

# LE MOSAÏCISME CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

## MOSAICISM IN DOMESTIC CARNIVORES

Par Ambre JARAUD-DARNAULT<sup>(1)</sup> et Marie ABITBOL<sup>(2)</sup>,  
(Communication présentée le 02 Mars 2017,  
Manuscrit accepté le 25 Février 2017)

### RÉSUMÉ

Le mosaïcisme est un phénomène génétique retrouvé dans l'ensemble du monde vivant et notamment chez toutes les femelles de mammifères, qui sont des mosaïques du fait du phénomène d'inactivation aléatoire du chromosome X. Chez le chat, ce phénomène épigénétique a la particularité de pouvoir être directement visible sur la robe de certains individus : les chats à robe écaille de tortue et tricolore. Les rares mâles portant ces robes sont le plus souvent stériles du fait d'une anomalie chromosomique. Chez le chien, comme chez le chat, un mosaïcisme fréquemment décrit concerne les chromosomes sexuels et peut être la cause de troubles du développement de l'appareil génital entraînant le plus souvent une stérilité. Les tests génétiques sont un nouvel outil à envisager par le praticien face à des hypothèses de mosaïcisme, voire de chimérisme.

**Mots-clés :** mosaïque, mosaïcisme, chimère, chimérisme, génétique, chromosome, caryotype, tests génétiques, chat, chien.

### ABSTRACT

*Mosaicism is a common genetic phenomenon that occurs in many pluricellular organisms and more particularly in female mammals. They are mosaics because of the X-chromosome inactivation. In domestic cats, this epigenetic phenomenon can moreover be seen at first glance on some individuals: tortie and calico cats. In fact, some males are very rarely seen with such a coat color, but they are most of the time sterile because of a chromosomal anomaly. Moreover, in dogs and cats, sex chromosome mosaicism, often described, may induce disorders of sexual development leading to sterility. Genetic tests could be a useful tool for clinicians in order to identify and distinguish mosaicism or chimerism.*

**Key words:** mosaic, mosaicism, chimera, chimerism, genetics, chromosome, caryotype, genetic testing, cat, dog.

## INTRODUCTION

Réalisée depuis l'Antiquité, la mosaïque est un ouvrage d'art, dont l'assemblage de petits cubes ou parallélépipèdes multicolores est destiné à former un dessin (Larousse) : le chien du *Cave Canem* de Pompéi en est un célèbre exemple, d'autres mosaïques méditerranéennes peuvent être admirées au musée du Louvre notamment (**figure 1**). Fortement ancrée dans la culture artistique, la mosaïque a ainsi donné son nom aux robes chamarrées que peuvent arborer certains animaux, comme les chattes à robe écaille de tortue ou tricolore (**figure 2**).

Chez le chat domestique, la singularité de ce phénotype mosaïque est de n'être porté, à de rares exceptions près, que par les femelles. En 1919, Morgan et Bridges établirent les premières associations entre le phénotype mosaïque observé chez certaines mouches drosophiles et leurs hypothèses concernant le phénomène de mosaïcisme génétique sous-jacent. En 1961, M. Lyon émit pour la première fois l'hypothèse que ces robes si particulières chez la chatte étaient le fruit d'un phénomène nommé « phénomène d'inactivation

(1) Ambre JARAUD-DARNAULT, IMRB U955-E10 Groupe de Génétique Médicale Comparée, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, également à Société Centrale Canine, 155 Avenue Jean Jaurès, 93300 Aubervilliers.  
Courriel : [ambre.jaraud@vet-alfort.fr](mailto:ambre.jaraud@vet-alfort.fr) / [ambre.jaraud@centrale-canine.fr](mailto:ambre.jaraud@centrale-canine.fr)

(2) Marie Abitbol, IMRB U955-E10 Groupe de Génétique Médicale Comparée, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, maintenant à VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile  
Courriel : [marie.abitbol@vetagro-sup.fr](mailto:marie.abitbol@vetagro-sup.fr)



**Figure 1 :** Mosaïque fragmentaire en cubes de marbres et de calcaires, représentant trois animaux en course et provenant de Méditerranée orientale, fin du 5<sup>ème</sup> - 6<sup>ème</sup> siècle (Musée du Louvre). © Ambre Jaraud-Darnault.



