



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/19699>

To cite this version:

Bertrand, Magalie. *Pertinence des questionnaires utilisés pour le diagnostic du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : revue bibliographique et discussion*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 207 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

PERTINENCE DES QUESTIONNAIRES UTILISES POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE ET DISCUSSION

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

BERTRAND, Magalie
Née, le 26/01/1991 à MONTAUBAN (82)

Directeur de thèse : Mme Alexandra DEVIERS

JURY

PRESIDENT :
Mme Isabelle BERRY

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Alexandra DEVIERS
M. Giovanni MOGICATO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Microbiologie moléculaire*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **SABY-CHABAN Claire**, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Isabelle BERRY
Professeur des Universités
Université Paul Sabatier de Toulouse
Praticien Hospitalier
Biophysique, Imagerie médicale

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Madame le Docteur Alexandra DEVIERS
Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie et Imagerie médicale

Qui *est à l'origine de ce travail et qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail,*
Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO
Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie et Imagerie médicale

Pour avoir accepté de juger ce travail et de faire partie du jury de thèse,
Sincères remerciements.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES ANNEXES	10
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	11
TABLE DES TABLEAUX.....	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE I : Vieillessement et dysfonctionnement cognitif.....	19
I. Définitions	19
A. Le vieillissement.....	19
1. Des théories.....	19
2. Les principaux marqueurs cellulaires et moléculaires du vieillissement	21
B. Particularités du chien âgé	21
1. Espérance de vie.....	22
2. Principales affections diagnostiquées chez le chien âgé.....	27
C. La Cognition	39
1. Définition	39
2. Les systèmes sensoriels	39
3. Le système moteur	41
4. L'attention	41
5. La Mémoire.....	43
II. Vieillessement cognitif non pathologique	48
A. Modifications cellulaires et tissulaires apparaissant avec l'âge	48
1. Perte neuronale et atrophie corticale	48
2. Dépôts de peptides β -amyloïdes	50
3. Pathologie cérébro-vasculaire	53
4. Lésions oxydatives	54
5. Réduction du flux sanguin cérébral et du métabolisme du glucose	55

6. Systèmes de neurotransmission.....	56
7. Modifications de l'expression génique.....	57
B. Vieillessement des capacités cognitives	58
1. Vieillessement des capacités cognitives chez l'Homme.....	58
2. Vieillessement des capacités cognitives chez le Chien.....	68
III. Vieillessement cognitif pathologique	76
A. La maladie d'Alzheimer	77
1. Un syndrome de démence parmi d'autres.....	77
2. Présentation clinique générale.....	79
3. Processus physiopathologique et aspect lésionnel.....	80
4. Vieillessement ou maladie d'Alzheimer ?.....	82
5. Évolution clinique et démarche diagnostique.....	84
6. Epidémiologie	91
7. Outils diagnostiques cliniques :	99
B. Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin.....	100
1. Définition :	100
2. Signes cliniques.....	101
3. Démarche diagnostique.....	102
4. Prévalence	102
5. Aspects lésionnels et similitudes avec la maladie d'Alzheimer.....	103
6. Diagnostic différentiel	104

PARTIE II : Orientation diagnostique du syndrome de dysfonctionnement cognitif via un questionnaire **113**

I. Objectifs et Caractéristiques du questionnaire **113**

A. Spécificité : critères diagnostiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin

B. Critères externes et internes au questionnaire

 1. Validité et fiabilité des outils psychométriques

 2. Développement et validation de questionnaires appliqués auprès de propriétaires de chien : Exemple du DIAS.....

II. Informations complémentaires au questionnaire **117**

A. Objectifs

B. Anamnèse et Commémoratifs.....

C. Examen clinique

D. Analyses de laboratoire	118
E. Imagerie	118
III. Comparaison et Critique de questionnaires pré-existants	119
A. Présentation des questionnaires	119
1. Corrélation des lésions histologiques avec le degré de dysfonctionnement cognitif.....	119
2. Modifications comportementales liées à l'âge	125
3. Étude épidémiologique du SDCC.....	135
B. Comparaison selon certains critères	140
1. Le choix des catégories et items.....	140
2. Modalité de scoring.....	144
3. Seuil et niveau de déclin cognitif, corrélation avec l'âge	144
4. Validation par des mesures comportementales et/ou lésionnelles	145
5. Cohérence interne du questionnaire.....	145
C. Comparaison de deux questionnaires sur un échantillon identique.....	145
D. Synthèse	146
PARTIE III : Discussion	147
CONCLUSION	150
PARTIE IV : BIBLIOGRAPHIE	151
PARTIE V : Annexes	206

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 – Tableau synoptique des critères diagnostiques des principales démences (Tanguay, 2009)	206
Annexe 2 - Bilan biochimique complet de première intention réalisé chez le chien	209

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Comparaison de la médiane de survie selon la race d'après deux études. Les Beagles n'étaient pas représentés dans l'étude d'O'Neill et al., 2013.	23
Figure 2 - Proportion des décès attribuable à chaque système organique et processus physiopathologique chez le chien de plus d'un an, d'après Flemming et al., 2011.	27
Figure 3 – Schéma représentant la contribution de la régulation de l'inflammosome dans « l'inflamaging », (Kapetanovic et al., 2015)	29
Figure 4 –Schéma comparatif des voies centrales des systèmes sensoriels : somatique, auditif et visuel. Dans chaque cas, l'afflux périphérique atteint le thalamus après décussation, issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.	39
Figure 5 –Schéma des localisations des aires sensorielles primaires et des aires d'association chez l'Homme, d'après « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.	40
Figure 6 – Schéma des structures anatomiques impliquée dans le niveau d'éveil : Noyaux du tronc cérébral, thalamus. ILN – Noyau intralaminaire du thalamus. NRT – Noyau thalamique réticulé. MRF – Formation réticulée du mésencéphale, d'après « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.	42
Figure 7 - Schéma général des relations entre les systèmes de mémoires à long terme et les systèmes cérébraux sous-jacents issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.	44
Figure 8 - Dessin du cerveau humain mettant en évidence les principales structures impliquées dans la mémoire issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.	45
Figure 9 - Représentation simplifiée du modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch d'après Baddeley 2003	47
Figure 10 - Images issues d'un examen d'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) d'un chien de 4 ans (A), d'un chien de 9 ans (B) et d'un chien de 15 ans (C) passant par le thalamus et l'hippocampe. Les chiens les plus âgés présentent une augmentation marquée des volumes ventriculaires et une atrophie corticale, issu de Su et al., 1998.	49

Figure 11 – Images obtenues par tomodensimétrie permettant de placer les repères et calculer deux ratios :
ITAr = rapport entre l'épaisseur de l'adhésion interthalamique et de la hauteur du cerveau et rapport
entre la hauteur du ventricule latéral et celle du cerveau. 50

Figure 12 – Voies classiques de modification et de clivage du précurseur amyloïde (APP). L'APP est clivé
par des sécrétases α , β , et γ . Le clivage de l'APP par la β -secretase résulte en la formation des plaques
amyloïdes tandis que l' α -secretase conduit à une protéine amyloïde tronquée (p3), issu de (Haass et
al., 2012). 51

Figure 13 – Relation entre l'âge et la présence d'A β dans la couche moléculaire de l'hippocampe et du
gyrus dentée chez le chien d'après Czasch et al., 2006 (n, nombre d'animaux étudiés). Enlever
l'ancienne légende, traduire 52

Figure 14 - Représentation schématique du pattern de dépôt de peptides A β dans quatre régions
cérébrales distinctes du chien âgé (Head et al., 2000). 52

Figure 12 – Schéma de dépôts de peptides A β au cours du temps (Thal et al., 2002). Phase 1 – Dépôts
exclusivement du néocorticaux (noir). Phase 2 – Dépôts supplémentaires allocorticaux (cortex olfactif
et hippocampe) (gris foncé). Phase 3 – Dépôts supplémentaires sur les noyaux diencephaliques et le
striatum (gris). Phase 4 – Dépôts supplémentaires au niveau de noyaux du tronc cérébral Phase 5 –
Dépôts supplémentaires au niveau du cervelet et de noyaux du tronc cérébral 53

Figure 16 – Schéma de dépôt d'A β sur la paroi vasculaire. Dans un premier temps, dépôts sur la face
abluminale de la tunica media puis toutes les couches de la paroi des vaisseaux sanguins sont
concernées. En dernier lieu, une couronne peut se déposer en remplacement de la paroi vasculaire
(dyschoric changes) d'après Attems, 2005 54

Figure 17 - Tableau de synthèse de la neurotransmission au cours du vieillissement, modifié d'après
(Laborde, 2005)..... 57

Figure 18 - Illustration schématique d'un changement de tâche selon Armbruster et al. 2012. 59

Figure 19 – Stimuli présentés dans le paradigme Local/Global. (a) Stimuli utilisés dans la tâche locale.
Dans la ligne supérieure, les différentes configurations de l'élément local 1 sont présentées et de
l'élément local 2 dans l'inférieure. (b) Stimuli utilisés dans la tâche globale. Dans la ligne supérieure,
les différentes configurations de l'élément local 1 sont présentées et de l'élément local 2 dans
l'inférieure. La colonne (i) correspond à un élément congruent, (ii) incongruent et (iii) et (iv) neutre

d'après (Slavin et al., 2002).	63
Figure 20 – Schéma du Toronto General Testing Apparatus (TGTA), d'après Tapp et al., 2004. Constitué d'une cage en bois de 0,609 m x 1,15 m x 1,08 m dans lequel est positionné le chien réalisant le test, muni du miroir sans tain (A), un rideau constitué de barre d'acier ajustable en hauteur et formant trois ouvertures (B), un miroir sans tain au-dessus d'un panneau à charnière permettant de présenter les objets (C) et un plateau en Plexiglas (D) permettant de présenter les objets au-dessus de trois puits pouvant contenir une récompense (deux latéraux, un central).	69
Figure 21 – Paradigme DNMP (Delayed non-matching to position) d'après Adams et al. 2000. L'objet récompensé est signalé par un « + ».....	70
Figure 22 – Pourcentage d'individus dans chaque classe d'âge aux aptitudes modérément ou sévèrement diminuées dans l'acquisition de tâches visuospatiales d'après Studzinski et al., 2006. AM : âge moyen	71
Figure 23 – Représentation schématique du plateau permettant d'évaluer la tâche de discrimination selon « 2 choix de taille » (2CSD – 2-choice size discrimination task), d'après Tapp et al., 2004.....	72
Figure 24 – Photographie du plateau de test permettant d'évaluer la tâche de discrimination selon « 3 choix de taille » (3CSD) et le concept de « 3 choix de taille » (3CSC), Tapp et al., 2004.....	72
Figure 25 – Photographie des objets utilisés pour la tâche de discrimination selon la singularité d'un objet, d'après Milgram et al., 2002. Les objets sont sélectionnés selon des critères d'apparences. Variation de la taille, forme et couleur : Situation 1- grands blocs de constructions rouges et un rouleau de scotch noir fixé sur un disque en plastique bleu. Situation 2 - Canette de Pepsy et chariot vert, jouet. Variation de la couleur et de la forme mais de taille similaire : Situation 3 – petits blocs de construction bleus et jouet vert foncé en plastique. Couleur, forme et taille similaires : Situation 4 – moitiés de balles de tennis jaunes et un citron en plastique.	73
Figure 26 – Représentation schématique du plateau de test des différentes configurations possibles pour l'acquisition et la réversion de la discrimination spatiale égocentrique (ESD), d'après Christie et al., 2005.	74
Figure 27 – Représentation schématique du concept de continuum dans la maladie d'Alzheimer qui compare l'évolution clinique du vieillissement normal et des phases pré-déméntielles et démentielles, d'après Sperling et al., 2011.	80

Figure 25 - Hypothèse de la cascade amyloïde. DNF : Dégénération Neurofibrillaire	81
Figure 29 - Modèle hypothétique de la dynamique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, issue de Sperling et al. 2011.	85
Figure 30 – Représentation hypothétique du déclin cognitif d'un individu développant la maladie d'Alzheimer d'après Petersen et al., 2004	87
Figure 31 – Critères cognitifs et étiologie du trouble cognitif léger d'après(Petersen, 2016).	88
Figure 32 – Représentation schématique des fonctions cognitives selon l'hypothèse de la réserve cognitive et de la progression des processus neuropathologiques d'après Stern et al., 2012.....	95
Figure 33 – Diagramme des sous-catégories de capacités de réserve, d'après Xu et al., 2015.	96
Figure 34 – Composants de la réserve cognitive au cours de la vie d'un individu, d'après Xu et al., 2015.	97
Figure 35 - Modèle hypothétique des séquences physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer, issu de (Croisile et al., 2012), adapté de Sperling et al., 2011	99
Figure 36 – Schéma représentant la méthode pour sélectionner les questions	128

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Début de la période gériatrique chez le chien d'après (Muller et al., 2004)	23
Tableau 2 - Age physiologique chez le chien de race croisée, en années humaines, selon l'âge chronologique du chien et son poids, Patronek et al., 1997.....	26
Tableau 3 - Synthèse des tests réalisés chez le Chien portant sur différents domaines cognitifs et structures anatomiques, d'après Head et al., 2013.	68
Tableau 4 - Récapitulatif des fréquences rapportées le plus souvent par les propriétaires pour chaque question et le pourcentage de chiens concernés (n=826), présentant une détérioration dans les 6 mois précédents, d'après Salvin et al. 2010.....	75
Tableau 5 - Diagnostic différentiel issu de (Tanguay, 2009), adapté de "Distinctions entre délirium, démence et dépression", HAM 1997	77
Tableau 6 – Critères de Mild Cognitif Impairment incluant les biomarqueurs d'après Albert et al., 2011. .	89
Tableau 7 - Facteurs qui augmentent le risque de maladie d'Alzheimer d'après Mayeux, Stern, 2012.	94
Tableau 8 - Facteurs qui diminuent le risque de maladie d'Alzheimer d'après Mayeux, Stern, 2012.	98
Tableau 9 - Diagnostic différentiel relatif à chaque catégorie sémiologique du Dysfonctionnement Cognitif Canin.....	110
Tableau 10 – Questionnaire de Rofina et al., 2006	120
Tableau 11 - Questionnaire ARCAD utilisé par Colle et al., 2000.....	122
Tableau 12 - Questionnaire de Kiatipattanasakul et al., 1996	124
Tableau 13 – Questionnaire de Salvin et al. 2001b	126
Tableau 14 – Questionnaire de Fast et al. 2013	129

Tableau 15 – Questionnaire de Rosado et al., 2012.....	132
Tableau 16 - Questionnaire de Landsberg et al., 2012.....	134
Tableau 17 – Questionnaire d’Osella et al., 2007	135
Tableau 18 - Questionnaire de Neilson et al., 2011	138
Tableau 19 – Comparaison des questionnaires selon les questions et les thèmes abordés, d’après Szabó et al., 2016.....	143
Tableau 20 – Comparaison des modalités de notations des différents questionnaires.....	144
Tableau 21 – Tableau de synthèse permettant de comparer les questionnaires selon leurs points forts.	146

INTRODUCTION

La population gériatrique humaine comme canine ne cesse d'augmenter. Il en découle plusieurs enjeux de société. L'un d'entre eux est de favoriser un vieillissement réussi, optimal, afin de maintenir une autonomie et des conditions de vie satisfaisantes au quotidien pour le patient comme pour son entourage. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont la prévalence augmente avec l'âge, première cause de démence chez la personne âgée. La détection précoce de la maladie d'Alzheimer constitue aujourd'hui un enjeu majeur, la prise en charge thérapeutique ayant plus de chance d'être bénéfique si elle est initiée tôt. Dans ce contexte, l'utilisation préclinique de modèles animaux reproduisant les stades précoces de la maladie est primordiale pour tester de nouveaux traitements.

Plusieurs études démontrent que le chien âgé peut spontanément développer des lésions amyloïdes similaires à celles de la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer, se traduisant par l'apparition de troubles cognitifs. L'ensemble des troubles cognitifs du chien, considérés comme anormaux pour son âge et ne pouvant être expliqués par une cause médicale, est alors regroupé sous le nom de Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC). Avant de pouvoir utiliser le Chien atteint de SDCC comme modèle d'étude préclinique pour la maladie d'Alzheimer, il est nécessaire de définir une démarche diagnostique fiable qui permette d'identifier spécifiquement les cas d'équivalent canin de maladie d'Alzheimer au sein d'une population canine atteinte de troubles cognitifs. Dans ce contexte, il est prévu de réaliser un projet de recherche clinique à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, ayant pour but d'améliorer le diagnostic de SDCC chez le Chien. Ce projet se base sur l'hypothèse selon laquelle la démarche diagnostique utilisée en médecine humaine, qui repose sur la neuro-imagerie et la pathologie clinique, peut être transposée avec succès aux chiens âgés pour identifier ceux souffrant d'un équivalent de la maladie d'Alzheimer. Ce projet sera mené en collaboration avec le Laboratoire ToNIC (Toulouse Neuroimaging Center) et permettra la corrélation de différents niveaux **d'analyse** :

- Les biomarqueurs issus de l'imagerie tels que l'atrophie du lobe temporal mise en évidence par IRM ou encore l'hypométabolisme par examen PET-FDG, et les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS). Ces biomarqueurs sont utilisés en médecine humaine pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, selon les dernières recommandations.
- **L'évaluation des fonctions cognitives** par l'interrogatoire du propriétaire qui vit avec son animal au quotidien, depuis plusieurs années. Le score cognitif obtenu permet de vérifier une corrélation entre l'intensité des lésions mises en évidence par les biomarqueurs et les fonctions cognitives utiles dans la vie quotidienne. Il existe également des tests neuropsychologiques en médecine humaine ou encore des tests fonctionnels chez le chien de laboratoire.
- Les résultats histopathologiques obtenus après autopsie, qui apportent un diagnostic définitif chez l'Homme comme chez le Chien par la recherche des lésions de dépôt d'amyloïde bêta (A β) ou encore

la phosphorylation des protéines tau (pTau).

Afin de préparer ce projet de recherche clinique, le but du présent travail de thèse est de réaliser une étude bibliographique sur l'évaluation des fonctions cognitives du Chien afin d'identifier la méthode la plus pertinente permettant de distinguer les chiens âgés atteints de troubles cognitifs pathologiques et les chiens âgés dont le déclin cognitif est normal.

Pour cela, le manuscrit est divisé en deux parties :

- La première partie est consacrée à la description des fonctions cognitives, de leur déclin lié à l'âge et de leur altération pathologique lors de maladie neurodégénérative. Le vieillissement normal et pathologique des fonctions cognitives sera présenté pour le Chien et pour l'Homme.
- La deuxième partie est dédiée au diagnostic de troubles cognitifs chez le Chien en pratique vétérinaire. Les différents questionnaires utilisés pour établir un score cognitif du chien seront présentés et analysés afin d'identifier le questionnaire le plus pertinent.

PARTIE I : Vieillesse et dysfonctionnement cognitif

L'objectif étant de différencier un dysfonctionnement cognitif pathologique d'un dysfonctionnement cognitif associé au vieillissement normal, il convient dans un premier temps de définir le vieillissement par ses mécanismes physiopathologiques, son expression clinique chez l'Homme comme chez le chien.

I. DEFINITIONS

A. Le vieillissement

1. Des théories

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « sur le plan biologique, le vieillissement résulte de l'accumulation d'une importante variété de lésions moléculaires et cellulaires se produisant au fil du temps » (Organisation Mondiale de la Santé, 2016). Le vieillissement est la dernière étape de la vie faisant suite au développement et à la maturité.

C'est un phénomène naturel inévitable, vraisemblablement irréversible, commun à tous les individus d'une même espèce et s'exprimant par un phénotype similaire parmi les mammifères : augmentation graduelle de la mortalité, effets délétères sur de multiples organes, sénescence de la reproduction (de Magalhães, Toussaint, 2002).

A l'échelle de l'individu, le vieillissement se caractérise par une perte progressive de l'intégrité physiologique à l'origine d'une altération fonctionnelle et d'une plus grande vulnérabilité aux maladies et donc à la mort.

a - Des vieillissements

Si certaines maladies sont plus fréquentes avec l'âge (Jin et al., 2016), la vieillesse ne signifie pas systématiquement pathologie. Il n'existe donc pas un mais des vieillissements permettant de faire la distinction entre le vieillissement normal, le vieillissement réussi et le vieillissement pathologique (Rowe, Kahn, 1987). Un vieillissement normal correspond à une expression clinique des effets de l'âge : une augmentation de la pression artérielle, une baisse de la vision, de l'audition... Il s'agit donc de modifications usuelles, non pathologiques, liées à l'âge. Un vieillissement réussi concerne des individus auxquels peu ou pas de modifications physiologiques s'appliquent malgré l'âge, comparé à la moyenne d'une population âgée. Pour finir, un vieillissement pathologique est un vieillissement avec morbidité, généralement chronique, par des affections cardiovasculaires, tumorales, de démences, troubles

musculo-squelettiques ou sensoriels... Par ailleurs, la polymorbidité augmente avec l'âge (Jin et al., 2016). Cette distinction met donc l'accent sur le fait que le déclin ne peut s'expliquer simplement par l'âge. D'autres facteurs tels que le mode de vie, l'environnement, l'alimentation et des facteurs psychologiques peuvent également expliquer le déclin fonctionnel d'un individu par leur intensité et leur durée d'action sur l'individu (Jeandel, 2005).

L'enjeu de notre société, vieillissante, est donc d'optimiser les chances d'un vieillissement réussi. Cela présuppose de comprendre ses mécanismes, ses facteurs de risques et ses conséquences.

Toutefois, un vieillissement réussi ne protège pas de la fragilité (Denis, Veyssier, 2005). Encore mal définie médicalement, la fragilité correspond à une désadaptation des systèmes homéostatiques, une capacité moindre à répondre à une situation de stress ayant alors une répercussion sur les fonctions immunitaires, musculaires, cognitive et du capital osseux. L'âge serait un facteur de fragilisation à partir de 85 ans chez l'Homme. La limite entre le vieillissement réussi et pathologique est donc facile à franchir.

b - Une durée de vie limitée ?

La longévité est la durée de vie maximale d'une espèce, déterminée génétiquement et modulée par des facteurs environnementaux. L'espérance de vie est la durée de vie moyenne que peuvent espérer vivre les individus d'une classe d'âge donnée (de Jaeger, Cherin, 2011) et donc sous influence de l'état de santé ou d'évènements tels que des guerres ou des épidémies.

Si l'espérance de vie n'a cessé d'augmenter, laissant supposer l'absence de plateau (Oeppen, 2002), des études démographiques, portant sur un échantillon de grande taille révèlent une limite à la longévité de l'Homme (Dong et al., 2016 ; Modig et al., 2017). Cela fait 30 ans que l'effectif des centenaires n'augmente plus autant et tend bien vers un plateau. De plus, l'âge maximum de 122 ans de Jeanne Calment n'a pas été dépassé depuis 1997. Cette analyse suggère que l'âge maximum de l'Homme est fixe, sujet à des contraintes naturelles. En effet, une limite biologique est avancée par l'étude concomitantes de trois modèles : la souris, le chien et l'Homme (Carnes et al., 2003). Trois tendances ont été extraites de cette étude. Tout d'abord une diminution de la fonction de reproduction est observée à moins d'un tiers de l'âge médian de mort. À 80 ans, les paramètres physiologiques associés au vieillissement perdent 80% de leur capacité fonctionnelle. Pour finir, les causes de décès ne sont pas les mêmes chez les jeunes que chez les plus âgés. Ainsi, les signes du vieillissement sont proportionnels à l'âge au sein d'une population, les pathologies à l'origine de la mort sont de nature différente selon l'âge de l'individu. Reste à savoir quels sont les mécanismes moléculaires et cellulaires contribuant à cette limite biologique.

c - Des théories

Le vieillissement reste un sujet encore mal compris sous certains aspects. Des créationnistes aux évolutionnistes en passant par les mécanistiques, tout le monde s'accorde sur le fait que le phénomène est complexe, multifactoriel. La plupart des théories aujourd'hui considérées se basent sur **l'accumulation de dommages moléculaires et cellulaires** (Carlson, Riley, 1998 ; Semsei, 2000 ; Hughes, Reynolds, 2005 ; Kirkwood, 2005 ; Bauduer, 2011 ; de Jaeger, Cherin, 2011), avec pour origine une processus génétique, métabolique ou encore propre à la cellule. Plus récente, la théorie de **l'hyperfonction**, se base plutôt sur l'accumulation de produits biosynthétisés, par une sur-stimulation, une augmentation des fonctions qui devient délétère pour la cellule, l'organisme, par perturbation de l'homéostasie (Blagosklonny, 2012).

S'il existe plusieurs théories visant à expliquer le vieillissement, il est d'autant plus compliqué d'en faire une liste exhaustive compte tenue de nombreux liens entre elles et de recoupements.

Ce que l'on peut retenir est que l'espérance de vie dépend d'un capital génétique favorable dans un contexte environnemental propice, sans oublier le facteur chance de ne pas connaître d'accidents létaux (Bauduer, 2011).

2. Les principaux marqueurs cellulaires et moléculaires du vieillissement

Neuf caractéristiques ont été répertoriées, ayant chacune un rôle dans la physiopathologie du vieillissement (López-Otín et al., 2013). Chaque caractéristique répond à 3 critères : se manifeste au cours du vieillissement normal, dont une amplification expérimentale s'accompagne d'une accélération du vieillissement et pour finir, une amélioration expérimentale de ce marqueur retarde le processus de vieillissement normal, augmentant la durée de vie en bonne santé. Ces marqueurs peuvent être classifiés en trois catégories :

- Marqueurs primaires tels que les altérations de l'ADN, le raccourcissement des télomères et l'altération épigénétique, initiant à eux trois le processus de vieillissement.
- Marqueurs antagonistes tels que la sénescence cellulaire, les dérivés réactifs de l'oxygène dont les effets protègent initialement l'organisme puis deviennent progressivement délétère.
- Marqueurs intégrés qui perturbent directement l'homéostasie comme l'inflammation ou l'épuisement des cellules souches.

B. Particularités du chien âgé

1.Espérance de vie

La dernière étude prospective réalisée en Angleterre sur plus de 5 000 chiens lui accorde une espérance de vie de 12 ans (O'Neill, Church, et al., 2013) et de 11,25 ans d'après une étude menée par questionnaires adressés au propriétaires de chien (Adams et al., 2010), incluant alors des chiens non médicalisés. Similairement, au Danemark l'espérance de vie médiane est de 10 ans (Proschowsky et al., 2003).

a - La race

Le Berded Collie, Border Collie nain, Teckel ainsi que les terriers, Beagle, Bichon frisé, Caniche nain et toy, Pinsher nain et Whippet ont une durée de vie plus longue que le Dogue de Bordeaux, Dogue Allemand et Bouviers Bernois, Deerhound, Irish Wolfhound, Saint Bernard, Mastiff et Saint Hubert en Angleterre (Adams et al., 2010 ; O'Neill, Church, et al., 2013 ; Michell, 1999).

Au Danemark ce sont les Shetland, Caniche et Teckel qui avec une durée de vie de plus de 12 ans survivent aux Bouviers Bernois et Molosses dépassant rarement les 7 ans (Proschowsky et al., 2003). L'étude plus ancienne de Patronek avec des données obtenues entre 1980 et 1990 suggère une longévité moindre pour les chiens de races pures, à 6,7 ans, contre un moyenne de 8,5 ans pour les chiens croisés (Patronek et al., 1997).

Plus récemment, 1 à 1,2 années supplémentaires d'espérance de vie est constatée aux chiens de race croisée, quelle que soit leur taille (Proschowsky et al., 2003 ; O'Neill, Church, et al., 2013). Cela supporte le concept « **d'hybrid vigour** ».

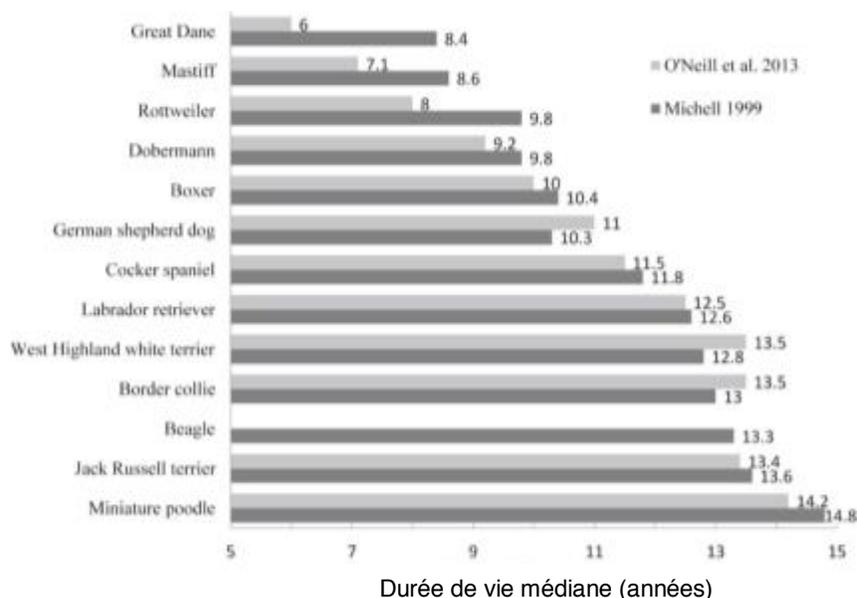


Figure 1 - Comparaison de la médiane de survie selon la race d'après deux études. Les Beagles n'étaient pas représentés dans l'étude d'O'Neill et al., 2013.

Toutes ces études s'accordent sur le fait que les chiens de grandes races ont une espérance de vie moindre de celle des chiens de race de petite taille.

b - La taille, le poids

Au sein des mammifères, la taille corporelle est l'un des meilleurs marqueurs prédictifs de l'espérance de vie, avec une corrélation positive. Mais au sein de l'espèce du chien, la tendance semble être inversée (Patronek et al., 1997 ; Galis et al., 2007 ; Adams et al., 2010 ; Fleming et al., 2011). Toutefois, lors d'une comparaison intra- raciale, la relation taille/longévité est légèrement positive. Plutôt que la taille ou la race, c'est le poids qui constitue un facteur prédictif significatif de l'espérance de vie du chien (Greer et al., 2007). Une augmentation du poids est négativement corrélée à l'espérance de vie (O'Neill, Church, et al., 2013), cf. Tableau 1. Une corrélation a même été établie selon laquelle **pour 2 kg, 1 mois d'espérance** de vie est déduit (Kraus et al., 2013).

Tableau 1 - Début de la période gériatrique chez le chien d'après (Muller et al., 2004)

Format	Poids (en kg)	Age d'entrée en période gériatrique \pm écart type (en années)
Petites races	0 - 9	11,5 \pm 1,9
Races moyennes	10 - 22	10,2 \pm 1,6
Grandes races	23 - 40	8,9 \pm 1,4
Races géantes	> 40	7,5 \pm 1,3

Afin d'expliquer cette observation, certains avancent que la sélection artificielle exercée sur les chiens de

grandes races a également sélectionné de fort taux de croissance, les exposants plus fréquemment à des affections musculo-squelettiques (Galis et al., 2007 ; Fleming et al., 2011) ou digestives (Fleming et al., 2011).

Par ailleurs, les chiens de grands gabarits présentent au cours de leur vie une dépense énergétique moins importante que les chiens de plus petits gabarits (Speakman et al., 2003). Entre autres, un chien de race Papillon, à l'âge de 8 ans a dépensé deux fois plus d'énergie par gramme de tissus maigre qu'un Dogue Allemand et peut encore espérer vivre 6 années de plus contre seulement 6 mois pour le Dogue Allemand. La question est donc de savoir quelle est l'utilité de cette énergie : pour les mécanismes de défenses et de réparation ? La thermorégulation, peut également expliquer cette différence. Les besoins énergétiques nécessaires pour maintenir l'homéostasie thermique est proportionnelle au couple surface-volume corporels. Les petits gabarits sont donc plus sensibles aux températures froides et mettent en place un métabolisme permettant d'assurer cette fonction. Si la thermogenèse se fait par les mitochondries, le mécanisme se fait par découplage de l'oxydation au niveau de la chaîne membranaire. Les chiens de petits gabarits disposent de plus mitochondries découplées afin d'assurer une meilleure adaptation aux variations de température de l'environnement. La production de radicaux libres, délétère pour les structures membranaires et les acides nucléiques, est donc proportionnellement moins importante (Porter, Brand, 1993). La longévité selon la taille de la race s'expliquerai donc selon la théorie des radicaux libres.

Une autre facteur contribuant à cette différence de longévité est en lien avec l'**IGF-1** (Sutter et al., 2007). Les petites races ont toutes en commun le fait de posséder un allèle identique, codant pour la protéine IGF-1, allèle absent chez les grandes races. De plus, la concentration plasmatique en IGF-1 est inférieure à celle mesurée chez les chiens de plus grand gabarit, alors que la sécrétion d'hormone de croissance (GH) est similaire (Eigenmann et al., 1984).

c - Le statut reproductif

L'effet du sexe sur la longévité est très faible même s'il semblerait que parmi les individus entiers, les mâles vivent plus longtemps que les femelles et l'inverse parmi les individus stérilisés. L'effet de la stérilisation est largement supérieur à celui du genre (Hoffman et al., 2017), même s'il est à noter que ce sont les femelles entières qui atteignent l'âge maximal, vraisemblablement par l'effet protecteur des œstrogènes sur le système immunitaire (Kengeri et al., 2013). La stérilisation augmente la durée de vie de 26,3% chez les femelles et de 13,8% chez les mâles (Hoffman et al., 2013).

La suppression des hormones gonadiques, médicalement ou chirurgicalement, modifie le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, sur les hormones adrénérergiques mais les

conséquences physiologiques de la stérilisation requièrent des explications supplémentaires.

d - Personnalité

Si la sélection artificielle menée par l'Homme se porte sur des critères tels que la taille, la docilité, on peut également se demander si la personnalité du chien peut influencer sur son espérance de vie (Careau et al., 2010). Il semblerait que les chiens obéissants, dociles ou timides vivent plus longtemps que les individus désobéissants, téméraires. Cette observation serait en lien avec une particularité métabolique : les races les plus actives auraient un taux de croissance plus important, sur une plus courte durée. Il est également possible que les races les plus téméraires se mettent plus fréquemment en danger et s'exposent d'avantages aux risques infectieux et accidentels.

e - Limites

La majorité des études sur la longévité du chien se base sur des données issues de cliniques vétérinaires. Il s'agit donc d'animaux médicalisés, parfois dans des centres de référés. Par ailleurs, contrairement à l'Homme, l'euthanasie est un choix proposé aux propriétaires et diminue mécaniquement la durée de vie de nos animaux de compagnie (Jin et al., 2016). A noter qu'autant de mâles et de femelles sont concernés par l'euthanasie (Hoffman et al., 2017).

Dans le cas de l'influence de la reproduction, plusieurs données manquent pour l'interprétation. L'âge de stérilisation est rarement renseigné. Une femelle stérilisée peut également avoir eu plusieurs portées au préalable tout comme un animal entier peut ne jamais avoir eu de progénitures. L'influence hormonale ou le risque infectieux ne sont alors pas les mêmes. Pour finir, la durée de vie plus longue des animaux stérilisés seraient également favorisée par une meilleure médicalisation de ces mêmes animaux (Hoffman et al., 2013).

Concernant l'étude des races, parfois réalisées via un questionnaire adressé aux propriétaires, l'évaluation de la race est faite par le propriétaire lui-même. De plus, selon les régions géographiques, les sélections de races peuvent varier et donc modifier leur représentation au sein des échantillons étudiés.

GROUPE SENIOR et FACTEURS DE LONGÉVITÉ

En médecine humaine et selon l'OMS, l'âge senior est considéré à partir de 65 ans mais ne peut être aisément défini chez le Chien. Si l'on considère qu'un sénior est un individu qui a atteint les 75-80% de son espérance de vie (Bartges et al., 2012), alors toutes races, tailles, sexes confondus, un Chien est considéré comme sénior à partir de ses 8 ans. Patronek et ses collaborateurs proposent une formule mathématique afin d'établir l'âge du chien équivalent à celui de l'Homme selon son gabarit, cf Tableau 2.

Plusieurs tendances ressortent : la stérilisation et plus précisément la durée d'exposition aux hormones sexuelles, le petit gabarit et le croisement des races sont en faveur d'une durée de vie plus longue chez le chien.

Tableau 2 - Age physiologique chez le chien de race croisée, en années humaines, selon l'âge chronologique du chien et son poids, Patronek et al., 1997.

Âge du chien (année)	Poids (kg)				
	6 – 13,5	13,5 - 23	23 - 34	34 – 45	> 45
0,25	6,8	7,6	9,3	11,5	15,1
0,6	9,4	10,1	11,8	13,9	17,4
1	12,2	12,9	14,6	16,6	20
2	18,8	19,4	21	22,9	26,1
3	24,8	25,4	26,9	28,8	31,8
4	30,2	30,8	32,3	34,2	37,2
5	35,2	35,8	37,4	39,2	42,3
6	39,8	40,4	42,0	44,0	47,2
7	44	44,7	46,4	48,5	52,0
8	48	48,8	50,7	52,9	56,7
9	51,7	52,6	54,7	57,3	61,6
10	55,3	56,3	58,7	61,7	66,6
11	58,8	59,9	62,8	66,1	71,8
12	62,3	63,6	66,8	70,7	77,2
13	65,8	67,3	71,1	75,6	83,1
14	69,4	71,2	75,5	80,8	89,5
15	73,2	75,2	80,2	86,3	96,4
16	77,2	79,5	85,3	92,3	103,9
17	81,5	84,1	90,8	98,8	112,1
18	86,1	89,2	96,8	105,9	121,1
19	91,2	94,7	103,3	113,7	
20	96,7	100,6	110,5		

2.Principales affections diagnostiquées chez le chien âgé

a - Multi-morbidités

Tout comme chez l'Homme, le nombre de pathologies diagnostiquées chez le chien augmente avec l'âge et le nombre de morbidités réduit l'espérance de vie (Jin et al., 2016), sans aucune influence de la race ou du poids de l'animal. La différence de durée de vie selon le gabarit de l'animal s'explique par l'âge d'apparition de la première pathologie plus précoce chez les grands et par sa nature (Kraus et al., 2013). L'euthanasie des animaux de compagnie décidée par leurs propriétaires peut être réalisée avant la dégradation de l'animal et l'apparition de pathologies supplémentaires.

Lorsque les propriétaires sont interrogés sur les causes de décès de leurs animaux de compagnie, la mort de vieillesse est la raison la plus souvent indiquée (17,8-20,8%) vient ensuite les causes tumorales (14,5 - 27%), cardiovasculaire (11%), comportementale (6,4%) avec un âge médian pour cette dernière cause de 4 ans (Adams et al., 2010 ; Proschowsky et al., 2003). Toutefois ces études ne comportent pas d'analyse post-mortem pouvant appuyer ces chiffres. La mort « de vieillesse » est donc surestimée, si elle constitue réellement une cause de décès par ailleurs.

Une étude rétrospective réalisée sur 20 ans aux Etats-Unis met en évidence que l'origine du décès de l'animal met le plus souvent en cause le système nerveux puis le système digestif quel que soit l'âge. Concernant la nature de l'atteinte de ces systèmes, les processus néoplasiques sont les plus fréquents, avec un pic à l'âge de 10 ans puis diminue en proportion dans la population la plus âgée. Vient ensuite les affections métaboliques puis dégénératives (Fleming et al., 2011). Cette étude met également en évidence un effet de la race dans les causes de décès.

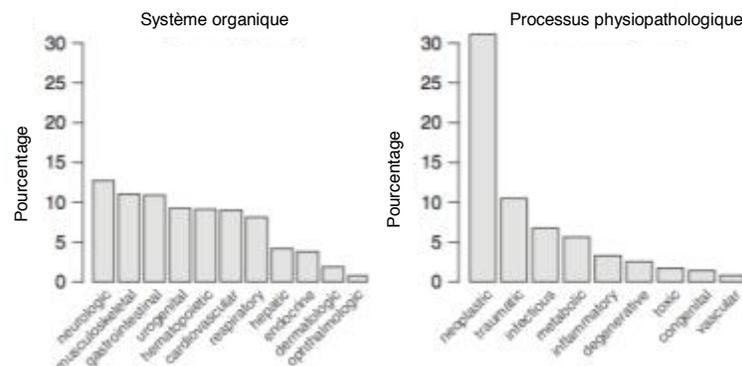


Figure 2 - Proportion des décès attribuables à chaque système organique et processus physiopathologique chez le chien de plus d'un an, d'après Flemming et al., 2011.

b - Immunosénescence

La majorité des sujets âgés présentent une altération de l'immunité, un déclin progressif du système immunitaire, c'est l'immunosénescence. L'involution thymique amorcée dès 20 ans chez l'Homme aboutit vers l'âge de 50 ans à un reliquat, ne permettant plus un renouvellement des lymphocytes T, l'immunité ne se reposant plus que sur l'accumulation de cellules T « mémoires ».

Bien que de nombreuses études soutiennent l'idée que la population de cellules immunitaires innées reste constante au cours du vieillissement, les fonctions de phagocytose, de présentation des antigènes et de sécrétion de molécules inflammatoires diminuent (Linton, Dorshkind, 2004). De plus, d'autres marqueurs cellulaires du vieillissement tels que les espèces réactives à l'oxygène, l'amyloïde β ... sont d'autant de facteurs qui peuvent activer les inflammasomes, (un complexe cytoplasmique de signalisation) et contribuant alors à la mise en place d'une inflammation chronique de faible intensité et le développement de pathologie liée à l'âge (Kapetanovic et al., 2015), cf [Figure 3](#). C'est ce que l'on appelle « l'inflammaging ».

Parmi les manifestations cliniques de « l'inflammaging », on peut citer les affections infectieuses (réactivations d'infections chroniques tels que les herpes virus, affections respiratoires sévères comme des pneumonies, parasitaires ou mycosiques) et les perturbations du système immunitaire, se caractérisant notamment par un déficit de la « surveillance anti-tumorale », impliquées dans l'augmentation de l'incidence de processus néoplasiques. Un déficit de l'immunité cellulaire se manifeste également par une augmentation de l'incidence de maladies auto-immunes ou inflammatoires (Denis, Veyssier, 2005). Le chien est lui plus enclin à présenter une diminution de sa mobilité, des problèmes articulaires, une faiblesse musculaire et osseuse, une diminution de la masse corporelle, des cancers, des problèmes dermatologiques, un déclin des fonctions cognitives, une diminution des fonctions immunitaires, une altération de la fonction rénale et de l'incontinence urinaire. Toutes ces conditions sont également associées à une augmentation ces cytokines pro-inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-1 β et protéine C-réactive ; CRP),(Panickar, Jewell, 2015).

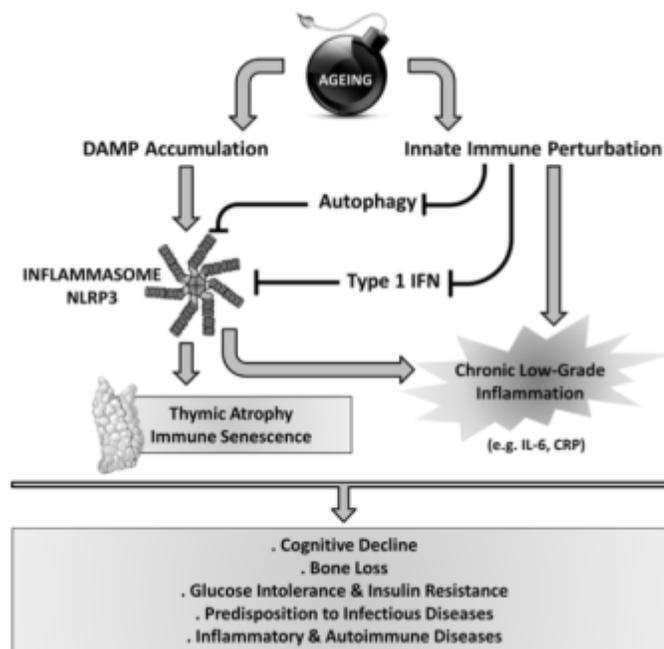


Figure 3 – Schéma représentant la contribution de la régulation de l'inflammasome dans « l'inflammaging », (Kapetanovic et al., 2015)

A noter que le chien âgé est capable de produire une réponse humorale primaire lors de la présentation de nouveaux antigènes mais la magnitude de cette réponse reste inférieure à celle d'individus plus jeunes (Day, 2010).

c - Affections du chien âgé

♦ APPAREIL LOCOMOTEUR

Arthrose : l'âge entretient les mécanismes de l'arthrose par modification des propriétés physiques du cartilage, par diminution du métabolisme du cartilage mais n'est pas un facteur prédisposant. Si la prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge, tous les individus ne sont pas nécessairement concernés. Pour que l'arthrose se développe, une instabilité articulaire, une incongruence doit préexister et concerne donc des animaux prédisposés à des pathologies articulaires, telle que la dysplasie des hanches dans le cas de certaines grandes races ou en cas d'obésité. L'arthrose s'exprime cliniquement par une boiterie intermittente à froid, un déficit proprioceptif du membre concerné, une réticence au déplacement. La douleur peut être à l'origine d'une diminution de l'appétit.

Tumeurs osseuses primitives, (Brodey, Riser, 1969) :

- Ostéosarcome, 80% des tumeurs malignes de l'os avec un pic de fréquence à 7,7 ans
- Chondrosarcome, moins de 10 % des tumeurs malignes
- Fibrosarcomes et hémangiosarcomes, 7% des tumeurs malignes primitives de l'os, âge moyen de 7,5 ans.

Tumeurs osseuses métastatiques : 5,8-11,4% lorsqu'une tumeur primitive est déjà diagnostiquée. Pic de fréquence à 9 ans environ. Parmi les chiens présentant une tumeur métastatique osseuse, 43% ont une clinique associée, caractérisée par une mobilité limitée et parfois un antécédent de parésie évoluant en paralysie (Trost et al., 2014).

Rupture du ligament croisé antérieur : à partir de 5 ans chez les chiens de moins de 15kg, une modification des propriétés mécaniques du ligament croisé antérieur sont mises en évidence. Les chiens de plus de 15kg présentent déjà des lésions microscopiques dégénératives (Vasseur et al., 1985).

♦ ODONTO-STOMATOLOGIE

Maladies parodontales : Plus de 85% des chiens présentent une affection de la cavité buccale. Les maladies parodontales sont les plus fréquentes, suivies de la présence de tartre puis de dents manquantes (Kyllar, Witter, 2005). La prévalence des maladies parodontales augmente avec l'âge et sont moins fréquentes chez les individus de plus grand gabarit (Harvey et al., 1994). L'atteinte parodontale est d'autant plus marquée que le chien n'a pas bénéficié de soins dentaires réguliers. L'une des complications de cette affection est l'abcès parodontal, fréquemment rencontré chez l'animal âgé pouvant lui-même évoluer en fistule oro-nasale ou en fractures spontanées de la mandibules, favorisés par l'ostéolyse.

Lésions tumorales : Les tumeurs malignes sont plus fréquentes avec principalement des mélanomes (30 à 40 % des cas), carcinomes épidermoïdes (17 à 25 %), fibrosarcomes (7,5 à 25 %) et ostéosarcome. La prévalence augmente avec l'âge (Bergman, 2007).

♦ ENDOCRINOLOGIE :

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une affection endocrinienne dont la clinique traduit un déficit en hormones thyroïdiennes actives. L'âge moyen au diagnostic est de 7 ans avec un intervalle compris entre 6 mois et

15 ans (Pancier, 1994). La synthèse par la glande thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une hypothyroïdie peut donc survenir lors d'une atteinte de l'hypothalamus, de l'hypophyse ou de la glande thyroïde elle-même. La présentation la plus fréquente est une hypothyroïdie primaire, avec dans 50% des cas une thyroïdite lymphocytaire, par un processus auto-immun et dans 50% des cas une atrophie idiopathique de la glande thyroïde (Mooney, 2011).

L'expression clinique est dominée par des signes métaboliques avec de la léthargie (76%), de l'obésité ou une prise de poids (44%), une intolérance à l'effort (24%), une bradycardie, une hypothermie ainsi que des signes dermatologiques (80%) tel que de l'alopecie, pelage terne et hyperpigmentation (Dixon et al., 1999). Un bilan sanguin peut mettre en évidence une anémie non régénérative, ainsi qu'une hypercholestérolémie par défaut de stimulation de l'hématopoïèse et de la synthèse lipidique respectivement.

Le Diabète Sucré

La prévalence du diabète sucré augmente parmi la population de femelles âgées de 10 à 15 ans. Si l'étiologie est certainement multifactorielle, l'obésité, le régime alimentaire, le dioestrus chez la femelle et certains toxiques peuvent favoriser une insulino-résistance, des réactions auto-immunes ou encore une destruction des îlots de Langerhans comme dans le cas d'une pancréatite (Guptill et al., 2003).

Une glycosurie associée à une hyperglycémie (> 200 mg/dl) persistantes caractérisent le diabète sucré (Rucinsky et al., 2010). Les signes cliniques associés sont une polyurie-polydipsie, de la polyphagie et une perte de poids. Pouvant s'aggraver en un diabète acido-cétosique, de l'anorexie, déshydratation et vomissement s'ajoutent au tableau clinique. De la léthargie, une faiblesse et un mauvais état général peuvent également être rapportés. Parmi les complications fréquentes du diabète sucré, une cataracte bilatérale, une infection du tractus urinaire ou une pancréatite peuvent survenir.

En médecine humaine comme vétérinaire, les effets délétères du diabète sucré sur la rétine, le système rénal, cardiovasculaire et le système nerveux périphérique sont bien connus.

Syndrome de Cushing

L'âge médian de diagnostic est de 10 ans avec une moyenne de 9,6 ans (Barker et al., 2005). L'étiologie est une tumeur hypophysaire dans 80-85% des cas ou une tumeur de la surrénale (adénome ou carcinome) dans les 15-20% restants. De façon plus anecdotique, une origine iatrogène et d'autres causes sont à envisager (Galac et al., 2008, 2005)

Les principaux motifs de consultation sont une polyurie-polydipsie (86%), une distension abdominale (58%), de la polyphagie (56%), une faiblesse musculaire (53%) et une perte de poil (53%), (Reusch, Feldman, 1991). A l'examen clinique les anomalies sont généralement une distension abdominale (67%), un poil fin et/ou une alopecie bilatérale symétrique (64%), une faiblesse musculaire (56%), une hépatomégalie (50%) et une peau fine (39%), (Reusch, Feldman, 1991 ; Peterson, 2007).

♦ GASTROENTEROLOGIE

Pancréatite

Chez l'animal âgé, la pancréatite est souvent considérée comme idiopathique même si elle peut être secondaire à une hypoperfusion et ischémie du pancréas, une hyperlipémie, un repas riche en graisse ou encore une intervention chirurgicale parmi les causes les plus fréquentes (Jousserand et al., 2014). La douleur abdominale est le signe clinique prépondérant, dans 59% des cas, associée à de l'anorexie, abattement, vomissements. La clinique est plus ou moins intermittente dans le cas d'une pancréatite chronique (Xenoulis, 2015). Les conséquences cliniques d'une pancréatite aiguë peuvent être un état de choc hypovolémique, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ou une défaillance multi-organique. Lors d'une pancréatite chronique, des maladies intercurrentes tels que le diabète sucré ou les entéropathies chroniques idiopathiques sont identifiées.

Hépatopathie chronique canine

L'hépatopathie chronique est la maladie hépatique la plus fréquente chez le chien âgé dont les signes cliniques, non spécifiques, sont principalement digestifs : anorexie, vomissements, perte de poids, diarrhée. Un état léthargique, de la polyurie-polydipsie, des urines foncées, un ictère, des signes d'encéphalopathie, une hépatomégalie, signe du flot et incontinence urinaire sont également rapportés (Poldervaart et al., 2009). Concernant l'étiologie des hépatopathies chroniques, la physiopathologie reste mal comprise. Une lésion des hépatocytes serait à l'origine d'un cercle vicieux où la réaction inflammatoire favorise la fibrose du parenchyme hépatique. Secondairement, et dans plus d'un tiers des cas, une hépatite cupriques, par défaut d'excrétion du cuivre se met en place. La cause de l'hépatite chronique idiopathique serait à médiation immune, selon une prédisposition raciale (Jousserand et al., 2014). Les conséquences d'une hépatopathie peuvent également être une perturbation de la glycémie, des coagulopathies, une modification du métabolisme lipidique...

Maladies inflammatoires de l'intestin – Entérite chronique idiopathique (ECI)

Il s'agit d'une infiltration inflammatoire du tube digestif mise en évidence par analyse histologique, en

l'absence d'agent causal, principalement chez l'animal d'âge moyen à élevé (Craven et al., 2004). Le diagnostic se fait donc par exclusion de toutes les affections responsables d'entérite. Le Yorkshire terrier, le Rottweiler, le Sharpei et le Berger Allemand sont des races prédisposées (Simpson, Jergens, 2011). Le tableau clinique est dominé par une diarrhée, des vomissements parfois accompagné d'un appétit irrégulier ou de polyphagie avec perte de poids. Le défaut d'absorption intestinale est à l'origine d'une hypocobalaminémie proportionnelle au degré des lésions histologiques, bien que ce ne soit pas un signe pathognomonique. L'ECl peut se compliquer d'une hypoprotéïnémie : hypoalbuminémie et hypoglobulinémie.

Lymphome intestinal

Le lymphome intestinal à petites cellules (peu agressif) ou à grandes cellules (agressif) sont les deux formes les plus fréquentes. La clinique est proche de l'ECl, pouvant également causer un syndrome obstructif (Jousserand et al., 2014).

- ♦ MALADIE RENALE CHRONIQUE

La maladie rénale chronique est une atteinte fonctionnelle ou lésionnelle, uni- ou bilatérale des reins évoluant depuis plus de 3 mois (Chervier, 2014). Une étude anglo-saxonne souligne l'effet de l'âge dans la prévalence de la maladie : 63,6% des chiens atteints ont plus de 12 ans (O'Neill, Elliott, et al., 2013). Le signe clinique remarqué en premier par les propriétaires est la polyurie-polydypsie, lorsque plus de 66% des néphrons dysfonctionnent, avec de l'énurésie fréquemment rapportée chez le chien. L'insuffisance rénale peut se compliquer d'un syndrome urémique : halitose, dysorexie, amaigrissement puis troubles digestifs, abattement, faiblesse, troubles nerveux (encéphalopathie urémique ou hypertensive), syndrome hémorragique (Chervier, 2014). Chez le chien, la cause principale est une néphrite tubulo-interstitielle idiopathique chronique (58%) puis des glomérulopathies (28%) ou encore des processus néoplasiques (carcinome, lymphome, métastase...), (Minkus et al., 1994). Une insuffisance rénale chronique s'accompagne de complications ou d'affections concomitantes telles que des infections du tractus urinaire, une protéinurie, hyperphosphatémie, hyperparathyroïdie secondaire rénale, des troubles hydro-électrolytiques, une anémie et une hypertension artérielle systémique. Chez l'animal âgé, dans un contexte de multi morbidité, la gestion thérapeutique doit prendre en compte toute atteinte des fonctions rénales.

- ♦ CARDIOVASCULAIRE

Maladie valvulaire mitrale

Il s'agit d'une affection dégénérative dont la prévalence et la gravité sont croissantes chez le sujet âgé. Le diagnostic se fait généralement par l'identification d'un souffle systolique apexien gauche. Au sein de la population canine, 75-80% des affections cardiaques sont attribués à une atteinte valvulaire mitrale (Borgarelli, Buchanan, 2012). Il existe une prédisposition raciale, de petite taille (Cavalier King Charles, Yorkshire Terrier, Lhasa Apso...). En raison d'une réserve cardiaque, de mécanismes de compensation, la présence de lésions ne s'associe pas nécessairement à une clinique d'insuffisance cardiaque. L'âge, la taille de l'atrium gauche et la fréquence cardiaque sont des indicateurs pronostiques quant à l'évolution de la maladie (Borgarelli et al., 2008). Chez la plupart des animaux, un souffle non clinique reste asymptomatique jusqu'à la mort de l'animal, d'une autre cause.

Lors d'une insuffisance cardiaque, une fatigabilité à l'effort ou au repos peut être remarquée par le propriétaire. Par la suite, des complications organiques peuvent y être associées. Des affections respiratoires peuvent être secondaires à une congestion d'origine cardiaque, à une compression par ectasie atriale gauche sans insuffisance cardiaque s'exprimant par de la toux. Une atteinte rénale concomitante est fréquemment diagnostiquée, sans que le lien entre ces deux affections soit clairement établi (Nicolle et al., 2007). Enfin, une étude rétrospective réalisée sur plus de 100 chiens dont l'insuffisance cardiaque est classée selon l'ISACHC, démontre une augmentation de la pression artérielle systolique chez les individus de stade 1 et 2 (140 mmHg) comparée au groupe témoin sain (130 mmHg), tout de même contenue dans l'intervalle de référence (<160 mmHg). Concernant le stade 3b, une hypotension, < 120 mmHg, est fréquemment mise en évidence. Reste à déterminer les causes de cette hypotension et ses conséquences sur le flux sanguin et les organes cibles (Petit et al., 2013).

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une élévation chronique et persistante de la Pression Artérielle Systolique et/ou Diastolique lors d'un déséquilibre des mécanismes de régulation. Une augmentation de la pression artérielle est rapportée selon une relation linéaire avec l'âge (Bodey, Michell, 1996). Cette augmentation de la pression artérielle systémique est secondaire à différentes pathologies telles que des affections urinaires, le diabète sucré, une dysfonction de la thyroïde, une maladie hépatique, l'hyperadrénocorticisme et également phéochromocytome. L'hypertension artérielle primaire décrite chez le chien est essentielle.

Les conséquences de l'hypertension artérielle peuvent être une perte d'élasticité de artères (artériosclérose) par modifications histologiques, présente chez 50% des chiens de plus de 13 ans au niveau des artères coronaires (Rhône Mérieux, Conférence nationale des vétérinaires spécialistes de petits animaux (France), 1996). Des lésions peuvent également survenir sur les organes cibles telle que la rétine, les reins, le cerveau, le myocarde...

L'incidence des tumeurs cardiaques est inférieure à 2% des cancers diagnostiqués chez le chien, donc faible et survient principalement chez les chiens âgés entre 7 et 15 ans. Au-delà de 15 ans, la fréquence est similaire voire inférieure à celle des plus jeunes individus (Ware, Hopper, 1999).

♦ OPHTALMOLOGIE

La perte de la vision peut être progressive ou soudaine, uni- ou bilatérale. Lorsque le déficit est unilatéral, le propriétaire peut ne pas s'en apercevoir. Ce n'est que lorsque l'environnement change par exemple, que l'animal peut se retrouver dans des situations où il ne peut plus compenser par d'autres moyens. Le déficit visuel est alors remarqué par le propriétaire de façon soudaine bien que l'évolution soit en réalité progressive. La perte de vision peut également être associée à de la douleur ou une modification de l'aspect des structures oculaires (British Small Animal Veterinary Association, Petersen-Jones, 2002).

Les causes de perte de la vision d'apparition aigue chez l'animal âgé sont :

- **Glaucome** de présentation unilatérale mais dont la prédisposition est bilatérale, secondaire à une anomalie congénitale de l'angle irido-cornéen, post-inflammatoire (accumulation de protéines post-inflammatoires dans le trabéculum, synéchies marginales sur 360°) ou encore consécutif à une sub-luxation ou luxation du cristallin.
- **Œdème cornéen** secondaire à un ulcère cornéen entre autres, uni- ou bilatéral par hyperhydratation du stroma. La cornée est épaissie, bleue.
- **Cataracte diabétique**, bilatérale dont l'évolution peut être très rapide.
- **Hémorragie intra-oculaire** consécutives à un traumatisme, une coagulopathie.
- **Décollement rétinien** généralement unilatéral pouvant être la conséquence d'une hypertension artérielle systémique ou associée à une dysplasie de la rétine, maladie inflammatoire ou néoplasique.
- **Syndrome de la rétine silencieuse ou SARD** (Sudden Acquired Retinal Degeneration), perte brutale de la vision, bilatérale et irréversible. Le réflexe photomoteur est diminué voire absent, le fond d'œil est normal. Les chiennes d'âge moyen, de 8,5 ans, sont sur-représentées.
- **Névrite du nerf optique ou rétrobulbaire** : atteinte bilatérale
- **Lésions intracrâniennes** : atteinte bilatérale généralement lors d'une compression du chiasma optique par un processus néoplasique
- **Traumatisme**
- **Toxique** : Ivermectine par exemple.

