

Table des matières

Table des matières.....	1
Liste des abréviations.....	3
Liste des Figures.....	4
Introduction.....	5
1) Historique de l’exploration de la maladie.....	6
1.1) La race de chiens Shar-Pei.....	6
1.1.1) Description.....	6
1.1.2) Effectifs.....	6
1.1.3) L’amylose du Shar-Pei.....	8
1.2) Les éleveurs de chiens CSP.....	10
1.3) La recherche vétérinaire.....	12
1.3.1) Le premier article.....	12
1.3.2) L’évolution de la recherche.....	13
1.3.3) La recherche sur les origines des effectifs actuels.....	15
1.4) La Fièvre Familiale Méditerranéenne.....	18
1.4.1) Historique.....	18
1.4.2) Symptômes.....	18
1.4.3) La recherche génomique.....	19
1.4.4) Traitement.....	20
2) Etat actuel de la Fièvre Familiale du Shar-Pei.....	21
2.1) Signes cliniques.....	21
2.2) Diagnostic.....	23
2.2.1) L’anamnèse.....	23
2.2.2) Les éléments de suspicion.....	23
2.2.3) Diagnostic différentiel.....	24
2.3) Physiopathologie.....	24
2.4) Traitement – Pronostic.....	25

2.4.1) Traitement des crises.....	26
2.4.2) Prévention et traitement de l'amylose.....	26
2.4.3) Pronostic.....	27
3) Perspectives d'avenir.....	29
3.1) Pour la race de chiens Shar-Pei.....	29
3.1.1) Rappel historique.....	29
3.1.2) Le Shar-Pei en 2005.....	30
3.2) Le Shar-Pei : modèle animal pour la recherche humaine.....	31
Conclusion.....	35
Annexes.....	36
Bibliographie.....	42

Liste des abréviations

AA : Amyloïde A

CSP : Chien Shar Pei

CSPCA : Chinese Shar-Pei Club of America Inc. (Club du Shar-Pei chinois d'Amérique Inc.)

FSF : Familial Shar-Pei Fever (Fièvre Familiale du Shar-pei)

FMF : Familial Mediterranean Fever (Fièvre Familiale Méditerranéenne)

HKKC : Hong Kong Kennel Club

HKKKA : Hong Kong and Kowloon Kennel Association

Il- : Interleukine- (Ex. Il-6 : Interleukine-6)

MEFV : Gène de la Fièvre Méditerranéenne

RFUO : Recurrent Fever of Unknown Origin (Fièvre récurrente d'origine inconnue)

SAA : Serum Amyloid A (Amyloïde sérique A)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α (Facteur de Nécrose Tumorale- α)

TRAPS : Tumor necrosis factor- α -Receptor Associated Periodic Syndromes (Syndrômes périodiques associés à un récepteur du facteur de nécrose tumorale- α)

Liste des Figures

Figure n°1 : Exemple de robes et pelage de Shar-Pei rencontrés en race pure

Figure n°2 : Microfibrilles d'amyloïde A

Figure n°3 : Coupe de rein, coloration rouge Congo et biréfringence

Figure n°4 : Statue de chien , Chine, dynastie Han

Figure n°5 : A titre de comparaison avec la photo de la figure n°5 : Chow-Chow, Shar-Pei (Horse-coat), Chinese Chongqing

Figure n°6 : Chien de combat, Hong Kong années 1950

Figure n°7 : Dai Fan Shu, chien de combat années 1950

Figure n°8 : Jarrets enflés lors de crises de FSF

Figure n°9 : Plis cutanés abondants sur les jarrets d'un Shar-Pei sain

Figure n°10 : Cas rares de vasculite cutanée nécrosante couvrant de grandes surfaces.

Figure n°11 : Copie du certificat qui accompagnait trois chiots achetés en 2005 par un éleveur américain en Chine

Introduction

La race de chien Shar-Pei est prédisposée à de nombreuses maladies, et parmi elles, plusieurs ont une origine génétique. C'est le cas de la Fièvre Familiale Du Shar-Pei. Elle a été découverte récemment (vers 1990), et atteint une race de chiens dont nous verrons qu'elle aussi est « récente ». Elle possède l'autre particularité de n'être que très partiellement connue, autant par les vétérinaires que par les éleveurs, même dans certains pays où elle sévit beaucoup.

Bien que les recherches génétiques soient toujours en cours en 2005, l'étude de cette maladie est intéressante à plusieurs titres :

Elle touche une grande partie de la population mondiale de Shar-Pei, et il est donc important pour les propriétaires et les éleveurs qu'on puisse la guérir, la prévenir, ou l'éradiquer.

Son étude a mené à un réexamen des origines des populations actuelles de la race, en reconstituant une histoire dont toutes les étapes ne sont pas exemptes de reproches, y compris actuellement.

Les signes cliniques et les conséquences de cette maladie ressemblent beaucoup à ceux d'une maladie humaine d'origine génétique : la Fièvre Familiale Méditerranéenne, et nous verrons quelles implications en ont découlé.

Son exploration par les vétérinaires, à partir des premières recherches, a constamment suivi les immenses progrès enregistrés depuis dans la compréhension du vivant, notamment en ce qui concerne l'immunité et la génétique.

Parce que les recherches sont toujours en cours, la Fièvre Familiale du Shar-Pei est donc aussi intéressante par les domaines qu'elle permet d'aborder. C'est ainsi que beaucoup de préliminaires seront exposés dans une première partie qui comprendra autant les particularités importantes de la race que l'évolution de l'ensemble des résultats obtenus par les quelques équipes qui s'y sont consacrées. Elle abordera même les aspects de santé humaine qui y sont associés. La deuxième partie exposera ce que l'on connaît aujourd'hui de la clinique, de la physiopathologie et du traitement de la maladie. La dernière partie enfin essaiera de dessiner l'avenir de la race, autant dans son aspect cynégétique que dans ses éventuels rapports avec la santé humaine, à la lueur des tout derniers développements connus.

1) Historique de l'exploration de la maladie.

1.1) La race de chiens Shar-Pei.

1.1.1) Description.

Le chien Shar-Pei (CSP) est un chien de taille moyenne, à poils ras, dur et hérissé, et à peau plus ou moins ridée sur une zone allant de la tête au garrot et sur la base de la queue. Son chanfrein charnu fait qu'on qualifie son faciès de tête « d'hippopotame »(28). Il est d'origine Chinoise, de la province de Guangzhou (Région de Canton au sud de la Chine qui comprend notamment Hong- Kong et Macao).

Son nom Chinois signifie « peau de sable » et vous trouverez en annexe le standard de la Fédération Cynologique Internationale (d'origine Chinoise et adopté par la Société Centrale Canine), et le standard de l'American Kennel Club qui est différent.

Il existe un grand nombre de robes reconnues et quelques autres non reconnues, l'importance des plis est aussi variable.

On distingue selon les pays deux type de chanfreins et plusieurs types de poils :

Le chanfrein épais et charnu dit « bouche de crapaud » (« meat-mouth »), et le chanfrein bien moins charnu dit « bouche en forme de tuile » (« bone-mouth »).

Les poils très courts (« horse-coat » inférieurs à 1,25cm), un peu plus longs (« brush-coat » inférieurs à 2,5 cm), et les poils longs (« bear-coat » supérieurs à 2,5 cm, non encore reconnu dans aucun club national)

1.1.2) Effectifs.

Le premier CSP à sortir de Chine a été importé aux Etats Unis d'Amérique (USA) en 1966 (48). Actuellement, c'est le pays qui compte le plus de CSP (environ 4000 nouveaux enregistrés chaque année en 2003 et 2004) (2). En dehors de la Chine, c'est aussi le pays qui en héberge depuis le plus longtemps.

Depuis le début, on peut estimer que les chiens CSP aux USA en sont entre la 8 et 15e génération.(16)

Le CSP est arrivé en France en 1981, on compte actuellement environ 4500 individus. (28)

Ces considérations, associées au degré de médicalisation des chiens, font que les premières reconnaissances de la Fièvre Familiale du Shar-Pei (FSF) se sont produites aux USA.

Les effectifs et les origines des populations de CSP dans différents pays figurent dans le tableau n°1.



Figure n°1

Exemple de robes et pelage de Shar-Pei rencontrés en race pure
 En haut : « horse-coat » et « brush-coat » très plissé
 En bas : « flowered » et « bear-coat » (2 types non reconnus)

CSP	Effectif estimé (2005)	Année d'arrivée du 1er CSP	Provenance du 1er CSP	Provenance des 1ers CSP	1er CSP ne venant pas de USA/RU/HK	Provenance des CSP aujourd'hui	Y a-t-il de la FFS ?
Etats Unis	20 à 30000	1966	HK**	HK** HK*	nc	nc	oui
Royaume Uni	nc	1981	USA	nc	nc	nc	oui
France	4500	1981	nc	nc	nc	nc	nc
Allemagne	3 à 4000	1979	HK*	HK* USA	nc	USA, HK Pays Europ	oui
Pays Bas	3000	1979	HK*	HK* USA	1982 (Allemagne)	USA Allemagne	oui
Russie	nc	nc	UK	nc	nc	nc	nc
Finlande	400	1989	USA	USA Russie	1997 (Russie)	Russie USA	2 cas
Afrique du sud	4 à 5000	1987	USA	USA	1990 (Belgique)	USA	oui

* Chenil de Matgo Law (préfixe Down Homes) dont il semble que tous les chiens ne provenaient pas de son chenil.

**Chenil de Chung Ching Ming (C.M. Chung)

Tableau n°1
 Origine des populations de Shar-Pei dans différents pays
 et présence de Fièvre Familiale du Shar-Pei

1.1.3) L'amylose du Shar-Pei.

La race de CSP est porteuse, avec une plus ou moins forte incidence dans la population selon la maladie considérée, de plusieurs anomalies génétiques pathogènes. (4)

Parmi elle, il en est une qui est connue depuis longtemps et qui a une grande incidence sur la mortalité précoce dans la race : l'amylose rénale.

Le terme amylose (ou amyloïdose) est le nom donné à différentes maladies caractérisées par le dépôt extracellulaire anormal de fibres protéiques insolubles dans les tissus, et ayant une conformation dite β -plissée auxquelles on a donné le nom générique d'amyloïde ou substance amyloïde. (3,45)

La coloration de coupes rénales de CSP au Rouge Congo, suivi du lavage avec du permanganate de potassium, prouve que les dépôts amyloïdes dans cette race sont de l'amyloïde A (AA). (10)

L'amyloïde A est un polymère formé à partir de protéines normales de la phase aigüe de l'inflammation : les protéines d'amyloïde sérique (SAA) (45). Chez les CSP, l'amylose est donc dite réactive, car elle est la conséquence d'une inflammation chronique qui induit le dépôt d'AA.

Chez le CSP le dépôt se fait essentiellement dans les reins, mais contrairement à ce qui se passe dans l'amylose rénale des autres races (9,32), l'amyloïde se fixe surtout dans la médullaire, et plus rarement dans la zone glomérulaire (à l'instar de l'amylose rénale des chats Abyssins) (10). L'amylose étant systémique on peut aussi en trouver dans beaucoup d'autres organes et appareils (foie, rate, appareil digestif, cœur, prostate, thyroïde, pancréas, nœuds lymphatiques,...). (10)

On parle donc pour les CSP plus spécifiquement d'amylose rénale.

La SAA est synthétisée, en cas d'inflammation, par les hépatocytes sous l'influence combinée d'Interleukine-1 (Il-1) ou de Facteur de Nécrose Tumorale (TNF- α , avec l'Interleukine-6 (Il-6). (45)

Chez le chien, la SAA ne fait pas partie des protéines les plus importantes produites par le foie lors d'inflammation aigüe (45). Cependant, dans les inflammations chroniques, on trouve des isoformes de SAA dégradés qui ont une modification de conformation spatiale (par mauvais repliement : misfolding) et une protéolyse partielle (45). Les fragments amino-terminaux résultants de cette dégradation s'agrègent, en se liant à de nombreuses autres molécules dont le composant P et l'héparane sulfate protéoglycane communs à toutes les amyloses. Le précurseur du composant P est la protéine C réactive, molécule importante sécrétée par les hépatocytes en même temps que la SAA lors d'inflammation, et donc sous la dépendance d'Il-6.

L'agrégation des molécules abouti à la formation de fibrilles. (9,45)

Celles-ci sont rectilignes, d'un diamètre de 7 à 10 nm, et leur chaîne polypeptidique présente une structure de feuillet β -plissés. (3)

En microscopie électronique, l'AA apparaît comme un ensemble microfilaire.

La conformation β -plissée fait qu'elle a une grande affinité pour le rouge Congo, qu'elle offre une biréfringence en lumière polarisée, et des propriétés métachromatiques (avec le rouge Congo, la thioflavine, ou le violet de Paris). (3)

Elle présente aussi un aspect éosinophile homogène après coloration par l'hématéine éosine.