**Figure 2 :** Chatte tricolore présentant une panachure blanche envahissante. Du fait de la présence de blanc, les plages de couleur noire et rousse sont bien délimitées. © Ambre Jaraud-Darnault.

du chromosome X » permettant de compenser la double quantité apparente de gènes liés à l'X chez la femelle (Lyon, 1961). En réalité, ce processus épigénétique est retrouvé chez toutes les femelles de mammifères, mais la présence d'un gène de coloration de la robe (Orange) sur le chromosome X dans l'espèce *Felis catus* rend ce phénomène visible au plan phénotypique chez les individus hétérozygotes pour ce gène (Schmidt-Küntzel *et al.* 2009).

Par extension, le terme de mosaïque est désormais employé pour décrire l'aspect « pluri-génétique » de certains organismes : le mosaïcisme désigne ainsi le phénomène de coexistence au sein d'un même individu de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement distinctes et dérivant d'un unique zygote. On distinguera le mosaïcisme phénotypique du mosaïcisme épigénétique et du mosaïcisme génétique, ou encore le mosaïcisme chromosomique du mosaïcisme d'un ou de plusieurs gènes.

Enfin, le phénomène de mosaïcisme ne doit pas être confondu avec le chimérisme, désignant quant à lui la coexistence au sein d'un même individu de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement distinctes mais issues d'au moins deux zygotes : ces organismes multi-parentaux sont appelées chimères, en référence à la créature fabuleuse de la mythologie grecque dont le corps était le résultat d'un mélange insolite et quelque peu monstrueux d'un lion, d'une chèvre et d'un serpent. Les tests génétiques actuellement disponibles dans le monde vétérinaire s'avèrent particulièrement intéressants pour déterminer si un individu est mosaïque ou bien chimère.

## MOSAÏCISME ÉPIGÉNÉTIQUE

### Le phénomène d'inactivation du chromosome X

Dans le système de détermination du sexe des Mammifères (où les femelles possèdent deux chromosomes X et les mâles un X et un Y), le chromosome X est typiquement plus grand et porte de nombreux gènes, tandis que le chromosome Y est petit et le peu de gènes qu'il porte déterminent principalement la spermatogenèse. Il existe chez les Mammifères un mécanisme compensatoire de cette disparité : le phénomène d'inactivation du chromosome X. M. Lyon décrit pour la première fois le phénomène chez la souris en 1961, depuis confirmé par de nombreuses découvertes concernant sa mécanistique (Lyon, 1999).

Chez toutes les femelles mammifères, l'un des deux chromosomes X devient génétiquement inactif de façon précoce au cours du développement et se condense, formant le corpuscule de Barr. Les chromosomes X provenant du père ou de la mère de l'individu sont inactivés aléatoirement dans chaque cellule de l'embryon, vers le sixième jour de développement chez la souris (Augui *et al.* 2011). Une fois cette répartition définie, c'est le même chromosome X qui reste inactivé dans chaque lignée cellulaire fille au cours de la vie de l'individu