La perte de la vision peut être progressive, dans le cas de :

- **Œdème cornéen** : bilatéral, secondaire à un dysfonctionnement de l'endothélium dans le cas d'une dystrophie de l'endothélium ou d'une inflammation, d'un glaucome, de luxation du cristallin, ou d'une chirurgie intra-oculaire.
- **Kératite** : Bilatérale, dont les causes sont nombreuses. Chez le chien âgé, la kératoconjonctivite sèche est très fréquente après l'âge de 10 ans. Cela peut également être dû à une pigmentation de la cornée par une néovascularisation du stroma pouvant être associée à des dépôts exogènes de cholestérol ou de phospholipides, de sels de calcium, observés lors de dégénérescence stromale.
- **Uvéite chronique** : Unilatérale ou bilatérale. Les causes sont nombreuses. Elle peut être secondaire à une cataracte, il s'agit d'une uvéite phacolytique dont les conséquences peuvent être un décollement rétinien, une rupture zonulaires et une hypertension intra-oculaire.
- **Glaucome chronique** : Unilatéral ou bilatéral. Généralement, la clinique comporte l'expression d'une douleur oculaire.
- **Cataracte** : Unilatérale ou bilatérale. Il s'agit d'une opacification du cristallin que l'on peut caractériser par la position anatomique de l'opacité (nucléaire, corticale ou sous-capsulaire), le stade (immature, mûre ou hypermûre) ou encore l'âge d'apparition (sénile, congénitale, juvénile ou sénile). Si 14,8% de la population canine est affectée, 22,8% des cataractes diagnostiquées chez le chien sont des cataractes séniles avec un âge moyen de 13 ans, principalement chez les petites races (Donzel et al., 2017). Généralement la perte de la vision est précédée par une modification de l'apparence de l'œil. Il s'agit d'un phénomène multifactoriel. Les troubles de la transparence surviennent après qu'un certain seuil d'accumulation de facteurs physiques, chimiques, de troubles métaboliques et généraux ou des conséquences d'une inflammation chronique aient été dépassés (Rhône Mérieux, Conférence nationale des vétérinaires spécialistes de petits animaux (France), 1996).
Un des motifs de consultations les plus fréquents est la modification d'aspect du cristallin observé chez les individus âgés. Une sclérose du cristallin est fréquente chez le chien dès l'âge de 6 ans, qui n'altère pas ou très peu les fonctions visuelles.
- **Atrophie de l'iris** : processus dégénératif. Mydriase spontanée associée à une diminution ou absence du réflexe photomoteur et d'une photophobie lors d'un fort ensoleillement.
- **Atrophie progressive de la rétine** : Bilatérale. Predisposition raciale. La perte de la vision est initialement observée dans un environnement peu éclairé. Le Caniche nain et le Cocker Spaniel sont des races pour lesquelles l'apparition de cette affection est tardive, caractérisée par une dégénérescence héréditaire des photorécepteurs.
- **Malposition palpébrale** : Le cocker spaniel est prédisposé aux modifications histologiques de la peau des paupières se traduisant par un entropion des paupières supérieures, dont le motif de consultation est fréquemment une cécité complète.

Pour finir, certains processus néoplasiques peuvent altérer les fonctions visuelles en fonction des structures anatomiques concernées. Les tumeurs palpébrales sont les plus fréquentes de la sphère oculaire, souvent bénigne chez le chien (papillome ou mélanome bénin) (Roberts et al., 1986). Concernant la conjonctive et la membrane nictitante, les processus tumoraux y sont rares. L'adénocarcinome de la glande nictitante et le lymphome malin des follicules lymphoïdes de la face interne de la membrane nictitante peuvent être cités mais affectent peu les fonctions visuelles (Muller et al., 2004). Une tumeur orbitaire peut être la cause d'une cécité par compression nerveuse ou décollement rétinien lors d'une augmentation de la pression intra-oculaire. L'adénocarcinome de la troisième paupière, de la glande salivaire ou de la cavité nasale est le plus fréquent, dont l'âge d'apparition est de 8,2 à 10 ans en moyenne (Hendrix, Gelatt, 2000 ; Betbeze, 2015 ; Mason et al., 2001). Le mélanome de l'iris est la tumeur la plus fréquente de l'iris, nodulaire et unique chez le chien et dont la dissémination métastatique est rare (4%), (Wang, Kern, 2015).

A noter que toute douleur oculaire s'accompagnant d'un blépharospasme peut modifier les capacités visuelles de l'individu mais le motif de présentation n'est alors que rarement un déficit visuel.

♦ AUDITION

Un dysfonctionnement de l'audition est un trouble fréquent chez de nombreuses races de chiens dont les conséquences cliniques peuvent être modérées à sévères. L'âge d'apparition de troubles de l'audition est compris entre 8 et 10 ans (ter Haar et al., 2008). Une perte de l'audition participe à un état léthargique, dépressif et un manque d'intérêt dans les interactions sociales ou avec son environnement. De plus, des réactions disproportionnées comme de l'agressivité et des aboiements intempestifs peuvent être rapportées (Houpt, Beaver, 1981). Ce déficit sensoriel peut également engendrer un défaut de communication entre le maître et son chien si l'apprentissage ne se base que sur des commandes verbales.

Le diagnostic de surdité chez le chien se réalise par un examen clinique et otoscopique appuyés par de l'imagerie (scanner ou IRM) afin de mettre en évidence une anomalie morphologique du « rocher » de l'os temporal, de l'oreille moyenne ou interne. Pour mettre en évidence un déficit fonctionnel, seul un test de l'audition par « Brainstem Evoked Response Audiometry » (BERA) ou Potentiels Evoqués auditifs, PEA, est réalisable et interprétable chez le chien (Knowles et al., 1988). Cette technique ne permet toutefois pas d'évaluer l'intégration consciente de l'information auditive par l'animal.

Chez le chien, une surdité d'origine centrale est rare. La principale cause de surdité est une complication d'une otite chronique externe ou moyenne. Comme chez l'Homme, il peut aussi s'agir d'une pathologie acquise, liée à l'âge ou presbyacousie (Gates, Mills, 2005 ; Shimada et al., 1998). Dans ce cas, c'est tout

d'abord la perception des sons à hautes fréquences qui est diminuée bien qu'au final toutes les gammes de fréquences soient concernées (ter Haar et al., 2008). La surdité peut être congénitale, selon une prédisposition raciale (Dalmatien par exemple).

Enfin, une oto-toxicité peut être responsable de surdité ou encore lors d'une exposition à une intensité sonore trop importante, bien que sur ce dernier point, rien n'a été démontré pour le moment chez le chien.

SYNTHÈSE DES AFFECTIONS DU CHIEN ÂGÉ :

Le Chien comme l'Homme, au cours du vieillissement voit le nombre des affections le concernant augmenter avec l'âge. Ainsi, des affections douloureuses pouvant concerner la cavité buccale, l'appareil locomoteur, le tissu nerveux, peuvent avoir différentes origines et occasionner une modification de l'état général du chien : difficultés à se déplacer, diminution des interactions sociales par exemple. La perception de l'environnement spatial ou social peut également être modulée par un déficit visuel, auditif ou olfactif. Il peut s'agir d'un déclin fonctionnel normal au cours du vieillissement comme d'un processus pathologique pouvant nécessiter une prise en charge médicale. Par ailleurs les affections endocriniennes sont plus fréquentes chez l'animal âgé. Enfin, une atteinte du système nerveux constitue la première cause de décès chez le chien âgé.

L'une des difficultés de la prise en charge du patient gériatrique est la multi-morbidités que ce soit dans la démarche diagnostique ou même thérapeutique (pharmacocinétique, contre-indications...).

C.La Cognition

1.Définition

La cognition désigne l'ensemble des processus mentaux tels que la perception, l'apprentissage, la mémoire, l'attention, la prise de décision, le langage et les décisions motrices. Cette fonction est également sous influence des émotions et de la motivation (Nichols, Newsome, 1999). Un comportement résulte donc d'une perception ainsi que d'une capacité d'analyse, une représentation et une interprétation d'un événement ou de l'environnement, se traduisant par une décision et une action. Les capacités cognitives impliquent donc une capacité multi sensorielle et motrice.

2.Les systèmes sensoriels

VOIES SENSORIELLES CENTRALES – Les informations sensorielles, à l'exception de l'olfaction et du goût, après décussation, convergent vers un noyau thalamique qui leur est spécifique, puis dirigées vers le cortex cérébral correspondant.

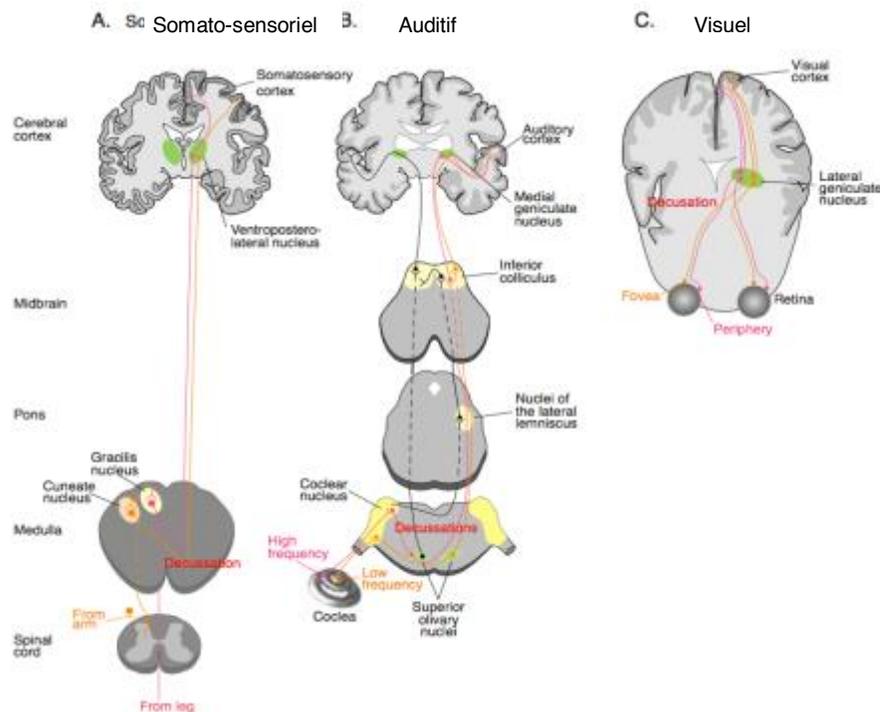


Figure 4 –Schéma comparatif des voies centrales des systèmes sensoriels : somatique, auditif et visuel. Dans chaque cas, l'afflux périphérique atteint le thalamus après décussation, issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.

PERCEPTION VISUELLE - Modèle de Biederman (1987) : l'identification d'un objet résulte d'un traitement de l'information complexe, sous plusieurs aspects géométriques de bases, complété par des données telles que la forme, la couleur, la texture. La combinaison de ces données est par la suite confrontée à une représentation ou un modèle de l'objet déjà en mémoire, permettant in fine l'identification de l'objet.

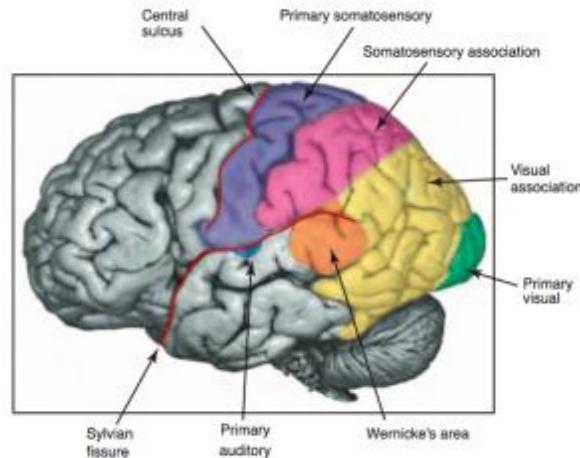


Figure 5 –Schéma des localisations des aires sensorielles primaires et des aires d'association chez l'Homme, d'après « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.

En ce qui concerne la neurophysiologie de ce processus, l'organisation fonctionnelle est hiérarchique et distribuée. L'information est tout d'abord assimilée au niveau des cortex sensoriels primaires (visuels, auditifs...) puis vers les cortex secondaires qui eux-mêmes convergent vers des zones « associatives » (position spatiale et mouvement ou caractéristiques propres de l'objet) pour un traitement global de l'information. La perception visuelle ne dépendrait pas des mêmes structures anatomiques que la mémoire comme l'explique (Milner et al., 1968). Le rôle du cortex périrhinal est encore discuté mais tous s'accordent sur le fait que le **lobe médial temporal, et donc l'hippocampe, n'y joue aucun rôle** (Clark et al., 2011).

VOIES OLFACTIVES – Les récepteurs olfactifs se localisent au niveau de l'épithélium nasal. Les odeurs, en fonction de leur nature, de leurs propriétés chimiques activent un panel de récepteurs, dont l'information est véhiculée jusqu'au bulbe olfactif, sans relai par le thalamus. Dans un second temps, le cortex olfactif est sollicité puis l'intégration consciente de l'information olfactive se fait avec un passage par le système limbique. La perception et la discrimination d'une odeur ne se fait qu'après passage par le thalamus.

3. Le système moteur

Le fonctionnement moteur est également un élément de la perception. La perception est donc la résultante d'une construction issue des voies sensitives et motrice, par les mouvements de l'individu qui génèrent également une connaissance de l'environnement. Si l'information visuelle d'une voiture en mouvement est identique à une voiture immobile auprès de laquelle l'individu se rapproche, c'est bien la motricité qui permet de différencier les deux situations.

CORTEX MOTEUR – Il intervient dans la planification, le contrôle et l'**exécution** des mouvements volontaires. Il se situe dans la partie postérieure du lobe frontal (Kaas, 2004).

GANGLIONS DE LA BASE – Structures de substance grise sous-corticale ayant une action facilitatrice pour focaliser les informations externes sur la tâche en cours et une action inhibitrice des mouvements inadaptés. Ces ganglions sont également impliqués dans la mémorisation et des processus cognitifs et émotifs.

CERVELET – Il permet une mémorisation des séquences motrices déjà apprises ainsi que la coordination et l'**ajustement** des mouvements.

4. L'attention

Une quantité limitée d'information peut être traitée par le cerveau à chaque instant que ce soit concernant les informations sensorielles, la prise de décision ou bien une action. Afin d'assurer une sélection appropriée, parmi les stimuli environnementaux ou une tâche à accomplir, un réseau neuronal doit assurer cette fonction (Squire, 2013). L'attention peut se définir par la capacité à maintenir une ligne d'action ou de pensée cohérente et est à distinguer de l'état d'éveil (Filley, 2002). L'éveil est le niveau de conscience allant du sommeil profond à la veille attentive (Vibert, 2011), alors que l'attention module et filtre le contenu des fonctions cognitives ou émotionnelles. Bien qu'un désordre de l'état d'éveil perturbe également l'attention, l'inverse n'est pas vrai. De plus, un déficit d'attention peut être observé alors que l'éveil est suffisant (Filley, 2002). L'attention dépend donc d'une fonction d'éveil efficace.

L'attention s'appuie sur trois réseaux fonctionnels distincts, (Petersen, Posner, 2012) :

- le niveau « **d'alerte** » attribué à un stimulus, une tâche implique les structures anatomiques telles que l'hémisphère droit. Le thalamus ainsi que le tronc cérébral sont également acteurs du maintien de l'éveil, nécessaire à l'état d'alerte, selon la théorie réticulaire de l'éveil de (Moruzzi, Magoun, 1949), améliorée et complétée depuis. Les informations sensitives périphériques ascendantes

atteigne la formation réticulée, l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal aboutissant à une stimulation du cortex cérébral dont les systèmes visuels, somato-sensoriels et moteurs (Tortero, Vanini, 2010 ; Squire, 2013) et via le cervelet afin d'en déterminer un mouvement ou une posture adaptée.

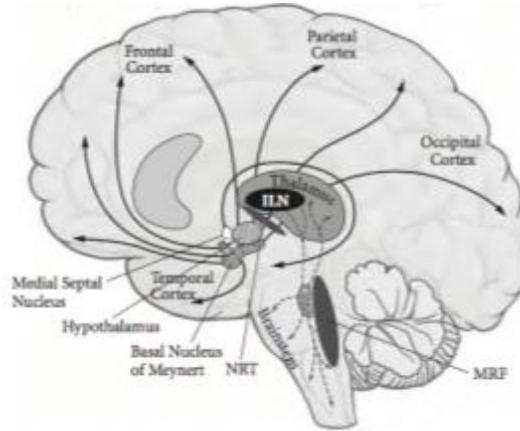


Figure 6 – Schéma des structures anatomiques impliquée dans le niveau d'éveil : Noyaux du tronc cérébral, thalamus. ILN – Noyau intralaminaire du thalamus. NRT – Noyau thalamique réticulé. MRF – Formation réticulée du mésencéphale, d'après « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.

- **l'orientation** qui consiste à sélectionner, hiérarchiser, une modalité ou une localisation vers laquelle diriger l'attention (ex : droite ou gauche, un son ou un objet...). Les cortex pariétal et frontal sont impliqués dans ce processus (Squire, 2013).
- **l'exécution** ou parfois dénommée l'attention focale permet de se recentrer sur les fonctions adéquates (adapter les fonctions motrices, un comportement, une décision), régulant les fonctions cognitives et émotionnelles via le cortex cingulaire antérieur (ACC) entre autres, (Bush et al., 2000).

L'ATTENTION : INTÉGRATION DANS UN ENVIRONNEMENT

Un **état d'éveil suffisant** est indispensable pour permettre à un individu de maintenir un niveau d'attention suffisant pour accomplir certaines tâches. L'éveil dépend notamment des stimulations sensorielles, centralisées jusqu'à la formation réticulée mésencéphalique, l'hypothalamus aboutissant à un maintien en activité des zones corticales associées. Le niveau d'attention repose sur une mobilisation sélective des structures nécessaires pour l'acquisition, la résolution et la réalisation d'une action : activation et inhibition (cortex pariétal et frontal, cortex cingulaire).

5. La Mémoire

a - Des systèmes de mémoires multiples

La mémoire est la capacité à enregistrer une information puis de la restituer par le langage, la motricité, la représentation mentale... La mémoire peut se diviser en plusieurs catégories (Vibert, 2011).

- Mémoire à court terme, également appelée mémoire de travail. Elle permet de retenir des éléments en nombre limité (6-7 pour l'Homme), suffisamment longtemps pour accomplir une tâche donnée sans interruption (1 à 2 minutes).

- Mémoire à long terme : de quelques jours à toute la vie.
 - o La mémoire déclarative ou explicite correspond aux souvenirs de l'individu, dont il a conscience, qu'il peut exprimer par le langage ou se les représenter mentalement. On peut distinguer la mémoire épisodique (les événements, le vécu) de la mémoire sémantique (la connaissance, les faits). Elle peut donc être vraie ou fausse.
 - o La mémoire non déclarative, procédurale ou implicite n'est pas accessible à la conscience. Elle permet l'apprentissage de fonctions motrices, de tâches quotidiennes. Elle comprend également le conditionnement simple, l'apprentissage émotionnel et de la perception et enfin l'amorçage (Squire, Wixted, 2011). C'est cette mémoire qui contribue à notre personnalité par nos préférences, nos habitudes, notre tempérament et se traduit par une performance, une réaction. Elle n'est ni vraie ni fausse.

- Oubli :
 - o Non pathologique : permettra à notre cerveau de « faire de la place » en hiérarchisant les informations qu'il convient de conserver de celles qui s'avèrent moins utiles ou moins sollicitées.
 - o Pathologique : c'est l'amnésie. L'amnésie antérograde correspond à l'incapacité de retenir de nouvelles connaissances, s'opposant à l'amnésie rétrograde pour laquelle l'individu ne parvient pas à retrouver des souvenirs déjà fixés.

b - Anatomie fonctionnelle

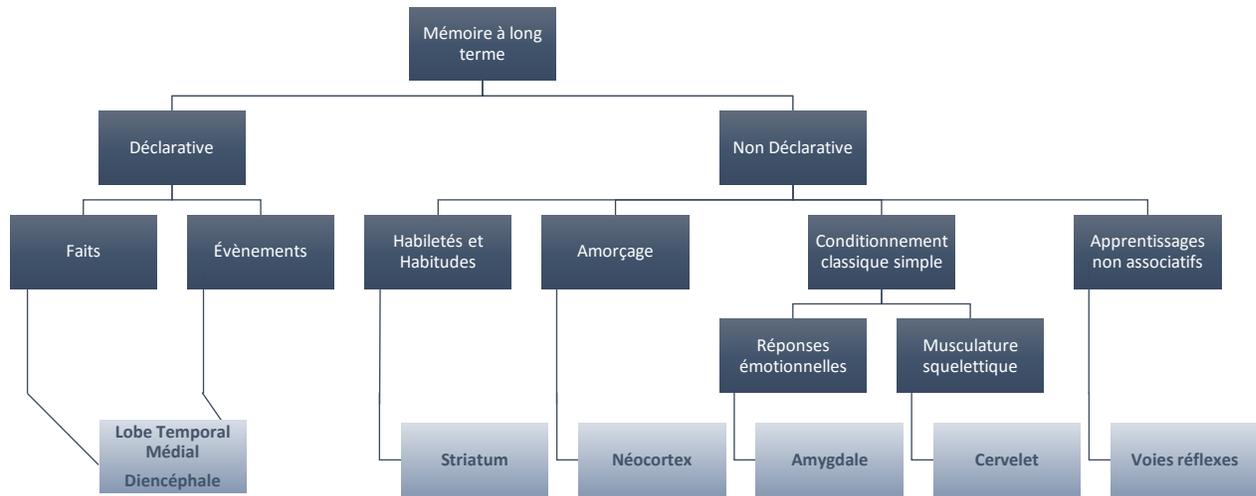


Figure 7 - Schéma général des relations entre les systèmes de mémoires à long terme et les systèmes cérébraux sous-jacents issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.

L'étude des lésions d'une zone précise du tissu cérébral permet d'en déduire sa fonction dans le processus de mémorisation. Le cerveau est un organe très spécialisé similaire à un assemblage de différents modules, chacun dédié à une tâche spécifique. Différents travaux menés chez l'Homme comme sur l'animal ont déjà identifié les zones impliquées dans les fonctions sensorielles, le langage via l'aire de Broca ou encore le contrôle moteur (Flinker et al., 2015). Mais en ce qui concerne les différents mécanismes de la mémoire, il semblerait que ce soit un réseau fonctionnel diffus plutôt qu'une aire unique assurant le stockage des informations comme leur acquisition puis consolidation.

Il en résulte donc qu'une lésion très localisée peut se traduire par une clinique donnée, une altération sélective et circonscrite de la mémoire.

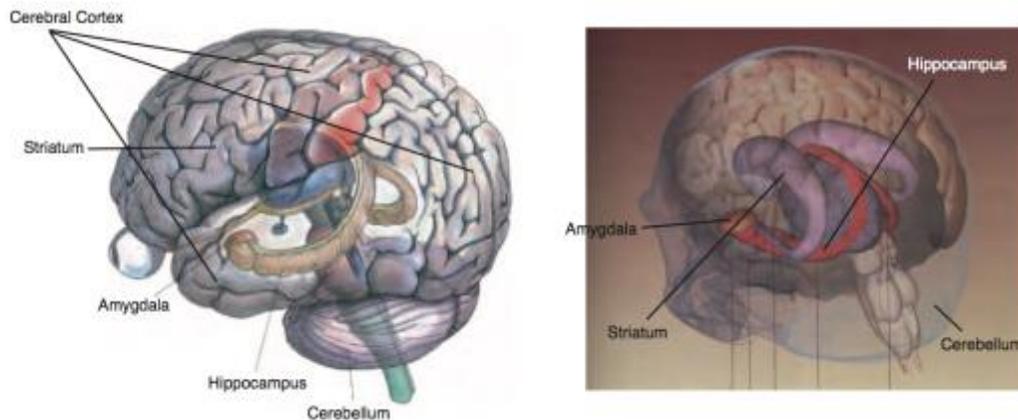


Figure 8 - Dessin du cerveau humain mettant en évidence les principales structures impliquées dans la mémoire issu de « Fundamentals Neuroscience » de Squire, 2013.

- ♦ Mémoire déclarative : Lobe temporal médial et structures limbiques

Plusieurs faits expérimentaux ont permis de mieux comprendre les mécanismes de la mémoire déclarative et d'identifier les structures anatomiques impliquées.

A partir d'un patient souffrant d'épilepsie et ayant subi une ablation bilatérale de l'hippocampe et de sa circonvolution, plusieurs informations ont pu être obtenues. Tout d'abord cette lobectomie est à l'origine d'une amnésie antérograde de la mémoire déclarative sémantique et épisodique. Le patient se souvient de son passé bien que certains souvenirs précédant la chirurgie de quelques mois à quelques années lui soient inaccessibles, il conserve une mémoire à court terme tout comme une mémoire procédurale. Par ailleurs, le patient ne présentait aucun déficit intellectuel ou perceptif. **L'hippocampe** n'est donc pas le lieu de stockage de la mémoire déclarative à long terme mais intervient dans sa consolidation (Milner et al., 1968). Le patient est capable d'enregistrer à long terme des capacités motrices comme l'a démontré le test d'écriture via un miroir (Milner et al., 1968 ; Cohen, Squire, 1980). Le système de consolidation de la mémoire procédurale serait donc indépendant de l'hippocampe. Le diencephale est également impliqué dans la mémoire à long terme explicite comme le démontrent les patients atteints du syndrome de Korsakoff d'origine éthylique à l'origine d'une dégénérescence particulièrement importante du noyau médian dorsal du thalamus et des corps mamillaires.

L'amygdale reçoit des informations de l'hypothalamus, du tronc cérébral et de l'hippocampe. Son rôle dans la mémoire est de hiérarchiser les informations selon une valence émotionnelle, transformant ou pas en mémoire à long terme la connaissance nouvellement acquise.

Penfield et al. sont parvenus à activer des souvenirs d'un individu par stimulation électrique du néocortex

du lobe temporal (Jacobs et al., 2012 ; Penfield, Perot, 1963). **Le néocortex est aujourd'hui considéré** comme le lieu de stockage des souvenirs à long terme. La zone assurant son acquisition, selon un mode de perception donné, est de nouveau activée lors du stockage et de la remobilisation de l'information (Damasio, 1989). Ainsi, lorsqu'un individu remobilise les souvenirs qu'il a d'un événement, l'ensemble des zones du néocortex qui ont été activées lors de l'acquisition sont de nouveau sollicitées, comme le montrent différentes études par imagerie fonctionnelle (Polyn, 2005 ; Wheeler et al., 2000 ; Woodruff et al., 2005). Cette hypothèse est d'autant plus confirmée par le fait qu'une lésion du néocortex responsable d'un déficit d'un mode de perception s'accompagne également d'une mémoire antérograde et rétrograde défectueuse (Squire, 2009).

Voici plusieurs exemples concernant ce dernier point :

- Achromatopsia : "The case of the colorblind painter" décrit par Sacks en 1995. Mr I ne distingue plus les couleurs mais des nuances de gris. Ce phénomène est également associé à une perte de l'information sur les couleurs de l'ensemble de ses souvenirs. Comme sa mémoire sémantique n'est pas concernée, il « sait » dire de quelle couleur était tel élément mais il ne peut se le représenter mentalement et ne peut plus former de nouveaux souvenirs intégrant les caractéristiques colorimétriques.
- Prosopagnosia : Il s'agit d'une incapacité à reconnaître les visages. Ce déficit implique également une atteinte de la mémoire rétrograde et antérograde sélective (Farah et al., 1995).
- Amusia : Lors d'une atteinte bilatérale du gyrus temporal supérieur jusqu'au cortex frontal et lobule antérieur pariétal inférieur, une patiente a perdu sa capacité à reconnaître un air musical, sans aucun déficit de l'audition. Elle ne peut plus chanter de mélodie de mémoire ni distinguer l'un de l'autre deux extraits musicaux passés en boucle (Peretz, Gagnon, 1999 ; Peretz et al., 1998).
- Connaissance : La connaissance d'un objet semble être organisée selon des catégories sémantiques : caractéristiques physiques, fonction, mode d'utilisation...(Chen et al., 2016)

L'implication du cortex frontal est démontrée par l'étude de patients présentant des lésions frontales ou encore les données obtenues par tomographie par émission de positons (TEP) , exposant le modèle HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymetry), affiné en 2003 (Wheeler et al., 1995 ; Tulving et al., 1994 ; Habib et al., 2003). Il en ressort que le cortex préfrontal gauche est impliqué dans les fonctions d'encodages alors que le cortex préfrontal est activé pendant les opérations de récupération que ce soit dans des tâches verbales comme non-verbales (Habib et al., 2003).

- ♦ Mémoire implicite : système corticostriatal (Vibert, 2011)

- Cervelet,
 - Noyaux gris centraux (principalement le striatum) : interface entre les régions sensorielles et les régions frontales prémotrices (renforcée en cas de répétition)
 - Cortex pariétal postérieur et frontal
- ♦ Mémoire de travail : Lobes frontaux et préfrontaux

La mémoire de travail effectue des opérations mentales avec des capacités limitées. Baddeley et ses collègues élaborent en 1974 un modèle constitué de 3 parties, s'appuyant anatomiquement sur les lobes frontaux et préfrontaux (Baddeley, 2003) :



Figure 9 - Représentation simplifiée du modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch d'après Baddeley 2003

DES MÉMOIRES

Dans le cas de la mémoire dite épisodique ou déclarative, le processus de mémorisation se fait en trois étapes : acquisition, consolidation et stockage puis récupération. Dans un premier temps, les systèmes sensoriels sont sollicités. La consolidation repose anatomiquement sur l'intégrité du système limbique et notamment de **l'hippocampe** mais également du cortex frontal. Le stockage de l'information se fait dans le cortex cérébral, dans **l'aire correspondant à la voie sensitive mobilisée lors de l'acquisition**. La récupération mobilise le cortex préfrontal.

II. VIEILLISSEMENT COGNITIF NON PATHOLOGIQUE

A. Modifications cellulaires et tissulaires apparaissant avec l'âge

1. Perte neuronale et atrophie corticale

Une perte neuronale touchant l'hippocampe (Simic et al., 1997 ; West, 1993) et le cortex entorhinal (Simic et al., 2005 ; Heinsen et al., 1994) est rapportée chez l'Homme au cours du vieillissement. Chez le Chien, Siwak-Tapp et ses collègues mettent en évidence une réduction de 30% du hile de l'hippocampe au cours du vieillissement par l'étude de 10 Beagles (Siwak-Tapp et al., 2008). Le type de neurones concerné est également important à prendre en compte pour mieux appréhender les conséquences fonctionnelles. Les neurones GABAergiques, adrénérgiques et sérotoninergiques sont concernés au niveau de l'hippocampe et du cervelet (Hwang et al., 2007, 2008)

Le déficit neuronal résulte d'une disparition de la population cellulaire associée à un défaut de renouvellement. L'apoptose des cellules nerveuses, processus de mort cellulaire programmé, est régulée de manière à permettre un développement puis une maturation des fonctions du système nerveux. Si les modalités moléculaires de cette régulation ne sont pas totalement comprises, il en ressort toutefois que les caspases, de la famille des protéases, y jouent un rôle clé, elles-mêmes inhibées par les IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein), des protéines endogènes.

Chez le Chien, le nombre de marqueurs cellulaires de l'apoptose tel que la fragmentation de l'ADN augmente avec l'âge, sans être proportionnel au nombre de plaques séniles, (Kiatipattanasakul et al., 1996). Cette même étude met également en évidence une corrélation entre un dysfonctionnement comportemental et la fragmentation de l'ADN, après l'âge de 6 ans. Toutefois, la fragmentation de l'ADN mise en évidence par la méthode TUNEL n'est pas spécifique du phénomène d'apoptose. Sans autres signes cellulaires d'apoptose, une augmentation de la fragmentation de l'ADN est mise en évidence au cours du vieillissement non pathologique chez le chien, (Borras et al., 2000). Il est donc probable qu'avec l'âge l'ADN se fragilise, le rendant plus vulnérable au phénomène d'autolyse post-mortem, sans pour autant résulter en une apoptose de la cellule. Les causes et conséquences de cette fragilité *in vivo* restent à être expliquées.

Chez les mammifères, la neurogenèse se produit tout au long de la vie. Les cellules neuronales souches sont localisées principalement dans la zone sous-granaire du gyrus denté de l'hippocampe ainsi que dans la zone ventriculaire-subventriculaire des ventricules latéraux. Au cours du vieillissement, une réduction de la prolifération et de la production de neurones, mise en évidence chez l'homme, peut contribuer à un déficit cognitif lié à l'âge et à une réduction de la plasticité cérébrale (Apple et al., 2017). Chez le chien également, **après l'âge de 13 ans, le Beagle présente une diminution de 90-96%** du processus de neurogenèse (Siwak-Tapp et al., 2007 ; Hwang et al., 2007). Plusieurs facteurs peuvent

affecter la neurogenèse : diminution des précurseurs neuronaux de prolifération, diminution du taux de survie des nouveaux neurones (Kuhn et al., 1996).

Cette perte neuronale est associée, à l'échelle macroscopique, à une atrophie du tissu cérébral chez l'Homme (Good et al., 2001) comme chez le Chien (Scarpante et al., 2017 ; P. Dwight Tapp et al., 2004 ; Tapp et al., 2006 ; Rofina et al., 2006). Chez le Beagle, le rétrécissement cortical est noté après l'âge de 12 ans (P. Dwight Tapp et al., 2004). Le lobe frontal semble être une région plus vulnérable, alors que l'hippocampe ne présente une réduction de volume que plus tardive (Tapp et al., 2004). Une diminution du volume de la substance grise est également notée dans les lobes pariétaux, temporaux, le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral. Par ailleurs, l'atrophie du lobe temporal est particulièrement marquée chez les chiennes âgées (Tapp et al., 2006). Chez l'Homme, la perte en volume la plus importante concerne le cortex préfrontal puis plus tardivement et dans une moindre mesure les lobes temporaux et occipitaux (Allen et al., 2005 ; Jernigan et al., 2001). Une augmentation du volume des ventricules est mise en évidence par inspection visuelle, moulages et par des données IRM, d'autant plus marquée chez les Beagles de plus de 11 ans (Su et al., 1998 ; Kimotsuki et al., 2005 ; González-Soriano et al., 2001), cf Figure 10.

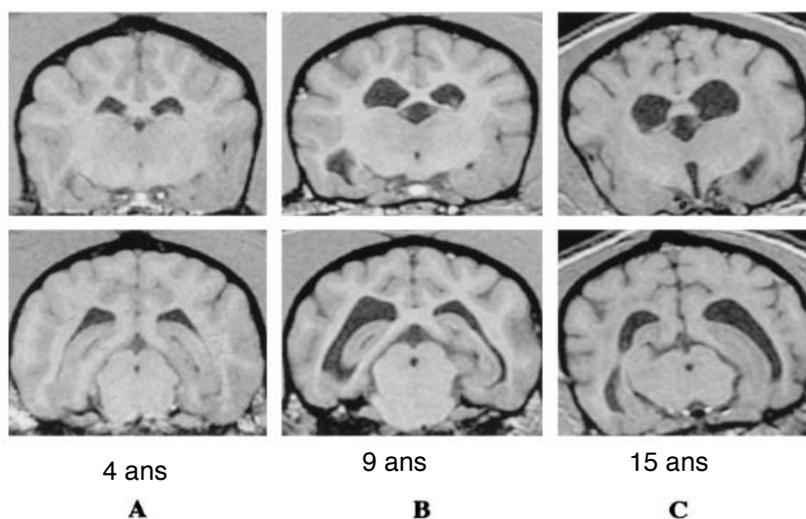


Figure 10 - Images issues d'un examen d'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) d'un chien de 4 ans (A), d'un chien de 9 ans (B) et d'un chien de 15 ans (C) passant par le thalamus et l'hippocampe.

Les chiens les plus âgés présentent une augmentation marquée des volumes ventriculaires et une atrophie corticale, issu de Su et al., 1998.

Etant donné que l'interprétation d'une mesure de l'épaisseur corticale dépend de la morphologie des ventricules et sillons et donc de la taille et de la race des sujets étudiés, la mesure de l'adhésion interthalamique est plus sensible pour juger d'une atrophie cérébrale, du vivant de l'animal (Hasegawa et al., 2005). L'épaisseur de l'adhésion interthalamique et son rapport avec la hauteur du cerveau est

significativement diminuée avec l'âge (Noh et al., 2017).

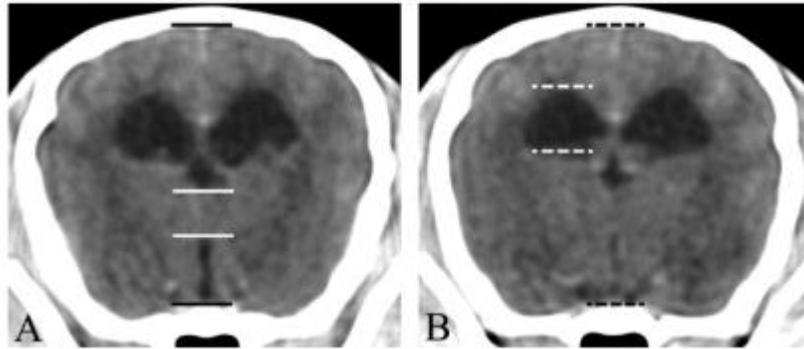


Figure 11 – Images obtenues par tomodensimétrie permettant de placer les repères et calculer deux ratios : ITAr = rapport entre l'épaisseur de l'adhésion interthalamique et de la hauteur du cerveau et rapport entre la hauteur du ventricule latéral et celle du cerveau.

A – *L'épaisseur de l'adhésion interthalamique* est mesurée à sa valeur maximale (entre les lignes blanches), la hauteur du cerveau est mesurée sur la même ligne transverse (entre les lignes noires).

B- Au niveau du foramen interventriculaire, la hauteur du ventricule latéral est mesurée (entre les lignes blanches pointillées).

2. Dépôts de peptides β -amyloïdes

♦ SYNTHÈSE DU PEPTIDE β -AMYLOÏDE

Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) résulte du clivage du précurseur β -amyloïde (APP – Amyloid Precursor Protein), (Haass et al., 2012), par des sécrétases γ et β (Figure 12). Deux voies métaboliques avec pour produit initial l'APP se font concurrence : la voie amyloïdogène et la voie anti-amyloïdogène. Vraisemblablement impliqué dans des voies de signalisation cellulaire, le rôle des différents fragments obtenus n'est pas clairement défini (Brown et al., 2000). Selon le lieu de clivage et les sécrétases impliquées, plusieurs longueurs de peptides amyloïdes sont produites.

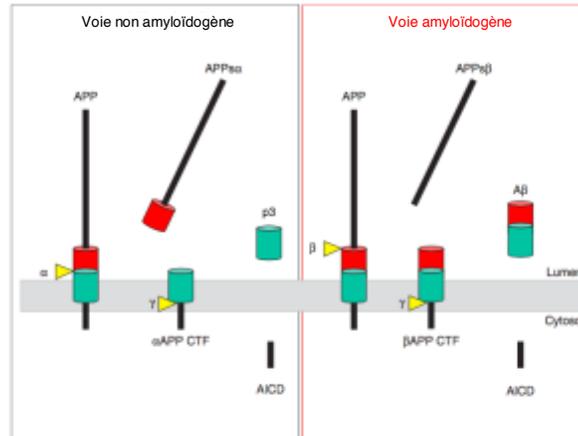


Figure 12 – Voies classiques de modification et de clivage du précurseur amyloïde (APP). L'APP est clivé par des sécrétases α , β , et γ . Le clivage de l'APP par la β -sécrétase résulte en la formation des plaques amyloïdes tandis que l' α -sécrétase conduit à une protéine amyloïde tronquée (p3), issu de (Haass et al., 2012).

- ♦ SIMILITUDES ENTRE L'HOMME ET LE CHIEN

- ⇒ Similitudes moléculaires

Les principaux peptides sont, chez l'Homme comme chez le Chien, l'A β -40 et l'A β -42. L'A β -42 est le peptide le plus toxique. Une forte similitude existe entre les deux espèces concernant l'A β avec 100% de similitude de la séquence entre les deux espèces, l'APP à 98% et les enzymes impliquées dans le mécanisme de l'obtention de l'A β avec 92-100% de similitude (Johnstone et al., 1991 ; Sarasa et al., 2010).

Chez le Chien comme chez l'Homme, le peptide A β synthétisé peut se retrouver sous forme soluble et circulante dans le liquide cérébro-spinal, (LCS) ou former des dépôts localisés dans la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux et méningés (cf. Angiopathie Amyloïde Cérébrale) ou bien former des plaques parenchymateuses principalement extra-cellulaires (Yu et al., 2011). Bien que les plaques mises en évidence par immunohistochimie chez le Chien soient majoritairement constituées de peptides A β -42 (B. J. Cummings et al., 1996), la pathogénicité des oligomères A β dans cette espèce est non négligeable (Piccini et al., 2005).

- ⇒ Similitudes dans l'évolution topographique des dépôts dans le temps

L'importance des dépôts augmente avec l'âge et concerne des régions spécifiques chez le Chien (Czasch et al., 2006 ; Torp, Head, Cotman, 2000 ; Torp et al., 2003 ; Torp, Head, Milgram, et al., 2000 ; Head et

al., 1998), comme chez l'Homme.

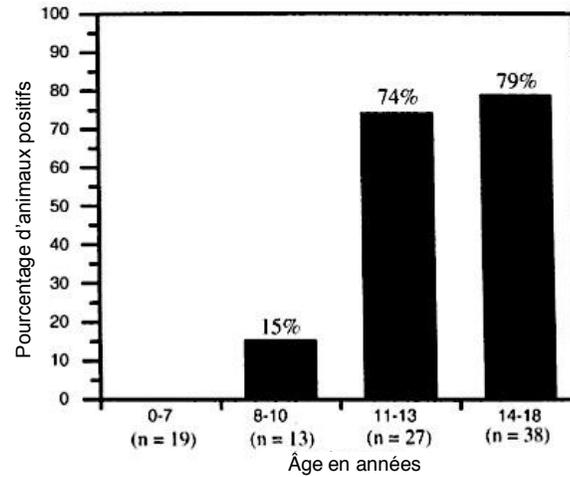


Figure 13 – Relation entre l'âge et la présence d'Aβ dans la couche moléculaire de l'hippocampe et du gyrus dentée chez le chien d'après Czasch et al., 2006 (n, nombre d'animaux étudiés). Enlever l'ancienne légende, traduire

Chez le Chien, les dépôts diffus concernent dans un premier temps le cortex préfrontal puis le cortex pariétal, l'hippocampe et le cortex occipital pour finir (Head et al., 2000), cf figure 14.

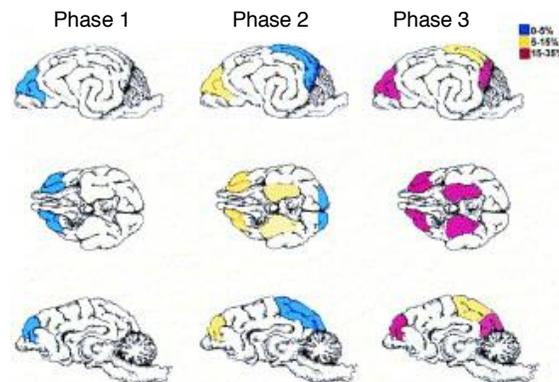


Figure 14 - Représentation schématique du pattern de dépôt de peptides Aβ dans quatre régions cérébrales distinctes du chien âgé (Head et al., 2000).

De même, chez l'Homme, parmi les sujets ne présentant aucune démence, la prévalence du dépôt cérébral de peptides Aβ détectés par examen PET ou par analyse du LCS augmente avec l'âge (Jansen et al., 2015). Ainsi, de 50 à 90 ans, la prévalence passe de 10% à 44% parmi les individus sains. Il semble que les dépôts de peptides Aβ se mettent en place 20 à 30 ans avant les premiers signes cliniques de démence. Cette méta-analyse suggère également que les sujets ayant un niveau d'éducation plus élevé, bien qu'étant plus affectés par les dépôts d'amyloïdes, ne présentent pas de signes cognitifs comparés

à des sujets moins éduqués avec un dépôt de β -amyloïde similaire. Cette observation serait en faveur d'une plasticité cérébrale plus importante favorisée par l'éducation. Thal et ses collègues localisent en 2002 les dépôts de peptides A β selon une hiérarchie temporelle (Thal et al., 2002). L'expansion des dépôts est antérograde vers les régions qui reçoivent les projections neuronales de régions déjà atteintes par des dépôts de peptides A β . Leurs résultats sont également en faveur d'un dépôt chez des sujets cognitivement normaux, pouvant précéder l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer. Sur les 5 phases caractérisées, les phases 0 à 3 ne sont pas associées à de troubles cognitifs alors que les phases 4 et 5 concernent des sujets cliniquement compatibles avec une atteinte par la maladie d'Alzheimer.

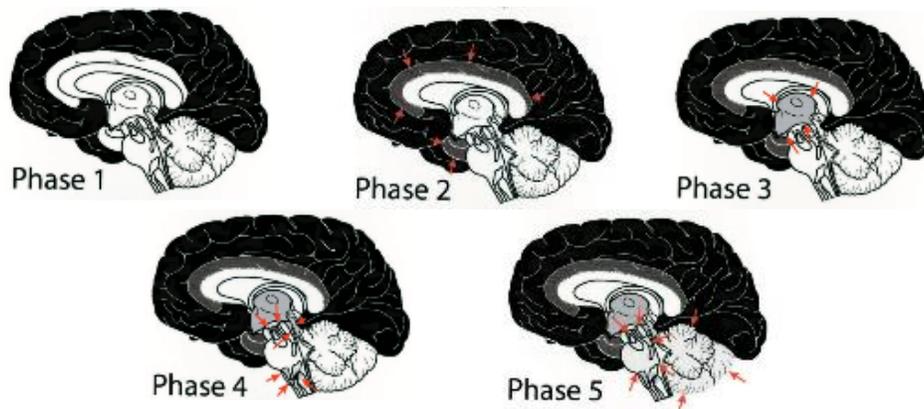


Figure 15 – Schéma de dépôts de peptides A β au cours du temps (Thal et al., 2002).

Phase 1 – Dépôts exclusivement du néocortex (noir).

Phase 2 – Dépôts supplémentaires allocorticaux (cortex olfactif et hippocampe) (gris foncé).

Phase 3 – Dépôts supplémentaires sur les noyaux diencéphaliques et le striatum (gris).

Phase 4 – Dépôts supplémentaires au niveau de noyaux du tronc cérébral

Phase 5 – Dépôts supplémentaires au niveau du cervelet et de noyaux du tronc cérébral

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les dépôts de peptides A β chez le chien âgé: soit une augmentation de synthèse soit un défaut d'élimination. Concernant le premier point, avec l'âge, les voies métaboliques de l'APP présentent une augmentation de l'activité de la voie amyloïdogène ainsi qu'une diminution de la voie non-amyloïdogène (Pop et al., 2012). Cela est en adéquation avec la littérature concernant l'Homme qui souligne une augmentation de la voie amyloïdogène au cours du vieillissement normal (Fukumoto et al., 2004)

3. Pathologie cérébro-vasculaire

L'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA pour **Cerebral Amyloid Angiopathy** en anglais) est une lésion communément observée lors du vieillissement cérébral normal mais plus particulièrement dans le cas de la maladie d'Alzheimer (Attems, 2005 ; Herzig et al., 2006).

Après l'âge de 13,2 ans, 100% des chiens sont atteints de CAA, d'intensité variable (Wegiel et al., 1995).

La prévalence augmente également avec l'âge chez l'Homme (K. A. Jellinger, 2002). Il s'agit de dépôts d'A β -40 dans la paroi des vaisseaux de diamètre petit à moyen (Wisniewski et al., 1996 ; Herzig et al., 2006) cf figure 16.

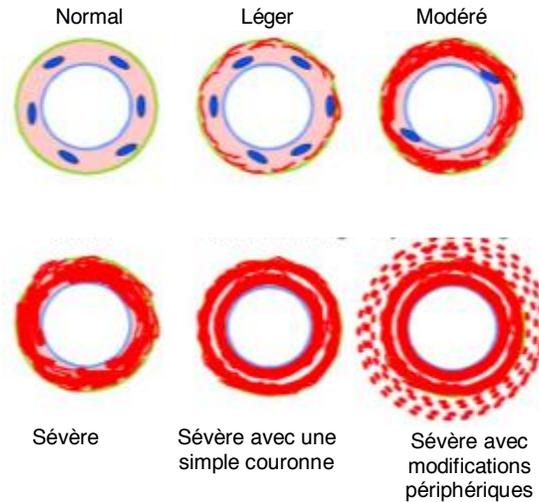


Figure 16 – Schéma de dépôt d'A β sur la paroi vasculaire.

Dans un premier temps, dépôts sur la face abluminale de la tunica media puis toutes les couches de la paroi des vaisseaux sanguins sont concernées. En dernier lieu, une couronne peut se déposer en remplacement de la paroi vasculaire (dyschoric changes) d'après Attems, 2005

Les conséquences de ces dépôts vasculaires sont chez l'Homme (Pontes-Neto et al., 2012), comme chez le Chien des micro et macro hémorragies (Uchida et al., 1990), une altération de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (Deane, Zlokovic, 2007), une démyélinisation notamment dans le lobe frontal (Chambers et al., 2012) et une modification des fonctions vasculaires (constriction et dilatation; (Prior et al., 1996). Les lobes occipitaux et pariétaux sont les plus vulnérables (Serrano-Pozo et al., 2011 ; Pontes-Neto et al., 2012 ; Attems, 2005)

4.Lésions oxydatives

- LES RADICAUX LIBRES : SYNTHÈSE DANS LE TISSU CÉRÉBRAL ÂGÉ

Les mitochondries sont les principales sources de radicaux libres (Beckman, Ames, 1998). Au cours du vieillissement, le tissu cérébral devient vulnérable aux effets délétères des lésions oxydatives par une diminution des mécanismes de défense (Finkel, Holbrook, 2000). Chez le Beagle âgé, animal de laboratoire, les mitochondries isolées présentent une augmentation de la production de radicaux libres, comparées à des animaux plus jeunes (Head et al., 2009).

- DOMMAGES OXYDATIFS

Les dommages oxydatifs concernent les protéines, les lipides ainsi que les acides nucléiques (Gemma et al., 2007), se traduisant par des altérations de l'ADN mitochondrial et nucléaire, d'une modification de la composition membranaire avec une diminution de la proportion en acide gras poly-insaturés et une augmentation des acides gras monosaturés (Agarwal, Sohal, 1994 ; Mecocci et al., 1993), et une accumulation de protéines carbonylées, signes d'une diminution de l'activité enzymatique endogène antioxydante ou du niveau de protéines (Skoumalova, 2003 ; Head et al., 2002). Chez la souris, l'étude coupe histologique de cerveau de souris, soumise à des stimulations *in vitro* ont permis de démontrer que le dysfonctionnement mitochondrial perturbe l'**homéostasie calcique** cérébrale, perturbant la transmission neuronale (Xiong et al., 2002). In fine, il en résulte un déficit du fonctionnement cellulaire avec un dysfonctionnement neuronal et la mort cellulaire (Vite, Head, 2014). D'un point de vue fonctionnel, un traitement antioxydant sur le long terme permet d'améliorer les capacités cognitives chez le Chien en terme d'apprentissage et de mémoire (Opii et al., 2008 ; Cotman et al., 2002). Chez l'Homme, un dysfonctionnement mitochondrial est clairement impliqué dans l'altération de la transmission synaptique et de la plasticité synaptique, mécanisme cellulaires à la base de l'apprentissage et de la mémorisation (Todorova, Blokland, 2017).

5. Réduction du flux sanguin cérébral et du métabolisme du glucose

Une diminution significative du flux sanguin est notée dans les régions fronto- et temporo-corticales avec l'âge chez le Chien (Peremans et al., 2002). Il semblerait également qu'il y ait une différence de perfusion selon le sexe des personnes âgées avec une diminution de la perfusion concernant des régions supplémentaires chez la femme, contrairement à l'homme, après correction de la diminution du volume cortical (Asllani et al., 2009).

Très actif métaboliquement, le cerveau consomme 25% des apports quotidiens en glucose (Fitch, 1994). Le vieillissement induit des modifications de la disponibilité en glucose, de la production d'énergie par les mitochondries à l'origine d'une diminution de l'absorption neuronale en glucose et des transports ioniques et une augmentation de la production de groupes oxydatifs (Yin et al., 2016). Le métabolisme cérébral du glucose est réduit chez les chiens âgés (London et al., 1983), comme chez l'Homme. En effet, en 40 ans, une diminution de 13,3% du flux cérébral et de 14,8% du métabolisme glucidique cérébral **sont rapportées chez l'Homme** (Bentourkia et al., 2000).

Par ailleurs, l'activité métabolique et les fonctions cognitives sont régulées est maintenues par l'**insuline et l'IGF-1**, y jouant un rôle majeur (de la Monte, Wands, 2005), en favorisant la croissance neuronale et en protégeant les neurones de la mort cellulaire (Zhao, Alkon, 2001 ; Chiu et al., 2008). Certaines études

suggèrent qu'une hyperinsulinémie et une insulino-résistance contribuent également à l'altération progressive des fonctions cognitives (Baranowska-Bik, Bik, 2017).

Le métabolisme cellulaire dépend également de processus inflammatoires (De Felice, Ferreira, 2014). L'activation de différentes cellules immunitaires telles que les cellules microgliales est l'un des événements fondamentaux dans la neuro-inflammation (Kapetanovic et al., 2015). Or une augmentation de l'activation de la microglie ainsi qu'une libération accrue de cytokines contribuent au développement d'une insulino-résistance (Spielman et al., 2014 ; De Felice, Ferreira, 2014). L'amplification de la réponse inflammatoire de la microglie par les astrocytes génère des facteurs neurotoxiques (Glass et al., 2010). L'activation de la neuroinflammation est majoritairement sous influence des phénomènes oxydatifs que ce soit au niveau moléculaire en termes de sensibilité oxydative des acteurs clés de l'inflammation comme les inflammasomes ou au niveau cellulaire par la transmission de signaux d'inflammation par les astrocytes aux neurones (H_2O_2). Au final, par l'association de « l'inflamming » et d'un dysfonctionnement métabolique le processus de neurodégénérescence s'opère (Yin et al., 2016).

Chez le chien, il existe peu d'étude décrivant un processus d'inflammation au cours du vieillissement cérébral (Head, 2011). Toutefois, une diminution de la quantité de lymphocytes CD4 circulants et une augmentation des monocytes en nombre et en pourcentage est mise en évidence chez le chien âgé associé à des troubles cognitifs dans les interactions sociales ou dans l'apprentissage réversé d'une tâche spatiale (Mongillo et al., 2015).

6. Systèmes de neurotransmission

L'étude des systèmes de neurotransmission reste compliquée chez le chien âgé sain. Il est en effet souvent difficile de différencier une sénescence normale d'une affection liée à l'âge (Laborde, 2005). Chez l'Homme, les systèmes de neurotransmission principalement concernés et étudiés au cours du vieillissement sont les systèmes dopaminergique et sérotoninergique (Peters, 2006).

Le niveau de dopamine diminue de 10% par décennie à partir de l'âge adulte et est potentiellement associé à un déclin des performances cognitives et motrices (Mukherjee et al., 2002 ; Nyberg, Bäckman, 2004). Plusieurs phénomènes sont envisageables comme une atteinte des voies dopaminergiques entre le cortex frontal et le striatum ou bien le niveau de dopamine même, des synapses et récepteurs ou bien de la liaison avec les récepteurs.

Concernant le système sérotoninergique et les facteurs trophiques dérivés du tissu cérébral, leur quantité diminue avec l'âge or ce sont des acteurs de la plasticité synaptique et de la neurogénèse chez l'adulte (Mattson et al., 2004).

SYSTEME Neurotransmetteur	Récepteurs principaux	Rôle dans le comportement	Evolution au cours du vieillissement
CHOLINERGIQUE Acétylcholine	Muscariniques (M ₁ à M ₅) et nicotiniques	Processus mnésiques, cognition, sommeil	Diminution de la concentration et du nombre de récepteurs Pas de diminution significative basal forebrain du nombre de neurones (Insua et al., 2012)
DOPAMINERGIQUE Dopamine	D ₁ , D ₂ , D ₃ et D ₄	Eveil, vigilance, cognition, agression, humeur, motricité	Diminution de la concentration et du nombre de récepteurs
NORADRENERGIQUE Noradrénaline	α ₁ , α ₂ , β ₁ , β ₂ , β ₃	Eveil, humeur, locomotion, mémoire	Chez le chien, le nombre de neurones noradrénergiques ne varient pas significativement avec l'âge (Insua et al., 2010). Les études de médecine humaine sont plutôt contradictoires. Les plus récentes sont en accord avec Insua et ses collègues.
SEROTONINERGIQUE Sérotonine	5-HT _{1a,b,c et d} , 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , 5-HT ₄ , 5-HT ₅ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇	Humeur, comportement alimentaire et sexuel, agressivité, sommeil, processus mnésiques	Diminution de la concentration et du nombre de récepteurs
GABAergique GABA	GABA _a , GABA _b et GABA _c	Inhibiteur (→ dépresseur)	Diminution de la concentration et du nombre de récepteurs
GLUTAMATERGIQUE-AMINO-EXCITATEUR Glutamate	NMDA, AMPA et Kainate	Performances mnésiques	Evolution variable selon les territoires

Figure 17 - Tableau de synthèse de la neurotransmission au cours du vieillissement, modifié d'après (Laborde, 2005).

7. Modifications de l'expression génique

La modification du niveau d'expression génique au cours du vieillissement est maintenant possible par le développement de technologie « microarray ». Chez l'Homme, les gènes dont l'expression est augmentée sont ceux associés à de l'inflammation, du stress oxydatif et des réparations de l'ADN (Erraji-Benchekroun et al., 2005 ; Lu et al., 2004 ; Weindruch et al., 2002). La première étude utilisant cette technologie chez le Chien date de 2007, avec des Beagles de 1 à 12 ans. Les gènes dont l'expression est augmentée chez les sujets les plus âgés sont associés aux phénomènes d'apoptose, de signalisation cellulaire et de transduction, au développement cellulaire, au renouvellement protéique et pour finir, aux fonctions immunitaires, ce qui est cohérent dans un contexte d'augmentation des lésions cellulaires par stress oxydatif, dépôt d'Aβ entre autres, consécutifs au vieillissement dit normal. Au contraire, une diminution de l'expression génique est mise en évidence concernant la synthèse d'ATP, de neurogenèse

et de transmission synaptique (Swanson et al., 2009)

B. Vieillessement des capacités cognitives

1. Vieillessement des capacités cognitives chez l'Homme

Dans certaines conditions, les potentialités cognitives sont préservées, que ce soit grâce à la flexibilité cognitive, à la plasticité cérébrale ou encore à des stratégies, soulignant ainsi une évolution adaptative au cours du vieillissement et non pas une involution systématique (Brouillet, 2011).

a - La flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive est la capacité **d'adapter un comportement à une modification de son environnement**, (Armbruster et al., 2012 ; Scott, 1962), et favoriserait donc une meilleure réponse aux situations de stress chez l'adulte, bien que Genet et ses collaborateurs, ne mettent en relation que la capacité de résilience et la flexibilité cognitive (Genet, Siemer, 2011). Une meilleure qualité de vie chez la femme âgée est également remarquée dans le cas d'une flexibilité cognitive conservée (Davis et al., 2010).

Il existe différents moyens de mesurer l'efficacité des fonctions exécutives en laboratoire. Le paradigme de changement de tâche, le plus souvent utilisé, consiste à changer l'instruction en fonction du stimulus présenté. Par exemple Badre et ses collaborateurs présentent soit un chiffre soit une lettre dont la tâche associée est d'indiquer s'il s'agit d'un chiffre pair ou impair, ou d'une voyelle ou consonne, dans les deux situations en appuyant sur un bouton de droite ou de gauche. Les tâches se succèdent soit en répétant la même instruction soit en alternant. Le paradigme mis au point indique la consigne selon un code couleur, ou de forme (Badre, Wagner, 2006 ; Armbruster et al., 2012 ; Monsell, 2003).

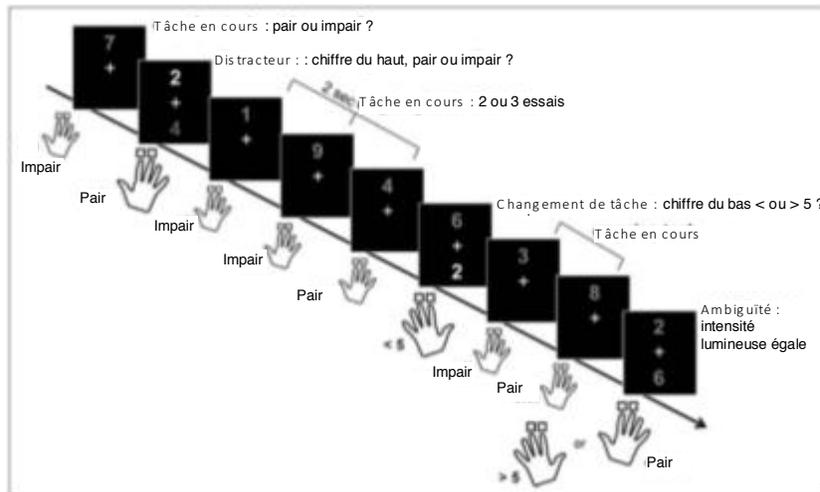


Figure 18 - Illustration schématique d'un changement de tâche selon Armbruster et al. 2012.

De ces différentes mises en situation, plusieurs mesures peuvent être obtenues.

- Le « coût de changement global » traduit le délai et la justesse de la réponse lors de la réalisation du paradigme de changement de tâche. Il correspond à la différence de performance entre une transition de tâche et lorsque la même tâche est répétée plusieurs fois : essais répétés du bloc mixte (AABBAA...) et des essais du bloc pur (AAAAAA... ouBBBBBB...), (Brouillet, 2011). Ce coût reflète la difficulté de maintenir une consigne et de sélectionner parmi deux catégories ou plus de réponses possibles (Reimers, Maylor, 2005).
- Le « coût de changement mixte » compare les performances entre les essais répétés du bloc mixte et les essais répétés du bloc pur. Il traduirait le maintien en mémoire du but et des règles, (Brouillet, 2011).
- Le « coût de changement local » évalue le processus de changement uniquement en comparant au sein du bloc mixte les différences de performance aux essais changés et aux essais répétés, (Brouillet, 2011). Il semblerait que ce délai dépende du temps nécessaire pour inhiber la tâche précédente puis du temps nécessaire pour mettre en place la nouvelle (Monsell, 2003 ; Badre, Wagner, 2006).

La flexibilité cognitive ainsi explorée met également en jeux d'autres fonctions cognitives supérieures telles que la mémoire de travail, **l'attention** et des **capacités d'inhibition**.

L'effet du vieillissement sur la flexibilité cognitive est à nuancer. Wasylyshyn et ses collaborateurs ont analysé la relation entre le changement de tâche et l'âge en collectant les données issues de 26 articles et mettent en évidence un coût supplémentaire de changement global associé à l'âge qui n'est pas

retrouvé dans le cas des changements locaux, en accord avec d'autres auteurs (Reimers, Maylor, 2005 ; Mayr, Liebscher, 2001 ; Wasylshyn et al., 2011), alors que Kray démontre le contraire, (Kray et al., 2002). C'est l'implication de la mémoire de travail dans le coût de changement global, qui n'intervient pas dans le coût de changement locaux qui expliquerait cette différence, confirmé par plusieurs recherches, mettant en évidence un net déficit de la mémoire de travail chez les individus plus âgés, sans **altération de l'attention sélective**, (Kramer et al., 1999 ; Kray, Lindenberger, 2000 ; Bopp, Verhaeghen, 2007).

b - La plasticité cérébrale

D'après Greenwood, la littérature scientifique révèle un paradoxe selon lequel les modifications **structurelles et fonctionnelles associées à l'âge ne sont pas en adéquation** avec les performances cognitives des sujets âgés en bonne santé (Greenwood, 2007). Il émet donc l'hypothèse que la perte consécutive à l'atrophie du tissu cérébral induit une stratégie de compensation à ce déficit, c'est la plasticité fonctionnelle. D'autres auteurs sont également en faveur de la mise en place d'un réseau de compensation assurant un vieillissement cérébral réussi (Grady, Craik, 2000 ; Rajah, D'Esposito, 2005).

Concernant les structures anatomiques, une réduction du volume cortical n'est pas associée à une variation significative des performances cognitives. Les études scientifiques concernant ce point sont parfois contradictoires. Toutefois, il semblerait qu'une diminution du volume cortical survient avec l'âge selon une répartition régionale précise. Les lobes préfrontaux et temporaux sont les plus affectés (Allen et al., 2005 ; Jernigan et al., 2001). En revanche, une variation de volume de l'hippocampe ou du cortex préfrontal n'est pas indicateur d'une diminution de performance de mémorisation chez les sujets sains âgés. **Seul un rétrécissement longitudinal du cortex entorhinal est un indicateur sensible d'un** déclin des capacités de mémoire à court et à long terme, chez les sujets sains et éduqués (Rodrigue, Raz, 2004).

Selon Salat et ses collaborateurs (Salat et al., 2002), la mémoire de travail est une mesure sensible du vieillissement cognitif car il s'agit de la seule mesure cognitive corrélée à l'âge, chez les jeunes comme les plus âgés. Une diminution des performances en mémoire de travail est également associée à une augmentation de volume du cortex préfrontal orbitaire alors qu'une augmentation de volume du cortex préfrontal supérieur s'accompagne d'une diminution de l'apprentissage conditionné. A l'échelle de la substance grise, les performances en mémoire sont également corrélées au volume du gyrus du lobe frontal moyen et de plusieurs régions du néocortex temporal. Il s'agit d'une corrélation négative car dans ce cas également les performances sont meilleures lorsque le volume de la substance grise diminue (Van Petten et al., 2004) ; (Nordahl et al., 2006)

Selon d'autres auteurs, la vitesse de traitement est également un marqueur intéressant du vieillissement cognitif, traduisant une diminution des performances cognitives lorsque les opérations ne peuvent être exécutées correctement et lorsque les résultats d'autres opérations ne sont plus disponibles pour assurer une autre opération. La vitesse de traitement résulte donc d'un laps de temps limité, avec des capacités de traitement disponibles simultanément (Salthouse, 1996). Ce marqueur des fonctions cognitives est également un indicateur des capacités de mémorisation et des aptitudes dans l'espace (Finkel et al., 2007). Une corrélation est également établie entre la vitesse de traitement et les modifications neurophysiologiques associées à l'âge. En effet, la diminution du volume cérébral liée à l'âge ainsi que le flux sanguin cérébral sont de meilleurs facteurs prédictifs de la vitesse de traitement que d'autres mesures telle que la mémoire ou la fluidité d'intelligence (Rabbitt et al., 2006).

Des données en neuro-imagerie fonctionnelles réalisées selon des demandes cognitives spécifiques (mémorisation, perception, exécution) mettent en évidence une évolution de la mobilisation des régions cérébrales selon l'âge. Les individus plus âgés sollicitent plus les régions préfrontales que les plus jeunes. A performance équivalente entre le groupe des jeunes et des âgés, chez les individus les plus âgés, c'est le cortex préfrontal gauche qui est majoritairement recruté alors que lorsque les performances sont moindres, c'est le côté droit. Concernant les lobes pariétaux, aucune différence n'est mise en évidence (Spreng et al., 2010). Cette modulation de l'activité cérébrale peut traduire le fait que les individus les plus âgés mobilisent les structures nécessaires pour maintenir une attention et un contrôle cognitif des opérations afin d'assurer un niveau de performance semblable à celui des plus jeunes.

Plusieurs concepts ont été établis afin d'expliquer la plasticité cérébrale :

- Réserve cognitive (Stern, 2012) : il s'agit d'une variation individuelle conférant une moindre susceptibilité aux modifications cérébrales liées à l'âge par exemple. L'expression clinique d'une pathologie cérébrale est retardée grâce à cette réserve. Elle s'appuie sur une réserve cérébrale donnée, depuis la naissance, pouvant être optimisée par différents facteurs tels que le niveau de scolarité, les activités physiques, sociales et intellectuelles tout au long de la vie (Colcombe et al., 2003 ; Brayne et al., 2010 ; Rusmaully et al., 2017).
- Sous-activation cérébrale : Logan et al (2002) ont démontré par neuro-imagerie fonctionnelle une activation moindre des lobes frontaux lors d'une tâche de mémorisation sémantique, qui augmente lorsque des stratégies leur ont été enseignées, après un entraînement. Il ne s'agirait donc pas d'une absence de ressource mais des stratégies utilisées qui diminuent l'activation.
- Dédifférenciation inter-hémisphérique ou modèle HAROLD (Cabeza, 2002) : Dans le cas de tâches ne nécessitant normalement l'activation que d'un hémisphère, Cabeza met en évidence

une diminution de l'asymétrie hémisphérique chez les sujets âgés au niveau des lobes frontaux, mais également pariétaux (Davis et al 2008). Cette activation bilatérale confère de meilleures performances aux sujets âgés ou équivalente à celle de jeunes individus (Cabeza, 2002 ; Reuter-Lorenz et al., 2000).

- Réorganisation intra-hémisphérique ou modèle PASA (P osterior-Anterior Shift in Aging), (Davis et al 2008) : cette théorie attribue une réorganisation de l'activité cérébrale à une compensation fonctionnelle. Des scanners ont été réalisés lorsqu'il est demandé aux sujets de mobiliser leur mémoire épisodique ou bien lors de tâches de perception visuelle. Le « motif » de PASA est mis en évidence dans ce contexte. De plus, une augmentation de l'activité des régions frontales est associée à de meilleures performances mais est négativement corrélée à une diminution de l'activité occipitale liée à l'âge.
- Utilisation compensatoire de circuits neuronaux ou modèle CRUNCH (C ompensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis), (Reuter-Lorenz, Cappell, 2008) : une activation supplémentaire est mise en évidence chez les individus plus âgés qui toutefois présente un effet maximum : des ressources supplémentaires ne semblent pas être disponibles pour des tâches plus complexes. L'activation de circuits neuronaux supplémentaires est confirmée par imagerie fonctionnelle et études comportementales (Velanova et al., 2006 ; Grady et al., 1994 ; Reuter-Lorenz et al., 2000)
- *Théorie de l'échafaudage cognitif ou modèle STAC* (S caffolding Theory of Aging and Cognition), (Park, Reuter-Lorenz, 2009) : il s'agit d'un recrutement de circuits supplémentaires afin de compenser les effets du déclin cognitif, qui se met en place tout au long de la vie et favorisé par le mode de vie, le niveau d'éducation...

c - Capacités d'inhibition et déficit d'attention

L'inhibition est une fonction exécutive qui permet de maintenir une activité cognitive adaptée à l'objectif d'une tâche donnée (pensées, attention), (Wilkinson, Yang, 2016). Au quotidien, l'inhibition permet par exemple de se concentrer pour lire un document, dans un environnement riche en conversations (Anderson, 2001). Il s'agit d'un processus de contrôle qui **régule l'attention** en supprimant les éléments issus de la perception inutile afin de ne se concentrer que sur les plus importants (Korbmacher, Verhaeghen, 2014 ; Hasher et al., 1999). Des déficits en inhibition sont associés à une diminution des performances dans les tâches de mémoire épisodique (Anderson, 2001), mémoire de travail (Gazzaley et al., 2005) et vitesse de traitement des informations (Lustig et al., 2006). Ainsi, cela présuppose que de nombreux déficits cognitifs liés à l'âge résultent d'un défaut de contrôle de l'inhibition (Hasher et al., 1999)

L'inhibition permet de contrôler le contenu de la mémoire de travail en filtrant, ne permettant « l'accès » qu'aux éléments pertinents, ne focalisant pas l'attention sur des éléments mineurs et en « supprimant » de la mémoire de travail les éléments qui ne sont plus utiles tout en contenant les fonctions pour éviter toute réponse automatique inappropriée pour la tâche en cours (Karch, Verhaeghen, 2014 ; Hasher et al., 1999).

Il existe différents tests permettant d'évaluer et mesurer les capacités d'inhibition, qui soulignent l'effet de l'âge. Entre autres, Slavin et ses collaborateurs utilisent le paradigme Local/Global qui demande aux participants d'alterner leur attention entre deux échelles de taille, comme l'illustre par exemple la figure 19 qui présente les stimuli proposés. Un même chiffre est présenté dans les deux échelles. Les individus les plus âgés présentent une préférence pour les stimuli locaux (de petite taille) alors qu'ils répondent également plus rapidement et sont moins perturbés par les éléments locaux dans les configurations globales (Slavin et al., 2002).

Les capacités d'inhibition reposent sur une plasticité cognitive, qui peut être améliorée par l'entraînement mais présente toutefois une **certaine limite qui dépend de l'âge** (Baltes, Lindenberger, 1988)



Figure 19 – Stimuli présentés dans le paradigme Local/Global.
 (a) Stimuli utilisés dans la tâche locale. Dans la ligne supérieure, les différentes configurations de l'élément local 1 sont présentées et de l'élément local 2 dans l'inférieure.
 (b) Stimuli utilisés dans la tâche globale. Dans la ligne supérieure, les différentes configurations de l'élément local 1 sont présentées et de l'élément local 2 dans l'inférieure.
 La colonne (i) correspond à un élément congruent, (ii) incongruent et (iii) et (iv) neutre d'après (Slavin et al., 2002).

d - Les stratégies en mémoire épisodique et fonctions visuospatiales

Les tâches de laboratoire permettant d'évaluer la mémoire épisodique consistent en l'acquisition d'informations au cours d'un épisode particulier puis leur reproduction ultérieure (Wheeler et al., 1997).

- FONCTIONS FRONTALES ET MÉMOIRE ÉPISODIQUE

L'hypothèse principale quant au rôle du lobe frontal dans la mémoire épisodique est que cette région serait le siège des fonctions exécutives et des fonctions de contrôle : mise en place de stratégies permettant un fonctionnement optimal (Isingrini, Taconnat, 2008). Les multiples études réalisées chez des patients cérébrolésés frontaux indiquent entre autres une altération de l'ordre temporel et de la mémoire de source (Janowsky et al., 1989), des erreurs de mémoires et des illusions, (Curran et al., 1997), des stratégies d'organisation du matériel d'encodage (Gershberg, Shimamura, 1995) ou encore du rappel ou de la reconnaissance (Wheeler et al., 1995 ; Stuss et al., 1994).

- HYPOTHÈSE EXÉCUTIVE DU VIEILLISSEMENT

Le fonctionnement exécutif serait l'une des premières fonctions à décliner au cours du vieillissement, consécutif au dysfonctionnement préfrontal (Raz, 2000 ; West, 1996).

En faveur de cette hypothèse, trois changements liés au vieillissement sont à prendre en compte :

- Le cortex frontal est le lieu de nombreuses modifications morphologiques et fonctionnelles
- Les sujets âgés présentent une altération de leur performance aux tests évaluant les fonctions exécutives (Janowsky et al., 1989 ; Salthouse, 1996 ; Raz et al., 1998)
- Les modifications de la mémoire au cours du vieillissement sont semblables à celles de patients présentant des lésions frontales

Parmi les tests permettant d'évaluer les fonctions exécutives, on peut citer le Wisconsin Card Sorting Test (WCST), considéré comme le plus sensible, ou encore l'épreuve de la Tour de Hanoï, l'épreuve de Stroop et l'évocation lexicale (Brouillet, 2011).

- FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF ET PROFIL DE MÉMOIRE DANS LE VIEILLISSEMENT

Les **stratégies d'encodage** consistent en des opérations cognitives au moment de l'apprentissage permettant d'améliorer la mise en mémoire comme l'organisation des informations, la production d'images mentales ou l'interprétation de la signification. **L'âge** ou des lésions du cortex frontal présentent un déficit d'organisation des informations (Stuss et al., 1996, 1994). L'analyse des fonctions exécutives est spécifiquement corrélée à la capacité des sujets à auto-initier une stratégie d'encodage, diminuant significativement avec l'âge (Taconnat et al., 2006). De plus, les individus les plus jeunes adaptent leur méthode d'apprentissage à la difficulté de la tâche. Les plus âgés accordent moins de temps mais également n'augmentent que peu leur durée d'apprentissage par rapport aux jeunes participants lorsque la difficulté augmente, ce qui est associé à un score exécutif inférieur (Souchay, Isingrini, 2004).

Les stratégies de récupération permettent de récupérer une information lorsque la tâche ne présente que peu d'indices. Le rappel libre sollicite particulièrement les stratégies de récupération. Lorsque des indices de l'environnement concordent avec ceux présents lors de l'encodage, le processus de récupération est facilité. En revanche les indices doivent être auto-initiés lorsqu'ils sont absents, illustré par la diminution de performance des sujets les plus âgés lorsque le support environnemental disparaît, mais également à reconstituer le contexte d'apprentissage chez les patients avec lésions frontales ou chez les patients âgés (Spencer, Raz, 1995). Cette réactivation des représentations mises en place à l'encodage dépend également des fonctions exécutives, diminuées avec l'âge (Parkin, Walter, 1992 ; Bugajska et al., 2007 ; Taconnat et al., 2007).

Les erreurs de mémoire se fondent également sur les performances des fonctions exécutives, se caractérisant par des illusions, des fausses reconnaissances et de faux rappels, augmentés avec l'âge (Taconnat et al., 2007), ou par des lésions du cortex préfrontal (Curran, 1997). L'étude de Butler met en évidence une augmentation des erreurs de mémoire chez les sujets âgés, corrélée au niveau exécutif. Le paradigme DRM (Deese/Roediger-McDermott) où les participants apprennent une liste de mot au champ lexical commun (ex : lit, repos, éveil...) met en évidence une augmentation du nombre de mots critiques, c'est-à-dire appartenant au même champ lexical mais non présenté dans la liste, (ex : sommeil), avec un plus haut niveau de confiance chez les plus âgés (Butler et al., 2004).

- CAPACITÉS VISUOSPATIALES

Les capacités visuospatiales diminuent avec l'âge. Les personnes âgées présentent plus de difficultés pour s'orienter dans leur environnement : elles commettent plus d'erreurs pour retourner à leur lieu de départ, à se remémorer des lieux précédemment considérés (Adamo et al., 2012 ; Moffat et al., 2006 ; Moffat, Resnick, 2002 ; Moffat et al., 2001). L'intégration d'un chemin est assurée par l'hippocampe et le cortex entorhinal. La reproduction des distances, des rotations ou encore les triangulations sont déficientes chez les personnes âgées (Harris, Wolbers, 2012). Les déficits visuospatiaux ne sont pas corrélés à un déficit de perception mais de mémoire de travail visuelle (Toril et al., 2017).

e - La mémoire prospective : « **effet paradoxal de l'âge** »

La mémoire prospective, qui constitue une plainte fréquente des sujets âgés, est également appelée mémoire des activités à effectuer dans le futur et fait partie de la mémoire épisodique. Son altération compromet grandement l'autonomie d'un individu, dans la planification de ses rendez-vous, de ses traitements médicaux par exemple (Gonneaud et al., 2009). Comme toute mémoire épisodique, elle répond au même schéma global : encodage, stockage puis récupération.

Concernant l'atteinte de la mémoire prospective au cours du vieillissement normal, différentes études sont contradictoires selon les conditions de réalisation (Azzopardi et al., 2015). Dans les conditions naturelles où par exemple l'expérimentateur demande à se faire rappeler par téléphone dans la semaine, **l'âge est un bénéfice** pour cette tâche. Au contraire dans les tâches de mémoire prospective de laboratoire, un **déficit est lié à l'âge**. Azzopardi et ses collaborateurs suggèrent que dans les conditions naturelles, les personnes les plus âgées ont plus fréquemment recours à des aides mnésiques et ont peut être également un niveau de motivation plus important (Maylor, 1990 ; Schnitzspahn et al., 2011). En laboratoire, les déficits d'attention, de la capacité de la mémoire de travail ou encore de la mémoire épisodique contribuent à une moindre performance en mémoire prospective des individus plus âgés (Martin et al., 2003 ; Schnitzspahn et al., 2013).

FONCTIONS EXÉCUTIVES ET VIEILLISSEMENT NORMAL

La mémoire de travail est sensiblement corrélée à l'âge. C'est une capacité cognitive qui est notamment impliquée dans la flexibilité cognitive, c'est à dire la capacité d'adaptation d'un individu à des contraintes environnementales, à de nouvelles consignes. Il s'agit donc d'un facteur important dans le confort de la vie quotidienne de la personne âgée. La plasticité cérébrale fait référence à un phénomène de compensation dans un contexte d'altération structurelle et fonctionnelle qui se produit naturellement au cours du vieillissement. L'activation de circuits neuronaux, de régions anatomiques supplémentaires afin d'assurer un niveau similaire d'exécution repose par ailleurs, selon certains auteurs, sur une réserve donnée à la naissance, pouvant être préservée, améliorée par l'éducation, l'activité professionnelle, les facteurs environnementaux...

Un dysfonctionnement exécutif fait partie du vieillissement normal, dont les répercussions sur la mémoire épisodique s'expliquent par le rôle central des fonctions exécutives sur les étapes **d'encodage** et de récupération. Les fortes similitudes entre les patients présentant des lésions du lobe frontal et les personnes âgées supportent l'idée d'un dysfonctionnement du cortex frontal en premier lieu. Il est donc important de noter que les individus âgés peuvent présenter un syndrome frontal (erreurs de mémoires par exemple), différent du syndrome amnésique hippocampique.

Contrairement au Chien, l'Homme peut être conscient de ses difficultés de mémorisation dans ses tâches quotidiennes, **l'incitant et le motivant à développer des stratégies**, à faire appel à des aides extérieures.

2. Vieillesse des capacités cognitives chez le Chien

a - Apport des études fonctionnelles chez le chien de laboratoire

Le vieillissement des capacités cognitives du Chien concerne différents domaines avec une variabilité individuelle (Head, 2013). Le chien âgé présente des **déficits dans les tâches d'apprentissage** complexe pouvant être associés à des lésions localisées comme le synthétise le [tableau 3](#). Les tests élaborés pour évaluer la cognition du chien sont développés en se calquant sur des concepts analogues à ceux développés pour l'étude du vieillissement chez des primates non humains et pour la détection de la démence chez l'Homme.

Domaine cognitif	Tâche	Localisation des structures anatomiques chez le chien
Apprentissage	- Discrimination visuelle - Approche d'une récompense et d'un objet	- Lobe temporal médian/ Lobe pariétal
Mémoire	- Non appariement différé pour évaluer l'acquisition - Non appariement différé pour évaluer la mémoire - Spatial non appariement différé pour évaluer l'acquisition - Spatial non appariement différé pour évaluer la mémoire	- Cortex rhinal - Cortex rhinal - Cortex préfrontal dorso-latéral - Hippocampe
Fonction exécutive	- Réversion de l'apprentissage visuel - Discrimination de la singularité - Réversion de l'apprentissage spatial égocentrique - Apprentissage du concept de taille	- Cortex préfrontal / Lobe temporal médian - Cortex préfrontal / Lobe temporal médian - Hippocampe / Cortex préfrontal - Cortex préfrontal / Lobe temporal médian
Fonction spatiale visuo-	- Discrimination de repères - Apprentissage spatial égocentrique	- Cortex préfrontal / Cortex pariétal - Hippocampe / Lobe temporal médian

Tableau 3 - Synthèse des tests réalisés chez le Chien portant sur différents domaines cognitifs et structures anatomiques, d'après Head et al., 2013.

♦ GÉNÉRALITÉS

Le dispositif expérimental développé par l'unité de recherche de l'université de Toronto est le Toronto General Testing Apparatus (TGTA), Figure 20.



Figure 20 – Schéma du Toronto General Testing Apparatus (TGTA), d'après Tapp et al., 2004. Constitué d'une cage en bois de 0,609 m x 1,15 m x 1,08 m dans lequel est positionné le chien réalisant le test, muni du miroir sans tain (A), un rideau constitué de barres d'acier ajustable en hauteur et formant trois ouvertures (B), un miroir sans tain au-dessus d'un panneau à charnière permettant de présenter les objets (C) et un plateau en Plexiglas (D) permettant de présenter les objets au-dessus de trois puits pouvant contenir une récompense (deux latéraux, un central).

A ce dispositif est associé un logiciel permettant de programmer la durée d'exposition des objets, la randomisation des procédures indiquant les stimuli et la localisation de la récompense mais également l'enregistrement des réponses dans un fichier informatique (Tapp et al., 2004).

- ♦ LES DISPOSITIFS MIS EN PLACE CHEZ LE CHIEN

Ce dispositif permet d'évaluer plusieurs domaines cognitifs selon les configurations et stimuli proposés.

- ♦ Non appariement différé ou Delayed Non Matching Paradigm (DNMP)

Le paradigme DNMP – Delayed Non Matching Paradigm, consiste à présenter un objet dans une position donnée dans la phase d'acquisition, récompenser le chien pour y répondre, puis après un délai, présenter un objet supplémentaire. L'animal est alors récompensé s'il choisit l'objet qui diffère par sa position par rapport à la phase d'acquisition, cf. Figure 21.

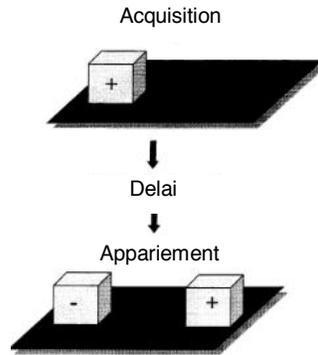


Figure 21 – Paradigme DNMP (Delayed non-matching to position) d'après Adams et al. 2000.
L'objet récompensé est signalé par un « + ».

Ce test sollicite donc **l'acquisition** d'une « consigne », **l'apprentissage dans l'espace** et la mémoire de travail. Cette dernière peut être caractérisée lorsque le délai entre la phase d'acquisition et la phase de test est modulé. Plusieurs éléments peuvent être retenus de cette étude. Tout d'abord les chiens les plus âgés présentent un apprentissage spatial moins performant que chez les jeunes individus mais également une mémoire de travail dans l'espace moindre (Adams, 2000).

Ce paradigme est également appliqué et adapté chez le Chien afin d'évaluer l'effet de l'âge sur son temps de latence (Nippak et al., 2006). Sur des chiens ayant reçu un entraînement intensif dans un exercice particulier, le temps de latence est plus court chez les individus les plus âgés, associé à un taux de réponse correct plus faible. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse d'une stratégie mentale mise en place chez les plus jeunes, ralentissant le délai d'expression de la réponse mais également améliorant leur performance.

Ce test permet de distinguer (i) les individus qui vieillissent correctement, (ii) les individus atteints de l'équivalent du Mild Cognitive Impairment (MCI) chez l'Homme et (iii) les individus souffrant d'un syndrome démentiel, cf Figure 22 (Studzinski et al., 2006).

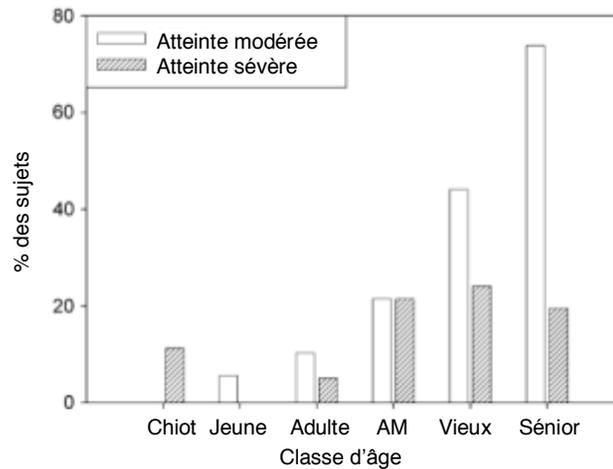


Figure 22 – Pourcentage d'individus dans chaque classe d'âge aux aptitudes modérément ou sévèrement diminuées dans l'acquisition de tâches visuospatiales d'après Studzinski et al., 2006. AM : âge moyen

Comme chez l'Homme, les fonctions visuospatiales sont altérées plus précocement au cours du vieillissement et peuvent faire office d'un marqueur fonctionnel d'un déficit cognitif modéré à sévère chez le Chien. Le paradigme du DNMP permet de **mettre en évidence un déficit dès l'âge de 6 ans** chez le Beagle de laboratoire. De plus, ce ne sont pas tous les chiens de plus de 10 ans, appartenant à la catégorie des séniors selon l'étude de Studzinski, qui présentent un déficit des fonctions visuospatiales, confortant l'idée de plusieurs vieillissements possibles : normal, pathologique et réussi. Parmi les chiens de plus de 10 ans, dits séniors, 75% sont atteints d'un déficit modéré et 20% sont atteints d'un déficit sévère. Il est également intéressant de remarquer que la proportion des individus sévèrement atteints reste de près de 20% de l'âge moyen à sénior et l'atteinte modérée reste la plus fréquente.

Afin de valider l'hypothèse de l'évolution d'un Chien qui présente un déficit visuospatial, vers un déficit cognitif des autres fonctions exécutives, semblable à un syndrome démentiel dans le futur, un suivi individuel, évaluant le taux de conversion de modéré à sévère serait opportun.

Les autres tests couramment employés ne sont **sensibles qu'à partir de l'âge de 8 ans environ**.

- ♦ Discrimination visuelle selon le critère « **taille de l'objet** » puis application du concept à

différents objets : (Siwak et al., 2005 ; P.Dwight Tapp et al., 2004 ; Head et al., 1998 ; Tapp et al., 2003)

- **Test de discrimination visuelle – 2 choix de taille :**

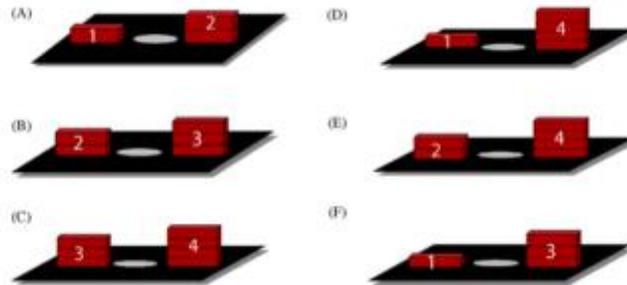


Figure 23 – Représentation schématique du plateau permettant d'évaluer la tâche de discrimination selon « 2 choix de taille » (2CSD – 2-choice size discrimination task), d'après Tapp et al., 2004.

Chaque situation est présentée selon un ordre pré-établi, commençant avec la situation d'apprentissage A (1 contre 2) puis enchaînée par la phase d'évaluation avec B (2 contre 3), C (3 contre 4), D (1 contre 4), E (2 contre 4) et F (1 contre 3). Les objets utilisés sont ici des blocs identiques de 8,8 cm x 4 cm x 2 cm, collés ensemble selon la taille nécessaire. Une récompense alimentaire est placée dans un seul puits, sur lesquels sont déposés les blocs, récompensant le choix de la grande ou petite taille selon le groupe test auquel appartient le chien évalué.

- **Test de discrimination entre 3 choix de taille et test du concept « 3 choix de taille » :**



Figure 24 – Photographie du plateau de test permettant d'évaluer la tâche de discrimination selon « 3 choix de taille » (3CSD) et le concept de « 3 choix de taille » (3CSC), Tapp et al., 2004

- RÉSULTATS : Les chiens plus âgés sont moins performants pour discriminer les objets selon leur taille que les individus plus jeunes (Siwak et al., 2005 ; P.Dwight

Tapp et al., 2004) ; Tapp et al., 2003 ; (Head et al., 1998 ; Tapp et al., 2003). Lorsqu'un chien est récompensé pour le choix d'une taille de bloc, il est capable d'appliquer cet apprentissage pour résoudre une tâche similaire avec des objets ne variant entre eux que par la taille mais très différents de ceux utilisés pour l'apprentissage. Le transfert de performance, que l'on appelle concept, ne semble en revanche pas être affecté par l'âge (Tapp et al., 2004). D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer le transfert de performance chez le Chien, et déterminer s'il est associé à une diminution de volume du lobe frontal comme chez l'Homme.

- ♦ Discrimination visuelle selon « **la singularité d'un objet** » (Cotman et al., 2002 ; N. W. Milgram et al., 2002)

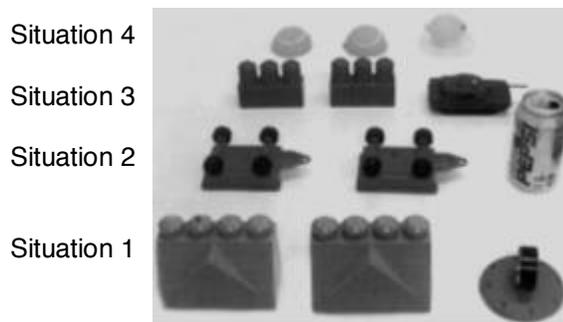


Figure 25 – Photographie des objets utilisés pour la tâche de discrimination selon la singularité *d'un objet*, d'après Milgram et al., 2002.

Les objets sont sélectionnés selon des critères d'apparences.

Variation de la taille, forme et couleur : Situation 1- grands blocs de constructions rouges et un rouleau de scotch noir fixé sur un disque en plastique bleu. Situation 2 - Canette de Pepsy et chariot vert, jouet.

Variation de la couleur et de la forme mais de taille similaire : Situation 3 – petits blocs de construction bleus et jouet vert foncé en plastique.

Couleur, forme et taille similaires : Situation 4 – moitiés de balles de tennis jaunes et un citron en plastique.

- RÉSULTAS : Ce test est une mesure sensible du déclin cognitif lié à l'âge (Milgram et al., 2002). Plus le degré de similitude entre les objets est élevé, moins les individus les plus âgés sont aptes à les distinguer en exprimant leur choix.

- ♦ **Apprentissage dans l'espace** :
 - **Discrimination égocentrique** : (Christie et al., 2005)

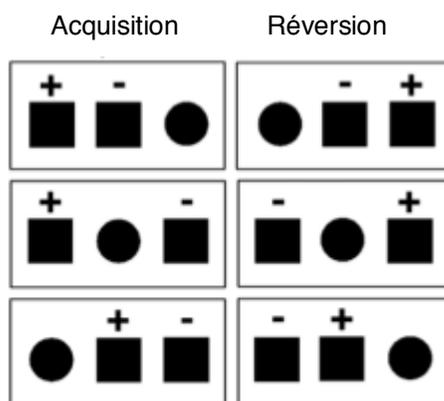


Figure 26 – Représentation schématique du plateau de test des différentes configurations possibles pour l'acquisition et la réversion de la discrimination spatiale égocentrique (ESD), d'après Christie et al., 2005.

Les cercles représentent un puits à découvert ne contenant pas de récompense alimentaire et les carrés représentent un bloc utilisé en tant que stimulus, associé à une récompense dans le puits lorsqu'il y a un (+) ou sans lorsqu'il y a un (-).

Après avoir déterminé une préférence latérale de chaque chien, celui-ci est récompensé pour choisir le côté opposé. Enfin, cet apprentissage est inversé.

- RÉSULTATS : Il n'y a pas d'effet net de l'âge sur la discrimination spatiale égocentrique, où l'individu se repère en fonction de sa position dans l'espace. En revanche, l'apprentissage de la réversion est dépendant de l'âge, où les plus jeunes sont plus performants.
- **Discrimination spatiale allocentrique** : (Christie et al., 2005 ; Milgram et al., 1999 ; Norton W. Milgram et al., 2002)
 - RÉSULTATS : la discrimination spatiale allocentrique, où le chien est récompensé lorsqu'il choisit le puits le plus proche d'un repère vertical précédemment associé à une récompense, diminue avec l'âge (Christie et al., 2005).

LES CAPACITÉS COGNITIVES DU CHIEN ÂGÉ DE LABORATOIRE :

Les tests fonctionnels précédemment présentés mettent en évidence un effet de l'âge sur les diverses fonctions cognitives du chien de laboratoire. Le test le plus sensible et le plus utilisé pour souligner l'effet de l'âge chez le Chien est le paradigme de non appariement différé. Avec l'âge, le Chien met en place des stratégies inefficaces et présente une flexibilité moindre.

Les tâches sensibles aux **fonctions du cortex préfrontal tel que la réversion de l'apprentissage** et la mémoire de travail visuo-spatiale sont les premières à être affectées par les effets de l'âge.

b - Les modifications comportementales rapportées par les propriétaires : **proposition d'un profil de vieux chien.**

Un vieillissement réussi concerne un déclin cognitif qui n'affecte pas les activités de la vie quotidienne d'un individu, de l'animal comme de son propriétaire. Il n'existe à ce jour pas de critères prédéfinis pour caractériser un vieillissement réussi chez le Chien. Selon une étude de Salvin et ses collaborateurs, au cours du vieillissement, certains comportements sont plus enclins à être corrélés à l'âge (Salvin et al., 2011a). Le niveau **d'activité** quotidien, de jeu, la réponse aux ordres ainsi que la peur et les phobies sont les domaines présentant une détérioration significative en 6 mois chez des chiens de plus de 8 ans ; cf Tableau 4.

Cette étude réalisée sur un grand nombre de chien de plus de 8 ans ne fait donc pas de différence entre les chiens au vieillissement réussi, aux altérations des organes sensoriels et autres affections pouvant modifier le pattern comportemental du vieux chien.

Tableau 4 - Récapitulatif des fréquences rapportées le plus souvent par les propriétaires pour chaque question et le

pourcentage de chiens concernés (n=826), présentant une détérioration dans les 6 mois précédents, d'après Salvin et al. 2010.

Sauf précision, une détérioration correspond à une augmentation de la sévérité du comportement ou une augmentation de sa fréquence.

Réponse	Fréquence	Détérioration (%)
COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET DYPSIQUE		
Durée quotidienne accordée au repas par jour	5-10 minutes	15
Toujours affamé après le repas	Quotidiennement	5,4 (↑)
Ne parvient pas à terminer son repas	Jamais	9,7
Durée quotidienne accordée à la mastication (jeux et os)	Une fois par semaine	18,4 (↓)
Quantité bue par jour	NE	20,8
Reste devant le point d'eau mais ne boit pas	Jamais	2,1
COMPORTEMENT LOCOMOTEUR ET ÉVEIL		
Durée quotidienne	0-2 heures	40,1 (↓)
Pourcentage du temps d'activité passé à jouer	1-30% du temps	26,5 (↓)
Entrain pour les promenades	> 90% du temps	11,7 (↓)
Nombre d'épisodes d'éveil dans la nuit	1-5 fois	18,4
Déambulation, marche en cercle, sans but (locomotion anormale)	Jamais	12,3
INTÉRACTIONS HOMME - CHIEN		
Temps passé au contact ou à proximité du propriétaire	60-90% du temps	11,9
Comportement oral (léchage, mordillement) envers le propriétaire ou un autre animal.	Jamais	3,4
Évite les contacts ou les caresses	Jamais	7,4
Accueil enthousiaste et joyeux au retour du propriétaire	> 90% du temps	9,8 (↓)
MÉMORISATION ET APPRENTISSAGE		
Regarde dans le vide vers les murs ou le sol	Jamais	8,2
Difficulté à reconnaître des personnes familières	Jamais	6,9
Répond immédiatement aux commandes verbales	60-90% du temps	28,3 (↓)
Exprime des comportements caractéristiques de sa race	Quotidiennement	15,4 (↓)
Durée nécessaire pour apprendre une nouvelle tâche	3-5 tentatives	17,4
Se retrouve coincé derrière des objets ou des meubles	Jamais	6,9
Entre en collision avec les murs ou les portes	Jamais	5,7
Demande à sortir à l'extérieur en se positionnant du mauvais côté de l'ouverture de la porte.	Jamais	2,8
Difficulté à trouver de la nourriture tomber au sol	Jamais	16,5
Ne parvient pas à se secouer lorsqu'il est mouillé	Jamais	2,7
COMPORTEMENTS PROBLÉMATIQUES		
Comportement oral (léchage, mordillement) d'objets	Jamais	4,8
Vocalisation sans stimuli apparent	Jamais	16,7
Agression	Aucune	10,4
Malpropreté	Non	15,5
Peurs et phobies	Non	21,8

Parmi les propriétaires de chien âgés, les motifs de consultations auprès de comportementalistes sont principalement des problèmes **d'agressivité**, ou de peur et **d'anxiété** (Landsberg et al., 2012).

III. VIEILLISSEMENT COGNITIF PATHOLOGIQUE

A. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative (Wilson et al., 2012). Ce n'est que 70 ans après sa première description par le Dr Aloïs Alzheimer en 1906 qu'elle est reconnue comme l'une des causes principales de démence et de mortalité (Katzman, 1976). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la démence se caractérise par « une altération progressive de la mémoire, et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois et associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxie, gnosie, ou modification de la personnalité ». C'est un syndrome dont les causes sont multiples et à différencier de la **dépression ou d'un délirium**.

1. Un syndrome de démence parmi d'autres

Lors de l'expression clinique d'une démence, le médecin réalise un examen clinique et une anamnèse complète afin d'en **écarter les causes possibles d'un syndrome de démence-like** et d'en approcher l'étiologie. Parmi les principales causes de démence-like, on peut citer la dépression, le délirium, les effets secondaires iatrogènes, des affections de la thyroïde, un déficit en vitamines (B12 par exemple), ou encore une **consommation excessive d'alcool** (Alzheimer's Association, 2017), cf. Tableau 5.

Tableau 5 - Diagnostic différentiel issu de (Tanguay, 2009), adapté de "Distinctions entre délirium, démence et dépression", HAM 1997

DÉLIRIUM	DÉMENCE	DÉPRESSION
Début brutal (on peut préciser la date)	Début insidieux et graduel (Difficile de préciser la date de début)	Début assez soudain
Etat habituellement réversible	État irréversible et progressif	Etat habituellement réversible
Attention fortement réduite	Atteinte de la mémoire	Attention sévèrement réduite
Désorientation précoce	Désorientation après plusieurs mois ou années	Le patient est désintéressé plutôt que désorienté
Propos incohérents	Réponses de type « à côté de la question »	Désintéressement, réponse de type « ne sais pas »
Humeur et comportement imprévisible d'un instant à l'autre	Humeur et comportement fluctuants d'un jour à l'autre	Humeur et comportement dépressifs plutôt stables
Evolution fluctuante	Évolution progressive	Évolution favorable suite au traitement

Les critères diagnostiques des différentes démences sont présentés plus en détail en Annexe 1.

Si la maladie d'Alzheimer est la première cause de démence, dans 60-80% des cas, de nombreux patients, notamment âgés de plus de 85 ans, présentent des lésions cérébrales associées à plus d'une

cause de démence (Viswanathan et al., 2009 ; Jellinger, 2007). Aujourd’hui, on considère que lorsque plusieurs preuves cliniques sont en faveur de plus de deux causes de démence, l’individu est affecté d’une démence mixte. Les causes de démence peuvent être dichotomisées selon une origine dégénérative (maladie d’Alzheimer, démence à Corps de Lewy, Dégénérescence lobaire Frontotemporale, maladie de Parkinson), vasculaire (démence vasculaire, Hydrocéphalie à pression normale) ou encore infectieuse (maladie de Creutzfeldt-Jakob) cf. Tableau 6.

Tableau 6 – Autres causes de démence que la maladie d’Alzheimer et caractéristiques associées, d’après (Alzheimer’s Association, 2017)

Cause	Symptômes	Physiopathologie	Liens avec la maladie d’Alzheimer
Démence vasculaire Concernant environ 10% des cas de démence.	Les symptômes initiaux sont un jugement amoindri et une difficulté à prendre des décisions, planifier ou organiser. En plus des troubles cognitifs, les individus peuvent présenter une altération des fonctions motrices, avec une allure réduite et un défaut d’équilibre.	La démence vasculaire survient généralement suite à une occlusion ou lésion vasculaire conduisant à des infarcti ou saignements cérébraux. La localisation, le nombre et la taille de lésions déterminent l’expression d’une éventuelle démence et les fonctions physiques ou cognitives affectées.	Auparavant, les signes de démence vasculaire constituaient un critère d’exclusion de la maladie d’Alzheimer (et inversement). Toutefois, la maladie d’Alzheimer et la démence vasculaire coexistent fréquemment, comme le démontrent leurs marqueurs biologiques respectifs.
Démence à Corps de Lewy (DLB)	L’expression clinique commence généralement par une perturbation du sommeil, des hallucinations visuelles et un ralentissement moteur, un déséquilibre de la démarche ou bien des mouvements Parkinsoniens. Cela peut survenir sans trouble de la mémoire significatif.	Les corps de Lewy sont des agrégations anormales de protéines α -synuclein dans les neurones. Le déclin cognitif prédomine l’altération motrice dans la démence à corps de Lewy et l’inverse dans le cas de la maladie de Parkinson, au stade initial.	Il est fréquent que les patients atteints d’une démence à Corps de Lewy ont également des signes de maladie d’Alzheimer ou de démence vasculaire, rendant le diagnostic plus difficile.
Dégénérescence du Lobe Frontotemporal Concernent 10 % des cas de démences	Les premiers symptômes sont une modification de la personnalité et du comportement avec/ou des difficultés à comprendre ou à s’exprimer par le langage. La mémoire est épargnée dans les premières phases de la maladie.	Les cellules neuronales des lobe temporaux et frontaux sont affectés, atrophiant ces régions. La couche cellulaire superficielle du cortex devient lisse et spongieuse permettant l’inclusion de protéines anormales (protéine tau ...).	Les symptômes peuvent survenir vers 65 ans ou plus, comme dans le cas de la maladie d’Alzheimer. Toutefois, environ 60 % des cas ont entre 45 et 60 ans.
Maladie de Parkinson L’incidence est 10 fois inférieure à celle de la maladie d’Alzheimer.	Les symptômes les plus communs sont des problèmes de mouvements : lenteur, rigidité, trémulation, modification de la démarche.	Les agrégats d’ α -synucleine se forment dans la substance noire, vraisemblablement à l’origine d’une dégénération des neurones dopaminergiques.	L’évolution peut être une démence secondaire à l’accumulation de corps de Lewy dans le cortex ou l’accumulation de β -amyloïde et de protéine tau (similaire à ceux de la maladie d’Alzheimer).

La démence mixte la plus fréquente est l’association de la **maladie d’Alzheimer** avec la démence vasculaire, suivi de la maladie d’Alzheimer avec la démence à Corps de Lewy et pour finir la maladie d’Alzheimer associée à la démence vasculaire et à la démence à Corps de Lewy. Moins fréquemment, la démence vasculaire est associée à la démence à Corps de Lewy.

2.Présentation clinique générale

La phase clinique de la maladie d'Alzheimer présente un déclin insidieux et progressif des fonctions cognitives, concernant principalement la mémoire épisodique récente, mais également du jugement, du langage, de la perception ou encore pour s'organiser dans les tâches quotidiennes. Une modification du comportement (anxiété, dépression, agressivité, agitation, troubles psychotiques), et des troubles relationnels sont également associés à un déclin fonctionnel en fin d'évolution de la maladie (Chouraki, Seshadri, 2014).

Le syndrome amnésique de type hippocampique reste la forme la plus fréquente dans la maladie d'Alzheimer, d'autres présentations cliniques sont possibles (aphasie primaire ou perturbations visuospatiales), appuyées par des analyses neuro-pathologiques en faveur de la maladie d'Alzheimer (Croisile et al., 2012).

♦ DECLIN COGNITIF

La perte de mémoire est bien souvent le symptôme d'alerte. Au début de l'expression clinique de la maladie, la mémoire épisodique récente est particulièrement affectée, épargnant les souvenirs les plus anciens. La mémoire de travail et la mémoire sémantique ne sont concernées qu'en fin d'évolution de la maladie (Apostolova, 2016).

Les critères diagnostiques de la démence incluent la perte de mémoire et au moins un des quatre déficits suivants, (Tanguay, 2009) :

- **L'aphasie** : trouble du langage, notamment des difficultés à trouver le mot approprié est un symptôme commun en début d'évolution mais généralement peu sévère.
- **L'apraxie** : incapacité d'accomplir une tâche en l'absence de déficit moteur
- **L'agnosie** : incapacité de reconnaître les personnes ou objets en l'absence de déficit sensoriel.
- Les fonctions exécutives : faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite, jugement, raisonnement déductif.

♦ SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES

A ses troubles cognitifs sont associés une altération significative des **interactions sociales, de l'apathie**

ou un changement de personnalité qui peuvent précéder la plainte mnésique. Un état dépressif léger à modéré est fréquent dans les premiers stades de la maladie. En fin d'évolution, une perturbation de l'appétit, du rythme du sommeil et de la perception (hallucinations) ou de la pensée (délusions) sont fréquentes, parfois associée à une perte de la conscience de soi (anosognosia), (Apostolova, 2016).

3. Processus physiopathologique et aspect lésionnel

a - Concept de continuum :

La maladie d'Alzheimer, est aujourd'hui considérée comme en continuum biologique et clinique de la phase préclinique (chez des individus asymptomatiques mais présentant des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer) aux phases cliniques, symptomatiques de la maladie. Une longue phase préclinique au cours de laquelle s'opère des modifications physiopathologiques caractérisées par une augmentation des biomarqueurs de la maladie, précède la phase clinique, durant laquelle s'ajoute à ces biomarqueurs une atteinte des capacités cognitives et fonctionnelles jusqu'à compromettre l'autonomie du patient et causer son décès. Il s'agit d'un processus dont l'évolution est séquentielle mais avec un chevauchement des différents facteurs (Aisen et al., 2017).

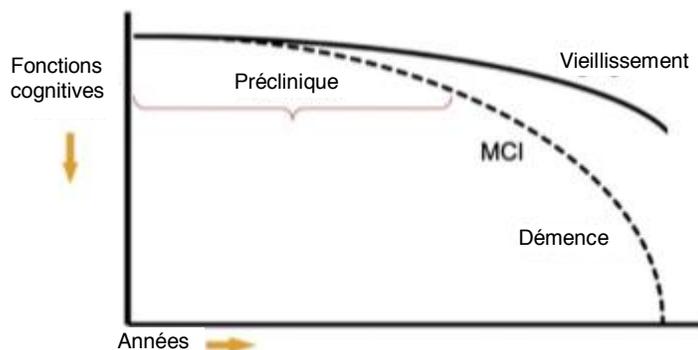
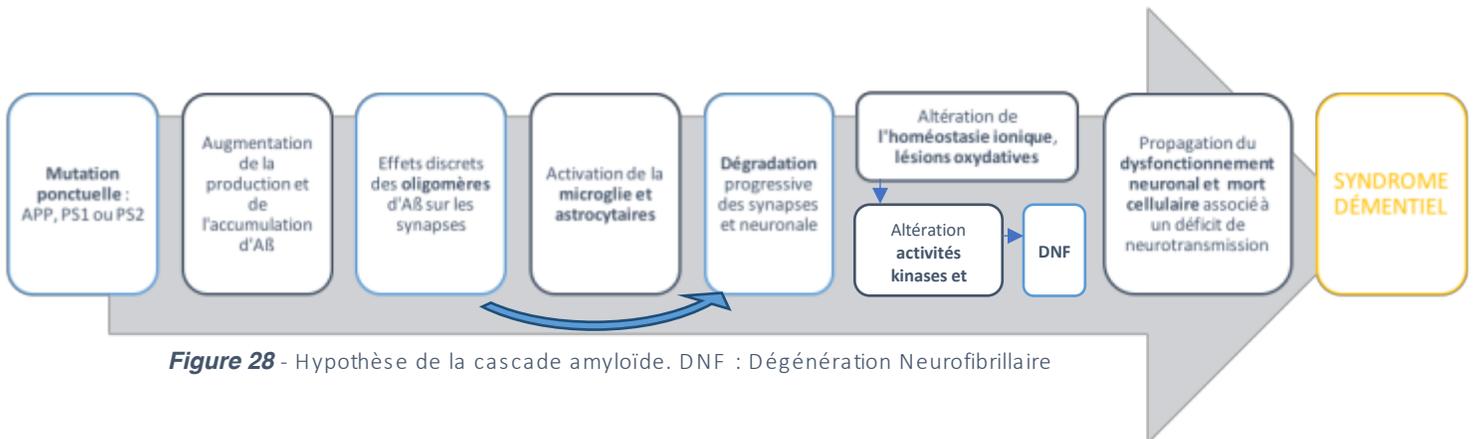


Figure 27 – Représentation schématique du concept de continuum dans la maladie d'Alzheimer qui compare l'évolution clinique du vieillissement normal et des phases pré-déméntielles et démentielles, d'après Sperling et al., 2011.

b - Physiopathologie

- GÉNÉTIQUE et CASCASDE AMYLOÏDE :

Il existe un lien étroit entre des mutations génétiques et les troubles associés à la maladie d'Alzheimer. Les mutations ponctuelles des gènes codant pour la preseniline 1 - PS 1, la preseniline 2 – PS 2, et la protéine précurseur de l'amyloïde – APP, sont corrélées aux **dépôts d'Aβ**. L'hypothèse principale est donc que l'Aβ est un des acteurs principaux, initiateurs du processus physiopathologique, selon **l'hypothèse de la cascade amyloïde**, cf. Figure 25. Toutefois, l'accumulation seule d'Aβ ne suffit pas à expliquer le tableau clinique (Hardy, Selkoe, 2002 ; Vos et al., 2013). La pathologie tau est présentée comme un acteur amplificateur des effets de l'Aβ (Gómez-Isla et al., 1997).



A l'heure actuelle les caractéristiques histopathologiques de la maladie d'Alzheimer sont :

- **Accumulation de plaques amyloïdes, ou plaques séniles** : dépôt extracellulaire d'Aβ, en plaques diffuses principalement constituées de la forme longue **d'Aβ(1-42)** ou des dépôts focaux, majoritairement constitués de la forme courte **d'Aβ(1-40)**. Certaines études suggèrent également l'effet neurotoxiques des oligomères d'Aβ.
- **Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)**, (Neurofibrillary tangles en anglais – NFT) : Il s'agit d'une accumulation de fibrilles intraneurales constituées de protéines tau anormalement phosphorylées. Il en résulte un dysfonctionnement des microtubules, compromettant le transport axonal et synaptique et des lésions neuronales.
- **Neurodégénérescence et mort cellulaire** : La perte progressive des neurones se caractérise par une atrophie corticale.

Plusieurs inconnues demeurent dans le mécanisme de la maladie. L'accumulation d'Aβ est-elle l'évènement physiopathologique initial ou bien un facteur de risque ? En effet, l'hyperphosphorylation de tau et les signes de neurodégénérescence qui même s'ils sont invariablement présents sont mieux corrélées à l'expression clinique (phrase à reformuler).

4. Vieillesse ou maladie d'Alzheimer ?

D'un point de vue clinique, la différence entre un déclin cognitif lié à l'âge et les signes de la maladie d'Alzheimer peut être subtile, comme l'illustre le Tableau 7.

Tableau 7 - Les dix signes de démence pour la maladie d'Alzheimer et autres causes de démence, comparés aux changements typiquement liés à l'âge, issu de (*Alzheimer's Association*, 2017)

	Les personnes atteintes de démence de la maladie d'Alzheimer peuvent :	Signe normal de vieillissement :
1. Perte de mémoire qui perturbe la vie quotidienne	<ul style="list-style-type: none"> - Perdre la mémoire avec notamment l'oubli d'informations récemment apprises, des dates ou des événements importants, - Demander la même information à plusieurs reprises, - Avoir recours à des aide-mémoires plus fréquemment, - Faire appel à des membres de la famille pour des choses que les personnes avaient l'habitude de gérer elles-mêmes. 	Oublier parfois des noms ou des rendez-vous, mais s'en souvenir plus tard.
2. Difficulté à planifier ou à résoudre des problèmes	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir des difficultés à élaborer et à suivre un plan ou à utiliser les nombres, - Avoir du mal à suivre une recette qui leur est familière ou à assurer le suivi des factures mensuelles, - Avoir des difficultés à se concentrer et prendre beaucoup plus de temps qu'avant pour faire certaines choses. 	Faire des erreurs occasionnelles dans la tenue de ses comptes.
3. Difficulté à exécuter les tâches familières à la maison, au travail ou durant les loisirs	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir des difficultés à conduire jusqu'à un endroit qu'elles connaissent bien, - Avoir des difficultés à gérer un budget au travail, - Avoir des difficultés pour se souvenir des règles de leur jeu favori. 	Avoir de temps en temps besoin d'aide pour utiliser le four micro-ondes ou enregistrer une émission de télévision.
4. Confusion avec le temps ou le lieu	<ul style="list-style-type: none"> - Perdre la notion des dates, des saisons et du temps qui passe. - Avoir du mal à comprendre quelque chose si cela ne se produit pas immédiatement. - Oublier où elles se trouvent et comment elles sont arrivées là. 	Être un peu confus quand on se demande quel jour de la semaine on est, mais s'en souvenir plus tard.
5. Difficulté à comprendre les images et les relations spatiales	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir des difficultés à lire, à évaluer les distances et à déterminer les couleurs ou les contrastes. - Passer devant un miroir et penser que quelqu'un d'autre se trouve dans la pièce. - Ne pas se reconnaître dans le miroir. 	Avoir des troubles de la vision liés à la cataracte.
6. Nouveaux problèmes d'expression orale ou écrite	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir des difficultés à suivre ou se joindre à une conversation. - S'arrêter au milieu d'une conversation et n'avoir aucune idée de comment la poursuivre ou bien se répètent. - Avoir des difficultés avec le vocabulaire, avoir du mal à trouver le mot juste ou appeler les choses par le mauvais nom. 	Avoir parfois du mal à trouver le mot juste.
7. Objets égarés et perte de la capacité à reconstituer un parcours	<ul style="list-style-type: none"> - Ranger des objets dans des endroits insolites. - Perdre des choses et être incapables de revenir sur leurs pas pour les retrouver. - Accuser les autres de les avoir volés. 	Égarer des objets de temps en temps et retracer son parcours pour les retrouver.
8. Jugement amoindri	<ul style="list-style-type: none"> - Faire preuve d'un jugement amoindri dans leur rapport avec l'argent et donner des sommes astronomiques à des télévendeurs. - Accorder moins d'attention à la toilette ou au fait de maintenir leur hygiène personnelle. 	Prendre une mauvaise décision de temps en temps.
9. Retrait du travail ou des activités sociales	<ul style="list-style-type: none"> - Commencer à se retirer de certaines activités de loisirs, sociales, sportives ou de certains projets de travail. - Avoir du mal à suivre leur équipe sportive préférée ou à se rappeler comment pratiquer leur passe-temps favori. - Éviter tout contact social en raison des changements qu'elles subissent. 	Se sentir parfois las de remplir ses engagements professionnels, familiaux et sociaux.
10. Changement d'humeur et de la personnalité	<ul style="list-style-type: none"> - Devenir confuses, soupçonneuses, déprimées, craintives ou anxieuses. - Être facilement bouleversées à la maison, au travail, chez des amis ou dans des lieux hors de leur zone de confort. 	Acquérir une sorte de routine pour faire les choses et devenir irritable si cette routine est interrompue.

5.Évolution clinique et démarche diagnostique

Les dernières recommandations sur le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer ont été publiées en 2011 dans *Alzheimer's Dementia* : The Journal of *Alzheimer's Association*, résultant de la concertation de groupes d'experts sollicités par le National Institute on Aging (NIA) et l'Alzheimer's Association (AA).

Ainsi, les critères diagnostiques prennent désormais en compte des phases prédéméntielles, des présentations cliniques autres que l'amnésie hippocampique associées à des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer, et enfin, l'analyse des biomarqueurs du LCS et l'apport des nouvelles techniques **d'imagerie** (IRM et PET).

Les critères du NINDCS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders) établis en 1984 et du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition) se basaient dans un premier temps sur le diagnostic d'une démence puis étaient affinés dans un second temps en recherchant les **caractéristiques de la maladie d'Alzheimer**. Le diagnostic de certitude ne pouvait être que post-mortem.

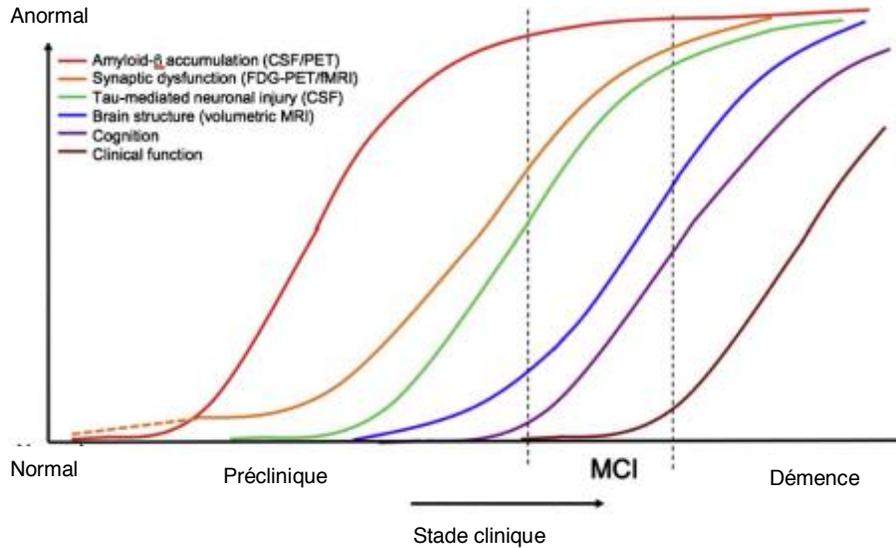
a - Phase préclinique de la **maladie d'Alzheimer**

L'évaluation de la phase préclinique reste encore à être étudiée. Son diagnostic n'est à envisager que dans le cadre de la recherche pour le moment.

- HYPOTHÈSE DE LA DYNAMIQUE DES BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Plusieurs arguments sont en faveur d'une phase préclinique de longue durée où plusieurs marqueurs biologiques témoignent de l'installation de la maladie l'Alzheimer : diminution de la protéine A β , et augmentation de la protéine tau et de la protéine tau phosphorylée dans le LCS .

La figure 29 illustre la chronologie établie entre les biomarqueurs, les fonctions cognitives et la dégradation clinique.



LEGENDE :

BIOMARQUEURS DE DÉPÔT DE PLAQUE A β

Tous les patients au diagnostic clinique et post-mortem de la maladie d'Alzheimer présentent des dépôts d'A β (Edison et al., 2007).

La **mesure directe de l'A β dans le LCR et l'imagerie PET-SCAN** par marquage PiB (Pittsburgh compound B) (Ikonomovic et al., 2008), permettent d'évaluer l'importance du dépôt :

- ANALYSE du LCR : Une faible concentration en A β 42 est corrélée au diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer et au dépôt de plaques amyloïdes (Clark et al., 2003 ; Strozyk et al., 2003 ; Schoonenboom et al., 2008).
- PET-SCAN : PiB se fixe exclusivement au l'A β fibrillaire et non pas aux oligomères ou plaques diffuses (Edison et al., 2007 ; Ikonomovic et al., 2008).

La concordance entre ces deux marqueurs est de presque 100% (Fagan et al., 2006 ; Jagust et al., 2009 ; Grimmer et al., 2009 ; Tolboom et al., 2009).

DYSFONCTIONNEMENT SYNAPTIQUE

- PET-FDG : Le métabolisme cérébral est un indicateur direct de l'activité synaptique (Schwartz et al., 1979 ; Attwell, Laughlin, 2001). Le métabolisme glucidique est mesuré par PET-FDG. La combinaison de l'imagerie aux analyses d'autopsie mettent en évidence une forte corrélation entre un diagnostic établi par PET-FDG et par observation post-mortem (Hoffman et al., 2000).
- IRM fonctionnelle

LÉSION NEURONALE :

- LCR-Tau: dans le cas de la maladie d'Alzheimer, une augmentation de la protéine tau et de la protéine tau phosphorylée est quantifiable par analyse du LCR, proportionnelle à la sévérité de la maladie (Buerger et al., 2006 ; Shaw et al., 2009). De plus lors de l'examen post-mortem, une augmentation de protéine tau par analyse de LCR est associé à des dégénérescences neurofibrillaires (Tapiola et al., 1997).

PERTE NEURONALE :

- IRM structurelle : l'atrophie corticale est corrélée aux déficits cognitifs des individus au statu normal jusqu'à la démence de la maladie d'Alzheimer (Jack et al., 1992). Si l'atrophie corticale n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer, le degré correspond toutefois à la classification de Braak lors de l'autopsie (Jack et al., 2002 ; Silbert et al., 2003 ; Braak, Braak, 1991).

Figure 29 - Modèle hypothétique de la dynamique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, issue de Sperling et al. 2011.

- L'ANOMALIE DES BIOMARQUEURS PRÉCÈDE LES SIGNES CLINIQUES

Les études cognitives longitudinales mettent en évidence un déclin cognitif rapporté 5-10 ans avant que le diagnostic de démence ne soit posé. Selon les cohortes étudiées 20-40% des personnes âgées aux fonctions cognitives intactes présentent des **dépôts d'Aβ** (objectivée par imagerie ou analyse du LCR)(Shaw et al., 2009 ; Mintun et al., 2006 ; Aizenstein et al., 2008 ; Peskind et al., 2006 ; Bouwman et al., 2009). Cette observation supporte l'hypothèse que le dépôt d'Aβ n'est pas suffisant pour causer un déclin des fonctions cognitives jusqu'au syndrome démentiel et que les dépôts d'Aβ précèdent effectivement l'expression clinique. (Fagan et al., 2007, 2009 ; Li et al., 2007 ; Gustafson et al., 2007 ; Stomrud et al., 2007). Il peut se dérouler plus de 20 ans entre la première manifestation biologique tel que le dépôt d'Aβ et l'état de démence (Jack et al., 2009).

Concernant la dégénérescence neurofibrillaire également, certains individus asymptomatiques sont concernés mais uniquement avec localisation de la DNF dans le cortex entorhinal. Lorsqu'il y a expression clinique, la dégénérescence est plus étendue (Knopman et al., 2003 ; Price, Morris, 1999 ; Savva et al., 2009 ; Braak, Braak, 1997).

Parmi les trois biomarqueurs de neurodégénérescence associés à la Maladie d'Alzheimer (atrophie du lobe temporal médian à l'IRM, hypométabolisme temporo-pariétal et du cingulum postérieur objectivé par examen PET- FDG, présence de protéines tau dans le LCS), les anomalies de l'examen PET-FDG précèdent systématiquement le déclin cognitif chez les individus qui dans le futur évolueront très certainement vers une maladie d'Alzheimer (de Leon et al., 2001 ; Jagust et al., 2006).

Plusieurs années avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer et même de MCI par des tests qui évaluent la mémoire épisodique ainsi que d'autres domaines, des études menées sur le long terme mettent en évidence une accélération du déclin des fonctions cognitives (Howieson et al., 2008 ; Amieva, 2005 ; Hall et al., 2000). Sperling et ses collaborateurs proposent trois stades précliniques répondant à des critères concernant les biomarqueurs et les performances cognitives. L'objectif de cette catégorisation est d'identifier les individus à risque de développer une démence d'Alzheimer dans le cadre de la recherche.

Les trois stades de la phase préclinique selon (Sperling et al., 2011) :

STADE 1 : ***Amyloïdose cérébrale asymptomatique***

- Marquage amyloïde positif en PET-scan
- Taux bas d'Aβ 42 dans le LCS.

STADE 2 : **Amyloïdose cérébrale asymptomatique + Neurodégénérescence**

- Dysfonctionnement neuronal objectivé par examen PET-FDG et/ou IRM fonctionnelle
- Taux élevé de tau et P-tau dans le LCS
- Atrophie corticale ou atrophie hippocampique à l'IRM structurelle

STADE 3 : **Amyloïdose cérébrale + Neurodégénérescence + Déclin cognitif minime**

- Modification mineure des fonctions cognitives par rapport à un niveau antérieur de base
- Décrochage cognitif discret révélé par des plaintes ou des performances altérées à des tests neuropsychologiques fins et complexes
- Les critères de MCI ne sont pas remplis

Il s'agit là des grandes directions à investiguer. Certains critères nécessitent d'être validés comme la définition de seuils pour les différents biomarqueurs, des tests neuropsychologiques standardisés et sensibles de ce stade, notamment permettant une évaluation sensible de la mémoire épisodique, ainsi que des modifications comportementales (jugement, humeur, interactions sociales...).

b - Trouble Cognitif Léger (TCL) – Mild Cognitive Impairment (MCI) :

La compréhension physiopathologique a évolué et tente de prendre en compte dans sa démarche diagnostique **l'aspect de continuum** : du vieillissement normal au processus pathologique, dont fait preuve la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2004).

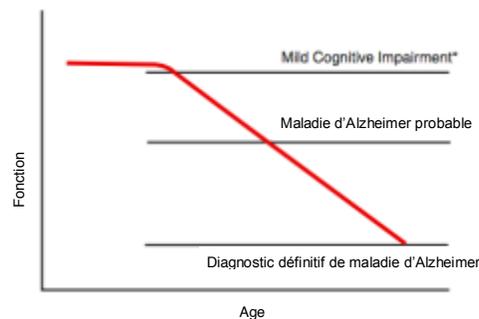


Figure 30 – Représentation hypothétique du déclin cognitif d'un individu développant la maladie d'Alzheimer d'après Petersen et al., 2004

Le trouble cognitif léger (TCL) est dans certains cas une phase pré-clinique de la maladie **d'Alzheimer**, avant qu'elle n'interfère dans les activités quotidiennes. C'est un syndrome commun à plusieurs causes de démence. Son diagnostic permet une prise en charge thérapeutique et une recherche étiologique précoce.

Le MCI se caractérise par une plainte cognitive, rapportée par l'entourage ou l'interrogatoire direct du

patient, répondant à 4 critères :

- Plainte cognitive dont l'évolution est confirmée. Il peut s'agir d'une inquiétude de l'individu ou l'apparition de difficultés par rapport au niveau d'autrefois.
- Déficit concernant un ou plusieurs domaines cognitifs : mémoire, attention, langage. Le déficit cognitif, rapporté à l'âge et au niveau culturel du patient, est confirmé.
- Absence des critères de démence,
- Activités de la vie quotidienne préservées.

Il est possible de faire la distinction entre le trouble cognitif léger mnésique et non mnésique, dont les étiologies et l'évolution diffèrent (Petersen, 2016), comme l'illustre la Figure 24. La mémoire épisodique est plus particulièrement concernée mise en évidence lors des épreuves qui consistent à rappeler de manière immédiate puis différée un matériel verbal, visuel ou spatial (Croisile et al., 2012). Le syndrome amnésique est dit de « type hippocampique » (Mormino et al., 2014 ; Jack et al., 2010).

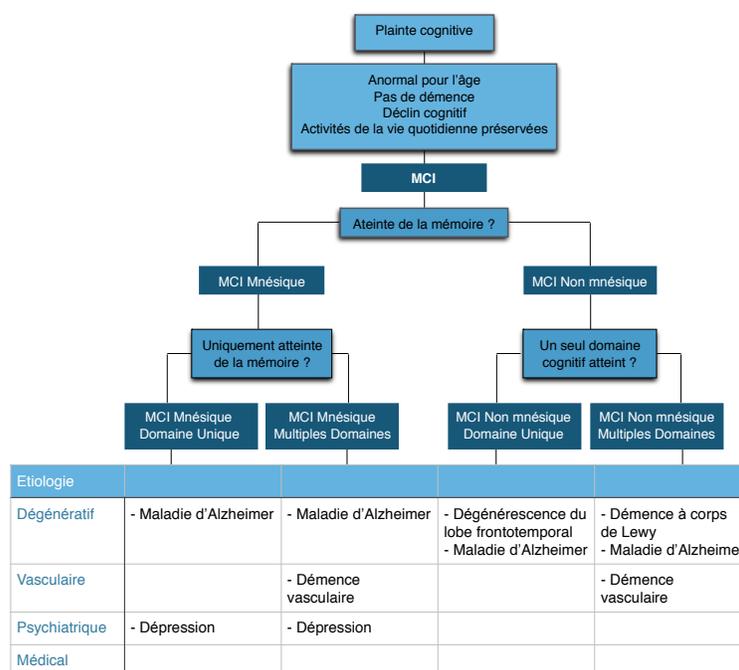


Figure 31 – Critères cognitifs et étiologie du trouble cognitif léger d'après(Petersen, 2016).

A ces syndromes cliniques, il est ensuite possible d'y confronter des marqueurs biologiques tels que le peptide β -amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire ou encore les modifications anatomiques et fonctionnelles via différents outils diagnostiques : analyse du LCS, PET-scan, IRM structurale ou fonctionnelle, (Albert et al., 2011). Le clinicien peut suspecter une évolution vers la maladie d'Alzheimer

selon un gradient de certitude (peu probable, intermédiaire et élevé) jusqu'au diagnostic de la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer.

Tableau 6 – Critères de Mild Cognitif Impairment incluant les biomarqueurs d'après Albert et al., 2011.

Catégories diagnostiques	Apport des biomarqueurs à la probabilité étiologique de MA	Biomarqueurs physiopathologiques : a β (PiB PET-Scan ou LCR)	Biomarqueurs structuraux (lésions neuronales) : tau, FDG-PET, IRM structurelle
Critères cliniques cardinaux de MCI	Non informatifs	Conflictuels, non déterminants, non testés	Conflictuels, non déterminants, non testés
MCI dû à la MA: probabilité intermédiaire	Intermédiaire	+ Non testés	Non testés +
MCI dû à la MA: probabilité élevée	Très élevé	+	+
MCI non dû à la MA	Très faible	-	-

Plus concrètement, concernant les caractéristiques cognitives du MCI, la mémoire épisodique reste la première fonction cognitive concernée, mise en évidence par différents tests de mémoires : Free and Cued Selective Reminding Test ou RL/RI-16, test des 15 mots de Rey, California Verbal Learning Test, les tests verbaux et visuels de l'Échelle de Mémoire de Wechsler révisée) puis selon les individus, une atteinte plus ou moins marquée des autres domaines cognitifs : fonctions exécutives, langage, habiletés visuospatiales, attention... (Albert et al., 2011).

c - Les critères diagnostiques d'une démence due à la maladie d'Alzheimer

Les perturbations significatives dans les activités de la vie quotidienne rapportées par le patient et par un informant fiable constituent l'argument en faveur d'une démence et non plus de MCI.

Selon les nouvelles recommandations, quatre niveaux de certitudes de démence par maladie d'Alzheimer sont définis. Les deux premiers sont applicables dans la pratique clinique probable, et possible. Puis les deux derniers ne sont appliqués que dans le cadre de la recherche : probable ou possible avec preuve du mécanisme physiopathologique et maladie d'Alzheimer avec preuve anatomopathologique.

La démence par maladie d'Alzheimer probable englobe le tableau clinique classique avec une présentation initiale amnésique et également non amnésique telle que l'aphasie progressive primaire logopénique, l'atrophie corticale postérieure et le variant frontal de la maladie d'Alzheimer.

Les Critères cardinaux sont :

1. « Une démence par maladie d'Alzheimer probable est envisagée s'il existe les critères de démence

précédemment décrits et s'il existe en plus :

- a. Un **début insidieux** : les symptômes ont un début progressif sur des mois ou des années, ils ne sont pas apparus soudainement sur des heures ou des jours.
- b. Une histoire claire d'**aggravation** nette des symptômes cognitifs, rapportée ou observée.
- c. Et, les déficits cognitifs initiaux et les plus marqués d'après l'anamnèse et l'examen, concernent nettement un des domaines suivants :
 - i. Présentation amnésique : c'est la présentation syndromique la plus habituelle dans la démence due à la MA. Les déficits doivent comporter une altération de l'apprentissage et du rappel d'informations nouvelles. Un déficit net dans au moins un autre des domaines cognitifs (tels que décrits dans le Tableau 7) doit être présent.
 - ii. Présentations non amnésiques :
 - Aphasique : les principales difficultés sont un manque du mot.
 - Visuospatiale : les déficits sont surtout marqués dans les domaines de cognition spatiale, d'agnosie d'objet, de prosopagnosie, de simultanésie, d'alexie.
 - Exécutives : les déficits sont surtout des difficultés de raisonnement, de jugement et de résolution de problèmes.
 - Dans ces trois cas, des difficultés dans d'autres domaines cognitifs doivent être également présentes.
- d. Le diagnostic de démence par MA probable ne

doit pas être envisagé **s'il existe** :

- i. une maladie cérébrovasculaire concomitante et substantielle, définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
 - ii. ou des signes cardinaux de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
 - iii. ou des symptômes comportementaux évocateurs du variant frontal de DFT.
 - iv. ou des symptômes marqués des variantes sémantiques ou non fluente d'aphasie progressive
 - v. ou une autre maladie neurologique active concomitante,
 - vi. ou une comorbidité non neurologique, ou des thérapeutiques qui pourraient avoir un impact cognitif significatif.
2. Démence par MA probable avec niveau de preuve plus élevé :
- a. Si un déclin cognitif est documenté et mis en évidence par des évaluations neuropsychologiques successives et des informations reposant sur l'interrogatoire de l'aidant. Cela traduit l'existence d'un processus actif sans accroître la certitude d'une physiopathologie de MA biologique.
 - b. Si on peut mettre en évidence des mutations génétiques **sur l'APP ou les** Présénilines 1 ou 2. Le fait d'être porteur d'un allèle de l'APOE 4 n'est pas retenu comme un élément diagnostique suffisant. »

La démence par maladie d'Alzheimer possible concerne les cas d'évolution atypique ou de présentation étiologique mixte. Les patients ont les critères cliniques cardinaux de démence par maladie d'Alzheimer, mais il existe :

- | | |
|--|---|
| <p>1. Soit, une évolution atypique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début brutal - Histoire clinique insuffisante - Documentation insuffisante d'un déclin progressif <p>2. Soit, des présentations étiologiques mixtes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles | <ul style="list-style-type: none"> - cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche. - Symptômes de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères) - Présence d'une autre maladie neurologique ou non neurologique, ou de médicaments associées, pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition |
|--|---|

La démence par maladie d'Alzheimer probable avec mise en évidence d'un processus étiopathogénique de la maladie d'Alzheimer est diagnostiquée lorsque des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sont conjugués aux critères cliniques de démence.

6. Epidémiologie

a - Quelques chiffres

Si en France il n'existe pas à ce jour d'étude nationale de prévalence ou d'incidence de la maladie, 850 000 personnes sont aujourd'hui touchées avec environ 225 000 nouveaux cas chaque année, on devrait atteindre 1,5 million en 2030, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie (France Alzheimer, 2017).

Selon les chiffres d'études américaines, à partir de 65 ans, la prévalence de la maladie est de 5%, augmentant jusqu'à 30% à 85 ans avec une incidence annuelle de plus de 6% au-delà de 85 ans selon France Alzheimer (Alzheimer's Association, 2017)

b - Facteurs de risques

- L'ÂGE

L'âge est l'un des facteurs de risque le plus significatif. En effet, la maladie d'Alzheimer concerne principalement des individus de plus de 65 ans. Toutefois, une démence due à la maladie d'Alzheimer est également possible plus jeune, concernant près de 2 à 5% des cas. On parle d'**apparition précoce** de la maladie. Il est donc important de retenir que si l'âge est un facteur de risque, la maladie d'Alzheimer ne fait pas partie d'un vieillissement normal. L'âge seul ne suffit pas à causer la maladie. A noter que les femmes sont également plus atteintes (15/25 malades), mais il s'agit vraisemblablement d'un biais statistique étant donné que leur espérance de vie est légèrement supérieure à celle des hommes.

- ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Les individus ayant dans leur entourage au premier degré (parents, frères et sœurs), une personne atteinte par la maladie d'Alzheimer sont plus à risque (Rajah et al., 2017). **L'aspect génétique, ou encore le partage d'un même environnement et mode de vie peuvent l'expliquer** (Green, 2002). Ce facteur de risque n'est pas totalement expliqué par le fait que l'individu hérite ou pas de l'allèle APOE-ε4 (Alzheimer's Association, 2017).

- ASPECT GÉNÉTIQUE

Formes familiales : précoces mais rares

Des mutations pouvant survenir sur quatre gènes aujourd'hui identifiés se traduisent par une augmentation de la production du peptide amyloïde. La maladie, débutant avant 65 ans concerne 2-5% des cas. Les gènes identifiés sont par ordre de fréquence le gène PSEN1, le gène APP et plus exceptionnellement le gène PSEN2 et le gène SORL1 (Janssen et al., 2000 ; Mayeux, Stern, 2012). Selon la loi de Mendel, un individu transmet le gène muté à 50% de ses descendants.

Formes sporadiques : tardives et fréquentes

Dans ce cas, l'information génétique prédispose un individu à développer la maladie d'Alzheimer mais ce n'est pas un facteur suffisant à lui seul. D'autres facteurs, notamment environnementaux, contribuent au développement de la maladie.

Le gène APOE est impliqué dans la synthèse d'une protéine de transport du cholestérol, régulant le métabolisme et la redistribution lipidique. Chaque individu hérite d'une des trois allèles possibles : ε2, ε3 ou ε4. La forme la plus commune est l'ε3 (50-90%), en une ou deux copies, puis l'allèle ε4 (5-35%) et moins fréquemment l'ε2 (1-5%) (Mahley, Rall Jr, 2000). Différentes études génétiques et épidémiologiques révèlent que le risque de présenter une maladie d'Alzheimer est multiplié par 2 à 3 **lorsqu'une copie de l'allèle APOE ε4** est présente et presque 12 fois chez les homozygotes (Raber et al., 2004). Au contraire l'allèle APOE ε2 serait un facteur protecteur (Farrer et al., 1997).

Toutefois, hériter du gène APOE ε4 ne garantit pas **que l'individu** développera la maladie **d'Alzheimer**. Cela est également vrai pour plus de 20 autres gènes récemment identifiés comme facteurs de risques, mais relativement rares et n'augmentant que légèrement le risque (Chouraki, Seshadri, 2014).

- ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET MODES DE VIE AYANT UNE INFLUENCE SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPER LA MALADIE D'ALZHEIMER :

ATTEINTE CÉRÉBROVASCULAIRE :

Dans 70-80% des cas de démence, il s'agit d'une démence mixte : due à la maladie d'Alzheimer et démence vasculaire. Les causes de démence vasculaire pure ne représente que 5% des cas environ (Schneider, Bennett, 2010). Selon une étude réalisée sur plus de 7 500 patients, suite à un accident vasculaire cérébral, 7% déclarent un syndrome démentiel par la suite (Pendlebury, Rothwell, 2009). Le mécanisme proposé entre un accident vasculaire et le déclin cognitif repose sur une destruction du parenchyme cérébral, avec une atrophie corticale (Kurt A. Jellinger, 2002 ; Fein et al., 2000), des lésions concernant des structures impliquées dans les fonctions de mémorisation, une augmentation des **dépôts d'Aβ**, et une combinaison entre une pathologie de type vasculaire et de type dégénératif par la maladie d'Alzheimer (Scheltens et al., 2016). Chez les rongeurs, il a été démontré qu'une situation **d'ischémie et d'hypoxie** résultant en une hypoperfusion favorise in fine la synthèse d'Aβ à partir de l'APP (Wen et al., 2007, 2008).

ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE :

Le tissu cérébral est très sensible à tout dysfonctionnement hémodynamique : pathologie cardiaque comme vasculaire. Ainsi, les facteurs de risques cardiovasculaires sont également associés à une augmentation du risque d'occurrence de démence. Si les facteurs de risques cités ci-dessous ont des conséquences hémodynamiques, ils ont également pour certains une action sur le processus physiopathologique **même de la maladie d'Alzheimer** :

- **Tabagisme** : Le risque de démence est augmenté lors de tabagisme, d'autant plus lorsqu'il est important et de longue durée, (Rusanen et al., 2011) et diminue également lors de l'arrêt. Par ailleurs, les individus non porteurs de l'APOE ε4 présentent une plus grande sensibilité au tabagisme (Zhong et al., 2015).
- **Obésité** : Problème de santé publique majeur, l'obésité en milieu de vie (40-59 ans) augmente le risque de démence de 100%, indépendamment de comorbidités comme le diabète ou des affections cardiovasculaires (Whitmer et al., 2008 ; Loef, Walach, 2013).
- **Diabète de type II** : Le diabète augmente de 56% le risque de démence due à la maladie d'Alzheimer et de 127% le risque de démence vasculaire (Gudala et al., 2013). Le diabète sucré de type II favorise l'expression clinique de démence, vraisemblablement en augmentant le développement d'infarcti cérébraux (Vagelatos, Eslick, 2013). Il est également suggéré que le diabète influence directement le dépôt d'Aβ car une hyperinsulinémie diminue la clairance de l'Aβ par compétition sur l'enzyme de dégradation

de l'insuline (Farris et al., 2003).

- Hypertension : Une augmentation de la pression artérielle entre 40 et 59 ans favorise le développement de la maladie d'Alzheimer quelques décennies plus tard (Debette et al., 2011 ; Whitmer et al., 2005). Toutefois, lorsque l'hypertension est mise en évidence plus tardivement, l'association avec un syndrome démentiel est plus ambiguë (Posner et al., 2002 ; Hebert et al., 2004) .

TRAUMATISME CÉRÉBRAL :

Consécutivement à une lésion cérébrale, une augmentation du dépôt d'A β (Hartman et al., 2002 ; Stone et al., 2002 ; Iwata et al., 2002) et de pathologies intra-neuronales tau sont constatées, également chez les jeunes individus (Smith et al., 2003). Les individus porteurs de l'allèle APOE ϵ 4, victime d'un traumatisme cérébral présente un risque de démence plus élevé (Koponen et al., 2004).

Tableau 7 - Facteurs qui augmentent le risque de maladie d'Alzheimer d'après Mayeux, Stern, 2012.

Antécédent	Mécanismes possibles
Maladie cardiovasculaire	Destruction du parenchyme Augmentation du dépôt d'A β
Tabagisme	Effets cérébro-vasculaires Stress oxydatif
Hypertension artérielle	Affection micro-vasculaire
Diabète de type II	Effets cérébro-vasculaires Compétition d'élimination entre l'insuline et l'A β
Obésité	Augmentation du risque de diabète de type II
Traumatisme cérébral	Augmentation des dépôts d'A β et de l'APP

c - Facteurs protecteurs

- **RÉGIME ALIMENTAIRE**

Un régime alimentaire plus riche en lipides contribue à une augmentation de la cholestérolémie et donc à une augmentation des risques qui lui sont associés tels que les risques cérébrovasculaires, et la maladie d'Alzheimer (Morris et al., 2003 ; Sparks et al., 2000). La nature des acides gras contribue également à l'apparition de la maladie d'Alzheimer : acides gras trans-insaturés ou totalement saturés alors que les acides gras poly-insaturés et mono-insaturés réduisent les risques (Morris et al., 2003). Le régime alimentaire de type méditerranéen contribue à une réduction du risque de développer un trouble cognitif léger mais également de sa progression vers la maladie d'Alzheimer (Scarmeas, 2009).

Une étude prospective à grande échelle réalisée en France auprès de personnes âgées suggère que la vitamine D maintenue à un niveau adéquat permet de ralentir le déclin cognitif mais également de reporter voire prévenir un syndrome démentiel, tout particulièrement du à la maladie d'Alzheimer (Feart et al., 2017)

- RÉSERVE COGNITIVE

Comme dans une situation de vieillissement normal, la réserve cognitive permet de retarder **l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer**. Cette théorie, initialement énoncée par Stern considère de nombreux facteurs conférant une adaptation fonctionnelle de l'individu au regard d'un déficit structurel en **cours d'évolution**.

La réserve cognitive permet notamment d'expliquer l'inadéquation entre l'expression clinique et le niveau de lésions cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer observées chez un même individu. Certains individus ont une capacité à compenser les dommages cellulaires que n'ont pas d'autres comme l'illustre la figure 33.

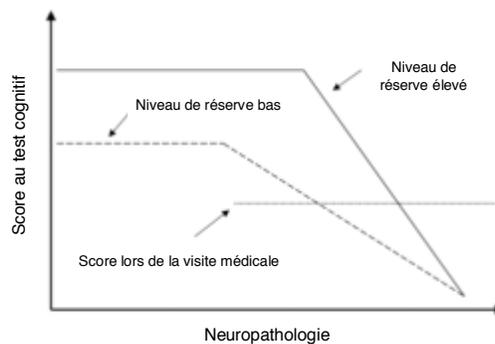


Figure 32 – Représentation schématique des fonctions cognitives *selon l'hypothèse* de la réserve cognitive et de la progression des processus neuropathologiques *d'après Stern et al., 2012*.

La capacité de réserve repose sur deux modèles : un modèle passif qui correspond à la réserve cérébrale, aux structures anatomiques, cellulaires fonctionnelles et un modèle actif qui se fonde sur la réserve cognitive et/ou de compensation. Ainsi, la réserve cognitive peut se définir comme la capacité d'un individu à optimiser ses performances cognitives en employant des stratégies et en mobilisant les ressources nécessaires (Xu et al., 2015).

Comme l'illustre la Figure 34, le modèle passif et le modèle actif contribuent tous deux à réagir face aux dommages cellulaires et fonctionnels de la maladie d'Alzheimer.

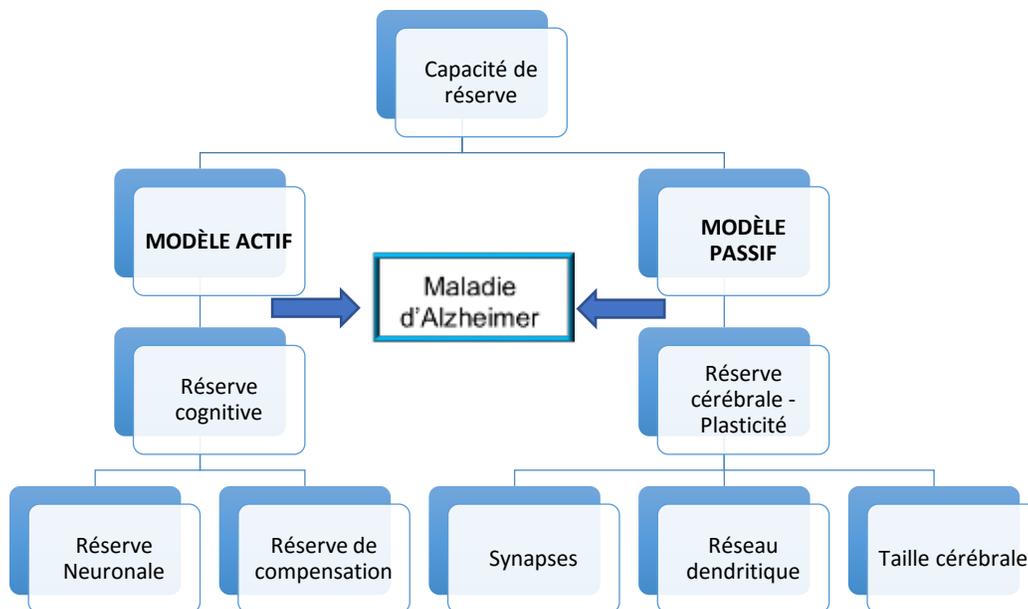


Figure 33 – Diagramme des sous-catégories de capacités de réserve, d’après Xu et al., 2015.

Au cours de la vie, de nombreuses activités et stimulations peuvent contribuer au développement de la réserve cognitive. Il s’agit donc d’un contexte fortement influencé par la culture, le groupe ethnique, spécifique d’une population donnée (Xu et al., 2015).

Le diagramme de la Figure 35 illustre les différents composants favorisant la réserve cognitive intervenant au cours de la vie d’un individu.

Niveau d’éducation et d’alphabétisation :

Jusqu’à aujourd’hui, le **niveau d’éducation** est considéré dans la littérature scientifique comme le facteur de développement de la réserve cognitive le plus efficace, peut être car il s’agit d’un critère facilement quantifiable. Au contraire, un faible niveau d’éducation est un facteur de risque de la maladie d’Alzheimer (Meng, D’Arcy, 2012). Pour un même état lésionnel, le niveau d’éducation module l’expression clinique du déclin cognitif. Ainsi, il faut plus de lésions pour que le déficit cognitif soit perceptible (Bennett et al., 2003 ; Roe et al., 2008). Selon le concept de réserve cognitive, avoir bénéficié de plusieurs années de scolarisation favorise l’établissement de connexions entre neurones, permettant d’établir des réseaux alternatifs à ceux endommagés par la progression de la maladie d’Alzheimer.

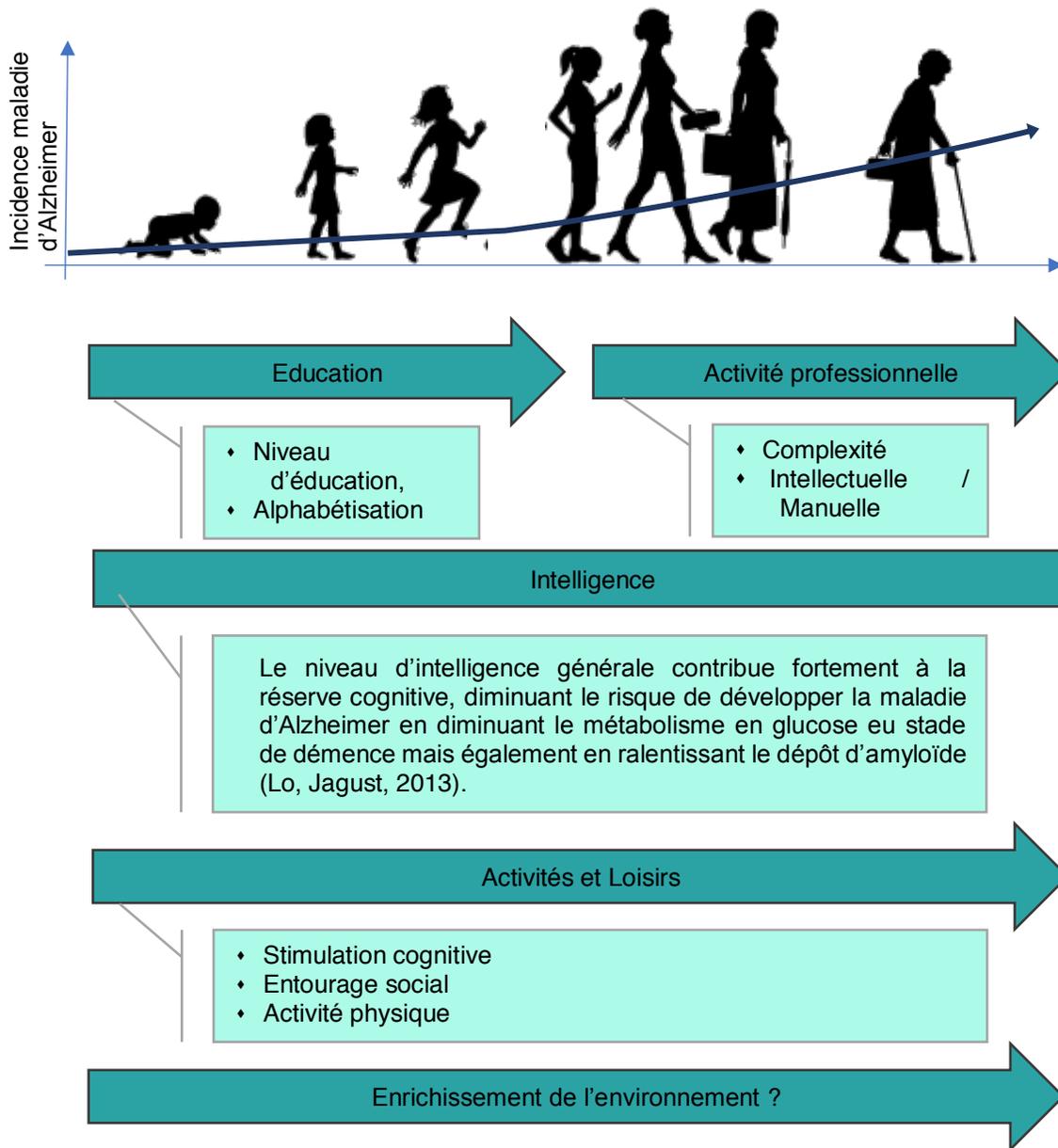


Figure 34 – Composants de la réserve cognitive au cours de la *vie d'un individu*, d'après Xu et al., 2015.

A la place du nombre d'année d'étude, certains suggèrent que le **niveau d'alphabétisation** (lire, écrire, comprendre ou interpréter) est en faveur d'une réserve cognitive plus performante (Fyffe et al., 2011). Toutefois, cette suggestion nécessite d'autres études. Par ailleurs, le bilinguisme contribue à la réserve cognitive. Il a été démontré qu'il était associé à un retard dans l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer (Bialystok et al., 2014), et de l'atrophie corticale (Schweizer et al., 2012).

Etant donné que le moment du diagnostic est plus tardif chez les individus au niveau d'éducation plus élevé, ils font preuve au cours du temps d'un déclin plus rapide, comme le montre également la Figure

33. Certaines études mettent en évidence la relation inverse ou bien même aucune relation entre le niveau d'éducation et l'évolution (Suh et al., 2004 ; Fritsch et al., 2002).

Il est également intéressant de noter que le niveau d'éducation favorise le risque d'affections cardiovasculaires : le niveau socio-économique plus bas pouvant être associé à une régime alimentaire déséquilibré ou l'accès à un suivi médical et un traitement médical à long terme moins systématique (McDowell et al., 2007). Aux Etats-Unis, les individus au niveau d'étude peu élevé sont également moins actifs physiquement (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013) , ont plus de risque de diabète (Menke et al., 2015) et de maladies cardiovasculaires (Psaltopoulou et al., 2017).

Activité professionnelle

Plusieurs critères concernant l'activité professionnelle présentent un intérêt en ce qui concerne la réserve cognitive. En effet, une activité professionnelle maintenue sur le long terme, nécessitant des ressources intellectuelles relativement complexes semblent retarder le déclin cognitif (Xu et al., 2015).

- **ACTIVITÉ PHYSIQUE**

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cognitives sont multiples : favorise **l'apprentissage** chez l'animal jeune et âgé ainsi que la neurogénèse comme il a été mis en évidence chez les rongeurs (Van Praag et al., 1999), stimule les mécanismes de plasticité cérébrale et de remodelage des circuits neuronaux (Cotman, Berchtold, 2002), promeut la vascularisation cérébrale (Black et al., 1990).

Tableau 8 - Facteurs qui diminuent le risque de maladie d'Alzheimer d'après Mayeux, Stern, 2012.

	Mécanismes possibles
Education et activité professionnelle	Réserve cognitive
Activité de loisir	Améliore le métabolisme lipidique et la stimulation mentale
Régime alimentaire méditerranéen	Antioxydant et anti-inflammatoire
Activité physique	Active la plasticité cérébrale et favorise la vascularisation

- SYNTHÈSE

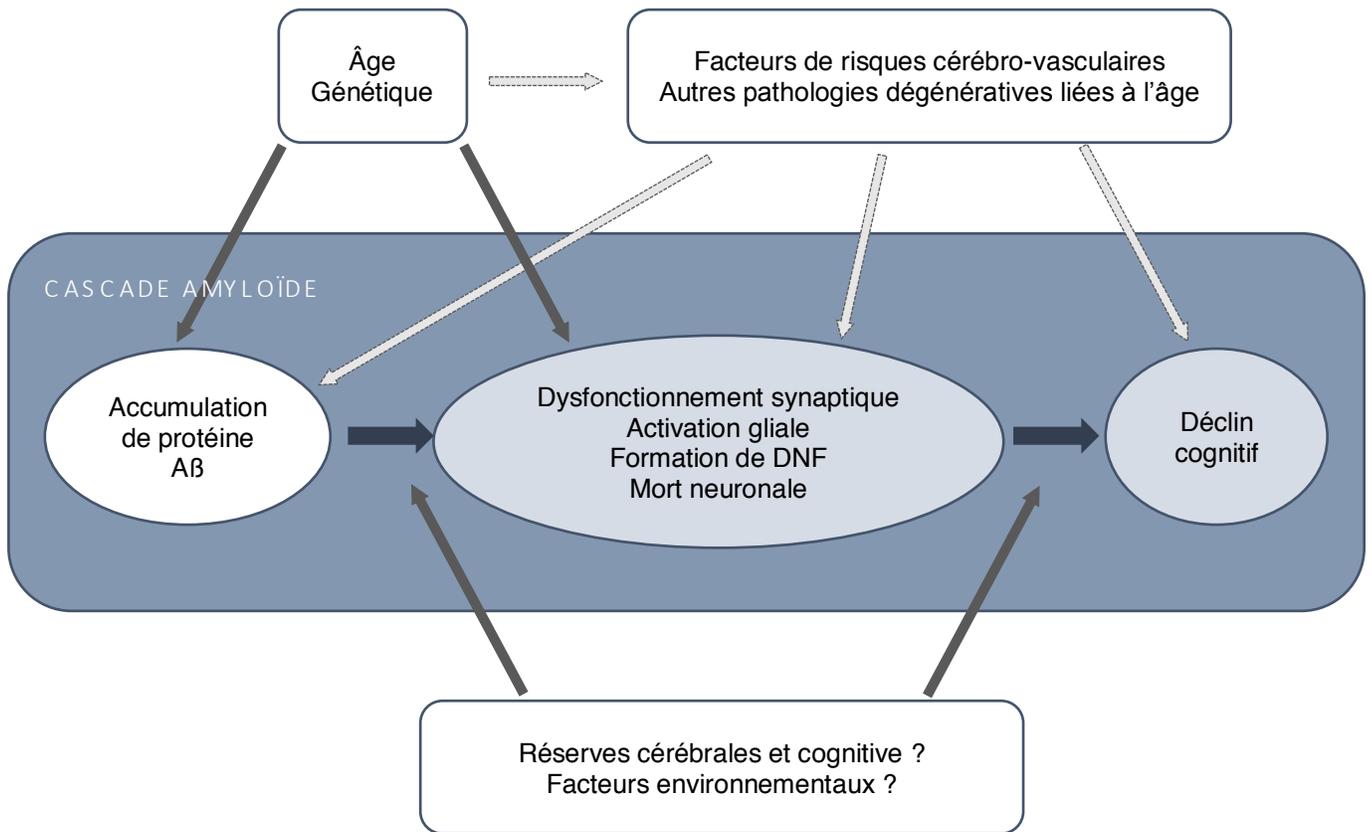


Figure 35 - Modèle hypothétique des séquences physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer, issu de (Croisile et al., 2012), adapté de Sperling et al., 2011

7. Outils diagnostiques cliniques :

L'évaluation clinique reste l'étape centrale dans la démarche diagnostique et doit prendre en compte la parole du patient mais également celle de son entourage : la famille, les accompagnants. A cela s'ajoute des **outils d'évaluation** des capacités cognitives et fonctionnelles.

- TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

En première intention, ces outils se veulent pratiques d'utilisation, rapides à administrer et suffisamment sensibles. Parmi ceux permettant de révéler un changement précoce, on peut notamment citer l'AD8 (Eight-item Interview to differentiate Aging and Dementia), (Galvin et al., 2005) et le CFI (Cognitive Function Instrument), (Walsh et al., 2006). Le MMSE permet une évaluation des fonctions cognitives globales (Folstein et al., 1975) alors que le test des 5 mots est un test plus spécifique de la mémoire épisodique traduisant une atteinte de l'hippocampe (Cowppli-Bony et al., 2005). Des questionnaires et tests neuropsychologiques, plus longs d'administration, utilisés dans le cadre d'une consultation

spécialisée sont également couramment utilisés. Que ce soit dans un contexte de pratique clinique ou de recherche, les tests utilisés seront plus ou moins adaptés.

L'un des objectifs principaux de l'évaluation clinique est de **prévoir l'évolution dans le temps à l'échelle d'un individu** : est-ce qu'un individu répondant aux critères du stade de MCI évoluera vers une démence due à la maladie d'Alzheimer et sous quel délai. Une meilleure sensibilité permet donc détecter des changements dans les capacités cognitives et fonctionnelles, nécessaire pour évaluer la progression de la maladie ou encore une réponse thérapeutique. Dans cette perspective, les outils qui évaluent la mémoire épisodique, le rappel immédiat et différé sont particulièrement adaptés (Aisen et al., 2017).

Les dernières recommandations européennes dans l'évaluation d'un patient dont un état de démence est suspecté envisagent deux étapes (Costa et al., 2017). Tout d'abord une évaluation pouvant être réalisée par un médecin généraliste réalisée en moins de 15 minutes tels que le MMS E, MoCA, Mini-CoG, ACE ou ACE-R et FAB. Lorsque des évidences cliniques et psychométriques sont en faveur d'un déficit cognitif, une évaluation par un spécialiste permet de vérifier et confirmer le premier test. **L'ADAS-Cog**, CAMCOG-R et le MDRS sont dans ce cas adaptés. Enfin, des tests spécifiques de domaines cognitifs précis sont également réalisables afin d'établir un profil neuropsychologique plus précis (Costa et al., 2017).

B.Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin

1.Définition :

Le terme de Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin a été initialement introduit pour décrire une atteinte cognitive et comportementale du chien âgé (Frank, 2003), dont les causes médicales aux répercussions cognitives ne peuvent expliquer le tableau clinique à elles seules et résultant d'un processus neurodégénératif du système nerveux central (T. Schütt et al., 2015). Ce déclin cognitif concernant des chiens de plus de 8 ans principalement, (Fast et al., 2013) n'est pour autant pas un processus normal du vieillissement et présente de nombreuses similitudes avec la démence de type Alzheimer chez l'Homme (Schütt et al., 2016).

Cette approche anglo-américaine diffère de la classification française de Patrick Pageat qui fait la distinction entre « l'hyper-agressivité du vieux chien », le « syndrome confusionnel du vieux chien » et la

dysthymie du vieux chien » (Ribolzi, 2012), qui ne se fonde que sur des considérations cliniques.

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif se caractérise par un déclin progressif sur une longue période (18-24 mois), (Milgram et al., 1994 ; B. J. Cummings et al., 1996 ; Brian J. Cummings, Head, Afagh, et al., 1996) . Les fonctions exécutives (Tapp et al., 2003), l'**orientation dans l'espace** (Adams, 2000 ; Chan et al., 2002), mais également la mémoire (Studzinski et al., 2006) sont les principales fonctions cognitives altérées. Un état agité, anxieux y est également associé se traduisant par des signes de peurs et de phobies, voire d'agressivité (Azkona et al., 2009). Le diagnostic est confirmé par analyse d'histopathologie après autopsie.

2. Signes cliniques

Les signes cliniques classiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin sont regroupés sous l'acronyme anglophone DISHAAL, (Landsberg et al., 2012), pour :

- « **Disorientation** » : Confusion, altération de l'orientation spatiale, ne reconnaît plus les personnes de son entourage, son environnement et les routines.
- « **Socio-environmental Interaction** » : Modifications des interactions intra et inter-spécifiques et avec son environnement.
- « **Sleep-wake cycles** » : Rythme du sommeil perturbé avec une augmentation des phases de sommeil en journée et une altération et diminution du sommeil la nuit.
- « House-soiling », malpropreté à l'intérieur du domicile, perte du contrôle de l'émission d'urine et/ou de fèces avec ou sans incontinence.
- Modification de l'**Activité** : Diminution de l'initiation d'activités et augmentation des comportements stéréotypés (activité répétitive sans but).
- « **Anxiety** » : Vocalisations, état agité
- « **Learning and Memory** » : Diminution des aptitudes à reproduire des tâches et commandes apprises dans le passé, apprentissage de nouvelles tâches ralenti voire impossible.

Les signes les plus fréquemment rapportés sont une perturbation du cycle du sommeil (57%) puis une diminution des interactions (51%), une désorientation au domicile (49%) et de l'anxiété (46%),(Fast et al., 2013).

Une étude longitudinale réalisée auprès de 51 chiens de famille de plus de 8 ans sur une période de 24 mois souligne également le fait que l'âge est un facteur de risque au développement de dysfonctionnement cognitif mais tous les chiens âgés ne sont pas concernés (T. Schütt et al., 2015).

Avec l'âge, les catégories concernées par un déclin, se cumulent et **s'accroissent** en intensité. Après avoir écarté toutes autres causes, les chiens au diagnostic de dysfonctionnement cognitif canin présentent en particulier quatre signes cliniques : « déambulation sans but », « rester fixé, le regard dans le vide », « éviter les caresses » et pour finir des « difficultés à trouver de la nourriture tomber au sol ». Cette étude souligne le fait que **l'olfaction**, comme chez l'homme pourrait être considérée comme un signe clinique de dysfonctionnement cognitif. Pour finir, **l'anxiété et les phobies** sont les premiers signes rapportés par les propriétaires, (Landsberg, Araujo, 2005), mais également chez l'homme dans le cas de la maladie d'Alzheimer (Porter, 2003 ; McCurry et al., 2004). Chez le chien, dans 33% des cas il s'agit **d'anxiété de séparation** et dans 58% des cas des peurs irrationnelles.

3. Démarche diagnostique

Le diagnostic de dysfonctionnement cognitif se base sur l'identification de signes cliniques et **l'exclusion des** processus pathologiques pouvant causer ou contribuer à une altération des aptitudes cognitives.

Dans la pratique clinique, la démarche diagnostique se base initialement sur une prise de commémoratifs **renforcée** ainsi qu'un examen clinique général, une évaluation neurologique et de **l'état algique** (comprenant une évaluation sensorielle, orthopédique et dentaire), permettant d'exclure toute affection organique. A cela s'ajoute des examens complémentaires ciblés selon les anomalies cliniques et comportementales objectivées. Il s'agit d'un diagnostic **d'exclusion**.

4. Prévalence

Quelques études ont été réalisées afin d'évaluer la prévalence du syndrome de dysfonctionnement cognitif au sein de la population canine via des questionnaires adressés aux propriétaires, parfois associés à un examen clinique et des examens complémentaires. Dans tous les cas le diagnostic repose sur les catégories de l'acronyme DISHA (Osella et al., 2007 ; Neilson et al., 2001 ; Salvin et al., 2010 ; Azkona et al., 2009).

L'étude à grande échelle réalisée via un questionnaire en ligne auprès de 497 propriétaires de chiens âgés de plus de 8 ans estime la prévalence à 14,2% mais également que seulement 1,9% de ces chiens ont eu un diagnostic posé par un vétérinaire (Salvin et al., 2010). Cette étude souligne le fait que ce syndrome est fortement sous-diagnostiqué. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cela. Tout d'abord, cette affection présente aujourd'hui de nombreuses inconnues et reste mal décrite auprès des vétérinaires qui eux-mêmes manquent d'outils diagnostiques utilisables en pratique et validés. Du côté des propriétaires également, il est fréquent que les modifications comportementales qu'ils peuvent

remarquer sont bien trop souvent mise sur le compte du vieillissement ou tout simplement ignorée.

Toutes les études qui établissent une prévalence du syndrome de dysfonctionnement cognitif ne se fondent que sur des questionnaires dont la validité et l'interprétation nécessite d'être étudiée. Les critères utilisés par les vétérinaires pour poser le diagnostic ne sont pas communiqués et vraisemblablement variés entre eux.

Il est intéressant de noter que lorsque le diagnostic est posé, le taux de survie du chien n'est pas modifié, supportant l'idée que ces animaux bénéficient d'un suivi médical adapté mais également d'une certaine assistance des propriétaires (Fast et al., 2013).

5.Aspects lésionnels et similitudes **avec la maladie d'Alzheimer**

Le chien constitue un modèle très informatif dans l'étude du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer car il répond à quatre critères (Gilmore, Greer, 2015) :

- ♦ L'espèce canine est l'une des plus variables en terme de phénotype : taille pouvant varier d'un facteur 40 (Wayne, Ostrander, 1999), espérance de vie variable selon le poids, la race...
- ♦ Le chien dispose d'un accès à des soins de qualité comparable à la médecine humaine. Ils disposent notamment d'un monitoring précis tout au long de leur vie : taille, poids, examen clinique. De plus, ils partagent un environnement et un style de vie identique à celui de leur propriétaire.
- ♦ Le génome du chien est maintenant bien défini, pouvant être soumis à plusieurs techniques de laboratoires. Comparé à celui de la souris, le génome du chien est plus proche de celui de l'Homme (Nasir et al., 1997). La sélection génétique appliquée sur certaines races a sélectionné des prédispositions génétiques pour certaines affections, permettant d'identifier les gènes impliqués. Cela permet également de faire des études sur un échantillon plus proche génétiquement (Boyko, 2011).
- ♦ Le chien vit dans le même environnement que l'homme, un environnement naturel qui permet son étude.

Il existe de nombreuses similitudes entre la maladie d'Alzheimer chez l'Homme et le syndrome de dysfonctionnement cognitive chez le Chien. Tout d'abord d'un point de vue clinique, l'évolution est insidieuse, progressive avec une atteinte particulièrement marquée de la mémoire et des fonctions exécutives, (Brian J. Cummings, Head, Ruehl, et al., 1996 ; Head et al., 2002 ; Heath et al., 2007 ; Siwak-Tapp et al., 2008)

De nombreuses études ont notamment mis en évidence une corrélation entre le déficit cognitif et l'importance des dépôts d'A β dans le cortex cérébral (B. J. Cummings et al., 1996 ; Head et al., 1998, 2000), mais plus récemment remises en cause (Ozawa et al., 2016).

Les études histopathologiques réalisées dans le cadre de l'étude de l'équivalent de la maladie d'Alzheimer chez le Chien rapportent un **dépôt d'A β** qui concerne initialement le cortex préfrontal et **l'hippocampe** (Head et al., 2000). Toutefois, contrairement à l'Homme, la présence de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques neuritiques n'ont pas été mises en évidence chez le Chien (Papaioannou et al., 2001 ; Wisniewski et al., 1996) .

Ce dépôt **d'A β** est peu spécifique de la maladie d'Alzheimer ou même du syndrome de dysfonctionnement canin étant donné qu'il peut également survenir sans être associé à un déficit fonctionnel, au cours du vieillissement non pathologique (Pop et al., 2010). La formation de plaques **séniles n'est pas corrélée** au dysfonctionnement cognitif chez le Chien, pouvant éventuellement s'expliquer par le facteur temps qui diffère par rapport à l'Homme (Ozawa et al., 2016). En effet, il peut s'écouler des décennies entre la formation des premiers dépôts d'amyloïdes et les premiers signes de déficit cognitif. Les altérations synaptiques ou de la myéline, mise en évidence par immunohistochimie et activation gliale au cours du vieillissement normal, semblent être impliquées dans le mécanisme physiopathologique du dysfonctionnement cognitif canin (Ozawa et al., 2016).

La mesure de **l'adhésion inter**-thalamique comme suggérée par l'étude d'Hasegawa semble être un critère suffisamment sensible pour distinguer les vieux chiens des chiens âgés atteints d'un dysfonctionnement cognitif (Hasegawa et al., 2005).

Que ce soit d'un point de vue clinique, comme lésionnel, le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin est à comparer à la phase prédéméntielle, le Mild Cognitive Impairment chez l'Homme plutôt qu'à la phase démentielle de la maladie d'Alzheimer.

6.Diagnostic différentiel

L'idée est ici de mieux comprendre quels sont les symptômes comportementaux associés à des atteintes organiques chez le chien âgé.

a - Les affections douloureuses

La douleur modifie la perception du vécu, altérant l'état émotionnel, multipliant les associations entre le ressenti négatif de la douleur et différentes interactions du quotidien. Ainsi, à plus ou moins long terme, un nouveau **processus d'apprentissage** fixe des erreurs de jugement. La douleur est chez le chien l'une des premières causes de modifications comportementales, notamment agressive (Camps et al., 2012).

Dans le cas d'une douleur aiguë, le chien exprime des signes **d'angoisse**, une **diminution de l'appétit**, une modification du regard, une augmentation ou diminution de **l'activité motrice**, de **l'automutilation**, des vocalisations et des modifications biochimiques (augmentation de la glycémie du cortisol, des catécholamines). Lors d'une douleur chronique, le comportement adopté vise à diminuer cette douleur et d'éviter de l'aggraver. Le chien peut présenter un comportement figé, une locomotion raide, des postures antalgiques, des soins autocentrés de la région douloureuse ou des signes de stress diffus (Vieira, 2015 ; Epstein et al., 2015).

Toute atteinte locomotrice, oséo-articulaire tel que l'arthrose, les hernies discales, les tumeurs osseuse mais également ophtalmologiques, les otites, affections parodontales ou encore une pancréatite, peuvent être à l'origine d'une douleur aiguë ou chronique.

b - Les affections endocriniennes et métaboliques

Toutes les hormones, neurotransmetteurs, cytokines et autres messagers sont susceptibles de passer la barrière hémato-encéphalique, et ainsi d'agir sur le système nerveux central et le comportement.

A. LE CORTISOL

Une augmentation de la concentration en cortisol inhibe le transport de glucose vers les cellules de l'hippocampe (Virgin et al., 1991), contribuant à une « hypoglycémie fonctionnelle », responsable de déficits cognitifs. Une « hypoglycémie fonctionnelle » qui se généralise de façon plus ou moins chronique, pourrait également être la cause d'une diminution de volume et de lésions de l'hippocampe, compte tenu de sa grande vulnérabilité (McEwen, 1997). Lors de lésions de l'hippocampe, le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol est altéré (Jacobson, Sapolsky, 1991). Un cercle vicieux s'installe donc avec une augmentation de la libération de cortisol. Une réduction du volume de l'hippocampe est associée à une diminution des performances en mémoire déclarative lors de l'augmentation du taux de cortisol chez l'individu âgé (Gruetter et al., 1996).

B. LE GLUCOSE

En ce qui concerne les fonctions cognitives, le diabète sucré peut initier différents mécanismes à l'origine de déficits fonctionnels. Parmi ces mécanismes, on peut citer l'insulino-résistance et l'amyloïde, l'hyperglycémie, les affections vasculaires et l'hypoglycémie (Kodl, Seaquist, 2008). Les troubles cognitifs principalement rapportés dans la littérature, associés à un diabète sucré de type I chez l'homme sont un ralentissement du traitement des informations, une atteinte des capacités psychomotrices, des déficits d'attention, de la construction visuelle mentale et de la flexibilité mentale (Kodl, Seaquist, 2008).

Les neurones n'ont pas la capacité de stocker ou de synthétiser le glucose. Ils sont donc totalement dépendant des ressources périphériques. La consommation en glucose est proportionnelle à la difficulté de la tâche cognitive à accomplir (McNay et al., 2000). De plus, une compartimentation de la consommation est décrite pour chaque région cérébrale (McNay et al., 2001). La concentration en glucose est plus longue à se rétablir chez les individus les plus âgés, pouvant donc expliquer les déficits de mémoire associés (McNay, Gold, 2001).

C. INSULINO-RESISTANCE

L'une des particularités du tissu cérébral est que le transport du glucose est actif et donc saturable via les transporteurs GLUT1, au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Convit, 2005). Le nombre de transporteur est régulé en fonction de la glycémie périphérique et grâce à une vasodilatation de l'endothélium afin d'augmenter la surface d'échange et augmenter le flux en glucose tout en maintenant un gradient linéaire entre la concentration périphérique et cérébrale (Seaquist et al., 2001). Une anomalie de ce système de vasodilatation endothéliale est fréquemment associée à une insulino-résistance, précédant le diabète sucré de type II, dont le mécanisme reste à être mieux expliqué mais dont les conséquences sont une « hypoglycémie fonctionnelle ». Par ailleurs, la concentration en cortisol est étroitement liée à la régulation de la glycémie.

D. HYPOTHYROÏDIE

L'hormone thyroïdienne triiodothyroxine (T3) stimule les activités de l'organisme, les synthèses cellulaires, les effets bêta-adrénérgiques, favorise la transmission sérotoninergique et régule la sécrétion de GABA (Vieira, 2015).

Des signes neurologiques sont rapportés chez 7,5% des chiens hypothyroïdiens (Panciera, 2001),

tels qu'un dysfonctionnement neuromusculaire, des anomalies des nerfs crâniens, une paralysie laryngée, un mégacœsophage, un déficit des motoneurones périphériques et une encéphalopathie.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de déficits neurologiques restent à être expliqués mais une première hypothèse concerne les altérations du transport axonal et des phénomènes d'ischémie (Bertalan et al., 2013).

- **Transport axonal**: l'activité de l'ATPase étant diminuée par défaut d'action des hormones thyroïdiennes, le transport axonal de protéines et d'ATP est en conséquence ralenti (Sidenius et al., 1987). De plus, l'hormone thyroïdienne étant également impliquée dans la synthèse de dynéine et de tubuline, protéines du transport axonal, la synthèse et le fonctionnement même des microtubules est altéré.
- **Ischémie**: principale cause avancée dans les signes du système nerveux central pouvant être la conséquence d'athérosclérose se caractérisant par un épaississement de la tunica media et interna des paroi artérielles associé à un dépôt lipidique (Hess et al., 2003).
- **Compression des nerfs par dépôt myxoédémateux**: accumulation de mucopolysaccharides et d'acides hyaluroniques qui en se liant à l'eau engendrent un épaississement cutané (Safer, 2011).

Des troubles neurologiques sont rapportés au niveau du système nerveux périphérique avec notamment une atteinte des nerfs crâniens (McKeown, 2002 ; Jaggy et al., 1994 ; Vitale, Olby, 2007 ; Panciera, 2001), des cas de polyneuropathie généralisée ou de Myasthenia Gravis, des neuropathies glossopharyngiennes, des troubles musculaires tels que le mégacœsophage ou une faiblesse musculaire, ainsi qu'une atteinte du système nerveux central que ce soit par un syndrome vestibulaire ou un déficit fonctionnel du prosencéphale (Bertalan et al., 2013 ; Jaggy et al., 1994).

Les signes prosencéphaliques sont rarement rencontrés chez le chien hypothyroïdien. Une étude réalisée chez le Labrador Retriever met en évidence des signes neurologiques centraux attribués aux conséquences hématologiques de l'hypothyroïdie que sont l'**hyperlipémie et l'athérosclérose** (Vitale, Olby, 2007), mais également consécutifs à une tumeur de l'hypophyse. Il peut s'agir d'une marche en cercle, de crises épileptiques, d'agressivité et de démence (Blois et al., 2008) et plus rarement, un coma myxoédémateux. Une fois de plus, ce sont l'hyperlipémie et l'athérosclérose qui en seraient la cause. Ces signes neurologiques sont réversibles une fois le traitement hormonal initié (Higgins et al., 2006). Très rarement, un coma myxoédémateux peut également survenir lors d'une hypothyroïdie non traitée (Kim et al., 2012).

Par ailleurs, les conséquences métaboliques systémiques de l'hypothyroïdie ont peu de conséquences sur le fonctionnement cérébral, grâce à des mécanismes de défenses du cerveau lors d'une

hypothyroïdie chronique : le tissu cérébral retient une plus grande quantité d'hormone thyroïdienne, conversion de la T4 en T3 augmentée et diminution de la dégradation d'hormones thyroïdiennes (Bertalan et al., 2013).

- ♦ CORRELATION CLINIQUE

Dans les cas d'un hypercorticisme (Syndrome de Cushing), l'augmentation de la synthèse de cortisol se caractérise par de la polyphagie, une perturbation du rythme du sommeil, des fonctions émonctoires, de la polyphagie et des signes de dysfonctionnement cognitif. Le diabète sucré s'accompagne d'une malpropreté urinaire, de l'irritabilité, de la polyphagie et un état léthargique. Chez le chien hypothyroïdien, les signes neurologiques restent relativement rares et consécutifs à de l'hyperlipémie et de l'athérosclérose.

c - Les affections nerveuses

Des comportements inadaptés ou anormaux surviennent lors d'une affection nerveuse. Les principales manifestations sont : une baisse de la vigilance, un état **d'excitabilité et d'hyper**-motricité, une agressivité inexplicée, une **variation brutale de l'humeur**, des troubles cognitifs, **des** troubles comportementaux cycliques (boulimie/anorexie, hyperexcitation sexuelle, hypersomnie/insomnie), ou encore des stéréotypies (tournis, déambulations, marche en cercle, pousser au mur, léchages et mordillements, « gober des mouches », poursuites d'ombres et phases de fixité) (Vieira, 2015). Lors d'une affection nerveuse périphérique, un état de faiblesse peut être rapporté par le propriétaire, associée à une diminution de la mobilité et de l'incontinence urinaire ou fécale dans certains cas. Il peut également survenir une diminution des perceptions sensorielles.

Les causes d'une affection nerveuse sont variées. Nous pouvons citer les processus néoplasiques dont la clinique varie en fonction du type de tumeur et de sa localisation, des crises convulsives peuvent modifier l'activité motrice. Des lésions des nerfs crâniens peuvent altérer les fonctions sensorielles et l'appréhension de l'environnement. Une intoxication exogène (pesticides, médicaments...) ou endogène (urémique, ammoniacale) peut également occasionner des troubles nerveux, généralement d'apparition aiguë. Toute atteinte des fonctions cardiorespiratoires et vasculaires, en diminuant l'apport en oxygène ou en glucose du tissu cérébral s'accompagne d'un déficit fonctionnel dépendant des zones concernées.

d - Les déficits de perception sensorielle

- L'ODORAT

L'olfaction est le sens le plus informatif pour le Chien, sur lequel il se base pour de nombreuses analyses de son environnement et de ses interactions sociales (Gazit, Terkel, 2003). L'odorat n'est diminué qu'après l'âge de 14 ans en moyenne, et systématiquement au-delà de 17 ans chez le chien d'après une étude réalisée sur 22 chiens (Hirai et al., 1996), se caractérisant par une diminution du nombre de cellules épithéliales, de villosités cellulaires, une diminution des figures de régénération ainsi que des signes de vieillissement au niveau du bulbe olfactif. Il est possible qu'une perte de l'odorat implique un désintérêt pour l'environnement, avec de l'apathie, peut-être des phases de désorientation, ou encore des relations sociales intra-spécifiques altérées.

- LA VUE

De l'agressivité, de la peur ou encore de l'apathie peuvent signer un déficit visuel, afin d'éviter tout stimuli ne pouvant être analysé par les autres sens. Certaines situations comme un éclaircissement trop violent ou au contraire limité, des objets en mouvements trop rapide par exemple peuvent devenir plus difficile à appréhender pour le chien âgé, en fonction de l'affection le concernant.

- L'AUDITION

Lors d'un déficit de l'audition, le chien peut montrer des signes de désobéissance selon son propriétaire qui traduisent en réalité une absence d'attention. Une augmentation des aboiements est également rapportée, sans raison et de façon aléatoire. Lorsque les interactions sociales deviennent stressantes car accompagnées d'une amplification de la gestuelle du propriétaire, il peut exprimer une agitation motrice désordonnée. Pour finir, une situation soudaine, avec un effet de surprise peut déclencher des agressions d'autodéfense (Vieira, 2015).

En médecine humaine, lorsqu'un patient est atteint de la maladie d'Alzheimer ou même de Mild Cognitive Impairment (MCI), les fonctions auditives centrales sont également diminuées, sans aucune atteinte des fonctions périphériques (Gates et al., 1996, 2008). La presbycusie, diminution naturelle des facultés auditives, est par ailleurs une manifestation précoce de la maladie d'Alzheimer, pouvant précéder de plusieurs années le diagnostic de démence (Gates et al., 2002). Un déficit de l'audition contribue certes à un déficit cognitif mais ne peut être assimilé à une cause de la maladie d'Alzheimer mais est plutôt un facteur exposant et amplificateur des symptômes de démence. En effet, la perte de l'audition diminue les stimulations environnementales, à l'origine d'une isolation sociale des patients. La surdité est également associée à un état dépressif, qui diminue les capacités cognitives (Darcet et al., 2016).

Tableau 9 - Diagnostic différentiel relatif à chaque catégorie sémiologique du Dysfonctionnement Cognitif Canin

	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
DESORIENTATION	INTRA-CRÂNIEN <ul style="list-style-type: none"> - Congénital : hydrocéphalie, lissencéphalie, maladie de stockage lysosomal - Intoxications : anesthésiants, cannabis... - Infectieux : Maladie de Carré, - Inflammatoire ou à médiation immune : Méningoencéphalite granulomateuse, Méningoencéphalite d'origine indéterminée, Méningoencéphalite nécrosante - Néoplasie : Gliome, Lymphome, Méningiome, Métastases, Pituitaire - Traumatisme 	→ Imagerie (IRM ou scanner), accompagné d'une analyse du liquide céphalo-spinal lors d'une suspicion infectieuse, inflammatoire ou à médiation immune.
	EXTRA-CRÂNIEN <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalose hépatique - Hypocalcémie - Hypoglycémie - Maladie rénale 	→ Bilan biochimique complet et analyse d'urine
INTERACTIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	DÉFICITS SENSORIELS <ul style="list-style-type: none"> - Baisse de la vision - Baisse de l'audition - Baisse de l'olfaction 	→ Examen neurologique et anamnèse complète
	DOULEUR AIGUE ou CHRONIQUE	→ Examen orthopédique et de la cavité buccale
	AFFECTIONS ENDOCRINIENNES	→ Bilan biochimique complet et analyse d'urine
	STRESS	
	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	EXAMENS COMPLEMENTAIRES

INTRA-CRÂNIEN

...

EXTRA-CRÂNIEN :

- **Déficits sensoriels** : Baisse de la vision, baisse de l'audition, baisse de l'olfaction
- **Douleur aigue ou chronique**
- **Affections endocriniennes** : diabète sucré, syndrome de Cushing, hypothyroïdie

PAR DÉFAUT DE VIDANGE

- **Atonie du détrusor** : Affection du motoneurone périphérique ou central, Infiltration tumorale de la paroi vésicale, distension vésicale
- **Obstruction fonctionnelle** : Inflammation de l'urètre, douleur, affection du motoneurone central
- **Obstruction physique partielle** : urolithiase, atteinte prostatique,

PAR DÉFAUT DE STOCKAGE

- **Hypercontractibilité de la vessie** : obstruction partielle chronique, inflammation, néoplasie, instabilité du détrusor
- **Capacité de stockage limitée** : fibrose, hypoplasie, néoplasie
- **Incompétence urétrale sphinctérienne** : Infection du tractus urinaire, réponse hormonale (femelle stérilisée), affection prostatique, néoplasie urétrale, congénital

AUTRES

- Comportemental (désorientation, perte de l'apprentissage, stress), uretères ectopiques, iatrogène, secondaire à de la polyurie/polydipsie, uréthrocele, urolithiase, douleurs articulaires

AFFECTIONS ENDOCRINIENNES**STRESS**

- Modification de l'environnement spatial ou social

DÉFICITS SENSORIELS

- Baisse de la vision
- Baisse de l'audition
- Baisse de l'olfaction

→ **Imagerie** (IRM ou scanner), accompagné d'une **analyse du liquide céphalo-rachidien** lors d'une suspicion infectieuse, inflammatoire ou à médiation immune.

→ **Examens neurologique, orthopédique et de la cavité buccale complets**

→ **Bilan biochimique complet et analyse d'urine**

→ **Analyse d'urine** afin de caractériser la présence d'un phénomène infectieux, une polydipsie ou encore la présence de cellules anormales à la cytologie.

→ **imagerie** : La **radiographie** permet de mettre en évidence certaines lithiases (Oxalates de calcium principalement) et peut être complétés par la réalisation de clichés avec produits de contrastes administrés par voie intraveineuse. **L'échographie** permet de faire le bilan structurel des voies urinaires, de visualiser des obstructions des voies urinaires, pouvant être complétées par un **IRM, scanner** avec produit de contraste ou **urétroscopie**.

→ **Bilan biochimique complet et analyse d'urine**

Le vieillissement cognitif chez l'Homme comme chez le Chien est individu-dépendant que ce soit dans

sa présentation clinique, sa progression, son évolution au cours du temps. De nombreux facteurs peuvent également contribuer à maintenir des stratégies de compensation, une plasticité, une flexibilité des fonctions cognitives.

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin, considéré comme l'équivalent de la maladie d'Alzheimer, nécessite encore d'être étudié afin d'établir un moyen de diagnostic plus spécifique et plus sensible. Il est également important de sensibiliser les propriétaires et les vétérinaires.

Le diagnostic différentiel associé aux troubles cognitifs du chien âgé est très varié, multi-systémique. La démarche diagnostique du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin est une démarche par exclusion nécessitant donc au minimum un examen clinique, orthopédique et neurologique complet, ainsi qu'une exploration de la cavité buccale. Un bilan biochimique complet, une analyse hématologique et un profil des hormones thyroïdiennes sont également indispensables. Il peut également être intéressant de réaliser une analyse d'urine et de l'imagerie intra-crânienne.

Afin d'apporter un outil diagnostique plus spécifique du syndrome de dysfonctionnement cognitif, il est possible d'utiliser des questionnaires adressés aux propriétaires de chien. Il existe plusieurs questionnaires publiés depuis près de 20 ans dont il est nécessaire d'évaluer leur pertinence dans le cadre d'une démarche diagnostique.

PARTIE II : ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DU SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF VIA UN QUESTIONNAIRE

Le chien atteint de SDCC commence à être utilisé en médecine translationnelle comme modèle pré-clinique de la MA. Seulement, la pertinence de ce modèle est controversée car (i) peu d'études décrivent la présence de DNF (deuxième lésion caractéristique de la MA) chez le Chien et (ii) les dépôts amyloïdes sont retrouvés chez les chiens âgés, qu'ils soient atteints ou non de troubles cognitifs. Afin de mieux comprendre la pathologie associée au SDCC, il serait intéressant de pouvoir corrélérer, chez des chiens âgés atteints ou non de troubles cognitifs, les marqueurs issus du LCS et de l'imagerie (IRM, PET) avec les résultats histopathologiques. Une telle étude nécessite donc un diagnostic clinique de SDCC, permettant de créer deux groupes qui puissent être comparés : chiens âgés normaux d'un point de vue cognitif d'une part et chiens âgés au statut cognitif anormal d'autre part. En vue de la préparation d'une telle étude de recherche clinique sur le site de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, le but du présent travail de thèse est de réaliser une revue bibliographique des différents questionnaires utilisés en clinique pour le diagnostic du SDCC, afin d'identifier le questionnaire semblant le plus pertinent pour débiter la réalisation de ce projet.

Après une présentation générale des critères généraux des questionnaires, les différents questionnaires utilisés pour le diagnostic de SDCC seront présentés, comparés et discutés.

I. OBJECTIFS ET CARACTERISTIQUES DU QUESTIONNAIRE

A. Spécificité : critères diagnostiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin

L'objectif d'un questionnaire à visée diagnostique est d'être suffisamment sensible pour détecter parmi les chiens âgés les individus exprimant un comportement pathologique et suffisamment spécifique pour exclure les chiens âgés aux modifications comportementales pouvant s'expliquer par le vieillissement normal uniquement.

Dans le cas de l'animal, le questionnaire est indirect, adressé à un propriétaire qui vit au quotidien avec son animal qui peut remarquer une évolution, des changements. Son jugement peut également être subjectif en amplifiant l'importance de certains comportements parce que connotés négativement, qui peuvent altérer sa relation, ses habitudes avec son animal ou au contraire atténuer l'ampleur d'un comportement en le considérant comme normal « compte tenu de l'âge ».

Plusieurs caractéristiques de la maladie d'Alzheimer comme du Dysfonctionnement Cognitif Canin doivent être prises en compte dans l'interrogatoire des propriétaires.

Le déclin cognitif est progressif, d'apparition insidieuse. Le stade démentiel est atteint lorsque les activités de la vie quotidienne sont compromises. Une activité de la vie quotidienne chez le Chien qui consiste par exemple à demander à sortir pour faire ses besoins, localiser son point de nourriture et d'eau, avoir des phases d'activités synchronisées sur le rythme du foyer, maintenir des interactions sociales positives. Une perte des capacités cognitives, ne permettant pas de gérer la vie quotidienne peut être source d'un état permanent de **stress et d'anxiété** qui peut accroître le déficit cognitif en diminuant les capacités d'attention. Le Chien étant un animal qui explore son environnement, l'activité locomotrice peut également être indicatrice d'une activité désordonnée ou bien d'un état dépressif, d'une perte d'intérêt pour l'environnement.

Si chez l'Homme la mémoire épisodique s'évalue facilement par le dialogue, il est plus difficile pour un propriétaire de rapporter des épisodes d'amnésie de son animal de compagnie. Les signes peuvent donc être indirects : incontinence qui n'est en fait que la conséquence d'une perte de l'apprentissage de la propreté ou secondaire à une désorientation par exemple. Contrairement au vieillissement normal où des oublis momentanés peuvent se produire, dans le cas d'un vieillissement pathologique neuro-dégénératif, l'amnésie est quasi définitive, sans possibilité de récupération.

Lorsque les aptitudes visuospatiales et les fonctions exécutives sont atteintes, il est peut-être plus évident pour le propriétaire que son animal présente certains troubles. L'orientation dans un environnement familier comme non-familier est difficile et crée des situations anxiogènes. L'interaction sociale maître-chien peut également être modifiée : le chien ne parvient plus à apprendre de nouvelles commandes verbales comme non verbales, il prend de moins en moins d'initiatives et lorsqu'il fait des choix il commet de plus en plus d'erreurs.

1. Déclin progressif
2. Altération de l'**autonomie** dans les cas les plus sévères
3. Déficit de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales et exécutives.
Syndrome qui concerne un ou plusieurs domaines de l'acronyme DISHAAL.
4. Multiplication de situations génératrices de **stress et d'anxiété**.

B. Critères externes et internes au questionnaire

1. Validité et fiabilité des outils psychométriques

La validité et la fiabilité d'un instrument permettent de pondérer l'interprétation qui en découle. Un questionnaire ne peut être valide s'il n'est pas fiable. La validité d'un instrument de mesure ne peut être de 100% et s'évalue selon 5 critères, (Cook, Beckman, 2006 ; Sullivan, 2011) :

- Le contenu : est-ce que les questions sont en adéquation avec l'objectif de l'outil ? Il est donc nécessaire de préciser les étapes de la réalisation des questions, les personnes qui y ont participé.
- La modalité de réponse : l'intention initiale de la formulation de la question et le processus de réflexion des sujets est-elle similaire ?
- Structure interne : fiabilité suffisante et facteurs internes
- **Relations avec d'autres variables** : si d'autres instruments d'évaluation sont disponibles ou si un « gold-standard de mesure existe, est-ce que cet outil est en adéquation ?
- Conséquences : est-ce que le score établi est réellement corrélé à une différence ?

2. Développement et validation de questionnaires appliqués auprès de propriétaires de chien : Exemple du DIAS

Le DIAS – ***Dog Impulsivity Assessment Scale*** – est un questionnaire élaboré afin d'évaluer l'**impulsivité** chez le chien domestique (Wright et al., 2011).

L'objectif de cette étude est de mettre au point un outil psychométrique fiable et valide basé sur l'opinion d'experts internationaux en comportement canin et de propriétaires afin de décrire le trait d'impulsivité chez le chien domestique. Cet outil se veut facile et **rapide d'administration** comme **d'interprétation**.

a - Générer des questions

- SÉLECTION

La première étape dans sa réalisation est de définir clairement les caractéristiques et patterns comportementaux d'un chien impulsif. Pour cela, 32 experts internationaux se sont concertés afin d'élaborer une liste de 28 questions permettant de répondre à la question « Comment reconnaître un *chien ayant un faible niveau d'autocontrôle (c'est-à-dire très impulsif), d'un chien moins impulsif ?* ».

- RÈGLES DE FORMULATION : ÉVITER LES QUESTIONS PEU PRÉCISES OU LES EFFETS EXTRÊMES

Dans un premier temps, l'ensemble des questions obtenues d'après les experts a été confronté à l'avis de 10 propriétaires de chiens. Cela permet de modifier les formulations des questions afin d'écartier les termes trop techniques, et de parfois illustrer certaines questions par des exemples. Le scoring de certaines questions ou la formulation a été inversée afin d'attribuer un score plus élevé aux comportements les plus extrêmes.

Pour finir, des questions qui n'interviennent pas dans le score final (« **distracter** »), sont ajoutées afin de distraire et de détourner l'attention du répondant. Leur but est d'éviter des réponses automatiques et de rompre un enchaînement de questions pouvant s'intéresser à un thème semblable.

L'ordre des questions est déterminé aléatoirement.

b - Analyse statistique

- VALIDITÉ EXTERNE

La validité externe permet d'évaluer si les résultats obtenus par cet outil peuvent être généralisés **d'un** échantillon à une population. Cela présuppose donc que l'échantillon défini doit être représentatif de la population cible.

L'échantillon disponible pour l'élaboration du DIAS est le plus large possible, sans aucun critère d'inclusion ou d'exclusion, obtenu par différents modes d'administration : mail, courrier, via le site internet de l'unité de recherche, distribution directe dans la rue, dans des cours d'éducation canine, auprès de particuliers, d'étudiants et d'employés des écoles vétérinaires du Royaume Uni ou encore auprès des clients venant consulté à la clinique universitaire en comportement.

- VALIDITÉ INTERNE

La validité interne correspond au choix des questions afin **d'évaluer un critère donné**, ce pour quoi est construit le questionnaire.

Cronbach's alpha, (Tavakol, Dennick, 2011) : Développé par Lee Cronbach, il permet de fournir une mesure de la cohérence interne d'un test et correspond à un nombre compris entre 0 et 1. La cohérence interne décrit dans quelle mesure tous les éléments d'un test mesurent le même concept ou critère et, par conséquent, reflète **l'interconnexion entre les questions employées**. Si les éléments d'un test sont corrélés entre eux, la valeur de l'alpha augmente. Cependant, un coefficient alpha élevé ne signifie pas toujours un degré élevé de cohérence interne. L'alpha est également affecté par la longueur du test.

Si la longueur du test est trop courte, la valeur de l'alpha est réduite.

Test-Retest : l'objectif est que le questionnaire donne les mêmes résultats à chaque administration auprès du même sujet. La corrélation est mesurée par le coefficient de Pearson. Cette méthode est plus sensible que l'alpha de Cronbach mais nécessite deux administrations et de limiter tout facteur de variation tel que l'apprentissage entre les deux tests.

Dans le cas de l'élaboration du questionnaire DIAS, un test-retest est effectué. Le même questionnaire est administré une seconde fois, avec un ordre des questions modifié aléatoirement, six semaines après la première administration auprès des mêmes propriétaires de chien.

Les questions au coefficient de Pearson $p < 0,05$ sont considérées comme non spécifiques pour évaluer l'impulsivité chez le Chien et sont donc retirées du questionnaire. De plus, le test des rangs signés de Wilcoxon est également appliqué pour chaque question. Ce test permet d'évaluer la similitude entre les médianes obtenues par les deux administrations.

II. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES AU QUESTIONNAIRE

A. Objectifs

Etant donné que le diagnostic du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin consiste dans un premier temps à écarter toutes les affections pouvant avoir une influence sur le profil cognitif et comportemental, la population étudiée doit être sélectionnée après examen clinique et examens complémentaires adéquats comme décrits précédemment dans le Tableau 10.

B. Anamnèse et Commémoratifs

Certaines données de l'anamnèse peuvent exclure un chien de la population à étudier. Un traumatisme crânien, des accidents vasculaires cérébraux sont connus chez l'Homme pour diminuer les fonctions cognitives de manière transitoire et parfois définitivement.

Il peut également être intéressant de se renseigner sur la durée de vie commune entre le chien et son maître et l'âge du chien lors de l'adoption. La caractérisation de certains comportements n'aura pas la même valeur en fonction de cette donnée. Il sera peut-être impossible d'évaluer une évolution sur quelques mois ou années si l'adoption est trop récente : le propriétaire ne peut répondre par défaut d'accès aux informations mais également car le changement de foyer peut constituer un stress, demander une phase d'adaptation pour le chien.

Des troubles comportementaux tels que l'anxiété de séparation, l'agressivité intra- ou inter-spécifique sont également des caractéristiques d'un chien qui peuvent modifier son évaluation cognitive.

Enfin, le **niveau d'éducation** du chien, la participation à des activités canines peuvent favoriser une réserve cognitive mais également présuppose des interactions homme-chien plus fréquentes et sollicitant les fonctions d'apprentissage et de mémorisation plus exigeantes.

C.Examen clinique

L'examen clinique complet doit être méthodique et systématique, pouvant être orienté selon l'anamnèse. Il permet d'évaluer l'état de santé général de l'animal, ses constantes cardiorespiratoires, de localiser d'éventuels foyers infectieux ou inflammatoires ou d'atteinte organique à l'origine d'une douleur. Il doit également se poursuivre par un examen neurologique, orthopédique et de la cavité buccale, ophtalmologique et dermatologique.

D.Analyses de laboratoire

Bien que la spécificité de toute analyse soit moindre lorsque la suspicion clinique est faible, un bilan biochimique complet (cf Annexe 2) et une numération formule sanguine complète (validée par la lecture d'un frottis sanguin) permettent en première intention de vérifier la fonction rénale, hépatique et des voies biliaires, des surrénales, examens auxquels un dosage des hormones thyroïdiennes T4 et TSH est recommandé dans ce contexte précis.

Pour que l'exploration de l'ensemble des pathologies listées dans le diagnostic différentiel soit complète, une **analyse d'urine** est également nécessaire, par miction spontanée voire cystocentèse. Elle comprend la réalisation d'une densité urinaire, d'une bandelette urinaire et d'une cytologie après centrifugation.

E.Imagerie

La réalisation d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permet de visualiser tout phénomène vasculaire ou néoplasique du tissu nerveux central dont la prévalence augmente avec l'âge. Conjugée à l'analyse du LCS, elle permet également de diagnostiquer certaines affections infectieuses, inflammatoires ou dys-immunitaires.

Par ailleurs, une échographie abdominale, une échocardiographie ou encore des radiographies peuvent s'avérer nécessaires lors d'anomalies à l'examen clinique ou aux résultats d'analyses sanguines.

III. COMPARAISON ET CRITIQUE DE QUESTIONNAIRES PRE-EXISTANTS

L'un des critères d'un questionnaire à visée diagnostique est d'être suffisamment sensible pour distinguer les animaux atteints d'un syndrome de dysfonctionnement cognitif de chiens âgés au comportement normal. Plusieurs critères d'évaluation de questionnaires sont ici proposés, comme déjà présentés en partie par Szabo et ses collaborateurs (Szabó et al., 2016).

A. Présentation des questionnaires

Les différents questionnaires disponibles dans la littérature scientifique ne présentent pas tous les mêmes objectifs. Les questionnaires ont été utilisés dans trois contextes présentés ci-dessous : (i) corrélation de la sévérité des lésions histologiques avec le degré de dysfonctionnement cognitif, (ii) étude des modifications comportementales liées à l'âge et (iii) étude épidémiologique du SDCC (prévalence et facteurs de risque).

1. Corrélation des lésions histologiques avec le degré de dysfonctionnement cognitif

Le questionnaire de Kiatipattanasakul publié dans l'article « Apoptosis in the aged dog brain » est réalisé afin d'établir une **corrélation entre les marqueurs d'apoptose des cellules neuronales et le degré de démence** chez le Chien (Kiatipattanasakul et al., 1996). Le questionnaire employé par Colle et ses collaborateurs en 2000 vise également à souligner les conséquences des lésions cellulaires tels que les **dépôts d'A β entre autres, sur les fonctions cognitives** du chien âgé (Colle et al., 2000). Rofina présente également les corrélations anatomiques et histologiques liées à l'âge chez le chien et les particularités comportementales évaluées par un questionnaire (Rofina et al., 2006).

a - Questionnaire de Rofina et *al.*, 2006 publié dans « ***Cognitive disturbance in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease*** »

Tableau 10 – Questionnaire de Rofina et al., 2006

Items	Score
1.Appétit	
Normal	1
Diminué	2
Augmenté avec de la diarrhée	3
Augmenté sans diarrhée	4
2.Boisson	
Normal	1
Polydipsie	3
3.Incontinence active	
Pas incontinent	1
Urine à l'intérieur	2
Urine et défèque à l'intérieur	4
4.Rythme journalier	
Normal	1
Augmentation du sommeil	2
Dors le jour et agité la nuit	3
5.Comportement sans objectif	
Aucun	1
Regard dans le vide	2
Marche stéréotypée	3
Marche en cercle	4
6.Acitivé et interactions	
Normal	1
Diminué	2
Aucun contact avec l'environnement ou le propriétaire	4
7.Perte des perceptions	
Aucune perte des perceptions	1
Collisions avec les meubles	2
Tente de passer dans des espaces étroits	5
Tente de passer du mauvais côté de l'ouverture de la porte	5
8. Désorientation	
Pas de désorientation	1
Lors de nouvelles promenades	2
Lors de promenades quotidiennes	4
Au domicile	5
9. Mémoire	
Normal	1
Ne reconnaît pas les personnes familières	2
Ne reconnaît pas son propriétaire après des vacances	4
Ne reconnaît pas son propriétaires	5
10. Personnalité	
Aucun changement	1
Agressivité envers les autres animaux domestiques et/ou enfants	3
Agressivité envers le propriétaire	4

- CONTEXTE

Afin d'évaluer les manifestations cliniques associées à des lésions histologiques, trois questionnaires sont administrés en parallèle : celui de Kiatipattanasakul et al., 1996, celui de Colle et al., 2000 et enfin celui de Rofina et al., 2000. Les lésions recherchées sont l'atrophie corticale, les dépôts d'amyloïdes et les signes d'oxydations cellulaires ou de démyélination.

- SCORING

La grille de scoring est pré-établie selon 10 catégories comportant 3 à 4 propositions chacune, associé à un score compris entre 1 et 5. Cet article ne permet de préciser comment interpréter la valeur d'un score, bien que Fast définisse deux valeurs seuil, (Fast et al., 2013) : score de 10 = groupe non-SDCC, score entre 11 et 15 = groupe b-SDCC soit « border-line », score > 15 = groupe SDCC

- MATERIEL ET MÉTHODE

L'analyse de nombreux marqueurs cellulaires d'oxydation, de dépôt d'A β ou encore d'atrophie corticale est réalisée sur 30 chiens, autopsiés après euthanasie pour des raisons médicales ou comportementales, mis en relation avec les réponses obtenues aux trois questionnaires cités.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Concernant le choix des questions et leur pondération dans le score final, il serait intéressant d'avoir quelques précisions. Par exemple, plus d'importance est accordé à l'apparition d'incontinence qu'à une perturbation du rythme du sommeil. La limite, non négligeable, dans la validation de ce questionnaire est la cause d'euthanasie ou de décès des chiens étudiés. En effet, pour 20 d'entre eux, soit 66%, la raison invoquée est une modification du comportement ou de l'agressivité et pour les 33% restants, une maladie systémique est mise en évidence, pouvant être impliquée dans les fonctions cognitives (arthrose, polyurie-polydypsie, carcinome mammaire...). Le questionnaire sélectionné à la fin, après modification, est corrélé aux lésions, et à l'atrophie corticale en particulier, qui n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, mais également corrélé à l'âge.

En conclusion, cette étude souligne la nécessité d'un questionnaire équilibré dont la relation avec les modifications pathologiques soient connues.

b - Questionnaire ARCAD utilisé par Colle et *al.*, 2000 dans « Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog : correlation with behavior »

Tableau 11 - Questionnaire ARCAD utilisé par Colle et al., 2000

Item	Score
1. Alimentation	
A. Hyperphagie / Tachyphagie	5
B. Anorexie ou hyporexie	3
C. Dysorexie	3
D. Régurgitation ou re-ingestion	2
E. Appétit normal	1
2. Boisson	
A. Polydipsie	4
B. Tremper le museau dans la gamelle d'eau sans avaler	3
C. Normal	1
3. Comportement d'auto-stimulation	
A. Mouvements répétitifs : léchages, grattages, mordillements	5
B. Mordillements stéréotypés, et poursuite de la queue	3
C. Cherche l'attention en léchant ou mordillant	2
D. Normal	1
4. Fonctions émonctoires	
A. Défèque et urine à l'endroit où il se tient (en incluant les zones de repos)	5
B. Défèque et urine à l'endroit où il se tient (en épargnant les zones de repos)	4
C. Défèque et urine en quantité éparse	3
D. Aucun changement	1
5. Sommeil	
A. Agité à l'heure de se coucher	5
B. Alterne entre insomnie et hypersomnie	3
C. Dors plus de 15h par jour	2
D. Inchangé	1
TOTAL Comportement de maintien	
6. Comportement spécifique appris	
A. Aucune réponse, exécution	5
B. Réponse aléatoire	3
C. Inchangé	1
7. Auto-contrôle	
A. Tendance à généraliser les expériences négatives	5
B. Alternance entre des périodes d'hyperactivité ou d'indifférence	3
C. Difficultés à se calmer après un évènement stressant	2
D. Inchangé	1
8. Apprentissage du comportement social	
A. Dérobe ou détiens des objets volés	5
B. Ne se soumet pas lorsqu'il est réprimandé	3
C. Morsure sans avertissement	2
D. Inchangé	1
9. Capacités d'adaptation	
A. Paraît indifférent aux changements	5
B. Incapable de supporter un changement dans la routine journalière	3
C. Se retire des situations nouvelles	2
D. Les changements impliquent un intérêt normal	1
TOTAL Comportement dépendant de l'environnement	

- CONTEXTE

Afin d'évaluer la corrélation entre les dépôts d'Aβ et les signes comportementaux, les auteurs de cette étude s'appuient sur le questionnaire ARCAD – Age-Related Cognitive and Affective Disorders de Pageat. Ce questionnaire a initialement été établi afin d'évaluer une évolution des symptômes.

- SCORING

Les questions sont directement adressées au propriétaire, parfois illustrées par des exemples concrets. En fonction de la réponse, un score est attribué selon une échelle comprise en 1 et 5. Un score compris entre 9 et 15 correspond à un vieillissement normal et alors qu'il est considéré comme pathologique à partir de 22.

- MATERIEL ET METHODE

Avant de procéder à leur euthanasie et analyse nécropsique, les propriétaires de 25 chiens ont répondu à ce questionnaire. Les chiens recrutés ont entre 3 et 19 ans, dont la décision de fin de vie est décidée dans un contexte de stade terminal d'une maladie ou de douleur chronique. Une infection du tractus urinaire, arthrite ou encore un syndrome de Cushing ont été exclu avant l'euthanasie.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Cette étude souligne une corrélation entre un déficit cognitif et l'accumulation d'Aβ. Toutefois, cela ne permet pas de distinguer un vieillissement normal d'un vieillissement pathologique car les lésions cérébrales évaluées sont également présentes lors de vieillissement normal. Les modalités de réalisation du questionnaire ne sont pas présentées tout comme le choix des scores permettant de suspecter un vieillissement pathologique. Certains comportements qui n'ont aucune implication cognitive pathologique claire tel que le comportement alimentaire comme dyspsique présentent la même pondération dans le score final, autant que le rythme du sommeil, les capacités d'adaptation...

L'évaluation de l'apprentissage des comportements sociaux se base sur des critères très spécifiques comme le vol d'objets, le fait de se soumettre ou encore des réactions agressives, de morsure. La réponse à ses questions implique que le chien soit intégré dans la vie quotidienne des propriétaires. De plus, la question « Ne se soumet pas lorsqu'il est réprimandé » peut-être ambiguë dans le cas d'un animal déjà désorienté, soumis à une contrainte verbale ou physique importante mais également avec son mode de vie et son éducation. Par ailleurs, la notion de soumission n'est aujourd'hui plus admise dans les

interactions inter-spécifiques.

c - Questionnaire de Kiatipattanasakul et al., 1996 publié dans « Apoptosis in the aged dog brain »

Tableau 12 - Questionnaire de Kiatipattanasakul et al., 1996

Item	Score
1.Appétit	
A. Normal	1
B. Anormal, avec de la diarrhée	2
C. Anormal, sans diarrhée	5
2.Rythme journalier	
A. Normal (Jour = actif, Nuit = repos et sommeil)	1
B. Jour comme nuit : principalement repos et sommeil	3
C. Jour : repos et sommeil, Nuit : déambulation	5
3.Marche	
A. Normal	1
B. Progresse péniblement	3
C. Anormal, dans une seule direction ou en cercle	5
4.Comportement émonctoaire	
A. Normal	1
B. Incontinence	2
C. En continu, ne peut se contenir	3
5.Sens	
A. Normal	1
B. Défaut de l'audition	2
C. Hypersensibilité aux odeurs	3
6.Posture	
A. Normal	1
B. Tête et queue basses	3
C. Anormal	7
7.Vocalisations	
A. Normal	1
B. Monotone et fort	3
C. Pendant la nuit ou vers un objet inconnu	7
8.Expression émotionnelle	
A. Normal	1
B. Diminution du langage corporel	3
C. Aucun langage corporel	5
9.Interactions sociales	
A. Normal	1
B. Absence d'interaction avec les humains ou les autres animaux	3
C. Perte totale des interactions avec le propriétaire	5
10.Jugement des situations	
A. Normal	1
B. Anormal (+)	3
C. Anormal (++)	5

- CONTEXTE

Le but de l'étude menée par Kiatipattanasakul et ses collègues est de mettre en évidence une corrélation entre l'apoptose des cellules cérébrales chez le chien âgé et un niveau de démence selon l'index de démence présenté par Uchino au 17^{ème} « Symposium of Japan Society for Biomedical Gerontology » en 1995.

- SCORING

Le score total obtenu est « l'index de démence » :

- Score < 21 : Normal
- Score entre 21 et 29 : Prédéméntiel
- Score > 29 : Démence

Les questions concernant la posture et les vocalises ont plus de poids dans le score final lorsqu'ils sont anormaux.

- MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les autopsies de 55 chiens âgés entre 1 mois et 24 ans ont été réalisées et les propriétaires de 13 d'entre eux, âgés entre 13 ans et 24 ans, ont répondu au questionnaire pour établir un index de démence.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Les deux évaluations sont corrélées mais il n'est pas précisé s'il existe une corrélation semblable entre l'index de démence et l'âge. Toutefois, dans le cas de deux chiens très âgés (18 et 24 ans), aucune lésion d'apoptose n'est mise en évidence et le chien de 24 ans est défini comme non dément selon son index de démence. Par ailleurs certaines questions peuvent nécessiter des explications comme la dernière catégorie « Jugement des situations » qui peut être subjective selon le mode de vie du chien, les situations qu'il doit gérer au quotidien.

2. Modifications comportementales liées à l'âge

Après avoir dans une première étude à grande échelle souligné les comportements affectés par l'âge chez le chien, (Salvin et al., 2011a), Salvin et ses collaborateurs poursuivent leur étude en définissant des profils de chiens atteints par un dysfonctionnement cognitif, selon le **degré d'atteinte** (Salvin et al.,

2011b). Rosado et ses collaborateurs étudie le comportement exploratoire du chien confronté à ses capacités cognitives évaluées via un questionnaire (Rosado et al., 2012). Pour finir, Lansdberg publie une grille d'évaluation afin d'évaluer une possible atteinte du chien considéré par le syndrome de dysfonctionnement cognitif (Landsberg et al., 2012). Ce dernier est donc à visée diagnostique. La seule étude réalisée sur le long terme par Fast, dont l'objectif est de caractériser les particularités cliniques du syndrome de dysfonctionnement cognitif, le taux de survie et les facteurs de risque (Fast et al., 2013).

a - Questionnaire de Salvin et al., 2001b publié dans « ***The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR) : A data-driven and ecologically relevant assessment tool*** »

Tableau 13 – Questionnaire de Salvin et al. 2001b

Score :	1	2	3	4	5	
	Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Une fois par jour	Plus d'une fois par jour	
A quelle fréquence est-ce que votre chien fait les cent pas, marche en cercle et/ou déambule sans direction ou but défini ?						
A quelle fréquence est-ce que votre chien reste fixé devant un mur ou le sol ?						
A quelle fréquence est-ce que votre chien se retrouve coincé derrière des objets et est incapable de les contourner ?						
A quelle fréquence est-ce que votre chien ne reconnaît pas une personne familière ou un autre animal ?						
A quelle fréquence est-ce que votre chien se prend les murs ou les portes ?						
A quelle fréquence est-ce que votre chien évite les caresses ou s'en va alors que vous le caressez ?	Jamais	1-30% du temps	31-60% du temps	61-99% du temps	Toujours	x1
A quelle fréquence est-ce que votre chien a des difficultés pour trouver de la nourriture tombée au sol ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans évolution	Légèrement plus	Beaucoup plus	
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien marche aujourd'hui en cercle, fait les cent pas et/ou marche sans direction ou but défini ?						
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien reste fixé devant un mur ou le sol ?						
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien urine ou défèque dans une zone qui était maintenue propre par le passé ? (si votre chien n'a jamais présenté de malpropreté, cocher « sans évolution »)						
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien a des difficultés pour trouver de la nourriture tombée au sol ?						x2
Comparé à il y a 6 mois est-ce que votre chien ne reconnaît pas une personne familière ou un autre animal ?						x3
	Très augmentée	Légèrement augmentée	Sans évolution	Légèrement diminuée	Très diminuée	
Comparé à il y a 6 mois, la durée quotidienne où votre chien est actif est :						

- CONTEXTE

L'objectif de cette étude est de mettre au point un outil diagnostique afin de distinguer le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin du vieillissement normal. Cela fait suite à une étude préliminaire qui a caractérisé les 27 comportements les plus sensibles dans la détection d'un dysfonctionnement cognitif chez le chien âgé (Salvin et al. 2010).

- SCORING

Le questionnaire se divise en 2 étapes : une évaluation de la fréquence de comportements dits sensibles d'un dysfonctionnement cognitif puis une évaluation de leur évolution au cours des 6 derniers mois.

Certains comportements ressortent comme étant prépondérant dans chaque groupe de sévérité. Ainsi, « éviter les contacts ou de se faire caresser » concerne majoritairement le groupe légèrement atteint ; « difficulté à trouver de la nourriture tombée au sol » concerne majoritairement le groupe modérément atteint et « évolution dans la reconnaissance des propriétaires » concerne majoritairement le groupe sévèrement atteint. Cela justifie donc le scoring appliqué pour ces questions là : x1, x2 ou x3.

L'échelle de démence est définie telle que :

- Score < 50 : vieillissement normal
- Score > 50 : possible CCD

- MATERIEL ET METHODE

Le questionnaire est diffusé auprès de 1 100 propriétaires de chien de plus de 8 ans entre septembre 2007 et mars 2008, via internet, un magazine (Dogslife) et d'une clinique vétérinaire, dont 957 sont interprétables. La moyenne d'âge de l'échantillon est de 11 ans et 9 mois, compris entre 8 ans et 19 ans. La majorité des chiens sont stérilisés (84,3 % des mâles et 94,1% des femelles)

Dans un premier temps, le contenu du questionnaire est adapté selon les commentaires des répondants, éliminant 5 questions qui étaient trop ambiguës selon eux. La moitié des questionnaires est interprétée pour la phase de développement et divisée en trois groupes égaux selon le score obtenu : légèrement, modérément et sévèrement atteint. Cela permet dans un second temps de sélectionner des questions plus représentatives d'un groupe de sévérité et de ne sélectionner au final que les 10 questions les plus répondues.

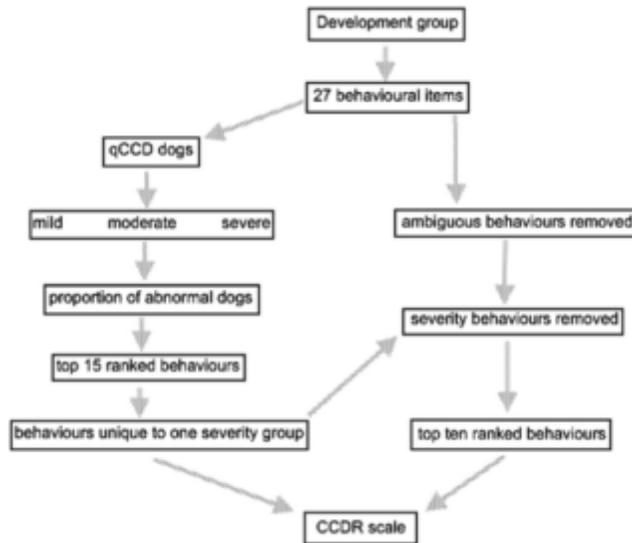


Figure 36 – Schéma représentant la méthode pour sélectionner les questions

Le diagnostic de dysfonctionnement cognitif est établi pour 18 chiens par un vétérinaire. Ainsi, parmi les chiens disposant d'un diagnostic, le score le plus bas est défini comme la valeur seuil entre normal et pathologique, soit un score de 50.

En moyenne, le score obtenu par les chiens du groupe sain est de 40 [32-76] (n=957) et de 62 pour le groupe dit pathologique [50-76] (n=18).

Une analyse psychométrique est réalisée au moyen de test : classique et non-classique.

- La cohérence interne est validée par le Cronbach's alpha de 0,86, qui appuie le fait que l'ensemble des questions est cohérent dans un objectif final de diagnostic et de gradation des manifestations cliniques du syndrome de dysfonctionnement cognitif.
- De plus, le score attribué à chaque question est bien corrélé au score final selon l'ITR (Item response theory) calculé.

- POINTS FORTS ET LIMITES

L'un des principaux points fort de ce questionnaire est que sa validité interne a été évaluée et confirmée : Cronbach's alpha de 0,86, test-retest. De plus, il a été administré auprès d'un grand nombre de participants, assurant une bonne compréhension par les propriétaires de chien. La structure du questionnaire est également intéressante dans le sens où elle prend en compte les notions de fréquence et d'évolution des manifestations cliniques. Facile d'interprétation sous forme de grille, le questionnaire

alterne entre des formulations négatives et affirmatives.

En revanche, ce ne sont que 18 chiens qui bénéficient d'un diagnostic de syndrome de dysfonctionnement cognitif canin, établis par des vétérinaires mais dont les critères diagnostiques ne sont pas précisés. Par ailleurs, il n'y a aucune information sur le suivi médical de ces animaux, leurs antécédents, la présence de maladies systémiques ou intra-crâniennes au moment du diagnostic. La différence de taille entre le groupe sain et le groupe pathologique est donc très importante.

b - Questionnaire de Fast et al.2013 publié dans « An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors »

Tableau 14 – Questionnaire de Fast et al. 2013

Items	S core
1.Appétit	
Normal	1
Diminué	2
Augmenté avec de la diarrhée	3
Augmenté sans diarrhée	4
2.Boisson	
Normal	1
Polydipsie	3
3.Incontinence active	
Pas incontinent	1
<i>Urine à l'intérieur</i>	2
Urine et défèque à <i>l'intérieur</i>	4
4.Rythme journalier	
Normal	1
Augmentation du sommeil	2
Dors le jour et est agité la nuit	3
5.Comportement sans objectif	
Aucun	1
Regard dans le vide	2
Marche stéréotypée	3
Marche en cercle	4
6.Acitivé et interactions	
Normal	1
Diminué	2
<i>Aucun contact avec l'environnement ou le propriétaire</i>	4
7.Perte des perceptions	
Aucune perte des perceptions	1
Collisions avec les meubles	2
Tente de passer dans des espaces étroits	5
<i>Tente de passer du mauvais côté de l'ouverture de la porte</i>	5
8. Désorientation	
Pas de désorientation	1
Lors de nouvelles promenades	2
Lors de promenades quotidiennes	4

Au domicile	5
9. Mémoire	
Normal	1
Ne reconnaît pas les personnes familières	2
Ne reconnaît pas son propriétaire après des vacances	4
Ne reconnaît pas son propriétaire	5
10. Personnalité	
Aucun changement	1
Agressivité envers les autres animaux domestiques et/ou enfants	3
Agressivité envers le propriétaire	4
11. Anxiété	
Anxiété de séparation présentée après l'âge de 8 ans	
Réaction d'irritabilité/peur d'objets déjà rencontrés	
Essaye de fuir des situations déjà connue, paraît effrayé	
12. Mémoire et apprentissage	
Capacité réduite pour apprendre de nouvelles tâches	
Capacité réduite pour exécuter des tâches déjà apprises	
Capacité réduite pour s'adapter, changer	

- CONTEXTE

Il s'agit de la seule étude réalisée sur le long terme afin d'évaluer l'évolution des manifestations cliniques, des facteurs de risque et de l'effet d'une complémentation en vitamine E dans le cas du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin.

Afin de caractériser et d'évaluer le niveau de l'atteinte, le questionnaire de Rofina est employé, complété par des questions relatives à l'anxiété et les capacités d'apprentissage. Il est constitué au final de 12 catégories, proposant 2 à 4 propositions de réponse au propriétaire, selon un ordre de gravité croissant.

- SCORING

Le score obtenu correspond à la somme des réponses de chaque catégorie. En revanche, concernant les deux dernières catégories, les auteurs ne précisent pas le score attribué à chaque réponse. Il s'agit d'un complément d'information, qui n'est pas pris en compte dans le score issu de l'interview. Pour chaque catégorie, le score est compris entre 1 et 5.

Le questionnaire permet d'établir trois profils de dysfonctionnement cognitif canin (CCD):

- Score de 10 : Groupe non-CCD
- Score entre 11 et 15 : b-CCD soit « border-line »
- Score > 15 : CCD

Le groupe b-CCD inclut des chiens présentant des signes qui se produisent également au cours du

vieillesse normale.

- MATERIEL ET METHODE

Les chiens recrutés sont âgés de plus de 8 ans, auprès de particuliers, présentés en milieu hospitalier pour une consultation vaccinale ou un motif de consultation mineur. L'étude est menée en deux phases. Le questionnaire est administré une première fois auprès de 94 propriétaires entre 2008 et 2009. Un suivi est assuré jusqu'en juillet 2012 par un contrôle clinique si de nouveaux signes apparaissent (cohérent avec un dysfonctionnement cognitif ou autre). En fin d'étude, un bilan téléphonique est réalisé, permettant une seconde administration du questionnaire.

Afin d'exclure toute affection pouvant modifier les capacités cognitives, un examen clinique et neurologique est réalisé, complété par un bilan sanguin complet (hématologique et biochimique) ainsi qu'un dosage des hormones thyroïdiennes (T4 et TSH). En cas de suspicion, une analyse d'urine est également réalisée. Enfin, la réalisation d'un examen IRM est proposée aux propriétaires, dont l'interprétation est faite par un vétérinaire radiologue diplômé d'un collège international. L'examen IRM a été accepté par 40% des propriétaires de chiens. Au final, 87 chiens sont inclus dans cette étude, 7 exclus en raison de maladies intercurrentes telles qu'une maladie cardiaque sévère, une atteinte hépatique, rénale ou une hypothyroïdie.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Ce questionnaire s'appuie sur celui réalisé par Rofina, validé par des corrélations lésionnelles (Rofina et al. 2006). Les deux catégories supplémentaires sont justifiées pour évaluer un syndrome de dysfonctionnement cognitif. En effet, les chiens appartenant au groupe CCD sont ceux qui présentent le plus de modifications dans ces deux domaines : 46% sont anxieux. L'anxiété est également relativement fréquente chez l'Homme, concernant 20 à 60% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Toutefois, le bilan de santé n'a pas pu être réalisé dans son intégralité pour 6 chiens du groupe b-CCD et 8 chiens du groupe non-CCD. Il est donc possible que certains de ces chiens présentaient également une atteinte systémique non diagnostiquée.

Les catégories définies (non-CCD, b-CCD et CCD) se basent sur une hypothèse d'une phase pré-déméntielle. En effet, certains chiens appartenant au groupe b-CCD lors de la première phase sont ensuite intégrés dans le groupe CCD. Toutefois le diagnostic de cette phase reste compliqué compte tenu des signes cliniques qui restent peu spécifiques.

c - Questionnaire de Rosado et al., 2012 publié dans « **Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – Part 1: Locomotor and exploratory behaviour** »

Tableau 15 – Questionnaire de Rosado et al., 2012

Questions

Rythme du Sommeil

Marcher/Déambuler pendant la nuit

Vocalises nocturnes

Dormir peu la nuit

Dormir plus le jour

Alternance entre insomnie et hypersomnie

Interactions socio-environnementales

Accueillir moins souvent le propriétaire

Sollicite moins l'attention des propriétaires

Suit plus le propriétaire dans la maison

Joue moins avec le propriétaire

Joue moins avec les autres chiens

Changement de personnalité : *irritabilité, nouvelles peur, perte d'intérêt lorsque stimulé*

Apprentissage de la vie en intérieur et commandes

Urine/déjection dans la maison

Demande moins à sortir à l'extérieur pour faire ses besoins

Diminution du marquage urinaire (mâles entiers)

Réponds moins aux commandes apprises auparavant

Désorientation

Reste le regard fixe dans le vide ou se retrouve coincé

Se perd dans la maison ou lors de promenades habituelles

Déambule (marche sans finalité) dans la maison

Essaye de passer à travers des espaces restreints

Reste debout devant le mauvais côté d'ouverture de la porte pour sortir

Difficulté à se déplacer autour ou au travers d'obstacles

Diminution de la reconnaissance des personnes familières

- CONTEXTE

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'âge et de la sévérité du dysfonctionnement cognitif sur la locomotion et le comportement exploratoire du chien. Pour cela, des tests fonctionnels (« open fields », tests de curiosité, interaction avec l'Homme, test du miroir) sont confrontés à des évaluations réalisées par questionnaire, réalisé deux fois à 6 mois d'intervalle.

- SCORING

Afin de répondre aux questions, le propriétaire doit comparer le comportement de son chien à celui qu'il avait avant ses 9 ans. La réponse est donc binaire : oui ou non. Dans un second temps, chaque catégorie est évaluée selon une échelle de 5 niveaux : 0 – pas de déficit, 4 – sévèrement atteint.

Un chien est considéré comme cognitivement atteint si plus de 2 catégories sont affectées. Une atteinte est modérée (MCI) si le score total est compris entre 2 et 5 et sévère au-delà de 6.

- MATERIEL ET METHODE

La tranche d'âge des sujets est relativement large entre 1 et 15 ans. Les critères d'exclusion sont toute affection organique mise en évidence par un examen clinique et si nécessaire un examen neurologique, une numération formule sanguine, une analyse biochimique, un profil thyroïdien et une analyse d'urine.

Les 85 chiens recrutés sont ensuite catégorisés selon leur statut cognitif établi par le questionnaire.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Les chiens atteints de troubles cognitifs présentent une activité motrice significativement plus importante que les autres groupes. Cela est cohérent avec une étude qui montrait une corrélation de la locomotion avec l'état cognitif et non pas avec l'âge. Le comportement exploratoire dépend partiellement des capacités motrices et spatiales ainsi que de la motivation à explorer. Le test de curiosité montre que les jeunes expriment plus de comportement de jeu, reniflement envers les objets inconnus. Avec l'âge, une diminution du comportement exploratoire est rapportée chez les rongeurs. Etrangement, les chiens atteints de troubles cognitifs ont exprimés plus d'intérêt olfactif envers les objets que les autres patients gériatriques. Chez les chiens sans troubles cognitifs, quel que soit le test, l'âge n'affecte pas le temps passé dans la zone autour de la porte. Cela suggère que les chiens âgés, cognitivement intègres, ne présentent pas de déficits d'orientation dans l'espace, comme les jeunes individus. Le degré de désorientation est plus important chez les individus avec troubles cognitifs sévères. Les tests fonctionnels utilisés permettent donc de distinguer une atteinte pathologique d'une différence d'âge.

Les principaux domaines du dysfonctionnement cognitif sont présents mais sans aborder les thèmes d'anxiété ou de déficit d'apprentissage. Il n'a d'ailleurs pas été testé sur un large échantillon permettant de mettre en évidence des questions aberrantes ou redondantes. Les examens neurologiques et examens complémentaires réalisés sont aléatoires, selon les suspicions obtenues après l'anamnèse ou l'examen clinique général. On ne peut donc pas exclure que certains chiens aient également une autre affection concomitante. L'une des principales difficultés dans l'administration de ce questionnaire est qu'il fait appel au souvenir du propriétaire, pour comparer entre l'état actuel du chien et avant ses 9 ans. Ce questionnaire permet une appréciation qualitative de l'état cognitif, ne permettant pas de distinguer précisément les effets de l'âge d'un processus pathologique.

d - Questionnaire de Landsberg et al., 2012 publié dans « **Cognitive dysfunction syndrome : Disease of canine and feline brain aging** »

Tableau 16 - Questionnaire de Landsberg et al., 2012

	Remarqué pour la première fois à l'âge de :	Score 0-3
<p>DÉSORIENTATION/CONFUSION – CONSCIENCE – ORIENTATION SPATIALE</p> <p>Se coince ou ne peut contourner les objets Reste fixé devant les murs ou le sol Reconnaît moins les personnes ou animaux familiers Se place du mauvais côté de la porte, marche dans les murs ou les portes Laisse tomber ou ne peut trouver de la nourriture Diminution de la réponse à une stimulation visuelle ou auditive Augmentation de la réactivité à une stimulation visuelle ou auditive (aboielements)</p> <p>INTERACTIONS SOCIALES</p> <p><i>Diminution de l'intérêt à être caressé, évite les contacts</i> <i>Diminution du comportement d'accueil</i> En besoin permanent de contact Relationnel avec les autres animaux affectés : moins sociable, irritable, agressif Relationnel avec les personnes : moins sociable, irritable, agressif</p> <p>RYTHME DU SOMMEIL ET INVERSION JOUR/NUIT</p> <p>Sommeil agité/éveillé la nuit Augmentation de la durée de sommeil en journée</p> <p>MALPROPRETÉ</p> <p><i>Elimination à l'intérieur à des endroit appris auparavant</i> Diminution ou absence de demande pour sortir <i>Sort à l'extérieur, puis retourne à l'intérieur et élimine</i> Emission sur le lieu de couchage</p> <p>ACTIVITE – AUGMENTATION/RÉPÉTITIF</p> <p>Déambule sans but défini « Gobe des mouches » Lèche les propriétaires ou des objets du domicile <i>Augmentation de l'appétit (mange plus vite et plus de nourriture)</i></p> <p>ACTIVITE – APATHIE/DÉPRESSION</p> <p><i>Diminution de l'intérêt pour la nourriture, les récompenses</i> <i>Diminution du comportement exploratoire, de l'activité, des jeux</i> <i>Diminution de l'hygiène</i></p> <p>ANXIÉTÉ</p> <p>Vocalises, agitation Anxiété, peur/phobie à des stimuli auditifs ou visuels Anxiété, peur/phobie des lieux (surface, localisation) Anxiété, peur/phobie des personnes Anxiété de séparation</p> <p>APPRENTISSAGE ET MÉMORISATION – TRAVAIL, TÂCHE, COMMANDES</p> <p>Diminution de la capacité à réaliser une tâche apprise ou commandes Diminution de la réponse à une commande familière ou un tour, Apprentissage de nouvelle tâche plus long</p>		

- CONTEXTE

Landsberg et ses collaborateurs ont mis au point une grille d'évaluation permettant de mettre en évidence un déficit cognitif dans un contexte clinique. Il est issu de l'avis d'experts mais peu d'étude le confrontent à des données comportementales ou histologiques. Ce questionnaire est souvent repris par d'autres auteurs en l'adaptant parfois pour certains points.

- SCORING

Chaque question est soumise à la même échelle de score comprise entre 0 et 3. Il est également prévu de préciser l'âge de la première apparition de ce comportement.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Ce questionnaire est issu de la réflexion d'experts dans le domaine du dysfonctionnement cognitif. Toutefois, aucune information n'est disponible sur l'interprétation du score obtenu. Il peut donc être intéressant de l'utiliser dans le cas d'un suivi mais d'autres études le testant sur de grandes cohortes avec d'autres moyens d'évaluation du statut cognitif sont nécessaires.

3. Étude épidémiologique du SDCC

C'est afin d'établir la **prévalence des modifications comportementales associées à l'âge** que Neilson et Osella et leurs collaborateurs respectifs établissent un questionnaire au sein d'une population canine bénéficiant de soins vétérinaires (Neilson et al., 2001 ; Osella et al., 2007) . Le questionnaire mis en place par Azkona vise quant à lui à mettre en évidence des **facteurs de risques** des troubles cognitifs chez le chien âgé (Azkona et al., 2009).

a - **Questionnaire d'Osella et al., 2007** publié dans « ***Canine cognitive dysfunction syndrome : Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical*** »

Tableau 17 – Questionnaire d'Osella et al., 2007

	Description de la catégorie	Nombre d'items	Item
DÉSORIENTATION	Confusion, orientation spatiale altérée, difficultés à reconnaître des personnes familières, les environs et les routines	9	Se perd dans des lieux familiers à l'extérieur ; Se perd dans des lieux familiers à l'intérieur ; difficultés à reconnaître des personnes familières à l'extérieur ; difficultés à reconnaître des personnes familières à l'intérieur ; se place du mauvais côté de la porte ; dirige vers les mauvaises portes ; agitation ; déambulation dans la maison ; se retrouve coincé ; ne parviens pas à contourner ou éviter des obstacles ; réaction anormales face à des objets connus

INTÉRACTIONS SOCIO-ENVIRONNEMENTALES	Altération des interactions avec les gens et les autres chiens, réponse retardée ou absente aux commandes apprises	13	Diminution de l'intérêt pour accueillir, se faire caresser ; Diminution de l'intérêt pour le jeu avec les propriétaires, avec des jouets ou d'autres chiens ; Diminution de la réponse aux commandes ; Diminution des capacités à réaliser une tâche ; En recherche permanente de contact ; Augmentation de l'irritabilité ; Augmentation de l'agressivité envers les autres chiens à l'extérieur ; Augmentation de l'agressivité envers les autres du foyer ; Augmentation de l'agressivité exprimées par les autres chiens
RYTHME DU SOMMEIL	Augmentation de la durée de sommeil en journée, diminution ou altération du sommeil pendant la nuit	4	Agité au moment du couché, alterne entre insomnie et hypersomnie, sommeil agité ; se réveille la nuit, déambule et/ou vocalise sans nécessité d'aller à l'extérieur ; augmentation des phases de sommeil en journée
MALPROPRETE	Accidents à l'intérieur, perte du contrôle des émissions d'urine ou de selles avec ou sans incontinence	6	Emission à l'intérieur à de endroits aléatoires ou à la vue des propriétaires ; émission dans le panier ou au niveau de l'aire de repos ; diminution des demandes pour sortir ; émission à l'intérieur dès le retour d'une sortie à l'extérieur ; changement de substrat pour éliminer ; incontinence
ACTIVITE	Diminution des activités productives et augmentation des activités sans but défini ou répétitive	7	Diminution de la réactivité à une stimulation familière ; diminution du comportement exploratoire et de l'activité, apathie ; rester fixé du regard, gober des mouches ; léchage excessif du propriétaire ou des objets du domicile ; déambulation, vocalisations sans contexte ; augmentation de l'appétit ; diminution de l'appétit

- CONTEXTE

L'objectif de cette étude est d'établir la prévalence du SDCC et des signes cliniques via un questionnaire qui doit permettre une détection la plus précoce possible et d'être suffisamment sensible à une progression au cours du temps. Dans un second temps, l'efficacité thérapeutique d'un complément alimentaire, au cours de 3 visites successives.

- SCORING

La fréquence de chaque comportement est notée entre 0 (jamais) et 4 (toujours). Pour chaque catégorie, si deux signes sont présents alors qu'ils n'étaient pas observés lorsque le chien était plus jeune (< 7 ans) et qu'ils se produisent au moins une fois par semaine au cours du dernier mois, le diagnostic de SDCC est probable. Lors des visites suivantes, l'échelle proposée est : beaucoup mieux, légèrement mieux, sans évolution, légèrement aggravé, très aggravé. Au final, le nombre de catégories altérées est comptabilisé.

- MATÉRIEL ET MÉTHODE

Parmi les 124 chiens recrutés, 102 sont inclus dans l'étude. Les critères d'inclusions stipulaient de vivre avec le même propriétaire depuis au moins un an. Un bilan de santé complet est réalisé (examen clinique

et neurologique, bilan sanguin biochimique, hématologique et endocrinien de base). L'âge est compris entre 8 ans et 19 ans.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Ce questionnaire, comportant un grand nombre de question permet d'établir le profil comportemental d'un vieux chien. Toutefois, il ne prend pas en compte l'anxiété et l'apprentissage à court terme. De plus, les auteurs soulignent le fait que le système de score employé n'est pas très sensible. En effet, présenter un déficit dans une catégorie n'est pas nécessairement synonyme d'une atteinte modérée des fonctions cognitives, tout comme une atteinte dans 2 ou plus domaines ne signifie pas forcément une atteinte cognitive sévère. Si ce questionnaire est très exhaustif concernant les questions posées, il est également plus fastidieux d'administration.

b - Questionnaire de Neilson et al., 2011 publié dans « Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs »

Tableau 18 - Questionnaire de Neilson et al., 2011

Questions

1. Orientation dans la maison ou le jardin
 - A. Regard fixe dans le vide
 - B. Se perd dans la maison ou le jardin
 - C. Se coince dans les coins
 - D. Attend devant la mauvaise porte ou du mauvais côté de la porte pour sortir
 - E. Tout autre signe logiquement attribuable à de la désorientation
2. Interactions sociales
 - A. N'accueille plus autant le propriétaire à son retour
 - B. Sollicite moins l'attention des propriétaires
 - C. Changement (augmentation ou diminution) dans l'accompagnement du propriétaire au domicile.
3. Apprentissage du savoir-vivre en intérieur
 - A. Urine ou défèque dans la maison sans autre explication comportementale ou médicale tel que de l'incontinence urinaire ou de l'anxiété de séparation.
 - B. Demande moins à sortir
4. Rythme du sommeil
 - A. Réveille régulièrement le propriétaire par ses vocalises ou déambulations
 - B. Dors moins la nuit
 - C. Dors plus le jour

- CONTEXTE

Afin d'établir la prévalence des déficits cognitifs associés à l'âge, chez le chien correctement médicalisé, une évaluation des fonctions cognitives est réalisée via un interrogatoire téléphonique. Les déficits cognitifs sont également mis en relation avec des déficits de l'audition et des fonctions visuelles rapportées par les propriétaires.

- SCORING

Un domaine est défini comme atteint si plus de 2 signes sont rapportés par le propriétaire, c'est-à-dire plus d'une fois par semaine au cours du derniers mois écoulé. L'information obtenue est donc le nombre de domaine : aucun domaine, plus de 1, plus de 2.

- Score ≥ 1 : Mild cognitive Impairment
- Score ≥ 2 : dysfonctionnement sévère

- MATERIEL ET METHODE

Cent quatre-vingt chiens sont inclus dans l'étude à partir des clients de l'hôpital vétérinaire universitaire

de Davis en Californie. L'état clinique au moment de l'interview téléphonique, dépend du jugement du propriétaire.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Ce questionnaire n'aborde pas les domaines de l'apprentissage ou encore de l'anxiété, objectivée plus précisément par le propriétaire. Le scoring utilisé ici part du principe que plusieurs domaines cognitifs doivent être atteints pour qu'il y ait un déficit notable, sans tenir compte de son intensité, ou de sa durée d'évolution. Ce questionnaire peut être utile pour évaluer une atteinte cognitive chez le Chien, sans pouvoir caractériser un vieillissement pathologique.

c - **Questionnaire d'Azkona et al., 2009** publié dans « *Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related impairment in geriatric dogs* »

Questions

RYTHME DU SOMMEIL

Déambule et aboie la nuit

Evolution de la durée de sommeil

Niveau d'activité différent

INTERACTIONS SOCIALES

Diminution de l'accueil

Ne cherche pas l'attention des propriétaires

Ne joue pas avec ses propriétaires ou d'autres animaux

Diminution de la réactivité à des stimuli

APPRENTISSAGE DE LA VIE EN INTÉRIEUR

Malpropreté

Oubli des ordres ou tours appris

Déficits d'apprentissage ou de mémoire

DÉSORIENTATION

Se perd dans des endroits familiers

Ne sait pas comment sortir d'endroits étroits

Se place du mauvais côté de la porte

Regard maintenu fixé vers l'horizon

- CONTEXTE

Le but de cette étude est double : étudier la prévalence et la sévérité des changements comportementaux associés à l'âge, en fonction de facteurs de risque tel que le sexe, le statut reproductif, le score corporel et l'âge. Cette étude est réalisée par contact téléphonique, en se basant sur le questionnaire employé par Neilson.

- SCORING

Le chien est considéré comme présentant un déficit cognitif s'il présente au moins un des signes cités dans une catégorie et que ce signe n'était pas présent lorsque le chien était plus jeune.

- Score = 1 : atteinte légère
- Score = 2 : atteinte modérée
- Score \geq 3 : atteinte sévère

- MATÉRIEL ET MÉTHODE

Réalisée auprès de 325 chiens de plus de 9 ans, cette étude réalisée par téléphone présente l'inconvénient de ne pas pouvoir réaliser d'examen clinique ou autres examens complémentaires simultanément. En plus du questionnaire spécifique, des questions concernant l'alimentation, la consommation d'eau, la mobilité et la présence de toute affection médicale sont également posées.

- POINTS FORTS ET LIMITES

Les formulations des questions sont sommaires afin de les expliciter par téléphone, cela peut donc induire un biais dans l'administration.

B. Comparaison selon certains critères

1. Le choix des catégories et items

Avant tout, un questionnaire doit posséder une cohérence globale. Une même question peut tendre à

évaluer plusieurs aspects du syndrome de dysfonctionnement cognitif.

a - Domaines interrogés

Le choix des catégories et des intitulés des questions doit permettre de discerner un syndrome de dysfonctionnement cognitif qui se caractérise par un ou des déficits dans plusieurs domaines : désorientation, interactions sociales, modification du rythme du sommeil, malpropreté, activité, anxiété et apprentissage. Les capacités olfactives, très sensibles chez le Chien mais également considérées par certains auteurs comme un biomarqueur précoce d'un déclin cognitif, sont prises en compte dans les questionnaires de Salvin et de Landsberg.

Parmi les questionnaires existants, le choix des intitulés n'est jamais explicité par les auteurs.

Le questionnaire de Neilson réalisé afin d'évaluer la prévalence parmi la population canine manque d'informations relatives à l'activité locomotrice du chien, de précision concernant son niveau d'activité quotidienne (Neilson et al., 2001). Par ailleurs, le questionnaire réalisé par Colle ne s'intéresse pas au comportement social, si ce n'est par l'approche du comportement agressif (Colle et al., 2000). Enfin, le questionnaire utilisé par Kiatipattanasakul contient des questions autres, sur la posture, l'expression émotionnelle qui peuvent être subjectives d'un propriétaire à un autre mais qui ne sont également pas spécifiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif qui nous intéresse ici (Kiatipattanasakul et al., 1996).

Selon les auteurs, le nombre de catégories peut varier du simple au double. Alors que Neilson dénombre quatre catégories : orientation, interactions sociales avec l'humain, malpropreté active et rythme du sommeil ; Golini en a huit, rajoutant l'anxiété, l'apprentissage de commande ou de la propreté et en distinguant l'activité répétitive de l'apathie (Golini et al., 2009 ; Neilson et al., 2001). De plus, si plusieurs questionnaires contiennent les mêmes questions, elles ne sont pas toujours reliées aux mêmes catégories. Par exemple, ne pas reconnaître une personne familière est un signe de désorientation pour Osella (Osella et al., 2007), d'altération des interactions sociales pour Azkona (Azkona et al., 2009), ou d'apprentissage pour Golini (Golini et al., 2009).

Nous pouvons donc en conclure que s'il existe de nombreux questionnaires, qui abordent sensiblement les mêmes thèmes, les informations qu'ils peuvent fournir ne peuvent être aisément comparées entre elles.

b - Nombre de questions

Le nombre de question est une caractéristique d'administration du questionnaire, déterminant la durée nécessaire au propriétaire pour le remplir. Plus le questionnaire est court, moins il sera fastidieux à remplir mais également moins il sera sensible et précis. Parmi les questionnaires présentés ici, le nombre de questions varie de 15 à 39.

Le nombre de questions attribuées à chaque catégorie peut varier entre questionnaires, pondérant différemment le score total et donc l'interprétation du questionnaire.

Rofina fait remarqué dans son étude comparative de 3 questionnaires que certaines questions, par leur formulation ou leur nature ne sont pas prises en comptes par les propriétaires, diminuant mécaniquement le score (Rofina et al., 2006). Son analyse privilégie donc pour les études futures son questionnaire à ceux employés par Colle ou Neilson. Toutefois, le questionnaire de Rofina ne prend pas en compte les domaines tels que l'anxiété ou l'apprentissage et la mémorisation. Ainsi, Fast et ses collaborateurs se basent sur le questionnaire de Rofina, auquel ils ajoutent des questions relatives à ces deux catégories (Fast et al., 2013). Le questionnaire ainsi obtenu est **plus proche d'un objectif à visée diagnostique** du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin, cf. Tableau 11.

Cette première analyse qualitative justifie d'écarter par la suite les questionnaires jugés peu spécifiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin tel que les questionnaires de Kiatipattanasakul, Colle, Neilson, Azkona et Osella.

Tableau 19 – Comparaison des questionnaires selon les questions et les thèmes abordés, d'après Szabó et al., 2016.

	(Kiatipattanasakul et al., 1996)	(Colle et al., 2000)	(Neilson et al., 2001)	(Rofina et al., 2006)	(Osella et al., 2007)	(Azkona et al., 2009)	(Salvin et al., 2011b)	(Landsberg et al., 2012)	(Rosado et al., 2012)	(Fast et al., 2013)
Activité	-		-							
Agressivité	-		-			-	-		-	
Déambulation			-	-		-				
Anxiété	-	-	-	-		-	-			
Appétit			-			-	-	-	-	
Comportement d'autostimulation	-		-	-		-	-		-	-
Difficulté à trouver de la nourriture tombée au sol	-	-	-	-	-	-			-	-
Désorientation vis-à-vis des objets	-	-	-	-						-
Désorientation dans les lieux	-	-					-			
Comportement dyspique	-		-			-	-	-	-	
Malpropreté										
Rythme du sommeil							-			
Comportement social inter-spécifique			-	-						
Comportement social intra-spécifique			-							
Travail, tâches, commandes	-		-	-			-			
Total	6/15	8/15	4/15	10/15	13/15	8/15	7/15	13/15	10/15	12/15

Légende :

Thème abordé Thème non abordé



2. Modalité de scoring

Selon les différentes façons de mettre en évidence une modification d'un comportement, l'interprétation n'est pas la même. De nombreux questionnaires demandent si un type de comportement est présent ou non. La réponse attendue est de type binaire : oui ou non. Une autre façon d'évaluer un comportement est de quantifier sa fréquence, son intensité ou encore son évolution.

Comme la maladie d'Alzheimer, le syndrome de dysfonctionnement cognitif est par définition un déclin progressif et irréversible des fonctions cognitives. L'information sur l'évolution au cours du temps semble être un plus pour grader l'atteinte cognitive et la différencier d'un vieillissement normal.

Dans ses instructions, le questionnaire de Rosado nécessite de faire appel à ses souvenirs et de répondre selon l'état du chien lorsqu'il avait 9 ans. De même, Neilson a recours à une comparaison par rapport à l'âge du chien compris entre 5 et 8 ans. Le mode de notation proposé par Rosado ne tient pas compte du nombre de questions auquel le propriétaire répond par « oui » mais de la note qu'il donne à la catégorie toute entière. Ainsi, chaque catégorie possède la même pondération dans le score final et non pas chaque question. L'échelle de Landsberg est la plus restreinte mais il n'est pas précisé de valeur seuil à partir de laquelle un chien est considéré comme étant atteint du syndrome de dysfonctionnement cognitif.

Tableau 20 – Comparaison des modalités de notations des différents questionnaires

	(Rofina et al., 2006)	(Salvin et al., 2011b)	(Landsberg et al., 2012)	(Rosado et al., 2012)	(Fast et al., 2013)
Modalité de scoring	Selon l'intensité	Selon fréquences et de l'intensité.	Selon l'intensité	Comparaison avec avant que le chien ait 9 ans	Selon l'intensité
Fréquence	NE	Oui	NE	Oui ou non à chaque question	NE
Evolution	NE	Sur 6 mois	Age auquel l'évolution est remarquée	NE	NE
Intensité	Score de 1 à 5	Score de 1 à 5	Score de 0 à 3	Score de 0 à 4 pour chacune des 4 catégories	Score de 1 à 5

NE : Non évalué

3. Seuil et niveau de déclin cognitif, corrélation avec l'âge

Plusieurs niveaux de distinction sont proposés par les différents auteurs. Un chien est considéré comme cognitivement atteint ou présentant un vieillissement normal. Selon l'application de certaines

pondérations, la sévérité de l'atteinte est modulée selon différents termes : « pré-démence », « border-line », « mildly-impaired ». Dans la majorité des cas, c'est l'atteinte de plus de 2 domaines qui définit un chien comme étant atteint cognitivement ou pas. Dans l'étude de Salvin, le diagnostic définitif ne repose que sur l'avis d'un vétérinaire, sans spécifier les critères qu'il applique (Salvin et al., 2011b).

L'âge est un facteur de risque du syndrome de dysfonctionnement cognitif. Si certains auteurs valident leur questionnaires en démontrant une corrélation entre le score et l'âge, cela n'est pas suffisant pour démontrer une spécificité du dysfonctionnement cognitif.

4. Validation par des mesures comportementales et/ou lésionnelles

Les moyens de mesures des lésions cérébrales présentent également l'inconvénient d'être fortement liés à l'âge. Même si de plus jeunes individus sont intégrés dans les échantillons étudiés, l'effet de l'âge est alors plus puissant que celui du dysfonctionnement cognitif pathologique seul. Il a récemment été démontré que les dépôts amyloïdes sous forme de plaques séniles ou encore d'angiopathie cérébrale sont fortement corrélés à l'âge mais pas au déclin cognitif, évalué par le questionnaire de Salvin, (Ozawa et al., 2016). De même, le dépôt amyloïde est plus significativement corrélé à l'âge qu'aux capacités cognitives (Rofina et al., 2006). L'atrophie corticale est plus sensible mais peu spécifique du dysfonctionnement cognitif chez le Chien ou de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme (Rofina et al., 2006). Il n'existe pas de données concernant la confrontation du questionnaire de Landsberg à des analyses post-mortem, histologiques ou même des tests fonctionnels.

5. Cohérence interne du questionnaire

Parmi tous ces questionnaires, seul celui de Salvin présente une cohérence interne mesurée par un Cronbach's alpha de 0,86. De plus le test-retest effectué auprès de 41 participants confirme également la validité du questionnaire (Salvin et al., 2011b).

Aucune analyse psychométrique des autres questionnaires n'est présentée.

C. Comparaison de deux questionnaires sur un échantillon identique

Sur un échantillon de 50 chiens, recrutés lors de leur consultation vaccinale ou référés pour des problèmes neurologiques compatibles avec des modifications liées à l'âge, les questionnaires de Rofina modifié et de Salvin ont été administrés (Trine Schütt et al., 2015). La démarche diagnostique dans cette

étude comprend un examen clinique et neurologique sur chaque animal complété d'une analyse sanguine hématologique et biochimique, de la réalisation du profil thyroïdien, du dosage de protéine réactive canine et d'une analyse post-mortem lorsqu'autorisée par les propriétaires.

Les scores obtenus aux deux questionnaires mettent en évidence une bonne corrélation pour les domaines de la malpropreté, des interactions sociales et de la reconnaissance des membres de la famille ou des personnes familières. Le niveau de corrélation entre les deux questionnaires diminue pour les chiens au score total plus bas, notamment présentant des modifications comportementales pouvant être attribuables à une perte de la vision, de l'audition, du goût ou de la locomotion, cf Figure 36. Ces deux questionnaires sont jugés efficaces pour discerner un chien atteint du dysfonctionnement cognitif canin d'un chien au vieillissement cognitif normal. En terme d'outil diagnostique, le questionnaire de Salvin (CCDR) est probablement plus adéquat car il intègre des notions de fréquence **et de niveau d'atteinte** des fonctions cognitives, essentiel pour détecter une éventuelle progression du statut cognitif au cours du temps.

D.Synthèse

Tableau 21 – Tableau de synthèse permettant de comparer les questionnaires selon leurs points forts.

	Echelle d'appréciation	(Kiatipattanasakul et al., 1996)	(Colle et al., 2000)	(Neilson et al., 2001)	(Rofina et al., 2006)	(Osella et al., 2007)	(Azkóna et al., 2009)	(Salvin et al., 2011b)	(Landsberg et al., 2012)	(Rosado et al., 2012)	(Fast et al., 2013)
Questions justifiées et thème abordés	Incomplet										
	Complet										
Modalité de scoring	Peu adaptée										
	Adaptée										
Confrontation à d'autres moyens d'évaluation	Non validé										
	Validité satisfaisante										
Evaluation de la cohérence interne	Non validé										
	Validité satisfaisante										

Le questionnaire proposé par Salvin présente de nombreux points forts que ce soit dans son contenu lui-même qui prend en compte l'aspect épidémiologique du syndrome de dysfonctionnement cognitif : une évolution progressive avec une augmentation irréversible des déficits ; mais également par une

pondération des questions spécifiques du niveau de sévérité.

Toutefois il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le score obtenu et l'importance des biomarqueurs, nécessitant des études complémentaires.

PARTIE III : DISCUSSION

Le vieillissement est un processus naturel, irréversible affectant l'Homme comme le Chien selon des processus similaires. Il s'agit d'un sujet d'étude très vaste exposant certaines théories parfois complémentaires, parfois contradictoires. Chacun ne présente pas la même vulnérabilité aux effets du temps. Ainsi, plusieurs vieillissements sont possibles : le vieillissement normal, réussi ou pathologique. L'enjeu de notre société est donc d'optimiser les chances d'un vieillissement réussi, que ce soit dans un intérêt humain, comme économique.

C'est à partir de 8 ans qu'un chien peut être considéré comme appartenant à la classe des séniors, selon des variations de race, de gabarit. L'une des particularités de la médecine gériatrique est la multimorbidité. En effet, avec l'âge, le nombre de pathologies diagnostiquées augmente pour chaque patient, compliquant la démarche diagnostique comme la prise en charge thérapeutique.

L'étude des fonctions cognitives, l'évaluation des structures anatomiques impliquées dans une fonction donnée repose sur l'étude de patients cérébro-lésés, aujourd'hui appuyé par l'imagerie médicale fonctionnelle. La cognition englobe les fonctions sensorielles, motrice, l'attention et la mémoire. Les structures anatomiques impliquées sont donc variées mais bien identifiées.

Le vieillissement non pathologique, c'est à dire normal ou réussi, se caractérise également par des modifications macroscopiques et neuronales, semblables en certains points entre l'Homme et le Chien. Le vieillissement cérébral peut s'accompagner d'une diminution de certaines fonctions mais est également accompagné de la mise en place de nouvelles stratégies, de phénomènes de compensation. Au niveau structurel, la plasticité cognitive illustre ce phénomène. La réserve cognitive qui peut être innée comme acquise module également l'expression clinique des déficits s'opérant avec le temps.

Chez le Chien, les tests fonctionnels mettent en évidence une atteinte des fonctions visuospatiales puis de la réversion de l'apprentissage et de la discrimination d'objets dans un second temps. Les propriétaires remarquent également au quotidien une modification comportementale associée à l'âge, d'intensité variable.

La maladie d'Alzheimer définie chez l'Homme est une démence dont le début est insidieux et graduel, irréversible, se caractérisant par de la désorientation, des humeurs et un comportement fluctuants d'un jour à l'autre. La mémoire épisodique, le langage, les capacités de jugement ou la capacité à s'organiser au quotidien, s'associent à des troubles relationnels. Le concept de continuum, pris en compte dans les dernières recommandations publiées, identifie une longue phase préclinique de quelques années à quelques décennies au cours de laquelle les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sont mis en évidence sans atteinte des capacités cognitives et fonctionnelles. Les études épidémiologiques mettent en évidence une prévalence croissante de la maladie parmi les personnes âgées, devenant un enjeu de société majeur. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés tel que l'âge, la génétique, certaines affections cardiovasculaires ou cérébrales. Des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, l'activité physique, le niveau d'éducation ou encore l'activité professionnelle peuvent également pondérer le déclin cognitif, en influant sur les différents acteurs de la cascade amyloïde entre autres.

Le chien présente également un dysfonctionnement cognitif à la présentation clinique et lésionnelle semblable à la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, ou tout du moins à la phase pré-démentielle. Il s'agit d'un syndrome qui nécessite encore aujourd'hui d'être précisé dans son expression clinique notamment, afin de le distinguer plus précisément du vieillissement cérébral normal. Le diagnostic étant un diagnostic d'exclusion, les études scientifiques menées dans ce domaine peuvent parfois manquer de spécificité et de sensibilité. Dans le cas de l'étude d'une population gériatrique, où la multi-morbidité est importante, il est donc nécessaire d'être rigoureux dans l'interprétation des résultats d'autant plus que le diagnostic différentiel des troubles cognitifs est large.

Des questionnaires à visée diagnostique sont couramment utilisés dans l'espèce canine, auprès de leur propriétaire. Concernant le syndrome de dysfonctionnement cognitif, il existe une dizaine de questionnaires établis selon des objectifs spécifiques, mais rarement validés ou testés sur de grands échantillons. Cette étude bibliographique souligne également le fait que dans de nombreuses études, lorsque le diagnostic est établi par un questionnaire, le groupe de chiens alors défini comme pathologique n'est pas soumis à tous les examens complémentaires permettant de poursuivre la démarche diagnostique par exclusion.

Le questionnaire réalisé par Salvin et ses collaborateurs répond à plusieurs critères permettant de lui accorder une plus grande confiance dans son interprétation. La validité interne a été réalisée dans un premier temps auprès d'un large échantillon d'animaux âgés. Bien que dans cette première étude le diagnostic ne reposait que sur l'avis de vétérinaire, sans autre information sur les examens complémentaires ayant pu être réalisés, il a été dans un second temps confronté à un autre questionnaire, auprès d'un échantillon de chiens âgés, sans aucune anomalie aux examens

complémentaires réalisés. Enfin, c'est le seul questionnaire qui prend en compte l'aspect évolutif de la maladie et qui couvre l'ensemble des domaines concernés avec notamment le déficit des fonctions olfactives, considéré par certains comme un marqueur précoce d'une atteinte des fonctions cognitives, très sensible chez le chien car très sollicitées.

Afin de valider ce questionnaire et de le corrélérer à des biomarqueurs lésionnels, il est prévu de réaliser un projet de recherche clinique concernant le SDCC à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les chiens inclus dans le protocole seront recrutés selon un motif de consultation de type visite vaccinale ou bilan gériatrique. Un examen clinique complet, un examen neurologique et un examen orthopédique sera également réalisé. Selon le score obtenu par ce questionnaire, deux groupes pourront être constitués : un groupe de chiens aux fonctions cognitives normales et un groupe aux fonctions cognitives diminuées. Les examens complémentaires réalisées permettront d'exclure de la cohorte les chiens dont le score cognitif élevé peut être du à une affection systémique (douleur chronique, déficits des perception sensorielles, affection endocrinienne...). Des biomarqueurs évalués lors de maladie d'Alzheimer chez l'Homme (atrophie du lobe temporal à l'IRM, hypométabolisme à l'examen PET-FDG, diminution du taux d' A β 42 dans le LCS) seront également recherchés chez le Chien et permettront d'obtenir 4 groupes :

- Les chiens cognitivement normaux sans biomarqueurs lésionnels
- Les chiens cognitivement normaux avec des biomarqueurs lésionnels en faveur d'un processus dégénératif de type SDCC, comparable à la maladie d'Alzheimer
- Les chiens au statut cognitif altéré dont les biomarqueurs ne sont pas en faveur d'un processus dégénératif de type SDCC, comparable à la maladie d'Alzheimer
- Les chiens au score cognitif élevé et dont les biomarqueurs lésionnels sont également importants.

Cette étude serait donc la première à confronter le questionnaire de Salvin à des marqueurs lésionnels du SDCC. Dans un second temps, sur une deuxième cohorte il est nécessaire d'ajuster le seuil de décision du score obtenue par le questionnaire pour augmenter la sensibilité. De plus, comme le suggère Rosado, dans son étude sur l'activité locomotrice chez le chien âgé (Rosado et al., 2012), une évaluation de ce type associée au questionnaire pourrait être envisagée afin de discerner les animaux au statut cognitif altéré des chiens au vieillissement normal.

Enfin, concernant les données épidémiologiques, la réserve cognitive étudiée chez l'Homme est un facteur modulant la cinétique de l'expression clinique. Il pourrait donc être intéressant d'inclure des animaux à l'entraînement intellectuel d'un certain niveau, permettant tout d'abord comme chez l'Homme de mettre en évidence un déclin cognitif plus marqué au cours du temps mais également de sélectionner une population de propriétaires attentifs aux activités de leur chien.

Le fait d'utiliser un même questionnaire permet de comparer plus facilement les résultats obtenus par différents groupes de recherche, même si la traduction ou la population cible peu varier.

CONCLUSION

Ce travail de revue bibliographique a permis de faire le point sur la population gériatrique canine que ce soit dans sa définition comme dans le contexte médical et les affections qui concernent l'animal âgé. Il souligne également le fait que ce syndrome reste mal défini et peu connu des vétérinaires.

Le questionnaire rédigé par Salvin et ses collaborateurs est vraisemblablement le plus adapté dans un contexte de recherche et possiblement de diagnostic clinique.

Chaque propriétaire de chien peut être confronté dans son entourage plus ou moins proche à la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte-là, il peut être plus sensible au déclin cognitif de son animal, demandeur d'une prise en charge diagnostique et médicale adéquate, permettant de maintenir des conditions de vie satisfaisantes.

PARTIE IV : BIBLIOGRAPHIE

ADAMO, Diane E., BRICEÑO, Emily M., SINDONE, Joseph A., ALEXANDER, Neil B. et MOFFAT, Scott D., 2012. Age differences in virtual environment and real world path integration. In : *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2012. Vol. 4, p. 26. DOI 10.3389/fnagi.2012.00026.

ADAMS, B, 2000. Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. In : *Behavioural Brain Research*. février 2000. Vol. 108, n° 1, p. 47-56. DOI 10.1016/S0166-4328(99)00132-1.

ADAMS, V. J., EVANS, K. M., SAMPSON, J. et WOOD, J. L. N., 2010. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. In : *Journal of Small Animal Practice*. 1 octobre 2010. Vol. 51, n° 10, p. 512-524. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x.

AGARWAL, Sanjiv et SOHAL, R.S., 1994. Aging and protein oxidative damage. In : *Mechanisms of Ageing and Development*. juillet 1994. Vol. 75, n° 1, p. 11-19. DOI 10.1016/0047-6374(94)90024-8.

AISEN, Paul S., CUMMINGS, Jeffrey, JACK, Clifford R., MORRIS, John C., SPERLING, Reisa, FRÖLICH, Lutz, JONES, Roy W., DOWSETT, Sherie A., MATTHEWS, Brandy R., RASKIN, Joel, SCHELTENS, Philip et DUBOIS, Bruno, 2017. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. In : *Alzheimer's Research & Therapy* [en ligne]. décembre 2017. Vol. 9, n° 1. [Consulté le 30 août 2017]. DOI 10.1186/s13195-017-0283-5. Disponible à l'adresse : <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0283-5>.

AIZENSTEIN, Howard Jay, NEBES, Robert D., SAXTON, Judith A., PRICE, Julie C., MATHIS, Chester A., TSOPELAS, Nicholas D., ZIOLKO, Scott K., JAMES, Jeffrey A., SNITZ, Beth E., HOUCK, Patricia R., BI, Wenzhu, COHEN, Ann D., LOPRESTI, Brian J., DEKOSKY, Steven T., HALLIGAN, Edythe M. et KLUNK, William E., 2008. Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly. In : *Archives of Neurology*. 10 novembre 2008. Vol. 65, n° 11, p. 1509. DOI 10.1001/archneur.65.11.1509.

ALBERT, Marilyn S., DEKOSKY, Steven T., DICKSON, Dennis, DUBOIS, Bruno, FELDMAN, Howard H., FOX, Nick C., GAMST, Anthony, HOLTZMAN, David M., JAGUST, William J., PETERSEN, Ronald C., SNYDER, Peter J., CARRILLO, Maria C., THIES, Bill et PHELPS, Creighton H., 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In : *Alzheimer's & Dementia*. mai 2011. Vol. 7, n° 3, p. 270-279.

DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

ALLEN, John S., BRUSS, Joel, BROWN, C. Kice et DAMASIO, Hanna, 2005. Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. In : *Neurobiology of Aging*. octobre 2005. Vol. 26, n° 9, p. 1245-1260. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.023.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. In : *Alzheimer's & Dementia*. avril 2017. Vol. 13, n° 4, p. 325-373. DOI 10.1016/j.jalz.2017.02.001.

AMIEVA, H., 2005. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. In : *Brain*. 9 mars 2005. Vol. 128, n° 5, p. 1093-1101. DOI 10.1093/brain/awh451.

ANDERSON, Michael C., 2001. Active Forgetting: Evidence for Functional Inhibition as a Source of Memory Failure. In : *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. 12 juin 2001. Vol. 4, n° 2, p. 185-210. DOI 10.1300/J146v04n02_09.

APOSTOLOVA, Liana G., 2016. Alzheimer disease. In : *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2016. Vol. 22, n° 2 Dementia, p. 419.

APPLE, Deana M., SOLANO-FONSECA, Rene et KOKOVAY, Erzsebet, 2017. Neurogenesis in the aging brain. In : *Biochemical Pharmacology* [en ligne]. juin 2017. [Consulté le 8 juillet 2017]. DOI 10.1016/j.bcp.2017.06.116. Disponible à l'adresse : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295217304392>.

ARMBRUSTER, Diana JN, UELTZHÖFFER, Kai, BASTEN, Ulrike et FIEBACH, Christian J., 2012. Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. In : *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2012. Vol. 24, n° 12, p. 2385-2399.

ASLLANI, Iris, HABECK, Christian, BOROGOVAC, Ajna, BROWN, Truman R., BRICKMAN, Adam M. et STERN, Yaakov, 2009. Separating function from structure in perfusion imaging of the aging brain. In : *Human Brain Mapping*. 15 septembre 2009. Vol. 30, n° 9, p. 2927-2935. DOI 10.1002/hbm.20719.

ATTEMS, Johannes, 2005. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. In : *Acta Neuropathologica*. octobre 2005. Vol. 110, n° 4, p. 345-359. DOI 10.1007/s00401-

005-1074-9.

ATTWELL, D. et LAUGHLIN, S. B., 2001. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. In : *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. octobre 2001. Vol. 21, n° 10, p. 1133-1145. DOI 10.1097/00004647-200110000-00001.

AZKONA, G., GARCÍA-BELENGUER, S., CHACÓN, G., ROSADO, B., LEÓN, M. et PALACIO, J., 2009. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. février 2009. Vol. 50, n° 2, p. 87-91. DOI 10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x.

AZZOPARDI, Barbara, AUFRAY, Caroline et JUHEL, Jacques, 2015. Age-prospective memory-paradox: explanatory hypotheses. In : *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. mars 2015. n° 1, p. 64-72. DOI 10.1684/pnv.2014.0513.

BADDELEY, Alan, 2003. Working memory: looking back and looking forward. In : *Nature Reviews Neuroscience*. octobre 2003. Vol. 4, n° 10, p. 829-839. DOI 10.1038/nrn1201.

BADRE, David et WAGNER, Anthony D., 2006. Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. Vol. 103, n° 18, p. 7186-7191.

BALTES, Paul B. et LINDENBERGER, Ulman, 1988. On the range of cognitive plasticity in old age as a function of experience: 15 years of intervention research. In : *Behavior Therapy*. 1988. Vol. 19, n° 3, p. 283-300. DOI 10.1016/S0005-7894(88)80003-0.

BARANOWSKA-BIK, Agnieszka et BIK, Wojciech, 2017. Insulin and brain aging. In : *Menopausal Review*. 2017. Vol. 2, p. 44-46. DOI 10.5114/pm.2017.68590.

BARKER, E. N., CAMPBELL, S., TEBB, A. J., NEIGER, R., HERRTAGE, M. E., REID, S. W. J. et RAMSEY, I. K., 2005. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In : *Journal of veterinary internal medicine*. 2005. Vol. 19, n° 6, p. 810-815.

BAUDUER, F., 2011. Vieillesse et longévité : données récentes. In : *Bulletins et mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*. décembre 2011. Vol. 23, n° 3-4, p. 189-199. DOI 10.1007/s13219-011-0035-1.

BECKMAN, Kenneth B. et AMES, Bruce N., 1998. The free radical theory of aging matures. In : *Physiological reviews*. 1998. Vol. 78, n° 2, p. 547–581.

BENNETT, David A., WILSON, R. S., SCHNEIDER, J. A., EVANS, D. A., DE LEON, CF Mendes, ARNOLD, S. E., BARNES, L. L. et BIENIAS, J. L., 2003. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. In : *Neurology*. 2003. Vol. 60, n° 12, p. 1909–1915.

BENTOURKIA, M’hamed, BOL, Anne, IVANOIU, Adrian, LABAR, Daniel, SIBOMANA, Mérence, COPPENS, Ann, MICHEL, Christian, COSNARD, Guy et DE VOLDER, Anne G, 2000. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. In : *Journal of the Neurological Sciences*. décembre 2000. Vol. 181, n° 1-2, p. 19-28. DOI 10.1016/S0022-510X(00)00396-8.

BERGMAN, Philip J., 2007. Canine Oral Melanoma. In : *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. mai 2007. Vol. 22, n° 2, p. 55-60. DOI 10.1053/j.ctsap.2007.03.004.

BERTALAN, Abigail, KENT, Marc et GLASS, Eric, 2013. Neurologic manifestations of hypothyroidism in dogs. In : *Compendium (Yardley, PA)*. mars 2013. Vol. 35, n° 3, p. E2.

BETBEZE, Caroline, 2015. Management of Orbital Diseases. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. septembre 2015. Vol. 30, n° 3, p. 107-117. DOI 10.1053/j.tcam.2015.07.010.

BIALYSTOK, Ellen, CRAIK, Fergus I. M., BINNS, Malcolm A., OSSHER, Lynn et FREEDMAN, Morris, 2014. Effects of bilingualism on the age of onset and progression of MCI and AD: Evidence from executive function tests. In : *Neuropsychology*. 2014. Vol. 28, n° 2, p. 290-304. DOI 10.1037/neu0000023.

BLACK, James E., ISAACS, Krystyna R., ANDERSON, Brenda J., ALCANTARA, Adriana A. et GREENOUGH, William T., 1990. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990. Vol. 87, n° 14, p. 5568–5572.

BLAGOSKLONNY, Mikhail V., 2012. Answering the ultimate question « what is the proximal cause of aging? » In : *Aging (Albany NY)*. 2012. Vol. 4, n° 12, p. 861–877.

BLOIS, Shauna L., POMA, Roberto, STALKER, Margaret J. et ALLEN, Dana G., 2008. A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog. In : *The Canadian Veterinary Journal*. 2008. Vol. 49, n° 8,

p. 789.

BODEY, Angela R. et MICHELL, A. R., 1996. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. 1996. Vol. 37, n° 3, p. 116–125.

BOPP, Kara L. et VERHAEGHEN, Paul, 2007. Age-related differences in control processes in verbal and visuospatial working memory: Storage, transformation, supervision, and coordination. In : *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2007. Vol. 62, n° 5, p. P239–P246.

BORGARELLI, Michele et BUCHANAN, James W., 2012. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. In : *Journal of Veterinary Cardiology*. mars 2012. Vol. 14, n° 1, p. 93-101. DOI 10.1016/j.jvc.2012.01.011.

BORGARELLI, M., SAVARINO, P., CROSARA, S., SANTILLI, R. A., CHIAVEGATO, D., POGGI, M., BELLINO, C., LA ROSA, G., ZANATTA, R., HAGGSTROM, J. et TARDUCCI, A., 2008. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2008. Vol. 22, n° 1, p. 120-128. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x.

BORRAS, D., PUMAROLA, M. et FERRER, I., 2000. Neuronal nuclear DNA fragmentation in the aged canine brain: apoptosis or nuclear DNA fragility? In : *Acta neuropathologica*. 2000. Vol. 99, n° 4, p. 402–408.

BOUWMAN, Femke H., SCHOONENBOOM, Niki S. M., VERWEY, Nicolaas A., VAN ELK, Evert J., KOK, Astrid, BLANKENSTEIN, Marinus A., SCHELTENS, Philip et VAN DER FLIER, Wiesje M., 2009. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. décembre 2009. Vol. 30, n° 12, p. 1895-1901. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.007.

BOYKO, Adam R, 2011. The domestic dog: man's best friend in the genomic era. In : *Genome Biology*. 2011. Vol. 12, n° 2, p. 216. DOI 10.1186/gb-2011-12-2-216.

BRAAK, H. et BRAAK, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In : *Acta Neuropathologica*. 1991. Vol. 82, n° 4, p. 239-259.

BRAAK, H. et BRAAK, E., 1997. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. In : *Neurobiology of Aging*. août 1997. Vol. 18, n° 4, p. 351-357.

BRAYNE, Carol, INCE, Paul G., KEAGE, Hannah A. D., MCKEITH, Ian G., MATTHEWS, Fiona E., POLVIKOSKI, Tuomo et SULKAVA, Raimo, 2010. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? In : *Brain*. août 2010. Vol. 133, n° 8, p. 2210-2216. DOI 10.1093/brain/awq185.

BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION et PETERSEN-JONES, Simon (éd.), 2002. *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. 2. ed. Gloucester : BSAVA. ISBN 978-0-905214-54-2.

BRODEY, R. S. et RISER, W. H., 1969. Canine osteosarcoma. A clinicopathologic study of 194 cases. In : *Clinical Orthopaedics and Related Research*. février 1969. Vol. 62, p. 54-64.

BROUILLET, Denis, 2011. *Le vieillissement cognitif normal: maintenir l'autonomie de la personne âgée*. Bruxelles : De Boeck. ISBN 978-2-8041-6279-5.

BROWN, Michael S., YE, Jin, RAWSON, Robert B. et GOLDSTEIN, Joseph L., 2000. Regulated intramembrane proteolysis: a control mechanism conserved from bacteria to humans. In : *Cell*. 2000. Vol. 100, n° 4, p. 391-398.

BUERGER, Katharina, EWERS, Michael, PIRTILÄ, Tuula, ZINKOWSKI, Raymond, ALAFUZOFF, Irina, TEIPEL, Stefan J., DEBERNARDIS, John, KERKMAN, Daniel, MCCULLOCH, Cheryl, SOININEN, Hilka et HAMPEL, Harald, 2006. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. In : *Brain: A Journal of Neurology*. novembre 2006. Vol. 129, n° Pt 11, p. 3035-3041. DOI 10.1093/brain/awl269.

BUGAJSKA, Aurélie, CLARYS, David, JARRY, Caroline, TACONNAT, Laurence, TAPIA, Géraldine, VANNESTE, Sandrine et ISINGRINI, Michel, 2007. The effect of aging in recollective experience: The processing speed and executive functioning hypothesis. In : *Consciousness and Cognition*. décembre 2007. Vol. 16, n° 4, p. 797-808. DOI 10.1016/j.concog.2006.11.007.

BUSH, George, LUU, Phan et POSNER, Michael I., 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. In : *Trends in cognitive sciences*. 2000. Vol. 4, n° 6, p. 215-222.

BUTLER, Karin M., MCDANIEL, Mark A., DORNBURG, Courtney C., PRICE, Amanda L. et ROEDIGER, Henry L., 2004. Age differences in veridical and false recall are not inevitable: The role of frontal lobe function. In : *Psychonomic Bulletin & Review*. octobre 2004. Vol. 11, n° 5, p. 921-925. DOI 10.3758/BF03196722.

CABEZA, Roberto, 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. In : *Psychology*

and Aging. 2002. Vol. 17, n° 1, p. 85-100. DOI 10.1037//0882-7974.17.1.85.

CAMPS, Tomás, AMAT, Marta, MARIOTTI, Valentina M., LE BRECH, Susana et MANTECA, Xavier, 2012. Pain-related aggression in dogs: 12 clinical cases. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. mars 2012. Vol. 7, n° 2, p. 99-102. DOI 10.1016/j.jveb.2011.08.002.

CAREAU, Vincent, RÉALE, Denis, HUMPHRIES, Murray M. et THOMAS, Donald W., 2010. The Pace of Life under Artificial Selection: Personality, Energy Expenditure, and Longevity Are Correlated in Domestic Dogs. In : *The American Naturalist*. juin 2010. Vol. 175, n° 6, p. 753-758. DOI 10.1086/652435.

CARLSON, John C. et RILEY, John CM, 1998. A consideration of some notable aging theories. In : *Experimental gerontology*. 1998. Vol. 33, n° 1, p. 127-134.

CARNES, Bruce A., OLSHANSKY, S. Jay et GRAHN, Douglas, 2003. Biological evidence for limits to the duration of life. In : *Biogerontology*. 2003. Vol. 4, n° 1, p. 31-45.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2013. Adult participation in aerobic and muscle-strengthening physical activities--United States, 2011. In : *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 3 mai 2013. Vol. 62, n° 17, p. 326-330.

CHAMBERS, James Kenn, UCHIDA, Kazuyuki et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2012. White matter myelin loss in the brains of aged dogs. In : *Experimental Gerontology*. mars 2012. Vol. 47, n° 3, p. 263-269. DOI 10.1016/j.exger.2011.12.003.

CHAN, Alan D. F., NIPPAK, Pria M. D., MURPHEY, Heather, IKEDA-DOUGLAS, Candace J., MUGGENBURG, Bruce, HEAD, Elizabeth, COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2002. Visuospatial impairments in aged canines (*Canis familiaris*): The role of cognitive-behavioral flexibility. In : *Behavioral Neuroscience*. 2002. Vol. 116, n° 3, p. 443-454. DOI 10.1037//0735-7044.116.3.443.

CHEN, Quanjing, GARCEA, Frank E. et MAHON, Bradford Z., 2016. The Representation of Object-Directed Action and Function Knowledge in the Human Brain. In : *Cerebral Cortex*. avril 2016. Vol. 26, n° 4, p. 1609-1618. DOI 10.1093/cercor/bhu328.

CHERVIER, Cindy, 2014. Maladie rénale chronique chez l'animal âgé. In : . 2014. Vol. 45, n° Numéro Spécial, p. 102-109.

CHIU, Shu-Ling, CHEN, Chih-Ming et CLINE, Hollis T., 2008. Insulin Receptor Signaling Regulates Synapse Number, Dendritic Plasticity, and Circuit Function In Vivo. In : *Neuron*. juin 2008. Vol. 58, n° 5, p. 708-719. DOI 10.1016/j.neuron.2008.04.014.

CHOURAKI, Vincent et SESHADRI, Sudha, 2014. Genetics of Alzheimer's Disease. In : *Advances in Genetics* [en ligne]. S.l. : Elsevier. p. 245-294. [Consulté le 29 août 2017]. ISBN 978-0-12-800149-3. Disponible à l'adresse : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001493000056>.

CHRISTIE, Lori-Ann, STUDZINSKI, Christa M., ARAUJO, Joseph A., LEUNG, Cleo S.K., IKEDA-DOUGLAS, Candace J., HEAD, Elizabeth, COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2005. A comparison of egocentric and allocentric age-dependent spatial learning in the beagle dog. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, p. 361-369. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.002.

CLARK, Christopher M., XIE, Sharon, CHITTAMS, Jesse, EWBANK, Douglas, PESKIND, Elaine, GALASKO, Douglas, MORRIS, John C., MCKEEL, Daniel W., FARLOW, Martin, WEITLAUF, Sharon L., QUINN, Joseph, KAYE, Jeffrey, KNOPMAN, David, ARAI, Hiroyuki, DOODY, Rachelle S., DECARLI, Charles, LEIGHT, Susan, LEE, Virginia M.-Y. et TROJANOWSKI, John Q., 2003. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? In : *Archives of Neurology*. décembre 2003. Vol. 60, n° 12, p. 1696-1702. DOI 10.1001/archneur.60.12.1696.

CLARK, Robert?E., REINAGEL, Pamela, BROADBENT, Nicola?J., FLISTER, Erik?D. et SQUIRE, Larry?R., 2011. Intact Performance on Feature-Ambiguous Discriminations in Rats with Lesions of the Perirhinal Cortex. In : *Neuron*. avril 2011. Vol. 70, n° 1, p. 132-140. DOI 10.1016/j.neuron.2011.03.007.

COHEN, Neal J. et SQUIRE, Larry R., 1980. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. In : *Science*. 1980. Vol. 210, n° 4466, p. 207-210.

COLCOMBE, Stanley J., ERICKSON, Kirk I., RAZ, Naftali, WEBB, Andrew G., COHEN, Neal J., MCAULEY, Edward et KRAMER, Arthur F., 2003. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003. Vol. 58, n° 2, p. M176-M180.

COLLE, M.-A., HAUW, J.-J., CRESPEAU, F., UCHIHARA, T., AKIYAMA, H., CHECLER, F., PAGEAT, P. et DUYSKAERTS, C., 2000. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. In : *Neurobiology of aging*. 2000. Vol. 21, n° 5, p. 695–704.

CONVIT, Antonio, 2005. Links between cognitive impairment in insulin resistance: An explanatory model. In : *Neurobiology of Aging*. décembre 2005. Vol. 26, n° 1, p. 31-35. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.018.

COOK, David A. et BECKMAN, Thomas J., 2006. Current Concepts in Validity and Reliability for Psychometric Instruments: Theory and Application. In : *The American Journal of Medicine*. février 2006. Vol. 119, n° 2, p. 166.e7-166.e16. DOI 10.1016/j.amjmed.2005.10.036.

COSTA, Alberto, BAK, Thomas, CAFFARRA, Paolo, CALTAGIRONE, Carlo, CECCALDI, Mathieu, COLLETTE, Fabienne, CRUTCH, Sebastian, DELLA SALA, Sergio, DÉMONET, Jean François, DUBOIS, Bruno, DUZEL, Emrah, NESTOR, Peter, PAPAGEORGIOU, Sokratis G., SALMON, Eric, SIKKES, Sietske, TIRABOSCHI, Pietro, VAN DER FLIER, Wiesje M., VISSER, Pieter Jelle et CAPPÀ, Stefano F., 2017. The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. In : *Alzheimer's Research & Therapy* [en ligne]. décembre 2017. Vol. 9, n° 1. [Consulté le 4 septembre 2017]. DOI 10.1186/s13195-017-0254-x. Disponible à l'adresse : <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0254-x>.

COTMAN, Carl W. et BERCHTOLD, Nicole C., 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. In : *Trends in neurosciences*. 2002. Vol. 25, n° 6, p. 295–301.

COTMAN, Carl W., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., ZICKER, S. et MILGRAM, Norton W., 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. In : *Neurobiology of aging*. 2002. Vol. 23, n° 5, p. 809–818.

COWPPLI-BONY, P., FABRIGOULE, C., LETENNEUR, L., RITCHIE, K., ALPÉROVITCH, A., DARTIGUES, J. F. et DUBOIS, B., 2005. Le test des 5 mots: validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. In : *Revue Neurologique*. 2005. Vol. 161, n° 12, p. 1205–1212.

CRAVEN, M., SIMPSON, J. W., RIDYARD, A. E. et CHANDLER, M. L., 2004. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). In : *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2004. Vol. 45, n° 7, p. 336-342.

CROISILE, B., AURIACOMBE, S., ETCHARRY-BOUYX, F. et VERCELLETTO, M., 2012. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence. In : *Revue Neurologique*. juin 2012. Vol. 168, n° 6-7, p. 471-482. DOI 10.1016/j.neurol.2011.11.007.

CUMMINGS, B. J., SATOU, T., HEAD, E., MILGRAM, N. W., COLE, G. M., SAVAGE, M. J., PODLISNY, M. B., SELKOE, D. J., SIMAN, R., GREENBERG, B. D. et COTMAN, C. W., 1996. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. In : *Neurobiology of Aging*. août 1996. Vol. 17, n° 4, p. 653-659.

CUMMINGS, Brian J., HEAD, Elizabeth, AFAGH, Arman J., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 1996. β -amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. In : *Neurobiology of learning and memory*. 1996. Vol. 66, n° 1, p. 11-23.

CUMMINGS, Brian J., HEAD, Elizabeth, RUEHL, William, MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 1996. The canine as an animal model of human aging and dementia. In : *Neurobiology of Aging*. mars 1996. Vol. 17, n° 2, p. 259-268. DOI 10.1016/0197-4580(95)02060-8.

CURRAN, T., 1997. False recognition after a right frontal lobe infarction: Memory for general and specific information. In : *Neuropsychologia*. juillet 1997. Vol. 35, n° 7, p. 1035-1049. DOI 10.1016/S0028-3932(97)00029-8.

CURRAN, Tim, SCHACTER, Daniel L., NORMAN, Kenneth A. et GALLUCCIO, Lissa, 1997. False recognition after a right frontal lobe infarction: Memory for general and specific information. In : *Cortical and Subcortical Circuits for Perception and Memory*. 1 juillet 1997. Vol. 35, n° 7, p. 1035-1049. DOI 10.1016/S0028-3932(97)00029-8.

CZASCH, S, PAUL, S et BAUMGARTNER, W, 2006. A comparison of immunohistochemical and silver staining methods for the detection of diffuse plaques in the aged canine brain. In : *Neurobiology of Aging*. février 2006. Vol. 27, n° 2, p. 293-305. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.017.

DAMASIO, Antonio R., 1989. Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. In : *Cognition*. 1989. Vol. 33, n° 1, p. 25-62.

DARCET, Flavie, GARDIER, Alain, GAILLARD, Raphael, DAVID, Denis et GUILLOUX, Jean-Philippe, 2016. Cognitive

Dysfunction in Major Depressive Disorder. A Translational Review in Animal Models of the Disease. In : *Pharmaceuticals*. 17 février 2016. Vol. 9, n° 1, p. 9. DOI 10.3390/ph9010009.

DAVIS, Jennifer C., MARRA, Carlo A., NAJAFZADEH, Mehdi et LIU-AMBROSE, Teresa, 2010. The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. In : *BMC geriatrics*. 2010. Vol. 10, n° 1, p. 16.

DAY, M.J., 2010. Ageing, Immunosenescence and Inflammageing in the Dog and Cat. In : *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2010. Vol. 142, p. S60-S69. DOI 10.1016/j.jcpa.2009.10.011.

DEANE, Rashid et ZLOKOVIC, Berislav V., 2007. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. In : *Current Alzheimer Research*. 2007. Vol. 4, n° 2, p. 191-197.

DEBETTE, Stéphanie, SESHADRI, Sudha, BEISER, Alexa, AU, Rhoda, HIMALI, J. J., PALUMBO, Carole, WOLF, P. A. et DECARLI, C., 2011. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. In : *Neurology*. 2011. Vol. 77, n° 5, p. 461-468.

DE FELICE, F. G. et FERREIRA, S. T., 2014. Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. In : *Diabetes*. 1 juillet 2014. Vol. 63, n° 7, p. 2262-2272. DOI 10.2337/db13-1954.

DE JAEGER, C. et CHERIN, P., 2011. Les théories du vieillissement. In : *Médecine & Longévité*. décembre 2011. Vol. 3, n° 4, p. 155-174. DOI 10.1016/j.mlong.2011.10.001.

DE LA MONTE, Suzanne M. et WANDS, Jack R., 2005. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. In : *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005. Vol. 7, n° 1, p. 45-61.

DE LEON, M. J., CONVIT, A., WOLF, O. T., TARSHISH, C. Y., DESANTI, S., RUSINEK, H., TSUI, W., KANDIL, E., SCHERER, A. J., ROCHE, A., IMOSI, A., THORN, E., BOBINSKI, M., CARAOS, C., LESBRE, P., SCHLYER, D., POIRIER, J., REISBERG, B. et FOWLER, J., 2001. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 11 septembre 2001. Vol. 98, n° 19, p. 10966-10971. DOI 10.1073/pnas.191044198.

DE MAGALHÃES, João Pedro et TOUSSAINT, Olivier, 2002. The evolution of mammalian aging. In : *Experimental gerontology*. 2002. Vol. 37, n° 6, p. 769–775.

DENIS, François et VEYSSIER, P, 2005. *Vieillessement: les données biologiques*. Paris : Elsevier. ISBN 978-2-84299-683-3.

DIXON, R. M., REID, S. W. et MOONEY, C. T., 1999. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. In : *The Veterinary Record*. 23 octobre 1999. Vol. 145, n° 17, p. 481-487.

DONG, Xiao, MILHOLLAND, Brandon et VIJG, Jan, 2016. Evidence for a limit to human lifespan. In : *Nature*. 5 octobre 2016. Vol. 538, n° 7624, p. 257-259. DOI 10.1038/nature19793.

DONZEL, Elise, ARTI, Léa et CHAHORY, Sabine, 2017. Epidemiology and clinical presentation of canine cataracts in France: a retrospective study of 404 cases. In : *Veterinary Ophthalmology*. mars 2017. Vol. 20, n° 2, p. 131-139. DOI 10.1111/vop.12380.

EDISON, P., ARCHER, H. A., HINZ, R., HAMMERS, A., PAVESE, N., TAI, Y. F., HOTTON, G., CUTLER, D., FOX, N., KENNEDY, A., ROSSOR, M. et BROOKS, D. J., 2007. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. In : *Neurology*. 13 février 2007. Vol. 68, n° 7, p. 501-508. DOI 10.1212/01.wnl.0000244749.20056.d4.

EIGENMANN, J. E., PATTERSON, D. F. et FROESCH, E. R., 1984. Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. In : *Acta Endocrinologica*. 1984. Vol. 106, n° 4, p. 448–453.

EPSTEIN, Mark E., RODAN, Ilona, GRIFFENHAGEN, Gregg, KADRLIK, Jamie, PETTY, Michael C., ROBERTSON, Sheila A. et SIMPSON, Wendy, 2015. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. In : *Journal of feline medicine and surgery*. 2015. Vol. 17, n° 3, p. 251–272.

ERRAJI-BENCHEKROUN, Loubna, UNDERWOOD, Mark D., ARANGO, Victoria, GALFALVY, Hanga, PAVLIDIS, Paul, SMYRNIOPOULOS, Peggy, MANN, J. John et SIBILLE, Etienne, 2005. Molecular aging in human prefrontal cortex is selective and continuous throughout adult life. In : *Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 57, n° 5, p. 549-558. DOI 10.1016/j.biopsych.2004.10.034.

FAGAN, Anne M., HEAD, Denise, SHAH, Aarti R., MARCUS, Daniel, MINTUN, Mark, MORRIS, John C. et HOLTZMAN,

David M., 2009. Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. In : *Annals of Neurology*. février 2009. Vol. 65, n° 2, p. 176-183. DOI 10.1002/ana.21559.

FAGAN, Anne M., MINTUN, Mark A., MACH, Robert H., LEE, Sang-Yoon, DENCE, Carmen S., SHAH, Aarti R., LAROSSA, Gina N., SPINNER, Michael L., KLUNK, William E., MATHIS, Chester A., DEKOSKY, Steven T., MORRIS, John C. et HOLTZMAN, David M., 2006. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. In : *Annals of Neurology*. mars 2006. Vol. 59, n° 3, p. 512-519. DOI 10.1002/ana.20730.

FAGAN, Anne M., ROE, Catherine M., XIONG, Chengjie, MINTUN, Mark A., MORRIS, John C. et HOLTZMAN, David M., 2007. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. In : *Archives of Neurology*. mars 2007. Vol. 64, n° 3, p. 343-349. DOI 10.1001/archneur.64.3.noc60123.

FARAH, Martha J., LEVINSON, Karen L. et KLEIN, Karen L., 1995. Face perception and within-category discrimination in prosopagnosia. In : *Neuropsychologia*. juin 1995. Vol. 33, n° 6, p. 661-674. DOI 10.1016/0028-3932(95)00002-K.

FARRER, Lindsay A., CUPPLES, L. Adrienne, HAINES, Jonathan L., HYMAN, Bradley, KUKULL, Walter A., MAYEUX, Richard, MYERS, Richard H., PERICAK-VANCE, Margaret A., RISCH, Neil et VAN DUIJN, Cornelia M., 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. In : *Jama*. 1997. Vol. 278, n° 16, p. 1349-1356.

FARRIS, Wesley, MANSOURIAN, Stefan, CHANG, Yang, LINDSLEY, Loren, ECKMAN, Elizabeth A., FROSCHE, Matthew P., ECKMAN, Christopher B., TANZI, Rudolph E., SELKOE, Dennis J. et GUÉNETTE, Suzanne, 2003. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. Vol. 100, n° 7, p. 4162-4167.

FAST, R., SCHÜTT, T., TOFT, N., MØLLER, A. et BERENDT, M., 2013. An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2013. Vol. 27, n° 4, p. 822-829. DOI 10.1111/jvim.12109.

FEART, Catherine, HELMER, Catherine, MERLE, Bénédicte, HERRMANN, François R., ANNWEILER, Cédric, DARTIGUES, Jean-François, DELCOURT, Cécile et SAMIERI, Cécilia, 2017. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. In : *Alzheimer's & Dementia* [en ligne]. mai 2017. [Consulté le 30 août 2017]. DOI 10.1016/j.jalz.2017.03.003.

Disponible à l'adresse : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526017301383>.

FEIN, G., DI SCLAFANI, V., TANABE, J., CARDENAS, V., WEINER, M. W., JAGUST, W. J., REED, B. R., NORMAN, D., SCHUFF, N., KUSDRA, L. et OTHERS, 2000. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. In : *Neurology*. 2000. Vol. 55, n° 11, p. 1626–1635.

FILLEY, Christopher M., 2002. The neuroanatomy of attention. In : *Seminars in Speech and Language*. mai 2002. Vol. 23, n° 2, p. 89–98. DOI 10.1055/s-2002-24985.

FINKEL, Deborah, REYNOLDS, Chandra A., MCARDLE, John J. et PEDERSEN, Nancy L., 2007. Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. In : *Psychology and Aging*. 2007. Vol. 22, n° 3, p. 558–568. DOI 10.1037/0882-7974.22.3.558.

FINKEL, Toren et HOLBROOK, Nikki J., 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. In : *Nature*. 2000. Vol. 408, n° 6809, p. 239–247.

FITCH, William, 1994. Brain metabolism. In : *Anesthesia and Neurosurgery*. St Louis: Mosby. 1994. p. 1–16.

FLEMING, J.M., CREEVY, K.E. et PROMISLOW, D.E.L., 2011. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death: Mortality of Dogs in North America. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2011. Vol. 25, n° 2, p. 187–198. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x.

FLINKER, Adeen, KORZENIEWSKA, Anna, SHESTYUK, Avgusta Y., FRANASZCZUK, Piotr J., DRONKERS, Nina F., KNIGHT, Robert T. et CRONE, Nathan E., 2015. Redefining the role of Broca's area in speech. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 3 mars 2015. Vol. 112, n° 9, p. 2871–2875. DOI 10.1073/pnas.1414491112.

FOLSTEIN, Marshal F., FOLSTEIN, Susan E. et MCHUGH, Paul R., 1975. « Mini-mental state »: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In : *Journal of psychiatric research*. 1975. Vol. 12, n° 3, p. 189–198.

FRANCE ALZHEIMER, 2017. 28 juin 2017. S.l.: s.n. [Consulté le 9 juin 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/chiffres>.

FRITSCH, Thomas, MCCLENDON, McKee J., SMYTH, Kathleen A. et OGROCKI, Paula K., 2002. Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. In : *International Psychogeriatrics*. décembre 2002. Vol. 14, n° 4, p. 347-363.

FUKUMOTO, Hiroaki, ROSENE, Douglas L., MOSS, Mark B., RAJU, Susan, HYMAN, Bradley T. et IRIZARRY, Michael C., 2004. β -secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. In : *The American journal of pathology*. 2004. Vol. 164, n° 2, p. 719-725.

FYFFE, Denise C., MUKHERJEE, Shubhabrata, BARNES, Lisa L., MANLY, Jennifer J., BENNETT, David A. et CRANE, Paul K., 2011. Explaining Differences in Episodic Memory Performance among Older African Americans and Whites: The Roles of Factors Related to Cognitive Reserve and Test Bias. In : *Journal of the International Neuropsychological Society*. juin 2011. Vol. 17, n° 04, p. 625-638. DOI 10.1017/S1355617711000476.

GALAC, S., KARS, V.J., VOORHOUT, G., MOL, J.A. et KOOISTRA, H.S., 2008. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. In : *The Veterinary Journal*. juillet 2008. Vol. 177, n° 1, p. 141-143. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.04.008.

GALAC, S., KOOISTRA, H.S., VOORHOUT, G., VAN DEN INGH, T.S.G.A.M., MOL, J.A., VAN DEN BERG, G. et MEIJ, B.P., 2005. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. In : *Domestic Animal Endocrinology*. avril 2005. Vol. 28, n° 3, p. 338-348. DOI 10.1016/j.domaniend.2004.11.001.

GALIS, Frietson, VAN DER SLUIJS, Inke, VAN DOOREN, Tom JM, METZ, Johan AJ et NUSSBAUMER, Marc, 2007. Do large dogs die young? In : *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*. 2007. Vol. 308, n° 2, p. 119-126.

GALVIN, J. E., ROE, C. M., POWLISHTA, K. K., COATS, M. A., MUICH, S. J., GRANT, E., MILLER, J. P., STORANDT, M. et MORRIS, J. C., 2005. The AD8 A brief informant interview to detect dementia. In : *Neurology*. 2005. Vol. 65, n° 4, p. 559-564.

GATES, George A., ANDERSON, Melissa L., FEENEY, M. Patrick, MCCURRY, Susan M. et LARSON, Eric B., 2008. Central Auditory Dysfunction in Older Persons With Memory Impairment or Alzheimer Dementia. In : *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 21 juillet 2008. Vol. 134, n° 7, p. 771. DOI 10.1001/archotol.134.7.771.

GATES, George A., BEISER, Alexa, REES, Thomas S., D'AGOSTINO, Ralph B. et WOLF, Philip A., 2002. Central Auditory

Dysfunction May Precede the Onset of Clinical Dementia in People with Probable Alzheimer's Disease. In : *Journal of the American Geriatrics Society*. mars 2002. Vol. 50, n° 3, p. 482-488. DOI 10.1046/j.1532-5415.2002.50114.x.

GATES, George A., COBB, Janet L., LINN, Richard T., REES, Thomas, WOLF, Philip A. et D'AGOSTINO, Ralph B., 1996. Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. In : *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1996. Vol. 122, n° 2, p. 161–167.

GATES, George A. et MILLS, John H., 2005. Presbycusis. In : *The Lancet*. 2005. Vol. 366, n° 9491, p. 1111–1120.

GAZIT, Irit et TERKEL, Joseph, 2003. Domination of olfaction over vision in explosives detection by dogs. In : *Applied Animal Behaviour Science*. juin 2003. Vol. 82, n° 1, p. 65-73. DOI 10.1016/S0168-1591(03)00051-0.

GAZZALEY, Adam, COONEY, Jeffrey W, RISSMAN, Jesse et D'ESPOSITO, Mark, 2005. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. In : *Nature Neuroscience*. octobre 2005. Vol. 8, n° 10, p. 1298-1300. DOI 10.1038/nn1543.

GEMMA, Carmelina, VILA, Jennifer, BACHSTETTER, Adam et BICKFORD, Paula C., 2007. Oxidative stress and the aging brain: from theory to prevention. In : [en ligne]. 2007. [Consulté le 15 août 2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3869/>.

GENET, Jessica J. et SIEMER, Matthias, 2011. Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. In : *Cognition & Emotion*. février 2011. Vol. 25, n° 2, p. 380-388. DOI 10.1080/02699931.2010.491647.

GERSHBERG, Felicia B. et SHIMAMURA, Arthur P., 1995. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. In : *Neuropsychologia*. 1 octobre 1995. Vol. 33, n° 10, p. 1305-1333. DOI 10.1016/0028-3932(95)00103-A.

GILMORE, Keiva M. et GREER, Kimberly A., 2015. Why is the dog an ideal model for aging research? In : *Experimental Gerontology*. novembre 2015. Vol. 71, p. 14-20. DOI 10.1016/j.exger.2015.08.008.

GLASS, Christopher K., SAIJO, Kaoru, WINNER, Beate, MARCHETTO, Maria Carolina et GAGE, Fred H., 2010. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. In : *Cell*. mars 2010. Vol. 140, n° 6, p. 918-934.

DOI 10.1016/j.cell.2010.02.016.

GOLINI, L., COLANGELI, R., TRANQUILLO, V. et MARISCOLI, M., 2009. Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. janvier 2009. Vol. 4, n° 1, p. 25-30. DOI 10.1016/j.jveb.2008.09.033.

GÓMEZ-ISLA, Teresa, HOLLISTER, Richard, WEST, Howard, MUI, Stina, GROWDON, John H., PETERSEN, Ronald C., PARISI, Joseph E. et HYMAN, Bradley T., 1997. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In : *Annals of neurology*. 1997. Vol. 41, n° 1, p. 17-24.

GONNEAUD, Julie, EUSTACHE, Francis et DESGRANGES, Béatrice, 2009. La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : intérêts et limites des études actuelles. In : *Revue de neuropsychologie*. 2009. Vol. 1, n° 3, p. 238. DOI 10.3917/rne.013.0238.

GONZÁLEZ-SORIANO, J., GARCÍA, P. Marín, CONTRERAS-RODRÍGUEZ, J., MARTÍNEZ-SAINZ, P. et RODRÍGUEZ-VEIGA, E., 2001. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. In : *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2001. Vol. 183, n° 3, p. 283 - 291. DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0940-9602\(01\)80236-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0940-9602(01)80236-3).

GOOD, Catriona D., JOHNSRUDE, Ingrid S., ASHBURNER, John, HENSON, Richard N.A., FRISTON, Karl J. et FRACKOWIAK, Richard S.J., 2001. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. In : *NeuroImage*. juillet 2001. Vol. 14, n° 1, p. 21-36. DOI 10.1006/nimg.2001.0786.

GRADY, Cheryl L. et CRAIK, Fergus IM, 2000. Changes in memory processing with age. In : *Current opinion in neurobiology*. 2000. Vol. 10, n° 2, p. 224-231.

GRADY, Cheryl L., MAISOG, Jose Ma, HORWITZ, Barry, UNGERLEIDER, Leslie G., MENTIS, Marc J., SALERNO, Judith A., PIETRINI, Pietro, WAGNER, Elizabeth et HAXBY, James V., 1994. Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. In : *Journal of Neuroscience*. 1994. Vol. 14, n° 3, p. 1450-1462.

GREEN, Robert C., 2002. Risk of Dementia Among White and African American Relatives of Patients With Alzheimer Disease. In : *JAMA*. 16 janvier 2002. Vol. 287, n° 3, p. 329. DOI 10.1001/jama.287.3.329.

GREENWOOD, P. M., 2007. Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis. In : *Neuropsychology*. 2007. Vol. 21, n° 6, p. 657-673. DOI 10.1037/0894-4105.21.6.657.

GREER, Kimberly A., CANTERBERRY, Sarah C. et MURPHY, Keith E., 2007. Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. In : *Research in Veterinary Science*. avril 2007. Vol. 82, n° 2, p. 208-214. DOI 10.1016/j.rvsc.2006.06.005.

GRIMMER, Timo, RIEMENSCHNEIDER, Matthias, FÖRSTL, Hans, HENRIKSEN, Gjermund, KLUNK, William E., MATHIS, Chester A., SHIGA, Tohru, WESTER, Hans-Jürgen, KURZ, Alexander et DRZEZGA, Alexander, 2009. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. In : *Biological Psychiatry*. 1 juin 2009. Vol. 65, n° 11, p. 927-934. DOI 10.1016/j.biopsych.2009.01.027.

GRUETTER, Rolf, NOVOTNY, Edward J., BOULWARE, Susan D., ROTHMAN, Douglas L. et SHULMAN, Robert G., 1996. ¹H NMR Studies of Glucose Transport in the Human Brain: In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. mai 1996. p. 427-438. DOI 10.1097/00004647-199605000-00009.

GUDALA, Kapil, BANSAL, Dipika, SCHIFANO, Fabrizio et BHANSALI, Anil, 2013. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. In : *Journal of Diabetes Investigation*. novembre 2013. Vol. 4, n° 6, p. 640-650. DOI 10.1111/jdi.12087.

GUPTILL, L., GLICKMAN, L. et GLICKMAN, N., 2003. Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970-1999). In : *The Veterinary Journal*. mai 2003. Vol. 165, n° 3, p. 240-247. DOI 10.1016/S1090-0233(02)00242-3.

GUSTAFSON, Deborah R., SKOOG, Ingmar, ROSENGREN, Lars, ZETTERBERG, Henrik et BLENNOW, Kaj, 2007. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. mai 2007. Vol. 78, n° 5, p. 461-464. DOI 10.1136/jnnp.2006.100529.

HAASS, C., KAETHER, C., THINAKARAN, G. et SISODIA, S., 2012. Trafficking and Proteolytic Processing of APP. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 mai 2012. Vol. 2, n° 5, p. a006270-a006270. DOI 10.1101/cshperspect.a006270.

HABIB, Reza, NYBERG, Lars et TULVING, Endel, 2003. Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model

revisited. In : *Trends in Cognitive Sciences*. juin 2003. Vol. 7, n° 6, p. 241-245. DOI 10.1016/S1364-6613(03)00110-4.

HALL, Charles B., LIPTON, Richard B., SLIWINSKI, Martin et STEWART, Walter F., 2000. A change point model for estimating the onset of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. In : *Statistics in medicine*. 2000. Vol. 19, n° 11-12, p. 1555-1566.

HARDY, John et SELKOE, Dennis J., 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. In : *science*. 2002. Vol. 297, n° 5580, p. 353-356.

HARRIS, Mathew A. et WOLBERS, Thomas, 2012. Ageing effects on path integration and landmark navigation. In : *Hippocampus*. août 2012. Vol. 22, n° 8, p. 1770-1780. DOI 10.1002/hipo.22011.

HARTMAN, Richard E., LAURER, Helmut, LONGHI, Luca, BALES, Kelly R., PAUL, Steven M., MCINTOSH, Tracy K. et HOLTZMAN, David M., 2002. Apolipoprotein E4 Influences Amyloid Deposition But Not Cell Loss after Traumatic Brain Injury in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. In : *The Journal of Neuroscience*. 1 décembre 2002. Vol. 22, n° 23, p. 10083.

HARVEY, C. E., SHOFER, F. S. et LASTER, L., 1994. Association of age and body weight with periodontal disease in North American dogs. In : *Journal of Veterinary Dentistry*. octobre 1994. Vol. 11, n° 3, p. 94-105.

HASEGAWA, Daisuke, YAYOSHI, Naoko, FUJITA, Yukihiro, FUJITA, Michio et ORIMA, Hiromitsu, 2005. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). In : *Veterinary Radiology & Ultrasound*. novembre 2005. Vol. 46, n° 6, p. 452-457. DOI 10.1111/j.1740-8261.2005.00083.x.

HASHER, Lynn, ZACKS, Rose T. et MAY, Cynthia P., 1999. Inhibitory control, circadian arousal, and age. In : . 1999. p. 653-675.

HEAD, E., CALLAHAN, H., MUGGENBURG, B. A., COTMAN, C. W. et MILGRAM, N. W., 1998. Visual-discrimination learning ability and β -amyloid accumulation in the dog. In : *Neurobiology of aging*. 1998. Vol. 19, n° 5, p. 415-425.

HEAD, E., LIU, J., HAGEN, T. M., MUGGENBURG, B. A., MILGRAM, N. W., AMES, B. N. et COTMAN, C. W., 2002. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. In : *Journal of Neurochemistry*. juillet

2002. Vol. 82, n° 2, p. 375-381.

HEAD, Elizabeth, 2011. Neurobiology of the aging dog. In : *AGE*. septembre 2011. Vol. 33, n° 3, p. 485-496. DOI 10.1007/s11357-010-9183-3.

HEAD, Elizabeth, 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. In : *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. septembre 2013. Vol. 1832, n° 9, p. 1384-1389. DOI 10.1016/j.bbadis.2013.03.016.

HEAD, E., MCCLEARY, R., HAHN, F. F., MILGRAM, N. W. et COTMAN, C. W., 2000. Region-specific age at onset of beta-amyloid in dogs. In : *Neurobiology of Aging*. février 2000. Vol. 21, n° 1, p. 89-96.

HEAD, E., NUKALA, V.N., FENOGLIO, K.A., MUGGENBURG, B.A., COTMAN, C.W. et SULLIVAN, P.G., 2009. Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. In : *Experimental Neurology*. novembre 2009. Vol. 220, n° 1, p. 171-176. DOI 10.1016/j.expneurol.2009.08.014.

HEATH, Sarah Elizabeth, BARABAS, Stephen et CRAZE, Paul Graham, 2007. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction—A clinical trial. In : *Applied Animal Behaviour Science*. juillet 2007. Vol. 105, n° 4, p. 284-296. DOI 10.1016/j.applanim.2006.11.008.

HEBERT, L. E., SCHERR, P. A., BENNETT, D. A., BIENIAS, J. L., WILSON, R. S., MORRIS, M. C. et EVANS, D. A., 2004. Blood pressure and late-life cognitive function change A biracial longitudinal population study. In : *Neurology*. 2004. Vol. 62, n° 11, p. 2021-2024.

HEINSEN, H., HENN, R., EISENMENGER, W., G?TZ, M., BOHL, J., BETHKE, B., LOCKEMANN, U. et P?SCHEL, K., 1994. Quantitative investigations on the human entorhinal area: left-right asymmetry and age-related changes. In : *Anatomy and Embryology* [en ligne]. août 1994. Vol. 190, n° 2. [Consulté le 30 juin 2017]. DOI 10.1007/BF00193414. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/BF00193414>.

HENDRIX, D. V. H. et GELATT, K. N., 2000. Diagnosis, treatment and outcome of orbital neoplasia in dogs: a retrospective study of 44 cases. In : *Journal of Small Animal Practice*. mars 2000. Vol. 41, n° 3, p. 105-108. DOI 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03175.x.

HERZIG, Martin C., NOSTRAND, William E. et JUCKER, Mathias, 2006. Mechanism of Cerebral β -Amyloid Angiopathy: Murine and Cellular Models. In : *Brain pathology*. 2006. Vol. 16, n° 1, p. 40–54.

HESS, Rebecka S., KASS, Philip H. et WINKLE, Thomas J., 2003. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003. Vol. 17, n° 4, p. 489–494.

HIGGINS, Michael A., ROSSMEISL, John H. et PANCIERA, David L., 2006. Hypothyroid-Associated Central Vestibular Disease in 10 Dogs: 1999–2005. In : *Journal of veterinary internal medicine*. 2006. Vol. 20, n° 6, p. 1363–1369.

HIRAI, T., KOJIMA, S., SHIMADA, A., UMEMURA, T., SAKAI, M. et ITAKURAT, C., 1996. Age-related changes in the olfactory system of dogs. In : *Neuropathology and applied neurobiology*. 1996. Vol. 22, n° 6, p. 531–539.

HOFFMAN, Jessica M., CREEVY, Kate E. et PROMISLOW, Daniel E. L., 2013. Reproductive Capability Is Associated with Lifespan and Cause of Death in Companion Dogs. In : HELLE, Samuli (éd.), *PLoS ONE*. 17 avril 2013. Vol. 8, n° 4, p. e61082. DOI 10.1371/journal.pone.0061082.

HOFFMAN, Jessica M., O'NEILL, Dan G., CREEVY, Kate E. et AUSTAD, Steven N., 2017. Do Female Dogs Age Differently Than Male Dogs? In : *The Journals of Gerontology: Series A* [en ligne]. 2 mai 2017. [Consulté le 9 mai 2017]. DOI 10.1093/gerona/glx061. Disponible à l'adresse : <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glx061>.

HOFFMAN, J. M., WELSH-BOHMER, K. A., HANSON, M., CRAIN, B., HULETTE, C., EARL, N. et COLEMAN, R. E., 2000. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. novembre 2000. Vol. 41, n° 11, p. 1920–1928.

HOUPT, Katherine A. et BEAVER, Bonnie, 1981. Behavioral Problems of Geriatric Dogs and Cats. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 1981. Vol. 11, n° 4, p. 643–652. DOI 10.1016/S0195-5616(81)50076-3.

HOWIESON, Diane B., CARLSON, Nichole E., MOORE, M. Milar, WASSERMAN, Dara, ABENDROTH, Cena D., PAYNE-MURPHY, Jessica et KAYE, Jeffrey A., 2008. Trajectory of mild cognitive impairment onset. In : *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008. Vol. 14, n° 2, p. 192–198.

HUGHES, Kimberly A. et REYNOLDS, Rose M., 2005. EVOLUTIONARY AND MECHANISTIC THEORIES OF AGING. In : *Annual Review of Entomology*. janvier 2005. Vol. 50, n° 1, p. 421-445. DOI 10.1146/annurev.ento.50.071803.130409.

HWANG, In Koo, LI, Hua, YOO, Ki-Yeon, CHOI, Jung Hoon, LEE, Choong Hyun, CHUNG, Dae Won, KIM, Dae Won, SEONG, Je Kyung, YOON, Yeo Sung, LEE, In Se et WON, Moo-Ho, 2008. Comparison of glutamic acid decarboxylase 67 immunoreactive neurons in the hippocampal CA1 region at various age stages in dogs. In : *Neuroscience Letters*. février 2008. Vol. 431, n° 3, p. 251-255. DOI 10.1016/j.neulet.2007.11.047.

HWANG, In Koo, YOO, Ki-Yeon, LI, Hua, CHOI, Jung Hoon, KWON, Young-Guen, AHN, Youngkeun, LEE, In Se et WON, Moo Ho, 2007. Differences in Doublecortin Immunoreactivity and Protein Levels in the Hippocampal Dentate Gyrus Between Adult and Aged Dogs. In : *Neurochemical Research*. 20 juillet 2007. Vol. 32, n° 9, p. 1604-1609. DOI 10.1007/s11064-007-9366-1.

IKONOMOVIC, Milos D., KLUNK, William E., ABRAHAMSON, Eric E., MATHIS, Chester A., PRICE, Julie C., TSOPELAS, Nicholas D., LOPRESTI, Brian J., ZIOLKO, Scott, BI, Wenzhu, PALJUG, William R., DEBNATH, Manik L., HOPE, Caroline E., ISANSKI, Barbara A., HAMILTON, Ronald L. et DEKOSKY, Steven T., 2008. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. In : *Brain: A Journal of Neurology*. juin 2008. Vol. 131, n° Pt 6, p. 1630-1645. DOI 10.1093/brain/awn016.

INSUA, Daniel, CORREDOIRA, Angélica, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Ángela, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, SARASA, Manuel et PESINI, Pedro, 2012. Expression of p75NTR, a marker for basal forebrain cholinergic neurons, in young and aged dogs with or without cognitive dysfunction syndrome. In : *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012. Vol. 28, n° 2, p. 291-296.

INSUA, Daniel, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, SARASA, Manuel et PESINI, Pedro, 2010. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. In : *Neurobiology of Aging*. avril 2010. Vol. 31, n° 4, p. 625-635. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.014.

ISINGRINI, M. et TACONNAT, L., 2008. Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement Episodic memory, frontal functioning, and aging. In : *Revue neurologique*. 2008. Vol. 164, p. S91-S95.

IWATA, Akira, CHEN, Xiao-Han, MCINTOSH, Tracy K., BROWNE, Kevin D. et SMITH, Douglas H., 2002. Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma without persistent upregulation of amyloid

precursor protein genes. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. décembre 2002. Vol. 61, n° 12, p. 1056-1068.

JACK, Clifford R., LOWE, Val J., WEIGAND, Stephen D., WISTE, Heather J., SENJEM, Matthew L., KNOPMAN, David S., SHIUNG, Maria M., GUNTER, Jeffrey L., BOEVE, Bradley F., KEMP, Bradley J., WEINER, Michael, PETERSEN, Ronald C. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. In : *Brain: A Journal of Neurology*. mai 2009. Vol. 132, n° Pt 5, p. 1355-1365. DOI 10.1093/brain/awp062.

JACK, C. R., DICKSON, D. W., PARISI, J. E., XU, Y. C., CHA, R. H., O'BRIEN, P. C., EDLAND, S. D., SMITH, G. E., BOEVE, B. F., TANGALOS, E. G., KOKMEN, E. et PETERSEN, R. C., 2002. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. In : *Neurology*. 12 mars 2002. Vol. 58, n° 5, p. 750-757.

JACK, C. R., PETERSEN, R. C., O'BRIEN, P. C. et TANGALOS, E. G., 1992. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. In : *Neurology*. janvier 1992. Vol. 42, n° 1, p. 183-188.

JACK, C. R., WISTE, H. J., VEMURI, P., WEIGAND, S. D., SENJEM, M. L., ZENG, G., BERNSTEIN, M. A., GUNTER, J. L., PANKRATZ, V. S., AISEN, P. S., WEINER, M. W., PETERSEN, R. C., SHAW, L. M., TROJANOWSKI, J. Q., KNOPMAN, D. S. et THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2010. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. In : *Brain*. 1 novembre 2010. Vol. 133, n° 11, p. 3336-3348. DOI 10.1093/brain/awq277.

JACOBS, Joshua, LEGA, Bradley et ANDERSON, Christopher, 2012. Explaining how brain stimulation can evoke memories. In : *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2012. Vol. 24, n° 3, p. 553-563.

JACOBSON, Lauren et SAPOLSKY, Robert, 1991. The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis*. In : *Endocrine Reviews*. mai 1991. Vol. 12, n° 2, p. 118-134. DOI 10.1210/edrv-12-2-118.

JAGGY, A., OLIVER, J. E., FERGUSON, D. C., MAHAFFEY, E. A. et GLAUS, T., 1994. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. octobre 1994. Vol. 8, n° 5, p. 328-336.

JAGUST, William, GITCHO, Amy, SUN, Felice, KUCZYNSKI, Beth, MUNGAS, Dan et HAAN, Mary, 2006. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. In : *Annals of Neurology*. avril 2006. Vol. 59, n° 4, p. 673-681. DOI 10.1002/ana.20799.

JAGUST, W. J., LANDAU, S. M., SHAW, L. M., TROJANOWSKI, J. Q., KOEPPE, R. A., REIMAN, E. M., FOSTER, N. L., PETERSEN, R. C., WEINER, M. W., PRICE, J. C., MATHIS, C. A. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2009. Relationships between biomarkers in aging and dementia. In : *Neurology*. 13 octobre 2009. Vol. 73, n° 15, p. 1193-1199. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181bc010c.

JANOWSKY, Jeri S., SHIMAMURA, Arthur P., KRITCHEVSKY, Mark et SQUIRE, Larry R., 1989. Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. In : *Behavioral neuroscience*. 1989. Vol. 103, n° 3, p. 548.

JANSEN, Willemijn J., OSSENKOPPELE, Rik, KNOL, Dirk L., TIJMS, Betty M., SCHELTENS, Philip, VERHEY, Frans R. J., VISSER, Pieter Jelle, AALTEN, Pauline, AARSLAND, Dag, ALCOLEA, Daniel, ALEXANDER, Myriam, ALMDAHL, Ina S., ARNOLD, Steven E., BALDEIRAS, Inês, BARTHEL, Henryk, VAN BERCKEL, Bart N. M., BIBEAU, Kristen, BLENNOW, Kaj, BROOKS, David J., VAN BUCHEM, Mark A., CAMUS, Vincent, CAVEDO, Enrica, CHEN, Kewei, CHETELAT, Gael, COHEN, Ann D., DRZEZGA, Alexander, ENGELBORGH, Sebastiaan, FAGAN, Anne M., FLADBY, Tormod, FLEISHER, Adam S., VAN DER FLIER, Wiesje M., FORD, Lisa, FÖRSTER, Stefan, FORTEA, Juan, FOSKETT, Nadia, FREDERIKSEN, Kristian S., FREUND-LEVI, Yvonne, FRISONI, Giovanni B., FROELICH, Lutz, GABRYELEWICZ, Tomasz, GILL, Kiran Dip, GKATZIMA, Olymbia, GÓMEZ-TORTOSA, Estrella, GORDON, Mark Forrest, GRIMMER, Timo, HAMPEL, Harald, HAUSNER, Lucrezia, HELLWIG, Sabine, HERUKKA, Sanna-Kaisa, HILDEBRANDT, Helmut, ISHIHARA, Lianna, IVANOIU, Adrian, JAGUST, William J., JOHANNSEN, Peter, KANDIMALLA, Ramesh, KAPAKI, Elisabeth, KLIMKOWICZ-MROWIEC, Aleksandra, KLUNK, William E., KÖHLER, Sebastian, KOGLIN, Norman, KORNHUBER, Johannes, KRAMBERGER, Milica G., VAN LAERE, Koen, LANDAU, Susan M., LEE, Dong Young, DE LEON, Mony, LISETTI, Viviana, LLEÓ, Alberto, MADSEN, Karine, MAIER, Wolfgang, MARCUSSON, Jan, MATTSSON, Niklas, DE MENDONÇA, Alexandre, MEULENBROEK, Olga, MEYER, Philipp T., MINTUN, Mark A., MOK, Vincent, MOLINUEVO, José Luis, MØLLERGÅRD, Hanne M., MORRIS, John C., MROCZKO, Barbara, VAN DER MUSSELE, Stefan, NA, Duk L., NEWBERG, Andrew, NORDBERG, Agneta, NORDLUND, Arto, NOVAK, Gerald P., PARASKEVAS, George P., PARNETTI, Lucilla, PERERA, Gayan, PETERS, Oliver, POPP, Julius, PRABHAKAR, Sudesh, RABINOVICI, Gil D., RAMAKERS, Inez H. G. B., RAMI, Lorena, RESENDE DE OLIVEIRA, Catarina, RINNE, Juha O., RODRIGUE, Karen M., RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Eloy, ROE, Catherine M., ROT, Uros, ROWE, Christopher C., RÜTHER, Eckart, SABRI, Osama, SANCHEZ-JUAN, Páscual, SANTANA, Isabel, SARAZIN, Marie, SCHRÖDER, Johannes, SCHÜTTE, Christin, SEO, Sang W., SOETEWEEY, Femke, SOININEN, Hilka, SPIRU, Luiza, STRUYFS, Hanne, TEUNISSEN, Charlotte E., TSOLAKI, Magda,

VANDENBERGHE, Rik, VERBEEK, Marcel M., VILLEMAGNE, Victor L., VOS, Stephanie J. B., VAN WAALWIJK VAN DOORN, Linda J. C., WALDEMAR, Gunhild, WALLIN, Anders, WALLIN, Åsa K., WILTFANG, Jens, WOLK, David A., ZBOCH, Marzena et ZETTERBERG, Henrik, 2015. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. In : *JAMA*. 19 mai 2015. Vol. 313, n° 19, p. 1924. DOI 10.1001/jama.2015.4668.

JANSSEN, J. C., HALL, M., FOX, N. C., HARVEY, R. J., BECK, J., DICKINSON, A., CAMPBELL, T., COLLINGE, J., LANTOS, P. L., CIPOLOTTI, L., STEVENS, J. M. et ROSSOR, M. N., 2000. Alzheimer's disease due to an intronic presenilin-1 (PSEN1 intron 4) mutation. In : *Brain*. mai 2000. Vol. 123, n° 5, p. 894-907. DOI 10.1093/brain/123.5.894.

JEANDEL, Claude, 2005. Les différents parcours du vieillissement. In : *Les Tribunes de la santé*. 2005. Vol. 7, n° 2, p. 25. DOI 10.3917/seve.007.35.

JELLINGER, K. A., 2002. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. In : *Journal of Neural Transmission*. 1 mai 2002. Vol. 109, n° 5-6, p. 813-836. DOI 10.1007/s007020200068.

JELLINGER, Kurt A., 2002. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. In : *Journal of the neurological sciences*. 2002. Vol. 203, p. 153-157.

JELLINGER, Kurt A., 2007. The enigma of mixed dementia. In : *Alzheimer's & Dementia*. janvier 2007. Vol. 3, n° 1, p. 40-53. DOI 10.1016/j.jalz.2006.09.002.

JERNIGAN, Terry L., ARCHIBALD, Sarah L., FENNEMA-NOTESTINE, Christine, GAMST, Anthony C., STOUT, Julie C., BONNER, Julie et HESSELINK, John R., 2001. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. In : *Neurobiology of Aging*. juillet 2001. Vol. 22, n° 4, p. 581-594. DOI 10.1016/S0197-4580(01)00217-2.

JIN, Kelly, HOFFMAN, Jessica M., CREEVY, Kate E., O'NEILL, Dan G. et PROMISLOW, Daniel E.L., 2016. Multiple morbidities in companion dogs: a novel model for investigating age-related disease. In : *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*. janvier 2016. Vol. 6, n° 1, p. 33276. DOI 10.3402/pba.v6.33276.

JOHNSTONE, E.M., CHANEY, M.O., NORRIS, F.H., PASCUAL, R. et LITTLE, S.P., 1991. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. In : *Molecular Brain Research*. juillet 1991. Vol. 10, n° 4, p. 299-305. DOI 10.1016/0169-328X(91)90088-F.

JOUSSERAND, Nicolas, DAHAN, Julien et DOSSIN, Olivier, 2014. Principales affections digestives chez l'animal âgé. In : . 2014. Vol. 45, n° Numéro spécial, p. 92-100.

KAAS, Jon H., 2004. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. In : *The Anatomical Record*. novembre 2004. Vol. 281A, n° 1, p. 1148-1156. DOI 10.1002/ar.a.20120.

KAPETANOVIC, Ronan, BOKIL, Nilesh J. et SWEET, Matthew J., 2015. Innate immune perturbations, accumulating DAMPs and inflammasome dysregulation: A ticking time bomb in ageing. In : *Ageing Research Reviews*. novembre 2015. Vol. 24, p. 40-53. DOI 10.1016/j.arr.2015.02.005.

KARBACH, Julia et VERHAEGHEN, Paul, 2014. Making Working Memory Work: A Meta-Analysis of Executive-Control and Working Memory Training in Older Adults. In : *Psychological Science*. novembre 2014. Vol. 25, n° 11, p. 2027-2037. DOI 10.1177/0956797614548725.

KATZMAN, Robert, 1976. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer. In : *Archives of neurology*. 1976. Vol. 33, n° 4, p. 217-218.

KENGERI, S. S., MARAS, A. H., SUCKOW, C. L., CHIANG, E. C. et WATERS, D. J., 2013. Exceptional longevity in female Rottweiler dogs is not encumbered by investment in reproduction. In : *AGE*. décembre 2013. Vol. 35, n° 6, p. 2503-2513. DOI 10.1007/s11357-013-9529-8.

KIATIPATTANASAKUL, Wijit, NAKAMURA, Shin-ichiro, HOSSAIN, Mokbul M., NAKAYAMA, Hiroyuki, UCHINO, Tomiya, SHUMIYA, Seigou, GOTO, Naoaki et DOI, Kunio, 1996. Apoptosis in the aged dog brain. In : *Acta neuropathologica*. 1996. Vol. 92, n° 3, p. 242-248.

KIMOTSUKI, Tomofumi, NAGAOKA, Tsukasa, YASUDA, Mitsuya, TAMAHARA, Satoshi, MATSUKI, Naoaki et ONO, Kenichiro, 2005. Changes of Magnetic Resonance Imaging on the Brain in Beagle Dogs with Aging. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. 2005. Vol. 67, n° 10, p. 961-967. DOI 10.1292/jvms.67.961.

KIM, Yun-Hye, KIM, Jun-Hwan, LEE, Hyun-Seok, CHO, Ho-Seong, PARK, Jin-Ho et PARK, Chul, 2012. A case of hypothyroidism concurrent with myxedema coma in a Cocker spaniel dog. In : *Korean Journal of Veterinary Service*. 2012. Vol. 35, n° 2, p. 159-163.

KIRKWOOD, Thomas B.L., 2005. Understanding the Odd Science of Aging. In : *Cell*. février 2005. Vol. 120, n° 4, p. 437-447. DOI 10.1016/j.cell.2005.01.027.

KNOPMAN, D. S., PARISI, J. E., SALVIATI, A., FLORIACH-ROBERT, M., BOEVE, B. F., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., DICKSON, D. W., JOHNSON, K. A., PETERSEN, L. E., MCDONALD, W. C., BRAAK, H. et PETERSEN, R. C., 2003. Neuropathology of cognitively normal elderly. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. novembre 2003. Vol. 62, n° 11, p. 1087-1095.

KNOWLES, Kim E., CASH, Walter C. et BLAUCH, Bruce S., 1988. Auditory-evoked responses of dogs with different hearing abilities. In : *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1988. Vol. 52, n° 3, p. 394.

KODL, Christopher T. et SEAQUIST, Elizabeth R., 2008. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. In : *Endocrine Reviews*. juin 2008. Vol. 29, n° 4, p. 494-511. DOI 10.1210/er.2007-0034.

KOPONEN, S., TAIMINEN, T., KAIRISTO, V., PORTIN, R., ISONIEMI, H., HINKKA, S. et TENOVUO, O., 2004. APOE-ε4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. In : *Neurology*. 2004. Vol. 63, n° 4, p. 749-750.

KRAMER, Arthur F., HAHN, Sowon et GOPHER, Daniel, 1999. Task coordination and aging: Explorations of executive control processes in the task switching paradigm. In : *Acta psychologica*. 1999. Vol. 101, n° 2, p. 339-378.

KRAUS, Cornelia, PAVARD, Samuel et PROMISLOW, Daniel E. L., 2013. The Size-Life Span Trade-Off Decomposed: Why Large Dogs Die Young. In : *The American Naturalist*. avril 2013. Vol. 181, n° 4, p. 492-505. DOI 10.1086/669665.

KRAY, Jutta, LI, Karen Z.H. et LINDENBERGER, Ulman, 2002. Age-Related Changes in Task-Switching Components: The Role of Task Uncertainty. In : *Brain and Cognition*. août 2002. Vol. 49, n° 3, p. 363-381. DOI 10.1006/brcg.2001.1505.

KRAY, Jutta et LINDENBERGER, Ulman, 2000. Adult age differences in task switching. In : *Psychology and Aging*. 2000. Vol. 15, n° 1, p. 126-147. DOI 10.1037//0882-7974.15.1.126.

KUHN, H. Georg, DICKINSON-ANSON, Heather et GAGE, Fred H., 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the

adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. In : *Journal of Neuroscience*. 1996. Vol. 16, n° 6, p. 2027–2033.

KYLLAR, M. et WITTER, K., 2005. Prevalence of dental disorders in pet dogs. In : *VETERINARNI MEDICINA-PRAHA*. 2005. Vol. 50, n° 11, p. 496.

LABORDE, Aurélie, 2005. *Les vétérinaires et le vieillissement cérébral chez le chien : Enquête nationale et réalisation d'un document pratique*. S.l. : Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. TH4-2005-039

LANDSBERG, Gary et ARAUJO, Joseph A., 2005. Behavior Problems in Geriatric Pets. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2005. Vol. 35, n° 3, p. 675 - 698. DOI 10.1016/j.cvsm.2004.12.008.

LANDSBERG, Gary M., NICHOL, Jeff et ARAUJO, Joseph A., 2012. Cognitive Dysfunction Syndrome. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. juillet 2012. Vol. 42, n° 4, p. 749-768. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.

LI, G., SOKAL, I., QUINN, J. F., LEVERENZ, J. B., BRODEY, M., SCHELLENBERG, G. D., KAYE, J. A., RASKIND, M. A., ZHANG, J., PESKIND, E. R. et MONTINE, T. J., 2007. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. In : *Neurology*. 14 août 2007. Vol. 69, n° 7, p. 631-639. DOI 10.1212/01.wnl.0000267428.62582.aa.

LINTON, Phyllis Jean et DORSHKIND, Kenneth, 2004. Age-related changes in lymphocyte development and function. In : *Nature Immunology*. février 2004. Vol. 5, n° 2, p. 133-139. DOI 10.1038/ni1033.

LOEF, Martin et WALACH, Harald, 2013. Midlife obesity and dementia: Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the united states and china: Midlife Obesity and Dementia. In : *Obesity*. janvier 2013. Vol. 21, n° 1, p. E51-E55. DOI 10.1002/oby.20037.

LONDON, E. D., OHATA, M., TAKEI, H., FRENCH, A. W. et RAPOPORT, S. I., 1983. Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. In : *Neurobiology of Aging*. 1983. Vol. 4, n° 2, p. 121-126.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos, BLASCO, Maria A., PARTRIDGE, Linda, SERRANO, Manuel et KROEMER, Guido, 2013. The Hallmarks of Aging. In : *Cell*. juin 2013. Vol. 153, n° 6, p. 1194-1217. DOI 10.1016/j.cell.2013.05.039.

LUSTIG, Cindy, HASHER, Lynn et TONEV, Simon T., 2006. Distraction as a determinant of processing speed. In : *Psychonomic bulletin & review*. 2006. Vol. 13, n° 4, p. 619–625.

LU, Tao, PAN, Ying, KAO, Shyan-Yuan, LI, Cheng, KOHANE, Isaac, CHAN, Jennifer et YANKNER, Bruce A., 2004. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. In : *Nature*. 24 juin 2004. Vol. 429, n° 6994, p. 883-891. DOI 10.1038/nature02661.

MAHLEY, Robert W. et RALL JR, Stanley C., 2000. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. In : *Annual review of genomics and human genetics*. 2000. Vol. 1, n° 1, p. 507–537.

MARTIN, Mike, KLIEGEL, Matthias et MCDANIEL, Mark A., 2003. The involvement of executive functions in prospective memory performance of adults. In : *International Journal of Psychology*. août 2003. Vol. 38, n° 4, p. 195-206. DOI 10.1080/00207590344000123.

MASON, David R., LAMB, Christopher R. et MCLELLAN, Gillian J., 2001. Ultrasonographic findings in 50 dogs with retrobulbar disease. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2001. Vol. 37, n° 6, p. 557–562.

MATTSON, Mark P., MAUDSLEY, Stuart et MARTIN, Bronwen, 2004. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. In : *Trends in Neurosciences*. octobre 2004. Vol. 27, n° 10, p. 589-594. DOI 10.1016/j.tins.2004.08.001.

MAYEUX, R. et STERN, Y., 2012. Epidemiology of Alzheimer Disease. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 août 2012. Vol. 2, n° 8, p. a006239-a006239. DOI 10.1101/cshperspect.a006239.

MAYLOR, Elizabeth A., 1990. Age and prospective memory. In : *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*. août 1990. Vol. 42, n° 3, p. 471-493. DOI 10.1080/14640749008401233.

MAYR, Ulrich et LIEBSCHER, Thomas, 2001. Is there an age deficit in the selection of mental sets? In : *European Journal of Cognitive Psychology*. mars 2001. Vol. 13, n° 1-2, p. 47-69. DOI 10.1080/09541440042000214.

MCCURRY, Susan M., GIBBONS, Laura E., LOGSDON, Rebecca G. et TERI, Linda, 2004. Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. In : *Journal of Gerontological Nursing*. janvier 2004. Vol. 30, n° 1, p. 12-20.

MCDOWELL, Ian, XI, Guoliang, LINDSAY, Joan et TIERNEY, Mary, 2007. Mapping the connections between education and dementia. In : *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 6 février 2007. Vol. 29, n° 2, p. 127-141. DOI 10.1080/13803390600582420.

MCEWEN, B. S., 1997. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. In : *Molecular Psychiatry*. mai 1997. Vol. 2, n° 3, p. 255-262.

MCKEOWN, Hilary M., 2002. Hypothyroidism in a boxer dog. In : *The Canadian Veterinary Journal*. 2002. Vol. 43, n° 7, p. 553.

MCNAY, E. C., FRIES, T. M. et GOLD, P. E., 2000. Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 14 mars 2000. Vol. 97, n° 6, p. 2881-2885. DOI 10.1073/pnas.050583697.

MCNAY, E. C. et GOLD, P. E., 2001. Age-related differences in hippocampal extracellular fluid glucose concentration during behavioral testing and following systemic glucose administration. In : *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. février 2001. Vol. 56, n° 2, p. B66-71.

MCNAY, Ewan C., MCCARTY, Richard C. et GOLD, Paul E., 2001. Fluctuations in Brain Glucose Concentration during Behavioral Testing: Dissociations between Brain Areas and between Brain and Blood. In : *Neurobiology of Learning and Memory*. mai 2001. Vol. 75, n° 3, p. 325-337. DOI 10.1006/nlme.2000.3976.

MECOCCI, Patrizia, MACGARVEY, Usha, KAUFMAN, Allan E., KOONTZ, Deborah, SHOFFNER, John M., WALLACE, Douglas C. et BEAL, M. Flint, 1993. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. In : *Annals of neurology*. 1993. Vol. 34, n° 4, p. 609-616.

MENG, Xiangfei et D'ARCY, Carl, 2012. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. In : LAKS, Jerson (éd.), *PLoS ONE*. 4 juin 2012. Vol. 7, n° 6, p. e38268. DOI 10.1371/journal.pone.0038268.

MENKE, Andy, CASAGRANDE, Sarah, GEISS, Linda et COWIE, Catherine C., 2015. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. In : *JAMA*. 8 septembre 2015. Vol. 314, n° 10, p. 1021. DOI 10.1001/jama.2015.10029.

MICHELL, AR, 1999. *Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease*. 1999. S.l. : s.n.

MILGRAM, Norton W., ADAMS, Beth, CALLAHAN, Heather, HEAD, Elizabeth, MACKAY, Bill, THIRLWELL, Celeste et COTMAN, Carl W., 1999. Landmark discrimination learning in the dog. In : *Learning & Memory*. 1999. Vol. 6, n° 1, p. 54–61.

MILGRAM, Norton W., HEAD, Elizabeth, WEINER, Earl et THOMAS, Earl, 1994. Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks. In : *Behavioral neuroscience*. 1994. Vol. 108, n° 1, p. 57.

MILGRAM, Norton W., HEAD, E., MUGGENBURG, B., HOLOWACHUK, D., MURPHEY, H., ESTRADA, J., IKEDA-DOUGLAS, C.J., ZICKER, S.C. et COTMAN, C.W., 2002. Landmark discrimination learning in the dog: effects of age, an antioxidant fortified food, and cognitive strategy. In : *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. octobre 2002. Vol. 26, n° 6, p. 679–695. DOI 10.1016/S0149-7634(02)00039-8.

MILGRAM, N. W., ZICKER, S. C., HEAD, E., MUGGENBURG, B. A., MURPHEY, H., IKEDA-DOUGLAS, C. J. et COTMAN, C. W., 2002. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. In : *Neurobiology of aging*. 2002. Vol. 23, n° 5, p. 737–745.

MILNER, Brenda, CORKIN, Suzanne et TEUBER, H.-L., 1968. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. In : *Neuropsychologia*. septembre 1968. Vol. 6, n° 3, p. 215–234. DOI 10.1016/0028-3932(68)90021-3.

MINKUS, G., REUSCH, C., HÖRAUF, A., BREUER, W., DARBES, J., KRAFT, W. et HERMANN, W., 1994. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs—histopathology in comparison with clinical data. In : *Journal of Small Animal Practice*. 1994. Vol. 35, n° 9, p. 465–472.

MINTUN, M. A., LAROSSA, G. N., SHELINE, Y. I., DENCKLE, C. S., LEE, S. Y., MACH, R. H., KLUNK, W. E., MATHIS, C. A., DEKOSKY, S. T. et MORRIS, J. C., 2006. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. In : *Neurology*. 8 août 2006. Vol. 67, n° 3, p. 446–452. DOI 10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4.

MODIG, Karin, ANDERSSON, Tomas, VAUPEL, James, RAU, Roland et AHLBOM, Anders, 2017. How long do centenarians survive? Life expectancy and maximum life span. In : *Journal of Internal Medicine* [en ligne]. 4 mai

2017. [Consulté le 19 mai 2017]. DOI 10.1111/joim.12627. Disponible à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12627>.

MOFFAT, Scott D., ELKINS, Wendy et RESNICK, Susan M., 2006. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. In : *Neurobiology of Aging*. juillet 2006. Vol. 27, n° 7, p. 965-972. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.011.

MOFFAT, Scott D. et RESNICK, Susan M., 2002. Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. In : *Behavioral Neuroscience*. octobre 2002. Vol. 116, n° 5, p. 851-859.

MOFFAT, S. D., ZONDERMAN, A. B. et RESNICK, S. M., 2001. Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. In : *Neurobiology of Aging*. octobre 2001. Vol. 22, n° 5, p. 787-796.

MONGILLO, Paolo, BERTOTTO, Daniela, PITTERI, Elisa, STEFANI, Annalisa, MARINELLI, Lieta et GABAI, Gianfranco, 2015. Peripheral leukocyte populations and oxidative stress biomarkers in aged dogs showing impaired cognitive abilities. In : *AGE* [en ligne]. juin 2015. Vol. 37, n° 3. [Consulté le 16 août 2017]. DOI 10.1007/s11357-015-9778-9. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/s11357-015-9778-9>.

MONSELL, Stephen, 2003. Task switching. In : *Trends in Cognitive Sciences*. mars 2003. Vol. 7, n° 3, p. 134-140. DOI 10.1016/S1364-6613(03)00028-7.

MOONEY, Ct, 2011. Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. In : *New Zealand Veterinary Journal*. mai 2011. Vol. 59, n° 3, p. 105-114. DOI 10.1080/00480169.2011.563729.

MORMINO, Elizabeth C., BETENSKY, Rebecca A., HEDDEN, Trey, SCHULTZ, Aaron P., AMARIGLIO, Rebecca E., RENTZ, Dorene M., JOHNSON, Keith A. et SPERLING, Reisa A., 2014. Synergistic Effect of β -Amyloid and Neurodegeneration on Cognitive Decline in Clinically Normal Individuals. In : *JAMA Neurology*. 1 novembre 2014. Vol. 71, n° 11, p. 1379. DOI 10.1001/jamaneurol.2014.2031.

MORRIS, Martha Clare, EVANS, Denis A., BIENIAS, Julia L., TANGNEY, Christine C., BENNETT, David A., AGGARWAL, Neelum, SCHNEIDER, Julie et WILSON, Robert S., 2003. Dietary Fats and the Risk of Incident Alzheimer Disease. In : *Archives of Neurology*. 1 février 2003. Vol. 60, n° 2, p. 194. DOI 10.1001/archneur.60.2.194.

MORUZZI, G. et MAGOUN, H. W., 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. In :

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. novembre 1949. Vol. 1, n° 4, p. 455-473.

MUKHERJEE, Jogeshwar, CHRISTIAN, Bradley T., DUNIGAN, Kelly A., SHI, Bingzhi, NARAYANAN, Tanjore K., SATTER, Martin et MANTIL, Joseph, 2002. Brain imaging of 18F-fallypride in normal volunteers: Blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors. In : *Synapse*. 1 décembre 2002. Vol. 46, n° 3, p. 170-188. DOI 10.1002/syn.10128.

MULLER, Claude, POUCHELON, Jean-Louis et AUTEFAGE, André, 2004. *Chiens, chats recommandations pratiques cliniques en gériatrie vétérinaire*. Maisons-Alfort (Val-de-Marne) : Éd. du Point Vétérinaire. ISBN 978-2-86326-206-1.

NASIR, L., ARGYLE, D. J., MCFARLANE, S. T. et REID, S. W. J., 1997. Nucleotide Sequence of a Highly Conserved Region of the Canine p53 Tumour Suppressor Gene. In : *DNA Sequence*. janvier 1997. Vol. 8, n° 1-2, p. 83-86. DOI 10.3109/10425179709020890.

NEILSON, Jacqueline C., HART, Benjamin L., CLIFF, Kelly D. et RUEHL, William W., 2001. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001. Vol. 218, n° 11, p. 1787-1791.

NICHOLS, M. James et NEWSOME, William T., 1999. The neurobiology of cognition. In : *Nature*. 1999. Vol. 402, p. C35-C38.

NICOLLE, Audrey P., CHETBOUL, Valérie, ALLERHEILIGEN, Till, POUCHELON, Jean-Louis, GOUNI, Vassiliki, TESSIER-VETZEL, Dominique, SAMPEDRANO, Carolina Carlos et LEFEBVRE, Hervé P., 2007. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. In : *Journal of veterinary internal medicine*. 2007. Vol. 21, n° 5, p. 943-949.

NIPPAK, Pria M.D., IKEDA-DOUGLAS, C. et MILGRAM, Norton W., 2006. Extensive spatial training does not negate age differences in response latency. In : *Brain Research*. janvier 2006. Vol. 1070, n° 1, p. 171-188. DOI 10.1016/j.brainres.2005.11.026.

NOH, Daji, CHOI, Sooyoung, CHOI, Hojung, LEE, Youngwon et LEE, Kija, 2017. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction: NOH ET AL . In : *Veterinary Radiology & Ultrasound* [en ligne]. 13 juillet 2017. [Consulté le 16 août 2017]. DOI 10.1111/vru.12528. Disponible

à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/vru.12528>.

NORDAHL, Christine Wu, RANGANATH, Charan, YONELINAS, Andrew P., DECARLI, Charles, FLETCHER, Evan et JAGUST, William J., 2006. White Matter Changes Compromise Prefrontal Cortex Function in Healthy Elderly Individuals. In : *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1 mars 2006. Vol. 18, n° 3, p. 418-429. DOI 10.1162/089892906775990552.

NYBERG, Lars et BÄCKMAN, Lars, 2004. Cognitive aging: A view from brain imaging. In : DIXON, Roger, BACKMAN, Lars et NILSSON, Lars-Goran (éd.), *New Frontiers in Cognitive Aging* [en ligne]. S.l. : Oxford University Press. p. 135-160. [Consulté le 24 septembre 2017]. ISBN 978-0-19-852569-1. Disponible à l'adresse : <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780198525691.001.0001/acprof-9780198525691-chapter-7>.

OEPPEN, J., 2002. DEMOGRAPHY: Enhanced: Broken Limits to Life Expectancy. In : *Science*. 10 mai 2002. Vol. 296, n° 5570, p. 1029-1031. DOI 10.1126/science.1069675.

O'NEILL, D.G., CHURCH, D.B., MCGREEVY, P.D., THOMSON, P.C. et BRODBELT, D.C., 2013. Longevity and mortality of owned dogs in England. In : *The Veterinary Journal*. décembre 2013. Vol. 198, n° 3, p. 638-643. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.09.020.

O'NEILL, D.G., ELLIOTT, J., CHURCH, D.B., MCGREEVY, P.D., THOMSON, P.C. et BRODBELT, D.C., 2013. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2013. Vol. 27, n° 4, p. 814-821. DOI 10.1111/jvim.12090.

OPII, Wycliffe O., JOSHI, Gururaj, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, N. William, MUGGENBURG, Bruce A., KLEIN, Jon B., PIERCE, William M., COTMAN, Carl W. et BUTTERFIELD, D. Allan, 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of aging*. 2008. Vol. 29, n° 1, p. 51-70.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, 2016. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. In : [en ligne]. 2016. [Consulté le 10 mars 2017]. Disponible à l'adresse : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/206556>.

OSELLA, Maria Cristina, RE, Giovanni, ODORE, Rosangela, GIRARDI, Carlo, BADINO, Paola, BARBERO, Raffaella et BERGAMASCO, Luciana, 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment

with a neuroprotective nutraceutical. In : *Applied Animal Behaviour Science*. juillet 2007. Vol. 105, n° 4, p. 297-310. DOI 10.1016/j.applanim.2006.11.007.

OZAWA, Makiko, CHAMBERS, James K., UCHIDA, Kazuyuki et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2016. The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. 2016. Vol. 78, n° 6, p. 997-1006. DOI 10.1292/jvms.15-0624.

PANCIERA, David L., 2001. Conditions Associated with Canine Hypothyroidism. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2001. Vol. 31, n° 5, p. 935-950. DOI 10.1016/S0195-5616(01)50006-6.

PANCIERA, D. L., 1994. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 1994. Vol. 204, n° 5, p. 761-767.

PANICKAR, Kiran S. et JEWELL, Dennis E., 2015. The beneficial role of anti-inflammatory dietary ingredients in attenuating markers of chronic low-grade inflammation in aging. In : *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* [en ligne]. 1 janvier 2015. Vol. 23, n° 2. [Consulté le 16 août 2017]. DOI 10.1515/hmbci-2015-0017. Disponible à l'adresse : <https://www.degruyter.com/view/j/hmbci.2015.23.issue-2/hmbci-2015-0017/hmbci-2015-0017.xml>.

PAPAIOANNOU, Nikolaos, TOOTEN, Peter C.J., VAN EDEREN, Anne Marie, BOHL, Jurgen R.E., ROFINA, Jaime, TSANGARIS, Thomas et GRUYS, Erik, 2001. Immunohistochemical investigation of the brain of aged dogs. I. Detection of neurofibrillary tangles and of 4-hydroxynonenal protein, an oxidative damage product, in senile plaques. In : *Amyloid*. janvier 2001. Vol. 8, n° 1, p. 11-21. DOI 10.3109/13506120108993810.

PARK, Denise C. et REUTER-LORENZ, Patricia, 2009. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. In : *Annual Review of Psychology*. janvier 2009. Vol. 60, n° 1, p. 173-196. DOI 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

PARKIN, Alan J. et WALTER, Brenda M., 1992. Recollective experience, normal aging, and frontal dysfunction. In : *Psychology and aging*. 1992. Vol. 7, n° 2, p. 290.

PATRONEK, Gary J., WATERS, David J. et GLICKMAN, Lawrence T., 1997. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and*

Medical Sciences. 1997. Vol. 52, n° 3, p. B171–B178.

PENDLEBURY, Sarah T. et ROTHWELL, Peter M., 2009. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. In : *The Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8, n° 11, p. 1006–1018.

PENFIELD, Wilder et PEROT, Phanor, 1963. The brain's record of auditory and visual experience. In : *Brain*. 1963. Vol. 86, n° 4, p. 595–696.

PEREMANS, Kathelijne, AUDENAERT, Kurt, BLANCKAERT, Peter, JACOBS, Filip, COOPMAN, Frank, VERSCHOOTEN, Francis, VAN BREE, Henri, VAN HEERINGEN, Cornelis, MERTENS, John, SLEGGERS, Guido et OTHERS, 2002. Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002. Vol. 26, n° 7, p. 1393–1404.

PERETZ, Isabelle et GAGNON, Lise, 1999. Dissociation between recognition and emotional judgements for melodies. In : *Neurocase*. janvier 1999. Vol. 5, n° 1, p. 21–30. DOI 10.1080/13554799908404061.

PERETZ, Isabelle, GAGNON, Lise et BOUCHARD, Bernard, 1998. Music and emotion: perceptual determinants, immediacy, and isolation after brain damage. In : *Cognition*. 1998. Vol. 68, n° 2, p. 111–141.

PESKIND, Elaine R., LI, Ge, SHOFER, Jane, QUINN, Joseph F., KAYE, Jeffrey A., CLARK, Chris M., FARLOW, Martin R., DECARLI, Charles, RASKIND, Murray A., SCHELLENBERG, Gerard D., LEE, Virginia M.-Y. et GALASKO, Douglas R., 2006. Age and apolipoprotein E*4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition. In : *Archives of Neurology*. juillet 2006. Vol. 63, n° 7, p. 936–939. DOI 10.1001/archneur.63.7.936.

PETERSEN, Ronald C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In : *Journal of internal medicine*. 2004. Vol. 256, n° 3, p. 183–194.

PETERSEN, Ronald C., 2016. Mild cognitive impairment. In : *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016. Vol. 22, n° 2 Dementia, p. 404.

PETERSEN, Steven E. et POSNER, Michael I., 2012. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. In : *Annual Review of Neuroscience*. 21 juillet 2012. Vol. 35, n° 1, p. 73–89. DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-

150525.

PETERSON, Mark E., 2007. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. In : *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. février 2007. Vol. 22, n° 1, p. 2-11. DOI 10.1053/j.ctsap.2007.02.007.

PETERS, R, 2006. Ageing and the brain. In : *Postgraduate Medical Journal*. 1 février 2006. Vol. 82, n° 964, p. 84-88. DOI 10.1136/pgmj.2005.036665.

PETIT, A.M., GOUNI, V., TISSIER, R., TREHIOU-SECHI, E., MISBACH, C., POUCHELON, J.-L., LEFEBVRE, H.P. et CHETBOUL, V., 2013. Systolic arterial blood pressure in small-breed dogs with degenerative mitral valve disease: A prospective study of 103 cases (2007-2012). In : *The Veterinary Journal*. septembre 2013. Vol. 197, n° 3, p. 830-835. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.05.040.

PICCINI, Alessandra, RUSSO, Claudio, GLIOZZI, Alessandra, RELINI, Annalisa, VITALI, Antonella, BORGHI, Roberta, GILIBERTO, Luca, ARMIROTTI, Andrea, D'ARRIGO, Cristina, BACHI, Angela, CATTANEO, Angela, CANALE, Claudio, TORRASSA, Silvia, SAIDO, Takaomi C, MARKESBERY, William, GAMBETTI, Pierluigi et TABATON, Massimo, 2005. β -Amyloid Is Different in Normal Aging and in Alzheimer Disease. In : *Journal of Biological Chemistry*. 7 octobre 2005. Vol. 280, n° 40, p. 34186-34192. DOI 10.1074/jbc.M501694200.

POLDERVAART, J.H., FAVIER, R.P., PENNING, L.C., VAN DEN INGH, T.S.G.A.M. et ROTHUIZEN, J., 2009. Primary Hepatitis in Dogs: A Retrospective Review (2002-2006). In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2009. Vol. 23, n° 1, p. 72-80. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0215.x.

POLYN, S. M., 2005. Category-Specific Cortical Activity Precedes Retrieval During Memory Search. In : *Science*. 23 décembre 2005. Vol. 310, n° 5756, p. 1963-1966. DOI 10.1126/science.1117645.

PONTES-NETO, Octavio M, AURIEL, Eitan et GREENBERG, Steven M, 2012. Advances in our Understanding of the Pathophysiology, Detection and Management of Cerebral Amyloid Angiopathy. In : *European neurological review*. 2012. Vol. 7, n° 2, p. 134-139. PMC : PMC3779076

POP, V., HEAD, E., HILL, M.-A., GILLEN, D., BERCHTOLD, N. C., MUGGENBURG, B. A., MILGRAM, N. W., MURPHY, M. P. et COTMAN, C. W., 2010. Synergistic Effects of Long-Term Antioxidant Diet and Behavioral Enrichment on β -Amyloid Load and Non-Amyloidogenic Processing in Aged Canines. In : *Journal of Neuroscience*. 21 juillet 2010.

Vol. 30, n° 29, p. 9831-9839. DOI 10.1523/JNEUROSCI.6194-09.2010.

POP, Viorela, HEAD, Elizabeth, BERCHTOLD, Nicole C., GLABE, Charles G., STUDZINSKI, Christa M., WEIDNER, Adam M., MURPHY, M. Paul et COTMAN, Carl W., 2012. A β aggregation profiles and shifts in APP processing favor amyloidogenesis in canines. In : *Neurobiology of Aging*. janvier 2012. Vol. 33, n° 1, p. 108-120. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.008.

PORTER, R. K. et BRAND, M. D., 1993. Body mass dependence of H⁺ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate. In : *Nature*. 15 avril 1993. Vol. 362, n° 6421, p. 628-630. DOI 10.1038/362628a0.

PORTER, V. R., 2003. Frequency and Characteristics of Anxiety Among Patients With Alzheimer's Disease and Related Dementias. In : *Journal of Neuropsychiatry*. 1 mai 2003. Vol. 15, n° 2, p. 180-186. DOI 10.1176/appi.neuropsych.15.2.180.

POSNER, H. B., TANG, M.-X., LUCHSINGER, J., LANTIGUA, R., STERN, Y. et MAYEUX, R., 2002. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. In : *Neurology*. 23 avril 2002. Vol. 58, n° 8, p. 1175-1181.

PRICE, J. L. et MORRIS, J. C., 1999. Tangles and plaques in nondemented aging and « preclinical » Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. mars 1999. Vol. 45, n° 3, p. 358-368.

PRIOR, Reinhard, D'URSO, Donatella, FRANK, Rainer, PRIKULIS, Ingrid et PAVLAKOVIC, Goran, 1996. Loss of vessel wall viability in cerebral amyloid angiopathy. In : *NeuroReport*. 1996. Vol. 7, n° 2, p. 562-564.

PROSCHOWSKY, Helle Friis, RUGBJERG, Helene et ERSBØLL, Annette Kjær, 2003. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. In : *Preventive Veterinary Medicine*. avril 2003. Vol. 58, n° 1-2, p. 63-74. DOI 10.1016/S0167-5877(03)00010-2.

PSALTOPOULOU, Theodora, HATZIS, George, PAPAGEORGIOU, Nikolaos, ANDROULAKIS, Emmanuel, BRIASOULIS, Alexandros et TOUSOULIS, Dimitris, 2017. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. In : *Hellenic Journal of Cardiology*. 1 janvier 2017. Vol. 58, n° 1, p. 32-42. DOI 10.1016/j.hjc.2017.01.022.

RABER, Jacob, HUANG, Yadong et ASHFORD, J.Wesson, 2004. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. In : *Neurobiology of Aging*. mai 2004. Vol. 25, n° 5, p. 641-650. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.023.

RAJAH, M. Natasha et D'ESPOSITO, Mark, 2005. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. In : *Brain: A Journal of Neurology*. septembre 2005. Vol. 128, n° Pt 9, p. 1964-1983. DOI 10.1093/brain/awh608.

RAJAH, M.N., WALLACE, L.M.K., ANKUDOWICH, E., YU, E.H., SWIERKOT, A., PATEL, R., CHAKRAVARTY, M.M., NAUMOVA, D., PRUESSNER, J., JOOBER, R., GAUTHIER, S. et PASVANIS, S., 2017. Family history and APOE4 risk for Alzheimer's disease impact the neural correlates of episodic memory by early midlife. In : *NeuroImage: Clinical*. 2017. Vol. 14, p. 760-774. DOI 10.1016/j.nicl.2017.03.016.

RAZ, Naftali, 2000. *Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings*. S.l. : s.n.

RAZ, Naftali, GUNNING-DIXON, Faith M., HEAD, Denise, DUPUIS, James H. et ACKER, James D., 1998. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: Evidence from structural magnetic resonance imaging. In : *Neuropsychology*. 1998. Vol. 12, n° 1, p. 95-114. DOI 10.1037//0894-4105.12.1.95.

REIMERS, Stian et MAYLOR, Elizabeth A., 2005. Task Switching Across the Life Span: Effects of Age on General and Specific Switch Costs. In : *Developmental Psychology*. 2005. Vol. 41, n° 4, p. 661-671. DOI 10.1037/0012-1649.41.4.661.

REUSCH, Claudia E. et FELDMAN, Edward C., 1991. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. In : *Journal of veterinary internal medicine*. 1991. Vol. 5, n° 1, p. 3-10.

REUTER-LORENZ, P. A., JONIDES, J., SMITH, E. E., HARTLEY, A., MILLER, A., MARSHUETZ, C. et KOEPPE, R. A., 2000. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. In : *Journal of Cognitive Neuroscience*. janvier 2000. Vol. 12, n° 1, p. 174-187.

REUTER-LORENZ, Patricia A. et CAPPELL, Katherine A., 2008. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. In : *Current directions in psychological science*. 2008. Vol. 17, n° 3, p. 177-182.

RHÔNE MÉRIEUX et CONFÉRENCE NATIONALE DES VÉTÉRINAIRES SPÉCIALISTES DE PETITS ANIMAUX (FRANCE), 1996. *Gériatrie canine & féline*. Lyon (29 Av. Tony-Garnier, 69007); Paris (40 rue de Berri, 75008) : Rhône Mérieux ; Conférence nationale des vétérinaires spécialisés en petits animaux. ISBN 978-2-9508885-1-8.

RIBOLZI, Cindy, 2012. *Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin : synthèse bibliographique et illustration par un cas clinique*. S.l. : Université Claude Bernard-Lyon I.

ROBERTS, S. M., SEVERIN, G. A. et LAVACH, J. D., 1986. Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog: 200 cases (1975-1983). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 1986. Vol. 189, n° 10, p. 1355-1359.

RODRIGUE, Karen M. et RAZ, Naftali, 2004. Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28 janvier 2004. Vol. 24, n° 4, p. 956-963. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4166-03.2004.

ROE, Catherine M., XIONG, Chengjie, MILLER, J. Phillip, CAIRNS, Nigel J. et MORRIS, John C., 2008. Interaction of Neuritic Plaques and Education Predicts Dementia: In : *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. avril 2008. Vol. 22, n° 2, p. 188-193. DOI 10.1097/WAD.0b013e3181610ff.

ROFINA, J.E., VAN EDEREN, A.M., TOUSSAINT, M.J.M., SECRÈVE, M., VAN DER SPEK, A., VAN DER MEER, I., VAN EERDENBURG, F.J.C.M. et GRUYS, E., 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. janvier 2006. Vol. 1069, n° 1, p. 216-226. DOI 10.1016/j.brainres.2005.11.021.

ROSADO, B., GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, á., PESINI, P., GARCÍA-BELENQUER, S., PALACIO, J., VILLEGAS, A., SUÁREZ, M.-L., SANTAMARINA, G. et SARASA, M., 2012. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – Part 1: Locomotor and exploratory behaviour. In : *The Veterinary Journal*. novembre 2012. Vol. 194, n° 2, p. 189-195. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.03.025.

ROWE, John W. et KAHN, Robert L., 1987. Human aging: usual and successful. In : *Science*. 1987. Vol. 237, p. 143-150.

RUCINSKY, Renee, COOK, Audrey, HALEY, Steve, NELSON, Richard, ZORAN, Debra L. et POUNDSTONE, Melanie, 2010. AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. In : *Journal of the American Animal Hospital*

Association. 2010. Vol. 46, n° 3, p. 215–224.

RUSANEN, Minna, KIVIPELTO, Miia, QUESENBERRY, Charles P., ZHOU, Jufen et WHITMER, Rachel A., 2011. Heavy Smoking in Midlife and Long-term Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. In : *Archives of Internal Medicine* [en ligne]. 28 février 2011. Vol. 171, n° 4. [Consulté le 29 août 2017]. DOI 10.1001/archinternmed.2010.393. Disponible à l'adresse : <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.393>.

RUSMAULLY, Jennifer, DUGRAVOT, Aline, MOATTI, Jean-Paul, MARMOT, Michael G., ELBAZ, Alexis, KIVIMAKI, Mika, SABIA, Séverine et SINGH-MANOUX, Archana, 2017. Contribution of cognitive performance and cognitive decline to associations between socioeconomic factors and dementia: A cohort study. In : MIELKE, Michelle M (éd.), *PLOS Medicine*. 26 juin 2017. Vol. 14, n° 6, p. e1002334. DOI 10.1371/journal.pmed.1002334.

SAFER, Joshua D., 2011. Thyroid hormone action on skin. In : *Dermato-endocrinology*. 2011. Vol. 3, n° 3, p. 211–215.

SALAT, David H., KAYE, Jeffrey A. et JANOWSKY, Jeri S., 2002. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. In : *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. mai 2002. Vol. 12, n° 5, p. 494-505.

SALTHOUSE, Timothy A., 1996. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. In : *Psychological review*. 1996. Vol. 103, n° 3, p. 403.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. In : *The Veterinary Journal*. juin 2010. Vol. 184, n° 3, p. 277-281. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2011a. Growing old gracefully—Behavioral changes associated with « successful aging » in the dog, *Canis familiaris*. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. novembre 2011. Vol. 6, n° 6, p. 313-320. DOI 10.1016/j.jveb.2011.04.004.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2011b. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. In : *The*

Veterinary Journal. juin 2011. Vol. 188, n° 3, p. 331-336. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.05.014.

SARASA, L., GALLEGRO, C., MONLEÓN, I., OLVERA, A., CANUDAS, J., MONTAÑÉS, M., PESINI, P. et SARASA, M., 2010. Cloning, sequencing and expression in the dog of the main amyloid precursor protein isoforms and some of the enzymes related with their processing. In : *Neuroscience*. décembre 2010. Vol. 171, n° 4, p. 1091-1101. DOI 10.1016/j.neuroscience.2010.09.042.

SAVVA, George M., WHARTON, Stephen B., INCE, Paul G., FORSTER, Gillian, MATTHEWS, Fiona E., BRAYNE, Carol et MEDICAL RESEARCH COUNCIL COGNITIVE FUNCTION AND AGEING STUDY, 2009. Age, neuropathology, and dementia. In : *The New England Journal of Medicine*. 28 mai 2009. Vol. 360, n° 22, p. 2302-2309. DOI 10.1056/NEJMoa0806142.

SCARMEAS, Nikolaos, 2009. Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. In : *JAMA*. 12 août 2009. Vol. 302, n° 6, p. 627. DOI 10.1001/jama.2009.1144.

SCARPANTE, Elena, CHERUBINI, Giunio Bruto, DE STEFANI, Alberta et TAEYMANS, Olivier, 2017. Magnetic resonance imaging features of leukoaraiosis in elderly dogs. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound* [en ligne]. mars 2017. [Consulté le 29 juin 2017]. DOI 10.1111/vru.12489. Disponible à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/vru.12489>.

SCHULTENS, Philip, BLENNOW, Kaj, BRETELER, Monique M B, DE STROOPER, Bart, FRISONI, Giovanni B, SALLOWAY, Stephen et VAN DER FLIER, Wiesje Maria, 2016. Alzheimer's disease. In : *The Lancet*. 30 juillet 2016. Vol. 388, n° 10043, p. 505-517. DOI 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.

SCHNEIDER, J. A. et BENNETT, D. A., 2010. Where Vascular Meets Neurodegenerative Disease. In : *Stroke*. 1 octobre 2010. Vol. 41, n° 10, Supplement 1, p. S144-S146. DOI 10.1161/STROKEAHA.110.598326.

SCHNITZSPAHN, Katharina M., IHLE, Andreas, HENRY, Julie D., RENDELL, Peter G. et KLIEGEL, Matthias, 2011. The age-prospective memory-paradox: an exploration of possible mechanisms. In : *International Psychogeriatrics*. mai 2011. Vol. 23, n° 04, p. 583-592. DOI 10.1017/S1041610210001651.

SCHNITZSPAHN, Katharina M., STAHL, Christoph, ZEINTL, Melanie, KALLER, Christoph P. et KLIEGEL, Matthias, 2013. The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults.

In : *Developmental Psychology*. 2013. Vol. 49, n° 8, p. 1544-1553. DOI 10.1037/a0030579.

SCHOONENBOOM, Niki S. M., VAN DER FLIER, Wiesje M., BLANKENSTEIN, Marinus A., BOUWMAN, Femke H., VAN KAMP, Gerard J., BARKHOF, Frederik et SCHELTENS, Philip, 2008. CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. mai 2008. Vol. 29, n° 5, p. 669-675. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.018.

SCHÜTT, Trine, TOFT, Nils et BERENDT, Mette, 2015. A comparison of 2 screening questionnaires for clinical assessment of canine cognitive dysfunction. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. novembre 2015. Vol. 10, n° 6, p. 452-458. DOI 10.1016/j.jveb.2015.07.036.

SCHÜTT, T., TOFT, N. et BERENDT, M., 2015. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2015. Vol. 29, n° 6, p. 1569-1577. DOI 10.1111/jvim.13633.

SCHWARTZ, W. J., SMITH, C. B., DAVIDSEN, L., SAVAKI, H., SOKOLOFF, L., MATA, M., FINK, D. J. et GAINER, H., 1979. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. In : *Science (New York, N.Y.)*. 17 août 1979. Vol. 205, n° 4407, p. 723-725.

SCHWEIZER, Tom A., WARE, Jenna, FISCHER, Corinne E., CRAIK, Fergus I.M. et BIALYSTOK, Ellen, 2012. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. In : *Cortex*. septembre 2012. Vol. 48, n° 8, p. 991-996. DOI 10.1016/j.cortex.2011.04.009.

SCOTT, William A., 1962. Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. In : *Sociometry*. décembre 1962. Vol. 25, n° 4, p. 405. DOI 10.2307/2785779.

SEAQUIST, Elizabeth R., DAMBERG, Gregory S., TKAC, Ivan et GRUETTER, Rolf, 2001. The Effect of Insulin on In Vivo Cerebral Glucose Concentrations and Rates of Glucose Transport/Metabolism in Humans. In : *Diabetes*. 1 octobre 2001. Vol. 50, n° 10, p. 2203. DOI 10.2337/diabetes.50.10.2203.

SEMSEI, Imre, 2000. On the nature of aging. In : *Mechanisms of ageing and development*. 2000. Vol. 117, n° 1, p. 93-108.

SERRANO-POZO, A., FROSC, M. P., MASLIAH, E. et HYMAN, B. T., 2011. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 septembre 2011. Vol. 1, n° 1, p. a006189-a006189. DOI 10.1101/cshperspect.a006189.

SHAW, Leslie M., VANDERSTICHELE, Hugo, KNAPIK-CZAJKA, Malgorzata, CLARK, Christopher M., AISEN, Paul S., PETERSEN, Ronald C., BLENNOW, Kaj, SOARES, Holly, SIMON, Adam, LEWCZUK, Piotr, DEAN, Robert, SIEMERS, Eric, POTTER, William, LEE, Virginia M.-Y., TROJANOWSKI, John Q. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2009. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. In : *Annals of Neurology*. avril 2009. Vol. 65, n° 4, p. 403-413. DOI 10.1002/ana.21610.

SHIMADA, A., EBISU, M., MORITA, T., TAKEUCHI, T. et UMEMURA, T., 1998. Age-related changes in the cochlea and cochlear nuclei of dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. janvier 1998. Vol. 60, n° 1, p. 41-48.

SIDENIUS, Per, NAGEL, Poul, LARSEN, Jørn Rolighed, BOYE, Niels et LAURBERG, Peter, 1987. Axonal Transport of Slow Component a in Sciatic Nerves of Hypo-and Hyperthyroid Rats. In : *Journal of neurochemistry*. 1987. Vol. 49, n° 6, p. 1790-1795.

SILBERT, L. C., QUINN, J. F., MOORE, M. M., CORBRIDGE, E., BALL, M. J., MURDOCH, G., SEXTON, G. et KAYE, J. A., 2003. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. In : *Neurology*. 26 août 2003. Vol. 61, n° 4, p. 487-492.

SIMIC, G., BEXHETI, S., KELOVIC, Z., KOS, M., GRBIC, K., HOF, P.R. et KOSTOVIC, I., 2005. Hemispheric asymmetry, modular variability and age-related changes in the human entorhinal cortex. In : *Neuroscience*. janvier 2005. Vol. 130, n° 4, p. 911-925. DOI 10.1016/j.neuroscience.2004.09.040.

SIMIC, Goran, KOSTOVIĆ, Ivica, WINBLAD, Bengt et BOGDANOVIĆ, Nenad, 1997. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. In : *Journal of Comparative Neurology*. 1997. Vol. 379, n° 4, p. 482-494.

SIMPSON, Kenneth W. et JERGENS, Albert E., 2011. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, p. 381-398. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.003.

SIWAK, Christina T., TAPP, P. Dwight, HEAD, Elizabeth, ZICKER, Steven C., MURPHEY, Heather L., MUGGENBURG, Bruce A., IKEDA-DOUGLAS, Candace J., COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2005. Chronic antioxidant and mitochondrial cofactor administration improves discrimination learning in aged but not young dogs. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, p. 461-469. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.011.

SIWAK-TAPP, Christina T., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 2007. Neurogenesis decreases with age in the canine hippocampus and correlates with cognitive function. In : *Neurobiology of learning and memory*. 2007. Vol. 88, n° 2, p. 249–259.

SIWAK-TAPP, Christina T., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 2008. Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. In : *Neurobiology of Aging*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, p. 39–50. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.018.

SKOUMALOVA, A, 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. In : *Experimental Gerontology*. juin 2003. Vol. 38, n° 6, p. 711–719. DOI 10.1016/S0531-5565(03)00071-8.

SLAVIN, Melissa J., MATTINGLEY, Jason B., BRADSHAW, John L. et STOREY, Elsdon, 2002. Local–global processing in Alzheimer’s disease: an examination of interference, inhibition and priming. In : *Neuropsychologia*. 2002. Vol. 40, n° 8, p. 1173–1186.

SMITH, C., GRAHAM, D. I., MURRAY, L. S. et NICOLL, J. A. R., 2003. Tau immunohistochemistry in acute brain injury. In : *Neuropathology and applied neurobiology*. 2003. Vol. 29, n° 5, p. 496–502.

SOUCHAY, Céline et ISINGRINI, Michel, 2004. Age related differences in metacognitive control: Role of executive functioning. In : *Brain and Cognition*. octobre 2004. Vol. 56, n° 1, p. 89–99. DOI 10.1016/j.bandc.2004.06.002.

SPARKS, D. Larry, KUO, YU-MIN, ROHER, Alex, MARTIN, Tim et LUKAS, Ronald J., 2000. Alterations of Alzheimer’s Disease in the Cholesterol-fed Rabbit, Including Vascular Inflammation: Preliminary Observations. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000. Vol. 903, n° 1, p. 335–344.

SPEAKMAN, J. R., VAN ACKER, A. et HARPER, E. J., 2003. Age-related changes in the metabolism and body composition of three dog breeds and their relationship to life expectancy: Dog metabolism and life expectancy, J. R. Speakman et al. In : *Aging Cell*. 12 septembre 2003. Vol. 2, n° 5, p. 265–275. DOI 10.1046/j.1474-

9728.2003.00061.x.

SPENCER, Wesley D. et RAZ, Naftali, 1995. Differential effects of aging on memory for content and context: A meta-analysis. In : *Psychology and Aging*. 1995. Vol. 10, n° 4, p. 527-539. DOI 10.1037/0882-7974.10.4.527.

SPERLING, Reisa A., AISEN, Paul S., BECKETT, Laurel A., BENNETT, David A., CRAFT, Suzanne, FAGAN, Anne M., IWATSUBO, Takeshi, JACK, Clifford R., KAYE, Jeffrey, MONTINE, Thomas J., PARK, Denise C., REIMAN, Eric M., ROWE, Christopher C., SIEMERS, Eric, STERN, Yaakov, YAFFE, Kristine, CARRILLO, Maria C., THIES, Bill, MORRISON-BOGORAD, Marcelle, WAGSTER, Molly V. et PHELPS, Creighton H., 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In : *Alzheimer's & Dementia*. mai 2011. Vol. 7, n° 3, p. 280-292. DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

SPIELMAN, Lindsay J., LITTLE, Jonathan P. et KLEGERIS, Andis, 2014. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. In : *Journal of Neuroimmunology*. août 2014. Vol. 273, n° 1-2, p. 8-21. DOI 10.1016/j.jneuroim.2014.06.004.

SPRENG, R. Nathan, WOJTOWICZ, Magdalena et GRADY, Cheryl L., 2010. Reliable differences in brain activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. In : *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. juillet 2010. Vol. 34, n° 8, p. 1178-1194. DOI 10.1016/j.neubiorev.2010.01.009.

SQUIRE, Larry R., 2009. The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. In : *Neuron*. janvier 2009. Vol. 61, n° 1, p. 6-9. DOI 10.1016/j.neuron.2008.12.023.

SQUIRE, Larry R. (éd.), 2013. *Fundamental neuroscience*. 4. ed. Amsterdam : Elsevier, Acad. Press. ISBN 978-0-12-385870-2.

SQUIRE, Larry R. et WIXTED, John T., 2011. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. In : *Annual Review of Neuroscience*. 21 juillet 2011. Vol. 34, n° 1, p. 259-288. DOI 10.1146/annurev-neuro-061010-113720.

STERN, Yaakov, 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. In : *The Lancet Neurology*. novembre 2012. Vol. 11, n° 11, p. 1006-1012. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

STOMRUD, Erik, HANSSON, Oskar, BLENNOW, Kaj, MINTHON, Lennart et LONDOS, Elisabet, 2007. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. In : *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007. Vol. 24, n° 2, p. 118-124. DOI 10.1159/000105017.

STONE, James R., OKONKWO, David O., SINGLETON, Richard H., MUTLU, Leman K., HELM, Gregory A. et POVLISHOCK, John T., 2002. Caspase-3-Mediated Cleavage of Amyloid Precursor Protein and Formation of Amyloid β Peptide in Traumatic Axonal Injury. In : *Journal of Neurotrauma*. mai 2002. Vol. 19, n° 5, p. 601-614. DOI 10.1089/089771502753754073.

STROZYK, D., BLENNOW, K., WHITE, L. R. et LAUNER, L. J., 2003. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. In : *Neurology*. 25 février 2003. Vol. 60, n° 4, p. 652-656.

STUDZINSKI, C, CHRISTIE, L, ARAUJO, J, BURNHAM, W, HEAD, E, COTMAN, C et MILGRAM, N, 2006. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. In : *Neurobiology of Learning and Memory*. septembre 2006. Vol. 86, n° 2, p. 197-204. DOI 10.1016/j.nlm.2006.02.005.

STUSS, Donald T., ALEXANDER, Michael P., PALUMBO, Carole L., BUCKLE, Leslie, SAYER, Lisa et POGUE, Janice, 1994. Organizational strategies with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word learning tasks. In : *Neuropsychology*. 1994. Vol. 8, n° 3, p. 355.

STUSS, Donald T., CRAIK, Fergus IM, SAYER, Lisa, FRANCHI, Dina et ALEXANDER, Michael P., 1996. Comparison of older people and patients with frontal lesions: Evidence from word list learning. In : *Psychology and aging*. 1996. Vol. 11, n° 3, p. 387.

SUH, Guk-Hee, JU, Young-Su, YEON, Byeong Kil et SHAH, Ajit, 2004. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. In : *International Journal of Geriatric Psychiatry*. septembre 2004. Vol. 19, n° 9, p. 817-824. DOI 10.1002/gps.1168.

SULLIVAN, Gail M., 2011. A Primer on the Validity of Assessment Instruments. In : *Journal of Graduate Medical Education*. juin 2011. Vol. 3, n° 2, p. 119-120. DOI 10.4300/JGME-D-11-00075.1.

SU, Min-Ying, HEAD, Elizabeth, BROOKS, William M., WANG, Zhiheng, MUGGENBURG, Bruce A., ADAM, Gina E.,

SUTHERLAND, Robert, COTMAN, Carl W. et NALCIOGLU, Orhan, 1998. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. In : *Neurobiology of aging*. 1998. Vol. 19, n° 5, p. 479–485.

SUTTER, N. B., BUSTAMANTE, C. D., CHASE, K., GRAY, M. M., ZHAO, K., ZHU, L., PADHUKASAHASRAM, B., KARLINS, E., DAVIS, S., JONES, P. G., QUIGNON, P., JOHNSON, G. S., PARKER, H. G., FRETWELL, N., MOSHER, D. S., LAWLER, D. F., SATYARAJ, E., NORDBORG, M., LARK, K. G., WAYNE, R. K. et OSTRANDER, E. A., 2007. A Single IGF1 Allele Is a Major Determinant of Small Size in Dogs. In : *Science*. 6 avril 2007. Vol. 316, n° 5821, p. 112–115. DOI 10.1126/science.1137045.

SWANSON, Kelly S., VESTER, Brittany M., APANAVICIUS, Carolyn J., KIRBY, Naomi A. et SCHOOK, Lawrence B., 2009. Implications of age and diet on canine cerebral cortex transcription. In : *Neurobiology of Aging*. août 2009. Vol. 30, n° 8, p. 1314–1326. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.017.

SZABÓ, Dóra, GEE, Nancy R. et MIKLÓSI, Ádám, 2016. Natural or pathologic? Discrepancies in the study of behavioral and cognitive signs in aging family dogs. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. janvier 2016. Vol. 11, p. 86–98. DOI 10.1016/j.jveb.2015.08.003.

TACONNAT, Laurence, BAUDOUIN, Alexia, FAY, Séverine, CLARYS, David, VANNESTE, Sandrine, TOURNELLE, Lydia et ISINGRINI, Michel, 2006. Aging and implementation of encoding strategies in the generation of rhymes: The role of executive functions. In : *Neuropsychology*. 2006. Vol. 20, n° 6, p. 658–665. DOI 10.1037/0894-4105.20.6.658.

TACONNAT, Laurence, CLARYS, David, VANNESTE, Sandrine, BOUAZZAOUI, Badiâa et ISINGRINI, Michel, 2007. Aging and strategic retrieval in a cued-recall test: The role of executive functions and fluid intelligence. In : *Brain and Cognition*. juin 2007. Vol. 64, n° 1, p. 1–6. DOI 10.1016/j.bandc.2006.09.011.

TANGUAY, André, 2009. *Alzheimer et diagnostics différentiels: évaluation et traitement: manuel didactique destiné au personnel soignant*. Montréal : Éditions Nouvelles. ISBN 978-2-923446-11-0.

TAPIOLA, T., OVERMYER, M., LEHTOVIRTA, M., HELISALMI, S., RAMBERG, J., ALAFUZOFF, I., RIEKKINEN, P. et SOININEN, H., 1997. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In : *Neuroreport*. 22 décembre 1997. Vol. 8, n° 18, p. 3961–3963.

TAPP, P. Dwight, HEAD, Kevin, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, Norton W., MUGGENBURG, Bruce A. et SU, Min-Ying, 2006. Application of an automated voxel-based morphometry technique to assess regional gray and white matter brain atrophy in a canine model of aging. In : *NeuroImage*. janvier 2006. Vol. 29, n° 1, p. 234-244. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.07.043.

TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., ESTRADA, Jimena, HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2003. Size and reversal learning in the beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. In : *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*. février 2003. Vol. 10, n° 1, p. 64-73. DOI 10.1101/lm.54403.

TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., GAO, Fu Qiang, CHIOU, Jr-Yuan, BLACK, Sandra E., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., COTMAN, Carl W., MILGRAM, Norton W. et SU, Min-Ying, 2004. Frontal lobe volume, function, and beta-amyloid pathology in a canine model of aging. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 22 septembre 2004. Vol. 24, n° 38, p. 8205-8213. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1339-04.2004.

TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., HEAD, Elizabeth, COTMAN, Carl W., MURPHEY, Heather, MUGGENBURG, Bruce A., IKEDA-DOUGLAS, Candace et MILGRAM, Norton W., 2004. Concept abstraction in the aging dog: development of a protocol using successive discrimination and size concept tasks. In : *Behavioural Brain Research*. août 2004. Vol. 153, n° 1, p. 199-210. DOI 10.1016/j.bbr.2003.12.003.

TAVAKOL, Mohsen et DENNICK, Reg, 2011. Making sense of Cronbach's alpha. In : *International Journal of Medical Education*. 27 juin 2011. Vol. 2, p. 53-55. DOI 10.5116/ijme.4dfb.8dfd.

TER HAAR, G., VENKER-VAN HAAGEN, A.J., VAN DEN BROM, W.E., VAN SLUIJS, F.J. et SMOORENBURG, G.F., 2008. Effects of Aging on Brainstem Responses to Toneburst Auditory Stimuli: A Cross-Sectional and Longitudinal Study in Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2008. Vol. 22, n° 4, p. 937-945. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0126.x.

THAL, Dietmar R., RÜB, Udo, ORANTES, Mario et BRAAK, Heiko, 2002. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. In : *Neurology*. 2002. Vol. 58, n° 12, p. 1791-1800.

TODOROVA, Vyara et BLOKLAND, Arjan, 2017. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging

Nervous System. In : *Current neuropharmacology*. 2017. Vol. 15, n° 1, p. 166–173.

TOLBOOM, Nelleke, VAN DER FLIER, Wiesje M., YAQUB, Maqsood, BOELLAARD, Ronald, VERWEY, Nicolaas A., BLANKENSTEIN, Marinus A., WINDHORST, Albert D., SCHELTENS, Philip, LAMMERTSMA, Adriaan A. et VAN BERCKEL, Bart N. M., 2009. Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PiB and 18F-FDDNP binding. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. septembre 2009. Vol. 50, n° 9, p. 1464-1470. DOI 10.2967/jnumed.109.064360.

TORIL, Pilar, REALES, José M., MAYAS, Julia et BALLESTEROS, Soledad, 2017. Effects of age and type of picture on visuospatial working memory assessed with a computerized jigsaw-puzzle task. In : *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*. 15 septembre 2017. p. 1-22. DOI 10.1080/13825585.2017.1377680.

TORP, R., HEAD, E. et COTMAN, C. W., 2000. Ultrastructural analyses of beta-amyloid in the aged dog brain: neuronal beta-amyloid is localized to the plasma membrane. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. juillet 2000. Vol. 24, n° 5, p. 801-810.

TORP, R., HEAD, E., MILGRAM, N. W., HAHN, F., OTTERSEN, O. P. et COTMAN, C. W., 2000. Ultrastructural evidence of fibrillar β -amyloid associated with neuronal membranes in behaviorally characterized aged dog brains. In : *Neuroscience*. 2000. Vol. 96, n° 3, p. 495–506.

TORP, R., OTTERSEN, O.P., COTMAN, C.W. et HEAD, E., 2003. Identification of neuronal plasma membrane microdomains that colocalize β -amyloid and presenilin: implications for β -amyloid precursor protein processing. In : *Neuroscience*. août 2003. Vol. 120, n° 2, p. 291-300. DOI 10.1016/S0306-4522(03)00320-8.

TORTEROLO, Pablo et VANINI, Giancarlo, 2010. New concepts in relation to generating and maintaining arousal. In : *Revista De Neurologia*. 16 juin 2010. Vol. 50, n° 12, p. 747-758.

TROST, M.E., INKELMANN, M.A., GALIZA, G.J.N., SILVA, T.M. et KOMMERS, G.D., 2014. Occurrence of Tumours Metastatic to Bones and Multicentric Tumours with Skeletal Involvement in Dogs. In : *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2014. Vol. 150, n° 1, p. 8-17. DOI 10.1016/j.jcpa.2013.07.002.

TULVING, Endel, KAPUR, Shitu, CRAIK, F. I., MOSCOVITCH, Morris et HOULE, Sylvain, 1994. Hemispheric

encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994. Vol. 91, n° 6, p. 2016–2020.

UCHIDA, K., MIYAUCHI, Y., NAKAYAMA, H. et GOTO, N., 1990. Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. In : *Nihon Juigaku Zasshi. The Japanese Journal of Veterinary Science*. juin 1990. Vol. 52, n° 3, p. 605-611.

VAGELATOS, N. T. et ESLICK, G. D., 2013. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer’s Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. In : *Epidemiologic Reviews*. 1 janvier 2013. Vol. 35, n° 1, p. 152-160. DOI 10.1093/epirev/mxs012.

VAN PETTEN, Cyma, PLANTE, Elena, DAVIDSON, Patrick S.R, KUO, Trudy Y, BAJUSCAK, Leslie et GLISKY, Elizabeth L, 2004. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. In : *Neuropsychologia*. janvier 2004. Vol. 42, n° 10, p. 1313-1335. DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.009.

VAN PRAAG, Henriette, KEMPERMANN, Gerd, GAGE, Fred H. et OTHERS, 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. In : *Nat neurosci*. 1999. Vol. 2, n° 3, p. 266–270.

VASSEUR, P. B., POOL, R. R., ARNO CZKY, S. P. et LAU, R. E., 1985. Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. septembre 1985. Vol. 46, n° 9, p. 1842-1854.

VELANOVA, K., LUSTIG, C., JACOBY, L. L. et BUCKNER, R. L., 2006. Evidence for Frontally Mediated Controlled Processing Differences in Older Adults. In : *Cerebral Cortex*. 13 juin 2006. Vol. 17, n° 5, p. 1033-1046. DOI 10.1093/cercor/bhl013.

VIBERT, Jean-François, 2011. *Neurophysiologie: de la physiologie à l’exploration fonctionnelle*. Paris : Elsevier Masson. ISBN 978-2-8101-0203-7.

VIEIRA, Isabelle, 2015. *Comportement du chien: clinique et thérapeutique : comprendre, résoudre et prévenir les troubles du comportement*. S.l. : s.n. ISBN 978-2-86326-356-3.

VIRGIN, Charles E., HA, Taryn P.-T., PACKAN, Desta R., TOMBAUGH, Geoffrey C., YANG, Susan H., HOMER, Heidi C.

et SAPOLSKY, Robert M., 1991. Glucocorticoids Inhibit Glucose Transport and Glutamate Uptake in Hippocampal Astrocytes: Implications for Glucocorticoid Neurotoxicity. In : *Journal of Neurochemistry*. octobre 1991. Vol. 57, n° 4, p. 1422-1428. DOI 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08309.x.

VISWANATHAN, Anand, ROCCA, Walter A. et TZOURIO, Christophe, 2009. Vascular risk factors and dementia How to move forward? In : *Neurology*. 2009. Vol. 72, n° 4, p. 368-374.

VITALE, Christina L. et OLBY, Natasha J., 2007. Neurologic dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador Retrievers. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2007. Vol. 21, n° 6, p. 1316-1322.

VITE, Charles H. et HEAD, Elizabeth, 2014. Aging in the Canine and Feline Brain. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 2014. Vol. 44, n° 6, p. 1113-1129. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.07.008.

VOS, Stephanie JB, XIONG, Chengjie, VISSER, Pieter Jelle, JASIELEC, Mateusz S., HASSENSTAB, Jason, GRANT, Elizabeth A., CAIRNS, Nigel J., MORRIS, John C., HOLTZMAN, David M. et FAGAN, Anne M., 2013. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. In : *The Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12, n° 10, p. 957-965.

WALSH, Sally P., RAMAN, Rema, JONES, Katherine B. et AISEN, Paul S., 2006. ADCS Prevention Instrument Project: The Mail-In Cognitive Function Screening Instrument (MCFISI): In : *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. octobre 2006. Vol. 20, n° Supplement 3, p. S170-S178. DOI 10.1097/01.wad.0000213879.55547.57.

WANG, Annie L. et KERN, Thomas, 2015. Melanocytic Ophthalmic Neoplasms of the Domestic Veterinary Species: A Review. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. décembre 2015. Vol. 30, n° 4, p. 148-157. DOI 10.1053/j.tcam.2015.06.001.

WARE, Wendy A. et HOPPER, David L., 1999. Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1999. Vol. 13, n° 2, p. 95-103.

WASYLYSHYN, Christina, VERHAEGHEN, Paul et SLIWINSKI, Martin J., 2011. Aging and task switching: A meta-analysis. In : *Psychology and Aging*. 2011. Vol. 26, n° 1, p. 15-20. DOI 10.1037/a0020912.

WAYNE, Robert K. et OSTRANDER, Elaine A., 1999. Origin, genetic diversity, and genome structure of the domestic

dog. In : *BioEssays*. 1999. Vol. 21, n° 3, p. 247–257.

WEGIEL, Jerzy, WISNIEWSKI, Henryk M., DZIEWIATKOWSKI, Jerzy, TARNAWSKI, Michal, NOWAKOWSKI, Joseph, DZIEWIATKOWSKA, Anna et SOLTYSIAK, Zenon, 1995. The origin of amyloid in cerebral vessels of aged dogs. In : *Brain Research*. décembre 1995. Vol. 705, n° 1-2, p. 225-234. DOI 10.1016/0006-8993(95)01156-0.

WEINDRUCH, Richard, KAYO, Tsuyoshi, LEE, Cheol-Koo et PROLLA, Tomas A., 2002. Gene expression profiling of aging using DNA microarrays. In : *Mechanisms of ageing and development*. 2002. Vol. 123, n° 2, p. 177–193.

WEN, Yi, YANG, Shao-Hua, LIU, Ran, PEREZ, Evelyn J., BRUN-ZINKERNAGEL, Anne Marie, KOULEN, Peter et SIMPKINS, James W., 2007. Cdk5 is involved in NFT-like tauopathy induced by transient cerebral ischemia in female rats. In : *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. avril 2007. Vol. 1772, n° 4, p. 473-483. DOI 10.1016/j.bbadis.2006.10.011.

WEN, Yi, YU, W. Haung, MALONEY, Bryan, BAILEY, Jason, MA, Junrong, MARIÉ, Isabelle, MAURIN, Thomas, WANG, Lili, FIGUEROA, Helen, HERMAN, Mathieu, KRISHNAMURTHY, Pavan, LIU, Li, PLANEL, Emmanuel, LAU, Lit-Fui, LAHIRI, Debomoy K. et DUFF, Karen, 2008. Transcriptional Regulation of β -Secretase by p25/cdk5 Leads to Enhanced Amyloidogenic Processing. In : *Neuron*. mars 2008. Vol. 57, n° 5, p. 680-690. DOI 10.1016/j.neuron.2008.02.024.

WEST, M. J., 1993. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. In : *Neurobiology of Aging*. août 1993. Vol. 14, n° 4, p. 287-293.

WEST, R. L., 1996. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. In : *Psychological Bulletin*. septembre 1996. Vol. 120, n° 2, p. 272-292.

WHEELER, Mark A., STUSS, Donald T. et TULVING, Endel, 1997. Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and auto-noetic consciousness. In : *Psychological Bulletin*. 1997. Vol. 121, n° 3, p. 331-354. DOI 10.1037/0033-2909.121.3.331.

WHEELER, Mark E., PETERSEN, Steven E. et BUCKNER, Randy L., 2000. Memory's echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. Vol. 97, n° 20, p. 11125–11129.

WHEELER, M. A., STUSS, D. T. et TULVING, E., 1995. Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. In : *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. novembre 1995. Vol. 1, n° 6, p. 525-536.

WHITMER, R. A., GUSTAFSON, D. R., BARRETT-CONNOR, E., HAAN, M. N., GUNDERSON, E. P. et YAFFE, K., 2008. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. In : *Neurology*. 30 septembre 2008. Vol. 71, n° 14, p. 1057-1064. DOI 10.1212/01.wnl.0000306313.89165.ef.

WHITMER, R. A., SIDNEY, S., SELBY, J., JOHNSTON, S. C. et YAFFE, K., 2005. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. In : *Neurology*. 25 janvier 2005. Vol. 64, n° 2, p. 277-281. DOI 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.

WILKINSON, Andrea J. et YANG, Lixia, 2016. Inhibition Plasticity in Older Adults: Practice and Transfer Effects Using a Multiple Task Approach. In : *Neural Plasticity*. 2016. Vol. 2016, p. 1-12. DOI 10.1155/2016/9696402.

WILSON, Robert S., SEGAWA, Eisuke, BOYLE, Patricia A., ANAGNOS, Sophia E., HIZEL, Loren P. et BENNETT, David A., 2012. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. In : *Psychology and Aging*. 2012. Vol. 27, n° 4, p. 1008-1017. DOI 10.1037/a0029857.

WISNIEWSKI, Thomas, LALOWSKI, Maciej, BOBIK, Marketta, RUSSELL, Michael, STROSZNAJDER, Joanna et FRANGIONE, Blas, 1996. Amyloid β 1-42 deposits do not lead to Alzheimer's neuritic plaques in aged dogs. In : *Biochemical Journal*. 1996. Vol. 313, n° 2, p. 575-580.

WOODRUFF, C. Chad, JOHNSON, Jeffrey D., UNCAPHER, Melina R. et RUGG, Michael D., 2005. Content-specificity of the neural correlates of recollection. In : *Neuropsychologia*. janvier 2005. Vol. 43, n° 7, p. 1022-1032. DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.013.

WRIGHT, Hannah F., MILLS, Daniel S. et POLLUX, Petra MJ, 2011. Development and Validation of a Psychometric Tool for Assessing Impulsivity in the Domestic Dog (*Canis familiaris*). In : *International Journal of Comparative Psychology* [en ligne]. 2011. Vol. 24, n° 2. Disponible à l'adresse : <http://escholarship.org/uc/item/7pb1j56q.pdf>.

XENOULIS, P. G., 2015. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. In : *Journal of Small Animal Practice*. janvier 2015. Vol. 56, n° 1, p. 13-26. DOI 10.1111/jsap.12274.

XIONG, Jie, VERKHRATSKY, Alex et TOESCU, Emil C., 2002. Changes in Mitochondrial Status Associated with Altered Ca²⁺ Homeostasis in Aged Cerebellar Granule Neurons in Brain Slices. In : *The Journal of Neuroscience*. 15 décembre 2002. Vol. 22, n° 24, p. 10761.

XU, Wei, YU, Jin-Tai, TAN, Meng-Shan et TAN, Lan, 2015. Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease. In : *Molecular Neurobiology*. 1 février 2015. Vol. 51, n° 1, p. 187-208. DOI 10.1007/s12035-014-8720-y.

YIN, Fei, SANCHETI, Harsh, PATIL, Ishan et CADENAS, Enrique, 2016. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. In : *Free Radical Biology and Medicine*. novembre 2016. Vol. 100, p. 108-122. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200.

YU, C.-H., SONG, G.-S., YHEE, J.-Y., KIM, J.-H., IM, K.-S., NHO, W.-G., LEE, J.-H. et SUR, J.-H., 2011. Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. In : *Journal of Comparative Pathology*. juillet 2011. Vol. 145, n° 1, p. 45-58. DOI 10.1016/j.jcpa.2010.11.004.

ZHAO, Wei-Qin et ALKON, Daniel L., 2001. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. In : *Molecular and cellular endocrinology*. 2001. Vol. 177, n° 1, p. 125-134.

ZHONG, Guochao, WANG, Yi, ZHANG, Yong, GUO, Jeff Jianfei et ZHAO, Yong, 2015. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. In : LAWS, Keith (éd.), *PLOS ONE*. 12 mars 2015. Vol. 10, n° 3, p. e0118333. DOI 10.1371/journal.pone.0118333.

PARTIE V : ANNEXES

A Critères diagnostiques du DELIRIUM	B Critères diagnostiques de la DÉPRESSION Chez l'adulte et aux stades 2 et début de 3 de l'échelle de détérioration globale de Reisberg	C Différences cliniques de la DÉPRESSION À la fin du stade 3, et aux stades 4, 5 et 6 de l'échelle de détérioration globale de Reisberg	D Critères diagnostiques de la DÉMENCE
<ul style="list-style-type: none"> • Perturbation de la vigilance* avec modification du fonctionnement <i>cognitif</i> non expliquée par une démence; • Diminution de la capacité de focaliser, de soutenir ou de mobiliser <i>l'attention</i>; • La perturbation s'installe en <i>quelques heures</i> ou en <i>quelques jours</i>; • Elle tend à <i>fluctuer</i> tout au long de la journée; • Altération du <i>fonctionnement cognitif</i> (mémoire, orientation, langage) ou des perceptions (erreurs d'interprétation, illusions, hallucinations); • Mise en évidence que la perturbation est due à une maladie physique, à une intoxication par une substance, au sevrage d'une substance ou à des étiologies multiples; • Delirium agité : bouffées hyperactives; • Delirium calme : apathique. <p>* États de vigilance :</p> <p>Alerte : Normal Léthargique : Somnolent Hébétude : Difficile à éveiller Coma : Impossible à éveiller</p>	<p>Modification de 5 de 9 symptômes dont obligatoirement :</p> <p>Dépression (humeur déprimée) Ou Intérêt (perte d'intérêt ou de plaisir)</p> <p>SYMPTÔMES</p> <p><u>S</u>ommeil (augmentation ou diminution du sommeil); <u>A</u>ppétit (augmentation ou diminution de l'appétit / variation du poids); <u>D</u>épression (humeur déprimée); <u>I</u>ntérêt (perte d'intérêt ou de plaisir); <u>F</u>atigue (perte d'énergie); <u>A</u>gitation ou ralentissement psychomoteur (anxiété ou ralentissement); <u>C</u>oncentration (manque de concentration); <u>E</u>stime de soi (sentiment de dévalorisation ou de culpabilité); <u>S</u>uicide (idées suicidaires).</p> <p>DURÉE Plus de deux semaines.</p> <p>FONCTIONNEMENT Altération du fonctionnement et souffrance morale significative.</p> <p>Pas d'autres maladies physiques ou mentales identifiables.</p>	<p>Affect agité Dépression masquée, équivalents dépressifs : irritabilité, demandes répétitives et exigeantes, insatisfactions, hostilités, refus de soins, régression, peurs, attirer l'attention, somatisation, T.O.C. , faire les cent pas, crier, gestes répétitifs.</p> <p>.....</p> <p style="text-align: center;">Le cinquième signe vital gériatrique</p> <p>Chez la personne âgée de 75 ans et plus on doit toujours rechercher le 5^e signe vital gériatrique soit la triade insomnie, douleur et dépression.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'insomnie (dormez-vous bien?) • La douleur chronique (avez-vous mal?) • La dépression (êtes-vous heureux, êtes-vous triste?) <p>Ces symptômes sont présents chez 50 % d'entre eux et faciles à traiter avec des modalités analgésiques et les antidépresseurs.</p> <p>Si vous n'avez qu'une seule question à poser à une personne âgée pour évaluer son humeur : « Vous sentez-vous souvent triste et déprimé? »</p> <p>Une autre question pourrait être la variante suivante : « Êtes-vous heureux? »</p>	<p>1. Déficients cognitifs multiples incluant la mémoire et au moins l'un des quatre (4) déficits suivants :</p> <p>Aphasie : Trouble du langage : élocution ou compréhension de la parole, écriture ou lecture du propos. Apraxie : Incapacité d'accomplir ou de répliquer une tâche commandée en l'absence de déficit sensoriel ou moteur. Agnosie : Incapacité de reconnaître les personnes ou les objets en l'absence de déficit sensoriel. Fonctions exécutives : Démarche cognitive complexe : jugement, raisonnement déductif, pensée abstraite, planification.</p> <p>2. Les déficits cognitifs sont suffisamment graves pour retentir sur les activités quotidiennes et constituent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur : dysfonctionnement par rapport au passé.</p> <p>3. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement lors d'un delirium.</p> <p>4. Après investigation, l'étiologie de la démence peut être reliée à l'une des conditions suivantes : maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, mixte, à Corps de Lewy, fronto-temporale et la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou autres types de démences.</p>

Annexe 1 – Tableau synoptique des critères diagnostiques des principales démences (Tanguay, 2009)

<p>E Critères diagnostiques de la MALADIE D'ALZHEIMER</p> <p>Les critères diagnostiques de la DÉMENCE +</p> <p>1. Début insidieux et déclin progressif 2. Maladie mnémo-phasique</p> <p>Mnémo : perte de mémoire Phasique : perte du langage, du mot</p> <p>3. Les déficits cognitifs ne sont pas dus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • À d'autres maladies du SNC; • À d'autres maladies systémiques; • À des substances exogènes (alcool, sédatifs, etc.) <p>4. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement lors d'un délirium.</p> <p>5. Les déficits cognitifs ne s'expliquent pas par une maladie psychiatrique primaire (dépression majeure, schizophrénie).</p> <p>6. Le parkinsonisme survient aux stades 6 et 7 de l'échelle de détérioration globale de Reisberg.</p>	<p>G Critères diagnostiques de la DÉMENCE VASCULAIRE</p> <p>Les critères diagnostiques de la DÉMENCE +</p> <p>1. Maladie cérébro-vasculaire confirmée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes neurologiques focaux; • Tomographie axiale ou IRM : Infarcti multiples ou infarctus unique stratégiquement localisé ou altérations diffuses et extensives de la substance blanche (leuco-araïose). <p>2. Démence en corrélation avec la maladie cérébro-vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relation temporelle (dans les trois mois); • Détérioration subite ou en marches d'escalier. <p>3. Éléments compatibles avec le diagnostic de démence vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles précoces de la marche; • Troubles d'équilibre ou chutes fréquentes; • Troubles urinaires sans maladie urologique; • Paralyse pseudobulbaire; • Changements de la personnalité ou de l'humeur; • Diabète; • ICT; • MCAS; • HTA; • Souffles artériels; • Claudication intermittente. 	<p>H Critères diagnostiques de la maladie des CORPS DE LEWY (DCL)</p> <p>Les critères diagnostiques de la DÉMENCE +</p> <p>1. Dans la même journée, fluctuation de la vigilance et des fonctions cognitives. 2. Hallucinations structurées récidivantes (visuelles, auditives, tactiles, olfactives, pas toujours angoissantes). 3. Signes moteurs parkinsoniens spontanés (troubles du mouvement, faciès figé, bradyphrénie, tremblements).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déclin progressif des fonctions cognitives nuisant au fonctionnement social et professionnel. La perte de mémoire n'est pas toujours un symptôme précoce et, au début de la maladie, la performance au MMSE est peu atteinte. Les fonctions visuo-spatiales sont précocement atteintes (horloge, pentagones). • Présentation initiale sous forme de trouble comportemental, délire, hallucinations (démence psychiatrique). • Chutes inexplicables (atteinte et dysfonction neuronale des noyaux du bulbe rachidien). <p>- <i>Fluctuation de la vigilance</i> et de la cognition¹ très perturbant pour le proche : <i>À quoi joue-t-il? Certains jours il est bien, d'autres confus.</i> Confusion occasionnelle, de courte durée éventuellement presque constante.</p> <p>- Les malades atteints de DCL décrivent mieux leurs hallucinations car, au début, la perte cognitive mnésique et langagière est faible.</p> <p>- <i>Il y a parkinsonisme et grande sensibilité aux neuroleptiques</i> sous forme de symptômes extrapyramidaux (tremblements, raideurs, akathisie,</p>	<p>I Critères diagnostiques de la démence FRONTO-TEMPORALE</p> <p>Les critères diagnostiques de la DÉMENCE +</p> <p>Troubles de comportement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début <i>insidieux</i> et évolution <i>lente</i>; • Perte précoce de la conscience sociale, de la bienséance (respect de soi et des autres); • Signes précoces de <i>désinhibition</i>; • <i>Inflexibilité mentale</i>; • <i>Hyperoralité</i>, comportements stéréotypés et persévération. <p>SYMPTÔMES AFFECTIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépression, anxiété; • Préoccupations somatiques; • Désinvestissement affectif. <p>TROUBLES DU LANGAGE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discours limité et stéréotypé; • Écholalie et persévération; • Discours prolixe, intransigeant. <p>SIGNES PHYSIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réflexes primitifs précoces (palmonementonnier, réflexe de préhension-graspig); • Incontinence; • Akinésie tardive, rigidité et tremblements.
<p>F DÉMENCE MIXTE</p> <p>Le diagramme illustre la composition de la démence mixte. Il se présente sous la forme de deux cercles qui se chevauchent. Le cercle de gauche est étiqueté 'Maladie d'Alzheimer' et contient '5 à 10 %'. Le cercle de droite est étiqueté 'Démence vasculaire' et contient '5 à 10 %'. La zone où les deux cercles se chevauchent est colorée en jaune et est étiquetée 'Démence mixte' avec '10 - 20 %' à l'intérieur.</p>	<p>dystonie, dyskinésie tardive). Gare aux typiques.</p> <p>Causes de parkinsonisme : maladie de Parkinson, dégénérescence vasculaire cérébrale, DCL, médication, M.A. aux stades 6 et 7 de Reisberg.</p> <p>La démence de Parkinson survient plus de 1 an après le début des troubles du mouvement (généralement après 5 ans), alors que les troubles du mouvement et la démence sont présents dans la 1^{re} année de la DCL.</p>		

	Résultat	Unité	Intervalle de ref
Calcium tot.		mmol/L	2,4 – 3
Glucose		mmol/L	3,7 – 8,2
Urée		mmol/L	1,6 – 10,9
Créatinine		µmol/L	44 – 133
Sodium		mmol/L	138 - 148
Potassium		mmol/L	3,2 – 5
Chlorures		mmol/L	110 – 118
CO2 tot.		mmol/L	16 - 25
Magnésium		mmol/L	0,7 – 1
Phosphates		mmol/L	0,7 – 2,6
Cholestérol		mmol/L	3,3 – 9,3
Triglycérides		mmol/L	0,2 – 1,3
Protéines tot.		g/L	48 – 66
Albumine		g/L	23 – 39
ASAT		U/L	1 – 37
ALAT		U/L	0,3 – 50
CK		U/L	25 – 467
PAL		U/L	20 – 155
GGT		U/L	0,5 – 25
Bilirubine tot.		µmol/L	1,7 - 12

Annexe 2 - Bilan biochimique complet de première intention réalisé chez le chien

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Alexandra DEVIERS, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de BERTRAND Magalie intitulée « **Pertinence des questionnaires utilisés pour le diagnostic du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : revue bibliographique et discussion** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 28 septembre 2017
Docteur Alexandra DEVIERS
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Isabelle BERRY



Faculté de Médecine Rangueil
Biophysique Médicale - CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU

Régine ANDRE-OBRECHT

Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

TOULOUSE, 2017

NOM : BERTRAND

PRÉNOM : Magalie

TITRE : PERTINENCE DES QUESTIONNAIRES UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE ET DISCUSSION.

RÉSUMÉ : Le chien de compagnie est un modèle d'étude intéressant dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer, la première cause de démence chez l'Homme. En médecine humaine, la démarche diagnostique a récemment été actualisée, caractérisant une phase pré-déméntielle, le mild cognitive impairment (MCI), plus proche d'un point de vue clinique et lésionnel du modèle canin. Un questionnaire à visée diagnostique permet de détecter les chiens au vieillissement pathologique en les distinguant des chiens au vieillissement normal tout en étant spécifique d'un processus neurodégénératif. Le travail bibliographique réalisé dans cette étude fait le point sur les particularités du vieillissement cérébral chez l'Homme comme chez le Chien suivi des données actuelles sur la maladie d'Alzheimer et le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin, permettant dans un second temps d'analyser et de présenter les limites de questionnaires déjà établis dans la littérature scientifique.

MOTS-CLÉS : Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC), questionnaire, maladie d'Alzheimer, mild cognitive impairment (MCI), canis familiaris.

TITLE : PERTINENCE OF QUESTIONNAIRES USED FOR THE DIAGNOSIS OF THE CANINE COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROM : LITERATURE REVIEW AND DISCUSION

ABSTRACT_: Family dog is an interesting model in research on Alzheimer's disease, the main cause of dementia in Humans. The recent guidelines published about the diagnosis in human medicine define a pre-dementia phase, the mild-cognitive impairment (MCI), with clinical and molecular features closer from the canine counter-part of Alzheimer disease. Questionnaires have been set up in order to detect dogs with pathological aging and distinguish them from dogs with normal aging while being specific of a neurodegenerative process. The bibliographic work carried out in this study gives an update on cerebral aging in man as well as in the dog. Then, the current data on Alzheimer's disease and the Canine Cognitive Dysfunction Syndrome allows to analyze and present the limits of questionnaires already established in the scientific literature.

KEYWORDS : Canine cognitive dysfunction syndrom (SDCC), questionnaire, Alzheimer disease, mild cognitive impairment (MCI), canis familiaris.