



HAL
open science

Déterminisme génétique de la couleur du pelage, des yeux et de la texture du poil du lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*) et les maladies associées

Aurore Brintet

► To cite this version:

Aurore Brintet. Déterminisme génétique de la couleur du pelage, des yeux et de la texture du poil du lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*) et les maladies associées. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970674

HAL Id: dumas-03970674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970674v1>

Submitted on 2 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DE LA COULEUR DU
PELAGE, DES YEUX ET DE LA TEXTURE DU POIL DU
LAPIN DOMESTIQUE (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*) ET
LES MALADIES ASSOCIÉES**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 29 juin 2022

par

Aurore BRINTET

sous la direction de

Mme Lucie CHEVALLIER

JURY

Présidente du jury :	Mme Julie RIVIÈRE	Maître de conférences avec HDR à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Lucie CHEVALLIER	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Pascal ARNÉ	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Docteur Julie RIVIERE, Présidente du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Hommage respectueux.

Au Docteur Lucie CHEVALLIER, Maître de conférences à l'EnvA, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse qui m'a passionnée, pour vos conseils précieux et pour le temps passé à la correction de ce travail. Remerciements chaleureux.

Au Professeur Pascal ARNE, Maître de conférences à l'EnvA, Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être l'examineur de ce jury de thèse. Hommage respectueux.

A ma famille, à mes amis, à Louis et sa famille, pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études.

A tous les heureux propriétaires de lapins, puisse cette thèse vous éclairer sur le pelage de vos compagnons.

A Léon, petit lapin extraordinaire, à jamais gravé dans ma mémoire. Mais aussi à Pilou, Cachou, Kimmy, Terrine, Cassolette, Polka, Siméon et tous ceux qui croiseront ma route un jour.

Table des matières

Liste des figures.....	Erreur ! Signet non défini.
Liste des tableaux	Erreur ! Signet non défini.
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : Biologie de la pigmentation des mammifères	12
1. Ontogenèse des mélanocytes.....	12
A. Origine : la crête neurale	12
B. Migration cellulaire.....	13
C. Différenciation cellulaire en mélanocyte.....	13
2. Mélanogenèse	
A. Mélanosome.....	14
B. Synthèse des pigments	15
C. Régulation de la mélanogenèse.....	17
a. MC1R.....	17
b. MITF	17
c. UV et pH	17
3. Transport et répartition des pigments	18
A. Transport des pigments.....	18
B. Répartition des mélanocytes dans l'épiderme et les follicules pileux	19
4. Schéma récapitulatif des facteurs cellulaires et moléculaires intervenant dans la coloration des phanères.....	21
Deuxième partie : Déterminisme génétique de la robe et de la couleur des yeux chez le lapin	22
1. Locus A : Agouti.....	22
2. Locus B : "Brown"	26
3. Locus C : Coloration	27
4. Locus D : Dilution.....	32
5. Locus E : Extension	37
6. Déterminisme génétique de la panachure	41
A. Locus En : type papillon	41
B. Locus Du : type hollandais.....	46
C. Phénotype hotot	47
D. Le gène Vienna	48
E. Le gène Wideband.....	51
F. Le gène Silver	53
7. La couleur des yeux chez le lapin	55
Troisième partie : Déterminisme génétique de la texture du poil chez le lapin	59
1. Rappels sur la structure des poils du lapin	59
A. Les poils de soutien / de garde / de direction	61
B. Les poils de jarre	61
C. Les poils de bourre	61

<i>D. Le cycle pileux</i>	62
2. Locus L : Angora.....	64
3. Locus Re : Rex.....	66
4. Locus Sa : Satin.....	67
5. Locus f : sans fourrure (furless).....	69
6. Particularités du lapin tête de lion, du lapin cachemire et du lapin Barbu de Gand.....	73
<i>A. Le lapin tête de lion</i>	73
<i>B. Le lapin cachemire</i>	75
<i>C. Le lapin Barbu de Gand</i>	76
Quatrième partie : Maladies associées à certaines couleurs de pelage	76
1. Le mégacôlon lié au génotype En/En	77
2. Anomalies chez les lapins sans-fourrure	79
3. Buphtalmie chez le lapin albinos	79
Conclusion	81
Liste des références bibliographiques	83
Annexe 1	88

Liste des figures

Figure 1 : Miniature représentant une chasse au furet (Source : Psautier de la reine mary, 1340) ..	9
Figure 2 : Elevage de lapins angoras en 1910 (Source : Jean Lemarié)	10
Figure 3 : Les dérivés de la crête neurale (d'après Knecht et Bronner-Fraser, 2002)	12
Figure 4 : Migration des cellules pigmentaires de la crête neurale (d'après Bonaventure <i>et al.</i> , 2013)	13
Figure 5 : Différenciation du mélanoblaste en mélanocyte (d'après Mort <i>et al.</i> , 2015)	14
Figure 6 : Synthèse des pigments mélaniques (d'après Cichorek <i>et al.</i> , 2013)	16
Figure 7 : Les différents mécanismes de transfert des pigments mélaniques (d'après Wu et Hammer, 2014)	19
Figure 8 : Répartition des mélanocytes dans le follicule pileux (d'après Mort <i>et al.</i> , 2015)	20
Figure 9 : Processus cellulaires et moléculaires impliqués dans la coloration des phanères (d'après Vieira <i>et al.</i> , 2013 ; Kondo et Hearing, 2011)	21
Figure 10 : Schéma d'un poil agouti (Source : Wikipédia)	22
Figure 10bis : Phénotypes résultant des allèles du locus agouti (Sources : Fontanesi <i>et al.</i> , 2019, FindOut, 2021, Elevage TC, 2016, Le Paradis des Pinous, 2019)	24
Figure 11 : Phénotypes résultant des allèles du locus brown (Source : https://geantpapillonfrancais.jimdofree.com).....	27
Figure 12 : Phénotypes résultant des allèles du locus coloration (Source : 1 et 2 : Emilie Chaucin Giroire, 3 et 5 : Claire Prémel, 4 : Le jardin des béliers, 6 : Les amis du petit élevage de Villers-la-ville.....	29
Figure 13 : Phénotypes résultant des robes classiques et de leur dilution (Source : 1 : FindOut ; 2,3,5,6 : https://geantpapillonfrancais.jimdofree.com ; 4, 7 : personnelle, 8 : Alexia Lgp)	33
Figure 14 : Phénotypes résultant des allèles du locus extension (Source : http://www.cuniculture.info).....	38
Figure 15 : Détail de la structure en deux dimensions de la protéine MC1R du lapin avec les acides aminés éliminés par les trois délétions responsables des allèles E ^D (et/ou E ^S), e ⁱ , et e au locus extension (Source : Fontanesi, 2021)	40
Figure 16 A : Phénotypes correspondant au locus En et différents grades de panachure de type papillon (Source : Fontanesi <i>et al.</i> ,2014)	42

Figure 16 B : Les différents grades de la panachure de type papillon (Source : Robinson, 1951 ; personnelle).....	43
Figure 17 : Les différents grades de la panachure de type hollandais (Source : Punnett, 1928)	47
Figure 18 : Phénotypes résultant des combinaisons possibles des loci En et Du puis un exemple de grade de la panachure de type Hotot (Source : Hinkle, 2011).....	48
Figure 19 : Différents types de panachures causées par le gène vienna (Source : 1 : personnelle ; 2 : Manon Siam ; 3 : Manu Hermet ; 4 : La ferme de Beaumont).....	49
Figure 20 : Phénotype résultant des allèles wideband (Source : 1, 2 : Alexia Lgp ; 3 : Manon Siam ; 4: Jérôme Desc).....	52
Figure 21 : Phénotype argenté (Source : www.ffc.asso.fr)	54
Figure 22 : Iris bleu de lapin (Source : www.meddirabbit.com)	55
Figure 23 : Iris brun foncé, brun clair et gris bleu de lapin (Source : www.meddirabbit.com).....	56
Figure 24 : Iris hétérochrome de lapin (Source : www.meddirabbit.com).....	57
Figure 25 : Iris rose et violet de lapin (Source : www.meddirabbit.com).....	57
Figure 26 : Photographies au microscope optique mettant en évidence l'ultrastructure d'un poil de lapin (x400) (Source : M. Toth)	60
Figure 27 : Les trois types de poils du lapins (Source : Kerveillant, 1984)	62
Figure 28 : Le cycle pileux (Source : Laura Alonso et Elaine Fuchs)	63
Figure 29 : Phénotype "angora" chez le lapin (Source : 1 : Wikipédia ; 2 : Elebage les ch'ti angoras)	65
Figure 30 : Phénotype "rex" (Source : www.ffc.asso.fr).....	67
Figure 31 : Phénotype "satin" chez un fauve de Bourgogne (Source : 1 : www.animogen.com ; 2 : www.minederien.wifeo.com).....	68
Figure 32 : Structure microscopique des poils satins (Source : Castle et Law, 1936)	69
Figure 33 : Phénotype "Furless" (Source : professeur S.D. LUKEFAR).....	70
Figure 34 : Phénotype "Wirehair" (Source : Christine Macey).....	71
Figure 35 : Phénotype de l'alopecie congénitale juvénile (Source : Stevie Wease)	72
Figure 36 : Phénotype "tête de lion" (Source : personnelle)	74
Figure 37 : Phénotype "cachemire" (Source : personnelle)	75
Figure 38 : Lapin Barbu de Gand (Source : www.lapin-cub-francilien.com).....	76
Figure 39 : Mégacôlon et caecum dilaté chez un lapin En/En (Source : Fontanesi <i>et al.</i> , 2016).....	78

Figure 40 : Expression relative du gène KIT dans le côlon ascendant des lapins En/En VS en/en
(Source : Fontanesi *et al.*, 2016) **78**

Figure 41 : Glaucome chez un lapin (Source : www.meddirabbit.com)..... **79**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stades de différenciation des mélanosomes 15

Liste des abréviations

α MSH : *α Melanocyte-Stimulating Hormone*

ADN : Acide desoxyribonucléique

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ARN(m) : Acide ribonucléique (messenger)

ASP : *Agouti Signaling Protein*

CCN : Cellules de la Crête Neurale

CIC : Cellules Interstitielles de Cajal

DCT : DOPAchrome tautomérase

DHI : *Di Hydro Indole*

DHICA : *Di Hydro Indole Carboxylic Acid*

GS : Ganglions Spinaux

KIT : *proto-oncogene receptor tyrosine kinase*

MCR1 : *Melanocortin Receptor 1*

MITF : Microphthalmia associated Transcription Factor

MSA : *Migration Staging Area*

Myo5a : Myosine 5 a

N : Notochorde

PAX3 : *Paired Box gene 3*

PCS : Précurseur des Cellules de Schwann

PKA : Protéine Kinase A

Pmel17 : *Premelanosome protein 17*

Rab27A : *Ras related protein 27A*

S : Somite

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*

SOX10 : *SRY related HMG-box transcription factor*

T : Tube Neural

TBX3 : *T-Box transcription factor*

TRP-1 : Tyrp1 : *Tyrosine related protein1*

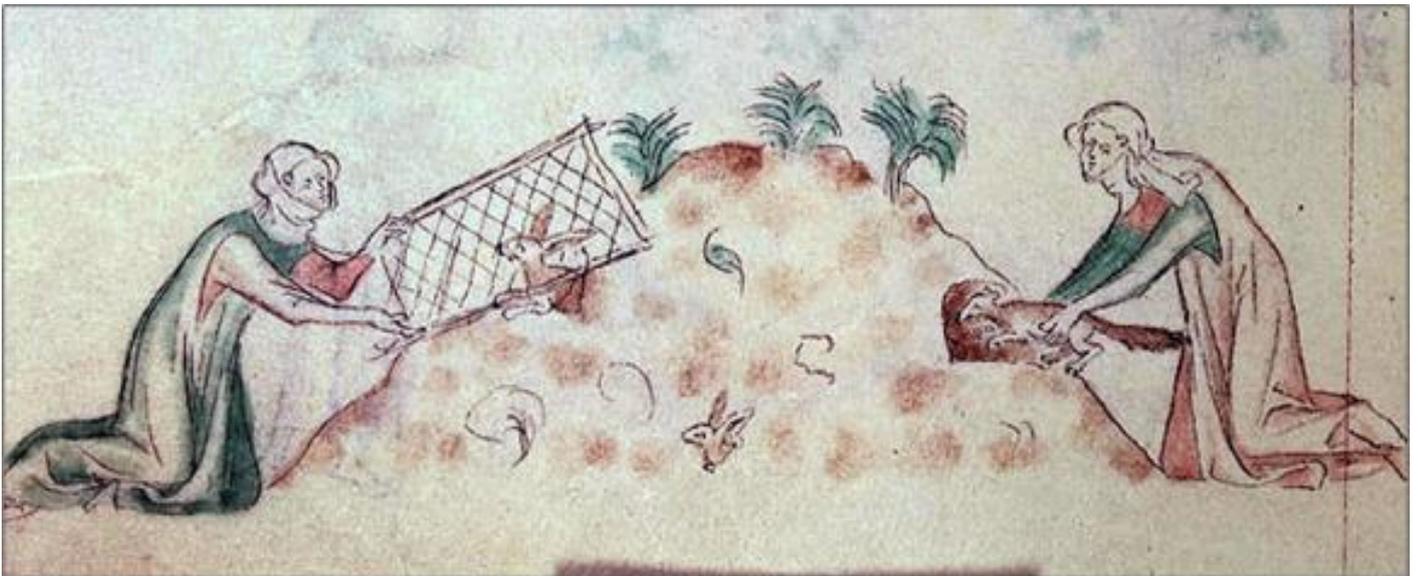
TRP-2 : Tyrp2 : *Tyrosin related protein 2*

UV : Ultraviolet

Introduction

Les premières traces de la domestication du lapin datent de Varron (116-27 avant J.C.) qui décrit l'élevage de lapins sauvages en *leporaria*. Ces enclos murés, nommés par la suite « garennes » sont populaires au Moyen-âge car la viande de lapereaux (laurices) est autorisée pendant le carême car ils sont considérés comme des mets aquatiques (Figure 1). Ensuite ce sont les moines qui élèvent en premiers les lapins en cage à partir du XVII^{ème} siècle. Ce nouveau modèle d'élevage est à l'origine de modifications anatomophysiologiques et de la création des races de lapins domestiques. L'élevage fermier en clapier continue de se développer (Boussarie et Rival, 2013).

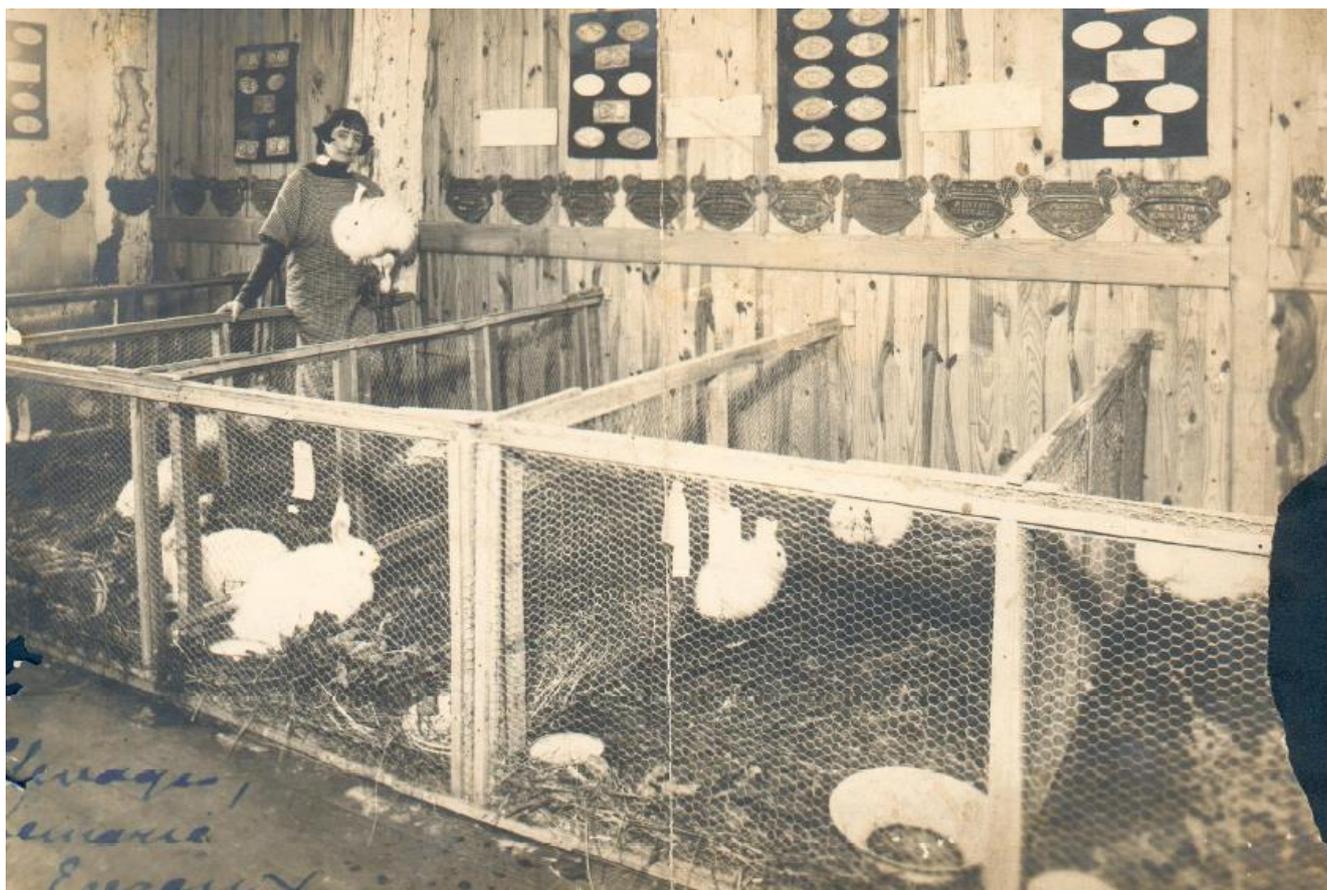
**Figure 1 : Miniature représentant une chasse au furet
(Source : Psautier de la reine Mary, 1340).**



C'est à partir de la fin du XIX^{ème} siècle que des éleveurs passionnés français et anglais commencent à écrire sur les variations de couleurs du lapin domestique. Ainsi, on retrouve dans des ouvrages d'époque, des mentions du lapin de couleur garenne ou encore de robes noire, blanche, tachetée, argentée (appelée « riche »), noir et feu ou himalaya. Les lapins angoras et béliers sont aussi cités (Arnold, 2010).

Par la suite, au cours du XX^{ème} siècle, des généticiens et passionnés de cuniculture approfondissent le travail en rédigeant un standard officiel des races ainsi qu'une classification et une nomenclature des modèles de pigmentation et des robes (Figure 2). Nous pouvons citer les principaux auteurs qui ont permis une connaissance de l'hérédité et des liens entre certains caractères phénotypiques, notamment ceux de la robe, par l'étude mendélienne de très nombreux croisements de lapins : W.E. Castle, R.C. Punnett, R. Robinson, J. Arnold, S. Boucher (Laurans, Arnold, Hachet *et al.*, 1990).

Figure 2 : Elevage de lapins angoras en 1910 (Source : Jeanne Lemarié).



À la suite du perfectionnement zootechnique, de nouvelles races apparaissent avec des critères fixés bien déterminés concernant la robe, le pelage et le type morphologique. Nous pouvons citer les races Havane, Grand Russe, Géant des Flandres, Fauve de Bourgogne, Argenté de Champagne, le Blanc du Bouscat, le Blanc Hotot, le Chinchilla, le Castorrex par exemple (Arnold, 2010).

L'élevage industriel se développe à partir des années 1960 et la production de lapins sélectionnés pour leur chair ou leur fourrure (angora et rex) est en plein essor. De nos jours, cette production de chair et de fourrure décline mais une nouvelle forme d'élevage se développe : celui du lapin de compagnie (Boussarie et Rival, 2013).

Or, ce qui fait la valeur de ces lapins est leur originalité : leur couleur de robe et leur texture de pelage. C'est pourquoi les éleveurs sont demandeurs de connaissances génétiques concernant la transmission des robes et de la texture du pelage.

Le séquençage complet du génome du lapin réalisé par le Broad Institute (Boston, USA), avec l'appui d'un consortium international auquel a contribué l'INRAE, a été publié en 2014. Les résultats obtenus ont apporté un éclairage nouveau sur l'évolution et la domestication du lapin. En 2016, dans le cadre d'un projet Européen, une puce de génotypage avec 200 000 SNP (Single-Nucleotide Polymorphism) a été développée, permettant de développer les approches de la génétique moléculaire chez le lapin (Garreau et Gunia, 2018).

Après un rappel sur la biologie de la pigmentation des mammifères, cette thèse s'attache dans un premier temps à référencer les locus ou les gènes connus déterminant la couleur de la robe du lapin domestique ainsi que les mécanismes moléculaires et cellulaires connus. Dans un deuxième temps, le déterminisme génétique de la texture du pelage du lapin domestique sera abordé. Enfin, les maladies associées aux locus de couleur seront exposées.

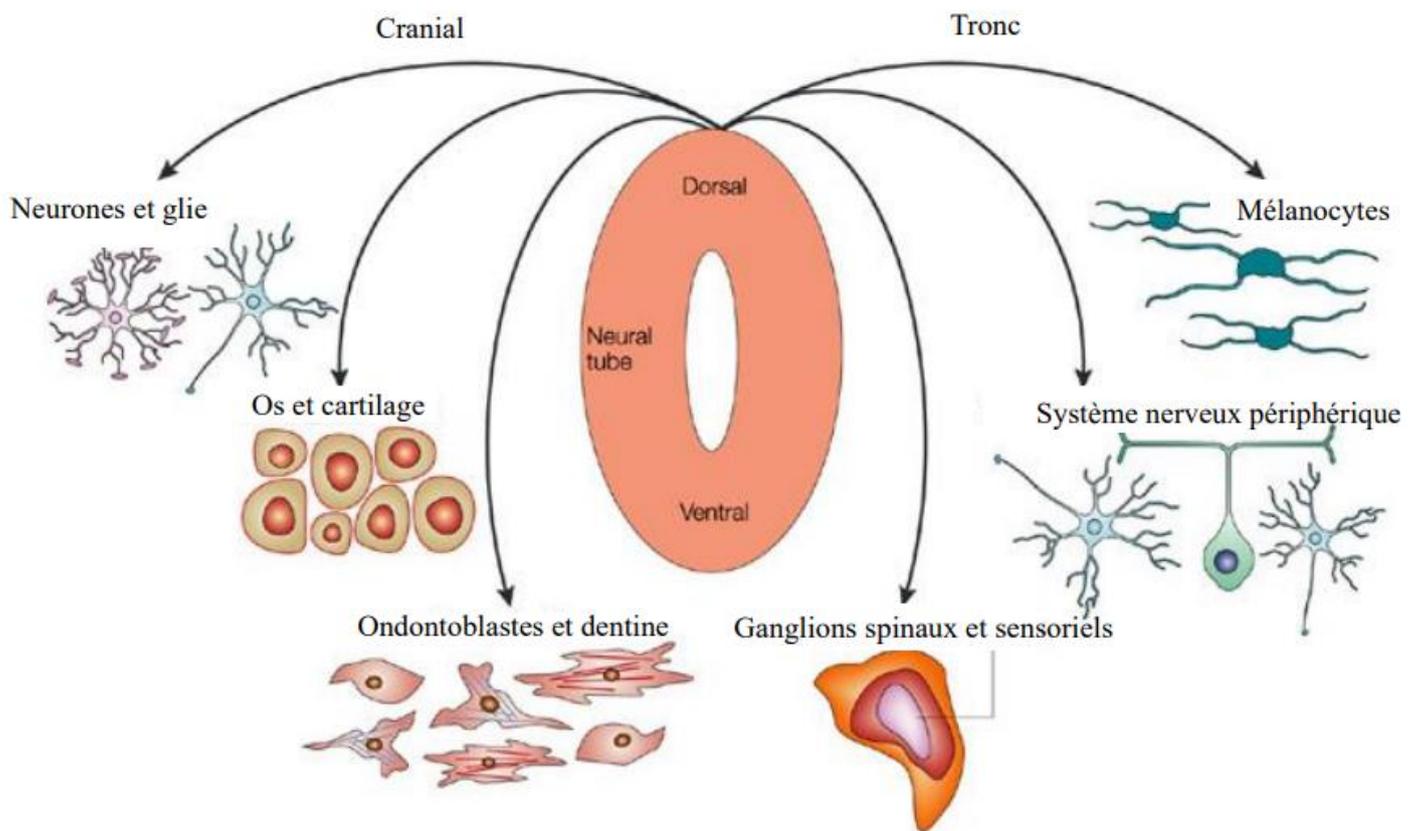
Première partie : Biologie de la pigmentation des mammifères

1. Ontogenèse des mélanocytes

A. Origine : la crête neurale

La crête neurale est une structure embryonnaire transitoire dérivée du neuro-ectoderme lors de la neurulation. Elle est formée lorsque le tube neural se referme rostro-caudalement. Elle est à l'origine des cellules pigmentaires de l'organisme à l'exception de celles de la rétine. Différents types cellulaires sont issus de la crête neurale dont les neurones, les cellules du système nerveux périphérique, certaines cellules endocrines et paracrines, le mésectoderme, les méninges et les cellules pigmentaires (Figure 3) (Dulac, 1993).