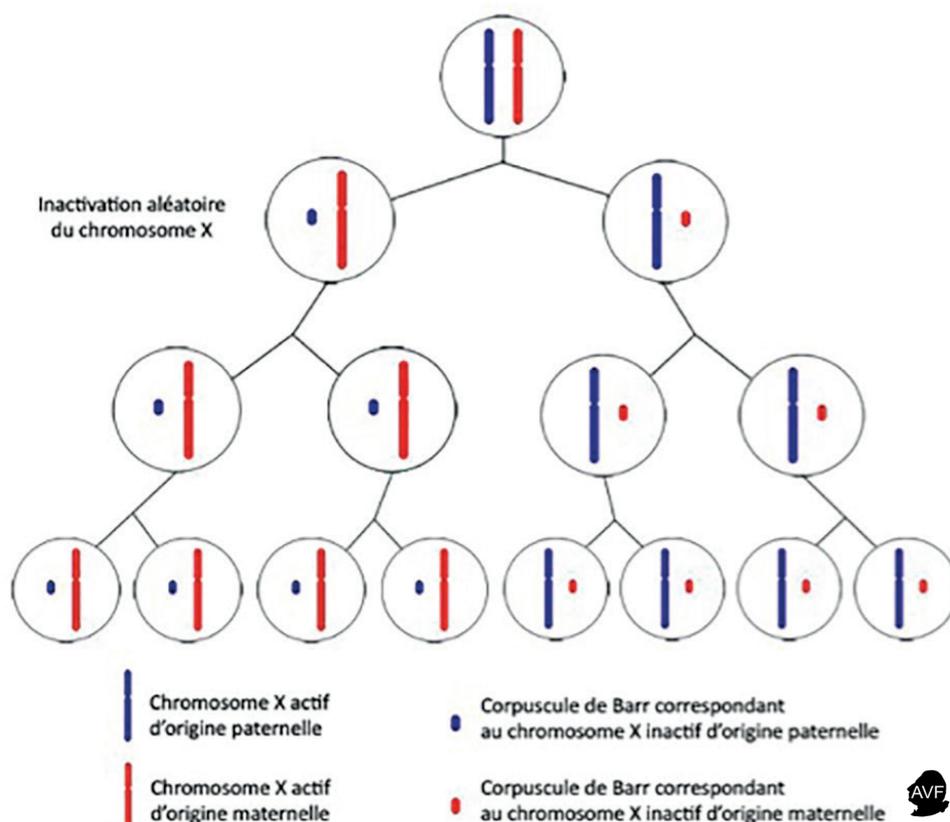


Figure 3 : Schéma de l'inactivation du chromosome X et de sa transmission aux lignées cellulaires filles. © Ambre Jaraud-Darnault.

(figure 3). Ainsi, chez la femelle adulte, il existe de larges groupes cellulaires qui ont *a fortiori* le même X inactivé (Lyon, 1999). En d'autres termes, les individus possédant deux chromosomes X sont constitués de deux populations cellulaires différentes, une comportant un X inactif d'origine paternelle et une autre comportant un X inactif d'origine maternelle : ce sont des mosaïques épigénétiques. Notons que, à l'exception des marsupiaux (Duret *et al.* 2006), la proportion entre ces deux populations cellulaires varie entre chaque individu (y compris entre jumeaux monozygotes), du fait du caractère aléatoire de cette inactivation (Boeckler *et al.* 2006).

### Le mosaïcisme phénotypique lié à l'X chez le chat domestique

Chez le chat domestique, le gène (encore non identifié à ce jour) produisant la couleur rousse au locus Orange (O) provoque la suppression des pigments foncés marron à noir (eumélanines) en faveur d'un pigment jaune-orangé. L'allèle O détermine la couleur rousse, tandis que l'allèle sauvage o permet la production d'eumélanines. Ce gène est situé sur le chromosome X (Schmidt-Küntzel *et al.* 2009). Chez un individu mâle normal n'ayant qu'un seul chromosome X, le phénotype est nécessairement soit roux (orange), soit eumélanique selon que le chat possède l'allèle O ou o. Mais chez un individu femelle hétérozygote normal, du fait du mécanisme d'inactivation de l'un des deux chromosomes X, il y a expression dans chaque mélanocyte, soit de l'allèle O soit de l'allèle o, c'est-à-dire que les deux caractères, roux et eumélanique, participent en commun au phénotype (figure 4).