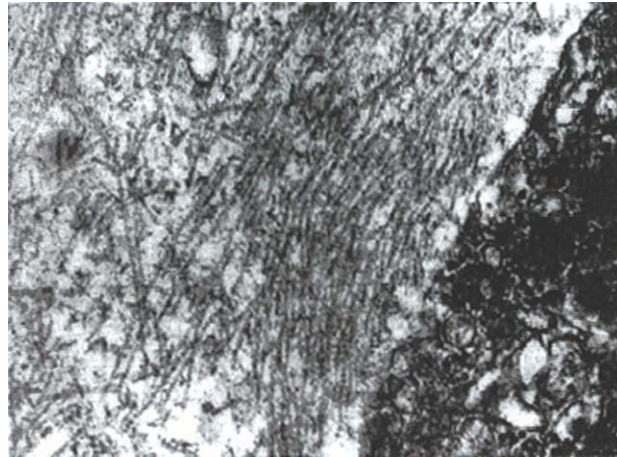


Figure n° 2
Microfibrilles d'amyloïde A
(45)

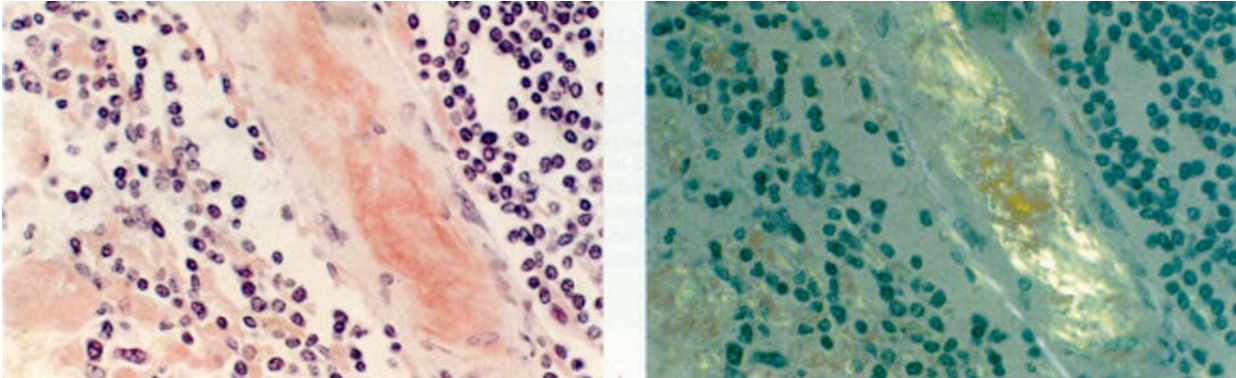


Figure n° 3
Coupe de rein
Coloration rouge Congo (à gauche)
Biréfringence (à droite)
(44)

L'AA ainsi formé est insoluble et très résistant aux protéases. Il se dépose entre les cellules et en s'accumulant, les déplace et les comprime. La compression des cellules rénales du CSP conduit à leur mort. Cela se traduit par une insuffisance rénale d'évolution rapide vite fatale pour l'animal.

L'inoculation d'AA dans un animal sain entraîne une amylose, les molécules amyloïdes agissant comme si elles servaient de substrat aux protéines dégradées (45). Les causes du mauvais repliement de la SAA, et la façon dont les protéines ainsi modifiées se lient entre elles et avec les autres molécules restent encore inconnues à ce jour. Mais les mécanismes de modifications spatiales des protéines, et leur agrégation pour former la substance amyloïde font l'objet actuel d'intenses recherches puisqu'ils sont impliqués dans plusieurs maladies humaines à prion (Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt Jakob,...)

Les CSP sont atteints par cette maladie beaucoup plus jeunes que les autres races de chiens. Le Veterinary Medical Data Program (Programme de données médicales vétérinaires), cité par Rivas et al (26), a montré que parmi 482562 animaux hospitalisés il y avait une prévalence d'amylose chez le CSP tout âge confondu de 36% contre 8% dans l'ensemble des autres races de chiens. Pour les chiens de moins de 7 ans, les prévalences relatives des mêmes groupes étaient de 37% chez le CSP, et 4% pour les autres.(10)

L'âge moyen de survenue de l'amylose chez le CSP se situe entre 4,1 et 5,4 ans (10,26), alors qu'il est un peu au-delà de 9 ans chez les chiens en général. (9,32)

La fréquence de l'amylose rénale chez le CSP à un âge bien inférieur aux autres races fait attribuer cette maladie à une anomalie génétique, et une étude de Rivas et al (26) démontre un mode de transmission autosomique récessif.

Les éléments de diagnostic et de traitement seront traités ultérieurement, dans les chapitres correspondants de la Fièvre familiale.

1.2) Les éleveurs de chiens CSP.

Les éleveurs américains de CSP ont été les premiers, dès la fin des années 1980, à poser des questions puis à mettre des noms sur l'affection récurrente qui touchait les articulations de leurs chiens et leur donnait de la fièvre pendant un jour ou deux tout en étant normaux entre les crises : « Shar-Pei fever » (Fièvre du Shar-Pei), « Shar-Pei Hock » (Grasset du Shar-Pei), « Swollen hock syndrome » (Syndrome du grasset enflé). (34)

Ce sont les éleveurs qui ont amenés leurs animaux chez les vétérinaires.

Ce sont certains d'entre eux aussi, ceux qui connaissent la maladie et qui ont conscience de son importance, qui se mobilisent via leurs associations pour diffuser l'information, et même selon les pays pour en partie financer les recherches.

Enfin, rien ne pourra se faire sans leur concours d'abord pour dépister les porteurs du gène de la maladie, puis pour enrayer sa diffusion et enfin le faire disparaître.

Dans les commentaires des éleveurs au courant de l'actualité de la FSF que j'ai pu recueillir on voit bien l'inquiétude responsable qu'ils ont vis à vis de la maladie, dans laquelle ils incluent l'amylose rénale (non sans fondement), mais parfois aussi le doute qu'ils ont que tous puissent supporter les efforts financiers nécessaires au dépistage actuel (examens nécropsiques avec colorations au rouge Congo par exemple).

Tous, éleveurs et propriétaires, demandent une généralisation de l'information, via leurs vétérinaires quand ils font confiance à ses connaissances, ou sans vraiment savoir à qui s'adresser dans le cas contraire (et dans ce cas là ils expriment leurs doléances).

Voici par exemple une remarque trouvée dans un forum internet consacré aux chiens, datant de 1994, et les deux réponses qu'elle a occasionnée:

« Groupes de discussion : rec.pet.dogs

Date :1994-11-25 19:17:11 PST

RS+Does anyone have any experience with this disease which I have been told affects only Shar Pei dogs? It's also called "swollen hock syndrome" by our veterinarian. The symptoms are the back hocks (legs) become swollen and the dog gets a high fever. According to our vet, the cause is unknown. I'd appreciate any information that anyone has. »

(Date 27-11-1994

Est ce que quelqu'un a une expérience avec cette maladie dont on m'a dit qu'elle affectait seulement les chiens Shar-Pei ? Elle est appelée aussi « syndrome du jarret enflé » par notre vétérinaire. Les symptômes sont que les jarrets arrières (pattes) deviennent enflés et le chien a beaucoup de fièvre. Selon notre vétérinaire, l'origine est inconnue. J'apprécierai toute information que vous pouvez avoir.)

Réponse :

« I can't believe I just read this. Just two days ago our 10 week old Shar-Pei looked ill and we took her to the Vet. He took her temperature which he found to be 106. He immediately put her on inter-muscular anti-biotics and kept her over-night. The next day he told me that the hock on her back right leg was swollen and that the fever came from this. We began speculating on the cause (cat bite, carpet nails etc) but basically we were not sure. Fortunately she responded to the anti-biotics quickly and she is fine now. »

(Je ne peux pas croire ce que je viens de lire. Il y a juste deux jours, notre Shar-Pei de 10 semaines avait l'air malade et nous l'avons amenée chez le vétérinaire. Il a pris sa température et a trouvé qu'elle était de 41,1°C. Il l'a immédiatement mise sous antibiotiques intramusculaires et l'a gardée pour la nuit. Le jour suivant il m'a dit que le jarret sur sa patte arrière droite était enflé et que la fièvre venait de là. Nous avons commencé à spéculer sur la cause (morsure de chat, clous de tapis etc) mais fondamentalement nous n'étions pas sûr. Heureusement, elle a répondu aux antibiotiques rapidement et elle est bien maintenant.)

Deuxième réponse :

« I've got a book on Shar-pei's and it does not mention anything about "swollen hock syndrome" but I guess I'll add it to the other

peculiarities to watch for in this breed. I still think Shar-pei's are great dogs despite this recent scare. »

(J'ai un livre sur les Shar-Pei et il ne mentionne rien sur le « syndrome du jarret enflé » mais je pense que je vais l'ajouter aux autres particularités à surveiller dans cette race. Je pense toujours que les Shar-Pei sont formidables malgré cette récente alarme.)

Evidemment, l'implication des éleveurs est d'autant plus importante que la pression de la maladie est importante, et la culture des vétérinaires suit la même évolution.

Mais il existe logiquement une grande attente des éleveurs vis à vis de leur vétérinaire.

1.3) La recherche vétérinaire.

Passons sur les premières présentations d'animaux atteints de FSF, elles ont permis d'attirer l'attention, et ont conduit les CSP dans les universités vétérinaires américaines .

1.3.1) Le premier article.

La première mention d'une fièvre intermittente associée à une enflure des articulations tibio-tarsiennes chez le CSP est faite en 1990 par DiBartola S.P. et al (10) dans une étude de l'amylose familiale rénale de la race. Elle concerne 3 chiens sur 14. Il y est dit entre parenthèse que ce syndrome est appelé « Fièvre du Shar-Pei » par les éleveurs.

Cette première étude est fondamentale pour toute la suite des recherches concernant la FSF à double titre :

- L'association de la FSF avec l'amylose rénale
- La remarque immédiate de la similitude de ces symptômes (FSF plus amylose rénale) avec ceux de la Fièvre Familiale Méditerranéenne (FMF) chez l'homme.

L'amylose rénale comme exposé plus haut, est une affection du CSP assez vite identifiée après les premières exportations Chinoises, d'autant plus vite que c'est une affection déjà connue à ce moment chez le chien, chez le chat, et chez l'homme.

La FMF est une maladie humaine très ancienne.

Les auteurs de ce premier article précisent aussi que le traitement chez l'homme est la colchicine dès diagnostic de la maladie.

Cette étude, qui portait sur l'amylose rénale des CSP, et qui constate presque par hasard que 3 de ses chiens ont des symptômes proches d'une maladie génétique humaine va fortement orienter la recherche pour les années suivantes.

1.3.2) L'évolution de la recherche.

En 1992 paraît la deuxième étude de la FSF chez le CSP (25). Elle émane comme la première d'une université vétérinaire Américaine.

DiBartola, associé à Tarr en 1990 représentaient avec leurs équipes deux chaires du Collège vétérinaire de l'université d'état de l'Ohio, et étaient surtout spécialisés dans l'étude de l'amylose. C'est d'ailleurs comme nous venons de le voir en étudiant l'amylose rénale du CSP qu'ils ont découvert la Fièvre Familiale.

Deux ans plus tard donc, le deuxième article est écrit par Rivas AL. et son équipe de l'université Cornell dans l'état de New York, qui en écrit un autre l'année suivante avec une équipe un peu remaniée. Ils traitent tous deux de la FSF en l'appelant RFUO pour « Recurrent Fever of Unknown Origin » (Fièvre récurrente d'origine inconnue). Dans les deux équipes, on trouve la plus grande spécialiste actuelle de la FSF : Linda Tintle.

La recherche vétérinaire entre 1992 et 2005 est marquée grossièrement par deux étapes qui procèdent à la fois de la compréhension des mécanismes de la maladie et des résultats de la recherche humaine.

De 1992 à 1997, elle a d'abord exploré la physiopathologie des signes cliniques et précisé les signes cliniques pendant les crises.

Puis, à partir de 1997, elle a commencé à explorer le génome du CSP, tout en envisageant le traitement, le dépistage et l'éradication de la maladie.

Elle a aussi cherché à définir exactement la FSF, notamment dans son rapport avec l'amylose.

Les articles consacrés à la FSF ou la RFUO sont rares à avoir été publiés.

En 1992 donc, Rivas AL. et al (25) étudient 15 CSP atteints de Fièvre récurrente, et d'amylose rénale ou d'enflure des articulations tibio-tarsiennes. Aucun de ces chiens ne présente de crise pendant les examens. Ils découvrent que les chiens à RFUO présentent une hyperglobulinémie, une réponse normale ou augmentée à la stimulation de la prolifération lymphocytaire, et une concentration sérique en interleukine-6 très élevée par rapport à la normale.

L'ensemble des CSP confirme le dépôt surtout médullaire de l'AA, sauf un chien qui présente une atteinte rénale glomérulaire à dépôt d'immun-complexe à IgM, alors qu'il avait tous les signes de FSF.

Ils remarquent aussi que l'activité de l'Il-6 augmente quand la température augmente, et ce jusqu'à 56 °C. Ils en déduisent qu'il existe peut-être un inhibiteur thermolabile de l'Il-6. Mais un test effectué en chauffant le sérum de chiens étudiés à 41°C pendant 16 heures (compatible avec ce qui se passe pendant un épisode spontané de fièvre) ne présente une hausse significative de la concentration en Il-6 que chez 2 chiens sur 4, rendant ce résultat incertain.