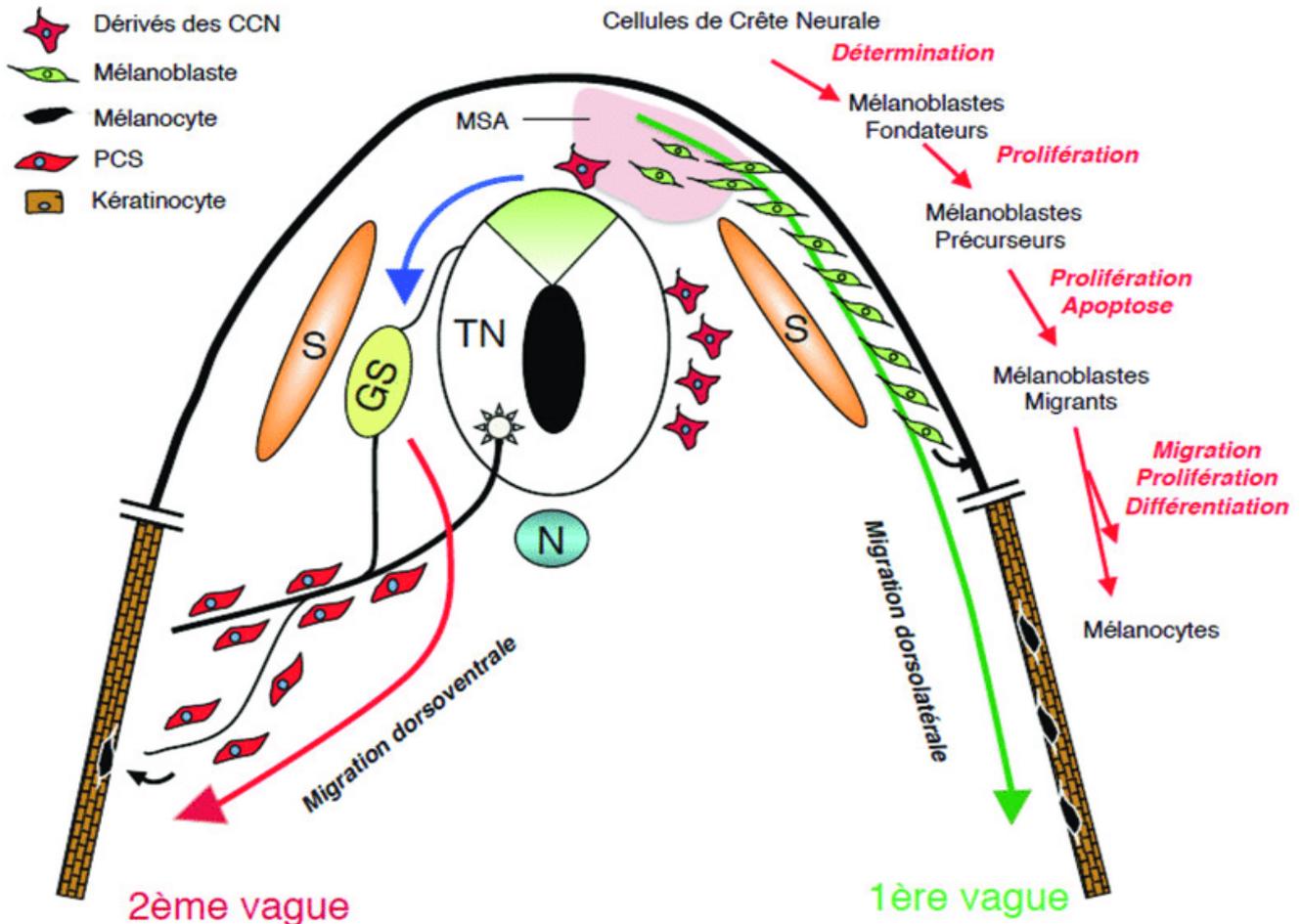
Figure 3 : Les dérivés de la crête neurale
(Figure adaptée d'après Knecht et Bronner-Fraser, 2002).



B. Migration cellulaire

La migration des futures cellules pigmentaires s'effectue entre le dermomyotome et l'ectoderme en suivant une voie dorso-latérale (Figure 4). Après une prolifération cellulaire dans le mésoderme sous-épidermique, les mélanoblastes passent la lame basale et colonisent l'épiderme, les follicules pileux, les muqueuses et la *stria vascularis* de l'oreille interne, la cochlée et la choroïde de l'œil. Cette migration dure plusieurs jours (Dulac, 1993 ; Steel et Barkway, 1989).

Figure 4 : Migration des cellules pigmentaires de la crête neurale
(Figure adaptée par Mélanie Domingues d'après Bonaventure *et al.*, 2013).



Légende :

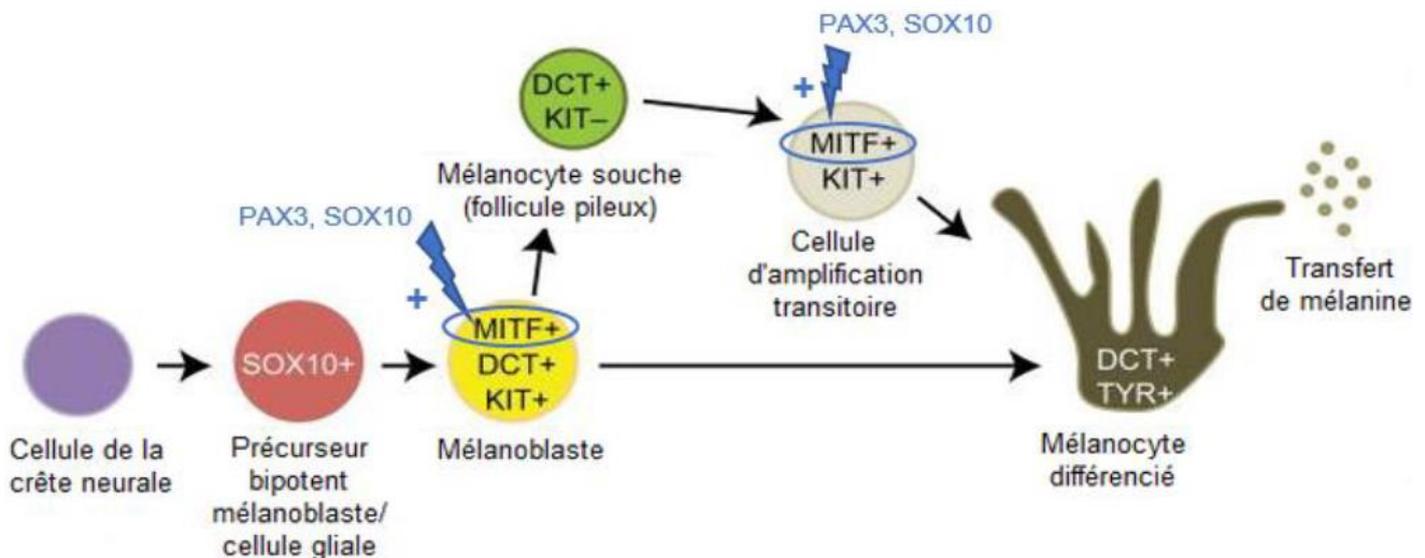
CCN : Cellules de la Crête Neurale, GS : Ganglion Spinaux, MSA : Zone de Transit Migratoire, N : Notochorde, PCS : Précurseurs des Cellules de Schwann, S : Somite, TN : Tube Neural.

C. Différenciation cellulaire en mélanocyte

Les mélanoblastes se différencient après la migration cellulaire en mélanocytes, cellules dendritiques spécialisées dans la synthèse de pigments mélaniques (avec activité DOPA-oxydase) responsables de la pigmentation de la peau, des muqueuses et des phanères. Cette différenciation cellulaire est induite par plusieurs facteurs. D'une part des facteurs de transcription tels que *MITF* (Microphthalmia associated Transcription Factor), qui activent l'expression de gènes

effecteurs. Sans le gène *MITF*, l'individu est incapable de produire des mélanocytes. Les gènes *SOX10* et *PAX3* sont des stimulateurs de transcription de *MITF* (Figure 5). Les mélanocytes matures expriment *MITF* et *KIT*, un gène important dans le développement, la survie et la mélanogénèse des mélanocytes. D'autre part, des facteurs micro-environnementaux comme l'hormone α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone), par l'intermédiaire de l'AMPc (Adénosine Mono Phosphate cyclique), qui induit l'activité tyrosinase (gène *TYR*), la translocation des mélanosomes et la dendritogénèse (Dulac, 1993 ; Cichorek, *et al.*, 2013 ; Mort, *et al.*, 2015 ; Laurin, 2018 ; Demarchez, 2019).

Figure 5 : Différenciation du mélanoblaste en mélanocyte
(Figure adaptée d'après Mort *et al.*, 2015).



Les facteurs de transcription tels que *MITF* activent l'expression de gènes effecteurs. Les gènes *SOX10* et *PAX3* stimulent la transcription de *MITF*. Les mélanocytes matures expriment *MITF* et *KIT* (gène important dans le développement, la survie et la mélanogénèse des mélanocytes). L'hormone α -MSH, par l'intermédiaire de l'AMPc, induit l'activité tyrosinase du gène *TYR*, la translocation des mélanosomes et la dendritogénèse. Enfin, la DCT (DopaChrome tautomérase) détermine le rapport des deux types d'eumélanines synthétisées.

2. Mélanogénèse

A. Mélanosome

Les mélanosomes sont des organites intracellulaires spécifiques des mélanocytes. Leur composant structural principal est PMEL17 (Premelanosome protein17). Les mélanosomes sont le produit de fusion entre des vésicules de l'appareil de Golgi et d'autres du réticulum endoplasmique granuleux. Les premières contiennent la tyrosinase, la dopachrome tautomérase (TRP2) et la Di-Hydro-Indole-Carboxylic-Acid oxydase (DHICA oxydase), les secondes apportent les composants structurels des mélanosomes (Demarchez, 2019).

Il existe des phéomélanosomes, produisant la phéomélanine, pigment jaune/rouge et des eumélanosomes produisant l'eumélanine, pigment brun/noir. Leur structure interne diffère. Ces deux types de mélanosomes peuvent cohabiter dans un même mélanocyte.

Les mélanosomes présentent des fibrilles ou des lamelles en fonction de leur maturité. En effet, quatre stades de différenciation sont décrits en fonction de leur structure, de la quantité, de la qualité et de l'arrangement de la mélanine produite (Tableau1) (Raposo, Graça, Marks, 2007).

**Tableau 1 : Stades de différenciation des mélanosomes
(Composition personnelle à partir des références citées ci-dessous).**

Stades	Eumélanosome	Phéomélanosome
I : prémélanosome	Ovale matrice filamenteuse pas d' eumélanine	Rond matrice vésiculoglobulaire avec phéomélanine
II : prémélanosome	Allongement par fibrilles ou lamelles	Rond avec phéomélanine Pas de fibrille ni de lamelle
III	Dépôt uniforme d'eumélanine	Dépôt uniforme de phéomélanine
IV	Structure interne cachée par la présence de pigments	Structure interne cachée par la présence de pigments

Le passage du stade I au stade II se fait grâce à la protéine de structure Pmel17 qui est clivée en fragments formant la matrice de l'organite (Raposi *et al.*, 2001 ; Delevoye *et al.*, 2011).

B. Synthèse des pigments

Les mélanocytes sont des cellules spécialisées dans la production de pigments mélaniques. La synthèse de ces pigments s'appelle la mélanogenèse. Deux types de pigments précédemment cités sont produits : la phéomélanine de couleur jaune à rouge et l'eumélanine de couleur marron à noire. L'eumélanine est un polymère insoluble constitué de DHI (Di Hydro Indole) et de DHICA (Di Hydro Indole Carboxylic Acid). La phéomélanine est un polymère soluble constitué de dérivés benzothiazines soufrées.

La mélanogenèse est une suite de réactions enzymatiques se déroulant à partir d'un même précurseur pour les deux pigments : l'acide aminé L-tyrosine. Ce dernier est soit apporté par la circulation sanguine soit produit par hydroxylation de l'acide aminé L-phénylalanine. La tyrosinase permet le passage du L-tyrosine en L-DOPA-quinone.

A partir de cet intermédiaire, il y a formation de phéomélanine en présence de composés soufrés de bas poids moléculaire tel que l'acide aminé L-cystéine. La réaction spontanée du L-cystéine avec la L-DOPA-quinone aboutit à la formation de 2-S-Cysteinyl-DOPA et 5-S- Cysteinyl-DOPA qui, après le gain d'un oxygène, forment des intermédiaires benzothiazines et polymérisent pour former la phéomélanine.

En l'absence de ces composés soufrés, le L-DOPA-Quinone est transformé en L-DOPA-Chrome. La L-DOPA-Chrome est d'une part spontanément oxydée en DHI et d'autre part isomérisée en DHICA. Cette dernière réaction est catalysée par la DOPA-Chrome tautomérase (Dct / Tyrp2). L'oxydation du DHI est réalisée par la tyrosinase et l'oxydation du DHICA est réalisée par l'enzyme DHICA-oxydase (Tyrp1). La polymérisation de ces deux réactifs intermédiaires (DHI et DHICA) forme l'eumélanine (Figure 6).

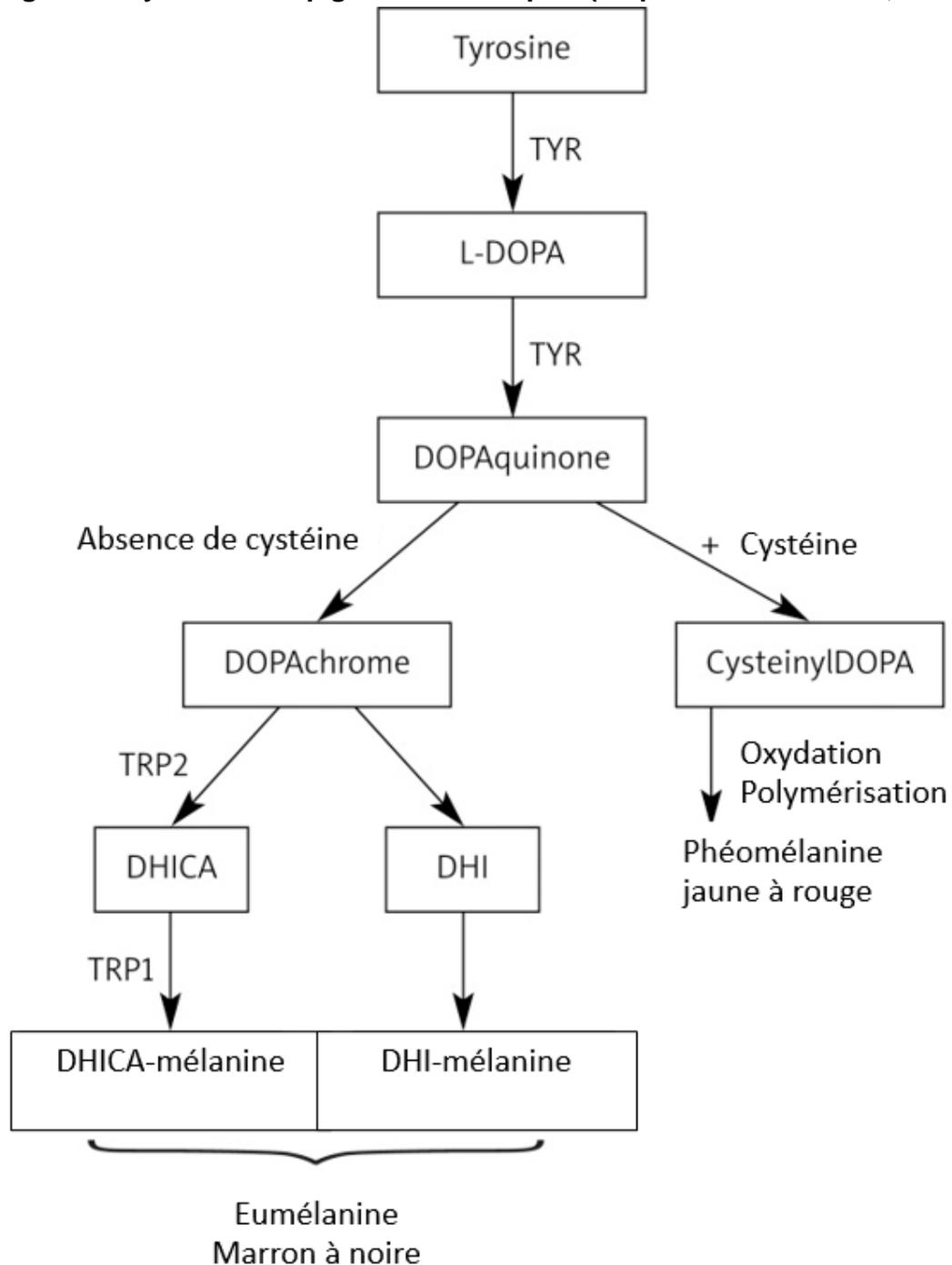
Les trois enzymes clés de la mélanogénèse sont donc :

- la tyrosinase,
- la Tyrosinase related protein 1 (TRP-1 ; Tyrp1 ou gp75)
- la DOPA-Chrome-Tautomérase (DCT ou Tyrosine related protein 2 / TRP-2 / Tyrp2).

Elles sont de structure proche et se retrouvent au niveau de la membrane du mélanosome.

TRP-1 joue aussi un rôle dans le transfert de la tyrosinase dans le mélanosome et TRP-2 participe à la détoxification de l'organite. Toutes deux stabilisent la tyrosinase (Slominski *et al.*, 2004 ; Prota, 1992 ; Prota, 1992 ; Borovansky et Riley, 2011 ; Demarchez, 2019).

Figure 6 : Synthèse des pigments mélaniques (D'après Cichorek *et al.*, 2013).



C. Régulation de la mélanogenèse

La synthèse de pigments est régulée par plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques. Cette régulation s'effectue à différentes étapes de la mélanogenèse. En modifiant les réactions enzyme/substrat, les facteurs de régulation modifient le type de pigments produits, leur quantité et leur répartition dans les cellules.

a. Le récepteur *MC1R*

Le gène *MC1R* code pour le récepteur couplé à une protéine G de la mélanocortine (α -MSH) situé sur la membrane des mélanocytes. L'ACTH et la β -MSH sont aussi des ligands de ce récepteur. La glande pituitaire ne produisant pas assez de ces ligands, les mélanocytes et les kératinocytes en produisent de façon paracrine.

Lorsque l' α -MSH se lie à son récepteur *MC1R*, il y a production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de protéine kinase A (PKA) par activation de l'adénylate cyclase. Ces médiateurs intracellulaires provoquent des cascades de phosphorylations, délenchant la synthèse de facteurs de transcription tels que MITF, responsable de la production d'ARNm de la tyrosinase. Les mélanocytes prolifèrent et synthétisent alors de l'eumélanine et pas de phéomélanine.

Certains antagonistes du récepteur *MC1R* provoquent une mauvaise liaison entre α -MSH et son récepteur et donc la synthèse de phéomélanine. C'est le cas de la protéine agouti ASIP qui entre en compétition avec l' α -MSH et stabilise la forme inactive du récepteur *MC1R*. ASIP réduit aussi l'expression du gène codant pour la DOPA-Chrome-Tautomérase, à l'inverse de l' α -MSH qui la favorise. La β -défensine 3 (BD3) est un autre antagoniste du récepteur *MC1R*. Sa fixation n'entraîne pas de production d'AMPc et n'active donc pas la tyrosinase (Ancans et Thody, 2002 ; Park, *et al.* 2009 ; Swope *et al.* 2012 ; Videira *et al.*, 2013).

b. Le facteur de transcription *MITF*

Lorsque *MC1R* est lié à ses agonistes, l'adénylate cyclase est activée. Il y a alors production de PKA qui phosphoryle CREB, un facteur de transcription de *MITF*. Ce dernier joue un rôle majeur dans la régulation transcriptionnelle des mélanocytes. Il agit sur la migration, la différenciation, la prolifération et la survie des mélanocytes. *MITF* régule l'expression de la tyrosinase, de TRP-1 et de TRP-2.

De plus, *MITF* régule l'expression de Rab27A, une protéine responsable du transport des mélanosomes vers les dendrites. *MITF* intervient aussi sur des gènes responsables de la synthèse et de la structure des mélanosomes tels que, *MART1*, *GPR14 (OA1)* et *PMEL17*. *MITF* est également impliqué dans la morphologie et la migration des mélanocytes via des facteurs comme Slug. Enfin, *MITF* empêche les divisions cellulaires inadaptées et restreint l'apoptose via la protéine anti-apoptotique bcl-2 (Gaggioli *et al.* 2003 ; Steingrimsson *et al.*, 2004 ; Levy *et al.*, 2006 ; Chiaverini *et al.*, 2008).

c. Influence des UV et du pH

À la suite d'une exposition aux rayons Ultraviolets A (UVA), la mélanine déjà synthétisée s'oxyde et les mélanosomes sont redistribués dans les couches les plus superficielles de l'épiderme. C'est la pigmentation immédiate qui ne dure que quelques minutes. Une exposition aux UVB augmente le nombre de mélanocytes, le nombre de leurs dendrites, le transfert des mélanosomes autour du noyaux des kératinocytes et la quantité de mélanines produites. C'est la pigmentation tardive qui

apparaît en quelques jours et dure quelques semaines. C'est le mécanisme de la photoprotection (Videira *et al.*, 2013 ; Demarchez, 2019).

La régulation du pH dans les mélanosomes est importante pour le bon déroulement de la mélanogenèse bien que nous ne connaissions pas encore les mécanismes exacts. L'équilibre ionique interne est régulé par des pompes et des canaux ioniques ainsi que par des transporteurs solutés SLC (Solute Carrier). Ce sont sans doute ces derniers qui ont un rôle à jouer dans la régulation de la mélanogenèse. Nous pouvons citer SLC45A2 (protéine MATP) qui se retrouve dans le mécanisme de la dilution crème chez le cheval ; et SLC36A1 qui se retrouve dans le mécanisme de la dilution champagne chez le cheval (Kondo et Hearing, 2011 ; Rey, 2019).