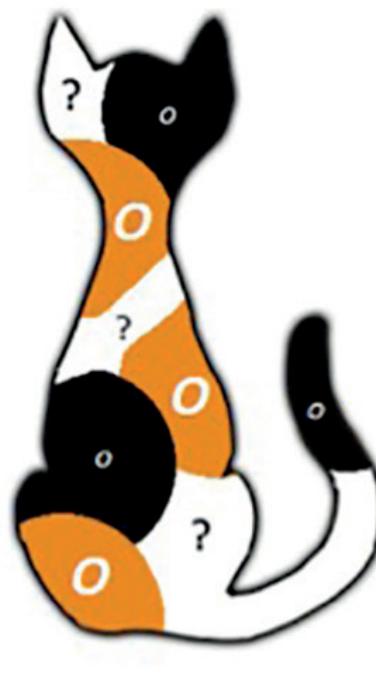


Figure 4 : Schéma de l'expression des allèles O et o chez une chatte tricolore. Les zones de couleur rousse expriment O tandis que o est inactivé dans ces cellules. À l'inverse, les régions où le poil est noir ont inactivé le chromosome portant l'allèle O mais expriment celui portant l'allèle o. Enfin, dans les zones de pelage blanc, l'expression de O ou o ne peut être visuellement déterminée du fait de l'absence de mélanocytes. © Ambre Jaraud-Darnault.

Ainsi, le mosaïcisme phénotypique des chattes à robe écaïlle de tortue ou tricolore est en réalité la conséquence d'un mosaïcisme épigénétique physiologique.

### Le phénotype mosaïque des chats mâles écaïlle ou tricolore

Le phénomène d'inactivation du chromosome X, très remarquable chez le chat, permettrait d'affirmer que tout chat tricolore est nécessairement femelle, pourtant, un chat écaïlle/tricolore sur 3000 s'avère être un mâle (prévalence calculée à partir d'une population de 17 000 individus, d'après une communication personnelle de TC Jones ; Centerwall & Benirschke, 1973). Le phénotype écaïlle de tortue ou tricolore de ces chats mâles s'explique le plus souvent par une anomalie chromosomique de type syndrome de Klinefelter : leur caryotype présente une trisomie des chromosomes sexuels XXY (Moran *et al.* 1984). Le phénotype est alors la conséquence d'une inactivation de l'un des deux chromosomes X comme chez la femelle. Ces mâles sont néanmoins stériles, du fait de l'anomalie chromosomique.

D'autres types d'anomalies, parfois complexes, ont été décrits chez des chats mâles écaïlle ou tricolore, notamment chez des cas de syndrome de Klinefelter « en mosaïque » (par exemple 38,XY/39,XXY) (Moran *et al.* 1984).

## MOSAÏCISME GÉNÉTIQUE

Dans le cas d'un mosaïcisme génétique, la mosaïque résulte d'une différence dans la structure ou dans le nombre des chromosomes (mosaïcisme chromosomique), dans la séquence d'ADN nucléaire ou encore dans l'information mitochondriale, entre deux ou plusieurs populations cellulaires d'un même individu. Ce phénomène peut être somatique ou germinale selon les types cellulaires atteints.

En réalité, il est très probable que tout individu soit en réalité une mosaïque de quelques gènes mutés dans un petit nombre de cellules de l'organisme (Read & Donnai, 2008).

### Le mosaïcisme chromosomique

Le terme de mosaïcisme chromosomique désigne les anomalies caryotypiques « en mosaïque », c'est-à-dire lorsqu'il existe au moins deux jeux de chromosomes différents chez un même individu (par exemple 38,XX/39,XXY ou 38,XX/38,XY chez le chat).

Le mosaïcisme chromosomique est connu depuis longtemps, grâce à la possibilité de réaliser des caryotypes chez des individus présentant un phénotype anormal : c'est par exemple le cas lors de syndrome de Klinefelter « en mosaïque » chez le chat. De nombreux cas de mosaïcisme chromosomique ont été décrits chez des chats mâles à robe écaïlle ou tricolore (**tableau 1**, Moran *et al.* 1984).