Selon eux, la prévalence de « fièvre récurrente d'origine inconnue » chez les chiens CSP est de 28%, et ils rapportent une étude de Tintle L. non publiée qui montre que les CSP consanguins ont 20 fois plus de chance que les autres d'exprimer cette pathologie.

Ces constatations leur font suggérer que la FSF est due à l'expression d'un gène autosomique récessif, comme c'est le cas pour la FMF.

Cette suggestion est confirmée par une étude publiée l'année suivante, où les données concernent l'amylose rénale couplée à la FSF (dénommée RFUO) (26).

Dans cette étude, il y a d'ailleurs plus de chiens atteints par la FSF que de chiens atteints d'amylose rénale (ce qui est conforme à l'évolution de la maladie).

Cette même année 1992, une étude Anglaise menée par May C., Hammil J. et Bennett D. (20) constate qu'il n'y a aucune modification hématologique ou sérique pendant les crises, et que tous les signes cliniques redeviennent normaux et sans séquelles entre les crises.

Pour les gonflements articulaires, l'histologie montre qu'un afflux lymphocytaire infiltre la couche profonde (vasculaire) de la membrane synoviale, surtout en zone péri-vasculaire, avec peu de modifications de la couche de revêtement. L'atteinte articulaire est assimilée à une synovite subaiguë non-infectieuse.

Dix ans plus tard, une autre étiogénie des manifestations articulaires de la FSF est explorée par une équipe canadienne en 2001 (34) et par une équipe australienne l'année suivante (18).

Dans la première étude, la peau sur les zones enflées présente une infiltration cellulaire surtout de neutrophiles, et l'histologie diagnostique une vasculite cutanée à immun-complexe confirmée par coloration immunohistochimique directe à l'immuno-peroxydase (34).

Dans la deuxième en 2002, l'étude porte sur des chiots CSP et observe des signes de vasculite lymphocytaire cutanée parfois nécrosante survenant à la fin de la crise fébrile. Elle s'étend surtout sur les membres et le museau, provoquant une enflure. Ils suspectent un dépôt d'immun-complexe. (18)

On le voit, ces deux dernières équipes confirment ce qui a déjà été noté par Rivas AL. et al. En 1992 (25), à savoir que les lésions de la FSF peuvent parfois résulter du dépôt d'immun-complexes.

A partir de 1997, sous l'égide de Johnson G.S. de l'Université du Missouri, des recherches commencent à chercher l'homologue du gène de la FMF dans le génome du CSP, en développant des marqueurs ADN pour des zones proches de celle du gène de la FMF chez l'homme (36).

Ces zones étaient connues et correspondent aux gènes de la maladie rénale polykystique et à celui de la protéine liante CREB.

Mais la même année, deux groupes de chercheurs (International FMF Consortium et le Consortium Français pour la FMF) séquencent le gène responsable de la FMF chez l'homme (12,15).

A partir de ce résultat, l'équipe de Johnson G.S. a entièrement séquencé le « gène canin de la FMF » (2577 paires de bases sur le chromosome 16 d'un chien normal), comparé les exons avec leurs homologues humains, et cherché le polymorphisme dans les introns. (36)

Mais l'étude de ces zones chez les CSP malades n'a montré aucune différence avec les mêmes zones chez des chiens « normaux » (49). La FSF ne semble donc pas être l'équivalent canin de la FMF.

En 1999, de nouvelles mutations ont été découvertes chez l'homme qui induisent des maladies ressemblant à la FMF (17). (plus de détail dans le paragraphe 1.4.3).

Elles ont été recherchées chez le CSP sans plus de succès. (38)

Depuis, l'espoir persiste de trouver la mutation induisant la FSF car il existe encore des maladies humaines ressemblant à la FMF (FMF-like) dont le gène n'a pas été découvert, et en 2005, la recherche sur le génôme reprend chez le CSP, mais sous une forme un peu différente (voir la dernière partie).

1.3.3) La recherche sur les origines des effectifs actuels.

La nature génétique de la FSF et le caractère autosomique récessif de sa transmission ont conduit à s'interroger sur l'origine du patrimoine génétique de la race. Des études en ce sens, entreprises notamment par Vidt J.W. en 2001 (48), ont conduit à une remise en cause des origines supposées du CSP.

Le CSP est d'origine Chinoise. Il est communément admis qu'il descend des chiens de combat chinois, sachant qu'en Chine par cette appellation on entend aussi chiens de garde, et qu'il est originaire de Dailick (ou Dailet ou Dai-Leck) au sud de la Chine.



Figure n°4

Statue de chien , Chine, dynastie Han (206 av JC-220)
Asian Art Museum, San francisco



Figure n°5

A titre de comparaison avec la photo de la figure n°5
Chow-Chow, Shar-Pei (Horse-coat), Chinese Chongqing

Des statues (figure n°4) et bas-relief de chiens trouvés dans des tombes datant de la dynastie Han (206 av JC-220) ont souvent été assimilés à des représentations de CSP,

démontrant ainsi l'origine antique de la race. Il est possible qu'il s'agisse là d'un ancêtre du CSP, avec beaucoup moins de ride (on peut en distinguer sur la tête) et des oreilles dressées. Mais les éleveurs de Chow-Chow, ainsi que ceux du Chinese Chongqing se réclament des mêmes représentations. La morphologie des chiens a pu évoluer en 2000 ans avec l'usage qui en était fait et la nourriture dont ils disposaient. Notons que les statues de chiens de la même époque ne représentent pas toutes des chiens comme celui-ci, mais que toutes les statues de ce type, et seulement elles, portent un harnais.

La plus ancienne mention d'un chien Chinois dans un texte est celle d'un Chow Chow dans les écrits de Marco Polo en 1271, et c'est un Chow Chow qui a été le premier chien Chinois à être importé en Angleterre en 1775.

En fait, le CSP descend très probablement du Chow Chow.(48)

Le chien de combat serait né à la fin du XVIIIe siècle à la suite de l'arrivée des bateaux Anglais, et serait issu d'un croisement du Chow Chow avec des races Anglaises importées à l'occasion (Bouledogue, Boxer, etc...) pour développer un chien de combat (ceci explique l'origine de chien de combat en Chine du sud par la grande fréquentation du port de Canton). (48)

Son existence aurait perduré dans la région en tant que chien de chasse et de combat, d'une taille supérieure à celle du CSP actuel (29). Les problèmes alimentaires qui suivirent la révolution Chinoise en 1949, puis l'idéologie en 1974, décimèrent presque totalement la race (29,48). Les chiens de combat rescapés ne se trouvaient plus qu'à Macao et à Hong Kong, élevés par Chinois des classes ouvrières à des fins exclusive de combat, et quelques rares chiens étaient enregistrés au début des années 1960 au Hong Kong Kennel Club (HKKC), en tant que « Fighting dogs » (Chiens de combat). (29)



Figure n°6
Chien de combat
Hong Kong années 1950
(29)



Figure n°7
Dai Fan Shu
Chien de combat années 1950
(29)

A partir de cette période (début des années 60) des éleveurs, peut-être à cause de la pauvreté du pool génétique dû au faible nombre d'individus, ont croisé leurs chiens avec des Bull Mastiffs, des Bouledogues, des Bull Terriers, etc... pour améliorer les capacités de

combat des chiens, mais aussi pour certains d'entre eux afin de créer une autre race avec beaucoup de plis cutanés et une large gueule.(29,37,48) Ces croisements prirent une telle ampleur que le HKKC cessa l'enregistrement des Chiens de combat de la région de Hong Kong en 1966.

Cette même année pourtant, un Américain importa le premier Chien de combat qui sortait de Chine. Il en importa d'autres, tous encore enregistrés par le HKKC avant 1966 et en Janvier 1971, il y avait 14 Chiens de combat aux USA, tous d'origine un peu douteuse quoique enregistrés (voir plus haut). (48)

Entre-temps, une nouvelle association avait vu le jour, la Hong Kong and Kowloon Kennel Association (HKKKA), qui dès sa créationregistra les Shar-Pei des deux types : Le Shar-Pei traditionnel Chinois (Chien de combat connu ailleurs comme la variété « horse coat ») et le Shar-Pei « Américain » (type « meat mouth ») (29,48). Les enregistrements du HKKKA n'étaient reconnus par aucun club national.

Aux USA, les premiers chiens avaient été enregistrés sur place par une association aujourd'hui disparue, l'American Dog Breeders Association, et avant 1973, 3 portées étaient nées aux USA. (48)

En Avril 1973 un chinois de Hong Kong,, Matgo Law, passa une annonce dans le magazine Américain « Dog World » appelant à sauver la race (de Chien de combat). Matgo Law reçut plus de 200 réponses. Le premier CSP qu'il exporta arriva aux USA en Juillet 1973. Il était enregistré auprès du HKKKA, et il ne venait pas de son élevage, mais d'un élevage de Macao. (48)

Les 5 premiers chiens importés par l'intermédiaire de Matgo Law, avec l'aide d'un de ses amis nommé C. M. Chung, furent achetés par les fondateurs du club du Shar-Pei américain, le Chinese Shar-Pei Club of America, Inc (CSPCA) fondé en 1974. Le 5è CSP fut d'ailleurs le 1er enregistré auprès du CSPCA (en 1976). (16,48,50)

Le 26 Avril 1974, à la 1ère assemblée du CSPCA, il y avait aux USA 13 éleveurs connus pour 27 chiens. Il y fut décidé de changer la dénomination de la race, de « Fighting dog » (Chien de combat) à « Chinese Shar-Pei » (Shar-Pei Chinois).

Les préfixes des 14 premiers chiens arrivés aux USA (Jones), et ceux des 5 arrivés en 1973 (Down-Homes) se retrouvent dans les ancêtres de beaucoup de CSP Américains aujourd'hui.(16,48)

On peut donc estimer qu'une vingtaine de chiens ont été à l'origine de l'expansion de la race CSP aux USA, et que par la diffusion des CSP américains à travers le monde (voir tableau n°1), beaucoup de CSP mondiaux sont leurs descendants.

A l'heure actuelle, tous les types de Shar-Pei sont produits en Chine, mais les chinois eux-mêmes tendent à retrouver le type « originel » du chien.(29,37) Le CSP Chinois officiel d'aujourd'hui a majoritairement repris les caractéristiques anciennes du Chien de combat (très peu plissé, « bone-Mouth » et « horse-Coat » court), alors qu'il existe un CSP « Américain » (plissé, plutôt « meat-mouth », à pelage plus ou moins long) qui existe partout ailleurs. Des éleveurs Chinois élèvent donc ce type de CSP pour l'exportation. Il existe toujours deux clubs d'enregistrement (le HKKC a repris celui des CSP en 1992), et il serait actuellement en train de se constituer un troisième club en Chine intérieure (42).

1.4) La Fièvre Familiale Méditerranéenne.

1.4.1) Historique.

La Fièvre Familiale Méditerranéenne, ou Fièvre Familiale Récidivante, est une maladie humaine qui consiste en des épisodes récurrents et autolimités d'inflammation aiguë, évoluant très fréquemment à terme vers une amylose précoce dont les conséquences rénales sont fatales.

D'origine immémoriale, elle sévit majoritairement et très fréquemment dans les populations originaires du pourtour Méditerranéen.

La variété des symptômes et le peu de développement des zones géographiques concernées jusqu'au milieu du vingtième siècle ont fait que l'unicité de cette maladie n'a été reconnue que récemment.

C'est d'abord Siegel S. en 1945 (31) qui sous le terme de « péritonite périodique » décrit le cas d'une « péritonite paroxystique bénigne ». La dénomination indique l'étonnante rémission des importants symptômes accompagnant les crises aiguës. Il établit le diagnostic d'une sérosite aigue récurrente.

Presque dix ans plus tard, en 1954, Reimann et al. (24) en étudiant 72 cas d'une population Libanaise constate que la maladie touche majoritairement les familles d'origine Arménienne, et qu'elle s'exprime de façon très variée. Il introduit la notion de maladie héréditaire, et crée la notion de « péritonite périodique ».

Cette notion a ensuite été approfondie, en examinant la répartition de la maladie dans les populations (ce qui lui a valu le nom de Fièvre Familiale Méditerranéenne) et en incluant la possibilité d'apparition d'une amylose rénale.

Cette survenue très fréquente de l'amylose, et son issue rapidement fatale, ont fait que de nombreuses études continuèrent à préciser le mode de transmission, la répartition de la maladie (clinique), et le traitement.

Depuis 1997, elles portent principalement sur l'exploration du génome, et sur la physiopathologie de la maladie.

1.4.2) Symptômes.

La FMF se caractérise par des crises aiguës récurrentes qui associent fièvre, douleurs, et signes d'une inflammation des séreuses. (6)

L'inflammation associée (sachant que plusieurs localisations peuvent coexister ou se suivre pendant la crise) est, dans l'ordre de fréquence (31):

abdominale (péritonite) dans 95% des cas.