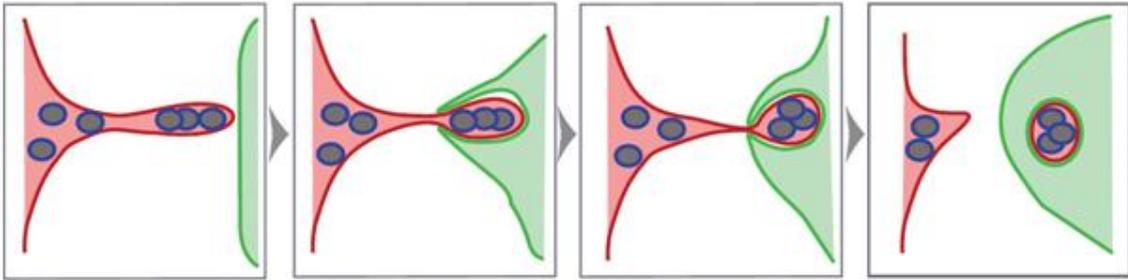
3. Transport et répartition des pigments

A. Transfert des pigments

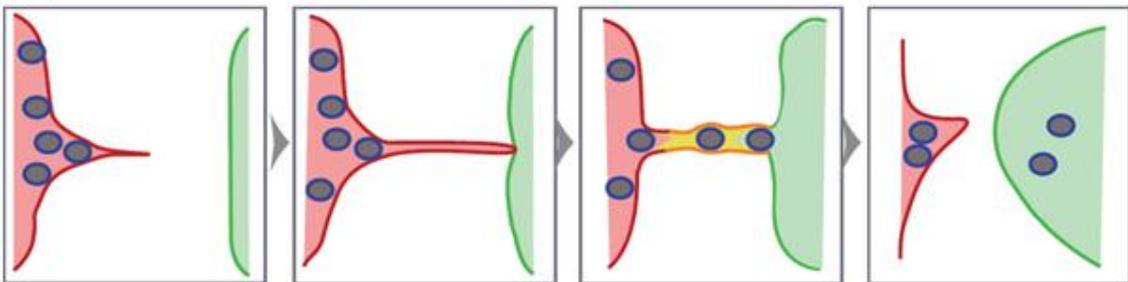
Un mélanocyte, grâce à ses dendrites et à des protéines d'adhésion cellulaire, est en contact avec une quarantaine de kératinocytes voisins. On appelle cette liaison une unité épidermique de mélanisation et, par analogie aux synapses neuronales, la communication entre une dendrite de mélanocyte et un kératinocyte est nommée synapse pigmentaire. La kinésine-1 et le réseau de microtubules des mélanocytes permettent la migration des mélanosomes matures du cytoplasme vers la membrane plasmique des extrémités dendritiques. Le transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes est encore mal connu mais deux hypothèses semblent les plus probables : le modèle 3 de phagocytose filopodale et le modèle 4 d'exocytose-endocytose (Figure 7). L'actine sous-membranaire et le complexe Rab27A-mélanophiline-myosine5a interviennent dans ce transfert (Hara *et al.*, 2000 ; Seabra et Coudrier, 2004 ; Van den Bassche *et al.*, 2006 ; Wu et Hammer, 2014).

**Figure 7 : Les différents mécanismes de transfert des pigments mélaniques
(Figure d'après Wu et Hammer, 2014).**

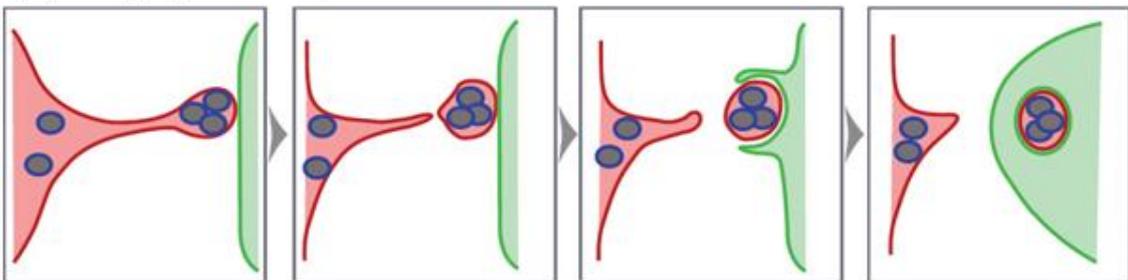
(1) Cytophagocytose



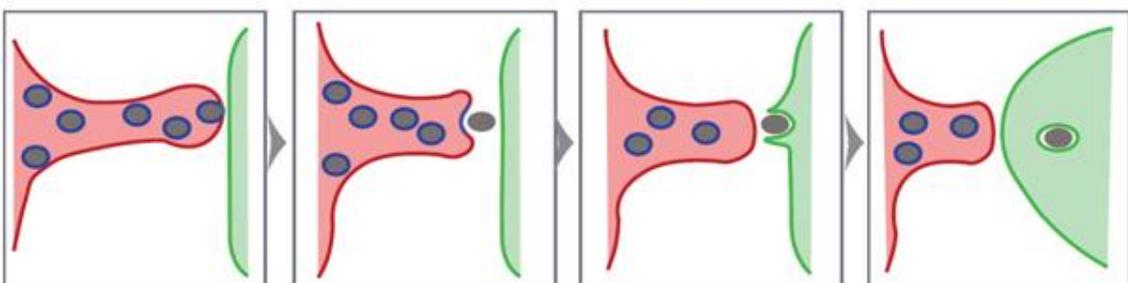
(2) Fusion membranaire



(3) Phagocytose filopodale



(4) Exocytose-Endocytose



B. Répartition des mélanocytes dans l'épiderme et les follicules pileux

Les mélanocytes représentent 5% des cellules épidermiques et se situent dans la couche basale, dans la gaine épithéliale externe et dans la matrice du follicule pileux. Les mélanocytes épidermiques prolifèrent peu alors que ceux des follicules pileux se multiplient et se différencient à chaque cycle folliculaire et produisent les pigments responsables de la coloration du pelage des mammifères.

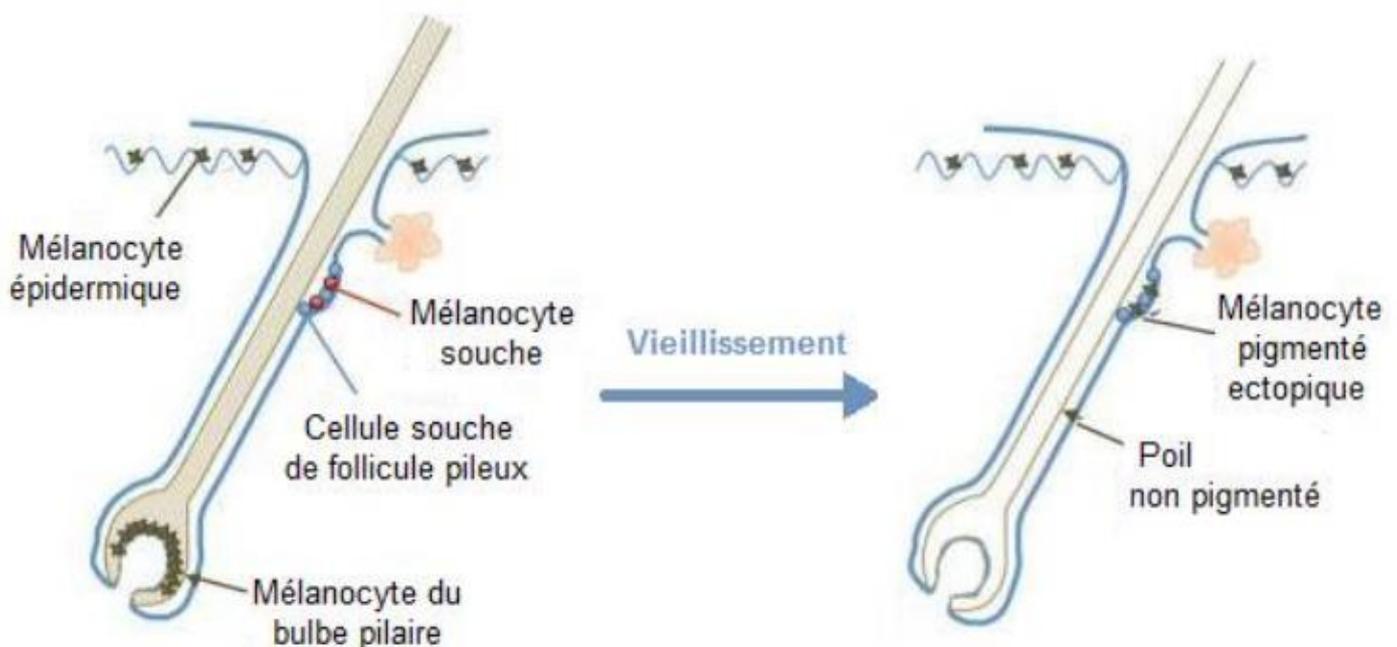
Le cycle folliculaire est constitué :

- d'une phase anagène pendant laquelle le poil est régénéré dans la région du bulbe, grâce aux cellules souches de kératinocytes folliculaires, puis croît. Les mélanocytes de la matrice du poil se multiplient et se différencient pendant la phase anagène pour produire des pigments mélaniques qu'ils transfèrent au poil.
- d'une phase catagène pendant laquelle le poil est inactif. Les mélanocytes deviennent apoptotiques lors de cette phase.
- d'une phase télogène pendant laquelle le poil devient quiescent puis chute.

Les mélanocytes du follicule pileux sont donc des mélanocytes souches ayant une expression de *KIT* et de *MITF* réduite. Leur nombre est limité dans le temps et leur dégénérescence par différenciation ectopique diminue la réserve cellulaire et mène à une dépigmentation. C'est ce qui explique le grisonnement avec l'âge chez beaucoup de mammifères (Figure 8) mais pas chez le lapin.

Il arrive que les poils repoussent blancs sur une cicatrice. Cela s'explique par une migration des mélanocytes souches autour de la blessure si importante que la niche de la cicatrice s'est vidée (Fitz et Breathnach, 1963 ; Cotsarelis *et al.*, 1990 ; Fuchs, 2007 ; Mort *et al.*, 2015).

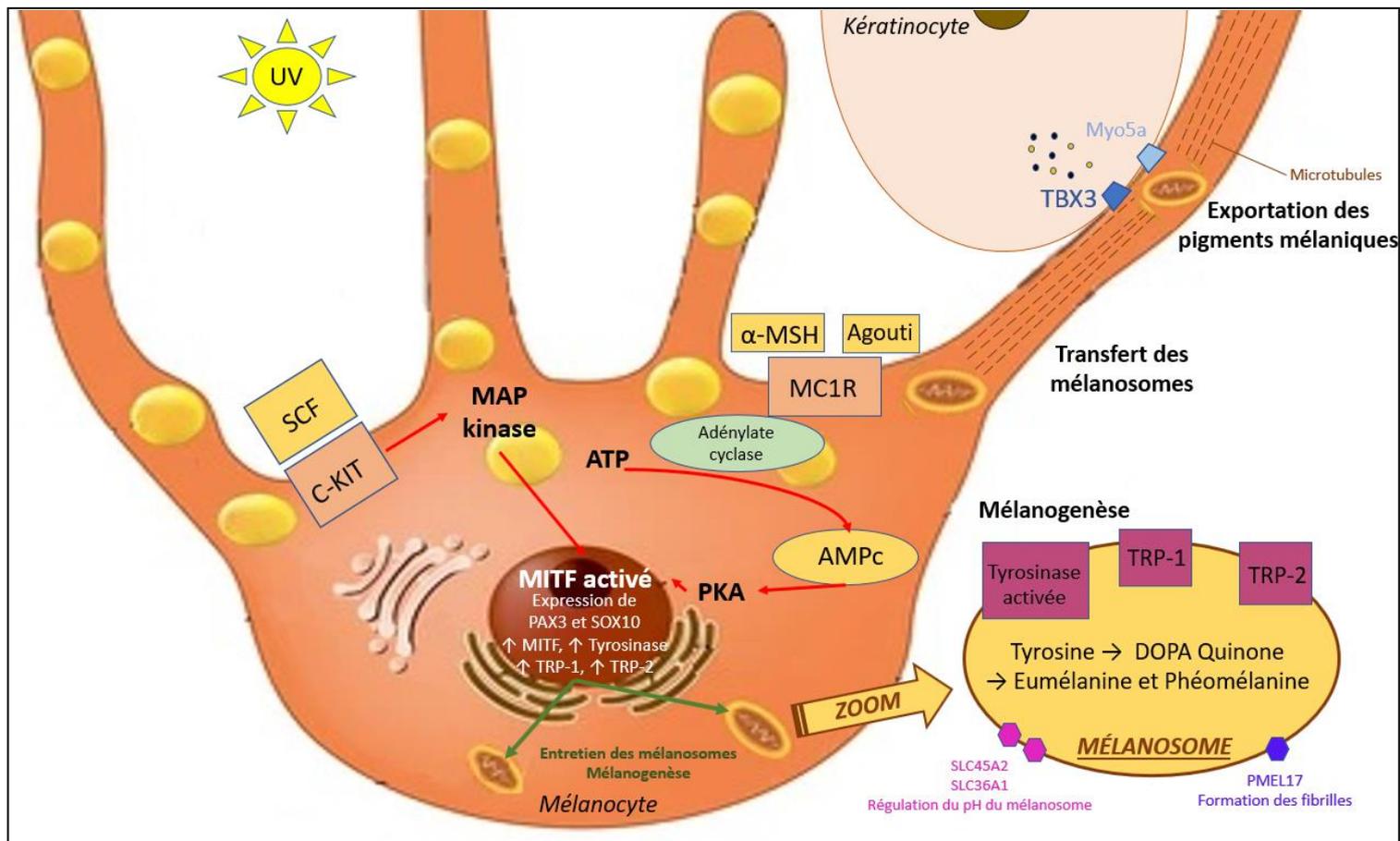
Figure 8 : Répartition des mélanocytes dans le follicule pileux (D'après Mort *et al.*, 2015).



4. Schéma récapitulatif des facteurs cellulaires et moléculaires intervenant dans la coloration des phanères

Figure 9 : Processus cellulaires et moléculaires impliqués dans la coloration des phanères.

(Figure adaptée d'après Kondo et Hearing, 2011 ; Videira *et al.*, 2013)

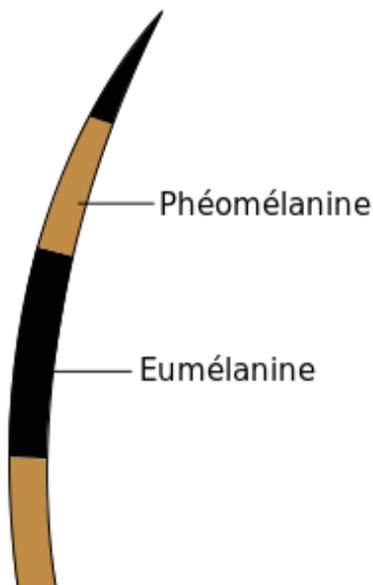


Deuxième partie : Déterminisme génétique de la couleur de la robe et des yeux chez le lapin

1. Locus A : Agouti

L'agouti est le motif de couleur du pelage du lapin sauvage. Le poil est tiqueté, présentant deux bandes noires d'eumélanine à ses extrémités et une bande jaune de phéomélanine entre les deux bandes noires (Figure 10). Le lapin agouti arbore le contour des yeux clair ainsi que toute la partie ventrale de son corps (Sandu, 1986).

Figure 10 : Schéma d'un poil agouti (Source : Wikipédia).



L'allèle agouti est noté A et est dominant tel que $A^+ > a^+ > a$ (Castle, 1930) ce qui signifie qu'un individu hétérozygote pour l'allèle A^+ suffit à exprimer le phénotype du poil agouti tandis que le lapin doit être homozygote pour les allèles a^+ et a – qui sont récessifs – pour exprimer les phénotypes respectifs noir et feu et noir uni. Le locus agouti code pour la protéine de signalisation agouti (ASIP) qui détermine le passage de la synthèse d'eumélanine à celle de phéomélanine dans les mélanocytes. Il régule donc la quantité de chacune des deux mélanines produites dans le pelage (Fontanesi *et al.*, 2009).

Chez le lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*), les premières études ont indiqué trois allèles à ce locus (Cleefmann, 1953) (Figure 10bis) :

- A^+ : allèle agouti, allèle sauvage, production de poils tiquetés, production de phéomélanine et d'eumélanine.
- a^+ : allèle feu et noir, aussi appelé « loutre », production de phéomélanine et d'eumélanine réparties séparément sur l'ensemble du corps. La phéomélanine recouvre la partie ventrale

du corps, le tour des yeux, le museau et l'intérieur des oreilles. L'eumélanine recouvre tout le reste du corps dorsalement.

- a : allèle noir uni, allèle récessif, production d'eumélanine uniquement (Blackwell-Bates, 2016).

Nous pouvons noter : $A^+ > a^t > a$.

Le locus agouti est lié au locus « wideband » (Sawin, 1934) et au nanisme sur le chromosome 4 (Mather, 1938).

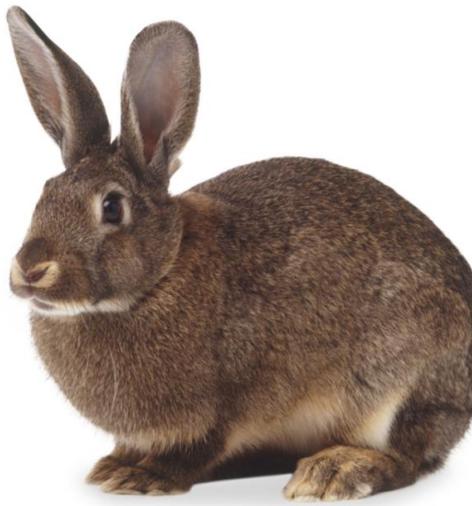
Le gène ASIP a été identifié et les mutations responsables des allèles a et a^t ont été séquencées par Fontanesi *et al.* en 2009 et 2010. La séquence de a^t diffère de A par trois mutations faux-sens – remplacement d'un codon codant un acide aminé par un codon stop – (p.L55M, p.K77R et p.L89P), dont une (p.L55M) située dans le domaine amino-terminal basique de la protéine agouti. Dernièrement, une analyse du génotype du phénotype noir et feu chez le lapin a identifié une délétion de 11 kb dans la région du promoteur ASIP spécifique du cycle pileux – dans une région homologue au site de l'insertion rétrovirale provoquant l'allèle a^t chez la souris (Letko *et al.*, 2020).

L'allèle a se caractérise par une mutation de décalage du cadre de lecture causée par une insertion dans le deuxième exon codant du gène ASIP (gène c.5-6insA) (Garreau, 2018). Cette mutation entraîne la production d'une protéine tronquée et non fonctionnelle de seulement 21 acides aminés (Fontanesi, 2021).

Figure 10bis : Phénotypes des allèles du locus agouti.



Poils de lapin agoutis, tiquetés : présence d'eumélanine et de phéomélanine en alternance (Source : Fontanesi *et al.*, 2019).



Un lapin de robe gris garenne porteur de l'allèle agouti sauvage, de génotype A^+_- (Source : FindOut, 2021).



Un lapin de race Lièvre Belge de robe noire et feu porteur de l'allèle a^t , de génotype $a^t a^t$ (Source : Elevage du TC, 2016).



Un lapin nain de robe noire unie porteur de l'allèle a , de génotype aa (Source : Le Paradis des Pinous, 2019).

2. Locus B : « brown »

Les premières études génétiques classiques chez le lapin laissent suggérer la présence de deux allèles au locus de la couleur de la robe brune (Castle, 1930) :

- B⁺ : allèle sauvage dominant codant pour la robe noire intense donc la production d'eumélanine sombre.
- b : allèle récessif codant à l'état homozygote pour une robe brune unie – aussi appelée chocolat ou havane – révélant une incapacité de production d'eumélanine sombre (Figure 11).

Nous pouvons noter : B⁺ > b.

Il a été aussi démontré que le locus *brown* était lié avec le locus coloration pour l'allèle albinos (Castle, 1924).

Chez plusieurs autres espèces, ce locus est déterminé par des mutations du gène de la protéine 1 apparentée à la tyrosinase (TYRP1), codant pour une enzyme mélanocytaire nécessaire à la production d'eumélanine sombre. Le gène TYRP1 a donc été étudié chez le lapin, 3 846 paires de bases ont été séquencées. La forme sauvage, l'allèle B⁺ est formé de 537 acides aminés. Une mutation dans l'exon 2 (g.41360196 G > A) conduit à un codon stop prématuré (pW190ter). Par conséquent, la traduction prédit une protéine TYRP1 tronquée dépourvue presque complètement du domaine tyrosinase. Cette mutation n'a été observée que chez les lapins de robe havane (Figure 11). Elle expliquerait l'allèle récessif b et la production d'eumélanine brune plutôt que noire (Fontanesi *et al.*, 2014).

Figure 11 : Phénotype des allèles du locus brown
(Source : <https://geantpapillonfrancais.jimdofree.com>).



Lapin de race Géant Papillon de génotype aa/B_, produisant une eumélanine sombre et arborant une robe noire dense.



Lapin de race Géant Papillon de génotype aa/bb, produisant une eumélanine brune et arborant une robe havane (ou chocolat).

3. Locus C : Coloration

Le locus C détermine la répartition des pigments sur le corps du lapin et la quantité de chacun des pigments produits. Il faut savoir que plusieurs formes alléliques du type sauvage existent mais elles codent pour des isoformes dont les activités sont biochimiquement similaires à celle de la tyrosinase classiquement retrouvée. Les autres allèles mutés récessifs conduisent à une diminution progressive de la quantité de pigments produits (Fontanesi, 2021).

Les études de génétique mendélienne ont établi 6 allèles ici classés du plus dominant au plus récessif (Blackwell-Bates, 2016) :

- C^+ : animal entièrement coloré et exprimant l'eumélanine et la phéomélanine.
- c^{chd} : allèle chinchilla-dark : la production de phéomélanine est réduite mais celle de l'eumélanine n'est pas affectée : donc un poil agouti sera tiqueté de blanc et de noir et se nommera chinchilla, une robe loutre noire et feu devient « à jarres » blanches.

- c^{chm} : allèle chinchilla-middle : réduction complète de la production de phéomélanine et légère diminution de l'eumélanine.
- c^{chl} : allèle chinchilla-light : réduction complète de la production de phéomélanine et diminution plus marquée de l'eumélanine.
- c^h : allèle himalayen, encore appelé russe, californien ou transylvanien : production uniquement d'eumélanine répartie sur les extrémités du corps (nez, oreilles et extrémités des membres). Les yeux ne sont pas pigmentés et apparaissent roses. Le reste du corps est presque blanc (Figure 12).
- c : allèle albinos : Aucune synthèse de pigment n'est possible sur l'ensemble du corps, c'est l'achromie. Le lapin apparaît blanc aux yeux roses. Cet allèle est récessif, il faut donc un génotype homozygote pour exprimer la robe albinos. Cependant, à l'état hétérozygote avec l'allèle martre ou l'allèle chinchilla ou l'allèle himalayen, le phénotype se traduit par un éclaircissement de la robe exprimée par les allèles précédemment cités. Lorsque le lapin porte le génotype cc , l'albinos est alors épistatique sur tous les autres gènes de couleur du pelage (Pusta *et al.*, 2013).

Nous pouvons noter : $C^+ > c^{chd} \geq c^{chm} \geq c^{chl} \geq c^h > c$.

Le séquençage du gène *TYR* a permis d'identifier plusieurs mutations non-sens au locus coloration correspondant aux allèles chinchilla ($c^{chd/l/m}$), himalayen (c^h) et albinos (c).

Le chinchilla, bien que décrit par trois allèles lors des analyses mendéliennes, n'a été caractérisé moléculairement que par un seul haplotype muté déterminé par deux mutations faux-sens (p.E294G et p.T358I) (Fontanesi, 2021).

L'allèle himalayen est responsable d'une conversion de la tyrosinase en une enzyme thermosensible qui permet la production de mélanine seulement en-dessous de 30°C ce qui explique la répartition des pigments aux extrémités du corps dont la température est moins élevée que le reste du corps. La production de cette enzyme thermosensible est déterminée par une mutation faux-sens (p.E294G). Les lapins arborant une robe himalayen sont homozygotes $c^h c^h$ (Fontanesi, 2021).

L'allèle albinos présente une mutation faux-sens (p.T373K) qui détermine la substitution d'un acide aminé dans le site de liaison CuB de la tyrosinase expliquant l'absence de pigmentation du pelage. Cet allèle est lié au locus *brown* (Castle, 1924) et à la chaîne de l'hémoglobine β ce qui lui permet d'être un marqueur en recherche médicale humaine (Chantry-Darmon *et al.*, 2020).

Figure 12 : Phénotypes des génotypes du locus coloration.



**1 : Lapin bélière de phénotype garenne, génotype A_B_C_
(Source : Emilie Chauvin Giroire).**



**2 : Lapin bélière de phénotype chinchilla, génotype A_/B_/c^{chd}c^{chd}
(Source : Emilie Chauvin Giroire).**



3 : Lapin bélière de phénotype noir à jarres, génotype $a^t a^t / B - / c^{chd} c^{chd}$

(Source : Claire Prémel).



4 : Lapin de race Géant Papillon de phénotype martre brun agouti, génotype $A - / B - / c^{chm} c^{chm}$
(Source : Le jardin des bélières).



**5 : Lapin bélier de phénotype russe noir à jarres, génotype $a^{ta^t} / B_ / c^{hc^h}$
(Source : Claire Prémel).**



**6 : Lapin de race Néozélandais de phénotype albinos, génotype $?? / ?? / cc$
(Source : Les amis du petit élevage de Villers-la-ville).**

4. Locus D : Dilution

La dilution de la robe modifie le noir en bleu, le fauve en crème, le havane en feh. Les premières études génétiques de croisements de lapin nains hollandais ont mis en évidence une transmission récessive autosomique monogénique de ce caractère de dilution (Lehner *et al.*, 2013). A l'échelle moléculaire, nous observons une dilution des pigments mélaniques (Castle *et al.*, 1909).

Le locus D présente donc deux allèles (Figure 13):

- D⁺ : l'allèle sauvage : pigment produit normalement, couleur des yeux brune.
- d : allèle muté : pigments dilués dans le pelage et les yeux qui deviennent bleu/gris.

Nous pouvons noter D⁺ > d.

Chez la souris, le chien et le chat, des phénotypes similaires sont déterminés par des mutations dans les gènes de la myosine 5a, Rab27a et de la mélanophiline (MLPH) (Matesic *et al.* 2001) qui codent pour des protéines qui constituent le complexe de transport des mélanosomes (Seabra 2006). Chez ces mutants, les mélanosomes matures se regroupent dans la zone périnucléaire de la cellule, plutôt qu'à la périphérie. Les pigments sont ensuite libérés de manière inégale dans la tige capillaire en développement, ce qui diminue la capacité d'absorption de la lumière et se traduit par un phénotype de robe éclaircie (Seabra 2006). Chez l'homme, des mutations dans les mêmes gènes sont responsables du syndrome de Griscelli (Pastural *et al.* 1997).

D'après ces informations, le gène homologue de la myosine 5a a d'abord été étudié chez le lapin pour déterminer l'origine du locus dilué mais a été exclu (Fontanesi *et al.* 2012). Le gène de la mélanophiline a ensuite été étudié et deux mutations ont été identifiées. La première dans l'intron 2 d'un site accepteur d'épissage est un saut des exons 3 et 4 du transcrit de *MLPH*. La deuxième est une suppression d'une paire de base dans l'exon 6 (c.585delG) décalant le cadre de lecture et modifiant la séquence d'acides aminés en un codon stop prématuré dans l'exon en aval. La protéine Myo5a est ainsi tronquée et ne peut plus jouer son rôle dans le transport des pigments. Les lapins au phénotype dilué étaient tous homozygotes pour la deuxième mutation qui est donc responsable de la dilution du pelage chez le lapin (Fontanesi *et al.*, 2013. ; Demars *et al.*, 2018)

Figure 13 : Phénotypes des robes classiques et de leur dilution.



Phénotype garenne (non dilué) ; Génotype A_/B_/C_/D_

(Source : FindOut).



Phénotype gris bleu ; Génotype A_/B_/C_/dd

(Source : www.geantpapillonfrancais.jimdofree.com).



Phénotype noir (non dilué) ; Génotype aa/B_/C_/D_
(Source : www.geantpapillonfrancais.jimdofree.com).



Phénotype bleu ; Génotype aa/B_/C_/dd
(Source : personnelle).



Phénotype havane (non dilué) ; Génotype aa/bb/C_/D_

(Source : www.geantpapillonfrancais.jimdofree.com).



Phénotype feh ; Génotype aa/bb/C_/dd

(Source : www.geantpapillonfrancais.jimdofree.com).



**Phénotype fauve (non dilué) ; Génotype A_/B_/C_/D_/ee
(Source : personnelle).**



**Phénotype fauve bleu ; Génotype A_/B_/C_/dd/ee
(Source : Alexia Lgp).**

5. Locus E : Extension

Le locus Extension est le gène *melanocortin receptor 1 (MC1R)* codant pour le récepteur de l' α -MSH (*α -melanocortin stimulating hormone*), et permet la synthèse d'eumélanine et de phéomélanine (Swope, 2012). Ce locus est épistatique sur le locus Agouti. Les types de mélanine produits dans le pelage dépendent donc des locus E et A. Des études génétiques classiques chez le lapin ont démontré la présence de 5 allèles à ce locus (Figure 14) :

- E^D : *dominant black* : eumélanine sur tout le poil : robe noire (Punnett, 1930).
- E^s : *steel* : allèle considéré comme une version plus faible de l'allèle E^D : extension de l'eumélanine plus importante que celle de la phéomélanine mais cette dernière reste présente dans la robe : gris fer (Blackwell-Bates, 2016).
- E^+ : type sauvage : extension normale de l'eumélanine sur la phéomélanine lors de robe agouti (Blackwell-Bates, 2016).
- e^j : japonais (robe bringée) : répartition de l'eumélanine et de la phéomélanine en alternance dans le pelage, allèle récessif sur les trois allèles précédents mais partiellement dominant sur e, allèle n'exprimant son phénotype qu'à l'état homozygote (Castle, 1924).
- e : entièrement fauve avec le ventre et le tour des yeux plus clairs : non extension de l'eumélanine (Blackwell-Bates, 2016).

Nous pouvons noter $E^D > E^s > E^+ > e^j > e$.

Le gène *MC1R* a été étudié et les principaux allèles du locus extension ont été caractérisés sur le plan moléculaire. L'allèle E^D est causé par une suppression de 6 paires de bases (c.280_285del6) qui élimine deux acides aminés dans le deuxième domaine transmembranaire de *MC1R*.

L'allèle E^s possède la même mutation que E^D *a priori* car aucune autre mutation n'a encore été décrite à ce jour. L'hétérozygotie E^sE^+ et / ou des gènes modificateurs encore mal connus jouent probablement un rôle dans la nuance entre les deux phénotypes noir et gris fer.

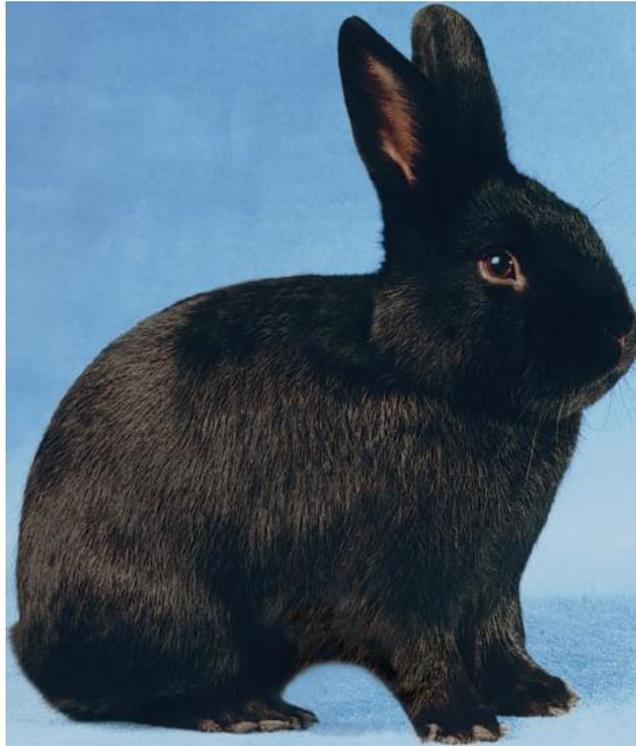
Concernant l'allèle E^+ , deux haplotypes ont été décrits déterminant le même phénotype sauvage.

L'allèle e^j est caractérisé par une suppression de 6 paires de bases, soit une perte de deux acides aminés et par une substitution en position 44 d'une G en A en 5' (c.[124G>A ;125_130del16]). De plus, des régulations épigénétiques pourraient être impliquées dans la distribution alternée des pigments dans la robe.

L'allèle e présente une délétion de 30 paires de bases (c.304_333del130), soit une perte 10 acides aminés dans la première boucle extracellulaire de la protéine transmembranaire *MC1R* (Figure 15). La protéine ainsi modifiée n'est pas fonctionnelle et la production d'eumélanine est donc impossible. Ce qui explique la robe fauve et la présence de phéomélanine uniquement dans le pelage (Fontanesi *et al.*, 2006 ; Fontanesi *et al.*, 2010).

La série d'allèles de ce locus chez le lapin est probablement unique si nous la comparons à celles des autres animaux domestiques. En effet, chez le lapin ces mutations sont toutes dues à des délétions tandis que chez le chien, la vache, la chèvre, le mouton, le cochon, le cheval, la poule et d'autres espèces étudiées, les allèles de ce gène sont dus à des mutations faux-sens, de décalage du cadre de lecture ou non-sens ou structurelles qui modifient le fonctionnement de la protéine (Fontanesi *et al.*, 2021).

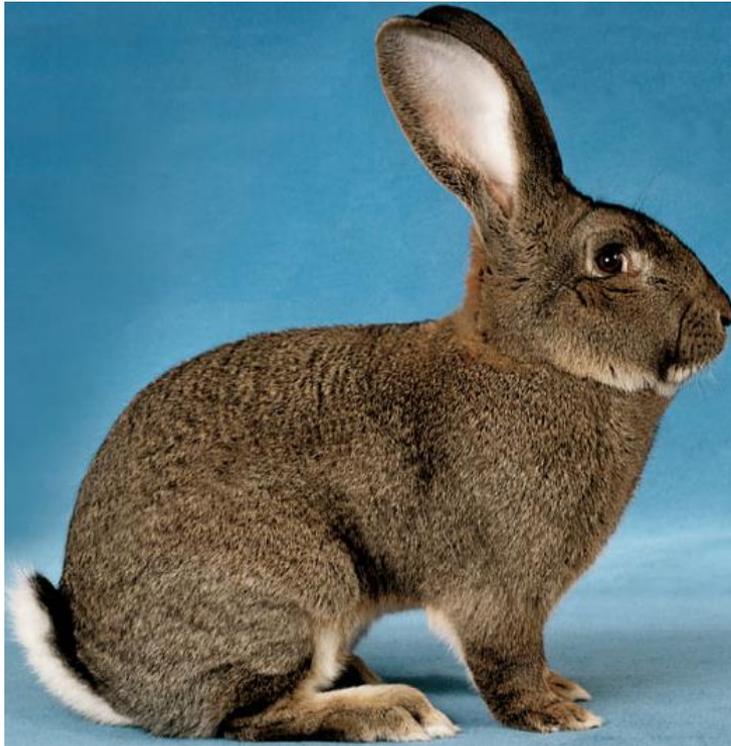
Figure 14 : Phénotypes des allèles du locus extension
(Source : www.cuniculture.info.fr).



1 : Lapin de race Alaska de robe noire présentant l'allèle E^D au locus extension.



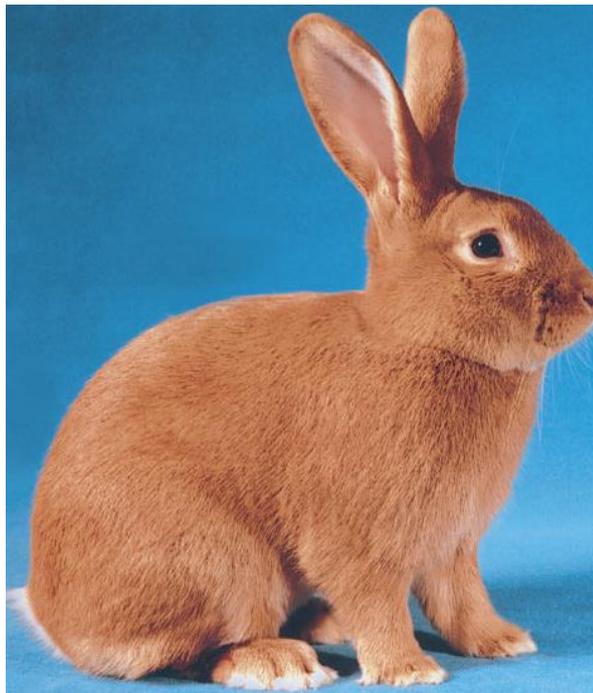
2 : Lapin de race Géant Belge de robe gris fer présentant l'allèle E^S au locus extension.



3 : Lapin de race Géant Belge de robe garenne présentant l'allèle E au locus extension.

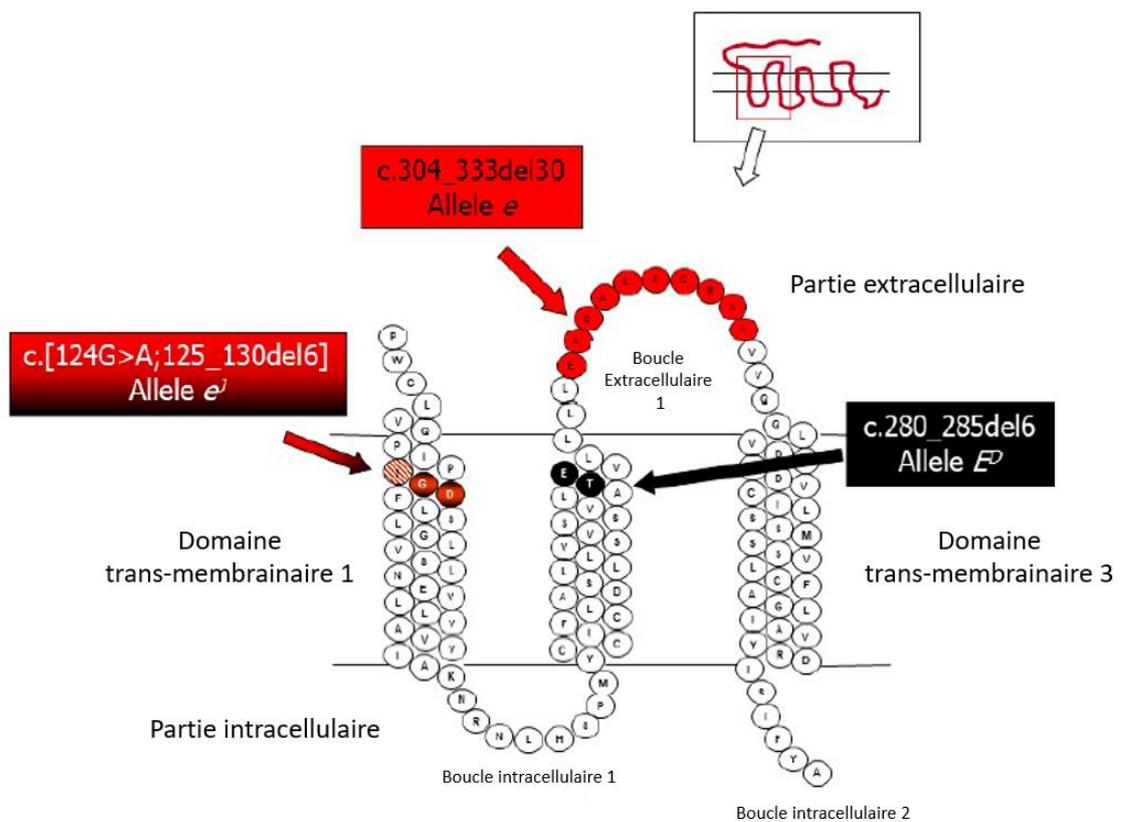


4 : Lapin nain de robe japonaise homozygote pour l'allèle eⁱ au locus extension.



5 : Lapin de race Fauve de Bourgogne de robe fauve homozygote pour l'allèle *e* au locus extension.

Figure 15 : Détail de la structure en deux dimensions de la protéine MC1R du lapin avec les acides aminés éliminés par les trois délétions responsables des allèles E^D (et/ou E^S), e^j , et e au locus extension (Source : Fontanesi, 2021).



6. Les différents locus déterminant la panachure

Avant de décrire les différentes panachures de robe du lapin, il faut savoir que la panachure est épistatique sur les loci Agouti, Brown, Coloration, Dilution et Extension.

A. Locus En : type papillon (English spotted)

Le locus de la panachure de type papillon anglais est également connu sous le nom de locus blanc dominant. Ce locus est déterminé par un allèle incomplètement dominant En et un allèle récessif en. Ce locus est lié à la panachure de type hollandais (Du) et au locus du poil angora (L). Ces locus appartiennent au groupe de liaison II sur le chromosome 15 (Castle et Sawin, 1941 ; Chantry-Darmon, 2006). Apparaissent alors plusieurs phénotypes possibles (Figure 16) :

- en/en : homozygotie de l'allèle récessif : absence de panachure dans la robe, couleur unie (Castle, 1924).
- En/en : hétérozygotie : robe tachetée variable en fonction de gènes modificateurs (Blackwell-Bates, 2016).
- En/En : homozygotie de l'allèle incomplètement dominant : robe à panachure très étendue, presque entièrement blanche. Ce génotype est associé à une maladie du mégacôlon que nous détaillerons par la suite (Fontanesi *et al.*, 2014).

Nous pouvons noter : $En \geq en$.

La première recherche moléculaire de ce locus s'est orientée sur le récepteur à l'endothéline B (EDNRB) mais ce gène n'était pas à l'origine du phénotype de la panachure de type papillon (Fontanesi *et al.* 2010). Une étude du gène *KIT* a montré plus de 98 polymorphismes chez 28 lapins analysés. Cependant un seul polymorphisme nucléotidique (g93948587T.C) était commun à tous les lapins et a montré une co-ségrégation complète avec le phénotype de la panachure de type papillon (Fontanesi *et al.*, 2014).

Figure 16 A : Phénotypes correspondant aux trois génotypes du locus En et différents grades de panachure de type papillon (Source : Fontanesi *et al.*).

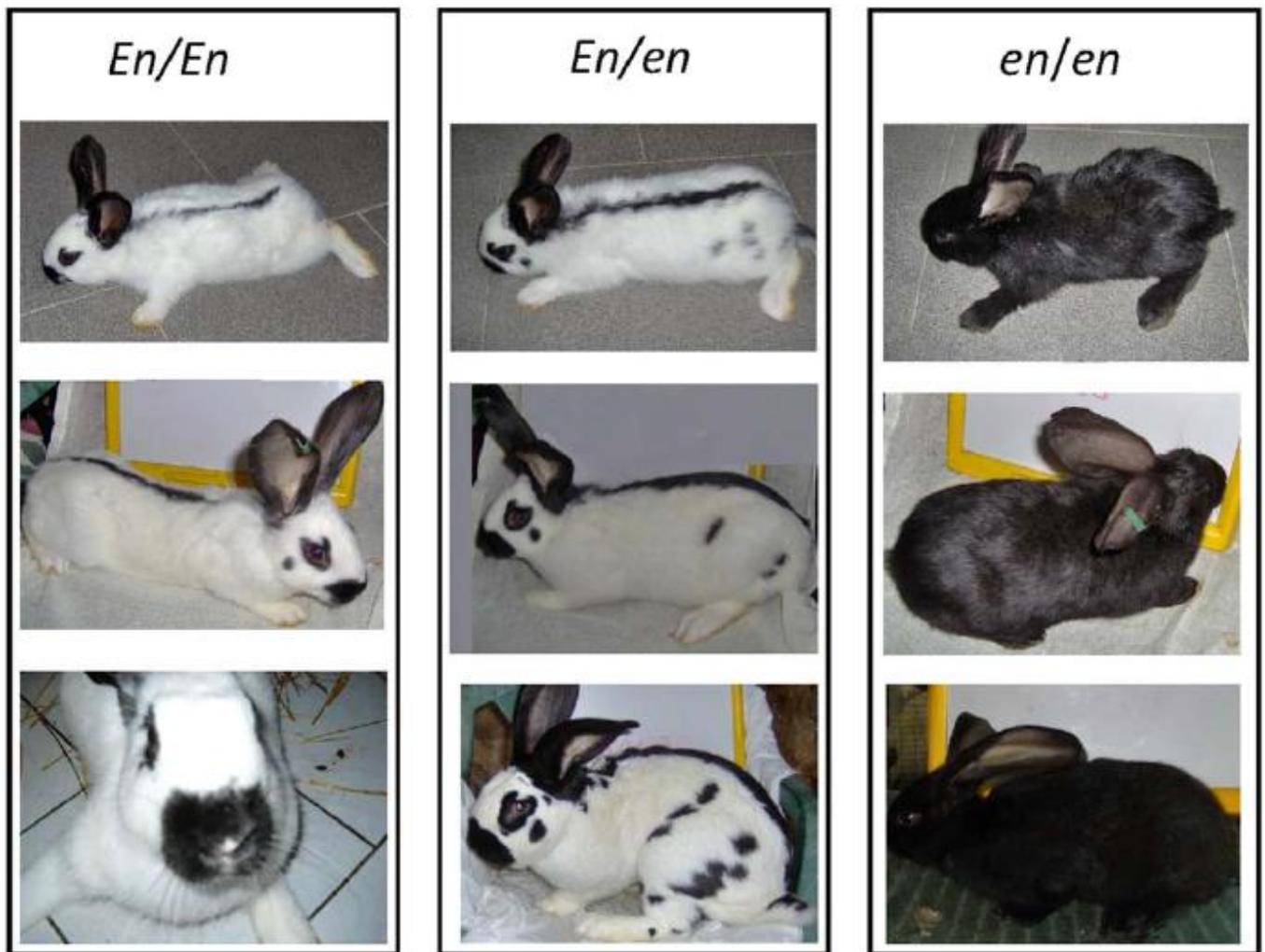
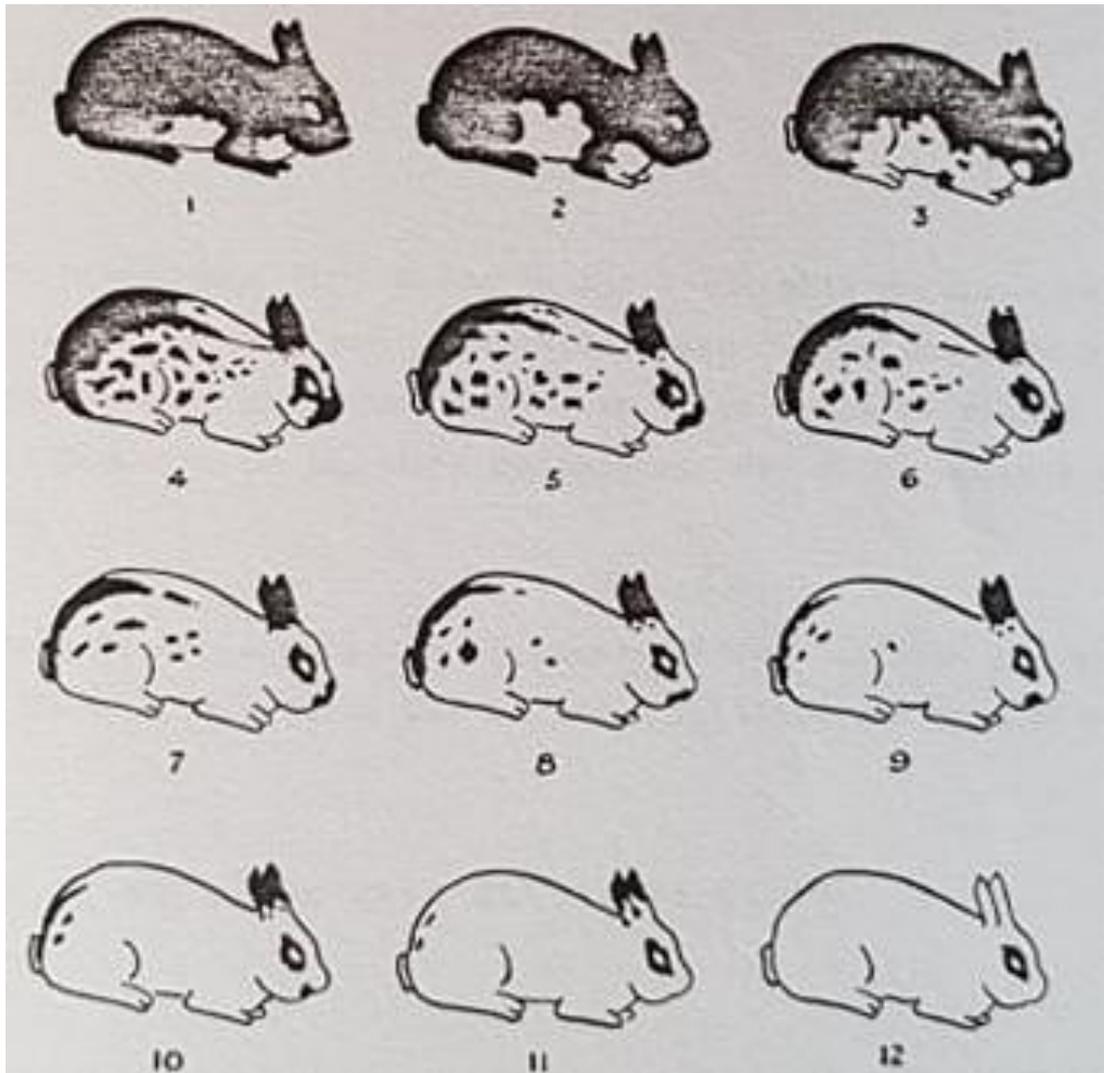


Figure 16 B : Les différents grades de la panachure de type papillon

(Source : Robinson, 1951).





Nous pouvons observer sur la photo ci-dessus que la ligne vertébrale est incomplète, que les oreilles ne sont pas entièrement pigmentées et que les taches sur les flancs ne sont pas nombreuses nous pourrions proposer un grade 7 en se référant aux grades de Robinson

(Source : personnelle).



Nous pouvons observer sur la photo ci-dessus une trop grande quantité de plages colorées. Ces robes illustrent l'effet de gènes modificateurs sur le génotype En/en nous pourrions proposer un grade 4 en se référant aux grades de Robinson

(Source : personnelle).



Nous pouvons observer sur la photo ci-dessus que le contour des yeux est coloré et qu'il reste une pigmentation des oreilles. Ce lapin arborait de plus deux petites taches sur le flanc ce qui illustre le grade 11 de Robinson (Source : personnelle).



Nous pouvons observer sur la photo ci-dessus une panachure à manteau qui correspondrait au grade 3 de Robinson (Source : personnelle).

B. Locus Du : type hollandais (Dutch)

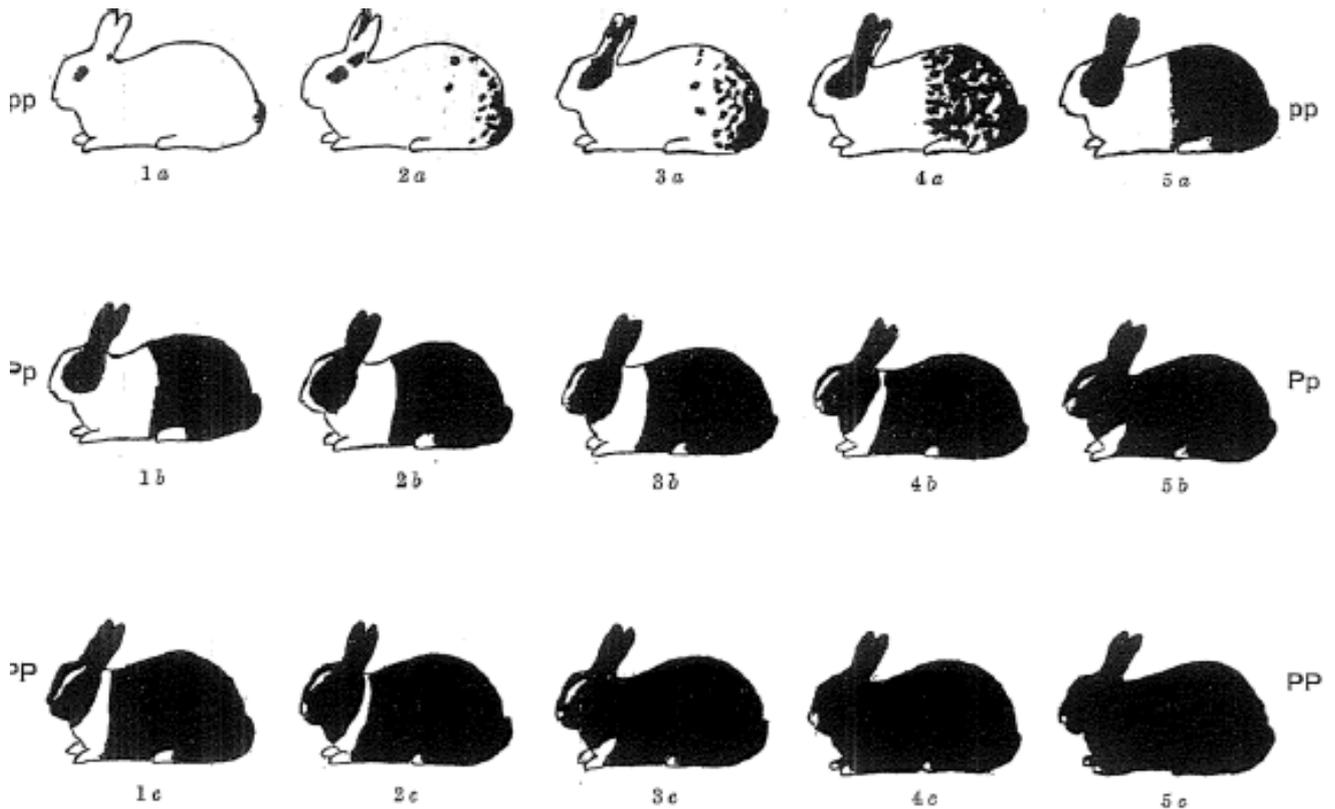
Le locus Du est responsable de la panachure de type hollandais. Le caractère de la panachure hollandaise présente une dominance à pénétrance incomplète ainsi qu'un effet des gènes modificateurs (Punnett, 1920 ; Punnett, 1928). Ce locus est lié à la panachure de type papillon (En) et au locus du poil angora (L). Ces locus appartiennent au groupe de liaison II sur le chromosome 15 (Castle et Sawin, 1941 ; Chantry-Darmon, 2006). Les allèles supposés de ce locus d'après les études génétiques classiques sont :

- Du : absence de panachure
- du^d : dark dutch : panachure hollandaise classique (panachure en liste sur le chanfrein et en ceinture sur le thorax) : allèle codominant
- du^w : white dutch : panachure hollandaise avec une dominance de blanc dans la robe : allèle codominant.

Nous pouvons donc noter : Du > du^d > du^w.

Les locus responsables de la panachure de types hollandais et anglais ont été décrits comme étant très proches les uns des autres ou comme étant des formes alléliques différentes du même locus qui pourraient avoir une gamme étendue de variations avec différents grades de panachure (Figure 17) (Castle, 1924). Il est possible que différentes mutations affectant le gène KIT puissent produire des modèles de robe différents chez les lapins, comme cela a déjà été signalé pour d'autres espèces. Par exemple, chez les chevaux, le gène KIT est responsable de certaines robes pies (Rey, 2019). Dans la version actuelle du génome du lapin (oryCun2.0), la région promotrice du gène KIT du lapin est manquante. Il est probable que des mutations complexes affectant cette région pourraient expliquer la grande variabilité des phénotypes (Robinson, 1951) liés à l'OCU15. Cependant, à l'heure actuelle, nous ne pouvons déduire qu'indirectement que les allèles En et Du dériveraient de différentes mutations de KIT car peu de lapins au phénotype hollandais ont été génotypés. Des études complémentaires sur le gène KIT chez les lapins de races hollandaise et papillon anglais sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse (Fontanesi, 2014).

**Figure 17 : Les différents grades de la panachure de type hollandais
(Source : Punnett, 1928).**



C. Phénotype hotot

Le phénotype hotot produit un lapin blanc avec les yeux cerclés de couleur. Cette robe est causée par l'association des gènes des motifs papillon et hollandais. Ces deux gènes agissent ensemble. Le premier efface les zones colorées des oreilles et de la tête que laisse le motif hollandais. Des gènes modificateurs s'ajoutent à ces deux gènes (Figure 18). Le mécanisme est encore mal connu. Le génotype classique du phénotype hotot serait $En_du^w du^w$ (Hinkle, 2011). Le locus « Vienna » décrit ci-après aurait aussi un rôle à jouer dans le phénotype hotot. Des études au niveau moléculaire sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur ce phénotype.

Figure 18 : Phénotypes des combinaisons possibles des locus En et Du

(Source : Hinkle, 2011).



$enendu^d du^d$ or $enendu^d du^w$
"Booted"



$enendu^d du^w$ or $enendu^w du^w$
"Dutch"



$En_du^d du^w$ or $En_du^w du^w$ or $enendu^w du^w$
"Broken Dutch"



$En_du^w du^w$ or $EnEndu^d du^w$
"Marked"

D. Le locus Vienna

Le locus Vienna a été décrit par des études génétiques classiques mais n'a pas encore été caractérisé au niveau moléculaire. Il est responsable de la panachure blanche et des yeux bleus. Il joue aussi un rôle dans le phénotype hotot. Le phénotype vienna peut s'exprimer comme une toute petite tache blanche dans la robe tout comme il peut être responsable d'un lapin entièrement blanc aux yeux bleus (génotype vv) (Figure 19) sans que ce dernier soit homozygote cc (albinos). Les yeux peuvent être vairons si la panachure blanche vienna ne s'étend qu'à un seul des deux yeux. On peut aussi observer une hétérochromie de l'iris lorsque la panachure vienna ne s'étend pas sur l'ensemble de l'œil. Les éleveurs se méfient de ce gène car il peut être épistatique sur toutes les autres robes. Deux allèles sont décrits :

- V : l'allèle dominant : absence de panachure blanche dans la robe de départ.
- v : l'allèle est parfois co-dominant à expressivité variable

Nous pouvons noter $V \geq v$.

Des études au niveau moléculaire sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur ce gène (Blackwell-Bates, 2016).

Figure 19 : Différents types de panachure causées par le gène Vienna en partie ou en totalité.



1 : Phénotype panachure vienna yeux bleus ; Génotype Vv
(Source : personnelle).



2 : Phénotype blanc aux bleus ; Génotype VV
(Source : Manon Siam).



3,4 : Phénotype panachure dalmatien tricolore en haut et bicolore en bas probablement due à l'interaction des locus En, Du et V

(Sources : 3 : Manu Hermet ; 4 : la ferme de Beaumont).

E. Le gène wide band

Le gène wide band a été décrit par des études génétiques classiques mais n'a pas encore été caractérisé au niveau moléculaire. Il est lié au locus agouti (Sawin, 1934). Les deux allèles de ce gène sont :

- W : l'allèle dominant : neutre, laisse les autres locus de couleur s'exprimer.
- w : l'allèle récessif : à l'état d'homozygotie, associé à des gènes modificateurs appelés « rufus » par les éleveurs, il donne un phénotype de ventre et de manteau roux. Par exemple, le lapin de race Lièvre Belge arbore ce ventre roux (Figure 20) (Blackwell-Bates, 2016).

Des études au niveau moléculaire sont nécessaires pour approfondir les connaissances à propos de ce gène (Blackwell-Bates, 2016).

Figure 20 : Phénotype des allèles wideband.



Ci-dessus, un lapin nain de phénotype loutre et absence de wideband sous le ventre, de génotype W_{-} (Source : Lgp).



Ci-dessus, un lapin lièvre belge de phénotype fauve et présence de wideband sous le ventre, de génotype ww

(Sources : 3 : Manon Siam, 4 : Jérôme Desc).

F. Le locus Silver

Le locus Silver a été décrit par des études génétiques classiques mais n'a pas encore été caractérisé au niveau moléculaire. Ce gène est responsable d'une ponctuation de la robe par des poils de garde blanc que l'on nomme argenture et qui est sélectionnée dans les races argentées (Argenté de Champagne par exemple). Ce gène comporte deux allèles :

- S : absence d'argenture
- s : présence d'argenture dans la robe, cet allèle est co-dominant, son hétérozygotie ou homozygotie montre donc un degré différent d'argenture (Figure 21). L'effet de cet allèle est plus ou moins fort en fonction de la présence de gènes modificateurs nommés « plus/minus » par les éleveurs.

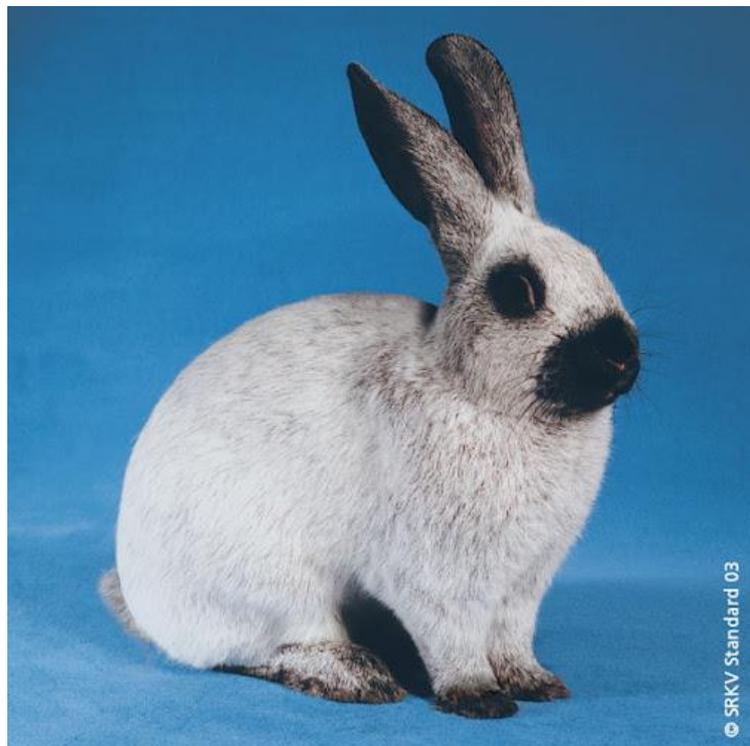
Nous pouvons noter $S \geq s$.

Des études au niveau moléculaire sont nécessaires pour approfondir les connaissances à propos de ce gène (Blackwell-Bates, 2016).

Figure 21 : Phénotypes argentés (Source : www.ffc.asso.fr).



Ci-dessus, un lapin de race Argenté Anglais et ci-dessous, un lapin de race Argenté de Champagne. Nous pouvons observer deux degrés d'argenture différents.



7. La couleur des yeux chez le lapin

L'iris est une des trois structures composant l'uvée de l'œil. Il est le diaphragme de l'œil. Sa partie antérieure porte la coloration de l'œil. La couleur perçue de l'iris dépend de :

- la densité des mélanocytes,
- la densité des pigments mélaniques de la partie antérieure et de l'épithélium postérieur de l'iris,
- l'organisation des fibres de collagènes de la partie antérieure et du stroma de l'iris.

Ces trois critères varient entre des yeux perçus comme bruns et des yeux perçus comme bleus.

Dans un iris bleu, les pigments mélaniques se situent principalement dans l'épithélium postérieur et moins dans le stroma de l'iris. La partie antérieure de l'iris est totalement dépourvue de pigment et est alors transparente. La lumière est donc peu absorbée par les yeux bleus. Seules les ondes courtes bleues sont absorbées d'où la couleur perçue de l'iris bleu (Figure 22).

Figure 22 : Œil bleu de lapin (Source : www.meddirabbit.com).



La perception des iris brun clair, brun foncé ou bleu-gris (Figure 23) dépend de la densité des mélanocytes et des pigments mélaniques présents dans la couche antérieure et l'épithélium postérieur de l'iris. Le rapport entre la lumière réfléchie et la lumière absorbée par ces deux structures est responsable de la couleur perçue.

Figure 23 : Iris brun foncé (A), brun clair (B) et gris-bleu (C) de lapin
(Source : www.meddirabbit.com).



A



B



C

Dans le cas d'un iris hétérochrome, ces zones de couleurs différentes s'expliquent par une variation de la taille des structures de l'iris ou des variations de la densité de pigmentation entre les zones bleues et les zones brunes (Figure 24).

Figure 24 : Iris hétérochrome de lapin (Source : www.meddirabbit.com).



Chez les lapins albinos, l'absence de pigments de mélanine dans la couche antérieure et l'épithélium postérieur de l'iris permet une grande pénétration de la lumière, sans absorption. Par conséquent la couleur de l'iris apparaît rose à violette (Figure 25). Ces lapins sont souvent photophobes.

Figure 25 : Iris rose et violet de lapin (Source : www.meddirabbit.com).



Les lapins au pelage coloré arborent le plus souvent des yeux bruns ou gris et les lapins au pelage blanc ou albinos arborent des yeux bleus ou roses ou violets sauf les hotot qui sont presque complètement blancs mais dont les yeux sont bruns (Figure 18).

Les lapins à panachure de type hollandais peuvent exprimer des yeux bruns ou des yeux gris ou des yeux bleus ou une hétérochromie de l'iris d'un ou des deux yeux. L'hétérochromie se définit par des changements de couleur entre les structures d'un même iris. C'est l'hétérochromie sectorielle ou *heterochromia iridum*. L'hétérochromie se définit aussi par une différence de couleur

de l'iris entre un œil et l'autre : *heterochromia iridis* ou yeux vairons. L'hétérochromie de l'iris est aussi observée chez les lapins chinchilla et hotot.

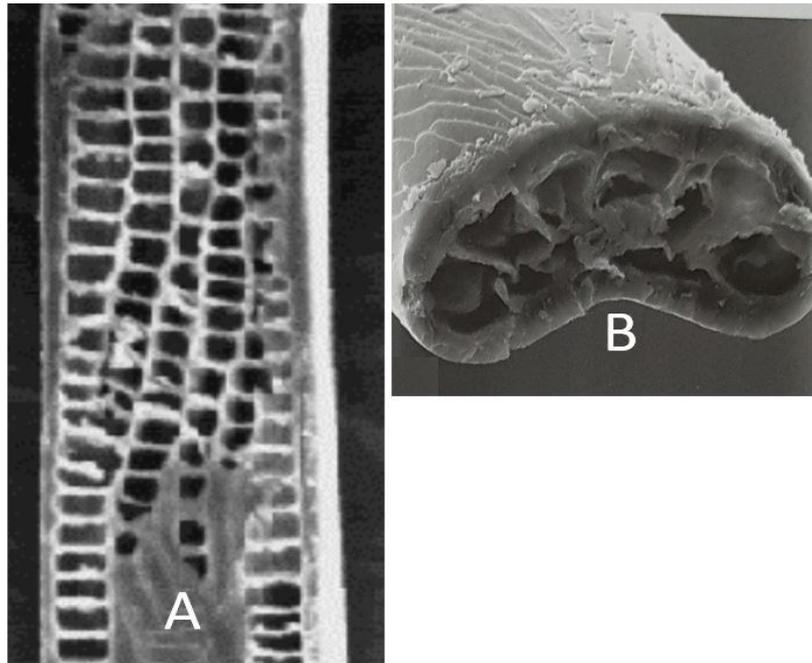
Le degré de panachure serait corrélé avec la couleur bleu de l'iris. De nombreux gènes de panachures existent comme nous l'avons vu précédemment et des gènes modificateurs jouent un rôle important mais mal connu à ce jour qui seraient responsables de la coloration bleue complète ou partielle de l'iris (Ainsworth *et al.*, 2016).

Troisième partie : Déterminisme génétique de la texture du poil chez le lapin

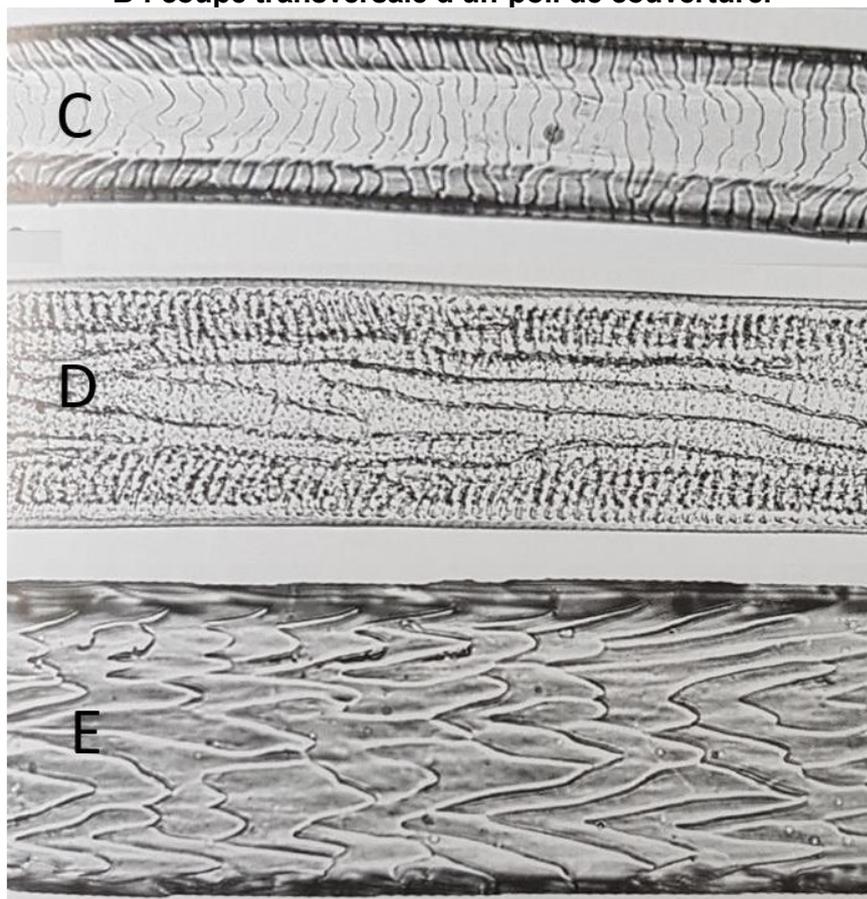
1. Rappels sur la structure des poils du lapin

Un poil possède une structure en trois couches. La couche la plus externe est la cuticule. Elle est mince et formée de cellules aplaties ne contenant pas de pigment. La deuxième couche est le cortex, formé de cellules fusiformes fixées les unes aux autres et riches en pigments mélaniques. La troisième couche est la moelle formée de cellules espacées pouvant contenir des pigments mélaniques (Figure 26) (Menigoz, 2010).

Figure 26 : Photographies au microscope optique mettant en évidence l'ultrastructure d'un poil de Lapin (x400) (Source : M. Toth).



**A : coupe longitudinale d'un poil de couverture.
B : coupe transversale d'un poil de couverture.**



**C : cuticule, base du poil.
D : coupe longitudinale mettant en évidence la structure alvéolée de la médulla.
E : écailles de la cuticule d'un poil de couverture.**

La fourrure du lapin comporte trois types de poils (Figure 27).

A. Les poils de soutien / de garde / de direction

Ce sont les poils les plus longs et les plus épais, d'environ 3 à 4 cm de longueur et d'un diamètre de 50 à 60 μm (Fontanesi, 2021). Ils sont très visibles bien qu'ils soient les moins nombreux. Avec les poils de jarres, ils constituent le manteau extérieur dont la fonction première est la barrière physique avec l'environnement. Ce sont les poils de soutien qui portent le tiquetage de l'agouti (Kerveillant, 1984). Les poils de soutien sont des poils recteurs, ils soutiennent et orientent le pelage par leur raideur et leur capacité à se dresser grâce au muscle horripilateur sous l'influence des conditions extérieures (Menigoz, 2010).

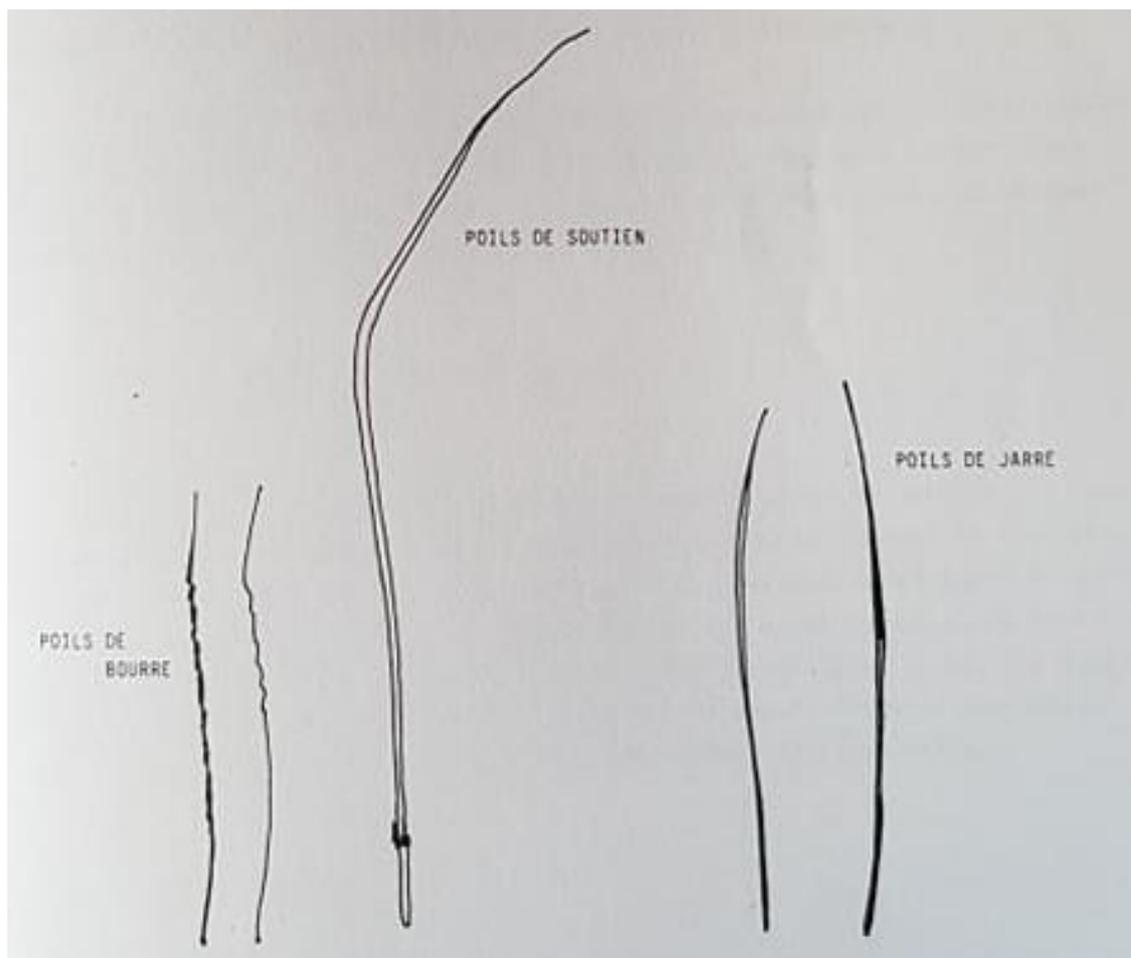
B. Les poils de jarre

Ce sont les poils de taille moyenne, d'environ 3 à 3.5 cm de longueur et d'un diamètre d'environ 25 à 30 μm (Fontanesi, 2021). Ils sont répartis uniformément et sont assez abondants. Ils portent parfois des zones pigmentaires caractéristiques de la robe comme la couleur de la *wideband* chez les lièvres belges par exemple (Kerveillant, 1984). Ils forment le manteau extérieur avec les poils de soutien. Ils englobent les poils de soutien. Une partie d'entre eux sont des poils recteurs et l'autre partie sont des poils tecteurs. Les poils tecteurs jouent un rôle de protection et sont appelés poils de garde secondaires. Ils sont responsables de la brillance et du lustre de la robe et des bandes agouties. Ils portent l'argentine lors de l'expression du caractère silver (Menigoz, 2010).

C. Les poils de bourre

Ce sont les poils les plus courts et les plus fins, d'environ 2.5 à 3 cm de longueur et d'un diamètre de 15 μm (Fontanesi, 2021). Ils forment la couche basale duvetueuse du pelage et sont les poils les plus nombreux de la fourrure. En effet, ils représentent 90 à 95 % des poils du lapin. Les poils de bourre constituent le manteau intérieur dont la fonction première est la barrière thermique externe. La couleur des poils de bourre est moins soutenue. Ce sous-poil est responsable de la densité du pelage (Kerveillant, 1984 ; Menigoz, 2010).

Figure 27 : Les trois types de poils du lapin (Source : Kerveillant, 1984).



D. Le cycle pileux

Les types de poils proviennent de groupes de follicules pileux différents. Les poils de soutien proviennent de follicules pileux primaires, les poils de bourre proviennent de follicules pileux secondaires et les poils de jarre proviennent de follicules pileux intermédiaires (Kerveillant, 1984). Le cycle pileux du lapin dure environ 6 mois, dépend de la race, du sexe, de l'âge, de l'environnement, de l'alimentation, du stade physiologique et de l'état de santé de l'animal et est divisé en quatre phases (Menigoz, 2010).

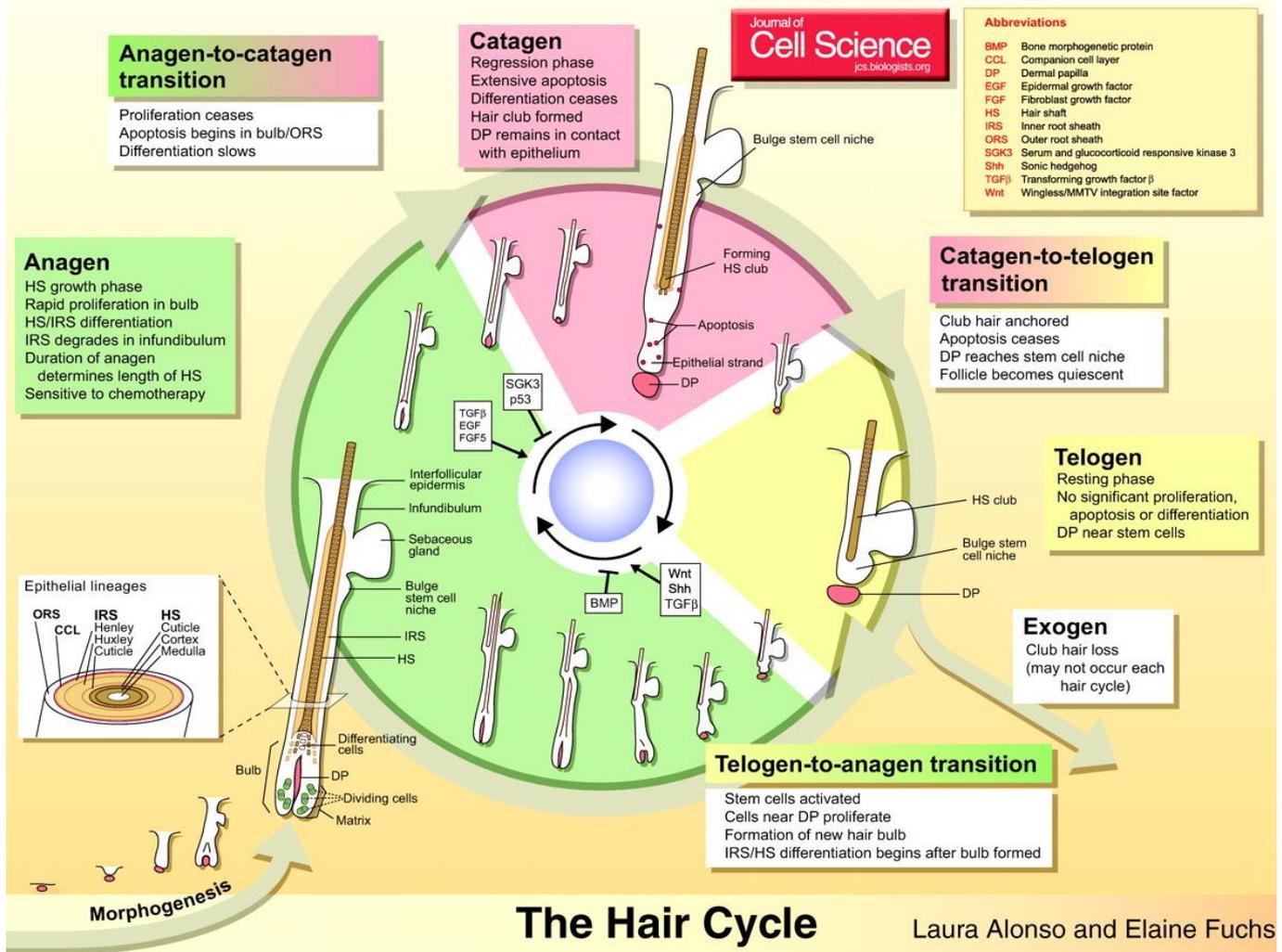
La première, la phase anagène est la phase de croissance au cours de laquelle les follicules pileux produisent la tige du poil de la racine à la pointe. La kératine s'allonge de manière constante et régulière et la racine du poil remplit le follicule pileux. La durée de cette phase est d'en moyenne 30 jours pour une fourrure normale et de 100 jours pour une fourrure angora. Les trois catégories de poils ont le même temps de croissance mais pas la même vitesse (Menigoz, 2010).

La deuxième phase, la phase catagène constitue la phase de régression ou d'involution lorsque les poils cessent de croître. La racine du poil remonte vers l'épiderme, perd du volume et sa croissance s'interrompt. C'est dans cette phase que la fourrure est la plus belle. La phase catagène dure 2 à 3 semaines (Menigoz, 2010).

La troisième, la phase télogène est la phase de quiescence pendant laquelle les follicules pileux sont en repos. Le poil est mort et tombe lorsque le poil suivant est assez fort pour le déloger. Cette période dure pendant 3 à 4 mois (Menigoz, 2010).

La quatrième et dernière phase est la phase exogène, lorsque le poil mort tombe de lui-même, poussé par le nouveau poil. C'est la période de mue (Menigoz, 2010) (Figure 28).

Figure 28 : Le cycle pileux (Source : Laura Alonso et Elaine Fuchs).



Quelques locus affectant la croissance et la structure du poil ont été décrits chez le lapin. Parmi eux, l'angora et le rex sont exploités industriellement pour la production de fibres et de fourrure. Ces derniers ont donc été analysés au niveau moléculaire. D'autres locus comme le satin, le « tête de lion » et le *furlless* n'ont été étudiés que par des analyses génétiques classiques (Fontanesi, 2021).

2. Locus L : Angora

Le locus angora détermine une croissance anormalement longue des poils sans aucune modification des fibres des poils ni de la structure du pelage. La croissance pileuse dure 100 jours au lieu de 30 jours pour un pelage classique (Castle, 1903).

Il possède deux allèles et c'est un caractère à transmission autosomique récessive :

- L^+ : poils normaux.
- l : poils longs (angora) (Figure 29).

Nous pouvons noter $L^+ > l$.

Figure 29 : Phénotype angora chez le lapin

(Sources : 1 : Wikipédia ; 2 : Elevage les ch'ti angoras).



1



2

A gauche un lapin de race angora français et à droite un lapin de race angora anglais.

Chez la souris, des mutations perturbant le gène du facteur 5 de croissance des fibroblastes (*Fgf5*) ont été caractérisés chez des individus au phénotype proche de celui de l'angora du lapin. Chez le chien et le chat, le poil long est aussi dû à des mutations de *FGF5*. En s'appuyant sur ces connaissances, le gène *FGF5*, candidat pour le phénotype angora du lapin, a été étudié (Mulsant *et al.*, 2004).

Une mutation faux-sens dans l'exon 3 fortement liée à l'allèle angora a été rapportée. Ce gène, attribué au chromosome 15 du lapin, était présent dans la région chromosomique dans laquelle le locus angora avait été situé lors d'une analyse de ségrégation par marqueurs microsatellites, soutenant la candidature du gène *FGF5* pour le phénotype angora (Chantry-armon *et al.*, 2006).

Des analyses de transcriptomes basées sur des séquences d'ARN de peau de lapin angora et de lapins rex (poils courts) ont montré que l'expression de *FGF5* était plus élevée chez les lapins angoras (Zhao *et al.*, 2018 ; Ding *et al.*, 2019). Cette expression élevée de *FGF5* chez les lapins angoras est surprenante car ce facteur de croissance joue un rôle dans l'inhibition de la croissance des poils et dans l'induction de la phase de régression des follicules pileux (Higgins *et al.*, 2014). Ce rôle inhibiteur a aussi été démontré chez le lapin mais lorsque CRISPR/Cas9 induit une perturbation du gène *FGF5*, celui-ci produit un poil angora en prolongeant la phase de croissance (Xu *et al.*, 2020). Il serait possible que des transcrits de *FGF5* soient épissés alternativement ou que d'autres phénomènes de régulation interviennent en supprimant l'activité initiale de *FGF5* dans la peau du lapin angora (Ding *et al.*, 2019 ; Ding *et al.*, 2020).

D'autres études sur l'expression génique dans la peau des lapins angoras ont été menées pour éclaircir les mécanismes de régulation de la longueur des poils mais la ou les mutations responsables du phénotype angora chez le lapin n'ont pas encore été clairement identifiées (Zhao *et al.*, 2019) (Zhao *et al.*, 2020).

3. Locus Re : Rex

La fourrure du lapin Rex se caractérise par une diminution du nombre et de la longueur des poils de soutien et de jarre, donnant à la fourrure des poils plus courts, plus denses et plus doux. Les premières études génétiques classiques ont analysé trois mutants indépendants qui sont apparus dans trois populations de lapins indépendantes. Ces mutants admettent un déterminisme génétique similaire, chacun dû à un allèle autosomique récessif (Robinson, 1958). En l'absence de certitude concernant l'homologie de ces trois mutants, trois locus Rex (R1 pour le Rex français, R2 pour le Rex allemand et R3 pour Rex normand) indépendants ont été suggérés (Lienhart, 1927 ; Fox *et al.*, 1994).

Chacun de ces locus présenterait deux allèles (Létard, 1928 ; Castle, 1933) :

- R⁺ : poils normaux.
- re : poils rex nanifiés (Figure 30).

Nous pouvons noter R⁺ > re, le phénotype Rex est récessif.

Figure 30 : Phénotype rex (Source : www.ffc.asso.fr).



La mutation survenue chez le lapin français (R1) a d'abord été assignée au chromosome 14 lors d'une expérimentation basée sur l'analyse de microsatellite de familles de lapins pour étudier les variants phénotypiques dérivés du rex. En appliquant ensuite une cartographie comparative, une délétion d'une base nucléotidique dans l'exon 9 (c.1362delA) du gène de la lipase H (*LIPH*) s'est avérée être la mutation causale du locus Rex français R1. Cette mutation entraîne un décalage du cadre de lecture et introduit un codon stop qui altère la région C-terminale de la protéine LIPH qui est alors tronquée. La protéine LIPH est une enzyme qui catalyse la production d'acide 2-acyl lysophosphatidique (LPA), qui est un médiateur lipidique avec diverses propriétés biologiques incluant l'agrégation plaquettaire, la contraction des muscles lisses et la stimulation de la prolifération cellulaire. Le niveau d'expression de LIPH dans la peau et le follicule pileux est trois fois plus faible chez le lapin rex que chez le lapin commun (Diribarne, *et al.*, 2011). Des mutations modifiant la structure et la fonction de cette même protéine chez l'Homme et la souris ont montré des atteintes de la structure et de la croissance des poils et des cheveux. Une analyse transcriptionnelle de ce gène chez le lapin rex et le lapin commun, dans des peaux aux stades foetal et adulte, ont indiqué que le phénotype muté est associé à un niveau d'expression de LIPH trois fois plus réduit chez les lapins homozygotes pour la mutation c.1362delA (Diribarne, *et al.*, 2012).

4. Locus Sa : Satin

Le pelage connu sous le nom de satin est nommé ainsi du fait de son aspect brillant caractéristique (Figure 31). D'après les études génétiques, il semblerait que ce phénotype possède une hérédité monogénétique récessive, c'est-à-dire que les individus arborant le pelage satin sont tous homozygotes pour l'allèle muté. Les nombreux tests de croisement réalisés au vingtième siècle n'ont révélé aucune liaison entre le gène satin et les nombreux autres gènes de la coloration de la robe et de la structure du poil chez le lapin (Robinson, 1953).

Le gène satin comporterait donc deux allèles ainsi notés :

- Sa⁺ : poils normaux.
- sa : poils satins.

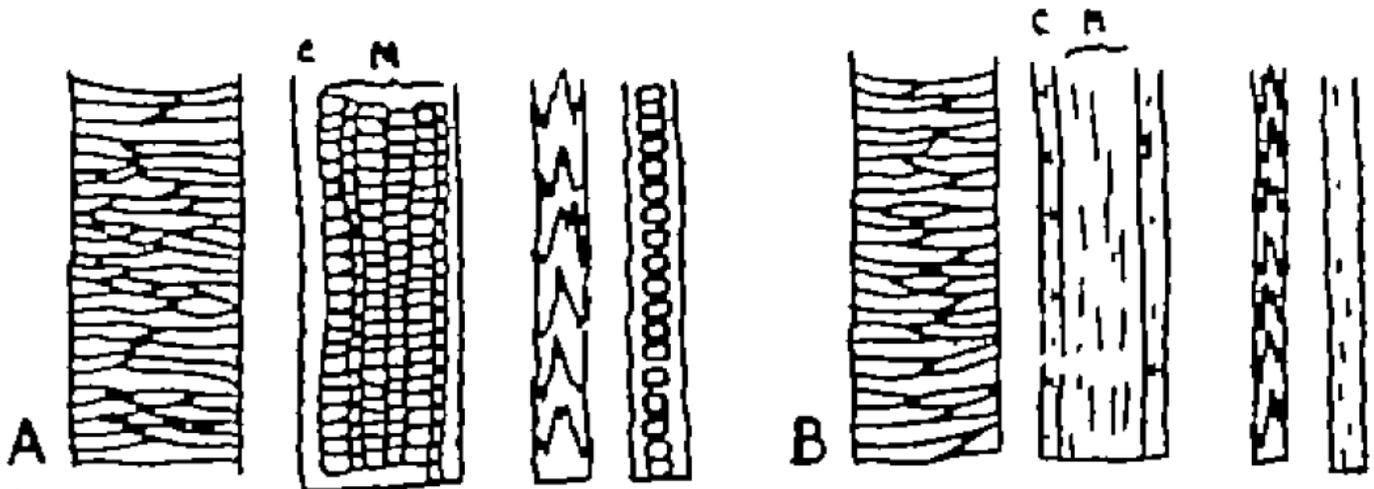
Nous pouvons noter Sa⁺ > sa.

Figure 31 : Phénotype satin chez un lapin de race Fauve de Bourgogne
(Source : www.animogen.com et www.minederien.wifeo.com).



L'observation au microscope optique d'une section d'un poil de garde satin montre une absence de vacuole d'air dans la médulla, habituellement présentes dans le poil d'un lapin non-satin. L'observation au microscope optique d'une section d'un poil de bourre d'un lapin satin montre à nouveau l'absence de la rangée de vacuoles aériques habituellement présente dans les poils de bourres des lapins non-satins. La médulla des poils satin est alors directement en contact avec le cortex du poil. Le diamètre des poils satins est ainsi inférieur à celui des poils non-satins. La cuticule des poils satin est plus fine que celle des poils non-satin. C'est la transparence du poil qui augmente la visibilité des pigments et donne cet aspect brillant et soyeux au pelage (Figure 32) (Castle et Law, 1936).

Figure 32 : Structure microscopique des poils satins (Source : Castle et Law, 1936).



A : Vue externe et section d'un poil de garde non-satin à gauche et d'un poil de bourre non-satin à droite.

B : Vue externe et section d'un poil de garde satin à gauche et d'un poil de bourre satin à droite.

C : cortex, M : médulla

Aucune recherche moléculaire n'a encore établi la localisation et la caractérisation de ce gène dans le génome du lapin. Des études supplémentaires sont nécessaires.

5. Locus f : Sans fourrure (*furless*)

Les lapins sans fourrure se caractérisent par l'absence de poils normalement développés sur l'ensemble du corps sauf sur l'extrémité du museau, les pattes et la queue. Le reste du corps est recouvert de longs poils de soutien atrophiés. Les poils de jarre et de bourre sont absents. Une kératinisation précoce apparaît, affectant la fonction des glandes sébacées et la gaine interne des poils (East Drapeau, 1933 ; Robinson, 1958).

D'après les études génétiques mendéliennes, ce phénotype possède une hérédité monogénique récessive, c'est-à-dire que les individus arborant une absence de pelage sont tous homozygotes pour l'allèle muté (Castle, 1933).

Les deux allèles sont notés ainsi :

- F : avec fourrure.
- f : sans fourrure.

Avec $F > f$.

Il a été démontré que ce gène n'était pas lié aux locus Agouti, *Brown*, Dilution, Extension, *English spotted*, Vienna et Rex (Castle, 1933).