Néanmoins, il est à noter que le terme de mosaïcisme chromosomique ne permet pas de qualifier l'origine mono-

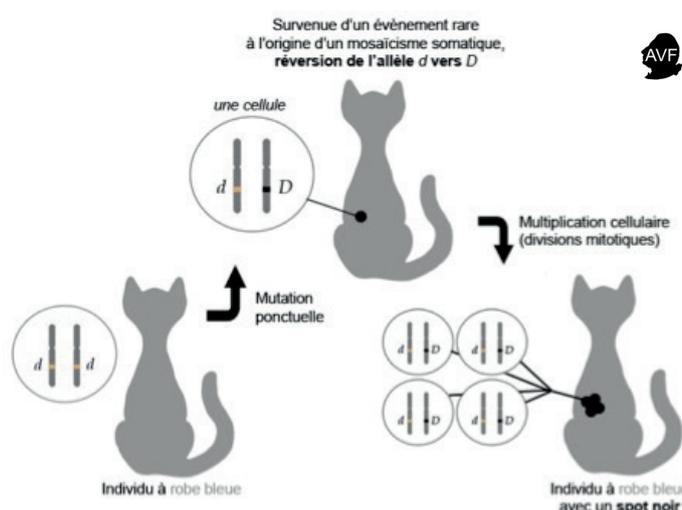
Caryotype	Nombre de cas	%
39 XXY	11	29
38 XX / 38 XY	7	18
38 XY	6	16
38 XY / 39 XXY	5	13
38 XY / 39 XYY	1	3
38 XX / 57 XXY	4	10
38 XY / 57 XXY	2	5
38 XY / 39 XXY / 40 XXYY	1	3
38 XX / 38 XY / 39 XXY / 40 XXYY	1	3
Total	38	100

**Tableau 1 :** Caryotypes de 38 chats mâles écaïlle de tortue rapportés dans la littérature scientifique jusqu'en 1984 (d'après Moran *et al.*, 1984).

ou polyzygotique de l'individu atteint, en d'autres termes, il ne permet pas de désigner s'il s'agit réellement d'une mosaïque génétique ou bien s'il est question de chimère.

### Le mosaïcisme d'un ou plusieurs gènes par mutation ponctuelle

La mutation somatique ponctuelle d'un gène (par délétion, substitution ou autre), lorsqu'elle est transmise par division mitotique à une nouvelle lignée cellulaire, donne naissance au mosaïcisme d'un seul gène chez un individu. Ce dernier est alors constitué de deux populations cellulaires : une population de cellules normales possédant l'allèle originel et une lignée cellulaire portant l'allèle muté. De la même manière, un mosaïcisme de plusieurs gènes est possible lorsque plusieurs gènes subissent l'évènement modificateur. Pour illustrer les conséquences d'une mutation ponctuelle, on pourra prendre l'exemple du gène de dilution MLPH chez le chat et d'une réversion de l'allèle *d* vers l'allèle *D* (**figure 5**) : le mosaïcisme somatique induit par la mutation



**Figure 5 :** Exemple d'une mutation somatique phénotypiquement remarquable, la réversion ponctuelle de l'allèle *d* vers l'allèle *D* chez le chat. La réversion somatique de l'allèle *d* vers l'allèle *D* est à l'origine d'un mosaïcisme somatique. Le rôle du gène MLPH sur la couleur de la robe fait également de cet individu une mosaïque phénotypique. © Ambre Jaraud-Darnault.

est dans ce cas précis à l'origine d'un mosaïcisme phénotypique. Néanmoins, bien que plusieurs suspicions de mosaïcisme par mutation ponctuelle chez le chien et le chat existent dans la littérature scientifique (Centerwall & Benirschke, 1973 ; Sponenberg & Bigelow, 1987 ; Jaraud-Darnault, 2015), peu de ces hypothèses ont pu être confirmées sur le plan génomique à ce jour.

Les disparités dues à un mosaïcisme (génétique ou épigénétique) peuvent par exemple porter sur un gène dont la mutation est impliquée dans une maladie. L'individu sera alors constitué d'une population cellulaire pathologique et d'une autre saine. Le phénotype exprimé rendra compte de cette disparité et selon la répartition des allèles sains et des allèles mutés, on pourra observer des régions anatomiques atteintes et d'autres indemnes de toute maladie (Boeckler *et al.* 2006). Du fait de l'altération génétique d'une ou de quelques cellules, un mosaïcisme somatique pourrait influencer la survenue de certaines maladies, telles que des cancers (Frank, 2010) et notamment les cancers hématologiques (Laurie *et al.* 2012).

### Mosaïcisme somatique et germinale

Le mosaïcisme germinale est une forme particulière de mosaïcisme où certaines cellules germinales possèdent un génotype différent des autres. Si l'évènement menant au mosaïcisme se produit au cours du développement embryonnaire, les lignées cellulaires somatiques et germinales peuvent toutes deux être affectées. Dans ce cas, les populations cellulaires somatiques et germinales seront touchées par le mosaïcisme et l'individu pourra transmettre ses deux génotypes. À l'inverse, si l'évènement déclencheur survient plus tard au cours de la vie de l'individu, le mosaïcisme pourra n'affecter que la lignée germinale ou la lignée somatique. Dans le cas où le mosaïcisme apparaît uniquement dans les populations cellulaires somatiques, les effets sur le phénotype dépendent du nombre de cellules touchées et de leur extension dans l'organisme ; il n'existe dans ce cas aucune possibilité de transmission du second génotype à la descendance. Si le mosaïcisme se produit au contraire dans les seules lignées cellulaires germinales, il n'y a alors pas d'effet sur le phénotype de l'individu, mais ses descendants peuvent être affectés en héritant le second génotype (Chial, 2008). Toutefois, il est important de noter que les descendants d'un individu mosaïque (somatique comme germinale), à moins de subir à leur tour un évènement déclencheur, ne sont pas des individus mosaïques.

Les causes d'un mosaïcisme germinale sont identiques à celles d'un mosaïcisme somatique (via des mutations ou des erreurs de mitose apparaissant pendant le développement des gonades), néanmoins les conséquences sont bien différentes. Le mosaïcisme germinale se distingue de la mutation *de novo* (mutation survenant dans un gamète parental ou plus rarement dans la cellule-œuf), par le nombre de gamètes et donc de descendants pouvant hériter de la mutation. Ainsi, un mosaïcisme germinale peut devenir source d'erreur et d'incertitude dans l'interprétation d'arbres généalogiques et pour le conseil génétique. La découverte d'une maladie chez plusieurs descendants de deux

individus cliniquement sains peut faire penser à l'existence d'une maladie récessive, néanmoins la possibilité d'un mosaïcisme germinale chez l'un des deux parents ne doit pas être écartée (Read & Donnai, 2008).

## CONSÉQUENCES EN MÉDECINE VÉTÉRAIRE

Les conséquences du mosaïcisme en médecine vétérinaire sont multiples et concernent aussi bien le chien que le chat, de même que très probablement les autres espèces de mammifères.

Au-delà de la seule compréhension du phénotype tricolore ou écaillé de tortue chez le chat, un mosaïcisme peut également être à l'origine de certains troubles du développement de l'appareil génital (essentiellement du fait d'un mosaïcisme chromosomique) mais peut aussi favoriser l'apparition de tumeurs (mosaïcisme induit par mutation d'un ou plusieurs gènes).

### Les affections de l'appareil génital liées à un mosaïcisme

#### Chez le chat

Notons que les individus touchés par un syndrome de Klinefelter (XXY) développent le phénotype mâle mais sont stériles du fait d'une hypoplasie testiculaire sans spermatogenèse (Romagnoli & Schlafer, 2006). Une dégénérescence des tubules, une hyperplasie du tissu interstitiel et l'absence totale de cellules germinales ont récemment été observées chez un chat mâle tricolore 39,XXY (Pedersen *et al.* 2014). D'autres formes de syndromes de Klinefelter « en mosaïque », plus complexes, ont rarement été découvertes, par exemple un individu 38,XY/39,XXY/40,XXYY rapporté par Centerwall et Benirschke en 1973. Cependant le phénotype comme la stérilité de ces individus dépend des régions anatomiques affectées par l'anomalie.

Ainsi, le phénotype écaillé de tortue ou tricolore chez un chat mâle devrait en premier lieu évoquer l'existence d'une anomalie chromosomique. En conséquence, un praticien vétérinaire devrait envisager la réalisation d'une analyse caryotypique chez tout chat mâle écaillé ou tricolore destiné à la reproduction. En cas de forte suspicion d'une anomalie, l'analyse pourra également être conduite sur différents tissus afin d'écartier les possibilités d'anomalie en mosaïque. Par exemple si l'anomalie est portée par les organes sexuels et les tissus cutanés sans être présente dans les cellules de la lignée sanguine, la réalisation du caryotype uniquement sur les cellules d'un prélèvement sanguin ne permettrait pas de diagnostiquer l'anomalie.

D'autres anomalies chromosomiques, sans effet particulier sur la couleur de la robe, sont à l'origine de troubles du développement de l'appareil sexuel : XXX et ses variantes mosaïques, des monosomies et leurs variantes, ou encore des anomalies X/XY à l'origine de dysgénésie gonadique. Ce fut par exemple le cas d'un chat Bengal cryptorchide présentant des vestiges de canaux

de Müller et dont le caryotype révéla une anomalie 37,X/38,XY (Balogh *et al.* 2015).

### Chez le chien

Chez le chien, le mosaïcisme fait également partie, avec le chimérisme et les aneuploïdies des chromosomes sexuels, des anomalies rapportées à l'origine de troubles du développement sexuel (Poth *et al.* 2010).

L'analyse du caryotype en tant qu'outil diagnostique d'un trouble du développement des organes sexuels devrait ainsi être envisagée.

### Les tests génétiques dans le diagnostic du mosaïcisme ou du chimérisme

La distinction d'un mosaïcisme et d'un chimérisme repose essentiellement sur l'identification de l'origine mono ou polyzygotique de l'individu atteint. La seule réalisation d'un caryotype ne permet pas de faire cette distinction. Un individu XX/XY, mosaïque sur le plan caryotypique peut s'avérer être mosaïque vraie (d'origine monozygotique suite à une erreur de division par exemple) ou chimère (par fusion de deux embryons ou par dispermie). Les tests génétiques (génotypage de marqueurs ou de gènes spécifiques) s'avèrent très utiles à cette distinction.

Ainsi, en 2012, Dreger et Schmutz ont décrit le cas d'un Labrador retriever dont la robe était à la fois un patchwork de noir et de sable, à l'instar de la robe des chattes à robe tricolore. Une hypo-

thèse pour expliquer ce phénotype était la mutation ponctuelle d'un gène de couleur de la robe. Un génotypage de gènes de coloration (MC1R et ASIP) dans différents tissus (cellules buccales, poils noirs et poils sable) a permis d'exclure l'hypothèse d'un mosaïcisme et de montrer que cet individu était bel et bien une chimère, probablement suite à la fusion de deux zygotes XX (un zygote de génotype noir et un zygote de génotype sable) selon les auteurs. De plus, des cas de chimérisme chez un chat mâle Maine Coon à robe écaille de tortue et chez une chatte Persan noire et bleue ont également pu être mis au jour grâce à la réalisation de profils génétiques à 14 marqueurs et grâce au génotypage d'un gène de coloration de la robe (Jaraud-Darnault, 2015).

### CONCLUSION

Au-delà de la compréhension du phénotype mosaïque chez la chatte écaille de tortue ou tricolore, il existe un mosaïcisme pathologique le plus souvent à l'origine de troubles du développement de l'appareil sexuel mais également très probablement à l'origine de nombreuses tumeurs. La réalisation de caryotypes et le génotypage de marqueurs microsatellites, SNP (*single nucleotide polymorphism*) ou de certains gènes s'avère alors très utile au diagnostic du mosaïcisme et du chimérisme. La réalisation relativement aisée de ces tests en pratique courante pourrait ainsi conduire les vétérinaires praticiens à mieux conseiller les propriétaires et les éleveurs face à un chat mâle écaille ou face à un individu possédant un phénotype atypique, notamment en cas de troubles du développement de l'appareil génital.