- articulaire (arthrite aseptique) dans 75% des malades, et cette inflammation peut perdurer plusieurs mois.
- thoracique (pleurésie) dans 40% des cas.
- cutanée (pseudo-erysipèle).

La plus grave conséquence de cette maladie est la survenue fréquente d'amylose généralisée chez environ 27% des malades, particulièrement d'amylose rénale, aboutissant à une insuffisance rénale et à une mort précoce. (6,33,46)

Exceptionnellement, la FMF peut se manifester par une orchite, ou une méningite, associée ou non à d'autres inflammations. (46)

Les crises se déclenchent chez l'individu jeune, la plupart du temps avant l'âge de 30 ans. (46)

Les auteurs (33,46) distinguent deux phénotypes :

Dans le phénotype I les crises précèdent l'amylose.

Dans le phénotype II, très rare, l'amylose apparaît sans être précédée de crises.

Les Symptômes, l'âge de début des crises, et la fréquence sont aussi variables selon le groupe ethnique atteint.

1.4.3) La recherche génomique.

Les populations d'origine Arménienne, Juive sépharade, Turque et Arabe d'Afrique du nord sont les principales concernées, avec un mode de transmission autosomique récessif. (6,27,33,46)

Ce gène humain nommée MEFV (pour Mediterranean FeVer) a donc été découvert en même temps par un consortium International sous l'égide du National Institutes of Health (15) et par un consortium Français (12) à la fin de l'été 1997. Il est localisé sur le bras court du chromosome 16 humain, et comporte 10 exons couvrant environ 14 kb d'ADN génomique. Ce gène code pour une protéine de 781 acides aminés appelée marenostriine en Français ou pyrine en Anglais. La fonction de cette protéine est inconnue, mais on sait qu'il s'agit d'une protéine nucléaire des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. (6)

Cette découverte a autorisé la recherche de la mutation chez les sujets atteints de symptômes de FMF. Cela a permis de différencier plus précisément les populations atteintes en fonction des mutations observées, mais aussi de savoir que certaines maladies très proches n'étaient pas dues à ces mutations. On leur a donné de nom de FMF-like.

En 1999, une partie de ces maladies (comme par exemple la Familial Hibernian Fever touchant des Irlandais et des Ecossais) ont fait l'objet de recherches qui ont débouché sur la découverte de mutations affectant une famille de récepteurs du TNF- α (TNFR1), définissant ainsi une nouvelle famille de maladies : les TRAPS (TNFR1-Associated Periodic Syndromes). (17)

Malheureusement pour l'analogie possible avec la FSF, les TRAPS sont toutes à mode de transmission autosomique dominant.

Il reste quand même encore quelques maladies FMF-like inexplicées, et des études menées ces dernières années (1,11) ont montré qu'il existait, même parmi certaines populations à risque pour la vraie FMF (parmi la population arabe en l'occurrence), des individus atteints d'amylose A et de fièvre récurrente qui n'étaient porteur d'aucune des deux types de mutation du MEFV ou du TNFR1 (dont le nom entretemps avait évolué, en même

temps que les connaissances s'affinaient, en TNFRSF1A pour Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily 1A).

1.4.4) Traitement.

Avant la deuxième moitié des années 1970, la durée de vie des patients atteints de FMF dépassait rarement 40 ans. (33)

Le traitement à la colchicine introduit en 1972 par Goldfinger E. (14) a révolutionné leur vie, en diminuant fortement la dégradation rénale, et en agissant de même sur la fréquence des crises. (54)

La colchicine, dont on avait montré in vitro qu'elle inhibait la production de SAA, a révélé in vivo chez l'homme que son action était plus complexe, puisque sans l'inhiber totalement elle permet de diminuer la concentration sérique en SAA, tout en évitant la formation d'AA, et qu'elle agit aussi sur la fréquence des crises. Son mode d'action reste inconnu. (54)

D'autres thérapies ont été testées lors de résistance à la colchicine. L'interféron α , le thalidomide ont été utilisés avec succès dans ce cas. (cité par 47)

Un des derniers débats sur le traitement de la FMF a porté sur l'intérêt d'une transplantation de moelle osseuse allogénique qui guérirait la maladie en apportant le « facteur manquant » (21), mais d'après de très nombreux experts internationaux il semble que le risque inhérent à la transplantation et le manque de preuve de l'efficacité du procédé soient réhabilitaires relativement aux bons résultats du traitement à la colchicine, et même aux autres essais médicaux précités lors de résistance à la colchicine. (47)

Actuellement, une société canadienne (Neurochem Inc.) complète des essais cliniques qui doivent se terminer à la fin du second trimestre 2005, afin de commercialiser un médicament à base de 1,3-propanedisulfonate (1,3PDS; Fibrillex™) pour lutter contre l'amylose AA. (22)

2) Etat actuel de la Fièvre Familiale du Shar-Pei.

2.1) Signes cliniques.

Le principal signe clinique est l'existence d'une ou plusieurs périodes de fièvre de 39,4 à 41,7 degré C, rarement plus, et qui cesse spontanément sans traitement en 24 à 36 heures (parfois plus longtemps). (39)

Les épisodes fébriles commencent généralement avant l'âge de 18 mois, mais il n'est pas rare qu'ils apparaissent brutalement à l'âge adulte, ou à quelques semaines. Les épisodes deviennent habituellement moins fréquents avec l'âge.

Le chien est léthargique et hyperpnéique, il peut refuser de se lever.

Environ 53% des CSP présentant des épisodes de fièvre ont une enflure de l'articulation tibio-tarsienne (Syndrome du jarret enflé), parfois pendant la fièvre. Cette enflure est le plus souvent accompagnée de douleur, mais pas toujours. Elle présente tous les signes de l'inflammation, avec un œdème important des tissus périarticulaires, et atteinte ou non de l'articulation. (20,34,39)



Figure n°8

Jarrets enflés lors de crises de FSF
Les deux photos du bas sont du même chien
(44)

N'importe quelle articulation peut être atteinte et il peut n'y en avoir qu'une seule, mais les plus souvent touchées sont les deux articulations tibio-tarsiennes, puis moins souvent les articulations fémoro-tibiales, carpiennes ou tarsiennes. La ou les articulations atteintes peuvent varier aléatoirement entre chaque crise. (20,34,39)

Chez certains CSP très plissés sur les membres, il faut faire attention à ne pas confondre les plis exagérés avec les symptômes articulaires de la FSF.



Figure n°9
Plis cutanés abondants sur les jarrets d'un Shar-Pei sain
(44)

Il y a souvent une douleur abdominale, qui donne au chien une allure vouté, avec ou non des vomissements modérés ou de la diarrhée. Parfois le museau est enflé et douloureux. (18,39,53)



Figure n°10
Cas rares de vasculite cutanée nécrosante couvrant de grandes surfaces.
(l'enflure du jarret opposé était présente chez les deux chiens)
(44)

Tous les signes cessent en 24-48 heures

Il peut exceptionnellement se présenter, à la suite immédiate d'un épisode de fièvre des cas de dermatose sévère, atteignant de vastes régions de la peau, qui se distend et prend une coloration violette, avec des nécroses (voir figure n°10). Ces cas ne rétrocedent pas facilement. (18,39)

Si les crises ont commencé suffisamment longtemps avant, les signes cliniques évoquant une insuffisance rénale apparaissent : polyurie, polydipsie, vomissements, état faible permanent sans rémission.

2.2) Diagnostic.

2.2.1) L'anamnèse.

Elle est d'autant plus importante que les chiens ne sont souvent présentés qu'à l'occasion des premières inflammations articulaires, les épisodes fébriles étant passés inaperçus, ou du moins sous-estimés. C'est la race elle-même, lorsqu'il se présente un des signes cliniques précités qui doit orienter le recueil de l'anamnèse.

Elle doit porter le cas échéant, après avoir écarté la possibilité d'autres pathologies, sur l'existence antérieure de gonflements articulaires, et aussi sur la présence indirecte des crises fébriles, que les propriétaires peuvent avoir assimilé à des troubles digestifs temporaires qui rétrocedent en 1 à 2 jours, avec baisse de forme du chien, sans jamais prendre sa température. Elle doit aussi explorer l'éventuelle existence d'insuffisance rénale, précoce chez beaucoup de CSP atteints de FSF.

2.2.2) Les éléments de suspicion.

Les signes suivants, non forcément associés, doivent orienter vers la FSF :

- La race de CSP.
- L'âge le plus souvent inférieur à 18 mois.
- La température (au-delà de 39,4°, souvent plus de 40°).
- La présence d'œdème périarticulaire qui se traduit par l'enflure d'une ou plusieurs articulations (le plus souvent tibio-tarsiennes), avec un œdème important.
- La rémission de tous les symptômes après 24 à 48 heures, l'animal redevenant normal.
- Les expressions alternatives moins fréquentes comme l'œdème douloureux du museau, ou les douleurs abdominales avec symptômes digestifs.
- Les signes d'insuffisance rénale chronique associée aux antécédents de crises fébriles.

Sur un CSP, les épisodes de fièvre récurrente sont l'élément indispensable pour établir un diagnostic de FSF. (39,53)

Aucun examen complémentaire de routine n'est vraiment spécifique de la maladie. Il est pourtant utile de vérifier certains paramètres qui sont modifiés lors de FSF.

Même en dehors des crises, il y a souvent une leucocytose, et une augmentation modérée des enzymes hépatiques, notamment de la phosphatase alcaline. (39,53) Il y a aussi hyperglobulinémie (25). C'est pourquoi, étant donné la persistance de la maladie tout le restant de la vie de l'animal, et en vue d'anticiper le début de l'insuffisance rénale liée à l'amylose, il est recommandé de réaliser régulièrement (au moins une fois par an) une numération formule, un bilan hépatorénal sérologique, et une analyse urinaire complète. (39)

La protéinurie n'est pas constante chez les CSP atteint d'amylose rénale, car nous avons vu que les dépôts amyloïdes se font surtout dans la médullaire.(10,25) La mesure régulière de la gravité spécifique urinaire (urine du matin sans eau la nuit) permet de détecter très précocement l'insuffisance rénale. Il est aussi recommandé de surveiller la protéinurie. On peut faire ces analyses tous les 3 mois. (53)

Par ailleurs, le diagnostic différentiel peut nécessiter d'effectuer des frottis sanguins, des radiographies, des bilans immunologiques, des cultures, etc...

2.2.3) Diagnostic différentiel.

Pendant une crise, il est important de ne pas attribuer la FSF à d'autres pathologies pyrogènes afin d'identifier plus vite les risques à venir en matière d'amylose. L'attente de la fin de la crise pourrait constituer un bon critère de diagnostic, mais il est dangereux d'attendre car certaines des autres maladies doivent être traitées rapidement.

Il faut donc d'abord éliminer toutes les possibilités en rapport avec les signes cliniques, par exemple :

- Pour la température : Babesiose, Borreliose, Leptospirose, Pyomètre pour les femelles, et toute inflammation pyrogène avec ou sans infection.
- Pour les gonflements monoarticulaires : Traumatisme, Arthrite
- Pour les gonflements pluriarticulaires : Lupus érythémateux disséminé.

2.3) Physiopathologie.

La FFS est un syndrome inflammatoire récurrent d'origine génétique. En 1991, son incidence chez les CSP était entre 23 et 28%. Tintle L.JM. pense qu'elle est plus élevée aujourd'hui. (39)

Comme nous l'avons vu, les CSP atteints présentent en permanence une concentration sérique élevée en Il-6, même en dehors des crises.

Les interleukines sont des cytokines, qui sont des protéines sécrétées par des cellules, ayant individuellement de nombreux rôles dans l'activation et la régulation de la réponse immunitaire innée et acquise. Elles transmettent les informations entre cellules par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, et agissent toutes sur plusieurs types de cellules, en recoupant souvent leurs effets. Elles sont aussi produites par plusieurs types différents de cellules. Parmi les cytokines, les interleukines sont les protéines qui régulent les interactions entre les lymphocytes et les autres leucocytes. (45)

L'Il-6 est ainsi synthétisée par de nombreuses cellules du système immunitaire : les macrophages activés, les lymphocytes B et T, les mastocytes, les cellules vasculaires endothéliales, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules mésangiales, et dans une moindre mesure par les neutrophiles. (45)

Elle est très ubiquitaire et agit « normalement » sur les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules de la moelle osseuse ainsi que sur la production des protéines hépatiques de la phase aigue de l'inflammation. (45)

Pour cette dernière propriété, nous avons vu que l'Il-6 (associée au TNF- α ou à l'Il-1) était le principal activateur de cette production des protéines inflammatoires hépatiques, parmi lesquelles il y a la SAA et la protéine C réactive, précurseur du composant P.

Par ses effets promoteur efficaces sur la prolifération lymphocytaire, l'Il-6 provoque une leucocytose, et par son action indispensable à la différenciation finale des lymphocytes B activés en plasmocytes, elle entraîne l'augmentation des productions de ces derniers, donc d'immunoglobulines. (25,34,45)

Il existerait (voir plus haut) un inhibiteur thermolabile de l'Il-6 (25) mais il n'est pas connu et l'Il-6 a elle même un rôle pyrogène.

