à l'abdomen ventral. Des ulcères peuvent apparaître et être à l'origine d'infection bactérienne allant jusqu'à la septicémie. Un prurit léger et une lymphadénomégalie périphérique généralisée peut survenir en cas d'infections.



*Figure 56: Lésions cutanées d'un chien atteint de lupus érythémateux cutané exfoliatif (Olivry et al., 2018)*

A et B : poils piqués, squames, manchons pilaires  
C et D : plaques irrégulières avec hyperpigmentation

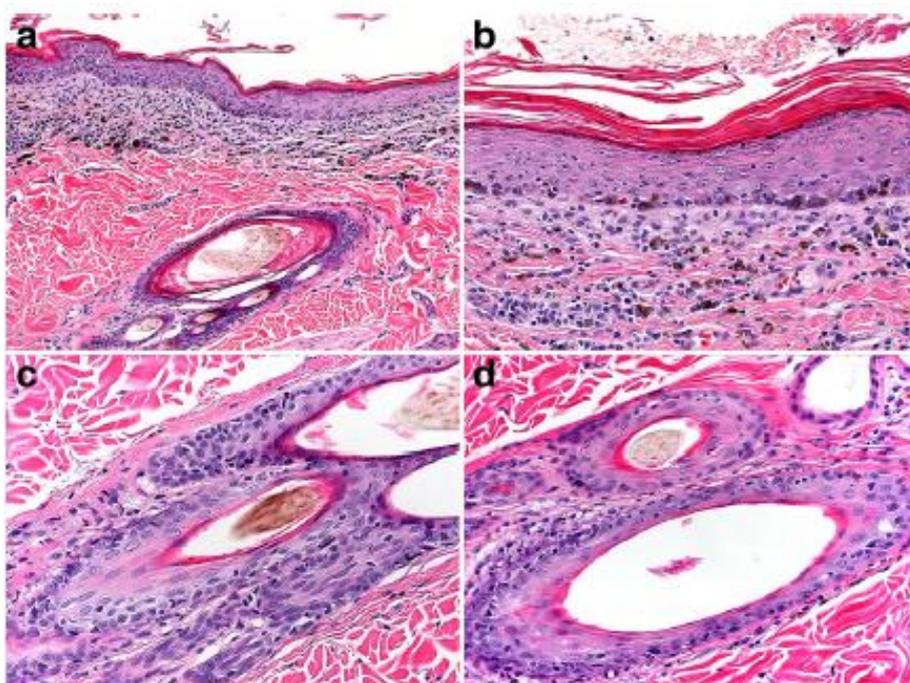
Des signes cliniques généraux peuvent survenir : **polyarthrite** non érosive, **hyperthermie** et **troubles rénaux**. Les polyarthrites semblent plus débilitantes que les lésions cutanées érosives des membres. Les animaux sont peu fertiles avec une **azoospermie** chez le mâle et des cycles longs et irréguliers chez la femelle. Ces **troubles de la fertilité** limitent la propagation de la maladie au sein de la race.

## Diagnostic

L'anamnèse (âge d'apparition des signes cliniques, race prédisposée) et l'examen clinique permettent d'orienter le diagnostic de lupus érythémateux cutané. Le diagnostic de lupus exfoliatif est confirmé par l'examen **histopathologique** de biopsies cutanées (Bryden *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2011).

## Histopathologie

L'examen histopathologique de biopsies cutanées révèle une **hyperkératose orthokératosique**, une **dermatite d'interface** lymphocytaire, une **vacuolisation** des kératinocytes basaux avec nécrose, des fentes dermo-épidermique, une infiltration inflammatoire cutanée superficielle lymphocytaire modérée à sévère et une incontinence pigmentaire. Une inflammation était également présente dans l'infundibulum. Les glandes sébacées peuvent être normales, petites ou absentes. Des signes de **néphrite lupique** légère à modérée sont fréquents (Bryden *et al.*, 2005; Mauldin *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011).



*Figure 57: Histopathologie d'un chien atteint d'un lupus érythémateux cutané (Olivry *et al.*, 2018)*

A : dermatite d'interface lymphocytaire riche en cellules est présente avec une bande distincte de type infiltrat lymphocytaires, de plasmocytaires et de quelques histiocytes

B : dermatite d'interface bien développée, laminée, hyperkératose orthokératosique

C : folliculite d'interface lymphocytaire, les glandes sébacées sont absentes

D : folliculite dans la gaine radulaire externe des follicules pileux anagènes

L'immunofluorescence directe révèle la présence de dépôts d'**immunoglobuline A**, d'Ig M, d'IgG et de **lymphocytes T CD3** dans la jonction dermo-épidermique (Wang *et al.*, 2011).

## Traitement et pronostic

L'efficacité des traitement immunomodulateurs est limitée (Mauldin *et al.*, 2010) :

- la **ciclosporine** diminue l'érythème et l'arthralgie, mais ne limite pas l'aggravation des lésions.
- L'**hydroxychloroquine** (antipaludique) semble ralentir la progression clinique avec un traitement prolongé. Elle peut être utilisée en combinaison avec d'autres médicaments immunomodulateurs. C'est le traitement le plus prometteur à ce jour.
- L'**antagoniste du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$**  : aucun changement quantifiable n'a été observé dans les lésions cutanées ou la boiterie.
- l'**azathioprine** et la **prednisolone** : rémission partielle en début de traitement puis absence de réponse au traitement.

Les traitements avec des shampooings anti séborrhéiques, l'application d'humectant, la supplémentation en acides gras par voie orale et l'administration orale de **tétracycline** et de niacinamide permettent une amélioration transitoire des symptômes. Associés à des traitements immunomodulateurs, il est possible d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des animaux. Cependant ce sont des **traitements palliatifs** et les animaux sont souvent euthanasiés avant l'âge de 4-5 ans (Wang *et al.*, 2011).

---

### *En résumé :*

*De nombreuses maladies héréditaires métaboliques, cancéreuses, auto-immunes ou neurologiques causent des lésions cutanées. Elles peuvent donc être classées dans les génodermatoses lorsque le déterminisme est monogénique. L'étiologie et la pathogénie de ses maladies demeure généralement mal comprise, que ce soit chez l'homme ou chez le chien. Ces maladies provoquent des complications souvent graves : infections bactériennes dans l'acrodermatite létale ou le lupus érythémateux cutané exfoliatif, atteinte sévère secondaire à une néoplasie dans la dermatofibrose nodulaire. Le pronostic est mauvais et le développement de nouveaux traitements reste compliqué. Encore une fois l'étude de ses maladies canines doit permettre de faire évoluer la compréhension de la pathogénie afin de développer des tests génétiques et des traitements chez l'homme mais aussi le chien. Un résumé de l'ensemble des génodermatoses étudiées au cours de cette thèse est présenté dans le tableau IX.*

---

*Tableau IX: Les principales molécules de la peau : fonctions et maladies associées*

Phénotype	Hérédité	Gène	Protéine impactée	Localisation principale	Fonctions	Races principales	Homologue humain
<b>Acrodermatite létales</b>	AR	MKLN1	Muskeline	-	Non prouvées : transport intracellulaire incluant les mélanosomes, adhésions cellulaires	Bull terrier	Acrodermatite entéropathique
<b>Albinisme oculo-cutané</b>	AR	SLC45A2 OAC2 TYRP1	Protéine de transport membranaire	Mélanocytes	Différentiation des mélanocytes et synthèse de mélanine	Doberman, Bullmastiff, Spitz	Albinisme oculo-cutané
<b>Alopécie des robes diluées Dysplasie folliculaire des poils noirs</b>	AR	MLPH	Mélanophiline	Mélanocytes	Transport de la mélanine	Doberman Nombreuses races	Syndrome de Griscelli
<b>Syndrome d'automutilation podale</b>	AR	GDNF	Facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales	Cellules gliales	Développement et survie des neurones	Chiens d'arrêt	-
<b>Syndrome CHILD</b>	SD lié à l'X	NSDHL	Sterol-4- $\alpha$ -carboxylate 3-deshydrogénase	Epithélium nasal	Biosynthèse du cholestérol des membranes plasmiques	Labrador retriever	Syndrome CHILD
<b>Dermatofibrose nodulaire</b>	AD	FLCN	Folliculine	-	Suppresseur de tumeur	Berger allemand	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
<b>Dermatose ichtyosiforme et kérato-conjonctivite sèche</b>	AR	FAM83H	FAM83H	-	Rôles supposés : dérégulation de la migration des cellules épithéliales et désassemblage du cytosquelette des kératinocytes	Cavalier King Charles	-
<b>Dysplasie ectodermique</b>	ASD	FOXI3	Facteur de transcription (Forkhead box protein I3)	-	Acteur de la voie de signalisation de l'ectodysplasine A, permettant l'interaction entre l'ectoderme et le mésoderme nécessaire au développement des structures ectodermiques	Chiens nu	Dysplasie ectodermique anhidrotique
<b>Dysplasie ectodermique anhidrotique lié à l'X</b>	Récessif lié à l'X	EDA	Récepteur à l'ectodysplasine A	Membrane cellulaire	Formation des récepteurs à l'ectodysplasine A permettant l'interaction entre l'ectoderme et le mésoderme	Berger allemand	Dysplasie ectodermique anhidrotique
<b>Dysplasie ectodermique ou syndrome de fragilité cutanée</b>	AR	PKP1	Plakophiline 1	Couche épineuse	Complexée avec les cadhérines. Adhésion cellulaire : jonction adhérente ou desmosome	Chesapeake Bay retriever	Epidermolyse bulleuse simple suprabasale

Phénotype	Hérédité	Gène	Protéine impactée	Localisation principale	Fonctions	Races principales	Homologue humain
<b>Syndrome d'Ehlers-Danlos</b>	-	-	Collagène IV-VII	Derme Membrane basale	Résistance mécanique à l'étirement Réparation tissulaire Adhésion et migration cellulaire, chimiotactisme Agréation plaquettaire	-	Syndrome d'Ehlers-Danlos
<b>Epidermolyse bulleuse dystrophique</b>	AR	COL7A1	Collagène VII	Derme Membrane basale	Résistance mécanique à l'étirement Réparation tissulaire Adhésion et migration cellulaire, chimiotactisme Agréation plaquettaire	Golden retriever Berger d'Asie centrale	Epidermolyse bulleuse dystrophique intermédiaire
<b>Epidermolyse bulleuse jonctionnelle</b>	AR	LAMA3	Laminine V	Jonction dermo-épidermique	Cohésion et polarisation des cellules épithéliales, polarisation, jonctions adhésives	Braque allemand	Epidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée modérée à sévère
<b>Epidermolyse bulleuse simple</b>	AR	PLEC	Plectine	Jonction dermo-épidermique	Formation des hémidesmosomes, rigidification des cellules. Liaison entre le cytosquelette et les membranes cellulaires	Eurasier	Epidermolyse bulleuse simple basale avec atrophie pylorique ou dystrophie musculaire
		PKP1	Plakophilin 1	Couche épineuse	Adhésion cellulaire : jonctions adhérentes ou desmosomes	Chesapeake Bay retriever	Epidermolyse bulleuse simple suprabasale
<b>Hyperkératose épidermolytique</b>	AR	KRT10	Kératine 10	Couches épineuses et cornées	Connection entre la membrane nucléaire, la plectine Protéine fibrillaire formant les filaments intermédiaires du cytosquelette Formation de la couche cornée et des poils	Terrier de Norfolk	Ichtyose épidermolytique
<b>Hypotrichose</b>	AR	SGK3	Serine/thréonine-protéine kinase Sgk3	-	Transport d'acides aminés, activation de canaux ioniques, migration cellulaire	American Hairless terrier	-
<b>Ichtyoses non épidermolytiques (1/2)</b>	AR	PNPLA1	Protéine 1 contenant un domaine phospholipase de type patatine-like	Couche granulaire	Métabolisme des glycérophospholipides (rôle exact inconnu)	Golden retriever	Ichtyose lamellaire
		NIPAL4	Ichtyne	Couche granulaire	Transporteur Mg <sup>2+</sup> , rôle supposé dans le métabolisme lipidique lors du développement de l'épiderme	Bouledogue américain	Erythrodermie congénitale non bulleuse ou ichtyose lamellaire

Phénotype	Hérédité	Gène	Protéine impactée	Localisation principale	Fonctions	Races principales	Homologue humain
Ichtyoses non épidermolytiques (2/2)	AR	TGM-1	Transglutaminase 1	Couche cornée	Catalyse la formation de liaisons peptidiques à partir d'involucrine, cystatine- $\alpha$ , loricrine, élafine et de petites protéines riches en proline lors de la cornification	Jack Russel Terrier	Ichtyose lamellaire
		SLC27A4	Protéine de transport des acides gras à longue chaîne de type 4	-	Transporteur d'acides gras à longue chaîne	Dogue Allemand	Syndrome d'ichtyose du prématuré
	AD	ASPRV1	Retroviral-like aspartic protease 1	Couche granulaire et follicule pileux	Clivage de la pro filaggrine	Berger Allemand	Ichtyose (vulgaire ?)
Kératodermie palmoplantaire épidermolytique	AR	FAM83G	FAM83G	Kératinocytes des coussinets et de la truffe	-	Terrier irlandais, Kromfohrländer	Kératodermie de Vöerner
Kératodermie palmoplantaire non épidermolytique	AR	KRT16	Kératine 16	Kératinocytes des coussinets et de la truffe Follicule pileux	Connection entre la membrane nucléaire et la plectine Protéine fibrillaire formant les filaments intermédiaires du cytosquelette Formation de la couche cornée et des poils	Dogue de Bordeaux	KPP non épidermolytique focale
Lupus érythémateux cutané exfoliatif	AR	-	-	-	-	Braque allemand Braque hongrois	Lupus érythémateux cutané exfoliatif
Merle	AD	PMEL17	Pré-mélanosome 17	Mélanocytes	Glycoprotéine transmembranaire intervenant lors de la différenciation des mélanosomes	Berger australien	Syndrome de Waardenburg
Mucinoase	ASD	HAS2 (MTBP pour la fièvre périodique)	Hyaluronidase synthase 2 (Protéine de liaison MDM2)	Derme Membrane basale	HAS2 : Synthèse d'acide hyaluronique (MTBP : Processus inflammatoire et apoptotiques)	Shar-peï	- Fièvre méditerranéenne familiale
Nanisme hypophysaire	AR	LHX3	Homéoprotéine Lhx3	-	Développement hypophysaire	Berger allemand Chien-loup de Saarloos et de Tchécoslovaquie	Nanisme hypophysaire
Neutropénie canine cyclique	AR	AP3B1	Complexe AP3- $\beta$ 1	Mélanocytes	Biogénèse associée aux mélanosomes et véhicule l'élastase des neutrophiles	Colley	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2
Pelage échevelé	AR	RSPO2	R-spondin-2	-	Activation de la caténine B nécessaire au développement du follicule pileux	Chien d'eau portugais	-

Phénotype	Hérédité	Gène	Protéine impactée	Localisation principale	Fonctions	Races principales	Homologue humain
<b>Pelage long</b>	AR	FGF5	Facteur 5 de croissance des fibroblastes	Papille dermique	Régulation du cycle pileux, inhibition de l'élongation des poils Permet le passage en phase catagène	Eurasier, Akita Inu, Husky sibérien, Lévrier afghan, Samoyède	-
<b>Syndrome de Musladin-Lueke</b>	AR	ADAMTSL2	Protéine de type ADAMTS 2	-	Régulation de la protéine TGFβ participant à l'intégration de la fibrilline 1 dans les microfibrilles de la MEC et la formation des fibres élastiques	Beagle	Syndrome de la peau raide Dysplasie gélophysique de type 1
<b>Parakératose nasale</b>	AR	SUV39H2	SUV39H2	Histone-lysine N-méthyltransférase SUV39H2	Catalyse la méthylation de l'histone 3-lysine-9-méthyltransférase impactant la différenciation des kératinocytes	Labrador retriever	-
<b>Piébaldisme</b>	AD	KIT	Tyrosine kinase	Mélanocytes	Précurseurs de la mélanine	Braque de Weimar, Berger allemand	Piébaldisme
<b>Sinus dermoïde</b>	AR	FGF3-FGF4-FGF19	Facteurs de croissance des fibroblastes	-	Division cellulaire, régulation, croissance et maturation cellulaire	Rhodesian ridgeback, Thai ridgeback	
<b>Stiff skin syndrome</b>	AR	-	-	-	-	West Highland white terrier	Syndrome de la peau raide
<b>Syndrome de Waardenburg</b>	AR	MITF	Facteur de transcription associé à la mélanogenèse	Mélanocytes	Régulation du développement des mélanocytes et contrôle de la mélanogenèse	Chiens avec panachure blanche (ex : Dalmatien)	Syndrome de Waardenburg

AR : autosomique récessif, AD : autosomique dominant, ASD : autosomique semi-dominant



## Conclusion

Depuis 2005, le séquençage complet du génome canin, le développement de technologies reposant sur des outils génétiques et l'utilisation des études comparatives entre l'homme et le chien ont permis de révéler de nouveaux gènes candidats et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques des génodermatoses. Ainsi, l'étude de l'ichtyose du Golden retriever a permis de découvrir, pour la première fois, la mutation d'un gène qui fut ensuite identifié chez l'homme. Le cas contraire est plus courant : des gènes candidats, sélectionnés par homologie avec l'homme, ont permis de découvrir des gènes mutés à l'origine de génodermatoses chez le chien (albinisme oculo-cutané, dysplasie ectodermique anhidrotique).

Le chien s'avère donc un excellent modèle : il partage son environnement avec l'homme, ses génodermatoses sont des homologues des maladies de l'homme et la structure particulière de son génome permet une diminution significative des effectifs nécessaires lors d'études d'associations. Ce génome est le résultat d'une sélection intense de caractères, réalisée par l'homme. Plus de 400 races ont été créées : l'espèce canine présente un polymorphisme inégalé et chaque race constitue un îlot génétique dans lequel le déséquilibre de liaison est important. Malheureusement, de nombreux allèles morbides ont été involontairement co-sélectionnés au détriment de la santé de l'animal.

Les génodermatoses étant, majoritairement, à transmission autosomique récessive, l'élaboration de tests génétiques est nécessaire afin de dépister et d'exclure les animaux porteurs sains de la reproduction. De plus, la découverte du déterminisme génétique est une première étape indispensable pour le développement de thérapies géniques, cellulaires ou protéiques afin de traiter ces maladies, jusqu'alors incurables, chez le chien et l'homme. Elucider le déterminisme moléculaire à l'origine de ces maladies a donné lieu à la création de nouvelles classifications, majoritairement basées sur la clinique, parfois, sur les molécules en cause.



## Bibliographie

- Abitbol M., André C., Queney G. et Chaudieu G. (2010) « Les tests génétiques chez le chien », *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 420, p. 69-82.
- Andersson L. (2009) « Genome-wide association analysis in domestic animals : a powerful approach for genetic dissection of trait loci », *Genetica*, Volume 136, p. 341-349.
- André C., Guaguère E., Thomas A., Bensignor E. et Queney G. (2007) « Recherche de gène responsables de génodermatoses: exemple de la kératodermie naso-plantaire chez le Dogue de Bordeaux », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 160(3), p. 245-250.
- André C. et Galibert F. (2005) « La génétique canine : intérêt en médecine vétérinaire et humaine », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 158, p. 467-478.
- André C. et Plassais J. (2012) « Le chien dans la pathologie et la génétique comparée: exemples de maladies et de gènes partagés entre l'homme et le chien », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 165(1), p. 215-224.
- Aubin G (1996) « Le génome et la carte génétique », *Le point vétérinaire*, Volume 28, p. 411-416.
- Bader H.L., Ruhe A. L., Wang L. W., Wong A. K., Walsh K. F., *et al.* (2010) « An ADAMTSL2 founder mutation causes Musladin-Lueke syndrome, a heritable disorder of Beagle dogs, featuring stiff skin and joint contractures », *Public Library of Science ONE*, Volume 5(9), p. e12817.
- Baldeschi C., Gache Y., Rattenholl A., Bouillé P., Danos O., *et al.* (2003) « Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors », *Human Molecular Genetics*, Volume 12(15), p. 1897-1905.
- Bamshad M. J., Ng S. B., Bigham A. W., Tabor H. K., Emond M. J., *et al.* (2011) « Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery », *Nature Reviews Genetics*, Volume 12, p. 745-755.
- Bannasch D., Young A., Myers J., Truve K., Dickinson P., *et al.* (2010) « Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach », *Public Library of Science ONE*, Volume 5(3), p. e9632.
- Bardagí M., Montoliu P., Ferrer L., Fondevila D. et Pumarola M. (2011) « Acral mutilation syndrome in a miniature Pinscher », *Journal of Comparative Pathology*, Volume 144(2-3), p. 235-238.
- Barnett K. C. (2006) « Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in the cavalier King Charles spaniel », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 47(9), p. 524-528.
- Barnhart K. F., Credille K. M., Ambrus A. et Dunstan R. W. (2004) « A heritable keratinization defect of the superficial epidermis in Norfolk terriers », *Journal of Comparative Pathology*, Volume 130(4), p. 246-254.
- Baron D., Raharijaona M. et Houlgatte R. (2007) « Puces à ADN », *Itbm-Rbm*, Volume 28(5-6), p. 210-215.
- Barrera R., Mañe C., Vives M. A. et Zaragoza C. (2004) « Ehlers-Danlos syndrome in a dog », *Canadian Veterinary Journal*, Volume 45(4), p. 355-356.
- Bauer A., Waluk D. P., Galichet A., Timm K., Jagannathan V., *et al.* (2017) « A de novo variant in the ASPRV1 gene in a dog with ichthyosis », *Public Library of Science Genetics*, Volume 13(3), p. e1006651.
- Bauer A., De Lucia M., Jagannathan V., Mezzalira G., Casal M. L., *et al.* (2017) « A Large Deletion in the NSDHL Gene in Labrador Retrievers with a Congenital Cornification Disorder », *G3*

*Genes/Genomes/Genetics*, Volume 7(9), p. 3115-3121.

Bauer A., Kehl A., Jagannathan V. et Leeb T. (2018) « A novel MLPD variant in dogs with coat colour dilution », *Animal Genetics*, Volume 49(1), p. 94-97.

Bauer A., Nimmo J., Newman R., Brunner M., Welle M. M., *et al.* (2018) « A splice site variant in the SUV39H2 gene in Greyhounds with nasal parakeratosis », *Animal Genetics*, Volume 49(2), p. 137-140.

Bauer A., Jagannathan V., Högl S., Richter B., McEwan N, *et al.* (2018) « MKLN1 splicing defect in dogs with lethal acrodermatitis », *Public Library of Science Genetics*, Volume 14(3), p. e1007264.

Benson K. F., Person R. E., Li F. Q., Williams K. et Horwitz M. (2004) « Paradoxical homozygous expression from heterozygotes and heterozygous expression from homozygotes as a consequence of transcriptional infidelity through a polyadenine tract in the AP3B1 gene responsible for canine cyclic neutropenia », *Nucleic Acids Research*, Volume 32(21), p. 6327-6333.

Bessis D., Marque M., Kluger N. et Coupier I. (2009) « Génodermatoses prédisposant aux cancers », in *Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique.*, p. 1-2.

Binder H., Arnold S., Schelling C., Sutter M. et Wild P. (2000) « Palmoplantar hyperkeratosis in Irish terriers: evidence of autosomal recessive inheritance », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 41, p. 52-55.

Boeckler P., Happle R. et Lipsker D. (2006) « Mosaïcisme », *Elsevier-Masson Consulte Dermatologie*, p. 1-12.

Bogard M., Ameziane N. et Lamoril J. (2008) « Microarray d'ADN et profils d'expression des gènes. Première partie : concept, fabrication et mise en œuvre », *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, Volume 23(2), p. 71-88.

Bønsdorff T. B., Jansen J. H. et Lingaas F. (2008) « Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs », *Mammalian Genome*, Volume 19(2), p. 121-126.

Boudghene Stambouli O. et Himeur Z. (2012) « Kératodermies palmoplantaires », *Elsevier-Masson Consulte Podologie*, Volume 8(2), p. 1-17.

Bourrat E. (2012) « Ichtyoses héréditaires en 2012 : comment s'y retrouver ? », *Thérapeutiques en dermato-vénérologie*, Volume 220, p. 30-36.

Bryden S. L., White S. D., Dunston S. M., Burrows A. K. et Olivry T. (2005) « Clinical, histopathological and immunological characteristics of exfoliative cutaneous lupus erythematosus in 25 German short-haired pointers », *Veterinary Dermatology*, Volume 16(4), p. 239-252.

Bush W. S. et Moore J. H. (2012) « Chapter 11: Genome-Wide Association Studies », *PLoS Computational Biology*, Volume 8(12), p. e1002822.

Cadiergues M. C., Patel A., Shearer D. H., Fermor R., Miah S., *et al.* (2008) « Cornification defect in the Golden retriever: clinical, histopathological, ultrastructural and genetic characterisation », *Veterinary Dermatology*, Volume 19, p. 120-129.

Cadieu E., Neff M. W., Quignon P., Walsh K. F. et Chase K. (2009) « Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes », *Science*, Volume 326(5949), p. 150-153.

Caduff M., Bauer A., Jagannathan V. et Leeb T. (2017a) « A single base deletion in the SLC45A2 gene in a Bullmastiff with oculocutaneous albinism », *Animal Genetics*, Volume 48(5), p. 619-621.

Caduff M., Bauer A., Jagannathan V. et Leeb T. (2017b) « OCA2 splice site variant in German Spitz

- dogs with oculocutaneous albinism », *Public Library of Science ONE*, Volume 12(10), p. e0185944.
- Capt A., Spirito Fl., Guaguere E., Spadafora A., Ortonne J. P., *et al.* (2005) « Inherited junctional epidermolysis bullosa in the German pointer: Establishment of a large animal model », *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 124(3), p. 530-535.
- Casal M. L., Jezyk P. F., Greek J. M., Goldschmidt M. H. et Patterson D. F. (1997) « X-Linked Ectodermal Dysplasia in the Dog », *The Journal of Heredity*, 88(6), p. 513-517.
- Casal M. L., Scheidt J. L., Rhodes J. L., Henthorn P. S. et Werner P. (2005) « Mutation identification in a canine model of X-linked ectodermal dysplasia », *Mammalian Genome*, Volume 16(7), p. 524-531.
- Casal M. L., Lewis J. R., Mauldin E. A., Tardivel A., Ingold K., *et al.* (2007) « Significant correction of disease after postnatal administration of recombinant ectodysplasin A in canine X-linked ectodermal dysplasia », *The American Journal of Human Genetics*, Volume 81(5), p. 1050-1056.
- Casal M. L., Wang P., Mauldin E. A., Lin G. et Henthorn P. S. (2017) « A defect in NIPAL4 is associated with autosomal recessive congenital ichthyosis in American bulldogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 12(1), p. e0170708.
- Chiaverini C. (2012) « Mosaïcisme pigmentaire », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, p. 579-587.
- Choi M., Scholl U. I., Ji W., Liu T., Tikhonova I. R., *et al.* (2009) « Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Volume 106(45), p. 19096-19101.
- Clark L. A, Wahl J. M, Rees C. A et Murphy K. E (2006) « Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Volume 103(5), p. 1376-1381.
- Colodel M. M., Pietroluongo B., Lucas R., Gomes K. B. et Grandi F. (2017) « Follicular lipodosis in a dachshund dog », *Veterinary Dermatology*, Volume 28(4), p. 410-e99.
- Credille K. M., Barnhart K. F., Minor J. S. et Dunstan R. W. (2005) « Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk terrier dogs », *British Journal of Dermatology*, Volume 153(1), p. 51-58.
- Credille K. M., Minor J. S., Barnhart K. F., Lee E., Cox M. L., *et al.* (2009) « Transglutaminase 1-deficient recessive lamellar ichthyosis associated with a LINE-1 insertion in Jack Russell terrier dogs », *British Journal of Dermatology*, Volume 161, p. 265-272.
- Cribiu E. P. (1996) « La cytogénétique du chien et ses indications », *Le point vétérinaire*, Volume 28, p. 399-403.
- Crickx B. (2005) « Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes: Structure des annexes cutanées », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 132(1), p. 5-48.
- Criqui A. et Baulande S. (2010) « Le séquençage de l'exome au secours des maladies génétiques », *Médecine/sciences*, Volume 26(5), p. 452-4.
- Debette S. (2012) « Comment lire une étude d'association génétique pangénomique (GWAS)? », *Sang Thrombose Vaisseaux*, Volume 24(5), p. 240-247.
- Démarchez M. (2015a) *L'épiderme et la différenciation des kératinocytes*, *Biologie de la peau*. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>.
- Démarchez M. (2015b) *La jonction dermo-épidermique*, *Biologie de la peau*. Disponible sur:

<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>.

Deménais F., Martínez M. et Lathrop M. (1996) « Méthodes statistiques pour identifier les gènes dans les maladies multifactorielles », *Annales de l'institut Pasteur*, Volume 7(1), p. 3-12.

Denis B. (1996) « Les bases de la génétique médicale », *Le point vétérinaire*, Volume 28, p. 399-403.

Derrien T., Thézé J., Vaysse A., André C., Ostrander E. A., *et al.* (2009) « Revisiting the missing protein-coding gene catalog of the domestic dog », *BMC Genomics*, Volume 10, p. 1-14.

Digiaco R., Hammond W., Kunz L. et Cox P. (1983) « Features of Cyclic Hematopoiesis in grey Collie Dogs », *The american journal of pathology*, Volume 111(2), p. 224-233.

Digiovanna J. J., Priolo M. et Itin P. (2009) « Approach towards a new classification for ectodermal dysplasias: Integration of the clinical and molecular knowledge », *American Journal of Medical Genetics*, Volume 149(9), p. 2068-2070.

Docampo M. J., Zanna G., Fondevila D., Cabrera J., López-Iglesias C., *et al.* (2011) « Increased HAS2-driven hyaluronic acid synthesis in shar-pei dogs with hereditary cutaneous hyaluronosis (Mucinosi) », *Veterinary Dermatology*, Volume 22(6), p. 535-545.

Doelle M., Linder K. E., Boche J., Jagannathan Vi., Leeb T., *et al.* (2016) « Initial characterization of stiff skin-like syndrome in West Highland white terriers », *Veterinary Dermatology*, Volume 27(3), p. 210-e53.

Drögemüller C., Philipp U., Haase B., Günzel-Apel A. R. et Leeb T. (2007) « A noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of exon 1 represents a candidate causal mutation for coat color dilution in dogs », *The Journal of Heredity*, Volume 98(5), p. 468-473.

Drögemüller C., Karlsson E. K., Hytönen M. K., Perloski M., Dolf G., *et al.* (2008) « A mutation in hairless dogs implicates FOXI3 in ectodermal development », *Science*, Volume 321(5895), p. 1462.

Drögemüller M., Jagannathan V., Becker D., Drögemüller C., Schelling C., *et al.* (2014) « A mutation in the FAM83G gene in dogs with hereditary footpad hyperkeratosis (HFH) », *Public Library of Science Genetics*, Volume 10(5), p. e1004370.

Essien K. I. et Harris J. E. (2014) « Animal models of vitiligo: Matching the model to the question », *Dermatologica Sinica*. Elsevier Taiwan LLC, Volume 32(4), p. 240-247.

FCI (2018) *Fédération cynologique internationale: For dogs Worldwide*. Disponible sur: <http://www.fci.be/fr/> (Consulté le: 15 mai 2018).

Feingold J. (1991) « Le déséquilibre de liaison », *Medecine/sciences synthèse*, Volume 7, p. 161-168.

Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. J., Bauer E. A., Bauer J. W., *et al.* (2014) « Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification », *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, Volume 70(6), p. 1103-1126.

Forman O. P., Penderis J., Hartley C., Hayward L. J., Ricketts S. L., *et al.* (2012) « Parallel mapping and simultaneous sequencing reveals deletions in BCAN and FAM83H associated with discrete inherited disorders in a domestic dog breed », *Public Library of Science Genetics*, Volume 8(1), p. e1002462.

Gache Y., Pin D., Gagnoux-Palacios L., Carozzo C. et Meneguzzi G. (2011) « Correction of dog dystrophic epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal autografts », *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 131(10), p. 2069-2078.

- Galibert F. et André C. (2006) « Le chien et son génome », *Médecine/sciences*, Volume 22, p. 806-808.
- García-Martín P., Hernández-Martín A. et Torrelo A. (2013) « Ectodermal dysplasias: Clinical and molecular review », *Actas Dermo-Sifiliográficas*, Volume 104(6), p. 451-470.
- Gardiner D. W. et Spraker T. R. (2008) « Generalized nodular dermatofibrosis in the absence of renal neoplasia in an Australian cattle dog », *Veterinary Pathology*, Volume 45(6), p. 901-904.
- Gerding W. M., Akkad D. A. et Epplen J. T. (2013) « Spotted Weimaraner dog due to de novo KIT mutation », *Animal Genetics*, Volume 44(5), p. 605-606.
- Giehl K. et Braun-Falco M. (2010) « Genetisch bedingte Pigmentstörungen », *Hautarzt*, Volume 61(7), p. 567-577.
- Grada A. et Weinbrecht K. (2013) « Next-Generation Sequencing: Methodology and application », *The Journal of investigative dermatology*, Volume 133(E1), p. e11-4.
- Grall A., Guaguère E., Planchais S., Grond S., Bourrat E., *et al.* (2012) « PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans », *Nature Genetics*, Volume 44(2), p. 140-149.
- Griffiths A, Carrol S, Wessler S et Doebley J (2013a) « La transmission d'un gène individuel », in *Introduction à l'analyse génétique*. 6ième édit, p. 27-81.
- Griffiths A, Carrol S, Wessler S et Doebley J (2013b) « Le génome dynamique : les éléments transposables », in *Introduction à l'analyse génétique*. 6ième édit, p. 531-561.
- Griffiths A, Carrol S, Wessler S et Doebley J (2013c) « Mutation, réparation et recombinaison », in *Introduction à l'analyse génétique*. 6ième édit, p. 561-597.
- Grønskov K., Ek J. et Brøndum-Nielsen K. (2007) « Oculocutaneous albinism », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Volume 2(43), p. 1-8.
- Guaguere E., Capt A., Spirito F. et Meneguzzi G. (2003) « L' épidermolyse bulleuse jonctionnelle du Braque allemand : un modèle canin spontané de l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle de l'homme. », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 157(1), p. 47-51.
- Guaguere E., Bensignor E., Küry S., Degorce-Rubiales F., Muller A., *et al.* (2009) « Clinical, histopathological and genetic data of ichthyosis in the golden retriever: a prospective study », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 50, p. 227-235.
- Guaguere E. et Bensignor E. (2007) « Les ichtyoses du chien », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 160(3), p. 235-239.
- Guaguere E. et Degorce-Rubiales F. (2006) « Alopécies génétiques », in *Guide Pratique de Dermatologie Canine*, p. 429-439.
- Van Hagen M., Van der Kolk J., Barendse M., Imholz S., Leegwater P., *et al.* (2004) « Analysis of the inheritance of white spotting and the evaluation of KIT and EDNRB as spotting loci in Dutch Boxer dogs », *Journal of Heredity*, Volume 95(6), p. 526-531.
- Halper J. (2014) « Connective tissue disorders in domestic animals », in *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*, p. 231-240.
- Happle R. (2002) « New aspects of cutaneous mosaicism », *Journal of Dermatology*, Volume 29(11), p. 681-692.
- Happle R. (2016) « The categories of cutaneous mosaicism: A proposed classification », *American Journal of Medical Genetics*, Volume 170(2), p. 452-459.

- Hartley C., Donaldson D., Smith K. C., Henley W., Lewis T. W., *et al.* (2012) « Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in 25 Cavalier King Charles spaniel dogs - part I: Clinical signs, histopathology, and inheritance », *Veterinary Ophthalmology*, Volume 15(5), p. 315-326.
- Hartley C., Barnett K. C., Pettitt L., Forman O. P., Blott S., *et al.* (2012) « Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in Cavalier King Charles spaniel dogs-part II: Candidate gene study », *Veterinary Ophthalmology*, Volume 15(5), p. 327-332.
- Hayward J. J., Castelhana M. G., Oliveira K. C., Corey E., Balkman C., *et al.* (2016) « Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog », *Nature Communications*, Volume 7, p. 1-11.
- Hédan B., Corre S., Hitte C., Dréano S., Vilboux T., *et al.* (2006) « Coat colour in dogs : identification of the Merle locus in the Australian shepherd breed », *BMC Veterinary Research*, Volume 2(9).
- Hoffmann A., Metzger J., Wöhlke A., Peters M., Junginger J., *et al.* (2016) « Congenital ichthyosis in 14 Great Dane puppies with a new presentation », *Veterinary Pathology*, Volume 53(3), p. 614-620.
- Hohl D et Fellmann F (2008) « La consultation génétique en dermatologie : une approche pratique », *Revue Médicale Suisse*, Volume 4, p. 1084-1088.
- Hubert T., Muller A. et Guaguère E. (2008) « Troubles primaires de la kératinisation chez le chien », *Elsevier-Masson Consulte Vétérinaire Dermatologie*, p. 1-9.
- Hummel M., Cunningham D., Mullett C. J., Kelley R. I. et Herman G. E. (2003) « Left-sided CHILD syndrome caused by a nonsense mutation in the NSDHL gene. », *American journal of medical genetics.*, Volume 122(3), p. 246-51.
- Itin P. et Burger B. (2009) « Mosaic manifestations of monogenic skin diseases », *Journal of the German Society of Dermatology*, Volume 7(9), p. 744-748.
- Jagannathan Vi., Bannoehr J., Plattet P., Hauswirth R., Drögemüller C., *et al.* (2013) « A mutation in the SUV39H2 gene in Labrador Retrievers with hereditary nasal parakeratosis (HNPK) provides insights into the epigenetics of keratinocyte differentiation », *Public Library of Science Genetics*, Volume 9(10), p. e1003848.
- Jaraud-Darnault A et Abitbol Marie (2017) « Le mosaïcisme chez les carnivores domestiques », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 170(1), p. 70-76.
- Jeudy G, Ouldrabah A, Bouledroua S, Salhi A, Bariout A, *et al.* (2012) « Traitement de l'atteinte cutanée du syndrome CHILD par association topique cholestérol-statine. », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, p. B179-B180.
- Karlsson E. K., Baranowska I., Wade C. M., Salmon Hillbertz N. H.C, Zody M. C., *et al.* (2007) « Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association », *Nature Genetics*, Volume 39(11), p. 1321-1328.
- Keren B., Schluth-Bolard C., Egea G. et Sanlaville D. (2010) « Nouvelles méthodes d'analyse globale du génome humain », *Archives de Pédiatrie*, Volume 17(11), p. 1605-1608.
- Kerns J. A., Cargill E. J., Clark L. A., Candille S. I., Berryere T. G., *et al.* (2007) « Linkage and segregation analysis of black and brindle coat color in domestic dogs », *Genetics*, Volume 176(3), p. 1679-1689.
- Kirkness E. F., Bafna V., Halpern A. L., Levy S., Remington K., *et al.* (2003) « The dog genome: Survey sequencing and comparative analysis », *Science*, Volume 301(5641), p. 1898-1903.
- König A., Happel R., Fink-Puches R., Soyer H. P., Bornholdt D., *et al.* (2002) « A novel missense

mutation of NSDHL in an unusual case of CHILD syndrome showing bilateral, almost symmetric involvement », *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 46(4), p. 594-596.

Körberg I., Sundström E., Meadows J., Pielberg G., Gustafson U., *et al.* (2014) « A simple repeat polymorphism in the MITF-M promoter is a key regulator of white spotting in dogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 9(8), p. e104363.

Kupczik K., Cagan A., Brauer S. et Fischer M. S. (2017) « The dental phenotype of hairless dogs with FOXI3 haploinsufficiency », *Scientific Reports*, Volume 7(5459).

Kwon J M et Goate A M (2000) « The candidate gene approach. », *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, Volume 24(3), p. 164-168.

Laffort-Dassot C., Beco L. et Carlotti D. N. (2002) « Follicular dysplasia in five Weimaraners », *Veterinary Dermatology*, Volume 13(5), p. 253-260.

Lamoril J., Ameziane N., Deybach J. C., Bouizegarène P. et Bogard M. (2008) « Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité », *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, Volume 23(6), p. 331-352.

Leegwater P., Van Hagen M. et Van Oost B. (2007) « Localization of white spotting locus in Boxer dogs on CFA20 by genome-wide linkage analysis with 1500 SNPs », *Journal of Heredity*, Volume 98(5), p. 549-552.

Levy F (2005) *Les génodermatoses de l'épiderme, la jonction dermo-épidermique et des annexes folliculaires du chien.*

Lewis D. T., Messinger L. M., Ginn P. E. et Michael J. (1998) « Case report: A hereditary disorder of cornification and multiple congenital defects in five Rottweiler dogs », *Veterinary Dermatology*, Volume 9, p. 61-72.

Lindblad-Toh K., Wade C. M., Mikkelsen T. S., Karlsson E. K., Jaffe D. B., *et al.* (2005) « Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog », *Nature*, Volume 438(7069), p. 803-819.

Lingaas F., Comstock K. E., Kirkness E. F., Sørensen A., Aarskaug T., *et al.* (2003) « A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog », *Human Molecular Genetics*, Volume 12(23), p. 3043-3053.

Magnol J. P., Pin D., Palazzi X., Lacour J-P., Gache Y., *et al.* (2005) « Modèle canin de l'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) de l'homme. Caractérisation et mise au point d'un protocole de thérapie génique », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, Volume 189, p. 107-121.

Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., *et al.* (2017) « The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes », *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, Volume 175(1), p. 8-26.