### REMERCIEMENTS

*Les auteurs remercient les propriétaires de chats ayant fourni des échantillons et informations pour la thèse de doctorat vétérinaire de Ambre Jaraud-Darnault (EnvA, 2015) ainsi que Lucie Chevallier pour son aide précieuse dans la relecture de ce document.*

### BIBLIOGRAPHIE

- Augui S, Nora EP, Heard E. Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre. *Nat Rev Genet.* 2011;12:429442.
- Balogh O, Berger A, Pierkowska-Schelling A, Willmitzer F, Grest P, Janett F *et al.* 37,X/38,XY Mosaicism in a Cryptorchid Bengal Cat with Müllerian Duct Remnants. *Sex Dev.* 2015; 9(6):327-32. doi: 10.1159/000443233.
- Boeckler P, Happle R, Lipsker D. Mosaïcisme. *EMC Dermatologie* 2006; 1:112 [Article 98-740-A-10]. doi : 10.1016/S0246-0319(06)41620-4.
- Centerwall WR & Benirschke K. Male tortoiseshell and calico (T-C) cats. Animal models of sex chromosome mosaics, aneuploids, polyploids, and chimerics. *J Hered.* 1973; 64:272278.
- Chial H. Somatic mosaicism and chromosomal disorders. *Nature Education* 2008; 1(1): 69.
- Dain AR & Walker RG. Two intersex dogs with mosaicism. *J Reprod Fert.* 1979; 56:239-42.
- Dreger DL & Schmutz SM. A case of canine chimerism diagnosed using coat color tests. *Mol Cell Probes, Animal DNA Diagnostics.* 2012; 26:253-255. doi: 10.1016/j.mcp.2012.03.004.
- Duret L, Chureau C, Samain S, Weissenbach J, Avner P. The Xist RNA gene evolved in eutherians by pseudogenization of a protein-coding gene. *Science* 2006;312:1653-5.
- Frank SA. Somatic evolutionary genomics: Mutations during development cause highly variable genetic mosaicism with risk of cancer and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107:1725-30. doi: 10.1073/pnas.0909343106.
- Jaraud-Darnault A. Mosaïcisme et chimérisme chez le chat. Thèse de Doctorat vétérinaire, Alfort. Créteil : Université Paris-Est Créteil Val de Marne 2015. 108p.
- Laurie CC, Laurie CA, Rice K, Doheny KF, Zelnick LR, Mchugh CP, *et al.* Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet.* 2012; 44:642-50. doi: 10.1038/ng.2271.
- Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190:372-3.
- Lyon MF. X-chromosome inactivation. *Curr Biol.* 1999; 9(7):R235-7.
- Moran C, Gillies CB, Nicholas FW. Fertile male tortoiseshell cats. Mosaicism due to gene instability ? *J Hered.* 1984; 75:397-402.
- Morgan TH, Bridges CB. The origin of gynandromorphs. *Carnegie Institution.* 1919; No 278.

- Pedersen AS, Berg LC, Almstrup K, Thomsen PD. A tortoiseshell male cat: chromosome analysis and histologic examination of the testis. *Cytogenet Genome Res.* 2014; 142:107-11. doi: 10.1159/000356466.
- Poth T, Breuer W, Walter B, Hecht W, Hermanns W. Disorders of sex development in the dog-Adoption of a new nomenclature and reclassification of reported cases. *Anim Reprod Sci.* 2010 Sep; 121(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.04.011.
- Read A & Donnai D. *Génétique médicale : de la biologie à la pratique clinique.* Ed. De Boeck Supérieur. 2008.
- Romagnoli S & Schlafer DH. Disorders of sexual differentiation in puppies and kittens: a diagnostic and clinical approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006; 36:573-606, vii.
- Schmidt-Küntzel A, Nelson G, David VA, Schäffer AA, Eizirik E, Roelke ME, *et al.* A domestic cat X chromosome linkage map and the sex-linked orange locus: mapping of orange, multiple origins and epistasis over nonagouti. *Genetics* 2009; 181:1415-1425. doi: 10.1534/genetics.108.095240.
- Sponenberg DP & Bigelow B. An extension locus mosaic Labrador retriever dog. *J Hered.* 1987; 78(6):406.