Nous avons vu qu'il existe parfois une vasculite nécrosante (et la fréquence de ce type d'affection semble augmenter) (39). Elle serait due à un dépôt d'immun-complexe (18), qui a aussi été observé dans l'articulation (34), et dans les glomérules rénaux (25).

Le dépôt d'immun-complexe est une réaction d'hypersensibilité de type III, ce qui laisserait supposer la présence à long terme d'un élément à fonction antigénique.

L'Il-6, en augmentant indirectement la concentration en immunoglobulines fourni un des éléments nécessaire au dépôt d'immun-complexe.

L'origine de la réaction est actuellement inconnu.

La physiopathologie de la FFS ne serai pas complète sans évoquer les facteurs qui déclenchent l'apparition des crises. En effet, il existe une telle variété dans l'âge d'apparition de la maladie (même si elle apparaît majoritairement chez les jeunes), dans son expression, et dans son devenir, qu'il existe probablement des facteurs déclenchants.

L'environnement semble avoir une grande importance dans le déclenchement, notamment les stress. La proximité des vaccins, par exemple, a plusieurs fois été remarquée dans les semaines précédant les premières crises. (18,20).

Notons tout de suite que la mauvaise définition de ces facteurs déclenchants environnementaux, et la mauvaise quantification de leur action introduit un doute sur le statut génétique de tous les CSP, puisqu'il n'est pas certain que tous les porteurs homozygotes de l'anomalie développent la maladie.

2.4) Traitement – Pronostic.

Il existe deux grands axes thérapeutiques à mettre en œuvre dès diagnostic de la maladie. L'un d'entre eux est d'ailleurs plutôt prophylactique.

Il s'agit d'une part de calmer les crises lorsqu'elles arrivent et d'essayer de les espacer. Par ailleurs, la surveillance régulière de la fonction rénale doit pouvoir détecter très précocement l'arrivée incertaine d'une amylose rénale. La deuxième visée de la thérapeutique est donc de traiter l'amylose, et en fonction de son évolution l'insuffisance rénale.

2.4.1) Traitement des crises.

Les crises se produisent avant que le diagnostic ne soit fait, et la plupart du temps persistent, moins fréquentes, après que le traitement préventif de l'amylose ait été mis en place. Il faut les traiter pour le bien être de l'animal, mais aussi parce qu'elles peuvent être fatales. (39)

Le traitement vise à faire baisser la température, et à traiter l'inflammation. Il est donc composé d'un anti-inflammatoire non stéroïdien antipyrétique, ou éventuellement d'un antipyrétique analgésique.

Ainsi, voici quelques recommandations faites par des vétérinaire Américains spécialisés :

L'aspirine, donné toute le 6 heures pendant les premières 24 heures, puis 2 fois par jour pendant 3 à 5 jours donne de bons résultats la plupart du temps. (53)

Le meloxicam (Metacam ®) semble être utilisé avec succès. (39)

Si la température est trop élevée (supérieure à 41,5 °C), le metamizole sodique (dipyrone) à 50% est utilisé à raison d'1,0 ml par chien. On peut aussi utiliser la flunixin. (39)

D'autres auteurs ont utilisé le paracétamol seul à raison de 20 mg/kg . (20)

Dans de rares cas de fièvre très élevée, un traitement antichoc et une fluidothérapie peuvent être nécessaires. (39)

Quand le diagnostic de FSF est confirmé, il est possible de commencer immédiatement le traitement à la colchicine, comme décrit dans le chapitre suivant, afin de préserver au mieux l'état des reins du CSP atteint.

La pathogénie explique que malgré les symptômes (et même théoriquement en cas de vasculite cutanée), un antibiothérapie n'est pas nécessaire, sauf s'il y a une infection secondaire.

Dans les cas peu fréquents où il s'agit d'un processus cutané à immun-complexes, l'administration précoce et courte de corticoïdes à forte dose immuno-suppressive (prednisolone orale à raison de 1,5 à 2 mg/kg matin et soir associée ou non à de la cyclophosphamide à raison de 50 mg/m² pendant 5 à 7 jours) (18) permet la guérison rapide en limitant les conséquences plus longues des nécroses cutanées.

2.4.2) Prévention et traitement de l'amylose.

Le traitement de l'amylose rénale du CSP, est totalement inspiré de celui de l'amylose de même type chez l'homme, comme c'est le cas dans la FMF.

Il doit commencer prophylactiquement dès confirmation d'un diagnostic de FSF, et au plus tard dès que les examens urinaires indiquent une dégradation de la fonction rénale.

En tout début d'évolution, le seul traitement disponible est l'administration de colchicine, dont nous avons vu que chez l'homme elle diminuait la production de la SAA par les hépatocytes, et qu'elle empêchait la formation des fibrilles d'AA. (54)

L'usage de la colchicine est surtout utile au début de l'évolution de l'amylose rénale, car elle n'a pas d'effet sur les fibrilles déjà déposées, et nous l'avons vu, n'améliore pas l'état des chiens ayant une amylose avancée.

Mais la colchicine a un effet toxique qui fait qu'elle doit être utilisée avec précaution notamment sur les chiens faibles ou âgés. Assez souvent, elle peut provoquer des troubles gastro-intestinaux, et l'animal, surtout pendant la mise en place du traitement, doit être surveillé.

En effet, l'utilisation de la colchicine chez le CSP relève de la seule conviction du praticien, puisqu'il n'existe aujourd'hui aucune étude en double-aveugle chez le chien pour juger de sa réelle toxicité. Elle est utilisée par les vétérinaires les plus concernés en l'absence de toute autre solution, mais parce que les évaluations faites chez l'homme sont positives, et que l'effet observé est très bénéfique.

Les doses préconisées par les plus grands spécialistes du CSP sont les mêmes pour tous, mais certaines indications de prise paraissent plus logiques que d'autres.

Ainsi Linda Tintle, qui a un recul de 7 ans dans le traitement à la colchicine de CSP en début d'amylose (39), recommande de la distribuer 1 fois par jour pendant 2 semaines à la dose de 0,025 à 0,03 mg/kg, puis, s'il n'y a pas de problèmes gastro-intestinaux, de donner la même dose matin et soir. Pour un CSP moyen de 20 kg, cela fait 0,6mg matin et soir.

D'autres préfèrent commencer avec la pleine dose, voir si l'animal la supporte, l'interrompre quelques jours si ce n'est pas le cas, pour repartir à demi dose (1fois/j) et revenir doucement à la pleine dose. (51)

Les vomissements, accompagnés ou non de diarrhée, doivent faire suspendre le traitement quelques jours, mais malgré ces précautions, certains animaux à diarrhée persistante ne supportent jamais le traitement. (39)

Le traitement à la colchicine a souvent un effet ralentisseur sur la fréquence des crises de FSF, il peut même les interrompre totalement, mais il arrive aussi qu'il ne change rien. Il est très probable que le processus qui provoque ce ralentissement des crises soit différent de celui qui arrête la production de SAA. Il n'est pas connu, et cet effet est aussi observé à 90% chez l'homme lors du traitement à la colchicine de l'amylose rénale de la FMF. (39,45,51)

2.4.3) Pronostic.

Il dépend en grande partie des soins donnés au CSP atteint de FFS, et ces soins dépendent beaucoup du vétérinaire traitant.

Nous avons vu en effet qu'il faut particulièrement surveiller la fonction urinaire dès le diagnostic de FFS pour déceler le tout début de l'amylose rénale.

Nous avons aussi vu qu'il existe aujourd'hui, avec la colchicine, un traitement qui donne plutôt de bons résultats.

Malgré cela, le pronostic dépend de plusieurs facteurs. :

- De la détection de la maladie
- De l'identification de la FMF (diagnostic)
- Du traitement
- Des mesures prophylactiques
- Du déroulement de la maladie

La détection de la maladie incombe au propriétaire ou à l'éleveur, ces derniers étant en principe mieux informés sur la FSF.

L'identification de la maladie incombe au vétérinaire (parfois aiguillé par l'éleveur). C'est lui qui doit poser le diagnostic et informer le propriétaire.

Le traitement incombe aussi au vétérinaire. Il concerne les crises pendant leur déroulement, et l'amylose lorsqu'elle arrive.

Les mesures prophylactiques concernent la surveillance du début de l'amylose et sont aussi prescrites par le vétérinaire.

Le déroulement de la maladie enfin, s'il n'influe pas vraiment sur le pronostic de départ, le module en fonction de l'âge au début de la FSF, de la gravité des crises, et de l'arrivée de l'amylose rénale, qui n'est pas certaine. Ce facteur est totalement aléatoire.

Le pronostic dépend de la détection de la maladie parce que des crises trop légères peuvent retarder la consultation. Si l'amylose rénale est déjà là le pronostic est sombre, et doit être évalué selon le degré de l'atteinte rénale.

Il dépend évidemment du diagnostic, des mesures prophylactiques et du traitement.

Si la FSF n'est pas diagnostiquée, le pronostic est très sombre, à la fois parce que les crises peuvent parfois être fatales, et surtout parce que si le vétérinaire n'attend pas l'amylose rénale, elle sera diagnostiquée trop tard.

Le pronostic de la FSF n'est jamais très bon car au moment du diagnostic il tient toujours compte de l'arrivée imminente d'une amylose rénale, et qu'on ne sait pas quelle sera la réponse du chien à la colchicine.

Malgré cela, de nombreux CSP à FSF ont actuellement une vie avec traitement beaucoup plus correcte qu'avant, et moins risquée à court terme.

On le voit donc, le pronostic, sans jamais être bénin, est variable selon la situation.

Le vétérinaire est au centre de ce qui change le pronostic.

C'est lui qui doit diffuser l'information auprès des éleveurs surtout, et peut-être aussi des propriétaires (faut-il ou non les inquiéter, tout dépend de la prévalence de FSF dans le pays). Les éleveurs sont très demandeurs de cette information.

Le vétérinaire doit connaître la maladie, et savoir bloquer l'amylose

3) Perspectives d'avenir.

3.1) Pour la race de chiens Shar-Pei.

3.1.1) Rappel historique.

L'éradication de la FFS parmi les CSP est un objectif que visent tous les vétérinaires fortement concernés, et les éleveurs responsables. En effet, même s'il existe une possibilité de retarder longtemps l'amylose, et si certains CSP atteints de FFS ne sont finalement pas concernés par cette dramatique complication il n'en reste pas moins que tant que le ou les défaut(s) génétique(s) existe(nt), une ombre plane sur tous les CSP.

Mais faire disparaître cette maladie génétique ne sera pas chose facile.

Nous allons ici résumer et compléter ce qui a été exposé dans la première partie à propos de l'origine des populations de CSP, et de l'histoire de la race telle qu'elle a été redécouverte. (16,48)

Aux USA, nous avons vu que les premiers CSP importés n'étaient pas nombreux et qu'ils étaient tous d'origine douteuse. Le club américain du Shar-Pei (CSPCA) a été fondé en 1974 avec les acheteurs des tous premiers CSP fournis par Matgo Law. Au sein du CSPCA, ils ont d'abord cherché à établir un standard en le demandant au HKKC. Malheureusement, pendant cette période, le HKKC n'enregistrait plus les Chiens de combat chinois, et ses responsables ont répondu par une lettre explicite en Juillet 1975 qu'ils ne le faisaient plus parce que: «un club canin ici a créé une race en croisant un chien chinois avec de nombreuses races dont un Boxer, un Saint-Hubert et un Bouledogue, l'a nommée « chien de combat Chinois » et en a beaucoup vendu à l'étranger. Ces animaux étaient laids avec trop de rides ou de plis partout sur le corps, même sur les membres ». (48 qui cite Chinese SharPei Club of America Inc, Chinese Shar-Pei Stud Book, 1982, vol. 3, p.47-48) Alors, les éleveurs du CSPCA ont établi le standard eux mêmes d'après les caractéristiques de leurs chiens.

Ainsi est née la race de CSP « Américain », différent du Chien de combat chinois.

Dans les 5 premiers chiens qui ont beaucoup comptés pour la suite, on trouve une chienne qui avait été saillie par son père avant d'être importée et dont aucun des chiots n'a dépassé l'âge de 3 ans. Parmi les chiots suivants de cette même chienne, certains sont devenus champions. Juste après l'arrivée de cette chienne, une portée arriva, issue du même père. (48)

Une éleveuse passionnée et très documentée (tout ce qu'elle dit est corroboré par d'autres sources) résume très bien la situation dans un article où elle défend la robe « Flowered » des CSP (voir figure n°1) qui n'est pas appréciée par tous. Ne parlant que de la robe, je vous laisse apprécier (traduit par mes soins) :

« ...Le gène *flowered* (fleuri NDLR) ou *spotted* (tacheté NDLR) est documenté par le *stud book* officiel du Shar-Pei avec le tout premier Shar-Pei enregistré en Amérique et continue à apparaître régulièrement décade après décade. La variation est originaire de Chine et fait partie intégrale du développement de la race aux Etats-Unis, influant fortement le pool génétique de l'effectif fondateur. On peut remonter la généalogie de presque 90% des Shar-pei d'aujourd'hui jusqu'à un ou plus des 20 premiers enregistrés auprès du club parent, le Chinese Shar-pei Club of America (...) et littéralement tous les Shar-Pei d'aujourd'hui portent le gène *flowered* quelque part dans leur pédigré.