Des études de biopsies cutanées sur des lapins sans-fourrures ont montré que la peau de ces lapins est épaisse et rugueuse et que leurs follicules pileux sont bloqués en phase télogène et souvent mal différenciés au niveau cellulaire (Boucher *et al.*, 1996).

L'hypothèse de l'alopecie androgénique a été rejetée lors d'une étude comparative des taux de testostérone et de dihydrotestostérone chez des lapins sans-fourrure et des lapins avec fourrure (Jackson *et al.*, 2008).

L'alopecie congénitale du lapin est indépendante de la race et de la robe. Plusieurs mutations différentes semblent provoquer ce phénotype. En effet, différents types de lapins sans fourrure ont été décrits tels que :

- La mutation « Furless » (f) qui provoque une alopecie presque complète. Seuls quelques poils de jarre recouvrent la peau, les couches superficielles se kératinisent et durcissent (Figure 33). C'est la plus rare des formes d'alopecie congénitale. Le gène responsable de l'hypotrichose du lapin a été cartographié sur le chromosome 3 (Botha *et al.*, 2014).

Figure 33 : Phénotype « Furless » (Source : professeur S.D. LUKEFAR).



- La mutation « Wirehair » (Wh) est partiellement récessive et les lapins affectés présentent une alopécie moindre que les lapins « Furless ». Les lapins « Wirehair » portent des poils de garde mais pas de poils de bourre. La quantité de poils varie d'un animal à un autre mais la densité du pelage reste diminuée par rapport à celle d'un lapin normal (Figure 34).

Figure 34 : Phénotype « Wirehair » (Source : Christine Macey).



- La mutation « Pelt-loss » (pl) est responsable d'une alopécie congénitale caractérisée par un épaissement anormal de la peau. Les follicules pileux sont présents dans la peau, mais ils sont étouffés par la kératinisation cutanée qui empêche l'émergence des poils. Le caractère est récessif.

- La mutation de l'alopécie congénitale juvénile affecte les lapereaux âgés de quelques semaines. Ils développent dans un premier temps un pelage normal. Puis, ils perdent les poils du corps à l'exception de la queue, de l'extrémité des membres, des oreilles et du museau. Parfois les poils repoussent ensuite, parfois ils ne repoussent jamais (Figure 35). La cause reste inexpliquée à ce jour (Gruaz *et al.*, 2020).

**Figure 35 : Phénotype de l'alopecie congénitale juvénile
(Source : Stevie Wease).**



Lapereau à 8 jours d'âge.



Lapereau à 14 jours d'âge.



Lapereau à 34 jours d'âge.

Dans d'autres espèces, entre une et treize mutations responsables d'une alopecie congénitale différentes ont été observées. A l'heure actuelle, les gènes responsables d'alopecie congénitale n'ont pas été caractérisés au niveau moléculaire et nous ne pouvons pas exclure l'existence d'autres mutations que celles décrites précédemment responsable d'alopecie congénitale chez le lapin (Gruaz *et al.*, 2020).

Les alopecies congénitales sont évidemment à ne pas confondre avec d'autres affections dermatologiques infectieuses ou hormono-dépendantes souvent réversibles ou curables (Gruaz *et al.*, 2020).

6. Particularités du lapin tête de lion, du lapin cachemire et du lapin Barbu de Gand

A. Le lapin tête de lion

Le lapin communément appelé « tête de lion » présente des poils longs de type angoras seulement autour de la tête. Les éleveurs qui le sélectionnent ont déterminé le gène M (pour Maned : crinière en anglais) à transmission monogénique dominante avec deux allèles :

- M : tête de lion à l'état hétérozygote et double tête de lion à l'état homozygote, c'est-à-dire que le phénotype de la crinière est plus prononcé (Figure 36).
- m : non tête de lion : poils courts autour de la tête.

Nous pouvons noter $M > m$.

Peu d'études existent à son sujet mais il était important de le notifier car ce phénotype est très courant chez le lapin de compagnie (Blackwell-Bates, 2016).

Figure 36 : Phénotype tête de lion.



Nous pouvons observer ci-dessus un lapin bélier de phénotype tête de lion et de génotype M/m (Source : personnelle).



Nous pouvons observer ci-dessus une lapine de phénotype double tête de lion et de génotype M/M (Source : personnelle).

B. Le lapin cachemire

Le lapin communément appelé « cachemire » présente des poils longs de type angoras sur tout le corps sauf la tête. On estime que ce phénotype résulte de la combinaison des allèles « tête de lion » et « angora » comme suit :

- $M/_ I/I$: lapin angora aux poils longs sur le corps et la tête comme expliqué précédemment au locus Angora.
- $m/m I/I$: lapin cachemire aux poils longs sur le corps et courts sur la tête (Figure 37)
- $M/M L/I$: lapin double tête de lion décrit précédemment
- $M/m L/L$: lapin tête de lion décrit précédemment
- $m/m L/L$: lapin aux poils courts sur le corps et la tête

Encore une fois, aucune étude au niveau moléculaire n'appuie ces résultats empiriques mais il est tout de même important de le notifier pour comprendre la sélection des éleveurs de lapins de compagnie à la recherche de robes et de pelages toujours plus originaux (Blackwell-Bates, 2016).

Figure 37 : Phénotype cachemire (Source : personnelle) ;



Lapine bélier siamoise aux yeux bleus au pelage cachemire de génotype m/m et I/I .

C. Le lapin Barbu de Gand

Le lapin Barbu de Gand est une race au pelage très particulier, constitué de poils de différentes longueurs en fonction des zones de son corps :

- Les poils sont normalement développés sur le dos.

- Les poils sont longs et laineux, sans poil de soutien, avec un développement des poils de bourre ondulés jusqu'à 8 cm et une coloration plus foncée sur les cuisses, les flancs, la tête et le fanon.
- Les poils sont courts sur les oreilles, le chanfrein et les membres.

Il a longtemps été affirmé dans le monde cunicole que le Barbu descendait d'un croisement entre un lapin angora et un lapin au poils courts. Pourtant, l'allèle I du poil angora est récessif. De ce fait, les descendants d'un tel croisement auraient tous les poils courts. Le pelage particulier du Barbu est probablement dû à une mutation dominante et plusieurs gènes sont vraisemblablement impliqués simultanément pour induire ce phénotype particulier (Figure 38) (Gruaz *et al.*, 2019).

Figure 38 : Lapins Barbu de Gand arborant leur pelage unique (Source : www.lapin-club-francilien.com).



Quatrième partie : Maladies associées à certaines couleurs de pelage chez le lapin

En raison de ses grandes variabilités phénotypique et génotypique, le lapin domestique est un excellent modèle pour la génétique classique, que ce soit pour l'étude de l'héritabilité des robes et de la texture du pelage que pour l'étude de l'héritabilité des anomalies génétiques. C'est pour cette raison que le lapin et d'autres mammifères tels que le rat, le cobaye et la souris sont largement étudiés lors de recherches biomédicales vétérinaires ou humaines. Ces espèces sont aussi nommées « modèles animaux » de par leurs similitudes avec l'Homme concernant leur réponses physiologiques et pathologiques (Botha *et al.*, 2014).

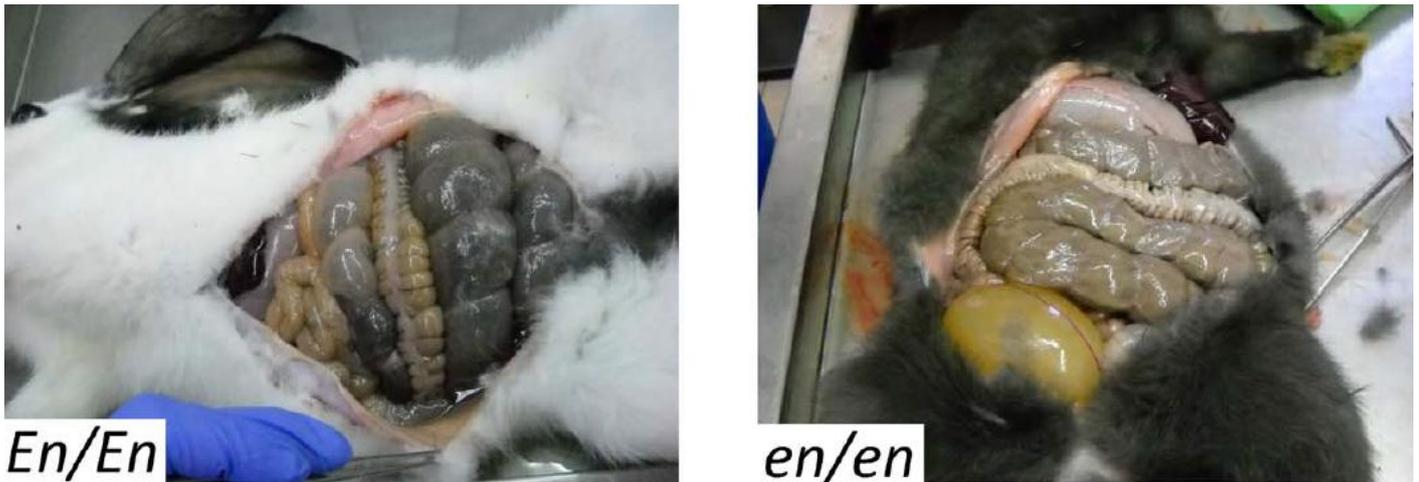
1. Le mégacôlon lié au génotype En/En

La panachure de type papillon est due au gène *En* pour *English Spotted* qui présente deux allèles partiellement dominants *En* et *en*. Les lapins homozygotes pour l'allèle *En/En* n'arborent que très peu de tâches de couleur et sont presque complètement blancs. Les lapins hétérozygotes *En/en* sont tâchetés selon la panachure de type papillon. Les lapins homozygotes *en/en* sont entièrement colorés sans panachure.

Si les lapins *En/en* et les lapins *En/En* ne présentent pas d'anomalie et vivent en bonne santé, les lapins *En/En* présentent un caecum dilaté et un mégacôlon ascendant qui réduit significativement leur durée de vie (Figure 39).

Ces anomalies affectent les neurones entériques et les cellules interstitielles de Cajal (CIC) qui expriment le gène *KIT*. L'expression du gène *KIT* dans le caecum et le côlon des lapins atteints *En/En* est seulement de 5 à 10 % par rapport à l'expression du gène *KIT* dans le caecum et le côlon des lapins témoins *en/en* (Figure 40). Les CIC et les neurones entériques des lapins *En/En* sont moins nombreux et altérés par rapport à ceux des lapins témoins. La composante neuronale excitatrice est alors significativement diminuée réduisant la motilité des muscles lisses gastrointestinaux des lapins *En/En* et provoquant un ralentissement de transit souvent fatal (Gerlitz *et al.*, 1993 ; Fontanesi *et al.*, 2016).

Figure 39 : Mégacôlon et caecum dilaté chez un lapin En/En (Source : Fontanesi *et al.*, 2016).

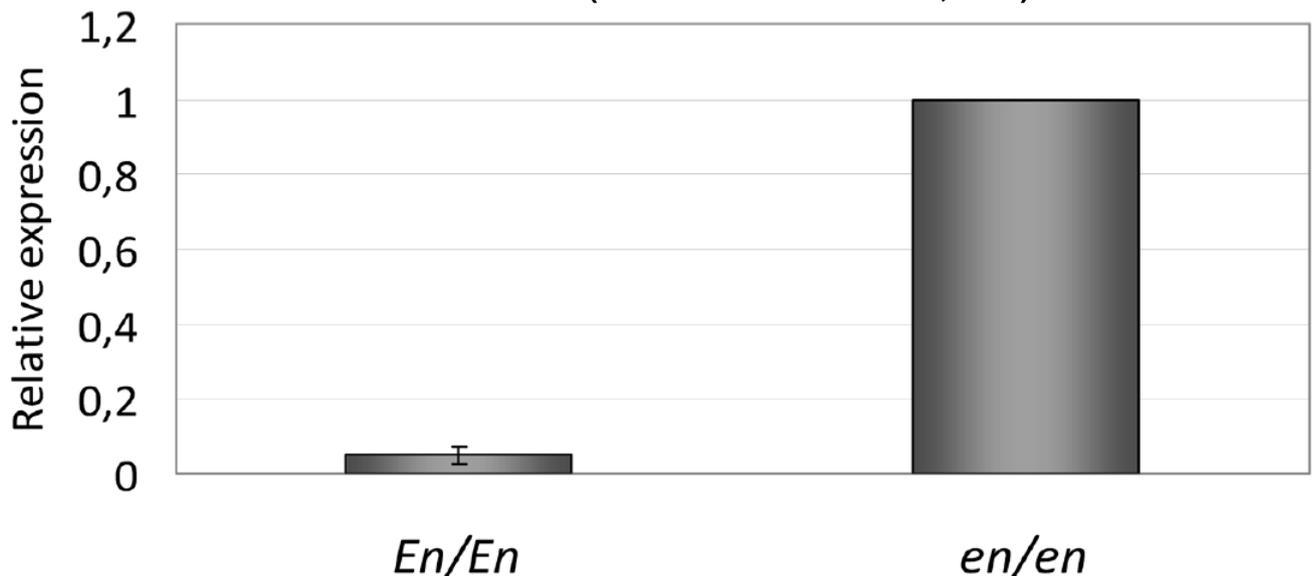


Le côlon ascendant est dilaté chez le lapin En/En pathologique par rapport au lapin en/en témoin.

Les lapins En/En présentent, de plus, un taux d'absorption de sodium très réduit à travers la paroi du caecum. La teneur en matière sèche de l'ingesta est réduite et la teneur en cendres est augmentée dans le caecum.

Ces lapins présentent une liquéfaction excessive de l'ingesta dans les parties proximales du gros intestin. Cependant les symptômes cliniques évoquent une constipation. Cette dernière résulte de plusieurs facteurs de stress endogènes et exogènes. Le segment d'intestin grêle des lapins En/En est plus court que celui des lapins et possède une proportion de matière sèche accrue (Bodecker *et al.*, 1995).

Figure 40 : Expression relative du gène KIT dans le côlon ascendant des lapins En/En versus en/en (Source : Fontanesi *et al.*, 2016).



Chez les lapins En/En, l'expression du gène *KIT* était significativement plus faible que chez les lapins en/en ($5 \pm 2\%$; $P < 0,00001$, test-t).

Ces lésions sont identiques à celles retrouvées lors de maladie du mégacôlon aganglionnaire (Maladie de Hirschsprung) chez l'Homme (Amiel *et al.*, 2008) et à celles du

syndrome du poulain blanc chez le cheval dû à l'homozygotie de l'allèle ovéro. Les études actuelles n'ont pas réussi à identifier la séquence du gène *KIT* responsable de ces anomalies mais il a bien été prouvé que le gène *KIT* jouait un rôle déterminant dans l'expression de ces lésions. Un système de régulation du gène *KIT* est suspecté comme responsable, ce qui est le cas chez la souris hétérozygote pour une même mutation du gène *KIT*. En effet, chez cette dernière les récepteurs et les ligands *KIT* ne se développent pas dans certaines parties du tube digestif (Fontanesi *et al.*, 2016). Néanmoins, l'homologie avec le cheval laisse une possibilité d'implication du gène *EDNRB*.

2. Anomalies chez les lapins sans-fourrure

Les éleveurs qui ont réalisé des croisements avec des lapins sans fourrure ont remarqué que leur santé était plus fragile et que leur longévité était réduite. Ils ont aussi remarqué que la croissance des lapins sans-fourrure était plus tardive, qu'ils présentaient souvent des anomalies de dentition et que la fertilité de ces lapins sans fourrure était médiocre (Kislovsky, 1928) En effet, les testicules des lapins mâles sans fourrure sont souvent immatures (Boucher *et al*, 1996). Il est connu que l'hypotrichose du lapin a une transmission autosomique récessive et que le gène responsable a été cartographié sur le chromosome 3q26.33-q27.3. Les lapins sans fourrure présentent des anomalies dentaires qui sont souvent responsables de leur mort précoce, autour du sevrage, vers un mois d'âge lorsque l'animal doit consommer du fourrage (Botha *et al*, 2014).

3. Buphtalmie chez le lapin albinos

La buphtalmie appelée aussi hydroptalmie ou glaucome congénital (Figure 41) présente une transmission génétique autosomique récessive. Le gène provoquant cette anomalie conduit à une perte de fonction des gènes responsables de la différenciation du réseau trabéculaire.

Le glaucome consiste en une augmentation de la pression intraoculaire qui entraîne la dégénérescence des cellules du ganglion rétinien. Il est un facteur de risque de la buphtalmie.

L'allèle de la buphtalmie, noté *bu* possède une pénétrance incomplète. Tous les auteurs ayant étudié ce gène affirment que le gène de la buphtalmie est situé sur le même chromosome que le gène coloration, très proche de l'allèle *c* codant pour l'albinisme. En effet cette anomalie est rarement rencontrée chez les lapins pigmentés. Le glaucome congénital du lapin est un bon modèle d'étude pour améliorer la prise en charge chirurgicale du glaucome infantile chez l'Homme (Botha *et al*, 2014).

Figure 41 : Glaucome chez un lapin (Source : www.medirabbit.com).



Conclusion

Le lapin présente une variabilité phénotypique en ce qui concerne la couleur de son pelage, de ses yeux et la texture de sa fourrure. En effet, une combinaison de nombreux gènes permet une large palette de robes.

En effet, le locus agouti codant pour la protéine de signalisation agouti (ASIP) détermine le passage de la synthèse d'eumélanine à celle de phéomélanine dans les mélanocytes. Le locus extension code pour le récepteur de l' α -MSH (MC1R) et permet la synthèse d'eumélanine et de phéomélanine. Ce locus est épistatique sur le locus agouti. Les types de mélanine produits dans le pelage dépendent donc des locus extension et agouti. Le locus brown est déterminé par des mutations du gène *TYRP1*, codant pour une enzyme mélanocytaire nécessaire à la production d'eumélanine sombre. Le locus *brown* détermine donc la couleur noire ou brune de l'eumélanine. Le locus coloration est responsable de la répartition des pigments sur le corps du lapin et de la quantité de chacun des pigments produits grâce à des mutations qui modifient l'activité de la tyrosinase. Une mutation au locus dilution tronque la protéine Myo5a qui ne peut plus assurer le transport des pigments et provoque une dilution de la couleur de la robe.

Bien que leurs mécanismes restent encore énigmatiques chez le lapin, de nombreux gènes dont le gène *KIT* entraînent une panachure de la robe. Les trois motifs principaux sont la panachure de type papillon, la panachure de type hollandais et le hotot mais toute une gamme de panachures est possible grâce à l'action de polygènes et du gène *vienna* encore mal connus.

La texture du pelage est aussi un critère de sélection important dans les élevages industriels et de loisirs. En effet les lapins angoras et rex font encore partie du commerce de fibres et de fourrure mais plaisent aussi aux particuliers à la recherche de lapins de compagnie plus originaux. C'est pour cela que les éleveurs de loisirs ont sélectionné des lapins tête de lion, cachemires ou encore satins dont le poil luit à la lumière. Si la mutation perturbant le gène du facteur 5 de croissance des fibroblastes (*FGF5*) s'est avérée responsable de la longueur du poil de l'angora et que la mutation perturbant le gène de la lipase H (*LIPH*) s'est avérée être responsable du poil rex français, les gènes responsables des autres phénotypes cités ci-dessus restent encore à étudier.

Cependant, certaines robes sont associées à des maladies. En effet, certains gènes ont un effet pléiotrope c'est-à-dire qu'ils agissent sur plusieurs phénotypes à la fois. Par exemple, la panachure de type papillon du lapin, à l'état homozygote, est responsable d'un mégacôlon et d'une dilatation caecale. En effet, la mutation du gène *KIT* provoque une altération des cellules nerveuses du tractus digestif, ralentissant le péristaltisme de celui-ci et provoquant une stase et une constipation souvent fatale chez les lapins atteints. Bien que nos connaissances soient à approfondir, des anomalies oculaires telles qu'une aniridie chez un lapin aux yeux bleus, une corectopie chez un lapin à panachure hollandaise ou encore la buphtalmie chez le lapin albinos ont été remarquées par des éleveurs et mériteraient d'être étudiées pour savoir s'il y a effectivement une corrélation. Il serait en effet intéressant de connaître le véritable lien génétique entre la couleur de la robe des lapins atteints et ces anomalies. De plus, les lapins sans fourrure

présentent parfois une malocclusion dentaire et des organes génitaux immatures. Le gène responsable de l'hypotrichose du lapin serait possiblement pléiotrope.

Ce recensement des gènes connus chez le lapin domestique, concernant la couleur de la robe et la texture du pelage, ainsi que le recensement des gènes qu'il reste à étudier pourra peut-être éclairer les éleveurs sur les aspects moléculaires de la génétique de nos lapins à propos de laquelle peu d'ouvrages français se consacrent à ce jour.

L'élevage de lapin a d'abord été une richesse économique grâce à l'industrie de leur chair et de leur fourrure puis un véritable patrimoine cunicole à travers le développement des races et des robes des éleveurs passionnés. Aujourd'hui nous pourrions ajouter que le lapin se montre être un très bon modèle pour la recherche biomédicale.

Le lapin est véritablement entré dans l'ère de la génomique avec le séquençage de son génome en 2014, qui a rendu possible des travaux permettant de mieux comprendre son évolution. Les gènes caractérisant son pelage sont les mieux connus, d'autres gènes affectant sa croissance, sa reproduction et sa résistance aux troubles digestifs ont pu être caractérisés depuis 2010.

Liste des références bibliographiques

- AINSWORTH N., ATZORI MG., BUTLER K. (2016) Hétérochromie de l'iris chez les lapins de race « Hollandais ». *In* *MediRabbi* [http://www.medirabbit.com/FR/ophtalmologie/Maladies/Couleur/Bicolor_eyes.pdf] (consulté le 12/11/2020)
- AMIEL J., SPROAT-EMISON E., GARCIA-BARCELOM., ET AL. (2008) Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics : a review. *J. Med. Genet.* 45, 1-14
- ARNOLD J. (2010) Parcours animalier, Escapades zootechniques, Cheminement cuniculicole. Paris, ICI.
- BLACKWELL-BATES D. (2016) Colour and Pattern Varieties of the Netherland Dwarf Rabbit. Wroclaw, Amazon Fulfillment. ed.
- BODEKER D., TURCK O., LOVEN E., ET AL. (1995) Pathophysiological and functional aspects of the megacolon-syndrome of homozygous spotted rabbits. *Zentralbl. Veterinarmed. A.* 42, 549-559
- BOROVANSKY J., RILEY P.A. (2011) Melanins and melanosomes : biosynthesis, structure, physiological and pathological functions., Weinheim, Wiley-Blackwell.
- BOTHA M., PETRESCU-MAG I.V., HETTIG A. (2014) Genetic disorders in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Rabbits. Genetics.* 4, 7-47
- BOUCHER S. (1993) Les robes du lapin (*Oryctolagus cuniculus*). Etude génétique des patrons « blanc aux yeux bleus », « agoutis gris » et « chamois ». Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Nantes
- BOUCHER S., THEBAULT G., PLASSIAT G., *et al.* (1996) Phenotypical description of hairless rabbits appeared in three different herds. *In* 6ème Congrès mondial de cuniculture. Toulouse, 9-12 juillet, pp 333-338
- BOUCHER S. (2003) Nouvelles données sur les lapins blancs aux yeux bleus. *In* *Les lapins et quelques publications*. [http://d.roueyre.free.fr/page_accueil.htm] (consulté le 12/11/2020)
- BOUHANNA L. (2013) Diagnostiquer et traiter la membrane conjonctivale épicornéenne du lapin. *La Dépêche Vétérinaire.* 1209, 12-14
- BOUSSARIE D., RIVAL F. (2013) Médecine et chirurgie du lapin de compagnie., Saint-Just-la-Pendue, Vetnac. ed.
- BUTLER K. (2014) Domestic Rabbits, Hares, Jackrabbits & Cottontails Eye Color Examples. *In* *MediRabbit*. [<http://www.vgr1.com/vision/color/>] (consulté le 12/11/2020)
- CARNEIRO M., AFONSO S., ARMANDO G., ET AL. (2011) The Genetic Structure of Domestic Rabbits. *Mol. Biol. Evol.* 28, 1801-1816
- CASTLE W.E. (1903) The heredity of « angora » coat in mammals. *Science.* 18, 760-761
- CASTLE W.E. (1921) More linked genes in rabbits. *Science.* 54, 634-636
- CASTLE W.E. (1924) Genetics of the japanese rabbit. *J. Genet.* 14, 225-229
- CASTLE W.E. (1924) Linkage of dutch, english and angora in rabbits. *J. Genet.* 10, 107-108
- CASTLE W.E. (1924) On the Occurrence in Rabbits of Linkage in Inheritance between Albinism and Brown Pigmentation. *PROC. N. A. S.* 10, 486-488
- CASTLE W.E. (1933) Linkage interrelations of three genes for rex (short) coat in the rabbit. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 10, 486-488
- CASTLE W.E. (1933) The furless rabbit. *J. Hered.* 4, 81-86
- CASTLE W.E. (1933) The linkage relations of yellow fat in rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 19, 947-950
- CASTLE W.E., LAW L.W. (1936) Satin a new hair mutation of the rabbit. *J. Hered.* 27, 235-240

- CASTLE W.E., SAWIN P.B. (1941) Genetic linkage in the rabbit. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 27, 519-522
- CHANTRY-DARMON C., URIEN C., DE ROCHAMBEAU H., *et al.* (2006) A first-generation microsatellite-based integrated genetic and cytogenetic map for the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and localization of angora and albino. *Anim. Genet.* 37, 335-341
- CHIAVERINI C., BEURET L., FLORI E., *et al.* (2008) Microphthalmia-associated transcription factor regulates RAB27A gene expression and controls melanosome transport. *J. Biol. Chem.* 283, 12635-12642
- CICHOREK M., WACHULSKA M., STASIEWICZ A., *et al.* (2013) Skin melanocytes : biology and development. *Postep. Derm. Alergol.* 30, 30-41
- CLEFFMANN G. (1953) Studies on the coat markings of wild rabbits; a contribution to the mechanism of the agouti factor. *J. Hered.* 85, 137-162
- COVRIG I., OROIAN I.G., PATRUTOIU T.C., *et al.* (2013) The C locus: rabbit genetics for full color development, chinchilla, seal, sable, pointed black and red-eyed full white. *Rabbits. Genet.* 3, 23-32
- CRARY D.D., SAWIN P.B. (1953) Some factors influencing the growth potential of the skin in the domestic rabbit. *J. Exp. Zool.* 124, 31-62
- DELEVOYE C., GIORDANO F., VAN NIEL G., *et al.* (2011) La biogenèse des mélanosome : l'échiquier de la pigmentation. *Méd. Sci.* 27, 153-162
- DEMARCHEZ M. (2019) Le mélanocyte et la pigmentation. In *Biologie de la peau*. [<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>] (consulté le 12/11/2020)
- DEMARS J., IANNUCELLI N., UTZERI V.J., *et al.* (2018) New Insights into the Melanophilin (MLPH) Gene Affecting Coat Color Dilution in Rabbits. *Genes.* 9, 1-12
- DENIS B. (2008) Les couleurs de robes chez le chien. Paris, Aniwa S.A.S. Ed.
- DING H., ZHAO B., CHENG G., *et al.* (2019) Analyses of histological and transcriptome differences in the skin of short-hair and long-hair rabbits. *BMC. Genomics.* 20, 140
- DING H., CHENG G., LENG J., *et al.* (2020) Analysis of histological and microRNA profiles changes in rabbit skin development. *Sci. Rep.* 10, 454
- DIRIBARNE M., MATA X., CHANTRY-DARMON C., *et al.* (2011) A deletion in exon 9 of the LIPH gene is responsible for the rex hair coat phenotype in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS. One.* 6, 19281
- DIRIBARNE M., MATA X., RIVIERE J., *et al.* (2012) LIPH expression in skin and hair follicles of normal coat and Rex rabbits. *PLoS One* 7, 30073
- DULAC C. (1993) Le développement embryonnaire du système mélanocytaire et sa pathologie. *Méd. Sci.* 9, 417-424
- PASTURAL E., *et al.* (1997) Griscelli Disease Maps to Chromosome 15q21 and Is Associated With Mutations in the myosin-Va Gene. *Nat. Genet.* 16, 289-292
- EAST DRAPEAU E. (1933) An anatomical study of the furless condition in rabbits. *J. Morphol.* 54, 365-388
- VIDEIRA I.F., MOURA D.F., MAGINA S. (2013) Mechanisms regulating melanogenesis. *An. Bras. Dermatol.* 88, 76-83
- FLEMMING K., KUHNEL C., WIEBERNEIT D., *et al.* (1994) The problems of spotted breeds of rabbits. 4. Morpho- and histometric findings in the CNS and thyroid glands and the hormone content in blood at slaughter of hybrid rabbits, and estimation of the heterosis effect. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 101, 434-439
- FONTANESI L., TAZZOLI M., BERETTI F., *et al.* (2006) Mutations in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene are associated with coat colours in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim. Genet.* 39, 489-493
- FONTANESI L., TAZZOLI M., RUSSO V. (2007) Non-invasive and simple methods for sampling rabbit DNA for PCR analysis of melanocortin 1 receptor (MC1R) gene mutations : a

- technical note. *World. Rabbit. Sci.* 15, 121-126
- FONTANESI L., FORESTIER L., ALLAIN D., *et al.* (2010) Characterization of the rabbit agouti signaling protein (ASIP) gene: Transcripts and phylogenetic analyses and identification of the causative mutation of the nonagouti black coat colour. *Genomics.* 95, 166-175
- FONTANESI L., SCOTTI E., COLOMBO M., *et al.* (2010) A composite six bp in-frame deletion in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene is associated with the Japanese brindling coat colour in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *BMC. Genetics.* 11, 1-11
- FONTANESI L., VARGIOLU M., SCOTTI E., *et al.* (2010) Endothelin receptor B (EDNRB) is not the causative gene of the English spotting locus in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim. Genet.* 41, 669-670
- FONTANESI L., SCOTTI E., DALL OLIO S., *et al.* (2012) Identification and analysis of single nucleotide polymorphisms in the myosin VA (MYO5A) gene and its exclusion as the causative gene of the dilute coat colour locus in rabbit. *World. Rabbit. Sci.* 20, 35-41
- FONTANESI L., SCOTTI E., ALLAIN D., *et al.* (2013) A frameshift mutation in the melanophilin gene causes the dilute coat colour in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) breeds. *Anim. Genet.* 45, 248-255
- FONTANESI L., SCOTTI E., COLOMBO M., *et al.* (2013) Investigation of the premelanosome protein (PMEL or SILV) gene and identification of polymorphism excluding it as the determinant of the dilute locus in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Arch. Tierz.* 56, 42-49
- FONTANESI L., VARGIOLU M., SCOTTI E., *et al.* (2014) The KIT Gene Is Associated with the English Spotting Coat Color Locus and Congenital Megacolon in Checkered Giant Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS. One.* 9, 1-12
- FOX R.R., MANNING P.J., RINGLER D.H., *et al.* (1994) Taxonomy and genetics. *In The Biology of the Laboratory Rabbit.* 2^{ème} éd., San Diego, Academic Press, pp 1-26
- GAGGIOLI C., BUSCA R., ABBE P., *et al.* (2003) Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) is required but is not sufficient to induce the expression of melanogenic genes. *Pigm. Cell. Res.* 16, 374-382
- GARREAU H., GUNIA M. (2018) La génomique du lapin : avancées, applications et perspectives. *INRA. Prod. Anim.* 31, 13-22
- GERLITZ S., WESSEL G., WIEBERNEIT D., *et al.* (1993) The problems of breeding spotted rabbits. Variability of the pigmentation grade, ganglionic intestinal wall supply, relationship to pathogenesis--animal breeding and animal welfare aspects. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 100, 237-239
- GRADINARU A.C., PETRESCU-MAG I.V. (2017) Various traits in rabbits were reported to inherit according to a linkage relation among loci. A review study focused on Albinism and Dominant White Spotting loci. *Rabbits. Genet.* 7, 7-11
- GRUAZ M., VAN PRAAG A., VAN PRAAG E. (2020) Un lapin sans pelage est un phénomène rare...
In *MediRabbit*
[http://www.medirabbit.com/FR/Congenit/Sans_pelage/Lapin_sans_pelage.pdf] (consulté le 12/11/2020)
- GRUAZ M., VAN PRAAG E. (2016) Aniridie partielle chez un lapereau de race « Hollandais ». *In* *MediRabbit*
[http://www.medirabbit.com/FR/ophtalmologie/Maladies/Iris/Incomplet_iris_fr.pdf] (consulté le 12/11/2020)
- HEBERT J.M., ROSENQUIST T., GOTZ J., *et al.* (1994) FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell.* 78, 1017-1025
- HIGGINS C.A., PETUKHOVA L., HAREL S., *et al.* (2014) FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111, 10648-10653
- HINKLE A. (2011) Color Genetics of the Dwarf Hotot. *In American Dwarf Hotot Specialty Club*

- Guidebook*. Houston, ADHRC, pp 112-116
[\[https://www.adhrc.com/Forms/Color%20Genetics%20of%20the%20Dwarf%20Hotot.pdf\]](https://www.adhrc.com/Forms/Color%20Genetics%20of%20the%20Dwarf%20Hotot.pdf)
 (consulté le 20/11/2020)
- HONDA A., HIROSE M., SANKAI T., *et al.* (2015) Single-step generation of rabbits carrying a targeted allele of the tyrosinase gene using CRISPR/Cas9. *Exp. Anim.* 64, 31-37
- JACKSON R.H., LUKEFAHR S.D., STANKO R.L., *et al.* (2008) Testosterone and dihydrotestosterone production genetically furless and furred male rabbits and effects on growth. *In 9th World Rabbit Congress, Vérone, 10-13 Juin*, pp 137-142
- JEHL J. (2019) Sélection Génétique générale appliquée au lapin. *In Fédération Française de Cuniculiculture*. [\[https://www.ffc.asso.fr/ffc/documentation/levage/selection/121-genetique-generale-appliquee-au-lapin\]](https://www.ffc.asso.fr/ffc/documentation/levage/selection/121-genetique-generale-appliquee-au-lapin) (consulté le 12/11/2020)
- KERVEILLANT J.Y. (1984) Contribution à l'étude des robes chez le lapin. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Nantes
- KING WILSON W., DUDLEY F.J. (1946) Fat colour and fur colour in different varieties of rabbit. *J. Genet.* 47, 290-294
- KISLOVSKY D.A. (1928) Naked a recessive mutation in the rabbit. *J. Hered.* 19, 438-439
- L. FONTANESI (2021) Rabbit Genetic Resources Can Provide Several Animal Models to Explain at the Genetic Level the Diversity of Morphological and Physiological Relevant Traits. *Appl. Sci.* 11, 373
- LAURANS R., ARNAOLD J., HACHET M., *et al.* (1990) La couleur du pelage des mammifères domestiques. *In Journée d'étude organisée par la Société d'Ethnozootecnie*. Paris, 4 Avril 1990, pp 1-114
- LAURIN T. (2018) Les cellules des crêtes neurales : « la seule chose intéressante » chez les Vertébrés ? *In Planet Vie ENS éducol* [\[https://planet-vie.ens.fr/thematiques/developpement/phases-du-developpement/les-cellules-des-cretes-neurales-la-seule-chose\]](https://planet-vie.ens.fr/thematiques/developpement/phases-du-developpement/les-cellules-des-cretes-neurales-la-seule-chose) (consulté le 12/11/2020)
- LEHNER S., GAHLE M., DIERKS C., *et al.* (2013) Two-Exon Skipping within MLPH Is Associated with Coat Color Dilution in Rabbits. *PLoS. One.* 8, 1-11
- LETARD E. (1928) Le lapin Castorrex, L'histoire d'une mutation. *Rev. Méd. Vét. Toulouse.* 80, 136-143
- LETKO A., AMMANN B., JAGANNATHAN V., *et al.* (2020) A deletion spanning the promoter and first exon of the hair cycle-specific ASIP transcript isoform in black and tan rabbits. *Anim. Genet.* 51, 137-140
- LIANG S., BAO Z., ZHAO B., *et al.* (2020) Characterization and functional analysis of Krtap11-1 during hair follicle development in Angora rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Genes Genomics.* 42, 1281-1290
- LIENHART R. (1927) A propos d'une récente mutation chez le lapin domestique, le lapin Castorrex. *Soc. Biol. Ses. Fil.* 97, 386-388
- MABIRE C. (2018) Détection de cellules souches tumorales exprimant le CD 20 dans les mélanomes canins : vers une nouvelle approche thérapeutique. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Lyon
- MAHDI N., WIEBERNEIT D., WEGNER W. (1992) The problem of breeding for spots in rabbits. 2. Further results on the variation of characteristics in fattening and breeding animals. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 99, 111-113
- MARCQ J., LAURENTO O. (1927) Etude génétique sur le lapin chinchilla. *J. Hered.* 15, 211-219
- MATESIC L.E., REUSS A.E., SWING D.A., *et al.* (2001) Mutations in Mlph, encoding a member of the Rab effector family, cause the melanosome transport defects observed in leaden mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 18, 10238-43
- MENIGOZ J.J. (2010) La fourrure. *In Fédération Française de Cuniculiculture* [\[https://ffc.asso.fr/ffc/documentation/decouvrons-le-lapin/la-fourrure\]](https://ffc.asso.fr/ffc/documentation/decouvrons-le-lapin/la-fourrure) (consulté le

12/11/2020)

- MORICE V. (2020) Chapitre 5 - La peau et les phanères. In *Médecine Sorbonne Université*. [http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html] (consulté le 12/11/2020).
- MORT R.L., JACKSON I.J., PATTON E.E. (2015) The melanocyte lineage in development in disease. *Development*. 142, 620-632
- MULSANT P., DE ROCHAMBEAU H. (2004) A note on linkage between the angora and fgf5 genes in rabbits. *World. Rabbit. Sci.* 12, 1-6
- PARK H.Y., KOSMADAKI M., YAAR M., *et al.* (2009) Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell. Mol. Life. Sci.* 66, 1493-1506
- PROTA G. (1992) Melanins and melanogenesis. San Diego, Academic Press. ed.
- PUNNETT R.C. (1920) The genetics of the dutch rabbit - a criticism. *J. Genet.* 9, 303-317
- PUNNETT R.C. (1926) Note on a chinchilla-Japanese cross in rabbits. *J. Genet.* 17, 217-220
- PUNNETT R.C. (1928) Further notes on Dutch and English rabbits. *J. Genet.* 20, 247-260
- PUNNETT R.C. (1930) On the series of allelomorphs connected with the production of black pigment in rabbits. *J. Genet.* 23, 265-274
- PUSTA D., RAKOSSY Z., SOBOLU R., *et al.* (2013) Genetic Coat Colour Determinism in Rabbits In Animal Husbandry. In *48th Croatian & 8th International Symposium on Agriculture*. Dubrovnik, 17-22 Février, pp790-794
- RAPOSO G., TENZA D., MURPHY D.M., *et al.* (2001) Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes and lysosomes in pigmented melanocytic cells. *J. Cell. Biol.* 152, 809-824
- RAPOSO M.S., MARKS (2007) Melanosomes - dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8, 7682-797
- REY J. (2019) Déterminisme génétique des robes du cheval et maladies associées. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort
- RIFAAT O.M. (1954) A revised map of the fifth chromosome of the domestic rabbit. *Heridity*. 8, 107-116
- ROBINSON R. (1951) Dutch-type White-spotting in Rabbits. *Nature*. 168, 300
- ROBINSON R. (1953) Segregation of the satin gene in the rabbit. *J. Hered.* 44, 95-96
- ROBINSON R. (1958) Genetic studies of the rabbit. *Bibl. Genet.* 17, 229-558
- SAWIN P.B. (1934) Linkage of « wide band » and agouti genes. *J. Hered.* 5, 477-481
- SAWIN P.B., GRIFFITH M.A., STUART C.A. (1994) Genetic linkage of blood types in the rabbit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 30, 217-221
- SEABRA M.C., *et al.* (2006) A coiled-coil domain of melanophilin is essential for Myosin Va recruitment and melanosome transport in melanocytes. *Mol. Biol. Cell.* 11, 4720-35
- SLOMINSKI A., TOBIN D.J., SHIBAHARA S., *et al.* (2004) Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol. Rev.* 84, 1155-1228
- STEEL K.P., BARKWAY C. (1989) Another role for melanocytes : their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Comp. Biol.* 107, 453-463
- SWOPE V.B., JAMESON J.A., MCFARLAND K.L., *et al.* (2012) Defining MC1R regulation in human melanocytes by its agonist α -melanocortin and antagonists agouti signaling protein and β -defensin 3. *J. Invest. Dermatol.* 132, 2255-2262
- THORA M., PLITT H., MERLE H., *et al.* (1944) A microscopic study of coat variations in white ne zealand and angora rabbits. *J. Hered.* 35, 183-192
- TRINQUIER I. (1990) La pigmentation mélanique cutanée chez le chien et le chat. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Toulouse
- TSATMALI M., ANCANS J., THODY A.J. (2002) Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J. Histochem. Cystochem.* 50, 125-133
- UTZERI V.J., RIBANI A., FONTANESI L. (2014) A premature stop codon in the TYRP1 gene is associated with brown coat colour in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim.*

- Genet.* 45, 600-603
- VAN PRAAG E. (2020) MediRabbit. In www.medirabbit.com.
[http://www.medirabbit.com/FR/index_fr.htm] (consulté le 12/11/2020).
- WIEBERNEIT D., MAHDI N., ZACHARIAS K., *et al.* (1991) The problems of spotted breeds of rabbits. 1. Fattening and body condition at slaughter, organ parameters. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 98, 352-354
- XU Y., LIU H., PAN H., *et al.* (2020) CRISPR/Cas9-mediated disruption of Fibroblast Growth Factor 5 in rabbits results in a systemic long hair phenotype by prolonging anagen. *Genes.* 11, 297
- ZHAO B., CHEN Y., YANG N., *et al.* (2018) Transcriptomic analysis reveals differentially expressed genes associated with wool length in rabbit. *Anim. Genet.* 49, 428-437
- ZHAO B., CHEN Y., HU S., *et al.* (2019) Systematic analysis of non-coding RNAs involved in the Angora rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) hair follicle cycle by RNA sequencing. *Front. Genet.* 3, 10-407
- ZHAO B., CHEN Y., HU S., *et al.* (2020) Characterization of HTATIP2 and its role during hair follicle cycles in Angora rabbit. *Genome.* 63, 179-187

DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DE LA COULEUR DU PELAGE, DES YEUX ET DE LA TEXTURE DU POIL DU LAPIN DOMESTIQUE (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*) ET LES MALADIES ASSOCIÉES

AUTEUR : Aurore BRINETET

RÉSUMÉ :

Le lapin présente une richesse phénotypique en ce qui concerne la couleur de son pelage, de ses yeux et la texture de sa fourrure.

En effet, le locus agouti codant pour la protéine de signalisation agouti (ASIP) détermine le passage de la synthèse d'eumélanine à celle de phéomélanine dans les mélanocytes. Le locus extension code pour le récepteur de l' α -MSH (MC1R). Le locus brown est déterminé par des mutations du gène *TYRP1*. Le locus *brown* détermine donc la couleur noire ou brune de l'eumélanine. Le locus coloration est responsable de la répartition et la quantité des pigments sur le corps du lapin grâce à des mutations modifiant l'activité de la tyrosinase. Une mutation au locus dilution tronque la protéine Myo5a qui ne peut plus assurer le transport normal des pigments.

Bien que leurs mécanismes restent encore énigmatiques chez le lapin, de nombreux gènes dont le gène KIT assurent la panachure de la robe.

La texture du pelage est aussi déterminée par des gènes précis comme la mutation perturbant le gène du facteur 5 de croissance des fibroblastes (FGF5) s'est avérée responsable de la longueur du poil de l'angora. La mutation perturbant le gène de la lipase H (LIPH) s'est avérée être responsable du poil rex français.

Certaines couleurs de pelage sont associées à des maladies. Par exemple, l'allèle de la panachure de type papillon du lapin, à l'état homozygote, est responsable d'un mégacôlon et d'une dilatation caecale. Des anomalies oculaires seraient peut-être liées à la couleur de robe telles qu'une aniridie chez un lapin aux yeux bleus, une corectopie chez un lapin à panachure hollandaise ou encore la buphtalmie chez le lapin albinos ont été remarquées par des éleveurs. De plus, les lapins sans fourrure présentent parfois une malocclusion dentaire et des organes génitaux immatures.

Le recensement de ces gènes chez le lapin domestique pourra aider les éleveurs dans leur sélection.

MOTS CLÉS :

LAPIN ; GENES ; GENETIQUE ; COULEUR ; ROBE ; TEXTURE ; PELAGE ; MALADIES.

JURY :

Présidente : Dr Julie RIVIÈRE

Directrice de thèse : Dr Lucie CHEVALLIER

Examineur : Dr Pascal ARNÉ

GENETIC DETERMINISM OF COAT COLOUR, EYES AND HAIR TEXTURE OF DOMESTIC RABBIT (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*) AND ASSOCIATED DISEASES

AUTHOR: Aurore BRINETET

SUMMARY:

The rabbit exhibits a phenotypic richness with regard to the color of its coat, its eyes and the texture of its fur.

Indeed, the agouti locus encoding the agouti signaling protein (ASIP) determines the passage from eumelanin synthesis to that of pheomelanin in melanocytes. The extension locus encodes the α -MSH receptor (MC1R). The brown locus is determined by mutations in the *TYRP1* gene. The brown locus therefore determines the black or brown color of eumelanin. The staining locus is responsible for the distribution and quantity of pigments on the body of the rabbit thanks to mutations that modify the activity of tyrosinase. A mutation at the dilution locus truncates the Myo5a protein which can no longer ensure the normal transport of pigments.

Although their mechanisms are still enigmatic in rabbits, many genes including the KIT gene ensure the variegation of the coat.

Coat texture is also determined by specific genes, such as the mutation disrupting the fibroblast growth factor 5 (FGF5) gene was found to be responsible for angora coat length. The mutation disrupting the H lipase gene (LIPH) was found to be responsible for French rex hair.

Some coat colours are associated with diseases. For example, the allele of the English-spotted coat of the rabbit, in the homozygous state, is responsible for megacolon and cecal dilation. Ocular abnormalities may be linked to coat color such as aniridia in a blue-eyed rabbit, corectopia in a Dutch-spotted rabbit or even buphthalmia in albino rabbits have been noticed by breeders. In addition, furless rabbits exhibit sometimes dental malocclusion and immature genitals.

The inventory of these genes in domestic rabbits will, help breeders in their selection.

KEYWORDS:

RABBIT ; GENES ; GENETIC ; COLOUR ; TEXTURE ; COAT ; DISEASES ; HAIR.

JURY:

Chairperson: Dr Julie RIVIÈRE

Thesis Director: Dr Lucie CHEVALLIER

Reviewer: Dr Pascal ARNÉ