Malfait F. et De Paepe A. (2014) « The Ehlers-Danlos Syndrome », in *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*, p. 129-144.

Maruthappu T, McGinty L A., Blaydon D C., Fell B, Määttä A, *et al.* (2018) « Recessive mutation in FAM83G associated with palmoplantar keratoderma and exuberant scalp hair », *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 138(4), p. 984-987.

Mauldin E. A., Credille K. M., Dunstan R. W. et Casal M. L. (2008) « The clinical and morphologic features of nonepidermolytic ichthyosis in the Golden retriever », *Veterinary Pathology*, Volume 45, p. 174-180.

- Mauldin E. A., Gaide O., Schneider P. et Casal M. L. (2009) « Neonatal treatment with recombinant ectodysplasin prevents respiratory disease in dogs with X-linked ectodermal dysplasia », *American Journal of Medical Genetics*, Volume 149(9), p. 2045-2049.
- Mauldin E. A., Morris D. O., Brown D. C. et Casal M. L. (2010) « Exfoliative cutaneous lupus erythematosus in German shorthaired pointer dogs: disease development, progression and evaluation of three immunomodulatory drugs (ciclosporin, hydroxychloroquine, and adalimumab) in a controlled environment », *Veterinary Dermatology*, Volume 21(4), p. 373-382.
- Mauldin E. A. (2013) « Canine ichthyosis and related disorders of cornification », *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, Volume 43, p. 89-97.
- Mauldin E. A., Wang P., Evans E., Cantner C., Ferracone J., et al. (2015) « Autosomal recessive congenital ichthyosis in american Bulldogs is associated with NIPAL4 », *Veterinary Pathology*, Volume 52(4), p. 654-662.
- Mauldin E. A., Wang P., Olivry T., Henthorn P. S. et Casal M. L. (2017) « Epidermolysis bullosa simplex in sibling Eurasier dogs is caused by a PLEC non-sense variant », *Veterinary Dermatology*, Volume 28(1), p. 10-e3.
- McEwan N. A., Mcneil P. E., Thompson H. et Mccandlish I. A. P. (2000) « Diagnostic features, confirmation and disease progression in 28 cases of lethal acrodermatitis of bull terriers », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 41(11), p. 501-507.
- McEwan N. A., Huang H. P. et Mellor D. J. (2003) « Immunoglobulin levels in Bull terriers suffering from lethal acrodermatitis », *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Volume 96(3-4), p. 235-238.
- Mecklenburg L., Hetzel U. et Ueberschär S. (2000) « Epidermolytic ichthyosis in a dog: Clinical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural findings », *Journal of Comparative Pathology*, Volume 122(4), p. 307-311.
- Medeiros G. X. et Riet-Correa F. (2015) « Epidermolysis bullosa in animals: A review », *Veterinary Dermatology*, Volume 26(1), p. 3-e2.
- Mellersh C. (2008) « Give a dog a genome », *Veterinary Journal*, Volume 178(1), p. 46-52.
- Mellersh C. (2012) « DNA testing and domestic dogs », *Mammalian Genome*, Volume 23(1-2), p. 109-123.
- Meng R., Bridgman R., Toivio-Kinnucan M., Niemeyer G. P., Vernau W., et al. (2010) « Neutrophil elastase-processing defect in cyclic hematopoietic dogs », *Experimental Hematology*, Volume 38(2), p. 104-115.
- Menon G. K. (2002) « New insights into skin structure: Scratching the surface », *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 54(SUPPL.1), p. S3-S17.
- Metallinos D. et Rine J. (2000) « Exclusion of EDNRB and KIT as the basis for white spotting in Border Collies », *Genome Biology*, Volume 1, p. 2-5.
- Metzger J., Wöhlke A., Mischke R., Hoffmann A., Hewicker-Trautwein M., et al. (2015) « A novel SLC27A4 splice acceptor site mutation in Great Danes with ichthyosis », *Public Library of Science ONE*, Volume 10(10), p. e0141514.
- Metzger J., Nolte A., Uhde A. K., Hewicker-Trautwein M. et Distl O. (2017) « Whole genome sequencing identifies missense mutation in MTBP in Shar-Pei affected with Autoinflammatory Disease (SPAID) », *BMC Genomics*. BMC Genomics, Volume 18(348).
- Metzger J. et Distl O. (2014) « A study of Shar-Pei dogs refutes association of the “meatmouth”

- duplication near HAS2 with familial Shar-Pei fever », *Animal Genetics*, Volume 45(5), p. 763-764.
- Miller W. H., Griffin C. E. et Campbell K. L. (2012a) « Congenital and Hereditary Defects », in *Small Animal Dermatology*. 7ième édit, p. 573-617.
- Miller W. H., Griffin C. E. et Campbell K. L. (2012b) « Structure and function of the skin », in *Small Animal Dermatology*. 7ième édit, p. 1-56.
- Minnick M. F., Stillwell L. C., Heineman J. M. et Stiegler G. L. (1992) « A highly repetitive DNA sequence possibly unique to canids », *Gene*, Volume 110(2), p. 235-238.
- Montoliu L., Grønskov K., Wei A. H., Martínez-García M., Fernández A., *et al.* (2014) « Increasing the complexity: New genes and new types of albinism », *Pigment Cell and Melanoma Research*, Volume 27(1), p. 11-18.
- Munday J. S., French A. F. et McKerchar G. R.K. (2009) « Black-hair follicular dysplasia in a New Zealand huntaway dog », *New Zealand Veterinary Journal*, Volume 57(3), p. 170-172.
- Nett C. S., Reichler I., Grest P., Hauser B. et Reusch C. E. (2001) « Epidermal dysplasia and Malassezia infection in two West Highland White Terrier siblings: an inherited skin disorder or reaction to severe Malassezia infection? », *Veterinary Dermatology*, Volume 12(5), p. 285-290.
- Niskanen J., Dillard K., Arumilli M., Salmela E., Anttila M., *et al.* (2017) « Nonsense variant in COL7A1 causes recessive dystrophic epidermolysis bullosa in Central Asian Shepherd dogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 12(5), p. e0177527.
- O'Brien D. P., Johnson G. S., Schnabel R. D., Khan S., Coates J.R., *et al.* (2005) « Genetic mapping of canine multiple system degeneration and ectodermal dysplasia loci », *Journal of Heredity*, Volume 96(7), p. 727-734.
- Oji V., Tadini G., Akiyama M., Blanchet Bardon C., Bodemer C., *et al.* (2010) « Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the first ichthyosis consensus conference in Sorèze 2009 », *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 63(4), p. 607-641.
- Olivry T., Linder K. E., Wang P., Bizikova P., Bernstein J. A., *et al.* (2012) « Deficient plakophilin-1 expression due to a mutation in PKP1 causes ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome in chesapeake bay retriever dogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 7(2), p. e32072.
- Olivry T., Linder K. E. et Banovic F. (2018) « Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review », *BMC Veterinary Research*. BMC Veterinary Research, Volume 14(132), p. 1-18.
- Olsson M., Tintle L., Kierczak M., Perloski M., Tonomura N., *et al.* (2013) « Thorough investigation of a canine autoinflammatory disease (AID) confirms one main risk locus and suggests a modifier locus for amyloidosis », *Public Library of Science ONE*, Volume 8(10), p. e75242.
- Olsson M., Kierczak M., Karlsson, Jablonska J., Leegwater P., *et al.* (2016) « Absolute quantification reveals the stable transmission of a high copy number variant linked to autoinflammatory disease », *BMC Genomics*, Volume 17(1), p. 1-9.
- Olsson M., Meadows J. R.S., Truvé K., Pielberg G. R., Puppo F., *et al.* (2011) « A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs », *PLoS Genetics*, Volume 7(3), p. e1001332.
- OMIA (2018) *OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals*. Disponible sur: <http://omia.org/home/> (Consulté le: 20 mai 2018).
- OrbitBiotech (2006) *DNA Microarray*. Disponible sur: <http://orbitbiotech.com/dna->

microarraylesions-array-rna-hybridization-labeling-microarray-mrna-cdna-ph/.

Orthopedic Foundation for Animals (2018) *Sebaceous Adenitis*. Disponible sur: <https://www.ofa.org/diseases/other-diseases/sebaceous-adenitis> (Consulté le: 29 juin 2018).

Ostrander E. A. et Kruglyak L. (2000) « Unleashing the canine genome », *Genome Research*, Volume 10, p. 1271-1274.

Ostrander E. A. et Wayne R. K. (2005) « The canine genome », *Genome Research*, Volume 15(12), p. 1706-1716.

Ott J., Wang J. et Leal S. M. (2015) « Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing », *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group, Volume 16(5), p. 275-284. doi: 10.1038/nrg3908.

Paciello O., Lamagna F., Lamagna B. et Papparella S. (2003) « Ehlers-Danlos-like syndrome in 2 dogs: Clinical, histologic, and ultrastructural findings », *Veterinary Clinical Pathology*, Volume 32(1), p. 13-18.

Pagé N., Paradis M., Lapointe J. M. et Dunstan R. W. (2003) « Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers », *Veterinary Dermatology*, Volume 14(2), p. 103-110.

Palazzi X., Marchal T., Chabanne L., Spadafora A., Magnol J. P., *et al.* (2000) « Inherited dystrophic epidermolysis bullosa in inbred dogs: A spontaneous animal model for somatic gene therapy [5] », *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 115(1), p. 135-137.

Paradis M. (1992) « Footpad Hyperkeratosis in a family of Dogues de Bordeaux », *Veterinary Dermatology*, Volume 3(2), p. 75-78.

Paradis M., De Jaham C., Page N., Sauve F. et Helie P. (2005) « Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels », *Veterinary Dermatology*, Volume 16(2), p. 87-93.

Parker H. G., Kim L., Sutter N. B., Carlson S., Lorentzen T. D., *et al.* (2004) « Genetic structure of the purebred domestic dog », *Science*, Volume 304(5674), p. 1160-1164.

Parker H. G., Chase K., Cadieu E., Lark K. G. et Ostrander E. A. (2010) « An insertion in the RSPO2 gene correlates with improper coat in the Portuguese water dog », *Journal of Heredity*, Volume 101(5), p. 612-617.

Parker H. G., Harris A., Dreger D. L., Davis B. W. et Ostrander E. A. (2017) « The bald and the ugly: hairlessness in domestic dog breeds », *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological*, Volume 372(20150488).

Parker H. G., Shearin A. L. et Ostrander E. A. (2010) « Man's best friend becomes biology's best in show: genome analyses in the domestic dog », *Annual Review of Genetics*, Volume 44(2), p. 309-336.

Patnala R., Clements J. et Batra J. (2013) « Candidate gene association studies: A comprehensive guide to useful in silico tools », *BMC Genetics*, Volume 14(39), p. 1-11.

Pedersen N. C., Liu H., McLaughlin B. et Sacks B. N. (2012) « Genetic characterization of healthy and sebaceous adenitis affected Standard Poodles from the United States and the United Kingdom », *Tissue Antigens*, Volume 80(1), p. 46-57.

Perego R., Proverbio D., Roccabianca P. et Spada E. (2009) « Color dilution alopecia in a blue Doberman pinscher crossbreed », *Canadian Veterinary Journal*, Volume 50(5), p. 511-514.

Peters J., Scott D. W., Erb H. N. et Miller W. H. (2003) « Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers: 11 new cases and a retrospective study on the presence of accumulations of serum

('serum lakes') in the epidermis of parakeratotic dermatoses and inflamed nasal plana of dogs », *Veterinary Dermatology*, Volume 14(4), p. 197-203.

Philipp U., Quignon P., Scott C., André C., Breen M., *et al.* (2005) « Chromosomal assignment of the canine melanophilin gene (MLPH): A candidate gene for coat color dilution in pinschers », *Journal of Heredity*, Volume 96(7), p. 774-776.

Philipp U., Hamann H., Mecklenburg L., Nishino S., Mignot M., *et al.* (2005) « Polymorphisms within the canine MLPH gene are associated with dilute coat color in dogs », *BMC Genetics*, Volume 6, p. 1-15.

Pingault V., Ente D., Dastot-Le Moal F., Goossens M., Marlin S., *et al.* (2010) « Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome », *Human Mutation*, Volume 31(4), p. 391-406.

Plassais J., Guaguère E., Lagoutte L., Guillory A. S., Dufaure De Citres C., *et al.* (2015) « A spontaneous KRT16 mutation in a dog breed: a model for human focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (FNEPPK) », *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 135(4), p. 1187-1190.

Plassais J., Lagoutte L., Correard S., Paradis M., Guaguère E., *et al.* (2016) « A point mutation in a lincRNA upstream of GDNF is associated to a canine insensitivity to pain: a spontaneous model for human sensory neuropathies », *Public Library of Science Genetics*, Volume 12(12), p. 1-21.

Pratt J. N.J., Knottenbelt C. M. et Welsh E. M. (2000) « Dermoid sinus at the lumbosacral junction in an English springer spaniel », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 41(1), p. 24-26.

Proksch E., Brandner J. M. et Jensen J. M. (2008) « The skin: An indispensable barrier », *Experimental Dermatology*, Volume 17(12), p. 1063-1072.

Prost-Squarcioni C. (2006) « Histology de la peau et des follicules pileux », *Medecine/Sciences*, Volume 22(2), p. 131-137.

Read A et Donnai D (2008) *Génétique médicale: De la biologie à la pratique clinique*. 1re Editio. De Boeck.

Rimbault M. et Ostrander E. A. (2012) « So many doggone traits: Mapping genetics of multiple phenotypes in the domestic dog », *Human Molecular Genetics*, Volume 21(R1), p. 52-57.

Roethig A., Schildt K. J. M., Welle M. M., Wildermuth B. E., Neiger R., *et al.* (2015) « Is "milk crust" a transient form of golden retriever ichthyosis? », *Veterinary Dermatology*, Volume 26, p. 265-275.

Rothschild M. F., Van Cleave P. S., Glenn K. L., Carlstrom L. P. et Ellinwood N. M. (2006) « Association of MITF with white spotting in Beagle crosses and Newfoundland dogs », *Animal*, Volume 37, p. 595-607.

Rousseau F. et Laflamme N. (2003) « Génétique moléculaire humaine: Des maladies monogéniques aux maladies complexes », *Medecine/Sciences*, Volume 19(10), p. 950-954.

Salmon Hillbertz N. H.C, Isaksson M, Karlsson E, Hellmén E, Pielberg G, *et al.* (2007) « Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs », *Nature Genetics*, Volume 39(11), p. 1318-1320.

Salmon Hillbertz N. H.C et Andersson G. (2006) « Autosomal dominant mutation causing the dorsal ridge predisposes for dermoid sinus in Rhodesian ridgeback dogs », *Journal of Small Animal Practice*, Volume 47(4), p. 184-188.

Savolainen P., Zhang Y. P., Luo J., Lundeberg J. et Leitner T. (2002) « Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs », *Science*, Volume 298(5598), p. 1610-1613.

- Sayyab S., Viluma Ag., Bergvall K., Brunberg E., Jagannathan Vi., *et al.* (2016) « Whole-genome sequencing of a canine family trio reveals a FAM83G variant associated with hereditary footpad hyperkeratosis », *G3&#58; Genes/Genomes/Genetics*, Volume 6(3), p. 521-527.
- Schleifer S. G., Versteeg S. A., Van Oost B. et Willemse T. (2003) « Familial footpad hyperkeratosis and inheritance of keratin 2, keratin 9, and desmoglein 1 in two pedigrees of Irish Terriers », *American Journal of Veterinary Research*, Volume 64(6), p. 715-720.
- Shearin A. L. et Ostrander E. A. (2010) « Canine morphology: Hunting for genes and tracking mutations », *Public Library of Science Biology*, Volume 8(3), p. 1-6.
- Slatkin M. (2008) « Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future », *Nature Reviews Genetics*, Volume 9(6), p. 477-485.
- Stankiewicz P. et Lupski J. R. (2010) « Structural variation in the human genome and its role in disease », *Annual Review of Medicine*, Volume 61(1), p. 437-455.
- Strain G. M. (2015) « The genetics of deafness in domestic animals », *Frontiers in Veterinary Science*, Volume 2(29), p. 1-20.
- Tagu D et Moussard C (2003) « Marqueurs génétiques moléculaires », in *Principes des techniques de biologie moléculaire*. 2ième édit, p. 143-147.
- Tamamoto-Mochizuki C., Banovic F., Bizikova P., Laprais A., Linder K. E., *et al.* (2016) « Autosomal recessive congenital ichthyosis due to PNPLA1 mutation in a Golden retriever–poodle cross-bred dog and the effect of topical therapy », *Veterinary Dermatology*, Volume 27, p. 306-e75.
- Tey H. L. (2010) « A practical classification of childhood hypopigmentation disorders », *Acta Dermato-Venereologica*, Volume 90(1), p. 6-11.
- Theerawatanasirikul S., Suriyaphol G., Thanawongnuwech R. et Sailasuta A. (2012) « Histologic morphology and involucrin, filaggrin, and keratin expression in normal canine skin from dogs of different breeds and coat types », *Journal of Veterinary Science*, Volume 13(2), p. 163-170.
- Turner Waldo J. et Santana Diaz K. (2015) « Development and validation of a diagnostic test for Ridge allele copy number in Rhodesian Ridgeback dogs », *Canine Genetics and Epidemiology*, Volume 2(2).
- Uri M., Verin R., Ressel L., Buckley L. et McEwan N. (2015) « Ehlers-Danlos syndrome associated with fatal spontaneous vascular rupture in a dog », *Journal of Comparative Pathology*. Elsevier Ltd, Volume 152(2-3), p. 211-216.
- Vasseur F (2012) *Les maladies génétiques « complexes »*. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique\\_5/site/html/7\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_5/site/html/7_2.html) (Consulté le: 16 mai 2018).
- Vidémont-Drevon E. (2015) « Génodermatoses et dermatoses à prédisposition héréditaire chez le chien et le chat », *Elsevier-Masson Consulte Vétérinaire Dermatologie*, Volume 2, p. 1-8.
- Vidémont E. et Pin D. (2010) « Génodermatoses et dermatoses à prédisposition héréditaire chez le chien et le chat », *Elsevier-Masson Consulte Vétérinaire Dermatologie*, Volume 2, p. 1-32.
- Vignal A., Milan D., SanCristobal M. et Eggen A. (2002) « A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics », *Genetics Selection Evolution*, Volume 34, p. 275-305.
- Vinit J., Friedel J., Bielefeld P., Muller G., Goudet P., *et al.* (2011) « Syndrome de Birt-Hogg-Dubé et tumeurs multiples récidivantes », *La revue de Medecine Interne*, Volume 32(3), p. e40-e42.

- Voorbij A. M. W. Y., van Steenbeek F. G., Vos-Loohuis M., Martens E. E. C. P., Hanson-Nilsson J. M., *et al.* (2011) « A contracted DNA repeat in LHX3 intron 5 is associated with aberrant splicing and pituitary dwarfism in German shepherd dogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 6(11).
- Voorbij A. M. W. Y., Leegwater P. A. et Kooistra H. S. (2014) « Pituitary dwarfism in Saarloos and Czechoslovakian wolfdogs is associated with a mutation in LHX3 », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Volume 28(6), p. 1770-1774.
- Voorbij M. W. Y. et Kooistra H. S. (2009) « Pituitary dwarfism in German Shepherd dogs », *Journal of Cerebro Vascular Sciences*, Volume 2(1), p. 4-11.
- Waluk D. P., Zur G., Kaufmann R., Welle M. M., Jagannathan V., *et al.* (2016) « A splice defect in the EDA gene in dogs with an X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) phenotype », *G3 Genes/Genomes/Genetics*, Volume 6(9), p. 2949-2954.
- Wang P, Zangerl B, Werner P, Mauldin E A et Casal M. L. (2011) « Familial cutaneous lupus erythematosus (CLE) in the German shorthaired pointer maps to CFA18, a canine orthologue to human CLE », *Immunogenetics*, Volume 63(4), p. 197-207.
- Wang W. et Kirkness E. F. (2005) « Short interspersed elements ( SINEs ) are a major source of canine genomic diversity », *Genome Research*, Volume 15, p. 1798-1808.
- Welle M., Philipp U., Rüfenacht S., Roosje P., Scharfenstein M., *et al.* (2009) « MLPH genotype-melanin phenotype correlation in dilute dogs », *Journal of Heredity*, Volume 100(Supplement 1), p. S75-S79.
- Welle M. et Wiener D. J. (2016) « The hair follicle : a comparative review of canine hair follicle anatomy and physiology », *Toxicologic Pathology*, Volume 44(4), p. 564-574.
- White S. D. et Yager J.A. (1995) « Resident dendritic cells in the epidermis: langerhans cells, Merkel cells and melanocytes », *Veterinary Dermatology*, Volume 6(1), p. 1-8.
- Wiener D. J., Gurtner C., Panakova L., Mausberg T. B., Müller E. J., *et al.* (2013) « Clinical and histological characterization of hair coat and glandular tissue of Chinese crested dogs », *Veterinary Dermatology*, Volume 24(2), p. 274–e62.
- Wijesena H. R. et Schmutz S. M. (2015) « A missense mutation in SLC45A2 is associated with albinism in several small long haired dog breeds », *Journal of Heredity*, Volume 106(3), p. 285-288.
- Winkler P. A., Gornik K. R., Ramsey D. T., Dubielzig R. R., Venta P. J., *et al.* (2014) « A partial gene deletion of SLC45A2 causes oculocutaneous albinism in Doberman Pinscher dogs », *Public Library of Science ONE*, Volume 9(3), p. e92127.
- Wipff J., Allanore Y. et Boileau C. (2009) « Interactions entre la fibrilline-1 et le Tgf-β: conséquences en pathologie humaine », *Med Sci (Paris)*, Volume 25(2), p. 161-167.
- Wong A. K., Ruhe A. L., Robertson K. R., Loew E. R., Williams D. C., *et al.* (2013) « A de novo mutation in KIT causes white spotting in a subpopulation of German Shepherd dogs », *Animal Genetics*, Volume 44(3), p. 305-310.
- Yanay O., Barry S. C., Katen L. J., Brzezinski M., Flint L. Y., *et al.* (2003) « Treatment of canine cyclic neutropenia by lentivirus-mediated G-CSF delivery », *Blood*, Volume 102(6), p. 2046-2052.
- Zanatta M., Bettini G., Scarpa F., Fiorelli F., Rubini G., *et al.* (2013) « Nodular Dermatofibrosis in a Dog without a Renal Tumour or a Mutation in the Folliculin Gene », *Journal of Comparative Pathology*, Volume 148(2-3), p. 248-251.
- Zanna G., Docampo M. J., Fondevila D., Bardagí M., Bassols A., *et al.* (2009) « Hereditary cutaneous mucinosis in shar pei dogs is associated with increased hyaluronan synthase-2 mRNA transcription

by cultured dermal fibroblasts », *Veterinary Dermatology*, Volume 20(5-6), p. 377-382.

Zerbino D. R., Achuthan P., Akanni W., Amode M. R., Barrell D., *et al.* (2018) « Ensembl 2018 », *Nucleic Acids Research*, Volume 46(D1), p. D754-D761.



**MOREAU Morgane**

***LA CLASSIFICATION DES GENODERMATOSES HUMAINES APPLIQUEES A L'ESPECE CANINE : ACTUALITES ET DECOUVERTES DEPUIS 2005.***

**Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 18 octobre 2018**

**RESUME** : Le séquençage du génome canin et le développement des technologies ont permis une progression dans l'étude des génodermatoses depuis 2005. Ces maladies héréditaires monogéniques sont souvent rares, diverses et complexes à étudier car les altérations du génome sont nombreuses et leurs conséquences variables. Certaines mutations n'auront pas de conséquence tandis que d'autres auront un impact sur la peau et l'ensemble de l'organisme. Dans le cas des génodermatoses un unique gène est impliqué et les maladies à déterminisme polygénique seront considérées comme des dermatoses à prédisposition raciale. Le chien est un excellent modèle pour étudier ces maladies et la structure particulière de son génome, reflet de la sélection exercée par l'homme, permet une diminution significative des effectifs nécessaires dans les études d'associations. Bien que l'ensemble des races traduise un polymorphisme incroyablement varié, les chiens d'une race forment des îlots génétiques, avec des déséquilibres de liaisons intra-raciaux importants. Les études comparées entre l'homme et le chien permettent de révéler de nouveaux gènes candidats et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ses dermatoses. La finalité de ses études est le développement de thérapie génique afin de traiter des maladies jusqu'alors incurables. Dans cette thèse, chaque génodermatose canine et son homologue humain, s'il existe, seront classés puis décrits. Ces classifications sont principalement cliniques bien que de nouvelles classifications basées sur les défauts génétiques apparaissent. Néanmoins les faibles effectifs de la race canine ne permettent pas une nosologie aussi approfondie que chez l'homme.

**MOTS CLES :**

- |                |             |
|----------------|-------------|
| - Dermatologie | - Génétique |
| - Chien        | - Nosologie |

**JURY :**

Président :	Monsieur le Professeur Frédéric BERARD
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Didier PIN
2ème Assesseur :	Madame le Maître de conférences Véronique LAMBERT

**DATE DE SOUTENANCE : 18 octobre 2018**