L'alliance de Down Homes Sweet Pea HKKA 73/3046 (*flowered*) (le père qui avait couvert sa fille NDLR) avec (...) a produit 5 chiots : Down Homes China Souel, le tout premier Shar-Pei à être enregistré par le CSPCA porte le numéro 1, qui est compagnon de portée de Down Homes(...), D(...), D(...) et D(...). Virtuellement, tous les Shar-Pei en Amérique peuvent remonter jusqu'à un de ces chiens et peuvent être considérés comme des descendants directs des Shar-Pei *flowered*.

Comme le gène *flowered* est récessif... »(16)

D'autres lignes du même texte s'appliquent parfaitement au statut du CSP américain pour la FSF. Par exemple, on y apprend que de 1982 à 1991 le club de Shar-Pei américain (CSPCA) a imposé aux CSP importés de l'étranger de n'être enregistré qu'à titre limité jusqu'à ce qu'il (mâle ou femelle) ait produit au moins 6 chiots de 2 portées, chacun des chiots devant être examiné par un expert à l'âge de 6 mois. En cas de défaut (dont le *flowered* dans le texte) tout le groupe du parent incriminé et des chiots devenaient inenregistrables auprès de la CSPCA.

Aucune importation n'a eu lieu pendant cette période et l'effectif américain s'est reproduit en son sein. Cette mesure, destinée à protéger la jeune race à un moment où la FSF n'était pas connue, a accru la dissémination des gènes modifiés. (16)

Nous avons vu comment les CSP « américains » se sont répandus dans le monde, à partir des USA, mais aussi à partir de leurs premiers importateurs, comme le Royaume Uni.

Nous avons vu aussi que certains pays ont acquis leurs CSP directement à partir de Hong Kong.

La grande question est de savoir quel était le statut génétique des chiens fournis par Matgo Law (ou CM Chung) puisque ils étaient tous plus ou moins issus des mêmes animaux que ceux qui sont allés aux USA, et que tous faisait partie de la faible population de chien qui subsistait à Hong Kong et Macao.

Quoiqu'il en soit, les échanges qui ont eu lieu plus tard comprenaient beaucoup de CSP des USA, et de fait beaucoup de pays actuellement connaissent la FSF dans leurs effectifs.

3.1.2) Le Shar-Pei en 2005.

A mesure que le CSP est plus populaire dans les pays où elle exporte la Chine est devenue grande productrice de CSP « américains », et il existe toujours à HK deux clubs canins qui enregistrent les CSP : le HKC qui a repris l'enregistrement en 1992, et le HKKKA (tous les deux au 2 types de CSP : chinois et américain).

De plus, les vétérinaires chinois sont très conscients de l'impact de l'existence de la FSF, et ils suggèrent que la FSF n'existait pas chez les chiens traditionnels de la région de Dailick avant les années 1980. (37)

Ils pensent que la maladie est apparue lors de la naissance du CSP « brush-coat », « meat-mouth », et très plissé. Ils disent aussi avoir observé les symptômes de la FFS chez des Chow Chow et dans d'autres races asiatiques. (37)

L'inquiétude croissante des acheteurs américains vis à vis de la FFS a poussé les chinois à produire et vendre aujourd'hui des chiots CSP accompagnés d'un certificat délivré par la « School of Life Sciences » de la « Zhongshan university » à Guangzhou (Canton). (voir Figure n°11)

Tintle L. JM. (43) a dénoncé ce type de certificat. Elle avait rencontré les scientifiques chinois en 2002 (37) et a longtemps pensé pouvoir collaborer avec eux pour l'étude de la FSF. Les éleveurs chinois actuels demandent aux acheteurs d'acheter les tests ADN pour obtenir les papiers d'enregistrement.(43)

D'autre part, il semblerait qu'il se forme un nouveau club d'enregistrement plus loin des zones de production traditionnelles du CSP, qui permettra à ces zones d'avoir une légitimité pour leurs animaux. (42)

L'arrivée d'un test qui permettrait de savoir quel CSP est porteur de la mutation est donc très attendu par beaucoup d'éleveurs.

Il est en effet impossible de faire une sélection uniquement sur l'observation de la maladie, étant donné la nature récessive de son mode de transmission, la diversité dans l'âge auquel elle se manifeste, et la difficulté du diagnostic.

Nous avons vu que les recherches portant sur l'existence d'une mutation type MEFV chez le CSP n'avait rien donné. Il est donc exclu que la FSF soit l'équivalent canin de la FMF.

La partie des maladies FMF-like qui sont des TRAPS n'a pas non plus trouvé son équivalent chez le CSP. Il existe encore des syndromes FMF-like inexpliqués, et la FSF en fait probablement partie.

L'avenir de la race CSP dépend beaucoup des résultats applicables de la recherche génomique. Nous allons voir ci dessous quelles orientations peut prendre cette recherche.

3.2) Le Shar-Pei : modèle animal pour la recherche humaine.

Ici aussi un récapitulatif s'impose.

Nous avons vu précédemment que les premières recherches entreprises par Johnson G. en 1997 sur l'équivalent canin du gène humain pour le FMF avaient été interrompues par les résultats des recherches humaines.

Le développement des techniques de génétique moléculaire a en effet permis aux équipes de recherche de se pencher sur les modifications du génome d'une série de maladies dites rares d'origine génétique connue.

Rappelons aussi que la FSF, si elle n'est pas la FMF, ressemble aux maladies humaines dites FMF-like qui ne sont pas dues aux TRAPS.



CERTIFICAT D'IDENTIFICATION

Ceci est pour certifier que des échantillons sanguins et de biopsie de 3 chiens Sharpei pure race (un mâle et 2 femelles) de l'Association Nord Américaine de chien de travail (Far East) Ltd, ont subi des tests PCR amplifiés pour les désordres génétiques canins avec les résultats suivants :

<i>Désordre monogénique</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordre génétique autosomique dominant</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordre génétique autosomique récessif</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordre génétique lié au sexe</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordre génétique multifactoriel (polygénique)</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordres chromosomiques</i>	<i>Négatif</i>
<i>Anormalités autosomiques</i>	<i>Négatif</i>
<i>Désordre des chromosomes sexuels</i>	<i>Négatif</i>

Aucun désordre chromosomique n'a été trouvé.

Figure n°11

Certificat qui accompagnait trois chiots achetés en 2005 par un éleveur américain en Chine. et traduction par mes soins.

Il était signé d'un tampon de l'université Zhongshan.

(44)

Ces particularités, associées au fait que les chiens vivent plus longtemps que les souris, font que la recherche humaine sur les maladies génétiques à expression lente aurait plus de « facilité » à travailler sur le génome du CSP.

Cette utilisation du modèle canin à des fins médicales humaines a déjà commencé avec d'autres races et d'autres maladies orphelines, comme la maladie de Lafora, ou la maladie de Batten. (23)

Certains types d'épilepsie ont aussi commencé à donner des résultats sur des modèles canins, et des chercheurs travaillant sur l'origine génétique des susceptibilités au cancer fondent beaucoup d'espoir sur l'étude du génome du chien. (23)

Le collège Vétérinaire de l'Université d'Utrecht, aus Pays-Bas, mènerait actuellement des recherches sur le FSF du Shar-Pei, mais je n'ai pas pu avoir de renseignements complémentaires sur ces recherches en cours dont l'existence m'a été communiquées par la présidente du club de Shar-Pei des Pays Bas.

En France même, une équipe du CNRS à l'université de Rennes élabore un recensement des maladies génétiques canines et participe à un projet de cartographie du génome canin. (5)

Toutes ces études, si elles profitent à la recherche humaine, profitent aussi à la race de chiens considérée. Chez eux, l'effet de ces découvertes est même beaucoup plus rapide à faire de l'effet que chez l'homme.

En effet, après séquençage du gène muté, il est rapidement mis au point un test sanguin simple (test PCR) permettant de savoir si un chien est porteur du gène muté. Ce test est alors appliqué à tous les animaux que les propriétaires veulent faire reproduire, et tous les porteurs, même hétérozygotes (le test ne fait pas la différence, mais ce n'est pas gênant) sont exclus de la reproduction.

Le CSP, pour la première fois depuis que des recherches ont été entreprises sur l'amylose rénale d'abord puis sur la FSF, va faire l'objet en 2005 de recherches conjointes vétérinaires et humaines pour déterminer l'origine génétique de ces maladies (peut-être cofondues), et pour essayer d'expliquer d'autres maladies d'origine génétique, notamment certains cancers. (40)

Daniel L. Kastner, qui dirige la branche génétique et génomique du National Institute of Arthritis and Muculoskeletal ans Skin Diseases (NIAMS), du National Institutes of Health (NIH), a confié à un membre de son équipe les recherches génétiques sur l'ADN d'un grand nombre de chiens croisé Shar-Pei, parmi lesquels certains auront eu des crises type FSF.

Anne Avery, en charge du département de microbiologie, d'immunologie et de pathologie au *College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences* de la *Colorado State University* va avec son équipe approfondir l'étude de la physiopathologie de la FSF et de l'Amylose. (40)

Les deux recherches seront coordonnées pour être plus efficaces. Elles sont actuellement en train de collecter les échantillons sanguins.

L'étude conjointe a été approuvée par les autorités de tutelle début Mars 2005. (41)

Elle sera peut-être longue, et aura surement des implications humaines puisque la FSF n'a pas encore pu être rattachée à une mutation connue.

Elle soulagera profondément les éleveurs de CSP, même si elle leur demande des sacrifices.

L'avenir du CSP est entièrement dépendant de cette recherche, qui continuera peut-être après la découverte du gène de la FSF, car si l'on sait que la FSF existe parfois sans amylose, on ne sait toujours pas si l'amylose seule et la FSF sont les conséquences de la même mutation.

Conclusion

L'étude de la Fièvre Familiale du Shar-Pei a montré quelle importance médicale cette maladie génétique avait pour les chiens atteints, surtout à cause de sa possible évolution vers une amylose rénale rapide. L'étude de l'histoire du Shar-Pei a montré comment une maladie génétique transmise selon un mode autosomique récessif pouvait avoir une si forte prévalence dans la race. Ces deux caractéristiques de la maladie font qu'elle a un impact majeur sur la santé des chiens et qu'elle inquiète beaucoup les éleveurs du monde entier.

Malgré cela, c'est une maladie mal connue, et le besoin d'information est très grand parmi les acteurs de l'élevage et de la santé du Shar-Pei. Cet ouvrage aidera peut-être les vétérinaires à être la source de renseignement réclamée par les éleveurs.

Les premières recherches sur la Fièvre Familiale du Shar-Pei ont dessiné tout l'avenir de la maladie en la rapprochant de la Fièvre Familiale Méditerranéenne humaine. Ce faisant elle lui ont suggéré un traitement pour l'amylose, et elles ont porté le champ des études dans le domaine génomique. Les premières déceptions n'ont pas remis en cause la détermination de ses inspirateurs, et la recherche sur la Fièvre Familiale du Shar-Pei, en suivant l'évolution des recherches humaines, a fini par se confondre avec elles.

La Fièvre Familiale du Shar-Pei est une maladie qui s'est trouvée à la croisée de beaucoup de chemins. Parce qu'elle atteint une race jeune, et qu'elle a donc été identifiée récemment, elle a fait l'objet d'études juste au moment de l'explosion de la recherche moléculaire et génétique, et elle profite même aujourd'hui de l'intérêt récemment porté au génome canin dans l'étude des anomalies génétiques humaines.

Ce sont ces recherches croisées qui doivent permettre d'éradiquer la maladie et de définir définitivement ses rapports à l'amylose rénale, garantissant ainsi le devenir de la race.

Elles permettent maintenant d'avoir un bon espoir dans la résolution de ce grave problème génétique. Il est fortement probable qu'un test sera disponible à plus ou moins brève échéance pour écarter les porteurs du gène de la maladie, homo et hétérozygotes, de la reproduction.

L'identification du gène de la Fièvre Familiale du Shar-Pei mènera aussi très certainement à celle du gène d'une maladie humaine orpheline, en réalisant ce que Kate O'Rourke (23) définit avec un brin d'humour : « Le meilleur ami de l'homme, le chien, prouve qu'il a une façon de plus de prêter patte forte ».

Annexes

1) Standard du Shar-Pei de la Fédération Cynologique Internationale. (13)

Standard FCI N°309 / 09.08.1999 / F

SHAR-PEI

TRADUCTION : Dr. J.-M. Paschoud et Prof. R. Triquet.

ORIGINE : Chine.

PATRONAGE : F.C.I.

DATE DE PUBLICATION DU STANDARD D'ORIGINE EN VIGUEUR :
14.04.1999.

UTILISATION : Chien de chasse et de garde.

CLASSIFICATION F.C.I. : Groupe 2 Chiens de type Pinscher et Schnauzer,
Molossoïdes et Chiens de montagne et de bouvier suisses.

Section 2.1 Molossoïdes, type dogue.

Sans épreuve de travail.

BREF APERCU HISTORIQUE : Cette race chinoise est connue depuis des siècles dans les provinces situées le long du littoral du Sud de la mer de Chine ; elle est probablement originaire de la ville de Dialak, province de Kwun Tung.

ASPECT GENERAL : Chien de taille moyenne, actif, compact, au rein court, inscriptible dans un carré. Les rides sur le crâne, les plis au niveau du garrot, ses petites oreilles et son museau, qui rappelle celui de l'hippopotame, lui confèrent un aspect unique. Les mâles sont plus grands et plus puissants que les femelles.

PROPORTIONS IMPORTANTES : La hauteur du Shar-Pei du garrot au sol est approximativement égale à la longueur du corps de la pointe de l'épaule à la pointe de la fesse, ceci particulièrement chez les mâles. La distance de la truffe au stop correspond à celle du stop à l'occiput.

COMPORTEMENT / CARACTERE : Calme, indépendant, fidèle, affectueux envers les membres de sa famille.

TETE : Plutôt grande par rapport au corps. Les rides sur le front et les joues se prolongent pour former le fanon.

REGION CRANIENNE :

Crâne : Plat, large.

Stop : Moyen.

REGION FACIALE :

Truffe : Grande et large, de préférence noire, mais toute couleur correspondant à la couleur générale de la robe est admise. Les narines sont largement ouvertes.

Museau : Il constitue un trait caractéristique de la race. Large depuis sa naissance jusqu'au bout, il n'a aucunement tendance à s'amenuiser. Lèvres et dessus du museau bien épais. Un renflement à la base de la truffe est toléré.

Gueule : La langue, le palais, les gencives et les babines sont de préférence d'un noir bleuâtre. La langue tachée de rose est tolérée ; la langue entièrement rose est tout à fait indésirable. Chez les chiens à robe de couleur diluée la langue est entièrement de couleur lavande.

Mâchoires/dents : Mâchoires fortes présentant un articulé en ciseaux parfait, c'est à dire que les incisives supérieures recouvrent les inférieures dans un contact étroit et sont implantées d'équerre par rapport aux mâchoires. L'épaisseur de la babine inférieure ne doit pas être telle qu'elle gêne la fonction des mâchoires.

Yeux : Foncés, en amande, à l'expression renfrognée. L'iris d'une couleur plus claire est tolérée chez les chiens à robe de couleur diluée. La fonction du globe oculaire et des paupières ne doit en aucun cas être gênée par la peau, les plis ou les poils qui les entourent. Tout signe d'inflammation du globe oculaire, de la conjonctive ou des paupières est à proscrire. Pas d'entropion.

Oreilles : Très petites, plutôt épaisses, en forme de triangle équilatéral, légèrement arrondies à l'extrémité ; elles sont attachées haut avec l'extrémité repliée dans la direction de l'œil. Elles sont bien placées en avant au-dessus des yeux, bien espacées et tombent bien appliquées contre le crâne. L'oreille dressée est un grave défaut.

COU : Fort, de longueur moyenne, bien greffé sur les épaules. La peau lâche sous le cou ne doit pas être excessivement développée.

CORPS : Chez les chiens adultes, les plis cutanés sur le corps sont très indésirables sauf au garrot et à la base de la queue, où il y a des plis d'importance moyenne.

Ligne du dessus : Elle plonge légèrement derrière le garrot pour se relever légèrement sur le rein.

Dos : Court, solide.

Rein : Court, large, légèrement voussé.

Croupe : Plutôt plate.

Poitrine : Large et bien descendue ; la région sternale atteint le niveau des coudes.

Ligne du dessous : Elle remonte légèrement vers le flanc.

QUEUE : Epaisse et ronde à sa racine, elle s'amenuise en pointe fine. La queue est attachée très haut, trait caractéristique de la race. Elle peut être portée haut et incurvée, enroulée en boucle serrée ou recourbée au-dessus ou sur un des deux côtés du dos. L'absence de queue ou une queue écourtée sont à proscrire.

MEMBRES

MEMBRES ANTERIEURS : Les membres antérieurs sont droits, de longueur modérée et sont dotés d'une bonne ossature. Leur peau n'est pas plissée.

Epaules : Musclées, bien attachées et obliques.

Métacarpe : Légèrement incliné, fort et souple.

MEMBRES POSTERIEURS : Musclés, solides, modérément angulés, d'aplomb par rapport au sol ; vus de derrière, les postérieurs sont parallèles. Des plis sur la cuisse, la jambe et le métatarse tout comme un épaissement de la peau au niveau du jarret sont indésirables.

Jarret : Bien descendu.

PIEDS : De grandeur modérée, compacts, non affaissés. Les doigts sont pourvus de bonnes jointures. Il n'y a pas d'ergots aux postérieurs.

ALLURES : L'allure préférée est le trot. Le mouvement est dégagé, équilibré et énergique avec une bonne extension des antérieurs et une forte poussée des postérieurs. Les pieds ont tendance à converger vers l'axe central quand la vitesse augmente. La démarche guindée est un défaut.

ROBE

POIL : C'est une caractéristique de la race : court, dur et hérissé. Le poil est droit et écarté sur le corps, en général plus couché sur les membres. Il n'y a pas de sous-poil. La longueur du poil peut varier de 1 à 2,5 cm. Il n'est jamais toiletté.

COULEUR : Toutes les couleurs unies sont acceptées sauf le blanc. Souvent, le poil de la queue et de la région postérieure des cuisses est d'une nuance plus claire. Un ton plus ombré le long du dos et sur les oreilles est toléré.

TAILLE :

Hauteur au garrot : 44-51 cm (17,5 à 20 pouces).

DEFAUTS : Tout écart par rapport à ce qui précède doit être considéré comme un défaut qui sera pénalisé en fonction de sa gravité.

DEFAUTS GRAVES :

Articulé autre que l'articulé en ciseaux (en guise de mesure transitoire, un très léger prognathisme supérieur est toléré).

Museau en sifflet.

Langue tachetée (sauf langue tachée de rose).

Grandes oreilles.

Queue attachée bas.

Poil d'une longueur dépassant 2,5 cm.

DEFAUTS ELIMINATOIRES :

Museau plat avec prognathisme supérieur important ; prognathisme inférieur.

Langue entièrement rose.

Lèvre inférieure enroulée gênant l'occlusion des mâchoires.

Yeux ronds, saillants ; entropion, ectropion.

Plis de la peau ou poils gênant la fonction normale des yeux.

Oreilles dressées.

Anourie ; moignon de queue.

Plis importants de la peau sur le corps (sauf au garrot et à la racine de la queue) et sur les membres.

Couleur non unie (albinos, bringeures, plages de couleur, taches, chiens noir et feu, marque en forme de selle).

N.B. : Les mâles doivent avoir deux testicules d'aspect normal complètement descendus dans le scrotum.

OBSERVATION : Toute modification physique artificielle du Shar-Pei (tout spécialement aux lèvres et aux paupières) élimine le chien de la compétition.

2) Standard de l'Américan Kennel Club et du Club Canin Canadien. (8)

Shar-pei chinois (traduit par le Club Canin Canadien)

Origines et rôle

Il est généralement accepté que les origines du shar-pei chinois remontent à la dynastie Han (202 av. J.-C. - 220 apr. J.-C.) dans le village de Dah-Let près de la mer de Chine méridionale. Ces chiens étaient considérés comme des chiens de travail à usages multiples pour garder la famille, la ferme et les temples.

Aspect général

Chien compact, alerte, actif et digne, de taille moyenne, au profil carré, à trains rapprochés et dont la tête est bien proportionnée et légèrement grande par rapport au corps. Le poil court et dur, les replis de la peau recouvrant la tête et le corps, les petites oreilles, le museau hippopotamesque et la queue plantée haut sur la croupe confèrent au shar-pei une allure étrange qui lui est propre. Une peau abondante et à replis recouvre la tête, le cou et le corps du chiot, mais ces rides peuvent se retrouver uniquement sur la tête, le cou et le garrot chez le chien adulte.

Taille, proportions et constitution

La taille idéale est de 45-50 cm (18 à 20 pouces) au garrot. Le poids idéal est de 18-25 kg (40-55 lb). En général le corps du mâle est plus large et plus carré que celui de la femelle mais les deux semblent bien proportionnés. Proportions. La taille du shar-pei, du sol jusqu'au garrot, est environ égale à la distance entre la pointe du sternum et la pointe de la croupe.

Tête

De taille proportionnellement grande et portée avec fierté elle est couverte à profusion, sur le front, de rides qui se prolongent sur le côté et encadrent le visage. Yeux foncés, petits, en forme d'amande et enfoncés. Chez les sujets à couleur claire, la couleur des yeux peut-être plus pâle mais jamais rose. Oreilles extrêmement petites et plutôt épaisses, en forme de triangle équilatéral, légèrement arrondies aux extrémités et les bords de l'oreille peuvent s'enrouler. Les oreilles sont aplaties contre la tête et elles sont plantées bien séparées l'une de l'autre, vers l'avant de la tête, pointant vers les yeux. Elles peuvent se mouvoir. Crâne plat et

large, le stop est modérément bien défini. Museau. L'une des caractéristiques particulières à la race, il est large et plein sans être effilé. La longueur entre le nez et le stop est environ la même que la longueur entre le stop et l'occiput. Nez. Grand et large et de pigmentation foncée, de préférence noir, mais toute couleur de nez conforme à la couleur générale de la robe est acceptable. Pour les sujets de couleur claire, le nez a la même couleur que la robe. Les shar-pei crème à pigmentation foncée peuvent avoir une pigmentation claire, soit au centre du nez ou sur le nez entier. Les lèvres et le dessus du museau sont bien coussinés et peuvent former un léger gonflement à la base du nez.

Langue, palais, gencives et babines

Une langue bleu-noir uni pour toutes les couleurs de robe à l'exception des couleurs claires qui auront une pigmentation de couleur lavande uni (la couleur de la langue peut pâlir par suite du stress ou dû à la chaleur). Il faut prendre soin de ne pas confondre la pigmentation claire avec une langue rose. Dents fortes. Denture en ciseaux. Toute variation à la denture en ciseaux est un défaut sévère.

Cou, ligne du dessus et corps

Le cou est de longueur moyenne, trapu et bien planté au niveau des épaules. On retrouve des replis de peau en quantité modérée à abondante et un grand fanon au niveau du cou et de la gorge. La ligne du dessus tombe légèrement sous le garrot pour s'élever légèrement sur un rein court et large. La poitrine est large et profonde, s'étendant jusqu'au coude et s'élevant légèrement sous le rein. Le dos est court et les trains sont rapprochés. La croupe est plate, la base de la queue étant plantée très haut, exposant clairement un anus incliné vers le haut. La queue plantée très haut est une caractéristique du shar-pei. La queue est épaisse et ronde à sa base, se terminant en pointe fine et s'enroulant sur elle-même ou d'un côté ou l'autre du dos.

Membres antérieurs

Épaules - musclées, bien étendues vers l'arrière et inclinées. Pattes antérieures, vues de devant, droites, modérément espacées et les coudes très près du corps. Vues de profil, les pattes antérieures sont droites, les paturons forts et flexibles. Les os sont substantiels mais jamais lourds, et ils sont de longueur moyenne. L'enlèvement des ergots antérieurs est facultatif. Pieds de taille moyenne, ils sont compacts et fermement plantés, pas écrasés.

Membres postérieurs

Musclés, forts et placés modérément à angle. Les métatarsiens (jarrets) sont courts et perpendiculaires au sol et ils sont parallèles lorsque vus de l'arrière. Les ergots postérieurs doivent être enlevés. Pieds postérieurs, comme à l'avant.

Robe

Le poil extrêmement dur est l'une de caractéristiques de la race. Le poil doit être absolument droit et dressé sur le tronc principal du corps mais il est en général plus plat sur les membres. La robe semble en santé sans être luisante ou lustrée. Les longueurs de poil acceptables varient entre le «poil de cheval» extrêmement court et le «poil en brosse» qui ne doit jamais dépasser un (1) pouce (2,5 cm) de longueur au garrot. Une robe douce, ondulée, des poils excédant un (1) pouce (2,5 cm) de longueur au garrot ou une robe taillée sont des défauts sévères. Le shar-pei doit être exposé dans son état naturel.

Couleur

Seules les couleurs unies sont acceptables. La couleur d'un sujet uni peut être dégradée, présentant une teinte plus foncée, surtout sur le dos et le long des oreilles. Les teintes doivent être une variation de la même couleur du corps (sauf dans les sujets de couleurs sable) et peuvent inclure des poils plus foncés un peu partout à travers la robe.

Allure

L'allure du shar-pei doit être jugée au trot. Allure dégagée et équilibrée, les pieds tendant à converger vers le centre de gravité lorsque le chien se déplace en un trot vigoureux. La démarche combine une bonne portée des membres antérieurs et une forte impulsion des membres postérieurs. Le mouvement correct est essentiel.

Tempérament

Majestueux, alerte, digne, noble, renfrogné, sobre et snobe; avant tout indépendant et quelque peu distant envers les étrangers mais extrême dans la dévotion qu'il porte à sa famille. Le shar-pei se tient fermement planté au sol, calme et confiant en lui-même.

Défauts majeurs

1. Toute variation à la denture en ciseaux.
2. Langue tachetée.
3. Poil doux, ondulé, dépassant un (1) pouce (2,5 cm) de longueur au garrot ou une robe dont le poil a été taillé.

Caractéristiques entraînant la disqualification

1. Oreilles dressées.
2. Langue rose uni.
3. Absence d'une queue entière.
4. Une couleur qui n'est pas unie (albinos, bringée, particolore (plaques), tachetée (y compris taches, mouchetures, rouan); motif à pointe de feu (y compris motif typique noir et feu ou les motifs en forme de selle).

Bibliographie

- (1) AKENTIJEVICH I, GALON J, SOARES M, MANSFIELD E, HULL K, OH H.H. et al. (2001) The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome : new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet*, **69**(2), 301-314 et Erratum in *Am. J. Hum. Genet*, **69**(5), 1160.
- (2) AMERICAN KENNEL CLUB, *AKC web site* [en-ligne], [<http://www.akc.org>], (consulté le 05/04/2005).
- (3) ANAPATH WEB, *Site d'anatomopathologie de l'hôpital Necker* [en-ligne], 1996 [<http://www.anapath.necker.fr/ENSEIGN/GlossaireAP/A/Amyloide.html>], (consulté le 13 Avril 2005).
- (4) BOYOT-FONTANEL D. (2004) *Le Shar-Pei : étude des principales anomalies héréditaires et à prédisposition héréditaire*, Thèse Méd. Vét., Alfort ; n°1, 72 p.
- (5) C.N.R.S. , *site umr6061 CNRS ; université Rennes 1, France*, [<http://idefix.univ-rennes1.fr:8080/Dogs/Diseases.html>], (consulté le 04 Mai 2005).
- (6) CAZENEUVE C, DODE C, DELPECH M, TOUITOU I, GRATEAU G, ANSELEM S. (2001) Fièvre méditerranéenne familiale, in *Les cahiers du diagnostic génétique*, [en-ligne], Inserm-commission «pratique de la génétique», [<http://ist.inserm.fr/basisdiaggen/diaggen.html>], (téléchargé le 05 Avril 2005).
- (7) CHINESE SHAR PEI CLUB OF AMERICA Inc., *CSPCA web site*, [en-ligne], 2003, [<http://www.cspca.com>], (consulté le 9 Mars 2005).
- (8) CLUB CANIN CANADIEN, *Canadian Kennel Club's web site* [en-ligne], [<http://www.ckc.ca/Default.aspx?alias=www.ckc.ca/fr>], (consulté le 11 Mars 2005).
- (9) DIBARTOLA SP, TARR MJ, PARKER AT, POWERS JD, PULTZ JA. (1989) Clinicopathologic findings in dogs with renal amyloidosis : 59 cases (1976-1986), *JAVMA*, **195**(3), 358-364
- (10) DIBARTOLA SP, TARR MJ, WEBB DM, GIGER U (1990) Familial renal amyloidosis in Chinese Shar-Pei, *JAVMA*, **197**(4), 483-487.
- (11) DODE C., HAZENBERG B.P, PECHEUX C, CATTAN D, MOULIN B, BARTHELEMY A. et al. (2002) Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. *Nephrol. Dial. Transplant*, **17**(7), 1212-1217
- (12) THE FRENCH FMF CONSORTIUM (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever, *Nat. Genet.*, **17**(1), 25-31.

- (13) FEDERATION CYNOLOGIQUE INTERNATIONALE, *site de la FCI*, [en-ligne], (9 Août 1999), [<http://www.fci.be//home.asp?lang=fr>], (consulté le 26 Mars 2005).
- (14) GOLDFINGER SE. (1972) Colchicine for familial Mediterranean fever, *N. Eng. J. MeD*, **287**, 1302.
- (15) THE INTERNATIONAL FMF CONSORTIUM (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever, *Cell*, **90**(4), 797-807.
- (16) JEWELL J. (1991) No good dog is a bad color, in *Jewell's Shar-pei web site*, [en-ligne], [<http://www.shar-pei.com/Flowered.htm>], (consulté le 28 Mars 2005).
- (17) McDERMOTT MF, AKSENTIJEVICH I, GALON J, McDERMOTT ER, OGUKOLADE BW, CENTOLA M et al (1999) Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes, *Cell*, **97**(1), 133-144
- (18) MALIK R, FOSTER SF, MARTIN P, CANFIELD PJ, MASON KV, BOSWARD KL et al (2002) Acute febrile neutrophilic vasculitis of the skin of young Shar-Pei dogs, *Aust. Vet. J*, **80**(4), 200-206.
- (19) MATZNER Y. (1989) Familial Mediterranean fever-an autoimmune disorder or a genetic defect in a regulatory mechanism of inflamma, *Isr. J. Med. Sci*, **25**, 547-549.
- (20) MAY C, HAMMIL J, BENNET D. (1992) Chinese Shar-Pei fever syndrome: a preliminary report, *Vet. Rec*, **131**, 586-587.
- (21) MILLEDGE J, SHAW P.J, MANSOUR A, WILLIAMSON S, BENNETTS B, ROSCIOLI T. et al. (2002) Allogenic bone marrow transplantation : cure for familial Mediterranean fever, *Blood*, **100**, 774-777.
- (22) NEUROCHEM Inc, *Neurochem's web site* [en-ligne], 7 décembre 2004, [<http://www.neurochem.com/PR132FR.htm>], (consulté le 20 Avril 2005).
- (23) O'ROURKE K. (15 Mars 2005) Mining the canine genome : identification of genes help breeders and researchers, *JAVMA online* [en-ligne], American Veterinary Medical Association, [<http://www.avma.org/onlnews/javma/mar05/050315h.asp>], (consulté le 25 mars 2005).
- (24) REIMANN H.A, MOADI J, SEMERDIJIAN S, SAHYOUN P.F, (1954) Periodic peritonitis — heredity and pathology : report of seveny-two cases, *J.A.M.A.*, **154**, 1254-1259.
- (25) RIVAS AL, TINTLE L, KIMBALL ES, SCARLETT J, QUIMBY FW. (1992) A canine febrile disorder associated with elevated interleukin-6, *Clin. ImmunP. Immunopath*, **64**(1), 36-45.

- (26) RIVAS AL, TINTLE L, MEYERS-WALLEN V, SCARLETT JM, VAN TASSEL CP, QUIMBY FW (1993) Inheritance of renal amyloidosis in Chinese Shar-Pei dogs, *J. Heredity*, **84**, 438-442.
- (27) ROGERS DB, SHOHAT M, PETERSEN GM, BIKAL J, CONGLETON J, SCHWABE AD. (1989) Familial Mediterranean fever in Armenians : autosomal recessive inheritance with high gene frequency, *Am. J. Med. Genet*, **34**, 168-172.
- (28) SHAR-PEI CLUB DE FRANCE, SPCS site officiel [en-ligne], mis à jour le 09 Mars 2005, [<http://www.shar-pei-cf.com/index.htm>], (consulté le 15 Mars 2005)
- (29) SHAR PEI CLUB HONG-KONG, *Shar pei Club Hong-Kong's Web Site* [en-ligne], [<http://www.sharpeiclubhk.com/Sharpei1.html>], (consulté le 04 Avril 2005).
- (30) SHAR-PEI CLUB OF GREAT BRITAIN, SPCGB web site, [en-ligne], [<http://www.spcgb.co.uk/spcgb/Frame.htm>]. (consulté le 29 Mars 2005).
- (31) SIEGAL S. (1945) Benign paroxysmal peritonitis, *An. Intern. Med.*, **23**, 1-22
- (32) SLAUSON D.O., GRIBLE D.H., RUSSEL F.W. (1970) A Clinical Study of Renal Amyloidosis in Dogs, *J. Com. Path*, **80**, 335-343
- (33) SOHAR E, GAFNI J, PRAS M, HELLER H. (1967) Familial mediterranean fever : a survey of 470 cases and review of the literature, *Am. J. Med*, **43**, 227-253.
- (34) TELLIER L.A. (2001) Immune-mediated vasculitis in a Shar-Pei with swollen hock syndrome, *Can. Vet. J*, **42**, 137-139.
- (35) TINTLE L JM. (1993) Amyloidosis, *The Barker*, Juillet/Août, in [<http://home.olemiss.edu/~lwaej/sharamli.html>], (consulté le 08 Mars 2005).
- (36) TINTLE L. JM, JOHNSON G.S, BELL J.S. (1999) Research update on Chisese ShaPei fever/amyloïdosis, in *CSPCA web site* [en-ligne], [http://www.cspca.com/research_update_on_chinese_shar.htm], (consulté le 20 Mars 2005).
- (37) TINTLE L JM. (2002) Origins of Shar-Pei fever, in *Wurtsboro Veterinary Clinic's Web Site*, [en-ligne], [<http://www.wvc.petplace.com/custom-content.asp>].[Shar-Pei Fever], (consulté le 09 Mars 2005).
- (38) TINTLE L JM. (2002) Update on familial Shar-Pei fever, in *Wurtsbobo Veterinary Clinic's Web Site* [en-ligne], [<http://www.wvc.petplace.com/custom-content.asp>], [Article on Shar-Pei Fever Nov. 2002], (consulté le 08 Mars 2005).
- (39) TINTLE L JM. (2004) Familial Shar-Pei fever and familial amyloidosis of Chinese Shar-Pei dogs, in *Wurtsboro Veterinary Clinic's Web Site* [en-ligne], [<http://www.wvc.petplace.com/custom-content.asp>], [Shar-Pei Fever & Familial Amyloidosis], (consulté le 08 Mars 2005).

- (40) TINTLE L JM. (2004) Update on familial Shar-Pei fever and amyloidosis research, *The Barker* (the official publication of the Chinese Shar-Pei Club of America, Inc.), **26**(10), 72
- (41) TINTLE L JM. (16 Mars 2005). Réponse à une demande de renseignements [courrier électronique à Linda Tintle], [en-ligne], [wvc@warwick.net.]
- (42) TINTLE L. JM. (9 Avril 2005) Communication personnelle [courrier électronique de Linda Tintle], [en-ligne], [wvc@waewick.net.]
- (43) TINTLE L. JM. (18 Avril 2005) Update on health and soundness of chinese pups, in *Wurtsboro Veterinary Clinic's Web Site*, [en-ligne], [http://www.wvc.petplace.com/custom-content.asp].[Pups from China], (consulté le 18 Avril 2005).
- (44) TINTLE L. JM. (13 Mai 2005) Communication personnelle [courrier postal : envoi d'un disque CD-rom de photographies].
- (45) TIZARS IR. (2004) *Veterinary immunology: An introduction*, 1 vol, 7th ed., 494 p., Saunders.
- (46) TOUITOU I. (juillet 1997, modifié décembre 2004) Fièvre Méditerranéenne Familiale, in *ORPHANET* [en-ligne], ORPHANET-Inserm SC 11, [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/data.php?ActType=Pat&Form=Pat&PatId=920.0%20&PHPSESSID=f826273eb55f97fcb477019a243cb5fc], (téléchargé le 05 Avril 2005).
- (47) TOUITOU I, BEN-CHETRIT E, GERSHONI-BARUCH R, GRATEAU G, KASTNER D.L, KONE-PAUT I. et al. (2003) Allogenic bone marrow transplantation : not a treatment yet for familial Mediterranean fever. (letter) *Blood*, **102**,409
- (48) VIDT JW. (2001/2002) History of the Chinese Shar-Pei, Newsletter, **5**(1) ; **5**(2) ; **6**(2), in *Dr Vidt's web site* [en-ligne], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=5-1.php], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=5-2.php], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=6-2.php], (consultés le 18 Mars 2005).
- (49) VIDT JW. (2002) Current information on the development of DNA markers for familial Shar-Pei fever, Newsletter, 6, 2, in *Dr Vidt's Web Site* [en-ligne], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=6-2.php], (consulté le 08 Mars 2005).
- (50) VIDT JW. (2003) The formation of the Chinese Shar-Pei Club of America, Inc. (cspca), Newsletter, 7,1, *Dr Vidt's Web Site*, [en ligne], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=7-1.php], (consulté le 20 Mars 2005).
- (51) VIDT JW. (2003) Colchicine, Newsletter, 7, 2, in *Dr Vidt's Web Site* , [en ligne], [http://www.drjwv.com/newsletter/?view=7-2.php], (consulté le 15 Mars 2005).
- (52) VIDT JW. (2005) Amyloidosis, in *Dr Vidt's Web Site*, [en ligne], [http://www.drjwv.com/article.php?view=0001.php], (consulté le 09 Mars 2005)

(53) VIDT JW. (2005) Familial Shar-Pei Fever, in *Dr Vidt's web site*, [en-ligne], [<http://www.drjwv.com/article.php?view=0004.php>], (consulté le 9 Mars 2005).

(54) ZEMER D, PRAS M, SOHAR E, MODAN M, CABILI S, GAFNI J. (1986) Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever, *N. Eng. J. Med*, **314**(16),1001-1005

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES