OATAO

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/ 26987**

To cite this version:

Sanchez, Bérengère. *Le chien de compagnie comme modèle d'étude comparée de la fragilité et du vieillissement chez l'homme : étude bibliographique et élaboration du questionnaire propriétaire de la cohorte canine du projet inspiré.* Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 206 p.

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

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ANNEE 2020 THESE : 2020 – TOU 3 – 4047

LE CHIEN DE COMPAGNIE COMME MODELE D'ETUDE COMPAREE DE LA FRAGILITE ET DU VIEILLISSEMENT CHEZ L'HOMME : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ELABORATION DU QUESTIONNAIRE PROPRIETAIRE DE LA COHORTE CANINE DU PROJET INSPIRE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

Bérengère SANCHEZ
Née, le 22/12/1994 à Montpellier (34)

Directeur de thèse : Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

JURY

PRESIDENT :	
M. Yves ROLLAND	Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE
ASSESSEURS :	
Mme Isabelle RAYMOND-LETRON	Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Mme Nathalie PRIYMENKO	Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
MEMBRE INVITE :	
M. Felipe SIERRA	Ex-directeur de la division Biology of Aging au National Institute on Health (N.I.H, WASHINGTON)
M. Louis CASTEILLA	Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M **DELVERDIER Maxence,** *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
M. **SCHELCHER François,** *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechnie*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
Mme **HAGEN-PICARD**, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **MEYER Gilles,** *Pathologie des ruminants*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **MAILLARD Renaud,** *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNADIER Annabelle,** *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

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 **CAMUS Christelle***, Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain***, Microbiologie et Infectiologie*

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 **BOUHSIRA Emilie***, Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène***, Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure***, Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude***, Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny***, Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine***, Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie***, Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel***, Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume***, Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LHERMIE Guillaume***, Economie de la santé animale*
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*
Mme **PALIERNE Sophie***, Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **VERGNE Timothée***, Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

M. **BOLON Pierrick**, *Production et pathologie aviaire*
M. **LEYNAUD Vincent,** *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
Mme **TOUSSAIN Marion***, Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

Mme **GAUCHARD Cécile,** *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel***, Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas***, Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas***, Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **LESUEUR Jérémy***, Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
M. **TOUITOU Florian***, Alimentation animale*

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de thèse,

À Monsieur le Professeur Yves ROLLAND
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Praticien hospitalier
Service Gériatrie
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
En témoignage de mes hommages respectueux

À Madame le Professeur Isabelle RAYMOND LETRON
Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Histologie – Anatomie Pathologique
Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse et de me confier ce sujet,
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et de mes sincères remerciements pour votre disponibilité,
vos conseils et votre implication au cours de l'élaboration de ce travail.

À Madame le Professeur Nathalie Priymenko
Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Alimentation et Botanique Appliquée
Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et m'a guidé dans l'élaboration de ce travail,
En témoignage de ma profonde reconnaissance
pour votre aide, votre disponibilité et votre implication,
Sincères remerciements.

À Monsieur Felipe SIERRA
Ex-directeur de la division Biology of Aging au National Institute on Health (N.I.H, WASHINGTON)

et

À Monsieur le Professeur Louis CASTEILLA
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Physiologie

Qui m'ont fait l'honneur d'accepter l'invitation à ma soutenance thèse,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES **13**

LISTES DES TABLEAUX **15**

LISTE DES ABREVIATIONS **17**

LISTES DES ANNEXES **19**

INTRODUCTION **21**

PARTIE I – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LE CHIEN DE COMPAGNIE COMME MODELE D'ETUDE DU VIEILLISSEMENT ET DE LA FRAGILITE **25**

I. LE VIEILLISSEMENT 27

1. Introduction 27
2. « Bien vieillir » 27
   - 2.1. La fragilité 27
     - 2.1.1. Deux approches distinctes pour évaluer la fragilité 28
       - 2.1.1.1. Phénotype de fragilité (Fried *et al.*, 2001) 28
       - 2.1.1.2. Indice de fragilité (Rockwood, 2005) 29
     - 2.1.2. Limites 30
   - 2.2. Notions de « Bien vieillir » 30
     - 2.2.1. Trajectoires 31
     - 2.2.2. Evaluation des capacités intrinsèques 33
     - 2.2.3. Capacités intrinsèques et fragilité : deux notions distinctes mais liées 34
3. Mécanismes du vieillissement 35

II. LE CHIEN DE COMPAGNIE : UN MODELE D'ETUDE PROMETTEUR D'ETUDE COMPAREE DU VIEILLISSEMENT CHEZ L'HOMME 41

1. Les modèles d'étude classique et leurs limites 41

2. Place du modèle canin dans l'étude du vieillissement 45

2.1. Une variabilité phénotypique et génétique considérable 45

2.1.1. Variation de longévité 45

2.1.2. IGF – 1 48

2.1.3. Impact de la génétique des races sur l'incidence des maladies 50

2.2. Un modèle fonctionnel et intégré pour mesurer le vieillissement en bonne santé chez le chien 51

2.2.1. Déterminants du parcours de vie 53

2.2.2. Le chien développe de nombreuses comorbidités comparables à l'homme 55

2.2.2.1. Comparaison des différentes comorbidités 55

2.2.2.2. Affections tumorales 61

2.2.2.3. Maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC) 63

2.2.3. L'évaluation des capacités fonctionnelles chez le chien 64

2.2.4. Il existe différentes trajectoires lors d'augmentation de la longévité 67

2.2.5. Incapacités et mortalité 69

3. Les limites du modèle canin 69

3.1. Nécessité de coopération des propriétaires pour les études 69

3.2. Causes de décès et euthanasie 70

3.3. Difficultés d'évaluation des capacités fonctionnelles 71

4. Conclusion 71

PARTIE II – CONTRIBUTION A LA COHORTE CANINE INSPIRE 73

I. LE PROJET INSPIRE 75

1. La cohorte humaine 75

2. Cohortes miroir animales : 78

2.1. La cohorte murine 78

2.2. Modèle de poisson : Nothobranchius furzeri 78

2.3. Cohorte de chiens de compagnie 79

II. EVALUATION DES CAPACITES INTRINSEQUES 83

1. Les sens 83

1.1. Audition 84

1.1.1. Questionnaire 84

1.1.2. Comportements innés et audiométrie 86

1.1.3. Techniques d'électrophysiologie : 89

1.1.3.1. Potentiels évoqués auditifs : 89

1.1.3.2. L'impédancemétrie acoustique : 90

1.1.3.3. Otoémissions acoustiques (OAE) : 90

1.2. Vision 91

1.2.1. Questionnaire 91

1.2.2. Examen clinique 94

1.2.3. Parcours visuels 95

1.2.3.1. Parcours d'évitement d'obstacles 95

1.2.3.2. Parcours à quatre choix 97

1.2.4. Evaluation avec des méthodes d'électrophysiologie 101

1.3. Odorat 102

1.3.1. Questionnaire 102

1.3.2. Réponse motrice innée lors de l'examen neurologique 102

1.3.3. Evaluation comportementale de l'odorat chez le chien de compagnie 103

1.3.4. Olfactométrie 104
2. La vitalité 106
2.1. Calcul de l'apport alimentaire 106
2.1.1. Enquête alimentaire 106
2.1.2. Calcul de l'énergie métabolisable 107
2.2. Evaluation des modifications de la composition corporelle 110
2.2.1. Suivi du poids 110
2.2.2. Evaluation de la masse grasse 110
2.2.2.1. Evaluation par des méthodes fiables mais onéreuses 110
2.2.2.1.1. Absorptiométrie biphotonique à rayons X ou DEXA (pour « Dual X-Ray Absorptiometry ») 110
2.2.2.1.2. Dilution à l'oxyde de deutérium 111
2.2.2.1.3. Impédancemétrie bioélectrique ou BIA (pour « Bioelectrical Impedance Analysis ») 112
2.2.2.1.4. Examen de tomodensitométrie 112
2.2.2.1.5. L'imagerie par résonance magnétique et IRM quantitative 113
2.2.2.2. Méthodes simples et non invasives 114
2.2.2.2.1. Note d'Etat Corporel 114
2.2.2.2.2. Photographies 115
2.2.2.2.3. Mesures morphométriques 116
2.2.2.2.4. Echographie 118
2.2.2.2.5. Radiographie 119
2.2.3. Perte de masse musculaire 121
2.2.3.1. Evaluation par des méthodes fiables mais onéreuses 121
2.2.3.1.1. La méthode DEXA 121
2.2.3.1.2. Examen de tomodensitométrie 121
2.2.3.1.3. QMR 122
2.2.3.2. Méthodes simples et non invasives 122

2.2.3.2.1. Indice de condition musculaire (MCS) 122
2.2.3.2.2. Photographie 124
2.2.3.2.3. Morphométrie 124
2.2.3.2.4. Radiographie 125
2.2.3.2.5. Echographie 125
2.2.4. Conclusion 133
3. La mobilité 135
3.1. Questionnaire 135
3.2. Tests de performance 137
3.2.1. Faible mobilité 137
3.2.2. Faible endurance 138
3.2.3. Faiblesse musculaire 139
3.3. Mesure du mouvement à l'aide de matériels spécifiques 140
3.3.1. Pédomètre 140
3.3.2. Accéléromètre 141
3.3.3. Tapis de course 143
4. La cognition 145
4.1. Questionnaire 145
4.2. Tests cognitifs 148
4.2.1. Evaluation de la mémoire spatiale : 149
4.2.2. Evaluation de la mémoire à court terme 150
4.2.3. Evaluation comportementale d'activité spontanée : 151
5. Le domaine psychosocial 154
6. Conclusion 157

III. ELABORATION DU QUESTIONNAIRE PROPRIETAIRE DE LA COHORTE CANINE DU PROJET INSPIRE 159

1. Matériels et méthodes 160
2. Résultats : 161
3. Discussion 179

CONCLUSION 181

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 183

ANNEXES : 200

LISTES DES FIGURES

Figure 1- Trajectoires hypothétiques de capacités physiques **32**

Figure 2- Représentation des piliers du vieillissement et de leurs interrelations (Sierra, 2016) **36**

Figure 3- Les marqueurs du vieillissement contribuent à l'apparition de maladies (Burch *et al.*, 2014). **39**

Figure 4- Conservation des mécanismes du vieillissement chez les différents modèles du monde animal (Kaeberlein, 2016). **41**

Figure 5- Nombreux modificateurs de la longévité ont été identifiés chez levures, vers, mouches, souris. **42**

Figure 6- Représentation graphique de l'espérance de vie en fonction du poids (d'après Greer et al, 2007) **49**

Figure 7- Photographies de vieux chiens **52**

Figure 8- Modèle intégré du vieillissement chez le chien (d'après Creevy, 2019). .. **52**

Figure 9- Fréquence des comorbidités chez le chien. **56**

Figure 10 - Diagramme de densité des causes pathologiques de mort chez l'Homme et le chien **57**

Figure 11 - Tracé de densité des causes de mortalité chez l'Homme et l'animal en fonction des systèmes organiques (d'après Hoffman, 2018). **60**

Figure 12- Distribution de la densité en fonction de l'indice de fragilité (FI) **66**

Figure 13- Schématisation du protocole de suivi de la cohorte canine du projet Inspire. **80**

Figure 14- Photographie du dispositif (A) et tracé de l'audiogramme (B) (d'après Rose, 1977) **88**

Figure 15- Photographie illustrant le parcours d'obstacle composé de 6 panneaux ajustables (d'après Garcia *et al.*, 2010). **96**

Figure 16- Dispositif d'évaluation de la vision (d'après Gearhart, 2008) **98**

Figure 17- Représentation du temps de sortie en fonction de l'intensité lumineuse, selon les différents groupes de chiens (d'après Gearhart el al., 2008). **99**

Figure 18- Représentation de l'énergie apportée par un aliment à un animal **107**

Figure 19- Images protocolaires de photographies en vue latérale (A) ou dorsale (B) dans l'étude de Gant *et al.*, 2016 ..... **116**

Figure 20-Equations morphométriques permettant d'estimer la masse adipeuse chez le chien (Mawby *et al.*, 2004)..... **117**

Figure 21- Equations morphométriques permettant d'estimer la composition corporelle, (Witzel *et al.*, 2014). **117**

Figure 22-Mesure de l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée sur une radiographie de profil en décubitus latéral droit..... **119**

Figure 23- Comparaison du contraste abdominal selon si l'animal est maigre (A) ou obèse (B) (d'après Thrall, 2018)..... **120**

Figure 24- Système de notation de la condition musculaire (MCS) **123**

Figure 25- Equations morphométriques permettant d'estimer la composition corporelle, (Witzel *et al.*, 2014). **125**

Figure 26- Cliché échographique transversale du muscle épiaxial à hauteur de la vertèbre T13 chez un jeune chien (4 ans) **127**

Figure 27 - Comparaison d'images obtenues au scanner (A) et à l'échographie (B) des muscles extenseurs du carpe chez un chien (d'après Bullen, 2017). **..... 128**

Figure 28- Comparaison de la masse adipeuse et musculaire chez différents sujets humains (d'après Boudou, 2018)..... **131**

Figure 29- Comparaison des différences d''échogénécité entre un jeune adulte et un individu âgé atteint de sarcopénie.(Stringer, D. Wilson, 2018) **132**

Figure 30- Représentation schématique des mesures échographiques de l'architecture du muscle gastrocnémien chez l'homme (Ticinesi *et al.*, 2017). **132**

Figure 31- Représentation graphique d'une activité mesurée chez un chien durant 7 jours (d'après Dow, 2009)..... **143**

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1- Comparaison de la fragilité et des capacités intrinsèques (d'après Belloni, Cesari, 2019) **34**

Tableau 2 - Médiane de longévité en fonction des races, selon deux auteurs différents (O'Neill, 2013 ; Proschowsky, 2003). **46**

Tableau 3 - Longévité des chiens en fonction du poids dans une étude menée au CHUVAC entre 2007 et 2017 à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (d'après la thèse vétérinaire de Beaujard, 2017). **47**

Tableau 4 - Domaines phénotypiques pertinents pouvant être évalués lors d'études longitudinales chez le chien (d'après Waters, 2011). **54**

Tableau 5- Les différentes données collectées dans la cohorte humaine et leur fréquence..... **76**

Tableau 6- Les différentes données collectées dans la cohorte canine et leur fréquence..... **81**

Tableau 7 - Comparaison des différentes méthodes permettant d'évaluer la composition corporelle chez le chien (d'après Santarossa et al., 2017). **134**

Tableau 8- Questionnaire final de l'évaluation du score de Salvin et al. (2011b)… **147**

Tableau 9- Questionnaire évaluant les comportements fréquents chez le vieux chiens (n=826) et leur détérioration durant les 6 dernières mois **155**

LISTE DES ABREVIATIONS

BIA : Impédancemétrie bioélectrique

CHUVAC : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie

DEXA : Absorption biphotonique à rayon X

EB : Energie brute

ED : Energie digestible

EEGO : Olfactométrie Electro-Encéphalographique

EM : Energie métabolisable

ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

EOG : Electro-olfactographie

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor

GH : Hormone de croissance

HRQL : Health-Related Quality of life

IMC : Indice de Masse corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MCS : Indice de Condition Musculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PB : Protéines brutes

PEA : Potentiels Evoqués Auditifs

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

QMR : Imagerie par Résonance magnétique quantitative

SDCC : Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin

VMDB : *Veterinary Medical Databases*

WSAVA : *World Small Animal Veterinary Association*

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1 : Les 70 critères de l'Indice de fragilité chez l'homme (Rockwood, 2005) **200**

Annexe 2 : Longévité de l'espèce canine et âge d'inclusion dans le projet Inspire en fonction des différentes races et du sexe (A) ou en fonction du poids (B) (d'après Beaujard, 2018). **202**

Annexe 3 : Note d'état corporel (d'après Laflamme, 1997).....**2066**

INTRODUCTION

Les personnes âgées représentent à ce jour 17% de la population humaine mondiale. Celle-ci vieillit rapidement : le nombre absolu de personnes âgées et leur proportion dans leur monde connaissent une augmentation majeure. Les prédictions de l'Organisme Mondial de la Santé (OMS) estiment à plus de 1.6 milliards le nombre de personnes de plus de 65 ans en 2050 (OMS, 2016). L'augmentation continue de l'espérance de vie est maintenue principalement par la baisse de mortalité des personnes les plus âgées. Cependant, l'espérance de vie étant rallongée, le nombre de maladies chroniques augmente également. Dans ce contexte, l'étude du vieillissement représente un enjeu majeur car celui-ci constitue le premier facteur de risque de l'apparition de maladies chroniques sévères et du déclin fonctionnel (Jin *et al.*, 2016).

Le vieillissement a une apparition insidieuse, progressive et irréversible, impliquant potentiellement tous les organes, et avec une variabilité d'expression selon les individus (Muller *et al.*, 2004). Ainsi, les scientifiques s'intéressent de plus en plus au vieillissement biologique, lié à l'état de santé d'un individu, plutôt qu'au vieillissement chronologique, lié à l'âge et correspondant seulement à un nombre d'année. L'attention n'est plus seulement portée sur la présence de maladies chroniques et l'accumulation de multimorbidités mais aussi à l'évolution des capacités fonctionnelles d'un individu. L'intérêt des gérosciences en comparaison à la gériatrie est d'apprendre et comprendre le processus du vieillissement biologique, de travailler sur la prévention plutôt que le traitement, d'empêcher ou retarder l'apparition de maladies chroniques durant le vieillissement et de diminuer leur sévérité. L'objectif est alors de tendre vers le concept de « *Healthy aging* », le vieillissement en bonne santé, avec le maintien à un niveau optimal des capacités intrinsèques d'un individu.

Divers mécanismes sont impliqués dans le vieillissement biologique et sont partagés par plusieurs organes. La résilience peut être décrite comme un assemblage des processus biochimiques visant à maintenir l'identité, l'intégrité et l'autonomie d'un organisme contre les perturbations induites par l'environnement. Cette stabilité est maintenue par des mécanismes compensatoires et homéostatiques (Ferrucci *et al.*, 2020). Une fois que la détérioration de ces mécanismes excède la réserve de résilience d'un individu, cela mène à un phénotype clinique (fragilité, dépendance, maladies, mortalité).

La fragilité est un concept émergeant depuis plusieurs décennies. Fried et ses collaborateurs l'ont défini comme un syndrome biologique associé à une diminution des réserves et de la résistance aux stress, résultant d'un dysfonctionnement cumulé de plusieurs systèmes physiologiques (Fried *et al.*, 2001). La fragilité est à l'origine d'une vulnérabilité accrue aux évènements défavorables (syndromes gériatriques, hospitalisation, institutionnalisation, dépendance et mort). Elle est cependant potentiellement réversible. Ainsi, l'identification de la fragilité est un point clinique important pouvant permettre de mettre en place des stratégies préventives afin de corriger une déviation anormale de la trajectoire du vieillissement (Belloni, Cesari, 2019).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le programme de recherche Inspire, dédié à l'étude du vieillissement biologique et au vieillissement en bonne santé. L'objectif est de constituer une plateforme de données et de ressources, cliniques et biologiques, humaines et animales, allant de l'échelle cellulaire à celle de l'individu, de la recherche à la clinique. L'intérêt est d'avoir une approche plus intégrée centrée sur la prévention et la compréhension plutôt que le domaine interventionnel, de définir un âge biologique et de trouver des biomarqueurs prédictifs de l'évolution des capacités intrinsèques décrites par l'OMS. Ce projet est centré sur la constitution d'une cohorte humaine de grande envergure associée à la collection de bioressources et de données numériques. Des cohortes animales, miroir de la cohorte humaine, ont été développées afin de modéliser autant que possible le vieillissement accéléré et la fragilité chez l'homme. De nombreuses études sur le vieillissement utilisent des modèles animaux dans le but de décrypter des mécanismes moléculaires du vieillissement (Kaeberlein, 2016). Les modèles animaux expérimentaux actuels sont très variés : vers (*Caenorhabditis elegans*), levures, mouches (*Drosophila melanogaster)*, souris (*Mus musculus*), primates non humains. Le chien de compagnie est apparu plus récemment dans la littérature et est de plus en plus étudié comme modèle de vieillissement chez l'homme.

La première partie de cette thèse est consacrée à une synthèse bibliographique sur la pertinence et la puissance du chien de compagnie comme modèle pour l'étude comparée du vieillissement et de la fragilité chez l'homme.

L’objectif de la deuxième partie du travail de thèse était de contribuer au développement de la cohorte canine du projet Inspire, en miroir de la cohorte humaine. Sur les bases de cette dernière, les points particuliers nécessitant le recueil de données spécifiques ou d’évaluations ciblées pour une déclinaison vétérinaire ont été identifiés. Un travail bibliographique a été réalisé afin de permettre l’élaboration de la trame du questionnaire propriétaire et du protocole clinique, en particulier pour l’évaluation des capacités fonctionnelles des sujets inclus.

PARTIE I – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :

LE CHIEN DE COMPAGNIE COMME MODELE DU VIEILLISSEMENT ET DE LA FRAGILITE

I. LE VIEILLISSEMENT

1. Introduction

Définir le vieillissement est une chose complexe et plusieurs types de vieillissements sont distingués. Le vieillissement n'est pas systématiquement un processus pathologique mais comprend les changements liés au temps qui se déroulent durant les étapes avancées de la vie.

Les individus d'une population vieillissent de manière **hétérogène** : deux individus du même âge chronologique ne vieillissent pas de la même façon. Ainsi, alors qu'une personne de 70 ans peut avoir de bonnes capacités physiques et mentales, une autre personne du même âge pourra souffrir de plus de maladies handicapantes, nécessitant de l'aide pour parvenir à couvrir ses besoins (OMS, 2016). Cela permet d'introduire la différence entre un âge chronologique (défini par le nombre d'année d'un individu) et un âge biologique. La perte de capacité d'un individu que l'on associe fréquemment au vieillissement n'est que peu liée à l'âge chronologique d'une personne. Cette différence de perte de capacité entre les individus est dépendante des évènements vécus tout au long d'une vie.

Le vieillissement est souvent considéré comme un processus pathologique alors qu'il constitue un changement normal, physiologique lié au temps qui se déroule dans les étapes de la vie d'un individu (Bellows *et al.*, 2015). Les approches médicales récentes tendent ainsi de plus en plus à dévier du modèle traditionnel centré sur les maladies (domaine de la gériatrie) et à intégrer une approche plus centrée sur la personne, domaine des gérosciences. C'est dans cette optique qu'est né la terme de fragilité, afin d'ouvrir la voie à un modèle de soins centré sur la personne (Belloni, Cesari, 2019).

2. « Bien vieillir »

2.1. La fragilité

La fragilité est un concept émergeant depuis plusieurs décennies. Fried et ses collaborateurs l'ont défini comme un syndrome biologique associé à une diminution des réserves et de la résistance aux stress, résultant d'un dysfonctionnement cumulé

de plusieurs systèmes physiologiques (Fried *et al.*, 2001). Elle peut être définie comme un manque de capacités adaptives de l'organisme (Song *et al.*, 2010) ou une diminution des capacités homéostatiques de l'organisme (Belloni, Cesari, 2019). Bisset *et al.* utilise la fragilité pour expliquer l'hétérogénéité entre plusieurs personnes d'un même âge et fournit une explications de la différence entre vieillissement biologique et chronologique (Bisset, Howlett, 2019). Elle est à l'origine d'une vulnérabilité accrue aux évènements défavorables, à savoir le syndromes gériatrique, hospitalisation, institutionnalisation, dépendance et mort (Belloni, Cesari, 2019 ; OMS, 2016).

C'est un syndrome clinique important. Une étude européenne à grande échelle, a estimé qu'entre 50 et 64 ans, 4,1% des individus étaient considérés comme fragiles et que cette prévalence passait à 17% après l'âge de 65 ans (Santos-Eggimann *et al.*, 2009).

Elle est cependant potentiellement réversible. Ainsi, l'identification de la fragilité est un élément clinique important pouvant permettre de mettre en place des stratégies préventives afin de corriger une déviation anormale de la trajectoire du vieillissement (Belloni, Cesari, 2019).

2.1.1. Deux approches distinctes pour évaluer la fragilité

Deux approches se distinguent principalement pour l'évaluation de la fragilité chez l'homme (Fried *et al.*, 2001 ; Rockwood, 2005).

2.1.1.1. Phénotype de fragilité (Fried et al., 2001)

Fried et ses collaborateurs se sont intéressés à l'évaluation des domaines physiques d'un individu âgé afin de décrire un phénotype de fragilité et de l'évaluer par des méthodes standardisées. Ils ont cinq critères permettant de définir trois catégories d'individus (Fried *et al.*, 2001) :

- Les individus robustes, ne présentant aucun des 5 critères
- Les individus pré-fragiles, présentant 1 à 2 critères
- Les individus fragiles, présentant au moins 3 critères

Cette approche a permis de sensibiliser à la fragilité des personnes âgées, qui est ici prédéterminée par la sarcopénie et la fonte musculaire.

Il décrit la fragilité comme une diminution des réserves d'énergie et s'intéresse à la mesure de 5 critères :

- Perte de poids non intentionnelle, établie par la perte de 10 lbs (soit 4,5kg environ) ou 5% du poids totale, durant la dernière année
- Epuisement et fatigue, rapportés par le patient. Il lui est demandé si ce qu'il fait constitue un effort physique et si cela peut l'empêcher de sortir. Pour chacune des deux questions, le patient doit décrire la fréquence à laquelle ces sentiments sont rencontrés.
- Activité physique diminuée, basé sur le « *Minnesota Leisure Time Activity questionnaire* », s'intéressant à l'activité physique durant les loisirs (Taylor *et al.*, 1978)
- Diminution de la force musculaire, évaluée par le test de force de préhension au poignet diminué de 20%
- Vitesse de marche ralentie, établie par la mesure de la vitesse de marche

Le phénotype fragile décrit est considéré comme prédictif pour les trois années suivantes de la survenue de chute, de diminution de la mobilité ou des activités journalières, d'hospitalisation et de mort. Le phénotype de pré-fragilité (individu ayant 1 à 2 critères) prédispose l'individu à un risque de devenir fragile dans les 3 à 4 années qui suivent et à un risque de voir apparaître les conséquences précédemment évoquées. Ainsi une étude européenne à grande échelle, a estimé qu'entre 50 et 64 ans, 4,1% des individus étaient considérés comme fragiles et 37.4% comme pré-fragiles. Après l'âge de 65 ans cependant, 17% des individus sont considérés comme fragiles et 42.3% comme pré-fragiles (Santos-Eggimann *et al.*, 2009).

2.1.1.2. Indice de fragilité (Rockwood, 2005)

Contrairement à ce qui est décrit par Fried, l'indice de fragilité décrit par Rockwood (2005) comprend une approche multidimensionnelle. Il voit la fragilité comme un état caractérisée par une accumulation de déficits médicaux au sein de plusieurs systèmes. Cette approche utilise 70 déficits (Annexe 1) après évaluation gériatrique complète. Chaque déficit est scoré à 0 s'il est absent et à 1 s'il est présent. La somme, divisée par le nombre total de déficits mesurés, permet de définir un ratio appelé *Indice de fragilité*. Plusieurs études ont montré que la nature précise des déficits est moins importante que le nombre total de déficits relevés, tant que 30 déficits sont au minimum inclus dans l'index (Rockwood, 2005 ; Bisset, Howlett, 2019).

La nature quantitative est basée sur la supposition que les déficits de santé (signes, symptômes, maladies, incapacités et anomalies biologiques relevés par laboratoires) ont tendance à s'accumuler avec l'âge et qu'un nombre élevé d'informations génère un instrument robuste (Belloni, Cesari, 2019). Cet indice peut alors prendre la valeur d'un marqueur de vieillissement biologique avec la possibilité de soins personnalisés, acceptant le fait que l'âge chronologique ne correspond pas âge biologique. La fragilité est ainsi très utilisée de nos jours comme mesure d'un profil de risque d'un individu.

2.1.2. Limites

La fragilité est un processus potentiellement réversible dont la détection devrait mener à la mise en œuvre de stratégies préventives afin de corriger les déviations d'une trajectoire normale (Belloni, Cesari, 2019). Cependant, elle est soumise à de nombreux controverses. Notamment actuellement, la fragilité est communément une condition utilisée pour exclure un individu d'interventions alors qu'elle devrait être un point de départ pour une analyse plus approfondie afin d'identifier les causes de vulnérabilités de cet individu et pour mettre en œuvre un plan d'intervention personnalisé (Belloni, Cesari, 2019).

Bien que les définitions soient nombreuses et les méthodes d'évaluation diverses, Belloni *et al.* explique qu'il existe un manque de consensus pour mesurer la fragilité (Belloni, Cesari, 2019).

2.2. Notions de « Bien vieillir »

On peut ainsi retrouver dans la littérature une variabilité de termes englobant la notion de « *Bien vieillir* », à savoir le vieillissement en bonne santé, le vieillissement actif et le vieillissement réussi (Belloni, Cesari, 2019).

Le **vieillissement réussi** est un concept évolutif qui ne possède pas de définition consensuelle. Les principaux domaines considérés sont les domaines physiologiques, l'engagement, le bien être, les ressources personnes et les facteurs extrinsèques tel que la richesse par exemple (Belloni, Cesari, 2019).

Le **vieillissement actif** est un terme introduit en 2002 par l'OMS, désignant les processus d'optimisation des opportunités dans le domaine médical, dans la participation et la sécurité afin d'améliorer la qualité de vie lors du vieillissement. Les

déterminants du vieillissement actif sont les domaines économique, comportemental, social, médical et l'environnement physique (Belloni, Cesari, 2019).

Le terme de « **vieillissement en bonne santé** » ou « *Healthy aging* » est un terme qui a été plus récemment introduit par l'OMS en 2015 afin de remplacer le terme précédent. Fréquemment utilisé, il possède encore peu de consensus sur sa définition. L'Organisation mondiale de la santé a défini dans son rapport (OMS, 2016) le vieillissement en bonne santé « *comme étant le processus de* ***développement et de maintien des aptitudes fonctionnelles*** *qui permet aux personnes âgées de jouir d'un état de bien-être.* ». Les aptitudes fonctionnelles sont caractérisées par les éléments suivants :

- Les **capacités intrinsèques** de l'individu, à savoir l'ensemble des capacités physiques et mentales d'un individu. Cela inclue la possibilité pour un individu de répondre à ses besoins physiologiques, d'apprendre, de prendre des décisions, de se déplacer, de construire et maintenir des relations et de contribuer à la société. Elles sont réparties en cinq domaines : la mobilité, la cognition, le domaine psychosocial, la vitalité et les sens.
- Les **caractéristiques pertinentes de l'environnement**, à savoir « *l'ensemble des facteurs du monde externe qui constitue le contexte dans lequel vit un individu* ». Elles comprennent plusieurs échelles, commençant par le foyer, les communautés puis la société.
- Les **interactions entre l'individu** et ces **caractéristiques**

Ainsi, le vieillissement en bonne santé ne doit pas être vu comme l'absence de maladies mais comme un processus permettant de favoriser et de maintenir les capacités fonctionnelles d'un individu. En effet, il existe de nombreuses personnes âgées avec des problèmes de santé bien maîtrisés ayant peu d'influence sur leurs aptitudes fonctionnelles.

2.2.1. Trajectoires

Un nouveau champ d'approche consiste à aborder le vieillissement censé sur le parcours de vie et les capacités d'un individu, plutôt qu'aux maladies chroniques (Barreto *et al.*, 2020). Cela implique alors de penser le système de santé autrement (Belloni, Cesari, 2019).

L'interaction entre l'individu et l'environnement dans lequel il évolue peut-être représentée sous forme de trajectoires. La Figure 1 illustre l'évolution de trois trajectoires hypothétiques, ayant un même point de départ : des individus ayant 40 ans (OMS, 2016) :

- La personne A est considérée comme ayant une **trajectoire optimale**. Ses capacités intrinsèques restent optimales jusqu'à la fin de sa vie.
- La personne B voit sa **trajectoire interrompue** par un évènement à l'origine d'une diminution brutale des capacités. Il s'en suit tout de même une certaine récupération ensuite puis une détérioration progressive.
- La personne C a une **trajectoire déclinante**. Ses capacités diminuent de façon permanente jusqu'à son décès.

Chacune des trois personnes, sur cette représentation, décède à un âge chronologique similaire mais leurs niveaux de capacités physiques sont très différents.

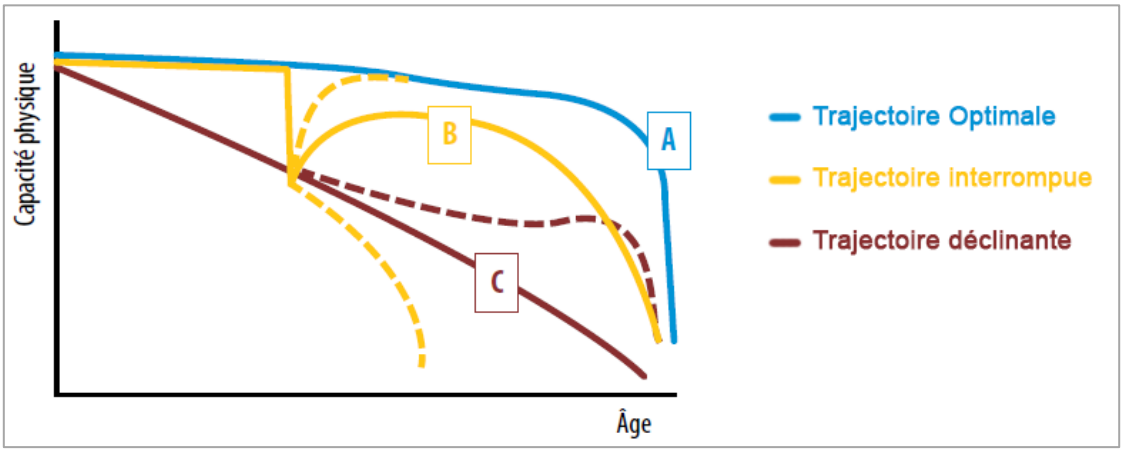


Figure 1- Trajectoires hypothétiques de capacités physiques. Des trajectoires alternatives sont représentées en pointillés.

Le modèle des capacités intrinsèques est basé sur le fait que les capacités des individus ont tendance à diminuer avec vieillissement. L'intention de ramener le vieillissement à un niveau acceptable fonctionnel peut résulter d'une augmentation des capacités fonctionnelles et de réserves et/ou des barrières environnementales (Belloni, Cesari, 2019). L'OMS n'a pas encore indiqué de manière spécifique comment sont liés les facteurs environnementaux avec les capacités intrinsèques et fonctionnelles.

Le point intéressant à relever est que ces trajectoires sont dynamiques (Belloni, Cesari, 2019). Leur étude a alors de multiples objectifs.

Premièrement, l'évaluation des capacités intrinsèques d'un individus permet de prévoir sa trajectoire au cours du temps en se basant sur son comportement, sa santé, ses facteurs génétiques et personnels (OMS, 2016). Elle permet également d'identifier les déviations de trajectoire de la normalité avant le début des manifestations cliniques (Belloni, Cesari, 2019). Les représentations en pointillés de la Figure 1 illustrent ainsi la possibilité de modifier ses trajectoires, de manière positive *(courbe jaune en pointillés avec une augmentation des capacités physiques*) ou négative *(courbe jaune en pointillés décroissante*, pouvant par exemple avoir pour origine un manque d'accès aux soins) (OMS, 2016).

Deuxièmement, cela permet d'agir de façon préventive afin de maintenir le vieillissement réussi et donc de tendre vers la trajectoire A mais également d'évaluer l'efficacité des interventions. En plus d'informer des actions cliniques et médicales, il permet aussi aux autorités de santé publique de détecter des régions ou des populations ayant un besoin particulier d'attention lorsque la trajectoire présente des signes de faibles capacités ou de déclin. (Belloni, Cesari, 2019).

2.2.2. Evaluation des capacités intrinsèques

Le terme a été introduit afin de promouvoir une évaluation plus globale et ainsi créer un indicateur multidimensionnel. Celui-ci est relié au statut d'un individu dont l'évaluation au cours du temps peut être utile afin d'atteindre un vieillissement en bonne santé, dans une approche basée sur le parcours de vie d'un individu. (Belloni, Cesari, 2019).

Comme déjà mentionné ci-avant, les capacités intrinsèques sont composées par les capacités physiques et mentales d'un individu incluant la possibilité d'un individu de répondre à ses besoins physiologiques, d'apprendre, de prendre des décisions, de se déplacer, de construire et maintenir des relations et de contribuer à la société. Elles se distinguent en cinq domaines : la **mobilité**, la **cognition**, le **domaine psychosocial**, la **vitalité** et les **sens**. Ces domaines s'influencent ainsi les uns les autres et sont influencés par l'environnement. Leur évaluation requiert une approche multidisciplinaire et coordonnée (Belloni, Cesari, 2019).

Cependant, c'est une notion récente et théorique qui manque d'outils validés et développés afin de les mesurer. L'OMS a seulement présenté les domaines théoriques définissant les capacités intrinsèques mais fournira bientôt les instruments et outils pour évaluer les cinq domaines (Belloni, Cesari, 2019).

2.2.3. Capacités intrinsèques et fragilité : deux notions distinctes mais liées

L'évaluation de ces capacités présentent encore des limites. Selon Belloni *et al.*, les capacités intrinsèques et la fragilité présentent de nombreuses similitudes et sont de termes distincts mais reliés. Le développement du terme de « capacités intrinsèques » a notamment été motivé par le besoin de diffuser une approche globale de la personne âgée au-delà de la gériatrie, la nécessité de fournir une connotation positive au phénomène de vieillissement et l'importance de travailler sur des trajectoires plutôt que de concentrer sur des seuils (Belloni, Cesari, 2019).

Il approche ces deux termes comme deux entités dynamiques qui se différencient sur la manière de les approcher et dans les dimensions temporelles (Tableau 1). La fragilité est principalement utilisée dans le cadre d'études transversales tandis que les capacités intrinsèques peuvent être considérés comme une approche longitudinale de la fragilité (Belloni, Cesari, 2019). Les capacités intrinsèques permettent ainsi de tracer des trajectoires qui peuvent informer quand les actions doivent être prises dans le but d'inverser la tendance et informer sur l'efficacité des interventions mises en œuvre ou la variation des besoins individuels (Belloni, Cesari, 2019).

Tableau 1- Comparaison de la fragilité et des capacités intrinsèques (d'après Belloni, Cesari, 2019)

	Fragilité	**Capacités intrinsèques**
Définition	Déclin progressif des systèmes physiologiques à l'origine d'une augmentation de la vulnérabilité à des facteurs de stress et exposant l'individu à un risque d'apparition des effets indésirables	Composées des capacités physiques et mentales
Quand	Condition gériatrique	Après l'âge correspondant à la médiane de l'espérance de vie à la naissance, fonction du lieu de naissance
Dimension temporelle	Etudes transversales	Etudes transversales pour l'élaboration de trajectoires
Caractéristiques	Définie par des déficits et anomalies	Définie par les réserves et les capacités résiduelles
Objectif initial	Aborder les besoins cliniques de la personne âgée	Informer sur les stratégies de santé publique dans la promotion du vieillissement en bonne santé
Interventions	Evaluation gériatrique globale	Intervention globale basé sur l'intégration des soins et services sociaux

Ils les considèrent comme deux faces d'une même pièce qui ne sont pas à opposer. Ainsi, la surveillance des capacités intrinsèques peut être un support de la détection d'une personne fragile. A l'inverse, la mesure des capacités intrinsèques chez un individu fragile peut fournir des informations supplémentaires pour construire des soins personnalisés centrés sur la personne (Belloni, Cesari, 2019).

Ainsi, l'OMS se concentre à présent sur une approche plus fonctionnelle du vieillissement, non plus centrée sur les maladies mais plutôt sur un individu. Cette évaluation est permise par l'évaluation de ***capacités intrinsèques****. Leur définition n'est cependant, à ce jour, seulement théorique.*

3. Mécanismes du vieillissement

Les théories voulant expliquer les mécanismes du vieillissement sont nombreuses (Mazzatenta *et al.*, 2017). Medvdev explique en 1990 qu'il existe, à ce moment-là, déjà plus de 300 théories (Medvedev, 1990). Les classifications des théories sont alors très nombreuses et l'objectif n'est pas, ici, de citer la liste exhaustive de l'ensemble des théories. Selon l'OMS, le vieillissement est associé à l'accumulation d'un nombre important de lésions moléculaires et cellulaires (OMS, 2016).

L'accumulation d'un nombre important de lésions moléculaires et cellulaires aboutit à une diminution des ressources physiologiques, un risque plus élevé de maladies et une baisse des capacités d'un individu, puis à la mort (OMS, 2016). Ces modifications ne sont ni linéaires ni constantes et associées seulement de loin à l'âge d'une personne en années. Elles peuvent apparaître à différents moments, conduisant à une espérance de vie différente entre les individus (Mazzatenta *et al.*, 2017). A l'inverse, la notion de « *résilience* » représente la capacité d'un individu à maintenir ou améliorer ses aptitudes fonctionnelles grâce à la résistance, la récupération ou l'adaptation aux facteurs de stress internes et externes (OMS, 2016 ; Fedarko, 2011). Elle est permise par un ensemble des processus biochimiques visant à maintenir l'identité, l'intégrité et l'autonomie d'un organisme contre les perturbations induites par l'environnement. Cette stabilité est maintenue par des mécanismes compensatoires et homéostatiques (Ferrucci *et al.*, 2020). Le phénotype clinique (fragilité, dépendance, maladies, mortalité) peut survenir lorsque la détérioration de ces mécanismes excède la réserve de résilience d'un individu (Barreto *et al.*, 2020).

Dans le domaine des gérosciences, sept piliers possibles du vieillissement ont été décrits (Figure 2), à savoir l'inflammation, la perte de protéostase, le métabolisme, les dommages macromoléculaires, les cellules souches, l'épigénétique et la réponse au stress ainsi que d'autres mécanismes biologiques non entièrement identifiés (López-Otín *et al.*, 2013 ; Sierra, 2016).

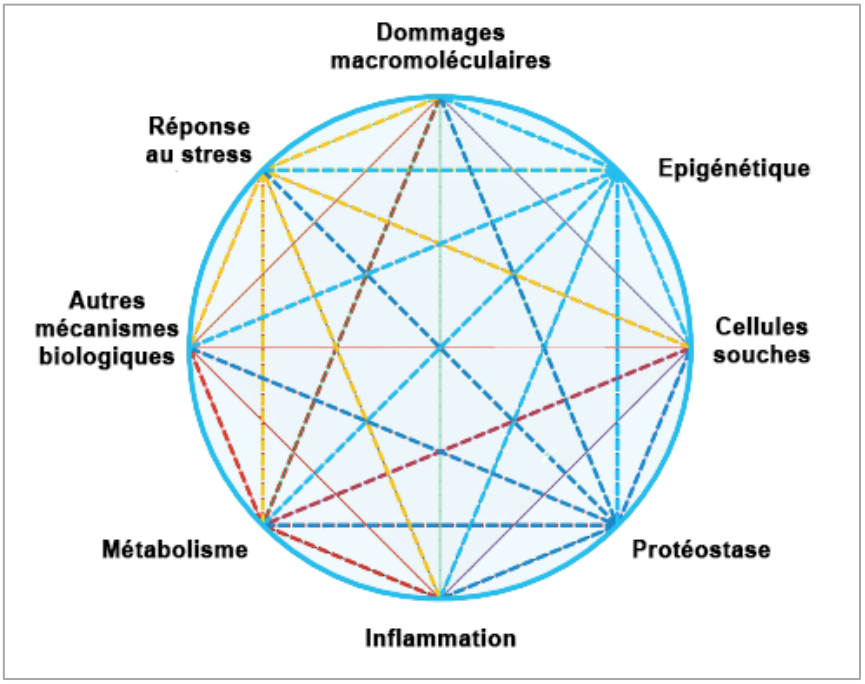


Figure 2- Représentation des piliers du vieillissement et de leurs interrelations (Sierra, 2016)

- **L'inflammation**, aussi retrouvée dans la littérature sous le terme de « ***Inflammageing*** »

Le système inflammatoire a un rôle primordial, afin de défendre l'organisme contre des agents pathogènes et de récupérer de lésions tissulaires. Les organismes âgés sont capables de mettre en place une réponse, bien que légèrement différentes. La différence principale d'avec les organismes plus jeunes est leur échec à stopper la réponse, conduisant à ce qui est appelée une « *inflammation stérile* ». Il est alors observé une élévation légère mais chronique des concentrations sériques de plusieurs cytokines inflammatoires et facteurs de la phases aigues (l'interleukine IL-6, le facteur de nécrose tumorale TNF-a, la protéine C réactive CRP) (Sierra, 2016), pouvant être un facteur significatif contribuant à plusieurs maladies chroniques. Plusieurs clarifications sont nécessaires afin de savoir si cette inflammation stérile constitue une réponse non adaptée ou si elle est une adaptation de la réponse à des maladies liées à l'âge (Sierra, 2016).

- La **réponse au stress**

A l'échelle moléculaire, les cellules sont exposées à de nombreux facteurs de stress. Cela comprend les radicaux libres, les toxines environnementales, les rayons ultra-violets et autres (Sierra, 2016). Par ailleurs, l'individu est également exposé au froid, à la chaleur et aux stress psychologique (prédateurs, famine, etc.). La réponse au stress est à l'origine d'hormones de stress, d'inflammation, de stress oxydatif et d'insuline. Par ailleurs, des travaux récents montrent des interrelations entre le stress psychologique et les réponses moléculaires, comme le raccourcissement des télomères par exemple (Epel *et al.*, 2004). Ainsi, bien que ce n'ait pas été prouvé à ce jour, il semblerait possible que des facteurs de stress suscitent des réponses à l'aide de mécanismes communs.

- **L'épigénétique** (Han, Brunet, 2012 ; Fraga, Esteller, 2007),

Elle regroupe l'ensemble des mécanismes qui modulent l'expression des gènes s'adaptant aux signaux de l'environnement (Ferrucci *et al.*, 2020). La méthylation de l'ADN, des modifications des histones et le remodelage de la chromatine ont montré être des altérations impliquées dans des changement épigénétiques. Certains facteurs régulant ces altérations ont montré qu'ils pouvaient modifier la longévité (Han, Brunet, 2012 ; Fraga, Esteller, 2007).

- Le **métabolisme**

Des altérations du métabolisme sont souvent associées à des maladies liées à l'âge. On peut citer par exemple les cancers, le diabète, certaines maladies cardiovasculaires et neurodégénératives. De nombreuses voies génétiques affectant la longévité ont un rôle crucial dans la régulation du métabolisme. On peut notamment citer la voie insuline et le facteur de croissance 1, l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) (Johnson 2008 ; Fontana 2010 ; Barzilai) et la cible de la rapamycine mTor (pour *mechanistic target of rapamycin*) (Johnson *et al.*, 2013). De nombreux autres altérations du métabolisme durant le vieillissement sont en train d'être explorées, à savoir des changements du rythme circadien ou modifications du microbiome par exemple (Sierra, 2016). Ces altérations du métabolisme pourraient avoir des effets sur le métabolisme, mais également sur l'inflammation, ainsi que d'autres aspects du vieillissement.

- La **perte de protéostas**e.

La protéostase (terme provenant de protéine et homéostasis) comprend l'ensemble des mécanismes responsables de la préservation du protéome, incluant une stabilisation ou une dégradation de protéines et des mécanismes régulateurs de toxicité des protéines liée à l'âge (Sierra, 2016). De nombreuses études ont démontré que la protéostase est altérée avec l'âge (Koga *et al.*, 2011). Par ailleurs, l'expression de protéines agrégées ou de mauvaise conformation structurelle contribuent à l'apparition de maladies liées à l'âge, notamment la maladie d'Alzheimer (Prpar Mihevc, Majdič, 2019).

- Les **cellules souches** et la **régénération**.

Le déclin des potentiels régénératifs des tissus est l'une des observations du vieillissement (López-Otín *et al.*, 2013). On peut par exemple observer le phénomène d'immunosénescence lors du vieillissement, résultat d'un déclin de l'hématopoïèse avec l'âge et d'une diminution de production de cellules immunitaires. Ce phénomène est associé à une augmentation de la prévalence des anémies et tumeurs myéloïdes malignes (Shaw *et al.*, 2010).

- Les **dommages macromoléculaires**

La présence de dommages causés par les radicaux libres a été corrélée à diverses maladies liées à l'âge (notamment le cancer et les maladies cardiovasculaires).

López-Otín *et al.* évoquent l'instabilité du génome, une accumulation de dommage génétique. Cela concerne aussi la molécule d'ADN nucléaire ou mitochondrial. Ces dommages peuvent être provoqués par des agents exogènes (physique, chimique ou biologique) et endogènes (dérivé réactif de l'oxygène, erreurs de réplication de l'ADN) (López-Otín *et al.*, 2013). Ainsi des mutations dans les systèmes de réparation de l'ADN ont montré être à l'origine d'un vieillissement accéléré (Sierra, 2016). Il reste encore à déterminer si l'accélération de phénotype vieillissant est directement le résultat de ces dommages (c'est également le cas pour la réponse au stress), ou si c'est plutôt la réponse de la cellule à ces marqueurs qui est responsable du phénotype (Sierra, 2016).

Un dernier domaine émergent est la longueur des télomères, des séquences hautement répétitives de l'ADN qui protègent les extrémités du chromosome et son

intégrité. Leur raccourcissement a montré mener, *in vitro*, à la sénescence cellulaire (Bodnar, 1998). De nombreuses études montrent que le raccourcissement des télomères est également associé à l'obésité, l'accumulation de stress, des risques augmentés d'incidents cardiovasculaires, une diminution de la réponse immunitaire à la vaccination contre le virus influenza, une mortalité et de nombreux effets indésirables (Ferrucci *et al.*, 2020).

- **D'autres phénomènes biologiques** non entièrement expliqués (Sierra, 2016).

López-Otín *et al.* citent également l'altération de la communication intercellulaire endocrinienne, neuroendocrinienne ou neuronale (López-Otín *et al.*, 2013). Par ailleurs, la signalisation neurohormonale (à savoir le système rénine-angiotensine, système adrénergique, la voie insuline/IGF-1) montre des dérégulations avec le vieillissement, parallèlement à l'augmentation de la réponse inflammatoire et le déclin du système immunitaire à détecter des pathogènes et cellules précancéreuses (López-Otín *et al.*, 2013).

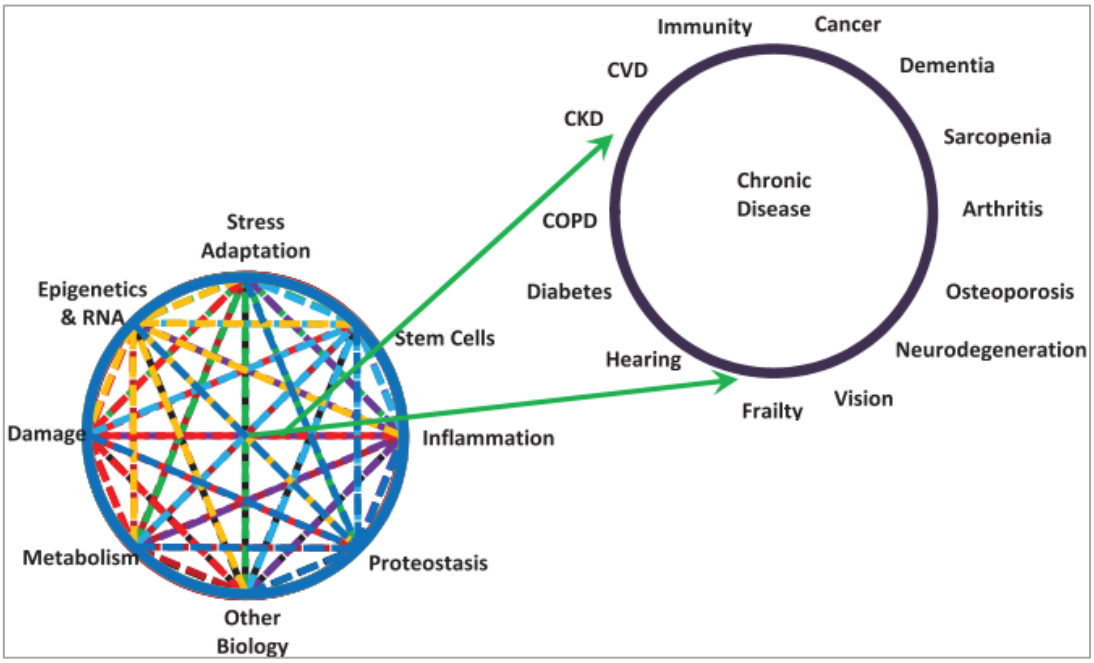


Figure 3- Les marqueurs du vieillissement contribuent à l'apparition de maladies (Burch et al., 2014).

Ainsi, ces marqueurs sont nombreux, complexes et liés les uns aux autres. Leur interaction entre eux contribue à l'apparition de maladies chroniques (Figure 3) dont la prévalence augmente avec le vieillissement. Ainsi, comprendre ses mécanismes du vieillissement a pour objectif d'agir sur les trajectoires de vie et de trouver des traitements et interventions permettent de diminuer l'apparition de maladies chroniques.

II. LE CHIEN DE COMPAGNIE : UN MODELE D'ETUDE PROMETTEUR D'ETUDE COMPAREE DU VIEILLISSEMENT CHEZ L'HOMME

1. Les modèles d'étude classique et leurs limites

De nombreux modèles animaux sont utilisés en laboratoire afin d'essayer de comprendre les mécanismes du vieillissement. Les mouches, vers, levures et souris sont les modèles les plus rencontrés. Les études du vieillissement sur les levures et invertébrés, comme par exemple *Caenorhabditis elegans* un nématode et *Drosophila melanogaster* une mouche, ont eu un impact important permettant de détailler des mécanismes moléculaires du vieillissement. L'une des plus importantes découvertes chez ces modèles est que de nombreux d'aspects du vieillissement sont fortement conservés même dans ces espèces éloignées d'un point de vue de l'évolution. Ainsi, parmi les 9 mécanismes du vieillissement précédemment évoqué (Chapitre I. 3.), seulement un n'a pas été associé au vieillissement chez les modèles invertébrés, à savoir le raccourcissement des télomères (Figure 4) (Kaeberlein, 2016).

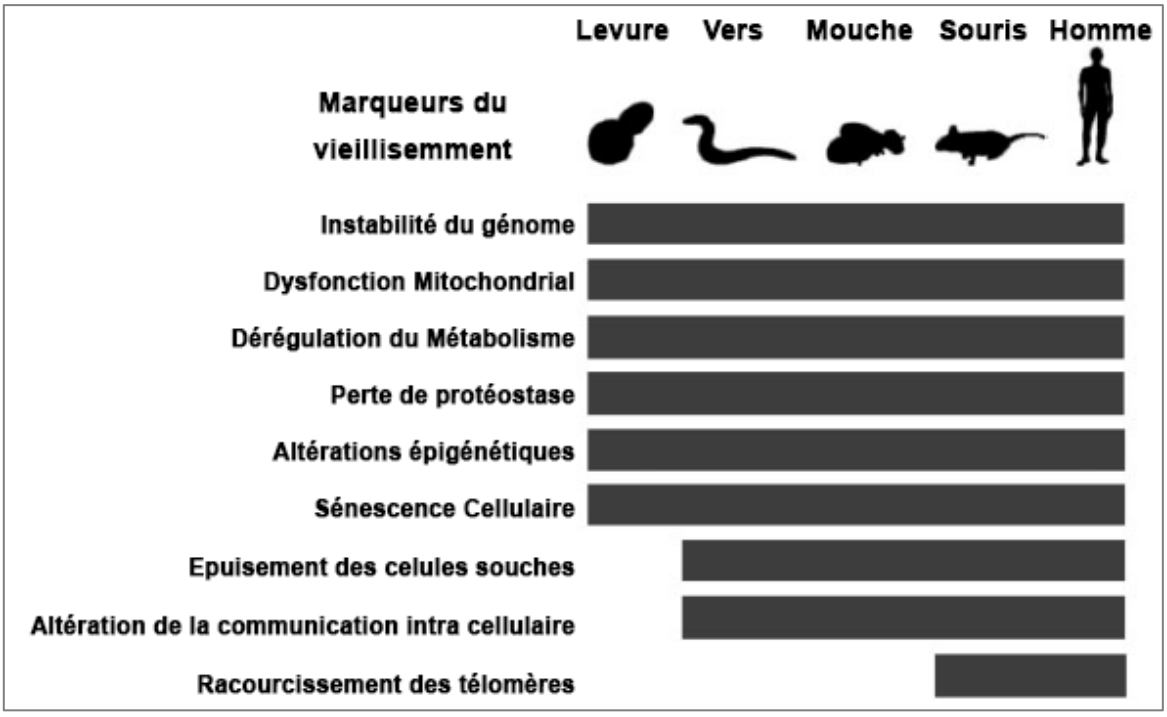


Figure 4- Conservation des mécanismes du vieillissement chez les différents modèles du monde animal (Kaeberlein, 2016).

Par ailleurs, de nombreux modificateurs de longévité ont été identifiés communément chez des souris, mouches, nématodes, voire levures pour certains modificateurs. Ainsi, la restriction calorique a montré qu'elle pouvait augmenter l'espérance de vie de 30 à 50% chez la souris et d'un facteur multiplicatif de 2 et de 2 ou de 3 chez les levures et vers respectivement (Fontana *et al.*, 2010). Cependant, ces mécanismes n'ont pas encore été identifiés chez l'homme (Figure 5).

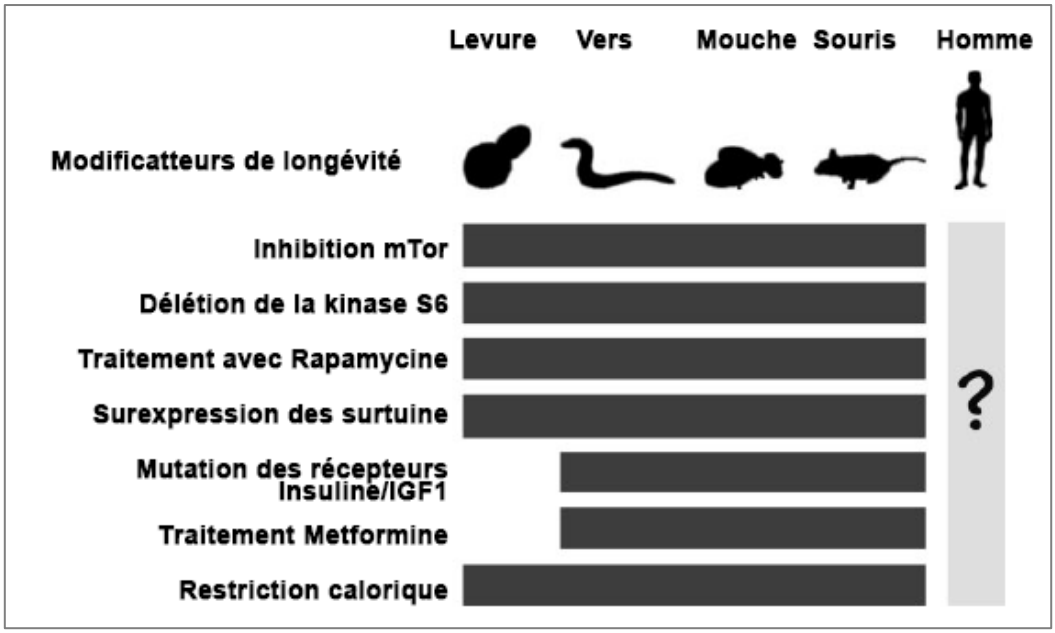


Figure 5- Nombreux modificateurs de la longévité ont été identifiés chez levures, vers, mouches, souris. Le point d'interrogation représente l'absence d'études chez l'homme (Kaeberlein, 2016).

Cependant, ces modèles présentent plusieurs limites.

Les nématodes et les mouches sont trop distants des humains pour modéliser toutes les maladies individuelles chroniques et les causes de mortalité ne sont pas toujours comprises dans leur globalité (Creevy *et al.*, 2016 ; Jin *et al.*, 2016). Par ailleurs, l'évaluation médicale est peu développée dans ces espèces et se concentre seulement sur des points comme la résistance au stress, la locomotion, le comportement de reproduction, la fréquence d'alimentation (Creevy *et al.*, 2016).

Les limites au modèle de la souris sont légèrement différentes. Les souris présentent souvent de multiples comorbidités similaires à l'homme, pouvant être modélisées en laboratoire. Cependant, alors que les maladies chez l'homme sont souvent polygéniques, la modification génétique des souris pour étudier une maladie

implique seulement un faible nombre de gènes (voire un seul) (Rowell *et al.*, 2011). Bien que l'histopathologie *post mortem* soit très développée dans cette espèce, l'évaluation du statut sain *in vivo* nécessite encore d'être développé. En effet, les méthodes d'évaluation de la santé chez la souris sont principalement des outils développés pour évaluer des maladies génétiques induites et non un système de santé développé pour étudier l'état de santé propre à l'espèce. Par ailleurs, les souris dans les laboratoires meurent de causes ne reflétant pas les causes de mortalité couramment rencontrées chez l'homme. Certaines diminutions de capacités fonctionnelles et comorbidités, comme par exemple l'arthrose ou les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, ne développent pas ou peu de manière spontanée. Les cancers les plus fréquents se développant spontanément chez la souris, à savoir lymphomes et sarcomes, diffèrent considérablement de ceux se développant le plus fréquemment avec l'âge dans l'espère humaine, à savoir les carcinomes (Creevy *et al.*, 2016). Par ailleurs, c'est une espèce élevée en laboratoire. Les facteurs environnementaux qui peuvent fortement influencer le vieillissement sont largement différents de ceux que peuvent expérimenter les humains (Mazzatenta *et al.*, 2017).

D'un point de vue éthique, les études interventionnelles ne peuvent pas être débutées directement chez l'homme. Ainsi, les invertébrés ont d'abord permis d'identifier la conservation des mécanismes moléculaires. Dans un second temps, les études sur les mammifères ont permis une meilleure compréhension des pathologies liées à l'âge et ont également permis de réaliser des études interventionnelles permettant d'améliorer certains aspects de la santé (Kennedy *et al.*, 2014). Les primates non humains peuvent constituer un modèle intermédiaire entre les rongeurs et les essais cliniques chez l'homme. Ce sont les espèces les plus proches de l'homme. Leurs maladies, comorbidités et espérance de vie se rapprochent de celles rencontrées chez l'homme. Cependant les études du vieillissement dans ces espèces sont excessivement coûteuses et celles-ci durent plus longtemps du fait de leur longue espérance de vie (Mazzatenta *et al.*, 2017). Il convient alors de trouver un autre modèle.

Gilmore et ses collaborateurs suggèrent que le modèle le plus instructif pour étudier la gérontologie doit réunir les conditions suivantes (Gilmore *et al.*, 2015) :

- Être une espèce relativement proche de l'espère humaine ou avoir des individus de la même espèce observant naturellement une variation de l'espérance de vie (Austad, 2009),
- Posséder déjà un système médical développé afin de bénéficier d'un suivi clinique adéquat,
- Disposer de méthodes permettant des évaluations cellulaires et moléculaires, incluant les données métabolomiques, protéomiques, transcriptomique et génomique (Austad, 2009). Gilmore souligne l'importance d'avoir une espèce avec un génome entièrement séquencé.
- Être étudié dans son environnement naturel et non des conditions artificielles imposées en laboratoire. Ce point est d'autant plus important si le modèle partage le même environnement que l'homme,
- Pouvoir permettre de réunir une quantité importante d'information dans un temps relativement court.

Le chien, et notamment la race Beagle, est utilisé en laboratoire pour la recherche médicale depuis longtemps. Dans l'industrie pharmaceutique et en toxicologie notamment, le Beagle a longtemps été utilisé pour évaluer les expositions chimiques sur la santé humaine.

Au début du 20ème siècle, le chien a eu une place importante de nombreuses découvertes médicales comme dans la découverte du rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie, la découverte de l'insuline et le premier traitement efficace du diabète. La castration chirurgicale des chiens a également montré qu'elle était à l'origine d'une régression de la prostate, permettant de découvrir que chez l'homme, une castration chirurgicale était à l'origine d'une régression du cancer de la prostate (Huggins, Hodges, 1972). Cependant, il existe peu de chiens de laboratoire âgés. Par ailleurs, celui-ci évolue toujours dans un environnement artificiel et maîtrisé.

L'intérêt du chien de compagnie, à différencier du chien de laboratoire, comme modèle dans l'étude du vieillissement est d'apparition plus récente. En effet, le chien de compagnie partage plusieurs critères évoqués par Gilmore *et al.* et Austad *et al.* et apparait ainsi comme un modèle prometteur pour l'étude comparée du vieillissement humain pour les nombreuses raisons. Il peut ainsi être utilisé lors d'essais cliniques peu invasifs.

2. Place du modèle canin dans l'étude du vieillissement

Le chien (*Canis lupus familiaris*) a été domestiqué en Eurasie à partir de groupes de loups qui se rapprochaient des campements humains à la recherche de nourriture. Il a ainsi vécu à proximité de l'homme et coévolué avec lui depuis 15 000 ans, de telle manière que l'homme a développé une communication particulière et plus d'interactions avec le chien en comparaison avec d'autres espèces (Creevy *et al.*, 2016). Considéré comme « *le meilleur ami de l'homme* », le nombre de chiens est considérable, soit 7,63 millions de chiens de compagnie en France en 2018 selon la Fédération de fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers (FACCO, 1965). Cela implique une grande base de données potentiellement disponibles.

2.1. Une variabilité phénotypique et génétique considérable

L'espèce canine a connu durant les derniers siècles un élevage intensif dans le but de développement des traits esthétiques ou spécifiques. Plus de 450 sont recensées. Le chien représente actuellement l'espèce mammifère la plus variable sur terre d'un point de vue phénotypique. On peut ainsi noter de grandes diversités comportementales et morphologiques entre les individus. On peut notamment citer la taille du corps (facteur multiplicatif jusqu'à 40 entre un Chihuahua de 2 kg et un Dogue Allemand de 80 kg) et des membres, longueur du corps, forme de la tête, différence de maturité sexuelle (Mazzatenta *et al.*, 2017). Il existe ainsi une grande variation d'un point de vue morphologique, mais également concernant la longévité, les maladies et la génétique.

2.1.1. Variation de longévité

La variation démographique est également impressionnante avec une espérance de vie très variable d'une race à l'autre, allant de 5,5 ans pour le Dogue de Bordeaux à 14,2 ans pour le Caniche miniature (Tableau 2, A) (dans l'étude anglaise de O'Neill *et al.*, 2013).

Cependant, l'étude de Proschowky (Tableau 2, B), réalisée au Danemark montre des longévités similaires mais légèrement différentes (Proschowsky *et al.*, 2003), qui peuvent varier jusqu'à deux ans pour certaines races. Ainsi, certaines races ont une longévité plus importante dans l'étude de O'Neill (le labrador, le golden retriever et le boxer par exemple), tandis que d'autres ont une longévité plus

importante dans l'étude de Proschowsky (le Doberman et le Rottweiler). La longévité dépend ainsi de la période de réalisation de l'étude ainsi que de la localisation géographique de la population étudiée.

Tableau 2 - Médiane de longévité en fonction des races, selon deux auteurs différents : (A) n = 3961 (d'après O'Neill, 2013) ; (B) : n = 2928 chiens (d'après Proschowsky, 2003). Des différences de longévité sont observées entre les études. Pour les races communes aux deux études, les races où la longévité est plus importante dans l'étude de O'Neill sont surlignées en bleues. Celles où la longévité est plus importante dans l'étude de Proschowsky sont surlignées en violets.

A

Race	Médiane
Miniature poodle	14.2
Bearded collie	13.7
Border collie	13.5
Miniature dachshund	13.5
West Highland white terrier	13.5
Cairn terrier	13.4
Jack Russell terrier	13.4
Shih-tzu	13.3
English Springer spaniel	13.3
Dalmatian	13.3
Crossbreed	13.1
Yorkshire terrier	13.0
Lhasa Apso	13.0
Bichon Frise	12.7
Weimaraner	12.6
Labrador retriever	12.5
Golden retriever	12.5
Shetland sheepdog	12.5
Rough collie	12.0
Border terrier	12.0
King Charles spaniel	12.0
Scottish terrier	12.0
Cocker spaniel	11.5
Bull terrier	11.2
German shepherd dog	11.0
Greyhound	10.8
Staffordshire bull terrier	10.7
Boxer	10.0
Cavalier King Charles spaniel	9.9
Doberman	9.2
Bulldog	8.4
Rottweiler	8.0
Chihuahua	7.1
Mastiff	7.1
Great Dane	6.0
Dogue de Bordeaux	5.5

B

Race	Médiane
Beagle	10.0
Bernese Mountaindog	7.0
Boxer	9.0
Chow Chow	8.0
Cocker Spaniel	10.0
Collie	11.0
Dachshund, shorth. Standard	11.0
Dachshund, wireh. Standard	9.5
Doberman	11.0
Flatcoated retriever	10.0
German Shephard	9.0
German shorth. Pointer	9.0
German wireh. Pointer	10.0
Golden retriever	11.0
Labrador retriever	10.5
Newfoundland	8.0
Rottweiler	9.0
Saint Bernard	9.5
Shetland Sheepdog	12.0
Small Munsterlander	11.0
Breed-groups	
Other Companion dogs[a]	9.0
Other Dachshunds	12.0
Other Molossian types[b]	7.0
Other Mountaindogs[c]	9.0
Other Pointing dogs[d]	9.0
Other Retrieving dogs[e]	8.0
Other Scent Hounds[f]	9.0
Other Sheepdogs[g]	8.0
Other Spitz types[h]	10.0
Poodle, standard and giant	12.0
Poodle, toy and miniature	12.0

Une thèse vétérinaire s'est intéressée en 2018 à étudier les causes de mortalité des chiens présentés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre 2007 et 2017, ainsi qu'à la longévité des races en fonction du sexe (Beaujard, 2018). Elle monte des résultats similaires (Annexe 2).

De manière générale, chez les mammifères, les espèces de grande taille ont tendance à vivre plus longtemps que les espèces plus petites. A l'inverse, chez le chien domestique, les plus petites races, comme par exemple le Chihuahua ou le Caniche Toy, ont une longévité plus longue que les races plus grandes, comme le Dogue allemand et l'Irish Wolfhound. Une augmentation de 10 kg de poids vif chez le chien est associée à une réduction de l'espérance de vie de 6 mois à un an (O'Neill *et al.*, 2013 ; Creevy *et al.*, 2016 ; Tableau 3, Beaujard, 2018).

Tableau 3 - Longévité des chiens en fonction du poids dans une étude menée au CHUVAC entre 2007 et 2017 à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (d'après la thèse vétérinaire de Beaujard, 2017).

	< 10 kg	**10 – 25 kg**	**25 – 45 kg**	**> 45 kg**
Nombre de chiens inclus pour le calcul de la longévité	855	726	1257	107
Espérance de vie médiane	12,7 ans	9,9 ans	10,4 ans	6,1 ans
Minimum de longévité	0 an	0 an	0 an	0 an
Maximum de longévité	24 ans	23 ans	24 ans	18 ans

Au sein d'une même espèce, pour un même âge chronologique, l'âge biologique sera nettement différent pour deux individus de race différente. L'espèce canine illustre parfaitement la différence entre âge chronologique et âge biologique. Cette impressionnante variation laisse supposer une base génétique solide non seulement pour les phénotypes visibles mais aussi pour la longévité et les prédispositions aux maladies, point qui sera discuté plus loin (Creevy *et al.*, 2016). Il est alors question de se demander et de s'intéresser dans des études futures si une augmentation de la longévité prolonge la durée de l'état malade ou si les morbidités n'apparaîtraient que plus tard dans la vie. Il pourrait être pertinent d'étudier ce point chez les chiens de petite taille notamment, qui ont une longévité plus longue (Creevy *et al.*, 2016).

Ainsi, la taille et le poids s'avèrent constituer les meilleurs facteurs prédictifs de la longévité canine. Une observation similaire a été observée d'autres mammifères (rat, souris, chevaux), où les individus de plus petite taille ont une longévité plus grande que ceux de plus grande taille (Rollo, 2002). Des études sur la souris ont montré une association entre la longévité et un système impliquant l'hormone de croissance (GH) et insulin-like growth factor (IGF-1).

2.1.2. IGF – 1

Il a été remarqué que chez des souris génétiquement modifiées, une faible concentration en IGF-1 et en GH était associée avec une longévité augmentée, une taille plus petite (Brown-Borg *et al.*, 1996) et une diminution de la prévalence de maladies liées à l'âge, tel que la cataracte, l'athérosclérose et les cancers (Greer *et al.*, 2011 ; Gilmore, Greer, 2015). Chez l'Homme, des études ont relevé une association entre l'hormone IGF-1 et la fragilité. Des individus fragiles avaient des concentrations plus élevées d'IGF-1 circulant que les individus non fragiles. Par ailleurs, des mutations associées à une diminution de l'activité des récepteurs à l'hormone IGF-1 étaient surreprésentées chez des femmes centenaires (Gilmore, Greer, 2015).

Chez l'homme comme chez la souris, il semble ainsi y avoir une forte association entre ce système endocrinien et la longévité. Il s'avère qu'une grande partie de la variation de la taille chez le chien soit expliqué par un polymorphisme dans le gène IGF-1. Or, comme nous l'avons évoqué précédemment, les races de plus petite taille ont une plus grande longévité que les races de grande taille. Bien que ce n'ait pas été prouvé, cela laisser supposer que la voie de signalisation IGF-1 pouvait être un contributeur majeur de différence de longévité chez le chien (Creevy *et al.*, 2016).

Favier et ses collaborateurs ont mesuré la concentration plasmatique d'IGF-1 et de GH chez 6 chiens de race Dogues Allemands et 6 chiens de race Beagle entre 6 semaines et 24 semaines. L'étude n'a pas montré de différences de concentration plasmatique en regard de la taille et du genre sexuel. Cependant, c'est la concentration de l'hormone de croissance GH qui différait entre les races. En comparaison aux valeurs trouvées chez l'adulte, la concentration était élevée jusqu'à l'âge de 7 semaines chez le Beagle alors qu'elle restait élevée durant toute la durée de l'étude chez le Dogue Allemand. Cela suppose que c'est la concentration précoce de l'hormone de croissance responsable de la taille adulte finale, plutôt que IGF-1.

Dans une autre étude, Greer et ses collaborateurs (2007) ont d'abord réalisé des analyses statistiques montrant une régression entre le poids adulte et la longévité (Greer *et al.*, 2007 ; Gilmore, Greer, 2015) (Figure 6). Ils ont également montré que la taille du chien était corrélée mais de manière moins précise (Greer *et al.*, 2007).

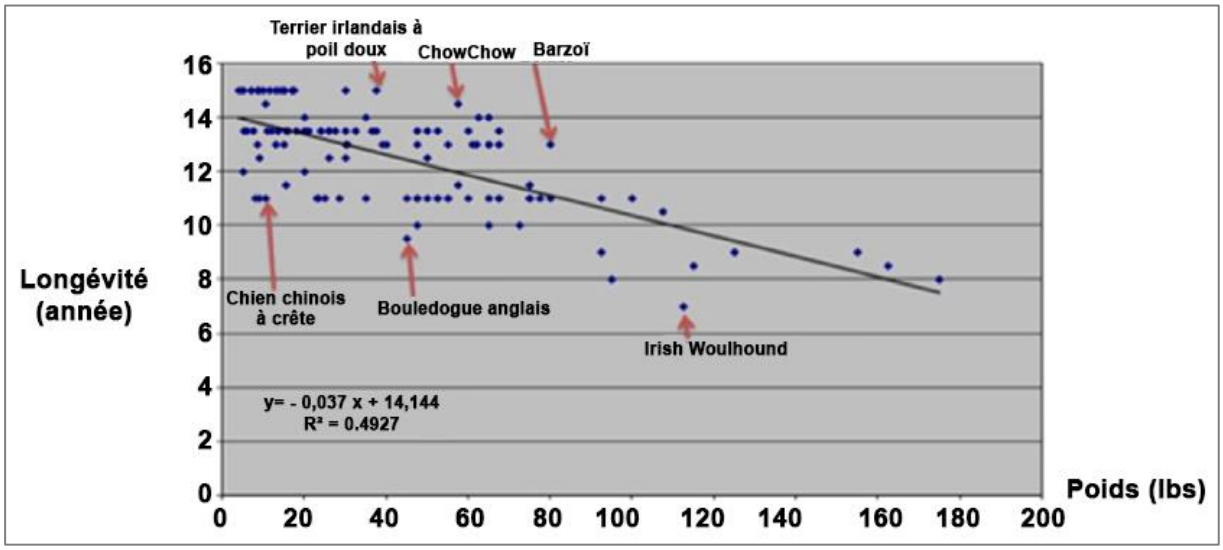


Figure 6- Représentation graphique de l'espérance de vie en fonction du poids (d'après Greer et al, 2007). Cette étude a été conduite sur 77 races.

Ils se sont ensuite intéressés aux concentrations plasmatiques d'IGF-1 entre les races, en catégorisant les individus par poids et selon 4 catégories (femelle ou mâle, stérilisé ou non) chez 140 chiens de 43 races différentes, de 2 à 72kg. De manière générale, il a été observé une augmentation de la concentration en IGF-1 avec l'augmentation du poids, sauf pour les femelles entières. La différence entre les femelles stérilisées et entières était intéressante dans la mesure où la diminution de la concentration plasmatique d'IGF-1 était bien plus importantes chez les femelles entières que chez les femelles stérilisées. Cette nette différence souligne la présence potentielle d'effets hormonaux sur la longévité. Le chien est alors un modèle permettant également une approche supplémentaire sur le rôle des hormones, notamment dans l'axe GH/IGF-1 et dans les mécanismes de longévité.

Ainsi, bien que le lien direct entre la diminution de la concentration plasmatique d'IGF-1 et la longévité chez le chien n'ait pas encore été identifié, la longévité est inversement corrélée à la taille, qui est influencée par la concentration de l'hormone IGF-1.

Le chien de compagnie peut par conséquent être considéré comme un modèle intermédiaire idéal entre le modèle murin de laboratoire et les observations cliniques chez l'homme, où les études sur le vieillissement sont longues, compte tenu de leur longévité plus importante. L'intérêt réside dans le fait que c'est un modèle spontané, non génétiquement modifié. Cela prend toute son importance dans l'apparition des maladies liées à l'âge.

2.1.3. Impact de la génétique des races sur l'incidence des maladies

Historiquement, le chien a été soumis à deux goulots d'étranglement de population (Rowell *et al.*, 2011). Le premier est supposé avoir eu lieu lors de la domestication il y a 15 000 ans, le deuxième lors de la sélection de traits morphologiques et comportementaux il y a 200 ans. Il est estimé que les 2 – 3 dernières siècles d'élevage intensif ont conduit à une réduction dans la diversité génétique au sein d'une même race sept fois plus importante que durant les 1000 dernières années. Les déséquilibres de liaison (qui sont un signe d'association préférentielle entre deux allèles) sont 100 fois plus importants chez le chien que chez l'homme (Parker *et al.*, 2010). A l'inverse, l'élevage intensif a mené ainsi à un fort degré de diversité entre les races et à une augmentation du pourcentage de maladies héréditaires, qui sont aussi présentes chez l'homme. Plus de 450 maladies héréditaires d'apparition spontanée ont été décrites chez le chien, souvent suite à l'apparition d'une mutation sur un allèle. Cette diversité offre ainsi une opportunité unique de l'étude des allèles (Galibert *et al.*, 2004). Bon nombre d'entre elles ont un analogue en médecine humaine (Gilmore, Greer, 2015). On peut citer par exemple les cancers, maladies cardiaques, arthrite rhumatoïde, maladies auto immunes, surdité. Plusieurs centaines de maladies héréditaires sont ainsi reconnus chez le chien. Ainsi la mortalité des chiens n'est pas seulement dépendante de la taille mais est aussi affectée et fortement liée à la race, d'où le nom d'effets de race ou d'effets de groupes génétiques. Par exemple, l'histiocytose maligne est une maligne très fréquente chez le Bouvier bernois, où la prévalence chez cette race est de 8 à 10%. Et inversement 80% des chiens présentant des histiocytoses malignes sont des Bouviers bernois (Mazzatenta *et al.*, 2017 ; Galibert *et al.*, 2004).

Chez les chiens de pure race, la variabilité est alors restreinte au sein d'une même race avec parfois de très grande proportion d'homozygotes (Mazzatenta *et al.*, 2017). Ainsi, à l'instar des populations humaines insulaires ou isolées (par des évènements historiques ou traditions), les races constituent alors un isolat génétique (Galibert *et al.*, 2004). Plusieurs gènes peuvent contribuer à l'expression d'une maladie, rendant ainsi sa compréhension complexe. L'existence d'isolat génétique entre les races peut ainsi permettre de mieux comprendre les maladies et de le disséquer lors de défaut génétique ne portant que sur un seul gène (Galibert *et al.*, 2004). Ainsi, prenons l'exemple de la rétinite pigmentaire humaine. Celle-ci a une maladie similaire chez le chien : l'atrophie rétinienne progressive qui touche une centaine de races. Sept gènes responsables de cette maladie ont pu être caractérisés

chez le chien en fonction de races spécifiques (Galibert *et al.*, 2004). La présence de prédispositions à des maladies chez certaines races permet de présenter le chien comme un modèle unique permettant une analyse génétique de maladies complexes (comme par exemple les cancers, diabète, maladies auto immunes et cardiovasculaires). Cela suggère également l'existence d'effets fondateurs, une perte de variation génétique survenant lorsqu'une population se forme à partir d'un faible nombre d'individus (Galibert *et al.*, 2004). Le chien de compagnie aide à comprendre les variabilités phénotypiques concernant les maladies génétiques simples et complexes et dépendant des allèles. Pour tous ces arguments, il est alors complémentaire des autres modèles animaux classiques qui s'intéressent plutôt à comprendre la fonction des gènes (Galibert *et al.*, 2004).

Le génome du chien a été séquencé il y a 15 ans (Gilmore, Greer, 2015). Par ailleurs, l'importance de l'élevage canin facilite la cartographie de traits complexes en comparaison à l'homme (Mazzatenta *et al.*, 2017). Il a été entrepris d'analyser la diversité génétique afin d'évaluer la fréquence d'allèles identifiés au sein d'une race et de réaliser des analyses de déséquilibres de liaison sur la transmission des caractères phénotypiques physiologiques particuliers ou pathologiques. L'objectif final est alors d'identifier des régions du génome soumise à une forte pression de sélection ayant également entraîné la cosélection de caractères pathologiques pour ensuite le transposer au génome humain (Galibert *et al.*, 2004)

De plus, compte tenu de son métabolisme et de sa taille, le chien, plus proche de l'homme que la souris couramment utilisée, se révèle un modèle très prometteur pour engager des essais thérapeutiques, notamment de thérapie génique (Galibert *et al.*, 2004).

2.2. Un modèle fonctionne et intégré pour mesurer le vieillissement en bonne santé chez le chien

Le chien de compagnie expérimente un vieillissement similaire à l'homme. De manière simple, il subit des modifications physiques observables (Figure 7) par le propriétaire (Muller *et al.*, 2004 ; Hutchinson *et al.*, 2012 ; Mazzatenta *et al.*, 2017) :

- Un vieillissement cutanée associée à l'apparition de poils blancs (Figure 7 A) sur le museau et de callosités en regard des points d'appui (Figure 7 C), une perte de poils, un pelage plus terne, clair et cassant,
- L'apparition de verrues, de kystes sébacées et de néoformations mammaires,

- L’usure, un dépôt de tartre (Figure 7 B) et un déchaussement des dents,
- Une diminution des performances physiques (augmentation du temps de récupération après un effort, essoufflement plus rapide) et cognitives,
- Une diminution et perte des fonctions sensorielles visuelle, auditive et olfactive,
- Une modification pondérale (prise de poids ou amaigrissement)
- Un affaiblissement de l’appareil locomoteur, avec fonte musculaire ou sarcopénie et arthrose, dont la prévalence est élevée chez le chien âgé notamment de grande taille.

Figure 7- Photographies de vieux chiens. On peut l'apparition de poils blancs (A), de tartre (B) ou de cals d'appui (C). Un cal d’appui est une lésion ronde, circonscrite, lichénifiée et hyperpigmentée qui apparait sur les zones d’appui.

Le chien montre en effet avec l’âge un déclin progressif des différents systèmes organiques avec l’âge, et peut développer des maladies et handicap (Kaeberlein *et al.*, 2016), menant, à terme, à la mort (Figure 8).

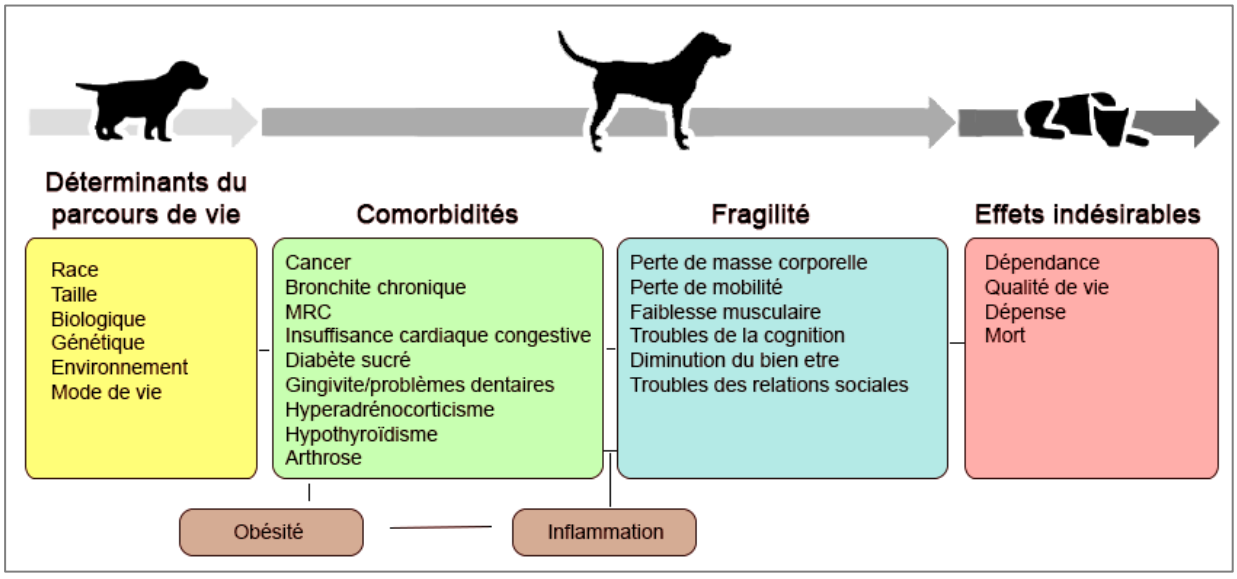


Figure 8- Modèle intégré du vieillissement chez le chien (d'après Creevy, 2019).

2.2.1. Déterminants du parcours de vie

Selon l'OMS, la diversité des capacités et des besoins de santé des personnes âgés dépend des évènements vécus tout au long de la vie, soulignant l'intérêt d'une approche fondée sur le parcours de vie (OMS, 2016). Ainsi, les déterminants du parcours de vie chez le chien sont, selon Creevy, les suivants :

- La race, la taille, et certains déterminants génétiques. En effet, comme nous avons évoqué précédemment, ces trois paramètres ont montré avoir une grande importance sur la longévité et les comorbidités,
- Les déterminants biologiques,
- L'environnement et le mode de vie.

Concernant ces derniers points, le chien est un modèle pertinent qui se distingue nettement des autres. En effet, la plupart des espèces étudiées en laboratoire (rat, souris) ne sont pas exposées aux mêmes environnements que l'homme ou ne possèdent pas un système de santé se rapprochant de celui de l'homme. Les individus proviennent d'élevages intensifs et sont élevés dans des conditions de laboratoire dépourvues de pathogènes, dans un environnement contrôle et fermé.

- **L'environnement et le mode de vie**

L'Homme est une espèce très largement exposée à son environnement. Le chien de compagnie partage un environnement très proche de ses propriétaires. Il est ainsi exposé aux mêmes facteurs de risque. Ceux-ci ne pourront jamais être répliqués de la même manière en laboratoire. Le chien peut alors être un bio-moniteur efficace des expositions environnementales importantes. Par exemple, des chiens vivants dans une même habitation que des humains, exposés tous les deux à de l'amiante, ont développé de mésothéliomes à une fréquence plus élevée et plus précocement que l'homme (Glickman *et al.*, 1983).

Ils sont ainsi exposés aux mêmes risques environnementaux (mêmes polluants dans l'air ou dans l'eau de boisson et mêmes pathogènes), peuvent pratiquer un exercice physique ensemble et avoir un même mode de vie (actif ou sédentaire). Jin *et al.* décrit ainsi le chien comme sentinelle et modèle, offrant l'opportunité d'évaluer comment l'environnement influence la morbidité et mortalité chez les chiens aussi bien que chez l'homme (Jin *et al.*, 2016).

- **Système de santé développé**

Il existe ainsi de nos jours une très bonne connaissance des maladies canines. Le chien est déjà un modèle clé pour évaluer de techniques chirurgicales, de nouveaux traitements en raison de ses nombreuses similarités avec l'homme et la réponse au traitement (Gilmore, Greer, 2015).

Le chien possède le système de santé le plus développé après l'homme, permettant aux cliniques de diagnostiquer et traiter des maladies spécifiques et identifier les causes exactes de mortalité (Jin *et al.*, 2016 ; Hoffman *et al.*, 2018). La médecine vétérinaire canine possède ainsi de nombreuses ressources dédiées au diagnostic complet (évaluation clinique et biologique spécifiques reliés à des organes précis, imagerie médicale, anatomie pathologique). De très nombreux domaines peuvent ainsi être évalués, de manière similaire à l'homme (Tableau 4). Cela laisse ainsi la possibilité d'identifier et explorer des maladies qui ont une apparition spontanée chez le chien, et ce de manière aussi complète que chez l'homme.

Tableau 4 - Domaines phénotypiques pertinents pouvant être évalués lors d'études longitudinales chez le chien (d'après Waters, 2011).

Domaines	**Paramètres**	**Références**
Fonction cardiovasculaire	Fonction myocardique, efficacité valvulaire, arythmies, pression artérielle	(Strasser *et al.*, 2013)
Fonction sensorielle	Activité visuelle, développement d'une cataracte, audition	(Tobias *et al.*, 1998)
Fonction cognitive	Apprentissage, mémoire, affect, interaction sociale avec l'Homme	(Cotman, Head, 2008 ; Su *et al.*, 2005)
Fonction neuromusculaire squelettique	Mobilité, équilibre, proprioception, densité osseuse, masse musculaire, analyse de la démarche avec plaques de force, conduction nerveuse	(Tobias *et al.*, 1998)
Fonction urologique	Fonction rénale, intégrité glomérulaire (protéinurie), continence urinaire	(Pomeroy, Robertson, 2004)
Fonction reproductrice	Fertilité	(Hesser *et al.*, 2017)
Fonction métabolique	Composition corporelle, métabolisme insuline-glucose	(Kealy *et al.*, 2002 ; Larson *et al.*, 2003)
Fonction endocrinienne	Statuts thyroïdien et surrénalien basaux et après stimulation	(Rothuizen *et al.*, 1993)
Fonction immunitaire	Numération et fonctionnalité des cellules immunitaires, réponse à la vaccination, infections récurrentes, auto-immunité	(Day, 2010 ; Greeley *et al.*, 1996 ; HogenEsch, Thompson, 2010)
Résistance au cancer	Incidence tumorale, âge d'apparition, agressivité biologique	(Waters, Wildasin, 2006)
Résistance au stress	Vulnérabilité et réponse aux perturbations environnementales ou endogènes, longueur des télomères	(McKevitt *et al.*, 2002)
Capacité de réparation	Cicatrisation des plaies, réparation de l'ADN, potentiel de réplication des fibroblastes	(Li *et al.*, 1996)

- **Milieu socio-économique**

L'impact du milieu socio-économique est également un facteur à prendre en compte. Chez l'Homme, une étude réalisée au Royaume Uni en 2010 a montré que la longévité d'un individu et son espérance de vie sans incapacité variaient en fonction du lieu où il a vécu. Les personnes vivant dans les quartiers les plus riches avaient en moyenne une espérance de vie supérieure de 6 ans à celles dans les quartiers pauvres et que leur espérance de vie sans incapacité était même supérieure de 13 ans. Ainsi, les personnes vivant dans les zones les plus pauvres meurent plus tôt, ont une partie de leur vie avec des limitations fonctionnelles plus longue et manquent également de ressources et d'infrastructures pour limiter ces incapacités.

Ce facteur socio-économique peut être facilement pris en compte chez l'animal de compagnie car il est lié à son propriétaire et dépend des moyens financiers de celui-ci. Les assurances santé sont de plus en plus présentes dans le domaine vétérinaire. Jin et ses collaborateurs rapportent ainsi que chez les chiens assurés, les diagnostics d'hyperadrénocortiscisme, de rupture du ligament croisé crânial et de mastocytome sont quatre fois plus fréquents. A l'inverse, les chiens diabétiques non assurés ont 1,7 fois plus de risques de mortalité que les chiens assurés (Jin *et al.*, 2016). Cela illustre que les conditions socio-démographiques ont également une importance en médecine vétérinaire. Toutefois, l'étude de Jin *et al.* s'intéresse à une population américaine. En Europe, et notamment en France, le pourcentage d'animaux assurés est très faible même si le marché est en phase de progression.

2.2.2. Le chien développe de nombreuses comorbidités comparables à l'homme

2.2.2.1. Comparaison des différentes comorbidités

Les comorbidités se décrivent comme la présence de deux maladies chroniques ou plus. Le nombre de multimorbidités augmentent avec âge (Jin *et al.*, 2016). La présence de plusieurs maladies concomitantes peut conduire à des interactions entre elles, à des interférences entre le traitement à prescrire pour l'une maladie et la ou les autres maladies. Cela peut ainsi avoir des impacts négatifs plus importants que la somme des effets auxquels on peut s'attendre de manière individuelle pour chacune de ces maladies (OMS, 2016). Ainsi, de nombreuses évidences montrent que la présence de comorbidités augmente le risque de mortalité, cause un déclin des

fonctions physiques et mentales et diminue la qualité de vie (Creevy, Promislow, 2019). Leur accumulation est citée comme une des causes potentielles du vieillissement biologique (Jin *et al.*, 2016).

Il est alors intéressant d'avoir un modèle animal permettant de comprendre les mortalités et morbidités liées à l'âge dans une espèce où celles-ci se développent spontanément.

En parallèle, Creevy et ses collaborateurs révèlent que 43.9% des chiens ont 3 comorbidités ou plus au moment de leur mort, et parmi eux, 2.7% ont 10 morbidités ou plus. La plupart des chiens ont quelques morbidités, peu de chiens en ont énormément (Figure 9).

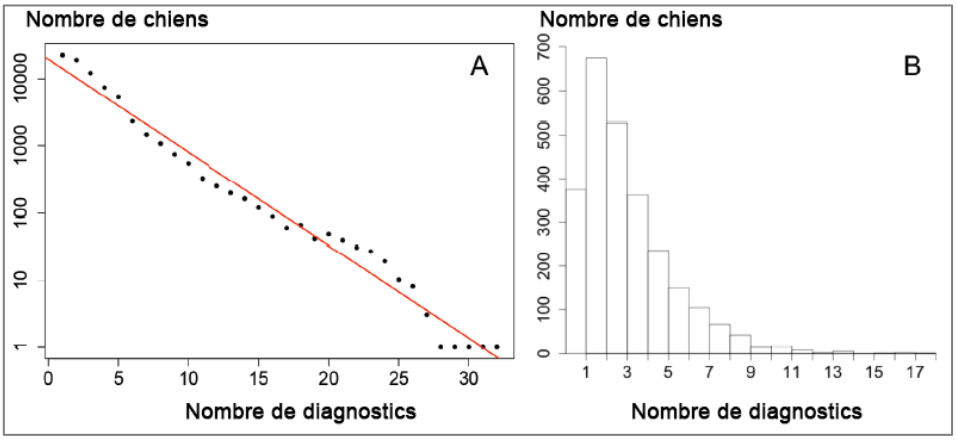


Figure 9- Fréquence des comorbidités chez le chien. Ce nombre a été établi au moment de la mort, à l'aide d'une base de données vétérinaires (A) ou en clinique vétérinaire (B) (d'après Creevy et al, 2019). La représentation (A) est en échelle logarithmique.

Dans cette problématique, une étude (Hoffman *et al.*, 2018) s'est intéressée à comparer les causes de mortalité dans l'espèce canine et humaine, afin de déterminer si l'espèce canine peut être un modèle pertinent du vieillissement humain. L'étude s'est également penchée sur le degré de corrélation des causes de mortalité et morbidités entre les deux espèces. Elle a été réalisée sur l'analyse des morbidités et mortalités de 112 000 humains et 78 000 chiens, issus d'une large base de données vétérinaires américaines (VMDB pour *Veterinary Medical DataBase*). Il a ainsi été montré que les multimorbidités chez le chien augmentent avec l'âge, tout comme chez l'homme (Figure 10).

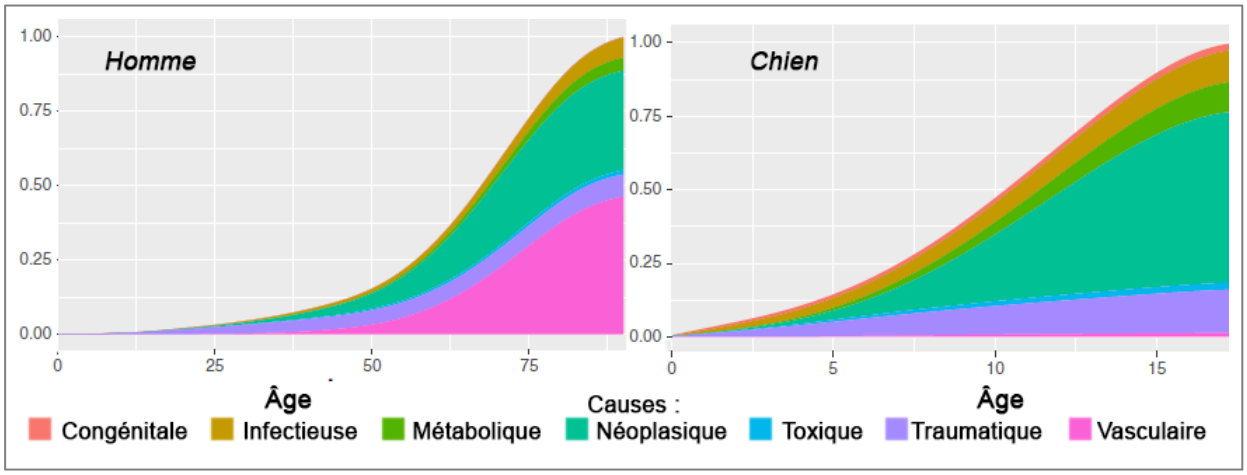


Figure 10 - Diagramme de densité des causes pathologiques de mort chez l'Homme et le chien. Les causes de mortalité congénitales chez l'homme étaient trop faibles pour être visible sur le graphique.

Comme l'illustrent les graphiques ci-dessus (Figure 10), de nombreuses maladies chroniques de l'espèce humaine (obésité, arthrose, hypothyroïdisme et diabète) associées à des comorbidités, sont aussi associés au même degré de comorbidités chez le chien. Par ailleurs, des similitudes significatives sur l'effet de l'âge dans le risque de survenue de maladies sont retrouvées chez l'homme et le chien. Les analyses statistiques ont montré des trajectoires similaires entre les deux espèces pour les causes de mortalité d'origine congénitale, toxique et métabolique. La trajectoire est également similaire dans les deux espèces pour les causes d'origine néoplasique après l'âge de 53 ans chez l'homme et 11,5 ans chez le chien. Cependant, on observe une nette différence entre les deux espèces sur les causes d'origine vasculaire où le risque est 32 fois plus élevé chez l'homme que le chien. Il représente un modèle moins performant pour modéliser les atteintes du système cardiovasculaire (le chien a notamment un métabolisme du cholestérol différent).

Cette étude à grande échelle suggère que le chien de compagnie peut être un modèle translationnel particulièrement pertinent pour mieux comprendre les causes et conséquences des multiples affections chroniques que subit l'homme lorsqu'il vieillit, d'une manière bien supérieure à celle d'autres modèles animaux. Par ailleurs ce sont des maladies d'apparition spontanée, non induite en laboratoire. Ainsi, il présente des similitudes dans de nombreux domaines, on peut notamment citer :

- Les **tumeurs**. Chez l'homme comme chez le chien, les cancers sont l'une des principales causes de décès.

- Les **maladies neurologiques** liées à l'âge, et notamment l'étroite similitude entre le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin et la maladie d'Alzheimer. Ce syndrome sera, avec les tumeurs, plus détaillé dans un paragraphe suivant.

- L'**obésité** et ses risques associés. L'obésité chez le chien est le trouble le plus fréquent menant à des morbidités chez le chien. Elle a été associée entre autres au diabète sucré, aux maladies cardiovasculaires et musculosquelettiques, aux maladies dégénératives, à une diminution de l'immunocompétence, et au raccourcissement de l'espérance de vie (German *et al.*, 2010). Dans l'étude de Hoffman *et al.*, le nombre moyen de comorbidités était deux fois plus important chez les individus obèses en comparaison avec le reste de la population (Hoffman *et al.*, 2018).

- Les affections **endocriniennes**. Le chien connait de nombreuses maladies endocriniennes similaires à l'homme (Kooistra *et al.*, 2009). On peut par exemple citer le diabète (Hess *et al.*, 2003), le déficit de l'hormone de croissance (Kooistra *et al.*, 2009), la maladie de Cushing (de Bruin *et al.*, 2009), l'hypothyroïdie (Hess *et al.*, 2003).

- Les affections **rénales**. On observe de nombreuses similitudes des lésions histologiques rénales entre les deux espèces (l'augmentation de la fréquence de glomérulosclérose, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire), qui diffèrent un peu plus chez la souris et le rat (Cianciolo *et al.*, 2016).

- Les maladies **cardiovasculaires**. Les causes de mortalité d'origine vasculaire sont bien plus importantes chez l'homme que chez le chien (Hoffman *et al.*, 2018). Cependant, le chien peut tout de même être un modèle permettant de comprendre si les maladies cardiaques sont la cause ou la conséquence du vieillissement. En effet, on peut citer chez les chiens atteints de maladies valvulaires dégénératives une surreprésentation des chiens âgés de petite race en comparaison aux grandes. Il existe notamment des races prédisposées : le Cavalier King charles par exemple pour les maladies valvulaires dégénératives (Swenson *et al.*, 1995) et les sténoses aortiques congénitales chez le Boxer et le Berger allemand (Detweiler, Patterson, 1965). On peut également citer les maladies myocardiques chroniques et maladies cardiaques congénitales, ainsi que les insuffisances cardiaques congestives (Detweiler, *et al.*, 1965).

- L'i**mmunosénescence**. L'immunosénescence est un phénomène présent à la fois chez le chien et chez l'homme, se traduisant par un déclin progressif du système immunitaire. Une altération de l'immunité cellulaire a été montré chez le chien (Day, 2010). Par ailleurs, les animaux âgés ont généralement des titres d'anticorps vaccinaux persistants à des niveaux protecteurs et répondent aux vaccinations de rappel avec une élévation du titre. Les chiens plus âgés montrent en premier lieu des réponses humorales aux antigènes jamais rencontrés, mais leur ampleur peut être inférieure aux titres des animaux plus jeunes.

On retrouve également le phénomène d'« *inflammaging* », précédemment abordé, chez le chien. Même s'il n'est pas aussi étudié chez le chien que chez l'homme, des études ont commencé à apparaître chez le chien. Des cytokines inflammatoires et marqueurs de l'activation de globules blancs ont prouvé avoir une importance dans l'étude de ce phénomène chez l'homme (Franceschi *et al.*, 2014) et validé chez le chien (Heilmann *et al.*, 2014).

- Les **troubles locomoteurs**. On retrouve une forte prévalence de l'arthrose chez les chiens de grande race (Huck *et al.*, 2009), ainsi que l'ostéosarcome toujours chez les grands chiens (Mazzatenta *et al.*, 2017) et de la sarcopénie chez tous les chiens (Hutchinson *et al.*, 2012).

- Les **troubles respiratoires**. Les chiens ont été utilisées comme modèle pour maladies inflammatoires chroniques, à savoir l'asthme, les bronchopneumopathies obstructives chroniques qui se développe à partir de bronchites chroniques et d'emphysème (Chapman, 2008). Chez le chien, les affections respiratoires sont également associées à une diminution de l'espérance de vie.

L'objectif de cette liste n'est pas de réaliser un catalogue complet de toutes les pathologies similaires entre l'homme et le chien, la liste exhaustive serait trop longue, mais plutôt de citer les principaux domaines d'intérêt.

Ainsi, le chien de compagnie développe spontanément des maladies, parfois complexes qui sont similaires à celles de l'homme dans de nombreux domaines (Figure 11). Ces courbes soulignent également que l'âge est ainsi le facteur de risque le plus important pour l'apparition de maladies.

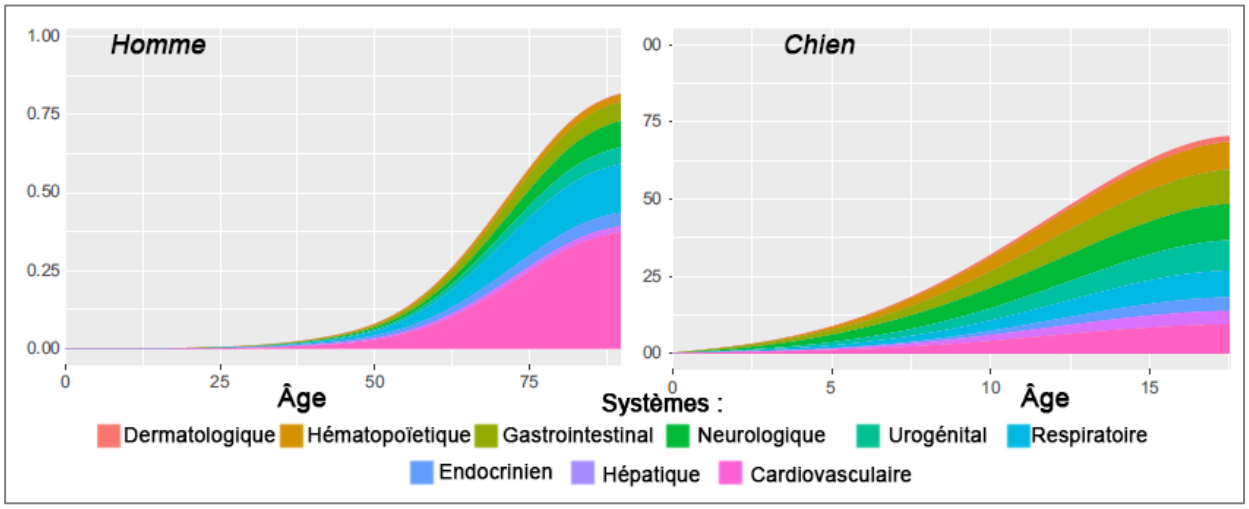


Figure 11 - Tracé de densité des causes de mortalité chez l'Homme et l'animal en fonction des systèmes organiques, (d'après Hoffman, 2018).

Si on compare l'âge chronologique d'apparition des comorbidités, on note qu'elles apparaissent bien plus tard dans les petites races, en comparaison aux grandes races (Creevy *et al.*, 2016). Une équipe de recherche s'est intéressée aux multiples morbidités et à leurs variations en fonction de l'âge, du poids, et de la race, chez plus de 2000 chiens de compagnie. Alors que le nombre de diagnostic augmentaient avec l'âge, fait intéressant, ils n'ont pas trouvé de différences significatives en fonction de la race ou du poids sur le nombre de morbidités. Alors que les races présentent des variations dans leur longévité et leurs causes de mortalité, leurs trajectoires de morbidité diffèrent légèrement, suggérant que c'est l'âge de l'apparition des maladies qui serait à l'origine de la source de variation de longévité entre les races (Jin *et al.*, 2016).

L'espérance de vie plus courte des chiens permet d'étudier de nouvelles approches dans le diagnostic des maladies, les traitements et la prévention, dans un intervalle de temps bien plus réduit que chez l'homme. Le chien est depuis longtemps utilisé comme modèle de pathologie comparée en cancérologie (Rowell *et al.*, 2011). Il est également un modèle d'étude de maladies neurodégénératives, avec notamment des similitudes entre la maladie d'Alzheimer et le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC). Nous détaillerons plus précisément dans les deux paragraphes suivants ces deux maladies.

2.2.2.2. Affections tumorales

Selon l'étude de (Hoffman *et al.*, 2018) précédemment évoquée, chez l'homme comme chez le chien, les cancers sont l'une des principales causes de décès. Les trajectoires liées à l'âge sont presque identiques entre les deux espèces, suggérant que le chien est un modèle puissant pour comprendre le cancer chez l'homme. Par ailleurs, le chien développe spontanément les mêmes types de cancers que l'homme (Rowell *et al.*, 2011) et ceux-ci sont souvent traités avec des protocoles thérapeutiques comparables.

Cependant quand on analyse spécifiquement les types de néoplasie associés à une mortalité entre les deux espèces, des différences significatives sont trouvées. Les cancers respiratoires, urogénitaux et gastro-intestinaux sont ceux à l'origine de la mortalité la plus élevée chez l'homme, retrouvée avec une incidence plus élevée que chez le chien. Ces cancers sont fortement associés à des facteurs liés au mode de vie, tel que le tabagisme, l'obésité et l'alimentation. Ainsi, bien qu'il y ait des similarités dans le risque de mortalité d'origine néoplasique, les types de cancer entre les deux espèces sont corrélés parfois de manière marginale.

Mais l'intérêt du chien réside à nouveau dans les différences selon les races (Mazzatenta *et al.*, 2017). L'espèce canine présente un intérêt majeur dans la mesure où de nombreuses races sont connues pour avoir une forte incidence de certains types de cancers spécifique et un risque élevé de cancer spécifique, parfois plus qu'un seul sous type par race. Par exemple, chez le chien (principalement les boxers et golden retriever) et chez l'homme, les lymphomes non hodgkiniens à grande cellule B sont les plus fréquents (Rowell *et al.*, 2011).

Mais si l'on prend l'exemple de l'ostéosarcome, ce sont les chiens de grande race et race géante qui sont prédisposés (Irish Wolfhound, Scottish Deerhound, Dogue Allemand, Bouvier Bernois, Mastiff, Saint Bernard, Setter Irlandais, Golden Retriever, Rottweiler, Greyhound, Dobermann). Ainsi, l'avantage de l'espèce canine est que même si l'espèce canine ne présente pas, en proportion, le même type de cancer spécifique que l'homme, certaines races sont beaucoup plus prédisposées, permettant de mieux comprendre les mécanismes. Ainsi si l'on revient sur l'exemple de l'ostéosarcome, chez le chien comme chez l'homme, ce type de cancer touche très fréquemment la métaphyse des os longs, présente des taux de métastases et de dissémination métastatiques similaires, ainsi qu'une histologie et réponse au

traitement identique. Par ailleurs, les voies de signalisations des gènes suppresseurs de tumeurs P-53, le protooncogène c-Met, l'interleukine-8 et plusieurs autres médiateurs sont retrouvées dans les deux espèces. L'expression des gènes a été comparée chez le chien et chez l'homme, révélant deux gènes (IL-8 et SLC1A3) potentiellement associés à une forme clinique plus agressive. L'approche comparative offre une grande opportunité d'identifier les gènes plutôt qu'une étude s'intéressant uniquement à une seule espèce. Müller *et al.* ont aussi révélé de nombreuses homologies génétiques entre l'homme et le chien, rendant ainsi une comparaison génétique plus puissante (Müller *et al.*, 2012). Ainsi le gène canin p53, dont les mutations laissent supposer contribuer au moins partiellement à l'initiation de tumeurs, a été isolé, séquencé et la protéine a été caractérisée, révélant une forte homologie entre le gène humain et l'ADN canin. Ainsi ces similitudes significatives dans la présentation clinique de l'ostéosarcome dans les deux espèces, dans la présentation clinique, le diagnostic, les voies de gènes suppresseurs de tumeurs fournit un exemple de l'intérêt du chien comme modèle animal pour les maladies humaines, notamment lorsque celles-ci sont associés à l'âge (Gilmore, Greer, 2015 ; Mazzatenta *et al.*, 2017).

De plus, dans la mesure où le chien cohabite avec son propriétaire, ils sont exposés aux mêmes facteurs environnementaux plus que tout autre modèle animal. Cela offre une opportunité exceptionnelle pour étudier dans une espèce animale les interactions entre l'environnement, la génétique et les facteurs étiologiques des différentes formes de cancer (Mazzatenta *et al.*, 2017).

Les tumeurs sont l'une des principales causes de mortalité chez le chien et chez l'homme. Les maladies dégénératives sont une autre cause importante. Le chien est notamment proposé comme modèle permettant d'étudier les maladies neurodégénératives. Les souris et rats de laboratoire ne développent pas spontanément de maladies neurodégénératives et la maladie d'Alzheimer n'est que partiellement mimée par les modèles de souris transgéniques (Prpar Mihevc, Majdič, 2019). Par contre, le chien peut développer spontanément le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC), aussi appelé « *démence canine* ».

2.2.2.3. Maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC)

Chez l'Homme, le vieillissement est généralement associé à un déclin des fonctions cognitives. La maladie d'Alzheimer est une des maladies neurodégénératives les plus fréquentes chez l'homme avec les maladies de Parkinson, Huntington, la maladie de Charcot et la démence fronto-temporale. Bien que la pathologie soit très étudiée, les mécanismes étiopathogéniques sont encore peu compris. Il manque pour le moment de bon modèle animal. Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin est un syndrome neurocomportemental survenant chez les chiens âgés (60% des chiens, la plupart ayant plus de 11 ans). Il est similaire à la maladie d'Alzheimer sur bien des aspects :

- **Similitudes cliniques.** Comme les humains, les chiens âgés souffrent de troubles cognitifs qui semblent ressembler à la maladie d'Alzheimer. Ce syndrome se caractérise par des déficits d'apprentissage, de mémoire et de conscience spatiale, ainsi que par des changements dans les interactions sociales et les habitudes de sommeil.
- **Similitudes lésionnelles** avec atteinte des gyri cérébraux et atrophie cérébrale, perte neuronale et atrophie corticale décrite dans plusieurs régions du cerveau, similairement à l'humain (Prpar Mihevc, Majdič, 2019)
- **Similitudes physiopathologiques**. Le SDCC est caractérisé par le dépôt de quantités significatives de peptides β amyloïdes qui s'accumulent de manière anormale, viennent constituer des plaques diffuses et sont en corrélation avec un déclin cognitif. Cependant, les chiens atteints de troubles cognitifs n'ont pas la même séquence d'acides aminés de la protéine τ que l'homme, pouvant expliquer pourquoi des plaques d'enchevêtrements neurofibrillaires n'ont pas pu être mises en évidence à ce jour chez le chien, contrairement à l'homme.

Ainsi, de nombreuses maladies fatales ou non (comme les douleurs articulaires, la perte de vision et d'audition, et la faiblesse musculaire) sont également fréquentes chez les chiens et augmentent avec l'âge. Cela permet d'étudier si le ralentissement du vieillissement chez le chien peut retarder le début ou réduire la fréquence des cancers, maladies cardiaques, du diabète, et réduire les douleurs articulaires, maintenir la mobilité et les fonctions sensorielles (Creevy *et al.*, 2016). Si l'on compare leur âge chronologique d'apparition, les comorbidités apparaissent bien plus tard chez les petites races, en comparaison aux grandes races. Les analyses de la durée de l'état de bonne santé devrait ainsi inclure la taille comme covariable essentielle

(Creevy *et al.*, 2016). Dans l'étude qui s'est intéressée aux multiples morbidités et à ses variations en fonction de l'âge, du poids, et de la race, chez plus de 2000 chiens de compagnie, il a été montré qu'alors que le nombre de diagnostic augmentaient avec l'âge, fait intéressant, il n'y avait pas de différences significatives en fonction de la race ou du poids sur le nombre de morbidités. Alors que les races présentent des variations dans leur longévité et de leurs causes de mortalité, leurs trajectoires de morbidité diffèrent légèrement, suggérant que ce serait l'âge de l'apparition des maladies qui serait à l'origine de la source de variation de longévité entre les races (Jin *et al.*, 2016).

2.2.3. L'évaluation des capacités fonctionnelles chez le chien

Le chien est présenté de plus en plus souvent comme modèle de la fragilité par de nombreux auteurs (Bellows *et al.*, 2015 ; Hoffman *et al.*, 2018 ; Jin *et al.*, 2016 ; Mazzatenta *et al.*, 2017 ; Kaeberlein, 2016 ; Creevy, Promislow, 2019 ; Gilmore, Greer, 2015 ; Galibert *et al.*, 2004). Cependant, compte tenu du récent intérêt, peu d'études publiées ce jour ont tenté d'évaluer la fragilité dans cette espèce. Une première étude s'est intéressée à l'évaluation du phénotype de fragilité décrit par Fried *et al.* (Hua *et al.*, 2016) et une deuxième à l'évaluation de l'index de fragilité décrit par Rockwood *et al.* (Banzato *et al.*, 2019).

En France, Hua *et al.* se sont intéressés à évaluer le phénotype de fragilité chez 116 chiens guide d'aveugle, de race Golden retriever, Labrador, des croisements entre ces deux races, et 19 chiens de races différentes, tous stérilisés, s'intéressant aux cinq critères définis par Fried chez l'Homme (Hua *et al.*, 2016). Ces derniers ont été évalués de la manière suivante :

- La **perte de poids** a été évaluée de trois manières différentes :
    - La note d'état corporel. Le critère a été considéré comme absent lorsque ce score était normal, ou présent lorsque l'animal était considéré comme obèse ou trop maigre.
    - L'évaluation de l'appétit. Un appétit conservé constituait un critère normal alors qu'une augmentation ou diminution de l'appétit constituaient un critère anormal.
    - La qualité et la densité du poil. Le critère a été considéré comme absent lorsque le poil était normal, ou présent lorsque le poil était peu dense ou lors d'alopécie marquée.

- **L'activité physique** a été évaluée en fonction du niveau d'activité physique perçu par le propriétaire. Le critère a été considéré comme absent si celle-ci était normale ou présent lorsqu'elle était modérée à faible.

- Il n'y avait pas de méthode évaluant directement chez le chien **la faiblesse musculaire**. La masse musculaire a été estimée et décrite comme normale (critère absent) ou diminuée (selon la classification suivante : perte musculaire modérée, atrophie musculaire ou cachexie).

- La **faible mobilité** a été évaluée de manière indirecte selon deux manières différentes :
    - L'évaluation de l'allure, avec une allure normale (critère absent) ou la présence de boiterie, ataxie ou raideur (critère présent),
    - La présence modérée ou marquée (critère présent) ou l'absence (critère absent) de signes de douleur articulaire,

- L'**épuisement** a été évalué en fonction de la tolérance à l'effort. Le critère a été considéré comme absent lors de bonne tolérance à l'effort ou présent lors de fatigabilité ou d'essoufflement marqué.
-

Il n'y avait alors pas de méthodes évaluant de manière directe chez le chien la faiblesse musculaire et la mobilité. Des items ont alors été présélectionnés selon une évaluation qualitative puis évalués et sélectionnés lorsque l'item se dégradait avec l'augmentation de l'âge. Les individus possédants au moins 2 critères étaient considérés comme fragiles, ceux en possédant 1 ou 0 étaient considérés comme non fragiles. Les résultats ont montré que, indépendamment de l'âge chronologique, de l'état de santé, ou des comorbidités, les chiens ayant au moins deux critères de fragilité étaient plus susceptibles de mourir de manière précoce que les individus qualifiés de non fragiles. Par ailleurs, ils étaient souvent plus vieux, avaient plus de troubles neurologiques, de néoplasies malignes, et de troubles cardiovasculaires. De plus, 4.3% des individus avaient entre 3 et 5 critères, similaires à la prévalence de la fragilité chez l'homme. Une perte de mobilité et une faible activité physique étaient significativement associées à la mortalité.

Cette étude semble ainsi indiquer que l'évaluation de la fragilité selon les critères de Fried *et al.* soit transposable au chien et que la fragilité soit un syndrome gériatrique retrouvé chez le chien (Hua *et al.*, 2016).

Dans une étude, Banzato *et al.* (2019) se sont intéressés à l'évaluation de la fragilité chez le chien par l'indice de fragilité et à le comparer à l'homme. Chez l'homme, l'indice de fragilité est calculé en réalisant une moyenne du nombre de déficits présents chez un individu (Rockwood, 2005). Les déficits sont une liste de signes cliniques, symptômes ou résultats anormaux (Annexe 1). Le choix des déficits pris en compte chez le chien a été décidé selon une procédure standard expliqué par Searle et ses collaborateurs, y compris Rockwood (Searle *et al.*, 2008). Ils ne sont cependant pas listés dans l'étude. Chez le chien, l'indice était cependant modérément corrélé à l'âge et au risque de mortalité à court terme (Figure 12). Néanmoins, sa distribution augmentait avec l'âge et l'accumulation de déficits était fortement liée à une mortalité (Banzato *et al.*, 2019).

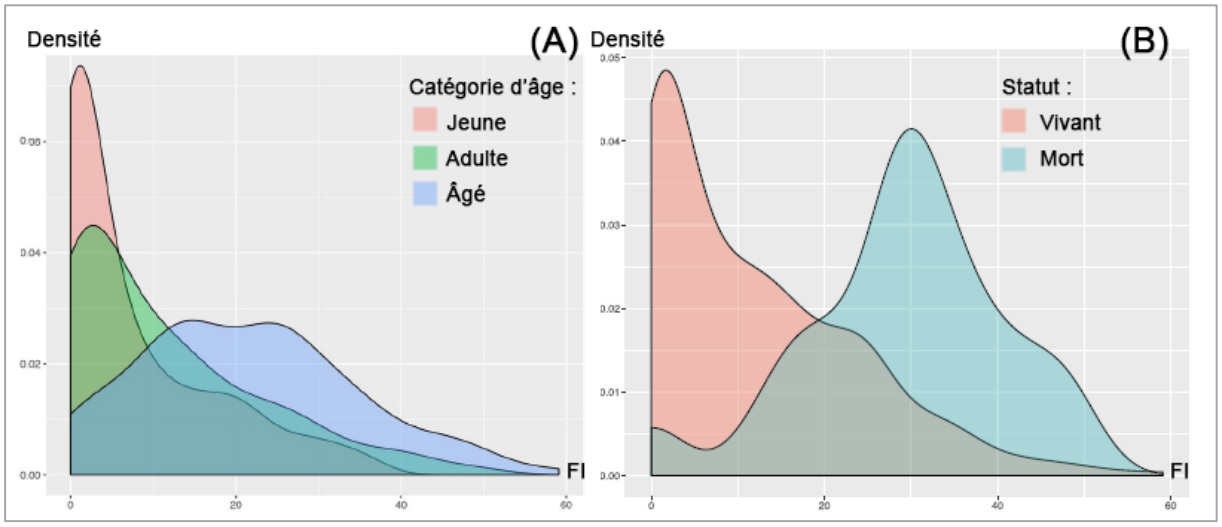


Figure 12- Distribution de la densité en fonction de l'indice de fragilité (FI). La densité a été représentée selon trois catégories d'âge dans la figure (A) : jeune (2 à 6 ans), adulte (7 à 10 ans), âgés (plus de 10 ans). Dans la Figure (B), l'indice de fragilité a été obtenu chez les chiens vivants ou morts durant la période de l'étude.

Tandis que le phénotype de fragilité évalue plutôt les manifestations physiques de la fragilité, l'indice a une appréciation plus globale. Cependant, aucun des deux études ne semblent prendre en compte la qualité de vie ou l'évaluation des relations sociales et l'étude de *Hua et al.* ne prend pas non plus en compte l'évaluation de la cognition. Or ceux-ci sont importants dans l'évaluation des capacités fonctionnelles, d'autant plus que le chien semble être un modèle animal idéal pour l'étude sociale dans la mesure où il a développé des moyens spécifiques de communication avec l'homme consécutivement à leur longue coévolution.

Ainsi l'évaluation de la fragilité chez le chien est encore en cours de développement chez le chien (Heinze-Milne *et al.*, 2019) et plusieurs études s'y

intéressent. On peut par exemple citer le « *Dog Aging Project* », une étude longitudinale réalisée sur 10 ans sur une cohorte de 10 000 chiens pour étudier le vieillissement ainsi que les maladies liées à l'âge (Creevy, Promislow, 2019). L'objectif est de comprendre les facteurs génétiques et environnementaux qui sont à l'origine d'une variation de longévité et de la durée d'un état de bonne santé. Ils ont proposé un autre score de fragilité chez le chien incluant :

- La perte de poids et la mesure de l'état corporel sur une échelle allant de 1 (cachectique) à 9 (obèse) selon l'échelle définie par Laflamme (Laflamme, 1997).
- Le comportement, l'existence d'anxiété ou de nervosité, les dégradations de la relation sociale. Ces critères sont évalués en utilisant le score de Salvin (Salvin *et al.*, 2011b).
- L'activité physique avec l'utilisation d'un collier accéléromètre pour étudier cette activité en fonction de la race, l'âge, le sexe et la taille du chien,
- Les performances cognitives en utilisant le site *Dognition® (https://www.dognition.com/)*, avec une évaluation annuelle.
- L'attitude générale. Elle est évaluée à l'aide d'un instrument mesurant la qualité de vie liée à la santé (HRQL pour *Health-related Quality of Life*) et qui étudie la qualité de vie selon différents axes : énergétique/enthousiaste, heureux/content, actif/à l'aise, calme/relaxé. Il a montré être capable de détecter des changements dans le temps, en parallèle de l'évolution médicale.

Cette étude est actuellement en cours. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude longitudinale terminée de la fragilité ni d'étude sur les capacités intrinsèques.

2.2.4. Il existe différentes trajectoires lors d'augmentation de la longévité

Chez l'homme, lors d'études sur les centenaires, considérés comme modèles de vieillissement réussi, les chercheurs ont suggéré qu'il existait trois voies différentes permettant d'avoir une augmentation de la longévité observée (Creevy *et al.*, 2016) :

- Les individus qui vivent longtemps malgré le diagnostic précoce de maladies associées à l'âge. Ceux-ci sont appelés les « *survivants* »
- Ceux qui échappent jusqu'à un âge tardif aux maladies associées à l'âge, appelés les « r*etardataires* ».
- Ceux qui semblent échapper à la plupart des maladie liées à l'âge jusqu'à la toute fin de leur vie, appelés les « *échappés* ».

Creevy et ses collaborateurs se sont intéressés à savoir si l'on pouvait retrouver ces catégories chez le chien. Prenons l'exemple des cancers où, comme chez l'homme, la souris et le rat, les chiens montrent une augmentation spectaculaire du risque de cancer avec l'âge. Une cohorte réalisée sur 345 chiens de race Rottweiler (Cooley *et al.*, 2003) a suggéré qu'eux aussi peuvent décrire des « *retardataires* » ou « *échappés* ». Parmi les chiens les plus âgés, le pourcentage de chiens ayant développé un cancer était plus faible que chez des chiens plus jeunes, suggérant que les chiens les plus âgés constituaient un pool d'échappés ayant une meilleure capacité à échapper aux maladies et étant relativement « immunisés » contre le cancer. Si une cohorte hétérogène s'intéressait à des chiens plus jeunes, ces échappés pourraient simplement refléter des individus de « haute qualité » étant susceptibles de vivre plus longtemps et « résistants » aux cancers et autres maladies (Creevy *et al.*, 2016).

Afin de déterminer si ce phénomène peut être observé chez des chiens de race différente, Creevy et ses collaborateurs ont également examiné la prévalence de cancers en fonction de l'âge, dans une base de données vétérinaires regroupant des races très courantes. Ils ont alors observé ce même pattern seulement chez les chiens de grande race ayant une espérance de vie diminuée mais de manière surprenante, pas chez les chiens de petites races vivants plus longtemps. Une des hypothèses émises est que la classification d'âge dans la base de données vétérinaires (*Veterinary Medical Database* VMBD) est très large pour les chiens ayant une longue espérance de vie. En effet les catégories sont « 10-15 ans » et « plus de 15 ans », représentant de grandes tranches d'âge et ne permettent pas de refléter les subtilités plus légères liées à l'âge, où un faible nombre d'individus survit plus longtemps.

Ils ont également regardé dans une autre base de données vétérinaires, *VetCompass*, un programme de recherche lancé au Royaume Uni qui collecte un ensemble de données vétérinaires à grande échelle disponible pour la recherche. Il était composé en 2014 de plus de 500 cliniques au Royaume Uni et constituées de données de plus de 2 millions de chiens. Il fournit l'âge précis de mortalité de tous les chiens de manière individuelles. Un même pattern a ainsi été observé pour toutes les races, avec une diminution du pourcentage de cancer dans les âges les plus avancés quelle que soit la taille. Cependant, la taille des échantillons étaient cependant beaucoup plus petites que la bases de données VMDB.

2.2.5. Incapacités et mortalité

Creevy *et al.* citent plusieurs effets indésirables, à savoir le handicap, la qualité de vie diminuée, et à terme la mort. Ils évoquent également « le coût », c'est-à-dire la charge financière des soins pour les propriétaires. Les chiens en fin de vie ont parfois une fin de vie de qualité diminuée. On peut par exemple citer la forte prévalence de l'arthrose (Vaughan, 1990), de l'incontinence (Houpt, Beaver, 1981), de la cachexie (Freeman, 2012). Les chiens peuvent également devenir sourds et aveugles, ce qui peut représenter un danger pour eux et les autres. On peut alors observer un déclin, progressif, irréversible des capacités fonctionnelles. Les moyens pour maintenir une qualité de vie acceptable sont parfois onéreux. L'euthanasie est une décision alors fréquemment choisie. O'Neill rapporte dans une étude sur 4153 chiens, 86,4% des causes immédiates de mortalité sont dues à une euthanasie.

Le chien de compagnie semble ainsi être un modèle prometteur sur de nombreux aspects. Cependant, comme tout modèle, il possède également ses limites.

3. Les limites du modèle canin

3.1. Nécessité de coopération des propriétaires pour les études

A l'inverse des modèles animaux de laboratoire, le chien de compagnie a, par définition, un propriétaire. Ce dernier doit ainsi être volontaire et coopératif, et accepter d'accorder du temps pour l'étude. Les études doivent ainsi être les plus observationnelles possibles et lors d'études interventionnelles, il est nécessaire de se placer dans les conditions éthiques, limiter les gestes invasifs et s'assurer d'être conforme aux règles de bonnes pratiques cliniques. Il est alors possible de réaliser des prises de sang, des examens d'imagerie (radiographie, échographie) et récolter de l'urine. Ces analyses sont couramment réalisées en pratique vétérinaire courante, non douloureuses et peu invasives. Cela nécessite cependant la soumission et l'acceptation du projet par un comité d'éthique, l'accord du propriétaire et la signature d'un consentement éclairé. A l'inverse d'un modèle de laboratoire, il devient plus compliqué, d'un point de vue éthique, d'être plus interventionnel et de mettre en place des protocoles expérimentaux n'ayant aucun bénéfice direct pour l'animal. Le chien constitue ainsi un modèle intermédiaire entre l'animal d'expérimentation et l'homme.

3.2. Causes de décès et euthanasie

On a précédemment évoqué un chevauchement des causes de mortalité entre les deux espèces (canines et humaines, Hoffman *et al.*, 2018). La cause néoplasique est une des plus fréquentes dans les deux espèces. Cependant, le spectre des cancers fréquents chez le chien âgé comprend certains cancers rares chez l'homme, à savoir par exemple les hémangiosarcomes et mastocytomes ou alors certains relativement fréquents chez l'enfant et non l'individu âgé, notamment l'ostéosarcome (Mueller *et al.*, 2007).

De plus, l'euthanasie est une décision courante survenant lors de la fin de vie d'un animal de compagnie, à l'inverse de l'homme. Lors d'étude sur la longévité des chiens au Royaume Uni, elle constitue 86.4% des causes de décès du chien (O'Neill *et al.*, 2013). L'euthanasie représente alors ce qu'on appelle une cause **immédiate** (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, 2004). L'animal est décédé parce que le propriétaire et le vétérinaire ont jugé l'euthanasie nécessaire. La cause de décès immédiate est iatrogène.

Cependant, la cause d'euthanasie est dans la plupart des cas expliquée par la présence d'une cause sous-jacente associée à un état malade. C'est la cause **primaire**. Bien que l'euthanasie ne dise rien directement sur la cause primaire d'incapacité, cette décision survient dans la plupart des cas lorsque la ou les morbidités induites par les causes primaires inhibent considérablement l'activité du chien dans sa vie quotidienne et/ou sa qualité de vie. Les états de dépendance sont difficiles à gérer par les propriétaires (animal grabataire, incontinence…) et aboutissent souvent à la décision d'euthanasie. Il est alors nécessaire de faire la différence entre la cause primaire et la cause imminente. La longévité chez le chien ne représente plus la durée de vie d'un individu (comme chez l'homme) mais la durée pendant laquelle les personnes en charge de la santé du chien (à savoir le propriétaire ou le vétérinaire) estiment que l'animal doit vivre (Creevy *et al.*, 2016). Cela reflète ainsi la volonté des propriétaires de valoriser la qualité de vie de l'animal, plutôt que la quantité. La longévité chez le chien peut-être une mesure de la durée de l'état de bonne santé pour un chien (« *Health span* ») ou au moins d'un état de santé acceptable, qui est le point d'intérêt de l'étude (Creevy *et al.*, 2016).

3.3. Difficultés d'évaluation des capacités fonctionnelles

En 1980, Fries s'est intéressé chez l'homme à la diminution des capacités fonctionnelles et aux invalidités dans des études sur la mortalité et morbidité (Fries, 1980). Cependant, dans de nombreux cas, cela se limite chez le chien à observer s'il marche, court ou monte les escaliers. L'évaluation de critères subjectifs rend plus difficile une comparaison entre individus (Heinze-Milne *et al.*, 2019). De plus, certaines situations à l'origine de diminution des capacités fonctionnelles sont plus subtiles et difficiles à détecter par le propriétaire et le vétérinaire. Cela est particulièrement vrai quand la perte de capacité est reliée à des troubles où le chien ne se plaint pas, notamment lors de troubles cognitifs et psychologiques. Le diagnostic de troubles cognitifs est difficile dans l'espèce canine, c'est pourtant une des causes les plus courantes à l'origine de perte de capacités chez l'homme (Creevy *et al.*, 2016).

Compte tenu de ces difficultés, l'intérêt des parties suivantes portera sur les méthodes possibles pour évaluer les capacités fonctionnelles chez le chien, de manière quantifiable.

4. Conclusion

Cette première partie montre que le chien de compagnie représente un modèle pertinent et original du vieillissement. En effet, la grande diversité entre les races canines en termes de taille, morphologie, espérance de vie et maladies rend le modèle très intéressant. Il présente par ailleurs une physiologie proche de l'homme et un vieillissement comparable. Contrairement aux modèles animaux hébergés en laboratoire, l'homme et le chien partagent le même environnement et le même mode de vie, expérimentent les mêmes conditions environnementales. Le chien est l'espèce animale ayant un système de santé qui se rapproche le plus de celui de l'homme, permettant une évaluation médicale approfondie. Il a une longévité par ailleurs relativement courte, à savoir 12 ans en moyenne, ce qui permet de recueillir des données relatives au vieillissement sur une période de temps relativement brève.

Cependant, à la fois pour prendre en compte des considérations éthiques, de coût et d'accessibilité pour la communauté scientifique, les études les plus nombreuses utilisent dans un premier temps des modèles invertébrés puis des petites mammifères (souris, rats). Le chien de compagnie ne s'oppose pas aux modèles précédents mais est complémentaire. Il possède ainsi une position intermédiaire entre l'homme et les modèles de laboratoire. Il nécessite cependant l'implication et la

coopération entre les propriétaires, des centre hospitaliers vétérinaires et la communauté scientifique des gérosciences.

PARTIE II – CONTRIBUTION A LA COHORTE CANINE INSPIRE

I. LE PROJET INSPIRE

Ce travail de thèse faisant partie du projet Inspire au titre de la constitution de la cohorte canine, miroir de la cohorte humaine, il est nécessaire d'avoir une présentation rapide du projet global et des caractéristiques de la cohorte humaine de référence.

1. La cohorte humaine

INSPIRE est un programme de recherche dédié au vieillissement biologique et au vieillissement en bonne santé afin de prévenir de la dépendance chez l'homme. Ce projet possède de nombreux objectifs :

- Construire une plateforme translationnelle globale de ressources cliniques, biologiques et technologiques dans le domaine de la géroscience. Elle regroupe des informations sur les espèces humaine et animales, allant de l'échelle cellulaire à l'individu, de la recherche aux données clinique.
- Comprendre comment les individus, humains ou animaux, transitent d'un état robuste à pré fragile puis fragile
- Définir des stratégies afin de maintenir les capacités fonctionnelles

L'objectif du programme est de collecter un ensemble de données relatives à une cohorte translationnelle de 1000 individus durant 10 ans. Les hommes ou femmes, âgés de 20 ans ou plus, sans limite supérieure d'âge, fragiles ou robustes, affiliés à un régime de sécurité sociale sont inclus dans l'étude. La liste d'exclusion comprend les critères suivants :

- Les individus ayant une maladie sévère avec une espérance de vie raccourcie, Cela comprend de manière générale les personnes ayant une espérance de vie inférieure à 5 ans ou inférieure à un an pour la faible fraction de participants étant très âgés et handicapés,
- Les individus privés de leur liberté par des décisions administratives, judiciaires,
- Les personnes sous tutelle.

Les personnes ciblées pour l'étude sont essentiellement des individus de plus de 60 ans afin de capturer des évènements cliniques majeurs, tel que le déclin fonctionnel, le début d'incapacité, la fragilité, les maladies chroniques lourdes. Elles sont recrutées auprès des services de santé, comme le service de gériatrie ambulatoire par exemple, dans la ville de Toulouse et sa région.

Un ensemble de données est ensuite collecté :

- **Informations rapportées par le patient** lui-même :

Il est demandé au patient des informations sur son mode de vie et son environnement, à savoir par exemple son activité physique, son alimentation, la présence ou non de tabagisme et son exposition au soleil. Les conséquences sur sa cognition, sa mobilité, sa fatigue, et l'isolement social, observés par le patient lui-même lui seront également questionnées.

- **Données cliniques** et **fonctionnelles** :

Des mesures cliniques sont réalisées dans les cinq domaines des capacités intrinsèques, à savoir la locomotion, la cognition, la vitalité, le domaine psychosocial, et les capacités sensorielles. La fragilité, les capacités fonctionnelles et la santé orale seront également évaluées. Le tableau ci-dessous résume les différentes données collectées et leur fréquence (visite d'inclusion, suivi distanciels tous les 4 mois, ou visites annuelles) :

Tableau 5- Les différentes données collectées dans la cohorte humaine et leur fréquence.

		Avant inclusion	Inclusion	Tous les 4 mois	Visites annuelles
Note d'information		X			
Consentement éclairé		X			
Paramètres socio démographiques			X		
Mode de vie			X		X
Examen clinique	Maladies chroniques		X	X	X
	Signes vitaux (fréquences cardiaque et respiratoire, pression artérielle)		X		X
	Poids et taille		X		X
	Traitement en cours		X		X
	Questionnaire nutritionnel		X		X
	Tests cognitifs		X		X
	Evaluation de la santé orale		X		X
	Evaluation de la vision et de l'audition		X		X
	Indice de fragilité		X	X	X
	Monitoring de l'activité (physique et sommeil)		Sous groupe	Sous groupe	Sous groupe

- **Données biologiques et d'imagerie :**

Des examens complémentaires sont également réalisés. Pour chaque patient, des échantillons de sang, d'urine, de salive, la plaque dentaire, des écouvillons nasopharyngés et oropharyngés ainsi que des écouvillons de peau et calques cutanées sont prélevés.

Pour certains patients, peuvent être également prélevés des biopsies de peau, cheveux et fèces et/ou réalisés des examens complémentaires plus poussés, à savoir l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) permettant une évaluation de la composition corporelle, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et du corps entier, une évaluation de la fonction cardiorespiratoire (avec la mesure de la consommation maximale en oxygène $VO2_{max}$ et de la puissance maximale aérobie), et la mesure de la force musculaire isocinétique.

- **Données technologiques :**

Dans un sous-groupe de la cohorte, il est prévu de planifier et tester une évaluation digitale innovante à l'aide :

- De capteurs situés dans la maison de l'individu mesurant notamment la vitesse de marche et sa variabilité dans l'environnement quotidien,
- D'analyses vidéographiques automatisées de la mobilité,
- D'analyses faciales d'images en 3D pour la détection de marqueurs digitaux du vieillissement.

La récolte de l'ensemble de ces données a pour objectif d'avoir une analyse complète, multimodale et intégrée.

L'ensemble des participants ont une fois par an une évaluation clinique avec prélèvements d'échantillons (sanguin, urinaire, et salivaire). Entre chacune des visites annuelles, les patients ont la possibilité d'enregistrer des informations cliniques incluant des évènements médicaux indésirables (comme par exemple des fractures, des diagnostics de maladies), les consultations médicales, les changements de prescription et mise en place de nouveaux traitements médicaux. De plus, une évaluation des capacités intrinsèques est réalisée tous les 4 mois. Lorsqu'un déclin des capacités intrinsèques est observé, des évaluations cliniques et des examens complémentaires plus poussés sont réalisés afin d'investiguer la réponse à certains biomarqueurs du vieillissement au moment précis où le déclin est observé.

En parallèle, des cohortes animales en miroir de la cohorte humaine ont été mises en place afin de découvrir les biomarqueurs du vieillissement, leurs mécanismes d'action et de mener des investigations.

2. Cohortes miroir animales :

Trois cohortes animales sont étudiées en parallèle de la cohorte humaine sur trois espèces animales : la souris (*Mus musculus),* le poisson (*Nothobranchius furzeri*) et le chien de compagnie (*Canis lupus familiaris*).

2.1. La cohorte murine

La cohorte murine a une place importante au sein du projet, avec deux objectifs :

- Caractériser la fragilité chez la souris à travers plusieurs paramètres cliniques afin de proposer un nouveau score de fragilité. La fragilité et le vieillissement accéléré auront été induits par des facteurs de risque précis, à savoir la sédentarité, l'inactivité physique, le surpoids et l'obésité,
- Identifier un ensemble de biomarqueurs de fragilité pour prévenir la fragilité et le vieillissement accéléré.

Afin de mimer l'hétérogénéité de la population humaine, des souris SWISS (non consanguines) sont étudiées. L'âge d'intérêt pour les études sont 6, 12, 18 et 24 mois, supposés correspondre approximativement à 30, 42, 56, 69 ans chez l'homme. Durant l'étude murine, du sang, de l'urine et des fèces seront récoltés. L'évaluation des capacités fonctionnelles permettra un typage comportemental.

2.2. Modèle de poisson : Nothobranchius furzeri

Nothobranchius Furzeri, aussi appelé Killifish africain, est une espèce de poisson utilisée en laboratoire comme modèle animal de vieillissement accéléré. C'est un des vertébrés ayant l'espérance de vie la plus courte, entre 4 à 6 mois. Tous ses organes développent ainsi un vieillissement accéléré comparable à celui qu'on peut observer chez l'homme.

Dans le projet Inspire, il sera exposé à une activité physique, à une alimentation riche en graisse ou, à l'inverse, à une période de jeûne puis réalimentation, afin de mimer les différentes conditions que l'on peut retrouver chez l'homme âgé.

Plusieurs domaines seront évalués, comprenant les domaines métaboliques, immunitaires, de la cognition et de la mémoire, de la locomotion, de la fonction cardiaque et du tractus digestif, du microbiote, de l'hématopoïèse et évaluation des propriétés régénératives. La locomotion et la cognition seront évaluées en s'appuyant sur des images vidéographiques.

2.3. Cohorte de chiens de compagnie

Pour l'ensemble des raisons évoquées dans la première partie, le modèle canin semble être un modèle pertinent de l'étude du vieillissement, avec une place dans le projet Inspire, en synergie avec les cohortes de recherche humaine et les cohortes des autres modèles animaux.

L'objectif de cette cohorte est de réaliser une étude longitudinale sur 500 chiens, durant 8 ans. Le recrutement des chiens de compagnie se fait auprès du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT). Les critères d'inclusion comprennent ainsi tout chien, de race pure ou non, ayant atteint au minimum un tiers de son espérance de vie et dont le pronostic vital n'est pas engagé sur une durée inférieure à deux ans. L'âge minimal d'entrée dans l'étude, correspondant à un tiers de la médiane de la longévité d'une race en fonction du sexe, a été rapporté en Annexe 2 A. Pour un chien croisé, l'âge minimal d'entrée dans l'étude correspond à la moyenne de l'âge minimal d'entrée dans l'étude des deux parents. S'il n'est pas possible de connaître la race des parents ou si la race ne figure pas parmi la liste rapportée en Annexe 2 B, l'âge minimal d'entrée dans l'étude se fera en fonction du poids.

L'objectif étant d'étudier le vieillissement non pathologique, sera alors exclu de l'étude tout chien dont l'espérance de vie est inférieure à deux ans suite au diagnostic d'une maladie écourtant son espérance de vie.

Des documents d'information seront mis à disposition des clients du CHUVAC à l'entrée de l'établissement pour informer les propriétaires de chiens et les inviter à être volontaires. Ils pourront également être recrutés lors de consultations de médecine préventive (consultations vaccinales, consultations de reproduction, de nutrition, de comportement, de dentisterie préventive) ou lors des consultations de médecine de première ligne où le pronostic n'est à priori pas réduit à moins de deux ans (bilan gériatrique lors de consultations de médecine générale ou consultations de dermatologie).

Un propriétaire pourra proposer plusieurs de ses chiens dans l'étude dans la mesure où les critères précédemment évoqués sont respectés.

Le protocole de la cohorte canine est répertorié dans la Figure 13. Chaque année aura lieu une visite annuelle avec :

- Un nouveau questionnaire client,
- Une consultation avec un examen clinique général,
- Une évaluation des capacités fonctionnelles,
- Des prélèvements sanguins, urinaire, de salive, de plaque dentaire (biofilm), écouvillons nasaux, buccaux, et auriculaires, peau, poils, et fèces,
- Des examens complémentaires (radiographie et échographie).

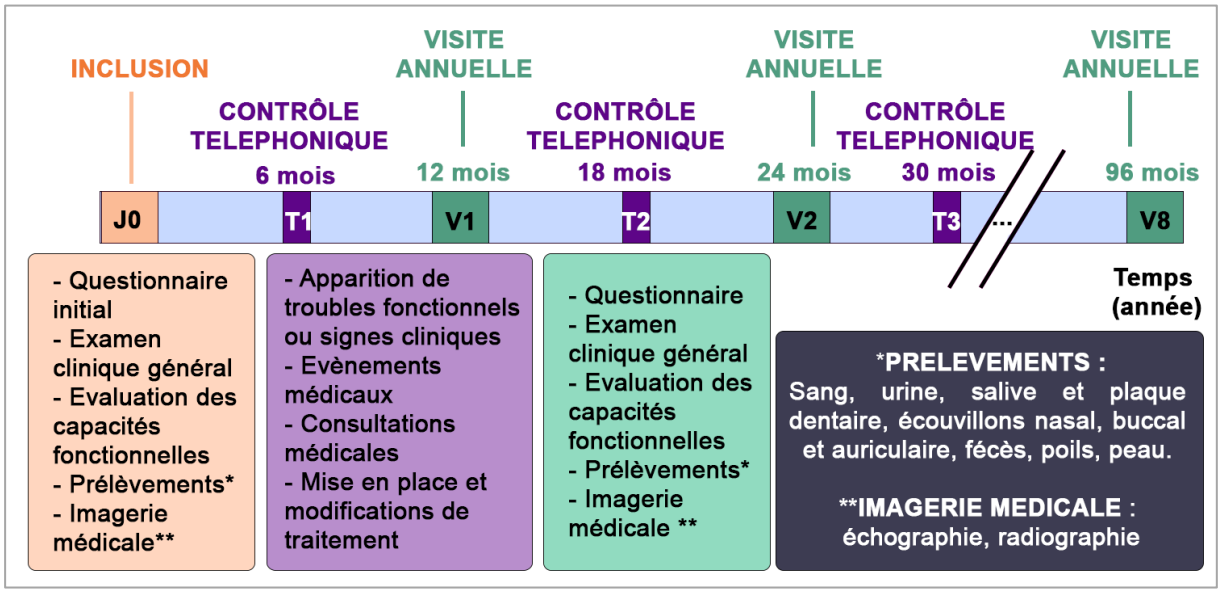


Figure 13- Schématisation du protocole de suivi de la cohorte canine du projet Inspire.

Le tableau ci-dessous (Tableau 6) met en parallèle le résumé de la nature des informations collectées pour la cohorte humaine et pour la cohorte canine. Un certain nombre d'éléments sont tout à fait transposables et relèvent d'examens cliniques standardisés en pratique vétérinaire. La collecte d'informations concernant l'environnement du chien, son mode de vie et l'historique médical sera réalisée par le biais du « questionnaire propriétaire » à compléter par ce dernier en amont de la première visite. Le questionnaire sera vérifié et au besoin complété lors de la première visite par le clinicien.

D'autres éléments moins classiques en médecine vétérinaire nécessitent la mise en place de protocoles ou de développements spécifiques, notamment pour ce qui relève de l'évaluation des capacités intrinsèques et de l'évaluation de la fragilité.

Tableau 6- Les différentes données collectées dans la cohorte canine et leur fréquence.

		Avant inclusion	Inclusion	Tous les 6 mois	Visites annuelles
Note d'information		**X**			
Consentement éclairé		**X**			
Paramètres socio démographiques			**X** *(Questionnaire propriétaire)*		
Mode de vie			**X** *(Questionnaire propriétaire)*		**X**
Examen clinique	Maladies chroniques		**X** *(en cours)*	**X**	**X**
	Signes vitaux (fréquences cardiaque et respiratoire, pression artérielle)		**X** *(Examen clinique)*		**X**
	Poids et taille		**X**		**X**
	Traitement en cours		**X** *(Questionnaire propriétaire et consultation)*		**X**
	Questionnaire nutritionnel		**X** *(Questionnaire propriétaire et consultation)*		**X**
	Tests cognitifs		**X** *En cours (thèse vétérinaire)*		**X**
	Evaluation de la santé orale		**X** *(Examen clinique et clichés photographiques)*		**X**
	Evaluation de la vision et de l'audition		**X** *(PAE sur des chiens Beagle)*		**X**
	Indice de fragilité		**X** *(Evaluation fonctionnelle non validée)*		**X**
	Monitoring de l'activité (physique et sommeil)		**Sous-groupe ?** *(Accéléromètre)*		**X**

Comme exposé ci-avant, le concept d'utilisation récente en médecine humaine n'a pas d'équivalent en médecine humaine. Les éléments relatifs aux évaluations fonctionnelles attendues seront développés spécifiquement dans la suite de la thèse.

Les prélèvements biologiques à réaliser en vue du biobanking sont également assez facilement transposables. Seules les quantités/volumes seront adaptées à la taille du chien, notamment les volumes de sang. Une autre adaptation concernera la salive, avec une limitation de la quantité prélevée.

II. EVALUATION DES CAPACITES INTRINSEQUES

Comme évoqué dans la première partie, la notion de capacités intrinsèques est très récente. Elle est décrite seulement de manière théorique chez l'homme (OMS, 2016) et n'a pas été abordée de façon globale chez le chien. Si l'on s'intéresse à une approche centrée sur les capacités fonctionnelles, seule la notion de fragilité a été abordée chez le chien, et de manière récente (Hua et al., 2016 ; Creevy et al., 2019 ; Banzato et al., 2019).

Comme nous l'avons vu dans la première partie, les capacités intrinsèques s'intéressent à cinq domaines : la **mobilité**, la **cognition**, le domaine **psychosocial**, la **vitalité** et les **sens**. Les différentes méthodes d'évaluation des capacités intrinsèques chez le chien, que l'on peut trouver dans la littérature feront l'objet de cette deuxième partie. L'objectif n'est pas de transposer littéralement les évaluations telles que réalisées chez l'homme à l'espèce canine. Celles-ci peuvent en effet nettement différer entre l'homme et le chien de compagnie ou demander des adaptation (coopération du patient, perception de la réponse ou évaluation gradée/chiffrée). Nous présenterons une revue non exhaustive de la littérature sur les méthodes décrites et utilisables chez le chien de compagnie, permettant l'évaluation des capacités fonctionnelles en lien avec les domaines des capacités intrinsèques.

Dans notre cohorte canine, ces évaluations fonctionnelles seront appréciées à la fois par les réponses aux questions du « questionnaire propriétaire », à remplir en amont de la première consultation, et par les évaluations fonctionnelles dédiées organisées durant cette consultation, après sélection des tests les plus pertinents et phase de validation au sein du CHUVAC, sur une cohorte pilote.

1. Les sens

Myers a expliqué que les sens peuvent être évalués de plusieurs manières différentes (Myers, 1991) :

1 – Par le **conditionnement**, qu'il soit opérant ou classique. Cette technique consiste à apprendre une action à l'animal (comme, par exemple, discriminer un élément nouveau à l'aide de ses fonctions sensorielles), de le récompenser lorsqu'il réalise l'action et ensuite d'évaluer la reproduction du comportement, et donc *in fine* de ses capacités sensorielles. Cela demande du temps et de l'entraînement. Par ailleurs, il peut s'avérer de difficile de conditionner initialement un animal qui doit

réussir une tache à l'aide de ses sens alors qu'il présente éventuellement dès le départ une altération de ses performances qui pourrait l'empêcher de répondre de manière appropriée (Myers, 1991).

2 – Par des techniques d'**électrophysiologie** qui permettent des mesures objectives. Cependant, ces méthodes ne mesurent que le fonctionnement des parties du système nerveux associées à une fonction sensorielle. Par ailleurs, elles nécessitent une anesthésie et un équipement onéreux (Myers, 1991).

3 – Par des techniques utilisant les **comportements innés**. Ces techniques permettent d'évaluer les fonctions sensorielles sans nécessiter d'apprentissage. Elles sont par ailleurs plus simples et rapides à réaliser, sans nécessiter de matériaux spécifiques et onéreux. Cependant, la répétition de la présentation d'un stimulus peut être à l'origine d'une adaptation de comportement après un stimulus répété ou constant. De plus, elles peuvent être biaisées selon l'état de vigilance du chien, par exemple, s'il a un comportement trop enjoué ou manque de motivation.

Différentes méthodes ont été par la suite décrites de manière plus détaillée. Les capacités intrinsèques comprennent l'audition et la vision, chez l'homme. Cependant, un autre sens a son importance chez le chien, à savoir l'odorat (Horowitz & Hecht, 2014), qui est un sens dont les chiens se fient plus qu'à leur audition. Ils possèdent en effet plus de 300 millions de récepteurs sensoriels olfactifs alors que l'homme n'en possède que 6 millions (Scheifele *et al.*, 2012). Leur perte est ainsi beaucoup plus remarquable chez le chien que chez l'homme (Myers, 1991 ; Scheifele *et al.*, 2012).

1.1. Audition

Comme chez l'homme, on peut observer chez le chien le phénomène de presbyacousie qui se définit comme une perte de l'audition, progressive, surtout dans les fréquences élevées, liée à plusieurs dysfonctions du système auditifs (périphérique et/ou central) qui survient lors du vieillissement. Elle affecte surtout les animaux âgés de plus de 8 – 10 ans (Haar *et al.*, 2008).

1.1.1. Questionnaire

La perte progressive de l'audition peut être détectée par les propriétaires grâce à des modifications de comportements.

Les signes d'alerte peuvent être les suivants (Scheifele *et al.*, 2012) :

- Le chien s'endort malgré une ambiance sonore,
- Il ne réagit plus à des sons contrairement à son habitude, tels que des commandes verbales, frappement des mains, sonneries, cognements à la porte, ouverture de portière de voiture, bruits de voiture qui arrive…
- Il ne répond pas à son nom,
- Il présente des difficultés à se réveiller quand il dort,
- Il a tendance à sursauter quand une personne n'étant pas dans son champ de vision le touche,
- Il aboie de manière excessive,
- Il semble désorienté, confus ou agité dans des endroits familiers.

Une étude (Mason *et al.*, 2013) s'est intéressée à déterminer la pertinence d'un questionnaire orienté sur le comportement pour détecter la perte d'audition chez 100 chiens de compagnie atteints d'otite chronique. L'objectif était également de grader la perte d'audition. Ces résultats ont été comparés avec les potentiels auditifs évoqués, réalisés sur des chiens anesthésiés. Les questions étaient alors les suivantes :

- Pensez-vous que votre chien entend bien ?
- Est-ce que votre chien entend si un coup est frappé à votre porte / entend la sonnette ?
- Est-ce que votre chien entend le klaxon de la voiture ?
- Est-ce que votre chien entend la fermeture d'une porte de voiture ?
- Est-ce que votre chien dort profondément (c'est-à-dire ne bouge pas lorsqu'il dort et que vous entrez dans la pièce) ?
- Est-ce que votre chien aboie plus fort qu'il n'avait l'habitude de le faire ?
- Si vous vous tenez derrière votre chien, est-ce qu'il vous entend taper dans vos mains ?
- Si vous vous tenez derrière votre chien, est-ce qu'il vous entend quand vous chuchotez son nom ?

L'OMS a classé les pertes d'audition selon plusieurs grades, chez l'homme, avec : 0 (l'homme peut entendre des sons inférieurs à 25dB), I (le seuil minimal d'audition est compris entre 26 et 40 dB), II (41-60dB), III (61 -80 dB), IV (> 81 dB).

Le questionnaire utilisé chez le chien a été orienté de manière à tester différents types de sons que le chien peut entendre dans sa vie quotidienne. Il est ainsi considéré

que plusieurs unités de décibels sont testées, comprenant le chuchotement (20 dB), la conversation normale (50-60 dB), un trafic routier important (80 dB), et le tonnerre (120 dB).

L'étude a montré que de tels questionnaires ne sont pas sensibles (12,5%) pour détecter une légère perte d'audition, de grade I. L'hypothèse évoquée par les auteurs est qu'une perte légère n'est pas invalidante chez le chien et que les modifications de comportement sont alors difficilement observables. De même, détecter une perte d'audition unilatérale était peu fiable avec l'utilisation du questionnaire. En revanche, pour des grades supérieurs, le questionnaire avait une bonne sensibilité (83%) et spécificité (94%).

L'étude a aussi montré qu'il fallait réaliser ce questionnaire dans l'environnement de l'animal et non en clinique vétérinaire : chez lui, l'animal est plus réceptif et ses comportements sont moins inhibés par la peur ou l'appréhension. Certains propriétaires n'ont cependant pas réussi à détecter une perte d'audition modérée de leur animal dans son environnement habituel donc il est nécessaire, dans un second temps, de réévaluer ces points en consultation.

1.1.2. Comportements innés et audiométrie

L'audiométrie est une méthode qui évalue l'audition du chien en observant sa réponse comportementale à un stimulus sonore. Ce stimulus peut provenir de l'environnement naturel ou être produit artificiellement.

Les réponses comportementales les plus pertinentes sont les mouvements des oreilles, des yeux et de la tête (Lefebvre, 1993). D'autres études se sont intéressées à la respiration comme réponse (Bradford *et al.*, 1973).

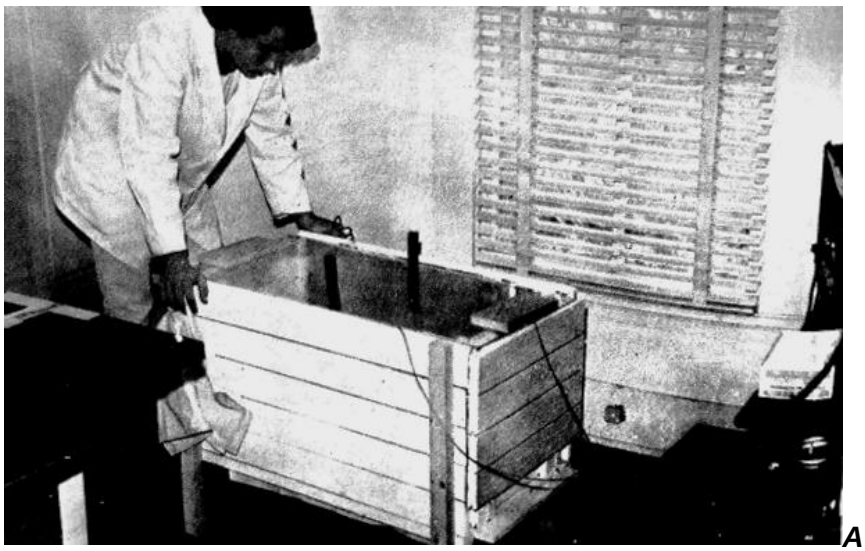
Myers décrit une technique simplifiée où sont évalués le réflexe de sursaut et le réflexe de Preyer dans l'environnement naturel. Le réflexe de Preyer est un réflexe peu connu et considéré comme étant une composante du complexe de sursaut. Il est caractérisé par le redressement du pavillon auriculaire en réponse à un son (Myers, 1991), alors que le réflexe de sursaut correspond à une réponse comportementale moins focalisée. Les réponses comportementales les plus pertinentes sont les mouvements des oreilles, des yeux et de la tête (Lefebvre, 1993). Il n'est pas conseillé de tester l'audition avec un son que l'animal peut « ressentir » (comme par exemple le claquement d'une porte) ou voir (Luttgen, 1994).

Des techniques permettant une exploration plus quantitative peuvent également être réalisées à l'aide d'un audiomètre et d'écouteurs (Scheifele *et al.*, 2012). La réaction de l'animal est testée avec des stimuli sonores variant en fréquence, en intensité, et en direction (Luttgen, 1994). Des écouteurs sont placés à proximité des oreilles, à moins de 10 cm des pavillons (Lefebvre, 1993). Il est recommandé d'avoir un audiomètre avec des intervalles de fréquence compris au minimum entre 500 et 8000 Hz et des intervalles d'intensité entre 0 et 110 dB. Un audiomètre permet de produire un son et d'augmenter progressivement l'intensité par pallier de 10 dB, à fréquence fixe, jusqu'à l'apparition d'une réponse comportementale. Puis, pour cette même intensité, il est possible de faire varier la fréquence à diverses gammes de fréquences différentes (500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 Hz).

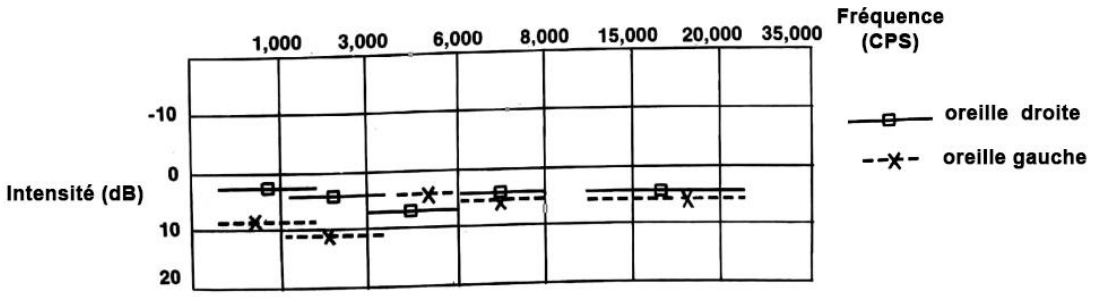
Un audiogramme peut alors être réalisé. Pour que celui-ci soit interprétable, il est recommandé de répéter plusieurs fois l'examen d'audiométrie, ce qui nécessite une hospitalisation du sujet. Le seuil d'audition est alors défini comme étant l'intensité minimale pour laquelle une réponse comportementale est observée dans 50% des tests, à une fréquence donnée (Lefebvre, 1993).

Rose a proposé une méthode avec une bande sonore composée de bruits naturels, de fréquence connue pour réaliser l'audiogramme (Rose, 1977). Il a divisé ces sons naturels selon trois catégories : ceux considérés comme une menace, ceux produits par une proie, ceux produits par la voix du maître. Les sons peuvent être disponibles par des maisons d'enregistrement ou enregistrés par la personne qui réalise l'expérience. L'utilisation d'un sonogramme permet de déterminer la fréquence. Le son choisi doit avoir un intervalle de fréquence le plus étroit possible et l'enregistrement doit être fait sans bruit parasite. Le chien est placé dans une chambre sonore (Figure 14 A).

Les résultats les plus pertinents ont été obtenus lors de l'évaluation alternative d'une oreille puis de l'autre, avec un même son produit à une intensité croissante. L'évaluation sélective d'une oreille ou de l'autre est permise par les audiomètres et les unités stéréophoniques qui permettent la transmission d'un son de manière sélective dans seulement un haut-parleur. L'article décrit cependant seulement la méthode et la réalisation d'un audiogramme sur un seul chien (Figure 14B). Cette méthode expérimentale n'a pas été évaluée ou comparée à d'autres méthodes.



A



B

Figure 14- Photographie du dispositif (A) et tracé de l'audiogramme (B) (d'après Rose, 1977). (A) : L'animal est placé dans une chambre sonore et l'expérimentateur observe les réactions de l'animal. (B) : les lignes représentent les intervalles de fréquence du son émis.

Des essais d'audiométrie dans des salles insonorisées ont été réalisés, chez le chien (Myers, 1991). La réponse des chiens était enregistrée par vidéo et évaluée par un jury. Une grande variation des résultats a été observée pour un même animal, entre différents essais. Certains animaux ne présentaient pas de réponse comportementale à 110 dB alors que leur audition ne semblait pas présenter d'anomalie avec la méthode de référence, les potentiels évoqués auditifs (discutés ci-après). L'hypothèse émise par les auteurs est que l'intensité a été augmentée de manière progressive et croissante alors que d'autres études, chez les chevaux, ont montré que cette méthode était efficace avec une présentation aléatoire de l'intensité des sons émis.

En outre, cette méthode évalue ainsi une réponse comportementale à un son et, comme les autres méthodes comportementales, elle présente des limites (adaptation de comportement, état de vigilance du chien, comportement inhibé dans un environnement non familier, nécessité d'un endroit calme sans stimuli). Il est possible de conditionner le comportement du chien au préalable aux différents bruits, en le récompensant lors de succès afin d'améliorer les résultats (Lefebvre, 1993). Par

ailleurs, cet examen nécessite d'être dans une pièce calme et isolée, l'idéal étant une cabine audiométrique (Myers, 1991).

1.1.3. Techniques d'électrophysiologie :

Les méthodes d'évaluation d'électrophysiologie évaluant l'audition sont nombreuses mais parfois peu documentées chez le chien.

1.1.3.1. Potentiels évoqués auditifs :

L'acquisition des potentiels évoqués auditifs (PEA) est la méthode de référence permettant d'évaluer la surdité, chez le chien (Mason *et al.*, 2013). Elle dérive de l'électroencéphalographie (Lefebvre, 1993). Les potentiels évoqués sont, dans la majorité des cas, utilisées pour déterminer une surdité chez le chiot. Cependant, cette méthode peut être également utilisée lors de surdité l'animal âgé, notamment pour quantifier la perte d'audition afin de savoir si la mise en place d'une prothèse auditive se justifie ou non (Luttgen, 1994).

L'activité électrique de la cochlée, du nerf auditif et des premiers relais des voies nerveuses du tronc cérébral sont enregistrés à la suite de signaux sonores répétés. Des écouteurs sont positionnés dans le canal auditif et trois électrodes sont placés en position sous cutanée. Les amplitudes du signal électrique se retrouvent diminuées chez les chiens malentendants ou absents chez les chiens sourds (Knowles *et al.*, 1988 ; Myers *et al.*, 1985). Par ailleurs, cette technique permet une évaluation quantitative, avec la mesure d'un seuil minimal d'audition (Scheifele *et al.*, 2012). Cependant, des artéfacts biologiques peuvent être détectés par les électrodes, tels que l'activité électrique cardiaque, des mouvements de l'animal, etc. Marshall *et al.* (1985) ont comparé les mesures des PEA sur 24 chiens de laboratoire, anesthésiés ou non.

Seulement 11 chiens sont restés calme dans une pièce sombre avec une contention légère durant les 20 – 30 minutes d'acquisition des mesures. Pour les 13 autres, une sédation légère a été nécessaire (acépromazine à 0,55 mg/kg en voie sous-cutanée). Pour les chiens agités non sédatés, l'enregistrement était non interprétable. L'étude n'a pas montré de différences significatives dans les mesures de PEA entre le groupe de chiens sédatés (n = 13) et ceux non sédatés (n = 11). L'acquisition de potentiels évoqués auditifs semble donc possible sur des chiens non anesthésiés. Cependant, ces chiens étaient des chiens de laboratoire, avec un

tempérament supposé calme. Or, la méthode nécessite de mettre en place des écouteurs dans le conduit auditif du chien, ainsi que des électrodes sur la peau ou en sous cutané, ce qui peut provoquer la réticence de nombreux chiens donc une sédation et/ou une anesthésie relativement courte (inférieure à 15min) sont souvent recommandées (Myers *et al.*, 1985 ; Lefebvre, 1993).

Ainsi, cet examen est peu réalisé en pratique vétérinaire courante. Par ailleurs, le spectre de fréquence audible est plus grand chez le chien que chez l'homme. En effet, le chien entend des fréquences comprises entre 67 Hz et 45 kHz alors que l'homme entend des fréquences comprises entre 64 Hz et 23 kHz. Or, les machines utilisées pour mesurer les potentiels auditifs évoqués sont destinées à la médecine humaine et il n'est donc pas possible de tester la perte d'audition à des fréquences élevées, chez le chien (Mason *et al.*, 2013). Cette technique ne permet pas par ailleurs d'évaluer l'intégration consciente de l'intégration auditive par l'animal. C'est néanmoins l'examen le plus fiable et répétable permettant de tester l'audition, chez le chien.

1.1.3.2. L'impédancemétrie acoustique :

Lorsqu'un son est émis, les vibrations acoustiques sont transmises du conduit auditif externe à l'oreille interne par le tympan et la chaine ossiculaire. L'impédance acoustique évalue alors la rigidité du système, en déterminant le pourcentage d'énergie transmise. Elle permet d'explorer le fonctionnement de l'oreille moyenne, le réflexe acoustique, les réflexes de la cochlée et du nerf cochléaire (Lefebvre, 1993).

Deux tests sont alors possibles : la tympanométrie et le réflexe acoustique. Ils permettent surtout la localisation des lésions plutôt que l'évaluation de la capacité sensorielle. Par ailleurs ils nécessitent un matériel spécifique et sont peu utilisés en médecine vétérinaire. L'impédancemétrie ne sera pas présentée dans le cadre de ce travail.

1.1.3.3. Otoémissions acoustiques (OAE) :

Les otoémissions acoustiques sont des émissions de faible amplitude, produites par les cellules ciliées de la cochlée, émises spontanément en l'absence de stimulation sonore ou en réponse à un stimulus acoustique de faible ou moyenne intensité. Chez l'Homme, cette méthode est utilisée pour déterminer la fonctionnalité de la cochlée, en combinaison avec l'acquisition des PEA (Scheifele *et al.*, 2012).

Cependant il n'existe que peu d'études chez le chien : Sockalingam *et al.* ont réalisé des études préliminaires, chez le chien (Sockalingam *et al.*, 1998) et McBrearty se sont intéressés aux OAE, chez le chiot (McBrearty, Penderis, 2011). L'OAE n'a jamais été utilisée en routine chez le chien à ce jour (Scheifele *et al.*, 2012). Par ailleurs, le matériel utilisé et, notamment les sondes, sont empruntés à la médecine humaine. Les sondes sont mal adaptées et doivent être profondément avancées dans le conduit auditif et sont mal tolérées chez le chien vigile. Par ailleurs, la capacité à avoir une bonne étanchéité de l'écouteur dans le conduit est difficile (Scheifele *et al.*, 2012). Cette technique ne sera donc pas utilisée dans le projet.

L'évaluation des capacités auditives sera permise durant notre étude essentiellement par l'évaluation de l'audition du chien dans son environnement et son quotidien par son propriétaire. Dans un second temps, des méthodes simples basées sur des réactions comportementales pourront être envisagées durant la consultation.

1.2. Vision

La vision est un sens complexe comprenant la perception du mouvement, de la lumière, des couleurs et des formes, des perspectives, de la profondeur, de l'acuité visuelle. Il n'existe pas de méthode de référence pour évaluer la vision, chez le chien (Graham *et al.*, 2019).

1.2.1. Questionnaire

Graham et ses collaborateurs se sont intéressés à l'élaboration d'un questionnaire permettant d'évaluer la vision chez le chien et comment celle-ci peut affecter les activités journalières d'un chien (Graham *et al.*, 2019). Un premier questionnaire a été construit en se basant sur deux sources différentes : d'une part, avec un questionnaire destiné à évaluer la vision chez des enfants en bas âge et, d'autre part, à partir de comportements du chien et de questions à son maître, pouvant être demandés lors d'une consultation ophtalmologique, chez un vétérinaire. Sur les 25 questions initiales, 17 ont été retenues par un jury composé de 10 vétérinaires et 10 propriétaires. Les 17 questions ont ensuite été posées à 201 propriétaires de

chiens. Les questions ont été formulées de manière à limiter au mieux le biais émotionnel en fonction de la réponse du propriétaire, et d'être le plus objectif possible. Un score était attribué à chacune des questions (de 0 à 4), et les 17 questions étaient regroupées en catégories (vision globale et périphérique, activités journalières, de prêt et à distance). Une petite cohorte de chiens

- **Evaluation générale de la vision :**

- Diriez-vous que la vision de votre chien est diminuée en pleine lumière ?
- Diriez-vous que la vision de votre chien est diminuée en lumière diminuée ?

- **Vision périphérique :**

- Est-ce que votre chien semble surpris lorsque des personnes/objets s'approchent de lui sur le côté ?

- **Activités quotidiennes et performance :**

- Votre chien présente-t-il des difficultés à descendre des escaliers ou le trottoir ?
- Votre chien voit-il un signal de la main ?
- Est-ce que votre chien présente des difficultés à suivre une balle ?
- Est-ce que votre chien présente des difficultés à se déplacer dans un environnement nouveau (clinique vétérinaire, maison à laquelle il n'est pas habitué, durant les balades hors de votre habitation) ?
- La vision de votre chien semble t'elle l'affecter lors de ses activités journalières?
- Est-ce qu'il vous semble que votre chien marche moins/joue moins/sort moins à cause de sa vue ?
- Est-ce que votre chien voit des personnes qui marchent à côté de lui ?
- Est-ce que votre chien voit des chiens/autres animaux lorsqu'ils marchent à côté de lui ?
- Est-ce que votre chien monte/descend du lit, canapé, de la voiture, de la même manière qu'il avait l'habitude de faire ?
- Est-ce que votre chien regarde les friandises lorsqu'on les lui présente ?

- **Vision de près :**

- Votre chien voit-il des insectes voler ou se balader à côté de lui ?
- Arrive-t-il à votre chien de se cogner contre des objets ou des murs ?

- **Vision de loin :**

- Arrive-t-il à votre chien de ne pas vous reconnaître si vous êtes trop loin ?

La vision des 201 chiens a été évaluée grâce à un examen ophtalmologique complet avec une lampe à fente, un ophtalmoscope indirect et un tonomètre. Un œil était considéré comme aveugle si la réponse à la menace était absente. L'œil était considéré comme normal lorsque l'examen ophtalmologique ne présentait pas d'anomalie et qu'il n'y avait pas d'antécédent ou d'élément en faveur d'une vision réduite. La capacité d'un chien à évoluer dans un parcours a été évaluée seulement chez les animaux présentant des signes de maladies rétiniennes, lors d'opacité blanchâtre dans l'aire pupillaire (leucocorie) ou lorsque le chien était initialement présenté en consultation pour l'évaluation d'une perte de vision. L'utilisation de lentille de contact opaque a permis l'évaluation des visions binoculaire et monoculaire dans le parcours.

Sur les 201 chiens, 48 ont été considérés comme aveugles et 153 comme voyants (94 voyaient des deux yeux, 59 d'un seul œil). Sur les 153 chiens, 65 chiens avaient une faible vision. La capacité du questionnaire à différencier les animaux aveugles des animaux sans problème visuel connu a été très bonne (seulement 10% d'erreurs), à l'inverse de sa capacité à distinguer les chiens aveugles des chiens malvoyants à différents degrés de perte. Par ailleurs, 51% des chiens avaient d'autres comorbidités pouvant interférer dans les réponses. Par exemple, une réponse comme « *il ne saute plus sur le canapé* » peut avoir pour origine une douleur articulaire, sans que ce soit associé à un trouble visuel. Il est donc important de ne prendre en considération ce questionnaire qu'en complément.

La répétabilité du questionnaire a également été évaluée, en reposant les mêmes questions au même propriétaire 9 semaines après le premier questionnaire. Le coefficient de corrélation intraclasse a varié entre 95 et 100% en fonction des questions, sachant qu'un indice supérieur à 90% était considéré comme excellent.

Ce questionnaire a été à nouveau proposé aux propriétaires de chiens ayant eu un traitement chirurgical destiné à améliorer la vue de l'animal. L'objectif était de savoir si le questionnaire était capable de détecter des changements cliniques importants. Le score s'est avéré être diminué après traitement, correspondant selon la méthodologie à une amélioration de la vision. Cela indique que le questionnaire pourrait être un outil clinique pertinent pour mesurer les changements fonctionnels. Cependant, les chiens ayant reçu le traitement chirurgical ont constitué une petite cohorte. De plus, le traitement chirurgical permet une amélioration rapide de la vision. Or, c'est l'évaluation d'une diminution progressive des capacités visuelles qui nous intéresse dans notre projet. Même si les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure sur l'évaluation

d’une baisse de la vision au cours du temps, ce questionnaire s’avère intéressant car il permet un suivi de la vision au cours du temps. Ce score a par conséquent été choisi pour l’élaboration du questionnaire.

1.2.2. Examen clinique

Durant l’examen clinique, plusieurs tests peuvent être facilement réalisables chez le chien, notamment le test de la boule de coton et le test de la réponse de clignement à la menace (van Ballegoij *et al.*, 2015)

Le test de la boule de coton consiste à laisser tomber une boule de coton, considéré comme un stimulus visuel, sur la table et le chien doit suivre des yeux cette boule. Le coton est utilisé car il est inodore, ne fait pas de bruit en tombant sur la table et ne provoque pas de mouvement d’air. Ce test peut aussi être réalisé avec un pointeur laser (Garcia *et al.*, 2010)

La réponse de clignement à la menace consiste à cacher l’œil controlatéral de l’œil testé, placer sa main à 10 cm de la tête de l’animal et d’approcher brusquement le doigt. En réponse au message visuel qui constitue une menace, la réponse attendue sur un œil voyant est un clignement ou la fermeture des paupières (van Ballegoij *et al.*, 2015). Au préalable, la motricité et la sensibilité de la paupière doivent avoir été testés en touchant la paupière. Des résultats faux négatifs peuvent survenir lorsque l’animal est stoïque, déprimé ou effrayé. Le test doit alors être répété plusieurs fois (Gelatt *et al.*, 2013).

L’examen neurologique comprend l’évaluation du clignement à l’éblouissement et les réflexes pupillaires photomoteurs. Ces deux évaluations consistent à éblouir l’animal. Avec le clignement à l’éblouissement, la réponse attendue est un clignement comme réponse. C’est une boucle réflexe qui est testée. Avec les réflexes pupillaires photomoteurs, un myosis est attendu dans l’œil ipsilatéral et controlatéral. Cependant, ces deux évaluations évaluent des boucles réflexes et donc seulement des portions des voies visuelles. La perception visuelle consciente n’est pas évaluée (Gelatt *et al.*, 2013).

Ces tests permettent de tester l’absence ou la présence de capacité visuelle. Cependant, ils ne permettent pas d’évaluer une perte légère de la vision. Lors de l’examen clinique, il est aussi possible d’observer l’animal qui se déplace librement dans la salle de consultation, un endroit non connu pour lui. L’objectif consiste alors à regarder si l’animal se cogne dans les chaises ou le mobilier. Il est également possible

de déplacer les chaises au fur et à mesure et de voir comment l'animal s'adapte (Garcia *et al.*, 2010). Cette évaluation est subjective. Plusieurs études se sont intéressées à standardiser des parcours visuels afin d'obtenir une évaluation quantitative et objective.

1.2.3. Parcours visuels

Plusieurs études se sont intéressées au parcours d'obstacles comme évaluation de la vision et seront décrites dans les paragraphes suivants.

1.2.3.1. Parcours d'évitement d'obstacles

Garcia *et al.* ont tenté de développer un test comportemental, un parcours d'évitement d'obstacles, qui soit quantifiable permettant de détecter des troubles visuels chez les chiens achromates (Garcia *et al.*, 2010). Chez l'homme, l'achromatopsie est à l'origine d'une absence totale de vision des couleurs, d'une diminution de l'acuité visuelle, d'une perte de la vision diurne et d'une photophobie. Cette maladie a également été identifiée chez certains races de chiens, comme les Malamutes et Braque allemand à poils courts (Garcia *et al.*, 2010). Les chiens achromates présentent essentiellement une perte sévère de vision diurne. Celle-ci sera étudiée dans cette étude.

Quatorze chiens ont participé à l'étude, dont 5 chiens considérés comme ayant une vision normale âgés de 104 à 504 jours, et 9 achromates, âgés de 75 à 555 jours. Les auteurs n'ont cependant pas précisé comment la vision avait été évaluée au préalable.

Le parcours d'évitement d'obstacles mesurait entre 2,4 et 3,6 m de long et était composé de 3 à 6 panneaux coulissants, considérés comme étant des obstacles (Figure 15). Les panneaux étaient espacés les uns des autres à des intervalles de longueur variable. Pour habituer les chiens aux conditions du test, ils ont été placés dans un premier temps dans la pièce, avec une faible luminosité, pendant 30 à 60 min, deux fois par semaine, pendant 2 à 4 semaines.

Entre chaque parcours, les panneaux ont été déplacés en modifiant la position latérale de chaque obstacle (à gauche, droite ou au milieu) et les intervalles entre les obstacles. La combinaison a été déterminée de manière aléatoire et tous les chiens ont été testés avec la même combinaison.

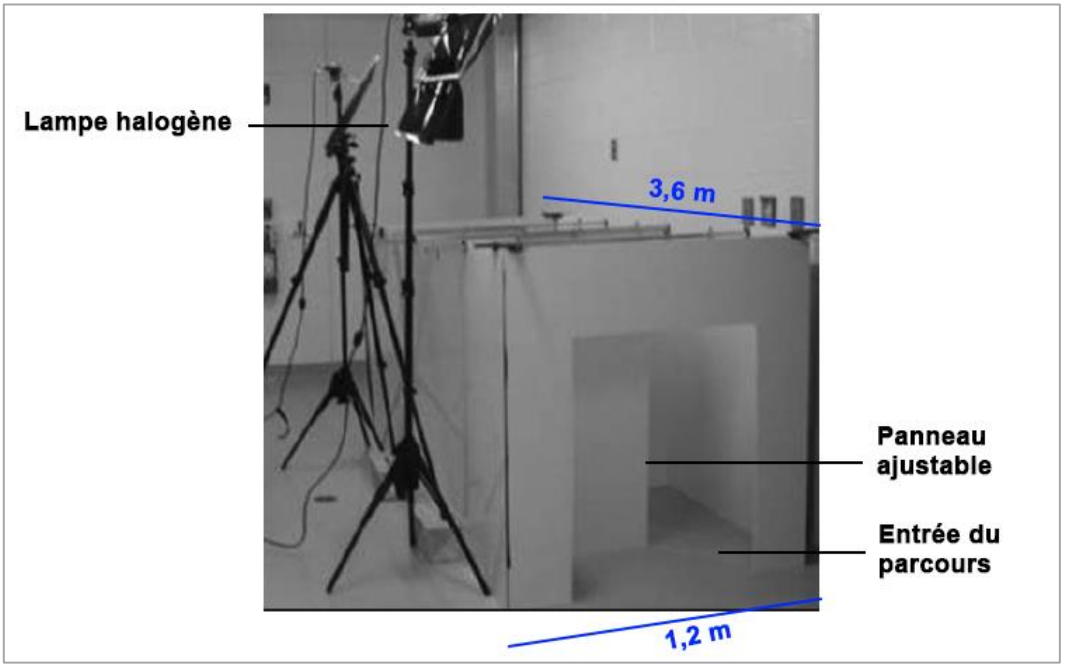


Figure 15- Photographie illustrant le parcours d'obstacle composé de 6 panneaux ajustables (d'après Garcia et al., 2010).

Des variations de luminosité ont également été étudiées à l'aide d'une lampe halogène et d'un photomètre. Quatre luminosités différentes ont été étudiées : 0,2 lux (considéré comme étant similaire à un éclairage par nuit claire avec une demi-lune), puis 25 lux, 65 lux et 646 lux (considéré comme un éclairage correspondant à un temps couvert). Avant le premier parcours, le chien a été laissé 20 minutes dans la pièce afin qu'il s'habitue à la faible luminosité. Entre chaque parcours, un temps de latence de 10 minutes a été observé afin d'adapter l'animal à la nouvelle luminosité. Chaque parcours a été enregistré par une vidéographie contenant un filtre infrarouge permettant l'acquisition de tous les parcours, notamment lors de faible luminosité. Le chien était félicité vocalement lorsqu'il sortait du parcours. Chaque chien a traversé le parcours de la luminosité la plus faible à la plus forte, ce qui constitue une répétition. Il recevait une friandise à la fin d'une répétition. Chaque chien a été évalué lors de trois répétitions, à des jours différents mais avec la même combinaison d'obstacles.

La mesure quantifiable entre les individus était une mesure du temps écoulé.

Les résultats préliminaires ont montré, en tout premier lieu, la nécessité d'agrandir le parcours mesurant initialement 2,4 m à 3,6 m de long et d'augmenter le nombre d'obstacles de 3 à 6. En effet, bien qu'il y eût une différence significative du temps écoulé entre les chiens achromates et les chiens non atteints aux deux intensités les plus élevées, une trop grande variabilité a été observée entre les

individus achromates, rendant difficile l'interprétation. Les auteurs ont alors décidé d'augmenter la difficulté du parcours.

Lors du parcours mesurant 3,6 m de long, les chiens achromates ont passé significativement plus de temps (de 2,6 à 5,7 fois selon les intensités) que le groupe contrôle aux trois intensités lumineuses les plus élevées. Chez les chiens achromates, le temps augmentait au fur et à mesure que la luminosité augmentait, ce qui n'était pas le cas chez les chiens non atteints.

Les auteurs n'ont cependant pas pu identifier de variables quantifiables supplémentaires. Le nombre de collisions dans les obstacles n'était pas une variable identifiable dans cette étude car les chiens étaient prudents et entraient rarement en collision avec les obstacles. Par ailleurs, les images vidéographiques ont permis de mettre en évidence la présence de comportements non quantifiables, à savoir faire des aller-retours devant un obstacle, baisser la tête pour se servir de sa fonction olfactive, ou sauter sur le parcours.

Seule la baisse de la vision a été évaluée ici. La discrimination en fonction de l'éclairage et la perception des couleurs nécessiterait un travail d'apprentissage et serait donc chronophage. L'objectif de ce parcours était la mise en place d'une évaluation simple, sans entraînement requis (Garcia *et al.*, 2010).

Cependant, lors d'un parcours d'obstacle, certains chiens peuvent manquer de motivation ou montrer des difficultés à trouver la sortie, sans que cela ne soit associé à un trouble visuel (Gearhart *et al.*, 2008). C'est pourquoi Gearhart *et al.* ont proposé un autre modèle de parcours pour évaluer la vision.

1.2.3.2. Parcours à quatre choix

Gearhart *et al.* (2008) ont évalué la vision chez 19 chiens afin de déterminer l'efficacité d'un traitement destiné à améliorer la vision de maladies rétiniennes héréditaires. Les chiens étaient âgés de 7 à 51 mois (4 ans et 3 mois), avec 11 chiens non atteints par les mutations étudiées (phénotypiquement normaux) et 8 chiens homozygotes pour une ou deux mutations impliquées dans les maladies rétiniennes (RPE65 et PDF6A).

Le système était constitué d'une boîte faisant office de carrefour, relié à 4 tunnels en toile (Figure 16). Seulement un des tunnels était ouvert de manière aléatoire. Les chiens ont été placés dans la boite carrefour par le dessus, la boite a

ensuite été fermée. Il a alors été mesuré le premier choix de sortie et le temps mis à sortir.

Figure 16- Dispositif d'évaluation de la vision (d'après Gearhart, 2008).

Il a été considéré que lorsque le chien entrait dans un des tunnels, il faisait bruisser la toile ; ce qui permettait de déterminer le premier choix. Le temps mis à sortir a été évalué lorsque le bout du museau sort du tunnel. Si un animal ne sortait pas, il était considéré qu'il n'avait pas trouvé le bon tunnel dans le premier choix et qu'il avait mis plus de 60 secondes à sortir.

Un entraînement préalable était possible mais pas souvent nécessaire. En effet, tous les animaux avaient tendance à vouloir sortir du tunnel naturellement. Si un entrainement était nécessaire, le chien était appelé à sortir mais l'origine du son était différente du choix de sortie et les chiens étaient félicités quand ils sortaient. Plusieurs essais préliminaires ont été réalisés dans la boite avec des lumières blanches à forte luminosité. Une tape sur la boîte était réalisée uniquement lorsque les chiens ne bougeaient pas (renforcement négatif) combiné avec des félicitations (renforcement positif) à la sortie. La récompense nourriture a été évitée afin de ne pas déconcentrer le chien avec des miettes au sol. Certains chiens ont montré une perte d'intérêt durant le test (sauter hors de la boîte, gratter sur les parois, se coucher). Une tape était réalisée contre la boîte pour faire sortir le chien et l'essai n'était pas enregistré dans l'étude. Des lampes étaient également placées entre les tunnels. Cette étude a comparé diverses luminosités.

Une première comparaison a consisté à tester ce dispositif chez 11 chiens voyants et 6 chiens affectés, au minimum 7 fois en lumière blanche à luminosité

élevée, puis 7 fois en lumière rouge. La seconde comparaison s'est intéressée à évaluer chez 1 chien voyant et 6 avec des mutations, avec des intensités lumineuses dégressives. La configuration de la méthode a changé au cours de l'étude, ainsi les intensités et le nombre d'intensités testées n'ont pas été les mêmes pour chaque chien. La plupart des chiens ont été exposées à 6 intensités différentes, d'autres à 12. Les auteurs ont choisi alors d'interpréter leurs résultats en fonction des gammes d'intensité. Chaque intensité a été répétée 7 fois. Les chiens disposaient de 5 à 10 minutes d'adaptation pour chaque nouvelle intensité lumineuse.

A faible luminosité (lumière rouge), tous les chiens ayant une mutation ont choisi le mauvais tunnel et ont mis significativement plus de temps à sortir que les chiens non atteints. Parmi les chiens non atteints, 9 individus sur 11 n'ont pas été affectés par la modification de luminosité (lumière blanche à luminosité élevée ou lumière rouge).

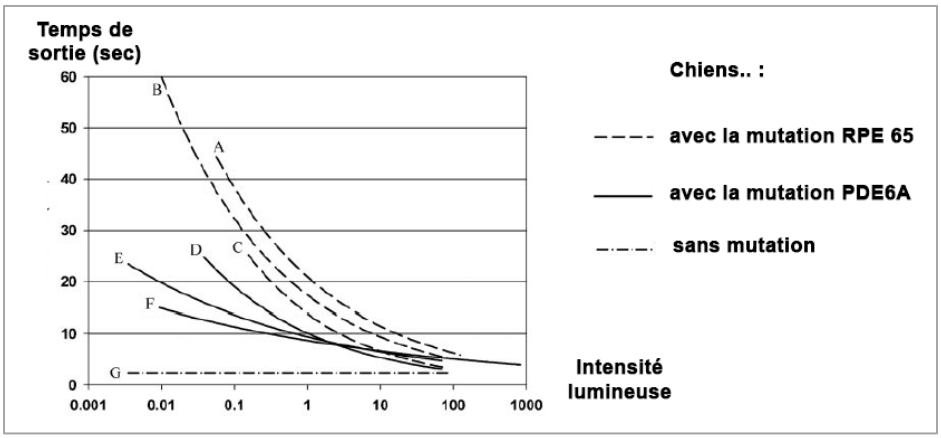


Figure 17- Représentation du temps de sortie en fonction de l'intensité lumineuse, selon les différents groupes de chiens (d'après Gearhart el al., 2008).

Lors de l'évaluation à intensité lumineuse décroissante, l'unique chien n'ayant pas de mutation a toujours choisi le bon tunnel, quelle que soit l'intensité lumineuse. Pour les chiens présentant des mutations, les résultats ont montré que les chiens faisaient plus d'erreurs dans le premier choix de tunnel et mettaient plus de temps à sortir avec la diminution de l'intensité (Figure 17). Par ailleurs, l'étude a aussi montré que le dispositif permettait de différencier les chiens plus sévèrement atteints (avec la mutation RPE 65) que ceux moins atteints (ayant la mutation PDE 6A). Ces résultats illustrent la sensibilité du test à détecter des différences de vision entre des chiens ayant des mutations à l'origine de maladies phénotypiques différentes.

Les auteurs ont conclu que l'apprentissage de sortie du dispositif est très rapidement acquis par le chien et que ce dispositif peut être facilement appliqué pour

l'évaluation de la vision d'une cohorte. Par ailleurs, l'étude n'a pas semblé montrer d'effets d'ordre de passage, indiquant que la performance des chiens n'a pas été diminuée ou augmentée par la familiarité du test. Les analyses n'ont cependant pas été exposées dans l'article.

Annear *et al.* (2013) ont testé la reproductibilité du parcours d'obstacles de Gearhart *et al.* (2008) chez des chiots de 11 mois atteints de dystrophie rétinienne ayant la mutation RPE65. Quatre évaluations de la vision ont été réalisées à deux semaines d'intervalle. La vision a été évaluée à 6 intensités différentes mesurées par un photomètre (35-45, 8-9, 1-1,5, 0,2-0,4, 0,02 – 0,04 cd/m²).

Pour quatre chiens, la vision de chaque œil a été évaluée de manière séparée à l'aide d'un masque, avec 7 répétitions pour chacune des 6 intensités lumineuses. Avant chaque évaluation, un temps d'adaptation du chien à la luminosité a été réalisé, variant de 1 minute pour les intensités les plus élevées à 5 minutes pour les faibles intensités. Une fois une intensité définie, les deux yeux des 4 chiens ont été évalués 7 fois avant de passer à l'intensité supérieure. Le choix correct de sortie (oui ou non) et le temps de sortie ont été notés pour calculer la moyenne des choix corrects de sortie (nombre de choix corrects sur 7 tests) et la moyenne du temps mis à sortir.

Les résultats de l'étude ont montré que l'intensité lumineuse avait un effet significatif sur le temps de sortie et le choix correct. Une diminution de la luminosité a été associée à une augmentation du temps de sortie, et à une diminution du nombre de choix correct. Il n'y a pas eu de différence entre les deux yeux, quelle que soit l'intensité lumineuse.

Concernant l'évaluation de la reproductibilité, les performances du choix correct entre les 4 essais (réalisés à 2 semaines d'intervalle) n'ont pas été différentes. C'est la mesure ayant la meilleure reproductibilité. Cependant, une augmentation significative du temps de sortie a été observée avec le nombre d'essais et cela, d'autant plus avec les faibles intensités. Les auteurs ont supposé qu'une familiarité au dispositif (plutôt qu'une baisse de la vision) était à l'origine de l'augmentation du temps car la maladie associée à une mutation du gène RPE65 est très progressive. Cependant, cela pourrait masquer les améliorations subtiles lorsque cette méthode est utilisée pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Ainsi, l'acquisition de deux mesures (premier choix et temps de sortie) est nécessaire. Cependant, si ce dispositif est utilisé pour évaluer des modifications de la vision au cours du temps, l'intervalle entre deux

évaluations est probablement supérieur à deux semaines. Selon Annear *et al.*, la familiarité au dispositif pourrait ne plus avoir d'effet.

Ainsi les parcours visuels permettent une évaluation comportementale quantitative. Cependant, toutes ces études ont été réalisées chez les jeunes chiots. Un manque de motivation pourrait être observé chez le chien âgé. Par ailleurs, la présence d'autres troubles (locomotifs, cognitifs) peuvent interférer avec les résultats. L'interprétation de ces tests devrait se faire au sein d'une démarche globale.

De plus, ces dispositifs se sont intéressés à des pathologies spécifiques et héréditaires du chiot, pouvant différer des maladies que l'on retrouve chez l'animal âgé. Bien que Annear *et al.* (2013) ait recommandé ce dispositif dans l'évaluation de la vision au cours du temps, il reste à valider la méthode chez le chien âgé. La réalisation d'une étude pilote permettra de définir les évaluations les plus pertinentes.

1.2.4. Evaluation avec des méthodes d'électrophysiologie

L'électro-rétinographie (ERG) est une méthode permettant l'évaluation d'une partie du système nerveux : la rétine. Après électrostimulation de la rétine par des flashs lumineux puissants, la mesure de l'activité électrique nerveuse de la rétine est enregistrée. Plusieurs types d'évaluations sont possibles. Une évaluation rapide peut identifier l'existence ou non d'une réponse après stimulation visuelle. Ce type d'exploration est principalement utilisé avant la réalisation d'une intervention chirurgicale de cataracte ou comme diagnostic différentiel des troubles de cécité non fréquents chez le chien. L'autre indication de la réalisation d'ERG chez le chien sont ceux utilisées dans le diagnostic de maladies héréditaires rétiniennes (Narfström *et al.*, 2002) et, plus précisément de dystrophie rétinienne héréditaire, ou d'autres causes de dégénérescence rétinienne (Ekesten *et al.,* 2013). Cette méthode permet de mesurer l'intégrité fonctionnelle de l'ensemble de la rétine et de détecter des anomalies plusieurs mois ou années avant apparition de lésions cliniques. Elle est cependant limitée à une partie des voies visuelles.

Les **potentiels évoqués visuels** (PEV) permettent l'exploration clinique des voies visuelles (Rosolen, 2010). Les potentiels évoqués visuels enregistrent l'activité électrique dans le cerveau provoqués par des stimuli visuels définis. Le signal recueilli est extrait de l'électroencéphalogramme. Il est cependant de faible amplitude. Un grand nombre de répétitions est donc nécessaire afin d'améliorer le rapport signal/bruit

par sommations des signaux. La reproductibilité et l'interprétation de ces mesures sont difficiles. Par ailleurs, cette méthode évalue des lésions post rétiniennes. Elle est peu réalisée en pratique (Gelatt *et al.,* 2013).

Si les méthodes d'imagerie comme l'IRM, le scanner, la radiographie, échographie permettraient d'évaluer les lésions des organes/tissus concourants à la vision, les techniques d'électrophysiologies sont complémentaires et permettent d'obtenir non seulement des informations sur la localisation des lésions, mais aussi constituent un test fonctionnel de la vision.

Dans notre étude, l'évaluation des capacités visuelles sera réalisée en premier lieu, par l'évaluation de la vision du chien dans son environnement et son quotidien par son propriétaire. Dans un second temps, des tests simples pourront être réalisés durant la consultation et la réalisation d'un parcours visuel complétera l'évaluation de la vision, en clinique.

1.3. Odorat

1.3.1. Questionnaire

Il n'existe pas de travaux rapportés dans la littérature qui s'intéressent spécifiquement à la perte d'odorat. Cependant, plusieurs études (Schütt *et al.,* 2015 ; Salvin *et al.,* 2011b) évoquent une diminution de l'olfaction comme un des signes cliniques possibles du syndrome de dysfonctionnement canin, précédemment évoqué. Dans le questionnaire de Salvin *et al.* (2011b), l'olfaction est évaluée à partir d'un questionnaire rempli par le propriétaire. Le questionnaire de notre étude sera abordé plus tard, dans l'évaluation de la cognition.

Alors que la perte totale d'odorant peut être mise en évidence à l'aide d'un questionnaire, sa diminution est plus difficilement quantifiable.

1.3.2. Réponse motrice innée lors de l'examen neurologique

Cette méthode teste l'apparition d'une réponse motrice après approche d'une substance fortement odorante à proximité du nez du chien. Il est alors observé si le chien s'approche, renifle ou, au contraire, a une réaction d'évitement. L'ammoniac ou le vinaigre sont des substances souvent utilisées dans ces tests. Cependant, ces

molécules stimulent le nerf trijumeau intranasal (plutôt que la fonction nerveuse olfactive) et peuvent aussi stimuler des récepteurs du trijumeau, autres que les récepteurs olfactifs, et donc peuvent provoquer une réponse comportementale non liée à une réponse olfactive. Myers (1991) a ainsi recommandé d'utiliser de l'eugénol, démontré chez l'homme comme étant un stimulant nerveux purement olfactif. Par ailleurs, il explique qu'il est nécessaire que le chien ait les yeux bandés afin d'éviter les faux positifs (Myers, 1991). Cette méthode ne permet cependant pas de quantifier une perte progressive de l'odorat.

1.3.3. Evaluation comportementale de l'odorat chez le chien de compagnie

Hall *et al.* (2015) ont testé les différences olfactives, entre trois races :

- Le Berger Allemand, race communément utilisée comme chien de travail détectant les odeurs,
- Le Carlin : les auteurs ont choisi cette race en supposant qu'elle serait un candidat possible pour de faibles performances olfactives, compte tenu de sa morphologie brachycéphale (nez réduit, rotation du lobe olfactif).
- Le Greyhound, car cette race est souvent considérée comme se servant plus de leur fonction visuelle qu'olfactive pour chasser.

Lors de cette étude, 31 chiens de compagnie (10 Berger Allemands, 11 Carlins et 10 Greyhounds), n'ayant jamais subi d'entrainement de détection d'odeur, ont été entrainés, dans un premier temps, à creuser dans un seau de copeaux de pins contenant la cible odorante (friandise) et de ne pas creuser dans un seau identique mais sans cible odorante.

Une phase d'acquisition nécessitant plusieurs étapes a été nécessaire pour apprendre aux chiens cette tâche de discrimination à deux choix. Toutefois, après cet apprentissage, les chiens de race Carlin ont montré de meilleures performances que ceux de race Berger Allemand quant à l'acquisition de la tâche de discrimination olfactive et le maintien des performances quand les concentrations de la substance odorante étaient diminuées, dans cette étude. Une des explications des auteurs est le caractère de « *perte de motivation* » ou « *distraction* » durant les épreuves. Bien que les chiens de race Greyhound aient échoué à l'étape d'acquisition (9 chiens sur 10), cela semble peu relié à l'olfaction, mais plutôt être le reflet d'une différence de motivation dans l'apprentissage et l'acquisition d'une tâche. Ainsi, la phase

d'acquisition est primordiale dans cette méthode et nécessite un temps d'apprentissage. Cette méthode semble ainsi être limitée.

Par ailleurs, Horowitz et ses collaborateurs (2013) se sont intéressés à la discrimination d'un aliment en fonction de sa quantité chez 64 chiens de compagnie non entraînés à la perception d'odeur et 5 chiens entraînés.

Les chiens étaient tenus par leur propriétaire. Les expérimentateurs ont approché à proximité des chiens deux plats recouverts, de sorte qu'ils ne puissent pas faire de distinction du contenu à l'aide de la fonction visuelle. Seule la fonction olfactive est évaluée. L'une des assiettes contenait un morceau de saucisse, tandis que l'autre en contenait 5. Les résultats ont montré que seulement 61% des chiens se dirigeaient vers l'assiette ayant les plus grandes quantités de nourriture, ce qui n'était pas significativement différent. L'étude suggère qu'un chien de compagnie n'est pas assez entraîné à porter de l'attention à de faibles différences olfactives.

Ces études suggèrent que l'évaluation de la capacité olfactive nécessite un entraînement préalable, rendant difficile l'évaluation de ce sens si l'animal n'est pas entraîné. Il semble possible d'évaluer une perte totale d'olfaction, qui peut être remarquée et rapportée par les propriétaires. Cependant, une diminution de la fonction olfactive reste difficile à évaluer par ces méthodes. La quantification est cependant possible par les méthodes décrites ci-dessous.

1.3.4. Olfactométrie

L'olfactométrie est une technique permettant de quantifier la capacité olfactive du chien. L'olfactomètre est un appareil permettant d'émettre des vapeurs odorantes à des concentrations et des dilutions différentes. L'animal doit être calme, les yeux bandés afin d'éviter des stimuli visuels, en décubitus latéral droit. Une molécule inodore est d'abord émise, le propylène glycol. Ensuite, l'échantillon contenant des substances odorantes (benzaldéhyde ou eugénol), diluées dans du propylène glycol, est présenté à la truffe du chien pendant 10 secondes. La concentration est progressivement augmentée toutes les 15 secondes. Le seuil de détection minimal peut être évalué de plusieurs manières (Myers, 1991) :

- De manière subjective par une **réaction comportementale** :

Cette méthode consiste à regarder si le chien a les réactions suivantes : il flaire, se lèche la truffe, a des mouvements de tête (s'approche ou s'écarte de la source

émettrice). Est ainsi déterminée la plus faible dilution provoquant une réponse identifiable. Cette évaluation est réalisée de manière vigile, les résultats peuvent être donc faussés par une autre réaction comportementale. Cette évaluation est peu coûteuse mais nécessite d'être dans une pièce la plus neutre possible, sans odeur parasite (absence d'odeur de cigarette, de parfum ou d'eau de Cologne, présence d'un bac de bicarbonate de soude pour absorber les odeurs).

- Evaluation objective à l'aide de méthodes **d'électrophysiologie** :

Deux méthodes sont alors possibles : l'électro-olfactographie (EOG) et l'olfactométrie électroencéphalographique (EEGO). L'animal est anesthésié et en décubitus latéral droit. Des électrodes sont placées sur l'animal afin de mesurer l'activité électrique suite à un stimulus olfactif : dans les narines de la muqueuse olfactive pour l'EOG et au niveau des lobes frontaux et occipitaux droits et gauches, sur le vertex et la protubérance occipitale externe pour l'EEGO.

Le seuil de détection est considéré comme étant la plus faible concentration entrainant une modification du tracé. Les stimuli olfactifs ont montré une réponse positive avec augmentation de l'amplitude et de la fréquence des ondes pour l'EEGO (Hirano *et al.*, 2000) ainsi qu'une modification visible pour l'EOG (Myers *et al.*, 1984).

Les auteurs (Myers, 1991) ont observé qu'après lavage de la cavité nasale avec le sulfate de zinc provoquant l'ablation de la muqueuse olfactive, il n'y avait plus de réaction comportementale ou de modifications de tracés de l'EOG et EEGO à l'approche d'eugénol, même à des concentrations élevées (Myers, 1991). Une grande variabilité est néanmoins observée entre les chiens pour l'EOG. L'EEGO serait donc plus sensible et précise selon Myers *et al.*.

Les méthodes d'électrophysiologie se sont révélées être plus précises que la méthode comportementale : les seuils déterminés par la méthode comportementale étaient dans 41% des cas plus élevés, et donc moins précis, que ceux mesurés par l'EEGO. Cependant, les méthodes requièrent l'anesthésie d'un animal ainsi qu'un équipement spécifique relativement cher. Elles mesurent également seulement l'activité d'une portion du système nerveux associé.

2. La vitalité

La vitalité peut être définie comme la capacité métabolique énergétique d'une personne, une forme de réserve biologique à partir de laquelle les quatre autres domaines des capacités intrinsèques découlent et agissent (Belloni et Cesari, 2019). Ainsi, avec le vieillissement, le métabolisme basal diminue de manière progressive. En outre, un animal âgé peut subir de fortes modifications dans sa composition corporelle. La masse maigre régresse progressivement, tandis que la masse adipeuse sous-cutanée a tendance à augmenter avec l'âge. L'obésité, fréquente chez l'animal âgé, peut alors cacher une sarcopénie (Hutchinson *et al.*, 2012)

Chez l'homme, comme chez l'animal de compagnie, la cachexie et la sarcopénie sont deux syndromes fréquents survenant avec le vieillissement et/ou de nombreuses maladies chroniques (Freeman, 2012). La sarcopénie est un syndrome qui se définit comme la perte de masse maigre survenant durant le vieillissement, en l'absence de maladies (Hutchinson *et al.*, 2012). La cachexie se définit comme une perte de masse maigre et de masse grasse qui survient consécutivement à la présence de maladies (Freeman, 2012).

L'évaluation de la nutrition et de la composition corporelle (avec évaluation des tissus maigres et des tissus gras) sont un élément important de la vitalité. L'évaluation nutritionnelle se base sur des informations précises concernant l'historique alimentaire et la condition corporelle (WSAVA Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members *et al.*, 2011).

2.1. Calcul de l'apport alimentaire

2.1.1. Enquête alimentaire

L'historique alimentaire comprend le recueil de nombreuses informations détaillées, à savoir :

- Le type d'aliments (incluant la marque lors d'aliments industriels), la quantité précise distribués chaque jour et le mode d'administration (Eirmann, 2016),
- Une liste exhaustive des suppléments ingérés, comprenant les récompenses, bâtons à mâcher, os, friandises destinées à l'hygiène bucco-dentaire, restes de table (Eirmann, 2016).

Il peut alors être demandé au propriétaire de noter très précisément tout ce que l'animal ingère quantitativement et qualitativement sur une ou deux semaines (Rhône Mérieux). Les enquêtes alimentaires (et donc l'évaluation nutritionnelle) sont plus faciles à réaliser chez le chien que chez l'homme car le chien a un régime qui varie peu au cours du temps en général.

L'évaluation de la nutrition passe aussi par l'évaluation d'éventuels changements récents d'appétit (augmentation ou diminution).

2.1.2. Calcul de l'énergie métabolisable

Ces données permettent ensuite de calculer la valeur énergétique de l'aliment distribué et de le comparer au besoin énergétique recommandé. Le besoin en protéines, fibres, minéraux peut également être calculé.

De nombreuses équations ont été proposées pour prédire l'énergie métabolisable. Elle constitue l'énergie potentiellement disponible pour le métabolisme, déterminée après avoir soustrait de l'énergie brute apportée par l'alimentation l'énergie éliminée dans l'urine et les fèces (Figure 18).

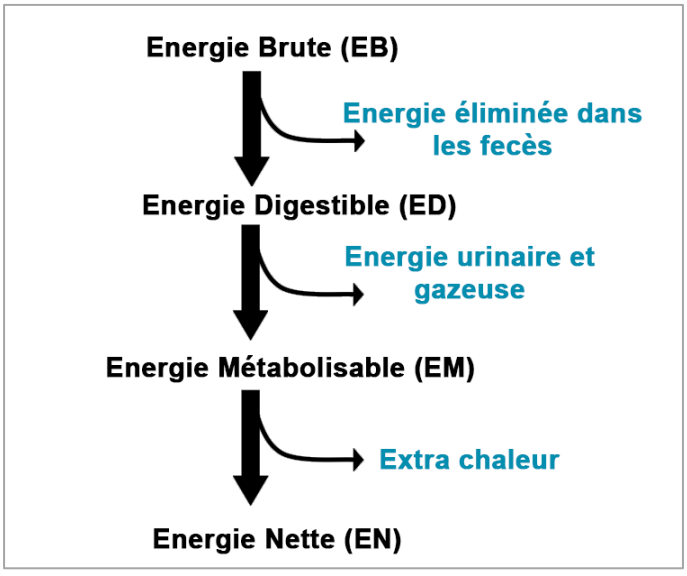


Figure 18- Représentation de l'énergie apportée par un aliment à un animal

Une étude s'est intéressée à comparer les différentes équations accessibles dans la littérature permettant d'évaluer l'énergie métabolisable (Calvez *et al.*, 2019). Des études alimentaires ont été réalisées durant 6 ans, sur 77 chiens d'expérimentation femelles, stérilisées, de race différentes, d'âge moyen de 8 ans plus

ou de moins 3 ans. Elles ont reçu 207 aliments différents dont 182 aliments secs et 25 humides. Après une transition alimentaire de 9 jours, les fèces ont été récoltés deux fois par jour pendant 5 jours. L'énergie brute (EB) de l'aliment et des fèces a été mesurée par calorimétrie. L'énergie digestible (ED) a été mesurée en soustrayant la perte d'énergie dans les fèces. Par la suite l'énergie métabolisable (EM) a été évaluée de la manière suivante :

$$EM = \frac{[\,(EB\ nourriture - EB\ fèces\,) - (PB\ aliment - PB\ fèces) * facteur\ de\ correction]}{Quantité\ ingérée}$$

Avec PB le pourcentage de protéines brutes

L'énergie métabolisable mesurée est ensuite comparée à l'énergie métabolisable prédite par les équations suivantes :

- <u>L'équation de Atwater modifiée</u> (Kendall *et al.*, 1982)

()()

Avec EM, l'énergie métabolisable, en kcal/100 g
% PB, le pourcentage de protéines brutes
% MG, le pourcentage de matière grasse
% ENA, l'extractible non azotée

- <u>L'équation de la NRC 2006$_{cf}$</u> (utilisant la cellulose brute dans son équation)

$$\boldsymbol{EM\ (kcal/100\ g) = EB * (\frac{91,2 - (1,43 * \%\ CB)}{100}) - (1,04 * \%\ PB)}$$

Avec EM, l'énergie métabolisable, en kcal/100 g
EB, l'énergie brute
% PB, le pourcentage de protéines brutes
% CB le pourcentage de fibre brute

- <u>L'équation de la NRC 2006$_{tdf}$</u> (utilisant les fibres totales) :

$$\boldsymbol{EM\ (kcal/100g) = EB * (\frac{96,6 - (0,95 * \%\ TDF)}{100}) - (1,04 * \%\ PB)}$$

Avec EM, l'énergie métabolisable, en kcal/100 g
ET l'énergie totale
% PB, le pourcentage de protéines brutes
% TDF, le pourcentage de fibres totales (*Total Dietary Fiber*)

- L'équation de Hall (Hall *et al.*, 2013) :

$$\boldsymbol{EM}\ (\boldsymbol{kcal/kg}) = \mathbf{575} + \left(\mathbf{0.8166} * \boldsymbol{EB}(\boldsymbol{kcal})\right) + (\mathbf{12,086} * \%\,\boldsymbol{MG}) - (\mathbf{52,766} * \%\,\boldsymbol{FB}) - (\mathbf{20,616} * \%\,\boldsymbol{PB}) - (\mathbf{6,076} * \%\,\boldsymbol{H})$$

Avec EM, l'énergie métabolisable, en kcal/kg
EB, l'énergie brute
%MB, le pourcentage de matières grasses
%PB, le pourcentage de protéines brutes
%CB, le pourcentage de cellulose brute
%H, l'humidité

L'énergie métabolisable prédite par les équations était positivement associée à la valeur mesurée par calorimétrie.

L'équation de Atwater a moins bien prédit l'énergie métabolisable réelle que les autres équations. Un biais était systématiquement présent pour chaque type d'aliment, signifiant que cette équation tend à sous-estimer l'énergie métabolisable, d'environ 5% pour l'alimentation sèche et 11% pour l'alimentation humide.

L'équation de Hall et de la NRC 2006$_{cf}$ ont montré avoir des performances de prédiction similaires dans cette étude et supérieures à l'équation de Atwater de manière anecdotique. Ces résultats divergent d'une étude précédente (Hall *et al.*, 2013) où les performances de prédiction de l'équation de la NRC 2006$_{cf}$ étaient meilleures que celles de Atwater. Selon Calvez *et al.*, cela s'explique parce que Calvez *et al.* ont utilisé les valeurs de l'énergie brute mesurées par calorimétrie et non des valeurs prédites.

C'est l'équation de la NRC 2006*tdf* qui a montré avoir de meilleurs résultats, surtout lorsque la valeur de l'énergie brute était mesurée plutôt que prédite par d'autres équations. Les auteurs recommandent fortement ainsi fortement d'utiliser cette équation.

*L'évaluation de l'état nutritionnel est plus facile chez le chien que chez l'homme car les enquêtes alimentaires sont plus aisées dans cette espèce. De nombreuses équations sont disponibles afin de réaliser les calculs des apports. L'équation NRC 2006*tdf *semble être la plus juste pour estimer l'énergie métabolisable d'un aliment (Calvez et al., 2019).*

2.2. Evaluation des modifications de la composition corporelle

L'analyse chimique de la composition corporelle est réalisée dans le cadre de la recherche et consiste à analyser la composition d'os, de tissu adipeux et de masse maigre sur un cadavre. C'est la méthode de référence pour l'analyse de composition corporelle mais ne présente aucun intérêt en pratique clinique (Mawby *et al.*, 2004). Certaines des méthodes décrites par la suite ont été initialement validées par cette méthode.

2.2.1. Suivi du poids

Le suivi de poids est à la base de l'examen clinique et la mesure peut facilement être réalisée annuellement. C'est une mesure objective et répétable permettant d'identifier les changements au cours du temps. La pesée mesure le poids d'un animal, comprenant la masse grasse, la masse maigre, le squelette et les organes. C'est une mesure répétable, à condition qu'elle soit toujours réalisée dans les mêmes conditions, à savoir sur la même balance, le matin, à jeun, après que l'animal ait réalisé ses besoins (urine, fèces).

Par ailleurs , le poids ne permet de fournir une indication de l'adiposité et de la composition corporelle, ni un ratio masse maigre/masse grasse (Eirmann, 2016). Hutchinson *et al.* ont montré qu'une perte de masse musculaire était significativement plus importante chez l'animal âgé en comparaison à un groupe des jeunes adultes, pour une note d'état corporel similaire comprise entre 5 et 6. Ces résultats prouvent ainsi que la masse musculaire et la masse adipeuse doivent être évalués tous les deux de manière indépendante à chaque consultation chez un vétérinaire (Hutchinson *et al.*, 2012).

2.2.2. Evaluation de la masse grasse

2.2.2.1. Evaluation par des méthodes fiables mais onéreuses

2.2.2.1.1. Absorptiométrie biphotonique à rayons X ou DEXA (pour « Dual X-Ray Absorptiometry »)

Cette méthode est considérée comme étant la meilleure méthode *in vivo* permettant d'estimer la composition corporelle chez le chien. Elle permet d'évaluer la masse grasse, la masse maigre et, contrairement aux autres méthodes la densité osseuse et le contenu minéral. L'ensemble du corps est balayé par un faisceau de

rayon X à deux niveaux d'énergie, déterminant le type de tissus traversés et leur quantité. La radiation est minimale et le temps d'acquisition est court (5 à 10 min).

Speakman *et al.* (2001) ont validé cette méthode en la comparant avec l'analyse de la composition chimique corporelle sur des cadavres. Les cadavres de 6 chiens de races différentes ont été évalués. La méthode DEXA était fortement corrélée avec la masse grasse (r = 0,982), avec une différence de 2,04% (Speakman *et al.*, 2001). Les erreurs de l'estimation de la masse grasse étaient liées à l'état d'hydratation de l'animal.

Cette méthode permet une estimation extrêmement fiable de la composition corporelle. Les autres méthodes utilisées en médecine vétérinaire permettant d'évaluer la composition corporelle ont été validées par comparaison avec la méthode DEXA. Elle est également peu irradiante. Une sédation ou une anesthésie légère sont cependant nécessaires durant l'acquisition pour maintenir l'animal immobile (Santarossa *et al.*, 2017).

2.2.2.1.2. Dilution à l'oxyde de deutérium

L'oxyde de deutérium (D_2O) est un traceur stable et non toxique constitué d'un isotope lourd de l'hydrogène : le deutérium. Après l'administration intraveineuse d'une quantité précise de deutérium, cette molécule se distribue dans l'organisme puis est mesuré 2 à 4 h après.

Cette méthode est basée sur le fait que l'eau corporelle se distribue à 73% dans les tissus non adipeux. Une mesure de l'eau totale fournit ainsi une mesure indirecte de la masse maigre et de la masse grasse. Elle repose donc sur l'état d'hydratation de l'animal.

Cette méthode a ainsi été validée par l'analyse chimique de la composition corporelle *ex vivo* chez 75 chiens (Burkholder et Thatcher, 1998). L'étude de Burkholder *et al.* a permis d'établir des équations de prédiction de la composition corporelle. Mawby *et al.* (2004) ont comparé la méthode DEXA et la dilution à l'oxyde de deutérium. L'estimation de la masse grasse était en moyenne 13% plus élevée avec la méthode DEXA que la méthode à l'oxyde de deutérium.

Ainsi c'est une méthode invasive permettant l'estimation de la composition corporelle. Cependant, elle nécessite un matériel spécifique et onéreux (Santarossa *et al.*, 2017 ; Kim *et al.*, 2018)..

2.2.2.1.3. Impédancemétrie bioélectrique ou BIA (pour « Bioelectrical Impedance Analysis »)

Cette méthode permet de quantifier l'eau totale, la masse maigre et la masse grasse en mesurant la capacité des tissus à conduire un courant électrique sinusoïdal. En effet, un tissu présente un certain degré de résistance au passage d'un courant électrique en fonction des électrolytes et de sa teneur en eau. La méthode de bioimpédancemétrie (BIA) permet de déterminer les volumes d'eau intra et extra cellulaires, permettant ainsi de déterminer le pourcentage de tissu adipeux.

Des études réalisées chez le chien de race Beagle (Yaguiyan-Colliard *et al.*, 2015) ont développé des équations de prédictions de la composition corporelle à l'aide de mesures morphométriques et d'impédancemétrie bioélectrique (BIA). Ces équations ont été développées à partir de la comparaison avec la dilution à l'oxyde de deutérium, une méthode de référence. Cette étude a montré que les mesures d'impédance et de morphologie pouvait estimer de manière fiable l'eau totale. L'acquisition est rapide, et ne nécessite pas nécessairement d'anesthésie. Cependant ces équations ont été établies seulement chez le Beagle et Yaguiyan-Colliard précise que ces équations ne doivent pas être utilisées pour d'autres races.

Lorsque les auteurs ont tenté de déterminer si ces équations pouvaient être appliquées dans d'autres races (Yaguiyan-Colliard *et al.*, 2015), des différences significatives (14,4 à 22%) étaient observées entre la méthode de référence et les valeurs obtenues par les équations prédictives. Les équations prédites chez le chien de race Beagle ne sont ainsi pas généralisables à l'espèce canine. Cette méthode peut être affectée par le placement des électrodes, de la peau, de la température de l'air, de la position du patient et des électrodes, de la différence de conformation en fonction des races, du contact avec surface conductrices (Yaguiyan-Colliard*et et al.*, 2015). Par ailleurs, les mesures peuvent également être différente d'un appareil à l'autre.

Compte tenu des trop grandes variabilités inter raciales, cette méthode ne sera pas retenue.

2.2.2.1.4. Examen de tomodensitométrie

La tomodensitométrie permet de calculer, à l'aide d'images en coupe transversale, des surfaces des tissus adipeux profonds et superficiels. Cette méthode a été validée par Ishioka *et al.* chez 7 chiens de race Beagle en comparaison avec la méthode de dilution à l'oxyde de deutérium (Ishioka *et al.*, 2005). Cette méthode

présente l'avantage de ne pas avoir de superposition des structures. La différence d'atténuation entre les différentes structures permet d'évaluer de manière séparée la masse adipeuse viscérale et sous cutanée (Kim *et al.*, 2018).

Cependant, l'étude de Ishioka *et al.* a été réalisée dans une seule race. Turner *et al.* ont tenté d'estimer la composition corporelle par l'examen de tomodensitométrie, en comparaison avec la méthode DEXA chez 22 chiens de propriétaire âgés de 6 mois à 9 ans. La composition estimée par la méthode de tomodensitométrie a été fortement corrélée aux estimations dérivées de la méthode DEXA, et notamment à la masse adipeuse totale (r^2=0.981). Cette dernière a été plus précisément évaluée par la mesure du volume abdominal total (r^2=0.985) plutôt que la mesure du tissu adipeux au niveau de la troisième vertèbre thoracique (r^2=0.960). Ce choix de mesure permet de diminuer la variabilité et pourrait permettre une comparaison de la masse adipeuse entre les différentes conformations (Turner *et al*, 2019).

Une légère sédation est cependant nécessaire afin d'obtenir l'immobilité complète de l'animal durant la durée d'acquisition. Cette méthode est par ailleurs onéreuse et les radiations ionisantes auxquels est exposé l'animal sont importantes (Santarossa *et al.*, 2017).

2.2.2.1.5. L'imagerie par résonance magnétique et IRM quantitative

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet également l'évaluation de la composition corporelle. Cependant, il n'existe pas de méthodes chez le chien validant cette méthode. Une méthode similaire, l'IRM quantitative ou QRM a été validé chez le chien (Zanghi *et al.*, 2013). Cette méthode présente l'avantage de ne pas nécessiter de sédation en comparaison avec l'IRM et d'avoir un temps d'acquisition plus court (6 à 8 min).

Zanghi *et al.* ont comparé le QRM à deux méthodes de référence : la DEXA et la dilution à l'oxyde de deutérium chez 58 chiens de race Beagle, âgés de 9 mois à 11,5 ans. L'acquisition d'un QMR a été réalisée sur les chiens vigiles puis sédatés.

L'évaluation de la masse d'eau totale, la masse maigre et la masse adipeuse n'étaient significativement pas différente entre un chien vigile ou sédaté (respectivement 2, 2,2, et 4,3%). Cependant, l'évaluation de la masse adipeuse est sous-estimée de 15,4% en comparaison avec la méthode de dilution de l'oxyde de deutérium (Zanghi *et al.*, 2013). Des équations de correction ont été proposées pour corriger la masse maigre et l'eau totale, à partir de valeurs obtenues par la méthode DEXA. Cependant, concernant la masse grasse, les équations nécessitent d'être

utilisées avec précaution car un pourcentage d'erreurs (15%) était toujours présent lorsque les auteurs ont tenté de valider les équations de correction. D'autres études sont nécessaires pour améliorer la précision de cette mesure.

De plus, le QMR est onéreux et nécessite un équipement spécifique. Il présente cependant l'avantage de pouvoir être réalisé sur un animal vigile

La plupart de ces méthodes nécessitent, à l'inverse de l'homme, une anesthésie générale afin de garantir une immobilité totale pour la prise de mesure/images et éviter des interférences. A la fois pour des raisons d'éthique et parce que les animaux âgés présentent un facteur de risque plus important à l'anesthésie générale, ces méthodes ne peuvent pas être recommandées pour la mise en œuvre d'un examen de routine, non nécessaire au patient. De plus, compte tenu du prix élevé du matériel et de l'exposition pour certaines méthodes, à des doses élevées de radiations ionisantes, elles sont peu utilisées et utilisables en pratique courante. Elles sont cependant utilisées en médecine vétérinaire pour valider d'autres méthodes, plus simples. L'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse où se déroule le projet de cohorte canine est en possession d'un scanner. Cependant, compte tenu du risque anesthésique, il n'est pas possible de proposer la réalisation d'une anesthésie annuelle dans le but de l'acquisition d'images sur des animaux potentiellement âgés. L'étude d'autres solutions d'évaluation de la masse grasse sera détaillée plus précisément par la suite.

2.2.2.2. Méthodes simples et non invasives

2.2.2.2.1. Note d'Etat Corporel

La note d'état corporel aussi appelée BCS (pour « Body Condition Score » en anglais) est une échelle de 1 à 9 établie par Laflamme en 1997, permettant d'estimer la quantité de tissu adipeux sous cutané. Cette échelle est rapportée dans l'Annexe 3. Elle consiste à observer et palper certaines zones anatomiques définies (les côtes, les apophyses épineuses des vertèbres lombaires, le bassin, la base de la queue, l'encolure). Cette notation permet de définir des catégories, allant de 1 (cachectique) à 9 (obèse). Le poids idéal correspond à une score de 4 ou 5, en fonction des races (Laflamme, 1997). Une augmentation d'un point de score de BCS est associé à une augmentation de 5% de la masse grasse (Laflamme, 1997). Cette échelle est fortement corrélée avec la méthode d'absorption biphotonique à rayons X pour l'évaluation de la masse adipeuse chez le chien (Laflamme, 1997).

Une échelle de 1 à 5 existe également mais n'est pas corrélée à la méthode DEXA (Li Gebin *et al.*, 2012). Un dernier système de score existe, le score SHAPE pour Size, Health And Physical Evaluation, similaire au système de BCS. Ce système est fortement corrélé à la méthode DEXA (German *et al.*, 2006).

Le BCS une méthode subjective, semi quantitative, non invasive et ne nécessitant pas de matériels. Bien qu'elle soit subjective, la variation entre les opérateurs est cependant faible (Borges *et al.*, 2012) et peut être limité avec des opérateurs entraînés (Santarossa *et al.*, 2017). Par ailleurs, elle ne définit pas une valeur précise mais un intervalle. Ainsi, pour des animaux ayant un pourcentage de tissu adipeux de 40, 50 ou 60%, la note d'état corporel est de 9/9. Des mesures morphométriques peuvent être un des moyens additionnels simples de faire la différence (Santarossa *et al.*, 2017).

Le BCS sera évalué systématiquement durant la consultation annuelle, lors de l'examen clinique. Dans le cadre de l'étude, il est alors nécessaire de valider les opérateurs, au préalable, afin de se coordonner et limiter la variabilité entre examinateurs.

2.2.2.2.2. Photographies

Des chercheurs se sont intéressés à la photographie comme outil pour évaluer visuellement la note d'état corporel (Gant *et al.*, 2016). Ils ont alors photographié 155 chiens obèses avant et après perte de poids, en vue latérale et dorsale. L'animal devait être debout. Pour la vue latérale, la distance entre le chien et le photographe était de 3 m. Le chien était placé contre un mur ayant un motif en grille, à savoir du carrelage et devait rester parallèle à celui-ci (Figure 19A). Le photographe était ensuite positionné de manière à ce que la ligne de visée de l'appareil soit perpendiculaire à l'axe du corps. Concernant la vue dorsale, l'appareil était situé à environ 2 m du sol, le sol étant lui aussi carrelé. L'axe du corps du chien devait alors être parallèle aux lignes du sol (Figure 19B).

Trois méthodes ont ensuite été utilisées pour évaluer la composition corporelle, par des observateurs plus ou moins expérimentés :

- Mesure du rapport largeur abdominale/largeur thoracique,
- Mesure du BCS,
- Combinaison des deux méthodes.

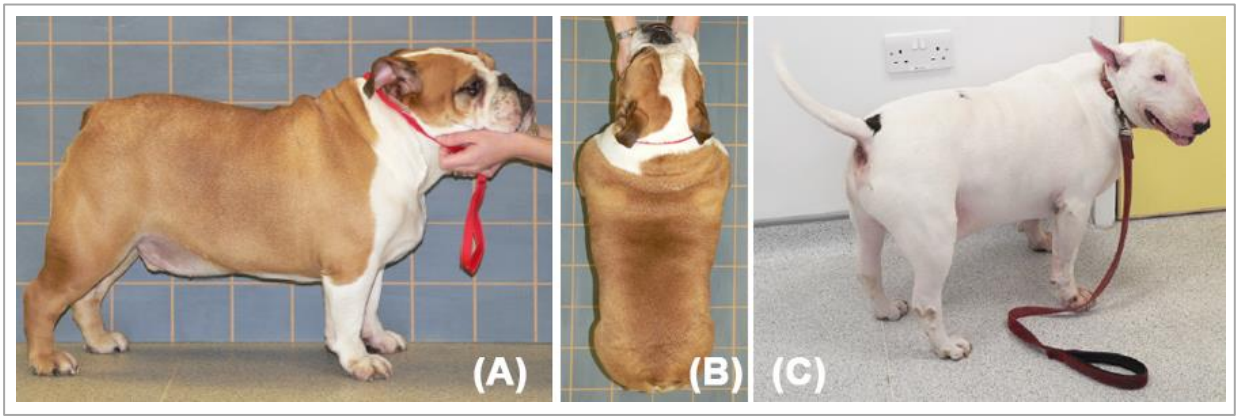


Figure 19- Images protocolaires de photographies en vue latérale (A) ou dorsale (B) dans l'étude de Gant et al., 2016. L'image (C) est un exemple de photographies non acceptées dans le protocole.

Pour un observateur expérimenté, la fiabilité de cette méthode a été de modérée à bonne entre la mesure de masse grasse mesurée par la méthode DEXA ($r^2 = 0,5$). Cependant, la variabilité était très importante en fonction de l'expérience de l'observateur. Par ailleurs, les résultats étaient cependant moins fiables que la mesure du BCS. Seulement 71% des chiens avaient la même note d'état corporel par palpation et photographie, avec 25% de chiens sous-estimés et 4 % surestimés.

L'intérêt de la photographie dans notre projet réside dans la possibilité de comparer d'une année à l'autre la note d'état corporel. Des photographies de face, profil, et vue de dessus de l'animal seront prises lors de la visite annuelle, permettant de comparer si nécessaire l'évolution d'une année à l'autre. Les notes d'état corporel seront évaluées conventionnellement par palpation. La photographie pourra alors servir d'outil supplémentaire de comparaison en cas de nécessité.

2.2.2.2.3. Mesures morphométriques

Historiquement l'indice de masse corporelle (IMC) était utilisé. Il ne permettait cependant pas de faire de différence entre le muscle, le tissu adipeux et l'eau (Bullen *et al.*, 2017). Par la suite, des mesures morphométriques ont été développées afin d'estimer la composition corporelle en fonction de mesures anatomiques.

Des chercheurs se sont s'intéressés à comparer plusieurs méthodes d'estimation du tissu adipeux chez le chien sur 23 chiens ayant un BCS compris entre 4 et 8. Le pourcentage de tissu adipeux n'excédait donc pas 40%. Les méthodes suivantes ont été comparées : la note d'état corporel (sur une échelle à 9 points), la méthode d'absorptiométrie à rayon X (DEXA), la dilution à l'oxyde de deutérium et des valeurs anthropométriques, incluant l'IMC et la morphométrie (Mawby *et al.*, 2004).

La corrélation entre l'indice de masse corporelle et la méthode DEXA était plus faible qu'entre la morphométrie et la méthode DEXA. Ce calcul apparait ne pas être le moyen le plus pertinent. Les variations de taille et de morphologie en fonction des races rendent son interprétation difficile. La mesure morphométrique, cependant, prend en compte cette différence et est de plus en plus utilisée chez le chien. Les chercheurs ont alors validé les équations suivantes avec la méthode DEXA.

$$Tissu\ adipeux\ chez\ le\ mâle\ (\%) = -1.4 * HS + 0.77 * PC + 4$$

$$Tissu\ adipeux\ chez\ la\ femelle\ (\%) = -1.7 * HS + 0.93 * PC + 5$$

$$Tissu\ adipeux\ (\%) = (-0.0034 * HS^2 + 0.0027 * PC^2 - 1.9)/P$$

Avec :

- HS = Longueur entre le calcanéus et le ligament patellaire du membre pelvien droit (cm)
- PC = Circonférence pelvienne, mesurée à hauteur du flanc
- P = Poids vif (en kg)

Figure 20-Equations morphométriques permettant d'estimer la masse adipeuse chez le chien (Mawby et al., 2004)

Un second groupe de chercheurs (Witzel *et al.*, 2014) s'est alors intéressé à réaliser des mesures morphométriques (Figure 21) sur 83 chiens de 20 races différentes, en surpoids ou obèse, ayant un pourcentage de tissu adipeux supérieur à 40%. Ces mesures ont été comparées avec le BCS (ayant une échelle de 5 points) et la méthode DEXA.

$$Masse\ maigre\ (g) = \left(8{,}25 * P - 9{,}02 * Âge + \left(\frac{CTe}{6}\right)^2 + 96{,}86 * LA - 111{,}07 * (LA - LP) - 357{,}18\right)^{1.333} * 0{,}8$$

$$Masse\ grasse\ (g) = 229{,}04 * P - 416{,}63 * LP^{1,2} + 157{,}78 * (CTh - CTe) + 908{,}79$$

$$Pourcentage\ de\ tissu\ adipeux = 0{,}71 * CTh - 0{,}1 * \left(\frac{CP}{6}\right)^2 - 5{,}78 * LP^{0.8} + 26{,}56 * \frac{CP}{CTe} + 2{,}06$$

Avec :

- P = Poids Vif (kg) et Âge (année)
- CP = Circonférence pelvienne, mesurée autour de l'aspect caudal de l'abdomen, au niveau de la 5ème vertèbre lombaire
- CTe = Circonférence de la tête, mesurée au niveau de la partie la plus large de la tête entre les yeux et les oreilles et la partie
- CTh = Circonférence thoracique, mesurée autour du thorax entre la 4ème et 6ème côte
- LA = Longueur du membre antérieur, depuis l'aspect proximal du coussinet métacarpien jusqu'à la pointe de l'olécrane
- LP = Longueur de membre postérieur évaluée entre l'aspect proximal du coussinet métatarsien à la pointe proximale de la tubérosité calcanéenne

Figure 21- Equations morphométriques permettant d'estimer la composition corporelle, (Witzel et al., 2014).

En comparaison avec les résultats de la méthode DEXA, les équations morphométriques se sont révélées plus fiables que le BCS sur une échelle de 5 points pour l'estimation. C'est une méthode non invasive, nécessitant peu de matériel, accessible et rapide. Elle est cependant encore à développer. Ces méthodes ont été obtenues sur une population de chien essentiellement en surpoids ou obèse. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces méthodes dans d'autres populations de chiens. Les différences de taille et de conformation des chiens de compagnie représentent un défi important quant à la standardisation des mesures.

2.2.2.2.4. Echographie

De chercheurs (Wilkinson, McEWAN, 1991) ont testé l'échographie pour évaluer le tissu adipeux chez 25 chiens, sur 6 régions anatomiques (axillaire, abdominale, lombaire et dans les région du flanc, du sternum et de la cuisse). L'épaisseur du tissus adipeux a été évaluée par échographie et par biopsie et analyse histologique. Les résultats ont montré une forte corrélation (r = 0.81) pour la mesure du tissu adipeux sous cutané entre les deux méthodes. Les auteurs ont alors établi, à l'aide des mesures, une équation linéaire entre le pourcentage de tissu adipeux et l'épaisseur mesurée, après régression linéaire. Les mesures échographiques à hauteur des lombaires ont permis de prédire la masse grasse totale avec succès (r = 0.87). Dans les autres régions anatomiques, les mesures étaient moins précises.

Une autre équipe de chercheurs s'est intéressée à l'échographie pour l'évaluation de la masse grasse (Payan-Carreira *et al.*, 2016). Trois échographies sur 6 sites anatomiques (le flanc, le poitrail, l'abdomen, la cuisse et les lombes) ont été réalisées chez 28 chiens de propriétaire ayant un BCS compris entre 2 et 4 (avec une échelle de BCS de 1 à 5). Cette étude a montré une forte corrélation entre le BCS et l'échographie. Comme dans l'étude précédente, les mesures de tissus adipeux variaient en fonction des sites anatomiques, à l'origine d'une différence de sensibilité. Les sites les plus pertinents selon les auteurs étaient les régions lombaire et abdominale. L'échographie semble pouvoir mesurer l'épaisseur du tissu adipeux sous cutané. Elle offre également la possibilité de pouvoir détecter des changements avec une meilleure sensibilité, pour des faibles variations de tissu adipeux sous cutané, que les résultats BCS sur une échelle de 5 points. Entre les individus en surpoids (BCS = 4) et les individus ayant un poids idéal (BCS = 3), l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée était de 48 % à 65 % plus faible. Entre les individus maigres (BCS = 2) et les

individus avec un poids idéal (BCS = 3), la différence était de 46 % à 83 %. Ainsi la différence d'épaisseur de tissu adipeux mesuré à l'écho était plus précise que celle reportée avec l'échelle BCS sur 5 points.

C'est une méthode qui nécessite un matériel accessible en clinique vétérinaire. Cependant, cette étude est préliminaire. Cette méthode n'a pas été validée, à notre connaissance, à une méthode de référence.

2.2.2.2.5. Radiographie

En 2013, Linder et ses collaborateurs ont comparé l'épaisseur du tissu adipeux sous cutané mesuré sur une radiographie thoracique avec le BCS, montrant une forte corrélation (Linder *et al.*, 2013). Cependant cette étude n'avait pas été validée par une autre méthode.

En 2018, Kim et ses collaborateurs ont comparé la note d'état corporel, la radiographie abdominale et l'examen de tomodensitométrie de 38 chiens de race Beagle ayant un BCS compris entre 2 et 7 (Kim *et al.*, 2018). Lors de la radiographie, l'animal était placé en décubitus latéral droit. Ils ont déterminé l'épaisseur de tissus adipeux comme la longueur mesurée sur la radiographie entre la pointe du processus épineux de la vertèbre concernée et l'interface entre la peau et l'air. Cette épaisseur a été mesurée en regard de L3 et L6 (Figure 22).

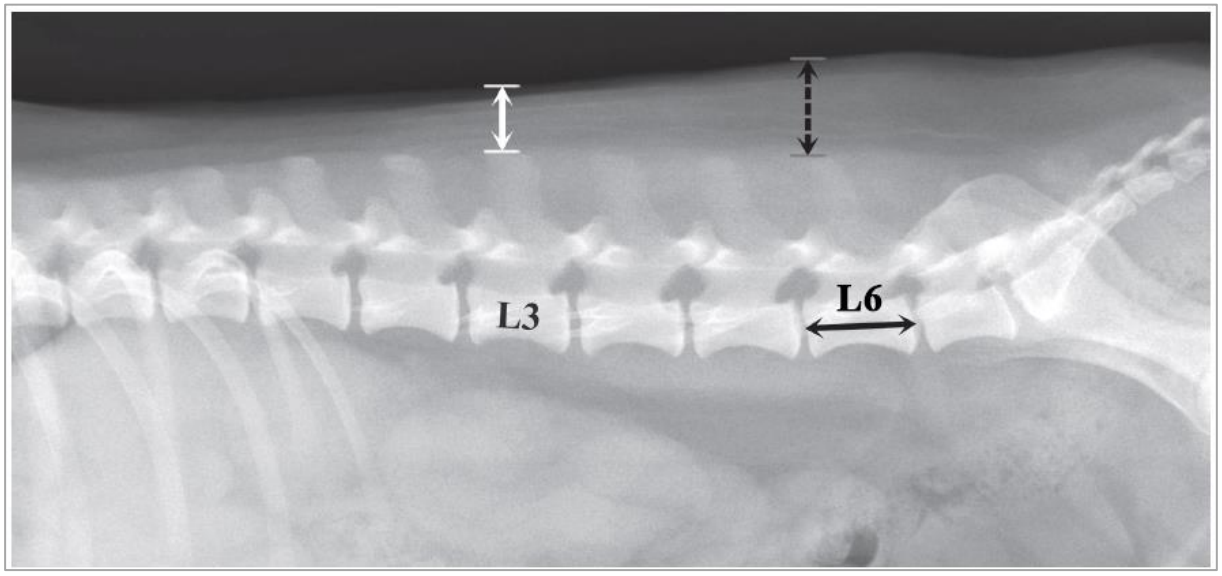


Figure 22-Mesure de l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée sur une radiographie de profil en décubitus latéral droit. La flèche blanche représente l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée en regard de L3, tandis que la flèche noire en pointillé représente l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée en regard de L6 (Kim et al., 2018). En flèche en trait noir plein représente la longueur du corps vertébral de L6.

L'étude ne précise pas comment la longueur a été évaluée à la radiographie. Cependant il existe des moyens de mesurer des longueurs à la radiographie à l'aide d'un repère radio opaque de longueur connue, permettant d'établir une échelle. Les deux mesures ont ensuite été comparées. Pour s'affranchir des différences de taille entre les races, la hauteur de l'épaisseur de tissu adipeux a été divisée par la longueur du corps vertébral de L6.

L'étude a montré une bonne corrélation entre les mesures prises à partir de la radiographie et celles prises à partir du scanner, ainsi qu'entre les mesures prises à partir de la radiographie et le BCS, avec une meilleure corrélation quand les mesures étaient effectuées en regard de L6. Les limites de l'examen radiographiques sont qu'à l'inverse du scanner, il n'est pas possible différencier le tissu adipeux sous cutané du tissu adipeux viscéral. Par ailleurs, la longueur mesure également l'épaisseur de quelques muscles, diminuant ainsi légèrement la précision des mesures.

La radiographie permet également d'évaluer subjectivement le contraste abdominal. En effet, 5 opacités peuvent être observées en région abdominale : aérique, adipeuse, tissulaire, osseuse ou métallique. Le tissu adipeux n'a ainsi pas la même opacité que les organes, il est plus radiotransparent. Or il est présent à de nombreux endroits dans l'abdomen : le ligament falciforme, le grand omentum, le mésentère, l'espace rétropéritonéal. Une présence de tissu adipeux intra abdominal en quantité importante, par sa différence d'opacité, permet de délimiter les organes (Figure 23, B) et augmente le contraste abdominal (Thrall *et al.*, 2018).

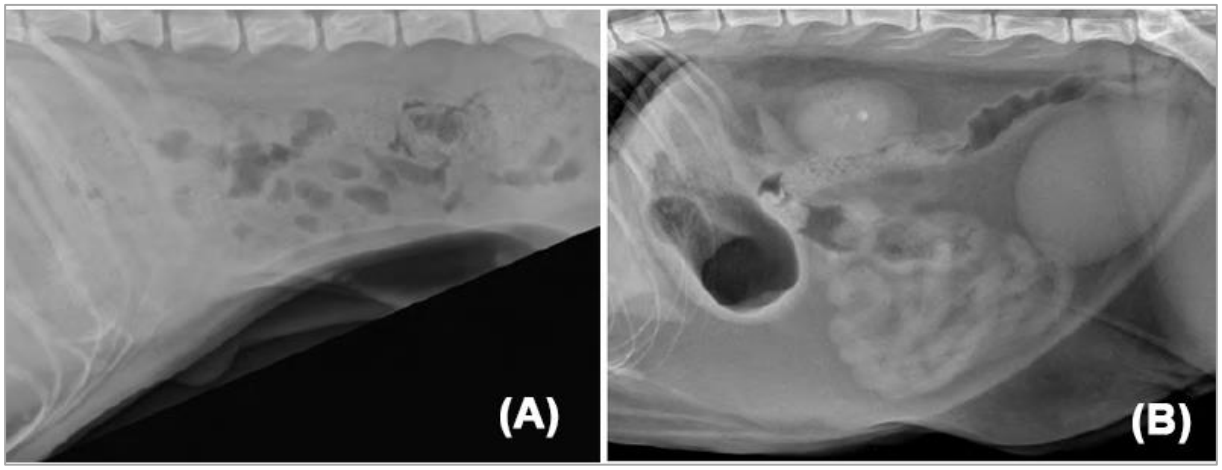


Figure 23- Comparaison du contraste abdominal selon si l'animal est maigre (A) ou obèse (B) (d'après Thrall, 2018). Chez un animal maigre (A), le contraste abdominal est alors fortement diminué et il devient difficile de délimiter les organes. A l'inverse, un animal obèse (B) possède une quantité de tissu adipeux intra abdominal importante, permettant de délimiter les organes. Il sera noté cependant que l'image (B) est une radiographie de chat. Thrall et al. n'ont pas présenté de radiographie de chiens obèses dans leur livre.

Il peut alors être possible d'envisager une évaluation qualitative du contraste abdominal, en établissant un protocole de standardisation avec les imageurs.

La radiographie abdominale s'avère être un outil utile pour mesurer la masse adipeuse sous cutanée. De plus, comme évoqué précédemment, l'examen de tomodensitométrie possède cependant quelques inconvénients. C'est pourquoi la radiographie sera réalisée lors de la visite annuelle afin de déterminer l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée en regard de L6.

2.2.3. Perte de masse musculaire

Chez l'homme, l'évaluation de la masse musculaire est possible par plusieurs méthodes : l'IRM, l'examen de tomodensitométrie, la méthode DEXA et BIA, ainsi que l'échographie (Stringer et Wilson, 2018). Comme nous l'avons précédemment évoqué, la méthode de bioimpédancemétrie électrique n'a été étudiée que chez le chien de race Beagle et les mesures ne sont pas adaptables chez d'autres races (3.2.2.1.3.). Cette méthode a été écartée de l'étude.

2.2.3.1. Evaluation par des méthodes fiables mais onéreuses

2.2.3.1.1. La méthode DEXA

L'étude de Speakman *et al.* précédemment évoquée a permis de valider cette méthode permettant d'analyser la composition corporelle. La méthode DEXA était également fortement corrélée avec la masse maigre (r = 0,999), avec une différence de 2,64% (Speakman *et al.*, 2001). Les limites sont les mêmes que précédemment évoquées.

2.2.3.1.2. Examen de tomodensitométrie

L'étude de Turner *et al.* (2019) est la première à tenter d'évaluer la masse maigre à l'aide de l'examen de tomodensitométrie. En comparaison avec la méthode DEXA, la mesure de la masse maigre a été fortement corrélée aux estimations dérivées de la méthode DEXA (r^2=0.972). Une grande variation a été observée entre les individus. Les auteurs supposent qu'elle serait due à une différence de conformation entre les races.

2.2.3.1.3. QMR

Zanghi *et al.* ont également comparé l'IRM quantitative (QMR) à deux méthodes de référence : la DEXA et la dilution à l'oxyde de deutérium chez 58 chiens de race Beagle, âgés de 9 mois à 11,5 ans, sur des chiens vigiles puis sédatés. L'évaluation de la masse maigre est sous-estimée de 13,4% en comparaison avec la méthode de dilution de l'oxyde de deutérium (Zanghi *et al.*, 2013).

2.2.3.2. Méthodes simples et non invasives

2.2.3.2.1. Indice de condition musculaire (MCS)

A l'instar de la note d'état corporel, l'indice de masse musculaire (MCS) est une échelle permettant d'évaluer la masse musculaire. Un tel système d'évaluation a été développé chez le chat et le chien par la *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)*, mais a été validé seulement chez le chat à l'heure actuelle. Il est en cours de validation chez le chien (WSAVA Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members *et al.*, 2011).

La perte musculaire est palpable au niveau des proéminences osseuses, c'est ainsi le lieu préférentiel pour évaluer cette perte. A l'instar de la note d'état corporel, l'indice de masse musculaire (MCS) permet d'évaluer la masse musculaire, lors de l'examen clinique, par un examen visuel à distance puis rapproché par la palpation des muscles au niveau des os temporaux, de la scapula, des muscles épiaxiaux au niveau des vertèbres lombaires et des os pelviens/iliaques (Figure 24A). La perte musculaire est évaluée sur une échelle de 1 à 4 (Figure 24B) avec la masse musculaire normale (1), une perte musculaire faible (2), moyenne (3), marquée (4).

Cependant, un animal peut être en surpoids avec une perte musculaire significative. Le MCS peut faire paraître relativement normal si l'évaluation est réalisée trop rapidement. Il faut alors être attentif sur les zones d'excès de tissu adipeux sous cutanée (en région abdominale et costale).

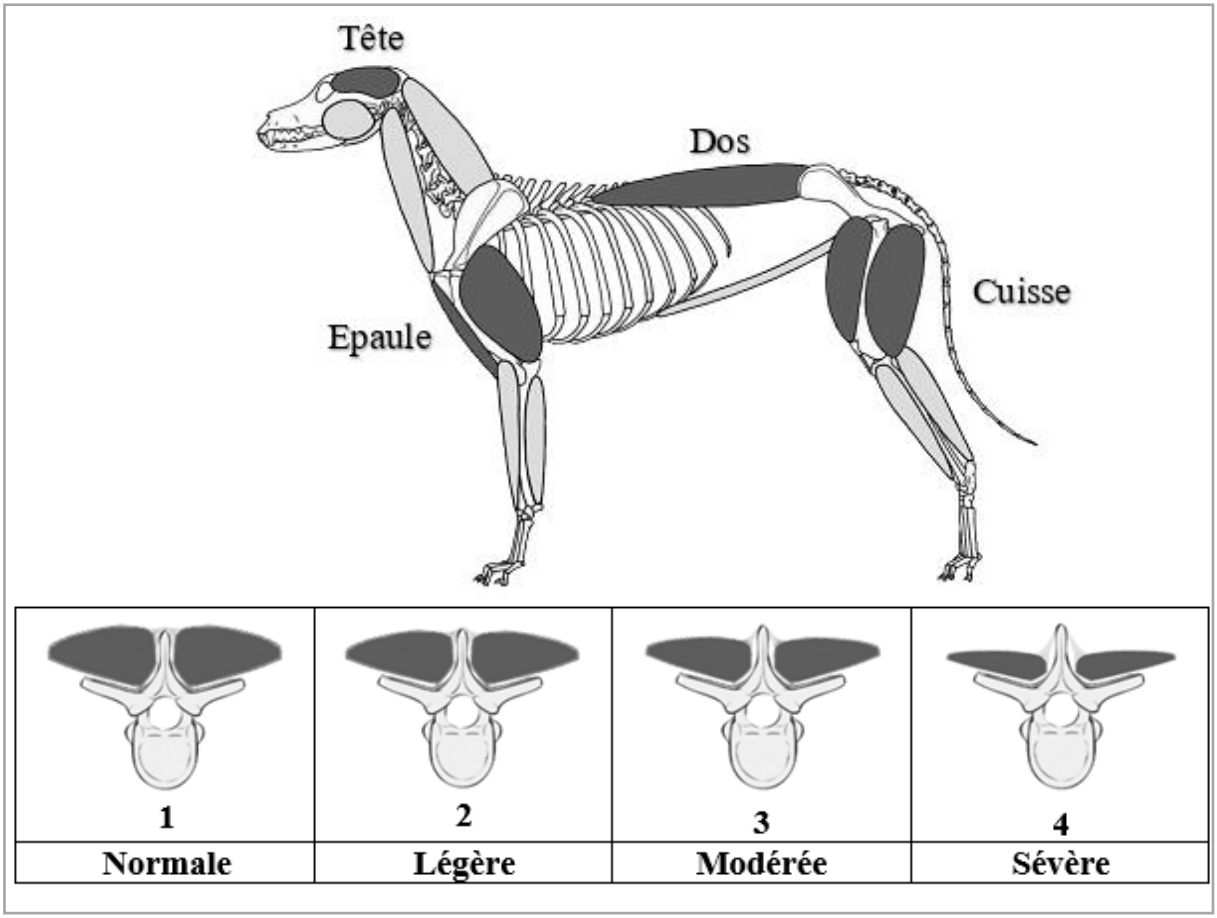


Figure 24- Système de notation de la condition musculaire (MCS) : 1 : Aucune perte musculaire. Par la suite, sera quantifiée la perte : perte musculaire légère (2), modérée (3), sévère (4).

Des chercheurs (Freeman *et al.*, 2019) ont évalué l'indice de condition musculaire, en le comparant avec diverses méthodes (mesures échographiques et IRM quantitative). L'échelle de MCS a été établi à partir de la guideline (WSAVA Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members *et al.*, 2011). Quatre évaluateurs ont, chacun, évalué 40 chiens, à trois reprises, dans une période de 2 à 4 jours. Les résultats ont montré que le MCS avait une bonne répétabilité (intra). La reproductibilité (inter) modérée. Les reproductibilité et répétabilité sont meilleures avec des chiens ayant une masse musculaire qualifiée de normale ou, à l'inverse, une perte musculaire sévère.

Il est alors difficile d'identifier les chiens avec une perte musculaire légère, de manière précoce. Celle-ci peut passer inaperçue, surtout lors de la première visite vétérinaire, sans élément de comparaison. Des moyens plus avancés sont nécessaires (Freeman *et al.*, 2019).

C’est cependant un examen rapide à réaliser en routine, ne nécessitant pas de matériel et qui sera donc réalisé dans le cadre de notre projet. Une grille scorée a été mise en place, comprenant une notation de chacun des 4 muscles (muscle temporal au niveau de l’os temporal, muscles épiaxiaux au niveau des vertèbres lombaires, muscle deltoïde et supra-épineux au niveau de la scapula, muscles fessiers, biceps fémoral et muscles semi tendineux, semi membraneux au niveau de la cuisse). Une note allant de 1 à 4 sera établie s’il n’y a pas de perte musculaire (1), ou si elle est faible (2), moyenne (3), sévère (4). Une note totale sur 16 est alors obtenue. Cette grille a été répétée plusieurs fois par les mêmes examinateurs, initialement à l’aveugle puis comparaison, afin de limiter le biais de variabilité entre les observateurs. Il sera également évalué dans la grille de notation d’amyotrophie la qualité du poil (normal, sec, gras, squameux), la présence ou non d’une ptose abdominale, d’une peau finie et d’une laxité ligamentaire.

2.2.3.2.2. Photographie

Nous avons évoqué précédemment l’intérêt de la photographie pour la comparaison de l’évolution de la masse adipeuse d’une année à l’autre (Gant *et al.*, 2016). Mais ces auteurs n’ont pas évoqué l’évaluation de la masse musculaire par la photographie dans la mesure où il n’existe pas de méthode d’observation (MCS) validée. Cependant, dans le cadre de notre projet, les photographies seront réalisées afin d’évaluer la masse maigre. Cette méthode peut également présenter ainsi un intérêt sur une étude longitudinale dont il serait intéressant de suivre l’évolution. Seront donc réalisés lors de la visite annuelle des photographies de profil et de dos, dans le conditions précédemment évoquées (3.2.2.2.2.).

2.2.3.2.3. Morphométrie

En comparaison avec l’évaluation de la masse grasse, seule l’équation de Witzel (Witzel *et al.*, 2014) permet l’estimation de la masse maigre, selon l’équation rapportée dans la Figure 26.

Cette équation a été établie en comparaison avec la méthode DEXA : 80% des chiens avaient moins de 10% de variation avec les valeurs obtenues par la méthode DEXA. Cependant ces méthodes ont été obtenues sur une population de chiens essentiellement en surpoids ou obèse. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces méthodes dans d’autres populations de chiens.

$$Masse\ maigre\ (g) = \left(8{,}25 * P - 9{,}02 * Âge + \left(\frac{CTe}{6}\right)^2 + 96{,}86 * LA - 111{,}07 * (LA - LP) - 357{,}18\right)^{1.333} * 0{,}8$$

Avec :

- P = Poids Vif (kg) et Âge (année)
- CTe = Circonférence de la tête, mesurée au niveau de la partie la plus large de la tête entre les yeux et les oreilles et la partie
- CTh = Circonférence thoracique, mesurée autour du thorax entre la 4ème et 6ème côte
- LA = Longueur du membre antérieur, depuis l'aspect proximal du coussinet métacarpien jusqu'à la pointe de l'olécrane
- LP = Longueur de membre postérieur évaluée entre l'aspect proximal du coussinet métatarsien à la pointe proximale de la tubérosité calcanéenne

Figure 25- Equations morphométriques permettant d'estimer la composition corporelle, (Witzel et al., 2014).

2.2.3.2.4. Radiographie

Une équipe de chercheurs (Hutchinson *et al.*, 2012) a comparé différentes méthodes (l'échographie, la radiographie et l'examen de tomodensitométrie) permettant d'évaluer la masse musculaire de labradors jeunes et âgés. La radiographie mesure l'épaisseur du muscle épiaxial en coupe transversale quand le chien est couché en décubitus latéral gauche. Afin de s'affranchir par la suite de la différence de taille en fonction des races, il a été proposé de corriger cette mesure en la divisant par la hauteur du corps de la vertèbre T13 pour le muscle épiaxial.

Cette expérimentation n'a pas permis de montrer de différences significatives selon les âges. Cette méthode sera donc écartée pour déterminer une différence entre les groupes de chiens jeunes et âgés. Durant cette étude, l'échographie s'est montrée cependant plus intéressante.

2.2.3.2.5. Echographie

En médecine humaine l'échographie est une méthode récemment utilisée pour évaluer la perte de muscle chez l'homme lors de sarcopénie et de cachexie. L'épaisseur musculaire mesurée à l'échographie a été corrélée avec des épreuves de force physique (Fukumoto *et al.*, 2012), notamment le test de force de préhension manuelle. Cela suggère ainsi un lien entre l'échographie musculaire et les performances physiques.

Elle a également été corrélée chez l'homme avec des mesures relevées par des méthodes de référence (DEXA, l'impédancemétrie bioélectrique, la

tomodensitométrie). Nombre de ces études suggère que l'échographie est une méthode potentiellement utile pour l'identification de la sarcopénie. Cependant les études ont souvent un faible nombre d'individus dans des états cliniques différents (sains et malades). Par exemple, en fonction des études, l'épaisseur de différents muscles est mesurée. Le quadriceps fémoral est souvent étudié (Fukumoto *et al.*, 2012 ; Strasser *et al.*, 2013) mais certaines études utilisent d'autres sites anatomiques (Abe *et al.*, 2015) : avant-bras, membres thoracique et pelvien, abdomen, scapula, portion crâniale et caudale de la cuisse. Ces études laissent à penser que l'échographie est une méthode fiable et répétable pour la mesure de l'épaisseur du muscle mais il n'existe pas de recommandations conclusives à l'heure actuelle pour l'utiliser comme outil de diagnostic en routine (Ticinesi *et al.*, 2017; Stringer *et al.*, 2018).

L'évaluation de la perte musculaire chez l'homme étant une méthode relativement récente, il existe à ce jour peu de protocoles standardisés chez le chien pour son utilisation en routine. Plusieurs études se sont intéressées à l'échographie comme futur méthode d'évaluation de la masse musculaire chez le chien.

- **Pertinence de l'échographie pour évaluer une variation musculaire entre les chiens jeunes et âgés**

Comme déjà évoqué, Hutchinson et son équipe ont comparé différentes méthodes de comparer la masse musculaire de jeunes labradors (1 à 5 ans, n = 9) et labradors âgés (plus de 8 ans, n = 11). Les résultats ont ensuite été comparés à l'examen de tomodensitométrie.

Les muscles d'intérêt étaient les muscles temporaux, épiaxiaux à hauteur de la 13ème vertèbre thoracique (T13) et les muscles quadriceps. Afin de s'affranchir par la suite de la différence de taille en fonction des races, il a été proposé de corriger les mesures par des mesures morphométriques. Chacune des mesures échographiques et morphométriques ont été réalisées trois fois et la moyenne a été utilisée par la suite. Les surfaces maximales des muscles épiaxiaux transverses droit et gauche ont été mesurées à hauteur de la 13ème vertèbre thoracique (T13) en délimitant à main levée une région autour du muscle épiaxial. Les contours du muscle ont été définis médialement par le processus épineux de le vertèbre T13, ventralement par la 13ème côté, dorsalement et latéralement par le tissu adipeux sous cutanée (Figure 26).

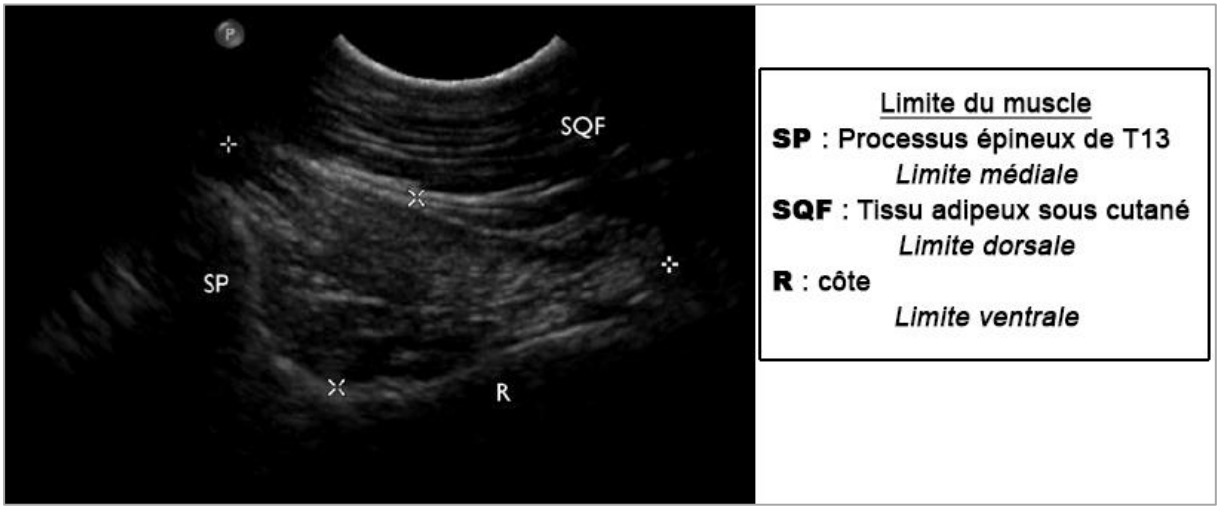


Figure 26- Cliché échographique transversale du muscle épiaxial à hauteur de la vertèbre T13 chez un jeune chien (4 ans). Les croix représentent les limites du muscle épiaxial (d'après Hutchinson et al., 2012).

La surface du muscle épiaxial a été normalisée en divisant par la hauteur du corps vertébral de T13 mesuré par la réalisation d'un cliché radiographique. Trois mesures de l'épaisseur des muscles quadriceps droit et gauche ont été réalisées à mi-chemin entre le grand trochanter et le condyle latéral du fémur, perpendiculairement à l'axe du fémur. L'animal était couché en décubitus latéral gauche pour la mesure du quadriceps droit et inversement. L'épaisseur du muscle quadriceps a été normalisée en divisant par le périmètre du tarse. L'épaisseur des muscles temporaux droit et gauche a été mesurée à mi-chemin entre la crête occipitale et le pavillon auriculaire

L'étude a montré que l'épaisseur du muscle épiaxial était significativement plus faible chez le chien âgé à l'échographie (même sans normalisation et plus encore normalisation) et au scanner mais seulement après normalisation. L'étude précise également que la surface du muscle épiaxial était significativement plus élevée à l'échographie et au scanner chez le mâle, en comparaison avec la femelle. La mesure des autres muscles (quadriceps et muscle temporal) n'a pas montré de différence entre les chiens jeunes et âgés. Les auteurs n'expliquent pas la raison pour laquelle ils ont mesuré une surface pour le muscle épiaxial et une épaisseur pour les autres muscles. Il est possible cependant que le muscle épiaxial soit plus facile à délimiter que les autres muscles. Chez l'homme, c'est fréquemment la surface transversale du muscle quadriceps mesurée au scanner qui est utilisée pour le diagnostic de sarcopénie. Cependant, la taille du quadriceps peut également être modifiée chez le chien par des maladies orthopédiques qui peuvent se présenter plus fréquemment chez le chien âgé. Les auteurs expliquent également que les fibres musculaires sont

de nature différente entre le muscle épiaxial (fibres II essentiellement) et quadriceps (fibres de type I et II). Or, les fibres de type II sont plus sensibles à l'atrophie, pouvant expliquer la différence. De plus, la forme du quadriceps est plus conique chez le chien que chez l'homme et très variable en fonction des races. Cela peut compliquer les mesures lorsque cette méthode est étendue à d'autres races.

Cette étude semble montrer une différence de masse musculaire avec l'âge, mesurable à l'échographie. Cependant, afin de s'affranchir de plusieurs facteurs potentiels de variation, une seule race avait été étudiée dans cette étude et tous les individus étaient stérilisés et avec une note d'état corporel comprise entre 5 et 6 (Hutchinson *et al.*, 2012).

- **Validation du modèle échographique**

Une autre étude (Bullen *et al.*, 2017) s'est également intéressée aux localisations les plus pertinentes pour évaluer la masse musculaire chez 25 chiens de races différentes, en comparant les mesures échographiques aux mesures réalisées en tomodensitométrie. Les muscles d'intérêt étaient les muscles du squelette axial (muscles fléchisseurs et extenseurs du carpe, muscles fléchisseurs et extenseurs de la hanche) et appendiculaires (muscles temporaux, supra épineux, infraépineux, épiaxiaux en région lombaire). Les auteurs ont repéré les sites à évaluer avec un marqueur radio opaque pour comparer les mesures entre les deux méthodes au même endroit.

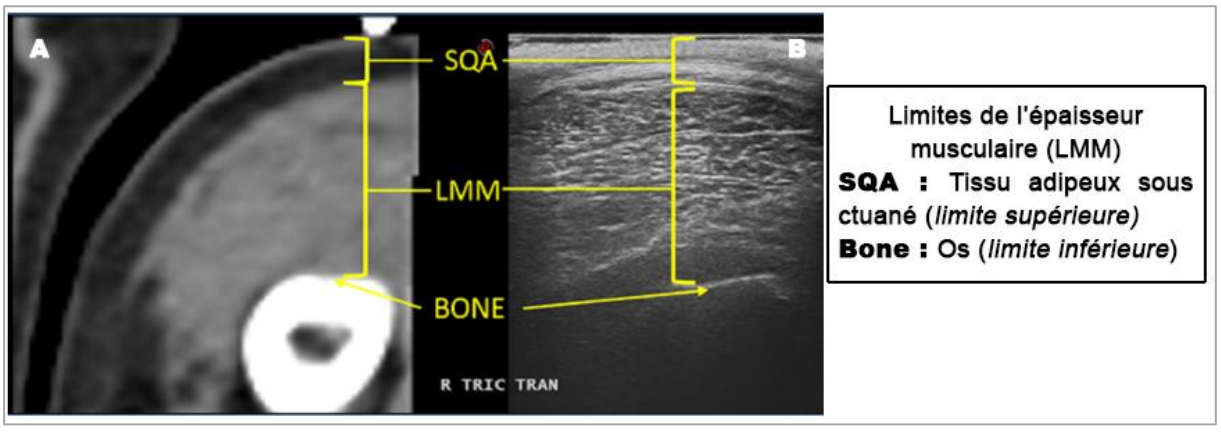


Figure 27 - Comparaison d'images obtenues au scanner (A) et à l'échographie (B) des muscles extenseurs du carpe chez un chien (d'après Bullen, 2017).

L'étude n'a pas montré de différences significatives entre les mesures obtenues au scanner et à l'échographie, concernant la masse musculaire et le tissu adipeux.

Cependant, bien qu'ils soient ceux qui sont évalués en routine en médecine humaine, les muscles du squelette appendiculaire ont été chez le chien les plus difficiles à échographier, d'un point de vue physique ou technique, du fait de la différence de conformation anatomique entre les bipèdes et quadripèdes. Selon Bullen *et al.* (2017), les muscles les plus précis et facilement accessibles à l'échographie chez le chien sembleraient être les muscles temporaux, supra épineux, infra épineux et épiaxial en région lombaire.

Ils recommandaient cependant plusieurs précautions à appliquer durant l'examen échographique. Il faut :

1) Réaliser une pression minimale de la sonde sur l'animal afin de ne pas réaliser une compression du tissu musculaire et du tissu adipeux sous-cutané,
2) Positionner la sonde bien perpendiculaire à la masse musculaire (afin d'éviter des mesures tangentielles ou des images qui fausseraient les mesures).

Ces études semblent toutes deux confirmer la pertinence de la mesure du muscle épiaxial à l'échographie pour évaluer une variation de la masse musculaire.

- **Validation et utilisation de valeurs limites**

En 2017, l'équipe de recherche ayant réalisé la première étude chez le labrador (Hutchinson *et al.*, 2012) s'est ensuite intéressée dans une seconde étude à étudier la variabilité et la reproductibilité de la mesure du muscle épiaxial vertébral dans d'autres races (Freeman *et al.*, 2017).

La hauteur et la surface maximales du muscle épiaxial vertébral ont été mesurées à l'échographie à hauteur de la 13ème vertèbre thoracique (T13) chez 38 chiens de 5 races différentes, stérilisés, âgés de 1 à 5 ans. La longueur de la 4ème vertèbre thoracique (T4) a été mesurée à la radiographie. La reproductibilité et la répétabilité de la méthode ont été évaluées chez 2 chiens de chaque race

Le rapport de la **Surface** du muscle épiaxial droit à la hauteur de T13 / Longueur de T4 était différent selon races, ce qui n'était pas le cas pour le rapport de **Hauteur** du muscle épiaxial droit à la hauteur de T13 / Longueur de T4. Ils ont également montré qu'il y avait une meilleure reproductibilité si on utilisait la hauteur en numérateur du rapport plutôt que la surface. C'est l'épaisseur musculaire qui a donc été retenue pour la suite. Les limites de cette étude sont cependant les mêmes que lors de la première étude. Afin de s'affranchir de plusieurs facteurs potentiels de variation, tous les

individus étaient des chiens sains, stérilisés et avec une note d'état corporel comprise entre 5 et 7. L'incidence du surpoids et du BCS ne sont pas connus.

Freeman *et al.* ont réalisé une troisième étude afin d'essayer de déterminer par échographie une perte de masse musculaire légère chez le chien, en comparaison avec des mesures relevées par une IRM quantitative (Freeman *et al.*, 2019). Ils ont également étudié un deuxième rapport pour normaliser les mesures en s'affranchissant des différences de taille avec une mesure morphométrique. Ils ont ainsi comparé les deux rapports suivants :

- Le score du muscle épiaxial vertébral (VEMS). Il s'agit de la hauteur maximale du muscle épiaxial droit à l'aplomb T13 (mesurée à l'échographie) / longueur de la vertèbre thoracique T4 (mesurée à la radiographie).
- Le score du muscle épiaxial antérieur (FLEMS). Il s'agit ici de la hauteur maximale du muscle épiaxial droit à l'aplomb T13 (mesurée à l'échographie) / circonférence du membre thoracique (mesurée à mi-hauteur entre le coude et le carpe).

Le score VEMS a semblé avoir une meilleure sensibilité et spécificité que le FLEMS, surtout lors de faibles variations. Il est ainsi préférable de l'utiliser pour évaluer une faible perte musculaire. Il a été proposé des valeurs limites de VEMS (< 1.124) et FLEMS (< 1.666) pour le diagnostic d'une perte légère de masse musculaire. Des études prospectives sont cependant nécessaires pour déterminer la validité des mesures, notamment pour des chiens avec des maladies sous-jacentes ou avec des modifications musculaires telles que la cachexie et la sarcopénie.

- **Sondes utilisées en échographie :**

Les sondes utilisées étaient différentes selon les études. Les sondes microconvexes ont souvent une fréquence moyenne, permettant de visualiser des structures profondes, mais avec une résolution moindre. A l'inverse, les sondes linéaires ont souvent une fréquence plus élevée, offrant une meilleure résolution.

Bullen *et al.* ont utilisé une sonde linéaire de 4 à 13 MHz. Celles-ci ont l'avantage d'offrir une bonne résolution. Cependant, au-delà de 6 cm, il a été difficile de visualiser les structures. Dans ce cas, les auteurs ont proposé d'utiliser une sonde différente à plus faible fréquence, sans apporter plus de précisions (Bullen *et al.*, 2017).

Dans une première étude en 2012, Hutchinson *et al.* ont utilisé une sonde microconvexe de 5 à 8MHz. Cependant, compte tenu de la forme de la sonde, une compression était nécessaire afin d'obtenir un contact complet avec la peau de l'animal, déformant ainsi les tissus proches du champ de mesure (Hutchinson *et al.*, 2012). Une sonde de même type a été utilisée lors de l'étude suivante (Freeman *et al.*, 2017). Puis, lors de l'étude de 2019, Freeman *et al.* ont utilisé une sonde linéaire de 5 à 12 MHz, sans préciser les justifications de ces changements.

- **Modifications architecturales :**

Les modifications architecturales du muscle, visibles à l'échographie lors de sarcopénie sont peu documentées chez le chien. Cependant, il a été suggéré chez l'homme que l'échographie permettrait d'évaluer les modifications de composition de d'architecture musculaire (Figure 29, Stringer *et al.*, 2018), ce qui présente ainsi un avantage supplémentaire en comparaison aux techniques précédentes.

- L'échogénicité reflète la capacité d'un tissu à absorber et réfléchir des ultrasons. Elle donne ainsi des informations concernant la présence d'une inflammation, de fibrose ou de tissu adipeux intra musculaire (Ticinesi *et al.*, 2017).

Une augmentation de tissu adipeux intra musculaire (ou myostéatose) est observée chez les individus sarcopéniques (Figure 28), se traduisant par une augmentation de l'échogénécité (Ticinesi *et al.*, 2017).

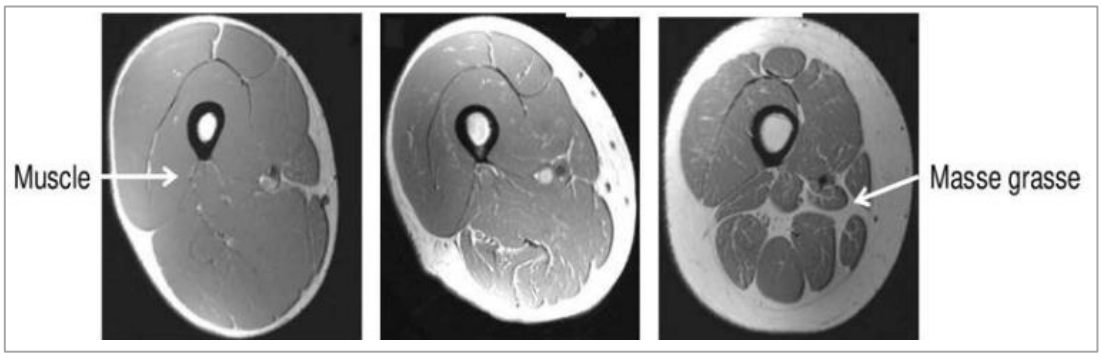


Figure 28- Comparaison de la masse adipeuse et musculaire chez différents sujets humains (d'après Boudou, 2018). De gauche à droite, la masse musculaire évaluée est respectivement de 57, 35 et 13 kg. La masse adipeuse est de 10, 34, 57 kg.

Plus l'échogénicité est élevée, plus la proportion de fibres musculaires à contraction lente et de tissu adipeux intramusculaire est élevée. Ainsi, une échogénicité augmentée est corrélée avec une qualité musculaire et une force de préhension inférieures (Fukumoto *et al.*, 2012).

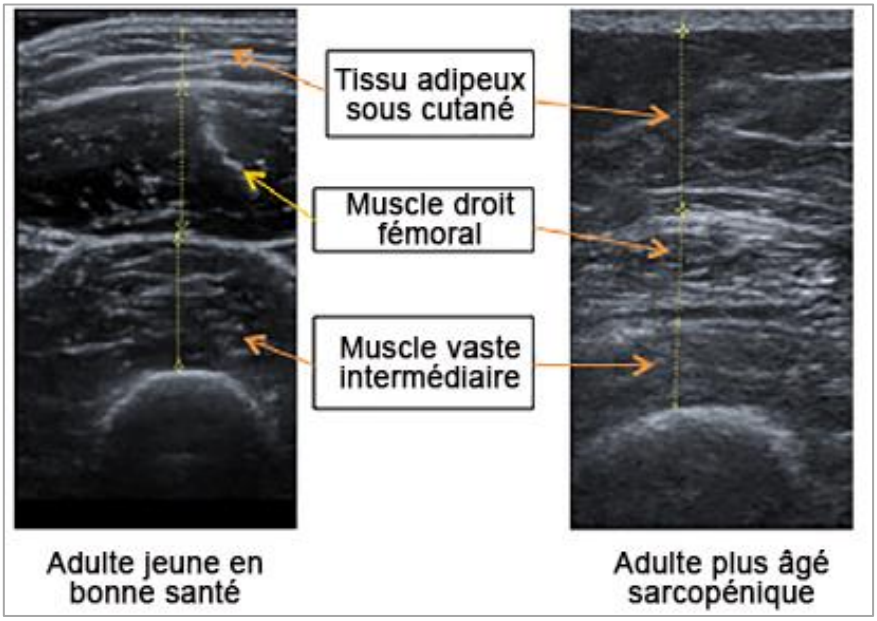


Figure 29- Comparaison des différences d''échogénécité entre un jeune adulte et un individu âgé atteint de sarcopénie.(Stringer, D. Wilson, 2018)

- L'angle de pennation, soit l'angle formé par les fibres musculaires entre les aponévroses profondes et superficielles, peut être mesuré (Figure 30). Des études précédentes ont montré que celui-ci diminuait avec l'âge (Ticinesi *et al.*, 2017 ; Hutchinson *et al.*, 2012).

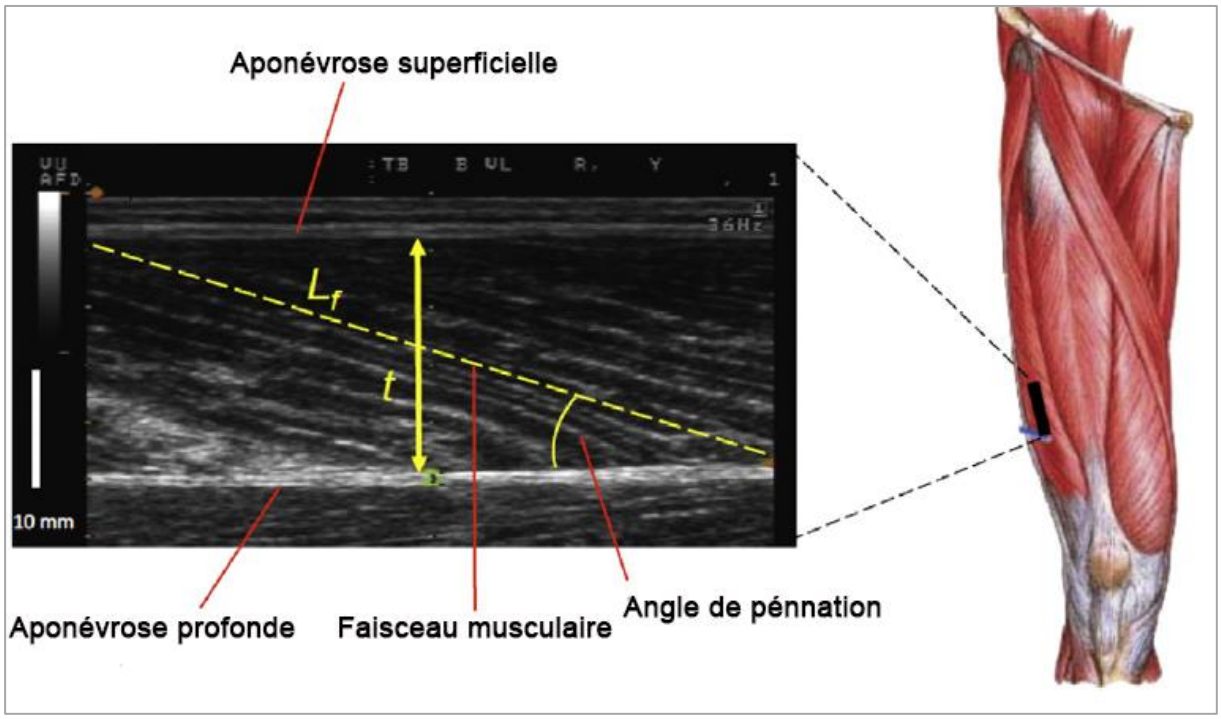


Figure 30- Représentation schématique des mesures échographiques de l'architecture du muscle gastrocnémien chez l'homme (Ticinesi et al., 2017).

- La longueur des fibres musculaires (Figure 30) est diminuée chez les individus sarcopéniques (Ticinesi et al., 2017)

En résumé, l'ensemble de ces trois paramètres montre une forte altération chez les individus âgés en comparaison avec les jeunes, notamment les muscles quadriceps fémoral et gastrocnémien. Cependant, nous avons évoqué précédemment que les muscles d'intérêt sont différents chez le chien, ce qui complique l'évaluation dans cette espèce. Les mesures échographiques des paramètres architecturaux nécessitent de poursuivre les études et de validation chez l'homme (Ticinesi *et al.*, 2017) et n'ont pas été évaluées, à notre connaissance, chez le chien.

L'échographie se révèle être ainsi un moyen d'imagerie ne nécessitant pas d'anesthésie générale, donc non invasif et sans radiation ionisante, simple et peu onéreux, plus facilement accessible et réalisable dans les cliniques de petite taille et en routine. Il a également l'avantage d'intégrer une approche qualitative.

2.2.4. Conclusion

Santarossa et ses collaborateurs ont résumé les différentes méthodes existantes pour évaluer la composition corporelle chez le chien (Tableau 7) (Santarossa *et al.*, 2017). Celles-ci sont nombreuses. Les méthodes de référence font appels à un matériel spécifique et onéreux. Beaucoup nécessitent également une sédation ou une anesthésie légère pour garantir l'immobilité de l'animal durant l'acquisition des mesures, ce qui est peu recommandé chez un animal âgé pour un examen complémentaire annuel de routine.

Plusieurs méthodes non invasives et plus accessibles peuvent être réalisées, à savoir la mesure du poids, l'évaluation du score musculaire (MCS) et adipeux (BCS), des mesures morphométriques et la photographie. L'échographie et la radiographie sont des examens d'imagerie fréquemment disponibles en clinique vétérinaire. Bien que les évaluations objectives de composition corporelle ne soient pas totalement standardisées par ces deux méthodes, elles peuvent permettre une quantification et ainsi s'avérer très intéressantes.

Tableau 7 - Comparaison des différentes méthodes permettant d'évaluer la composition corporelle chez le chien (d'après Santarossa et al., 2017).

Méthode	Réalisable facilement en clinique	Validé avec DEXA	Avantages	Inconvénients
Poids	Oui	Non	- Facile à mesurer - Objective - Non invasif	- Ne différencie pas la masse musculaire et le tissu adipeux - Doit toujours être réalisée dans les mêmes conditions
BCS et MCS	Oui	Oui pour le BCS	- Facile à utiliser - Non invasif - Semi quantitatif	- Subjectif - Le MCS n'est pas une méthode validée à ce jour chez le chien
Mesures morphométriques	Oui	Oui	- Nécessite un matériel simple - Estime le pourcentage de tissu adipeux	- Subjectives - Difficiles si l'animal bouge beaucoup
Photographie	Oui	Non	- Simple - Permet une comparaison lors d'études longitudinales	- Fiabilité plus faible que le BCS - Sur ou sous estimations possibles - Absence d'études pour la masse musculaire
Echographie	Oui	Non	- Peut visualiser la masse adipeuse sous cutanée	- Etudes préliminaires seulement pour l'évaluation de la masse grasse - Nécessite une standardisation des protocoles pour l'évaluation de la masse maigre
Radiographie	Oui	Non	- Mesure quantifiable de la masse adipeuse sous cutanée - Mesure subjective du contraste abdominal (masse grasse)	- Une seule étude s'intéresse à la mesure de la masse musculaire et n'a pas montré de différences significatives selon les âges
DEXA	Non (Nécessite un matériel spécifique)	/	- Précis et fiable - Faible quantité de radiations	- Nécessite une sédation ou une anesthésie - Dépend du statut hydrique et de la position du patient
Tomographie	Non (Nécessite un matériel spécifique)	Oui	- Permet de visualiser le tissu adipeux sous cutanée, viscéral et musculaire	- Nécessite une sédation ou une anesthésie - Forte quantité de radiations
IRM et QMR IRM quantitative	Non (Nécessite un matériel spécifique)	Seulement QMR	- Permet de visualiser la masse musculaire et le tissu adipeux - Ne nécessite pas de sédation (QMR)	- Nécessite une sédation ou une anesthésie (IRM) - Forte quantité de radiation - Dépend du statut hydrique (QMR)
Dilution à l'oxyde de deutérium	Non (Nécessite un équipement spécifique)	Oui	- Non invasif - Ne nécessite pas d'anesthésie - Evaluation fiable	- Dépend du statut hydrique
Bioimpédance électrique	Non (Nécessite un matériel spécifique)	Oui	- Non invasif - Ne nécessite pas d'anesthésie	- Dépend du statut hydrique - Equations disponibles que chez le Beagle, trop grande variations inter raciales

Ainsi, la masse musculaire a tendance à diminuer avec l'âge. Associée à une diminution de la densité osseuse (risque majorée d'ostéoporose), des modifications du cartilage et d'autres détériorations liées à l'âge, ces problèmes ont des conséquences sur la fonction musculosquelettique et le mouvement (OMS, 2016). La mobilité est ainsi un autre domaine des capacités intrinsèques de l'OMS.

3. La mobilité

Il existe plusieurs manières d'évaluer la diminution des capacités physiques lors du vieillissement. Le phénotype de fragilité, selon Fried, s'y intéresse chez l'homme (Fried *et al.*, 2001) :

- La **diminution de l'activité physique**. Elle est évaluée chez l'homme notamment à l'aide d'un questionnaire, le « *Minnesota Leisure Time Activity questionnaire* », qui comprend une liste exhaustive des activités physiques réalisées dans la semaine. Il est aussi demandé aux sujets leur fréquence et leur intensité afin d'estimer la dépense énergétique en kilocalories (Taylor *et al.*, 1978),
- La **diminution de la force musculaire** est évaluée par le test de force de préhension manuelle à l'aide d'un dynamomètre,
- La **vitesse de marche**

Dans son rapport, l'OMS indique que la diminution de la mobilité avec le vieillissement se traduit par une diminution de l'activité de marche (OMS, 2016). Chez l'homme, la vitesse de marche est un indicateur qui permet de prédire les conséquences ultérieures, à un âge avancé (Studenski, 2011).

3.1. Questionnaire

Plusieurs questionnaires sont retrouvés dans la littérature pour étudier la mobilité chez le chien. Sallander *et al.* ont proposé un questionnaire utilisable par mail ou par téléphone, concernant la démographie, l'alimentation, le mode de vie, l'exercice et l'état de santé de l'animal, sur 64 chiens (Sallander *et al.*, 2001). L'évaluation de la répétabilité, en faisait remplir le questionnaire deux fois à 40 jours d'intervalle a été bonne à excellente. Les propriétaires ont montré être capables de donner des réponses similaires, sur les conditions de vie et l'exercice de leur chien, à deux interviews consécutives. Cependant, ce questionnaire n'a pas été mis en lien avec une

évaluation clinique et fonctionnelle. C'est pourquoi ce questionnaire n'a pas été choisi. Hudson *et al.* ont établi un questionnaire validé par une plateforme de marche avec des capteurs de pression (plaque de force) mais il était destiné à l'évaluation des boiteries et de la douleur et non à l'évaluation de la capacité fonctionnelle de mobilité (Hudson *et al.*, 2004).

Gonçalves *et al.* ont proposé un questionnaire permettant d'évaluer la mobilité de 123 chiens. Il était composé initialement de 10 questions. L'objectif de l'étude était d'évaluer la validité du questionnaire et de tester trois hypothèses, à savoir : le genre n'influence pas la mobilité ; la mobilité diminue avec l'âge ; les chiens avec des maladies neurologiques ou orthopédiques ont moins de mobilité que les chiens sains. Les critères étaient scorés de 0 à 4 ou 4 à 0 en fonction des questions, permettant d'établir un score sur 32 points. Un score bas représentait une faible mobilité. La présence de maladies neurologiques ou orthopédiques a été évaluée par des vétérinaires praticiens. Cependant, l'examen clinique et les méthodes de diagnostic n'ont pas été précisées dans l'article.

Les analyses statistiques ont permis de retenir 8 questions, les deux autres questions ayant une corrélation trop faible. La validation du modèle a été évaluée à l'aide d'un coefficient utilisé en analyse statistique de psychométrie afin d'évaluer la fiabilité des questions posées : le coefficient alpha de Cronbach. Il est considéré comme étant acceptable s'il est supérieur à 0.7. Le questionnaire a montré avoir une validité interne correcte, avec coefficient alpha de Cronbach de 0.854. Les 8 questions retenues s'intéressaient aux items suivants : présenter des difficultés à se lever le matin, à monter les escaliers, volonté de jouer, courir volontairement, monter facilement sur le canapé, le lit ou toute surface haute, être fatigué durant une longue promenade, présenter des modifications dans son allure ou la manière dont le chien marche, passer beaucoup de temps dans la même position.

L'étude n'a pas montré de différences significatives entre les individus mâles et femelles. Les chiens âgés ont présenté moins de mobilité que les jeunes chiens, pouvant être en relation avec des maladies orthopédiques ou neurologiques ou à une différence de comportement entre les âges. La première baisse du score, et donc de déclin de la mobilité, a été observé après l'âge de 55 mois (soit environ 4,5 ans) ; le second après l'âge de 10 ans (120 mois). La présence de maladies neurologiques ou orthopédiques diagnostiquées a été à l'origine d'une baisse de mobilité.

3.2. Tests de performance

3.2.1. Faible mobilité

Morgan *et al.* ont évalué la mobilité de 57 chiens adultes, âgés de 6 ans en moyenne (1 à 16 ans), pesant 22 kg en moyenne (1,8 à 51,8 kg) et appartenant à 27 races différentes (Morgan *et al.*, 2019). La mobilité a été évaluée de plusieurs manières, en commençant par chronométrer le temps de marche en laisse, sur sol plat, sur une distance de 10 m avec le propriétaire puis avec l'investigateur, suivie de la même distance sans laisse et le temps mis pour monter des escaliers. Chacune des épreuves a été répétée trois fois. Des enregistrements par vidéographie ont également été réalisés afin de compter le nombre de pas.

La mise au point avant standardisation du protocole pour l'évaluation de la locomotion a été complexe. Plusieurs ajustements ont été nécessaires durant l'étude. Tout d'abord, la distance initiale était de 5 m. Cependant, cette distance était trop courte pour différencier les individus, elle a ainsi été allongée. Par ailleurs, les instructions ont été modifiées pour que la personne qui tenait le chien le fasse avancer au trot. Cette épreuve a été répétée lorsque cela était nécessaire pour déterminer la vitesse correspondant à l'allure naturelle du chien au trot. De plus, durant l'étude pilote, les chiens montaient les escaliers à la vitesse de course lorsqu'ils étaient sans laisse. Une épreuve de vitesse sans laisse sur sol plat a été rajoutée au cours de l'étude. Cela permettait d'éviter l'influence de la vitesse imposée par la personne qui tient le chien. L'opérateur tenait le chien, tandis que le propriétaire se tenait à distance (de 10 m pour l'épreuve sur sol plat, en haut des marches pour l'épreuve des escaliers). Pour faire venir le chien, le propriétaire pouvait l'appeler, taper des mains, siffler, ou montrer une friandise pour le motiver à venir.

La vitesse sur sol plat, la vitesse dans les escaliers (définie par le rapport distance verticale/temps mesuré), le rythme (nombre de foulées mesuré par vidéographie en observant le mouvement de l'antérieur gauche) et la longueur d'une foulée (10 m/rythme) ont été calculés.

Dans cette étude, l'âge s'est avéré être un prédicteur faible mais significatif de la diminution de mobilité chez le chien, indiquant que la vitesse peut être une variable utile pour définir la fragilité chez le chien. Les épreuves sans laisse ont permis de nuancer les résultats car elles n'ont pas été influencées par la vitesse imposée par celui qui tient le chien.

L'épreuve dans les escaliers sans laisse est celle qui a permis de nuancer le mieux les résultats. Les auteurs ont étudié les vitesses en fonction des quartiles de la moyenne de l'espérance de vie supposée en fonction du poids. Cette épreuve a montré une plus grande diminution de la vitesse avec l'augmentation des quartiles.

Les auteurs recommandent ainsi d'évaluer la mobilité dans des épreuves où les chiens marchent à leur propre vitesse afin d'identifier des changements de mobilité plus subtils et de manière plus efficace, chez le chien âgé.

3.2.2. Faible endurance

Chez l'homme, l'endurance est évaluée lors d'un test de marche de 6 minutes. Il est prédictif de morbidité et mortalité lors d'insuffisance cardiaque (Bittner, 1993). Ce test de marche de 6 minutes a été adapté chez le chien et testé pour évaluer la tolérance à l'effort chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque (Boddy *et al.*, 2004), ou une maladie pulmonaire (Swimmer et Rozanski, 2011) ou une fibrose pulmonaire (Lilja-Maula *et al.*, 2014). Plus récemment, il a été utilisé pour des chiens atteints de maladies neuromusculaires comme des myopathies centro-nucléaires (Cerda-Gonzalez *et al.*, 2016) et la maladie de Duchenne (Acosta *et al.*, 2016).

Durant le test, l'animal doit marcher dans un couloir de longueur connue, à son propre rythme, durant 6 minutes. La distance totale est obtenue en multipliant le nombre de fois où le couloir est parcouru par la longueur du couloir, à laquelle est ajouté la distance mesurée lors du dernier tour lors de l'arrêt du chronomètre.

Il ne doit pas y avoir d'éléments venant perturber le test et, notamment, d'autres personnes ou animaux. Seuls, Boddy *et al.* (2004) et Acosta *et al.* (2016) ont précisé que le chien avait marché en laisse, alors qu'il n'y a pas de précision à ce sujet dans les autres études. Dans l'étude de Swimmer et Rozanski (2011), l'animal avait la possibilité de rester allongé au cours de l'épreuve s'il le désirait. Au contraire, dans l'étude de Acosta *et al.* (2016), le chien était encouragé à avancer verbalement et avec des friandises, et une légère tension était appliquée sur la laisse si le chien s'arrêtait. Le nombre de fois où le chien s'arrêtait pour se reposer était enregistré. Si l'animal s'arrêtait pour uriner ou déféquer, le chronomètre était arrêté temporairement le temps des besoins.

Les distances ont été diminuées lors d'atteintes cardiaque (Boddy *et al.*, 2004), pulmonaire (Swimmer *et al.*, 2011 ; Lilja-Maula *et al.*, 2014) et neuromusculaire (Acosta *et al.*, 2016 ; Cerda-Gonzalez *et al.*, 2016). Par ailleurs, Acosta *et al.* (2016)

ont réalisé ce test sur des chiots une fois par mois entre 3 mois et un an. Les chiens atteints de la maladie de Duchenne ont eu leur distance diminuée au cours du temps. Les auteurs suggèrent que ce test pourrait être un marqueur préclinique de la maladie de Duchenne, une maladie dégénérative progressive musculaire (Acosta *et al.*, 2016)

Bien que ce test de performance n'ait pas été utilisé pour évaluer la mobilité chez des chiens sans pathologie connue et âgés, il a l'avantage d'être simple, rapide et de ne pas demander de matériel onéreux. Il permet de tester la tolérance à l'exercice. Il est néanmoins nécessaire de standardiser le test, afin de prendre en compte les différences de morphologie (et notamment de taille) entre les races. L'intérêt de ce travail réside dans l'évolution d'un animal au cours du temps, avec le vieillissement puisqu'il s'agit d'une étude longitudinale.

3.2.3. Faiblesse musculaire

Il n'existe pas, à ce jour et à notre connaissance, de tests standardisés chez le chien évaluant la force musculaire. Chez la femme, Kim *et al.* ont comparé 5 tests de performance de la mobilité pour identifier les risques de fragilité (Kim *et al.*, 2010). Les tests comparés sont les suivants :

- « ***5-chair sit-to-stand*** » : Ce test évalue le temps nécessaire pour se lever et s'asseoir cinq fois sans utiliser les bras. Ce test est un test fiable pour mesurer la force musculaire, l'équilibre et la mobilité fonctionnelle
- « ***Alternate step*** » : Les patients sont invités à monter sur une plateforme surélevée à l'aide d'une jambe, 8 fois consécutivement. Ce test permet de mesurer de la stabilité latérale.
- « ***Timed up and-go*** » (TUG) : Les patients doivent se lever d'une chaise, avancer de 3 m, se tourner, retourner vers la chaise et s'assoir, le plus rapidement possible. Ce test est une méthode valide et fiable pour quantifier la mobilité fonctionnelle.
- « ***Timed rapid gait*** » (TRG) : Les participants doivent réaliser un aller-retour de 3 m, le plus rapidement possible.
- « ***Usual gait speed*** » (UGS) : Il est demandé au patient de marcher à allure normale sur une distance de 5 m. La diminution de la vitesse de marche est un des critères de fragilité le plus fréquemment rapporté.

Dans l'étude, Kim *et al.* ont montré que les 4 derniers tests sont les plus discriminants. Le test « *Timed rapid gait* » est celui qui présentait la meilleure

sensibilité et spécificité, chez l'homme, pour identifier un risque élevé de fragilité (Kim *et al.*, 2010).

Bien que ce ne soit pas précisé dans l'article, l'étude de Morgan sur l'évaluation de la mobilité (**3.2.1.**) semble être une adaptation du test « *Usual gait speed* ». Il semble envisageable d'évaluer une transposition d'une de ces méthodes d'évaluation chez le chien lors de l'étude pilote. Le test « *alternate step* » semble être le plus compliqué à réaliser chez le chien. Il semble possible, en théorie, de transposer le test « *5-chair sit-to-stand* », chez le chien, dans la mesure où bon nombre de chiens connaissent l'ordre « assis ».

3.3. Mesure du mouvement à l'aide de matériels spécifiques

3.3.1. Pédomètre

Chan *et al.* ont tenté de déterminer si les pédomètres pouvaient être utilisés pour mesurer l'activité physique chez 26 chiens de compagnie (Chan *et al.*, 2005). Le pédomètre, fixé au niveau du collier, comptait ainsi seulement les mouvements des membres antérieurs. Le nombre de pas enregistré par le pédomètre sur une distance de 30 m parcourue au pas, trot, et au rythme de course a été comparé avec le nombre actuel de pas mesuré par vidéographie. Les propriétaires et le chien ont ensuite porté, pendant 7 à 14 jours, le pédomètre.

Les résultats de l'étude ont montré que le pédomètre a surestimé, chez les chiens de taille moyenne et grande, le nombre de pas de 17%, au pas et au trot, et de 5%, à la vitesse de course. Le balancement du pédomètre autour de la chaine est une explication possible de cette surestimation. Cependant, après avoir attaché le pédomètre au collier, la différence était encore plus grande. Chez les chiens de petite taille, le nombre de pas à toutes les allures a été sous-estimé de 10 à 15%.

L'activité du chien, représenté par le nombre de pas par jour enregistré par le pédomètre, était corrélée avec le niveau d'activité physique du chien noté dans un questionnaire par le propriétaire en début d'étude. Cependant, un biais de sélection était présent car les propriétaires étaient des étudiants et des membres du personnel d'une école vétérinaire.

Warren *et al.* ont utilisé aussi des pédomètres pour évaluer l'activité physique de 77 chiens de compagnie (Warren *et al.*, 2011). Le pédomètre était attaché au collier

de l'animal, à l'aide de tendeurs. Le nombre de pas enregistré par le pédomètre sur une distance de 25 m parcourue au pas et au trot a été comparé avec le nombre de pas compté par vidéographie. Il n'y a pas eu de différence significative (seulement 3%) entre les mesures obtenues par le pédomètre et le nombre de pas comptés, chez les chiens de grande et moyenne taille. Cependant la différence était toujours importante pour les chiens de petite taille (21%).

Pour disposer d'une méthode fiable qui puisse être standardisée et similaire dans toutes les races, l'utilisation de pédomètre ne semble pas être une méthode de choix. L'accéléromètre est une méthode présentée dans la littérature, chez le chien. A l'inverse du pédomètre, il présente l'avantage d'évaluer le type d'activité physique et son intensité (Chan *et al.*, 2005).

3.3.2. Accéléromètre

Dans un accéléromètre, un capteur piézoélectrique génère une tension quand l'appareil est soumis à un changement de vitesse par unité de temps. En réalité, un accéléromètre est composé de 3 capteurs mesurant l'accélération dans les 3 axes orthogonaux de l'espace (Brown *et al.*, 2010).

En 2007, Hansen *et al.* ont tenté de déterminer la corrélation entre l'activité mesurée par un accéléromètre et des mesures vidéographiques du mouvement et de la mobilité, chez 4 chiens sains (Hansen *et al.*, 2007). Afin de déterminer le lieu le plus pertinent pour placer l'accéléromètre, 5 accéléromètres ont été placé sur le collier, le harnais et les membres antérieurs. Les auteurs ont enregistré le mouvement et la mobilité de manière continue pendant 7 heures sur 4 jours consécutifs, dans une pièce close. En parallèle, les mouvements étaient filmés et, à l'aide d'un logiciel d'analyses d'images vidéographiques, la distance parcourue, le temps passé à marcher plus de 20 cm/s et à changer de position par plus de 12% d'une surface 2D pendant 1,5 s ont été mesurés.

Toutes les positions ont présenté une bonne corrélation avec l'analyse vidéographiques. La position la plus pratique était la position ventrale sur le harnais. Dans cette étude, l'accéléromètre mesure le mouvement (distance et temps passé à se déplacer) avec une forte corrélation avec les images vidéographiques, surtout pendant la période d'inactivité. Selon les auteurs, cette méthode semble adéquate

pour mesurer l'activité à la maison, dans un environnement moins contrôlé que la clinique.

Brown *et al.* ont rapporté des éléments intéressants : l'étude du signalement (y compris l'âge) et des conformations corporelles sur le monitoring de l'activité physique chez 104 chiens de compagnie. Les chiens ont réalisé une série d'activités de 3 minutes chacune : se coucher, marcher en laisse, trotter en laisse, monter ou descendre escalier (Brown *et al.*, 2010).

Les variations de la conformation corporelle entre races n'ont pas montré, dans cette étude, avoir de d'effet sur la mesure de l'activité évaluée par l'accéléromètre lors des épreuves contrôlées de marche ou de trot ; et cela même chez les chiens avec des membres courts ou en surpoids. Les auteurs supposent que la répétition d'une même activité sur une courte durée et sur un sol plat ne permet pas la mesure de différences significatives de la locomotion car son activité physique est imposée par des ordres qui lui sont demandés. Cependant, l'âge et le poids ont eu un effet significatif dans l'épreuve de monter ou descente des escaliers : une diminution de 4,2% de l'activité mesurée par un accéléromètre a été observée par augmentation de l'âge de 1 an. Concernant le poids, il a été observé une diminution de l'activité physique de 1,7% à chaque augmentation de poids de 1 kg. Les auteurs ont souligné l'importance de s'intéresser à l'activité physique quand celle-ci n'est pas contrôlée.

Dow *et al.* ont étudié la durée pour laquelle l'activité mesurée par un accéléromètre était la moins variable chez le chien de compagnie (Dow *et al.*, 2009). Ainsi, 80 chiens ont porté de manière continue un accéléromètre pendant 2 semaines.

La variabilité entre les chiens était considérable, ce qui n'est pas surprenant compte tenu des habitudes et environnements différents entre les chiens de compagnie. Il est donc important de se renseigner au préalable sur l'environnement du chien et ce type de méthode présente un intérêt pour les évaluations longitudinales.

La variabilité était également très importante entre les jours pour un même chien (Figure 31), surtout les week-ends. Les auteurs ont recommandé de mesurer et de comparer des intervalles de 7 jours pour suivre les changements d'activité physique au cours du temps, car une semaine correspond au pas de temps présentant le moins de variations. Cela est nécessaire car les journées des chiens de compagnie ne sont pas uniformes, à l'inverse des chiens de laboratoire.

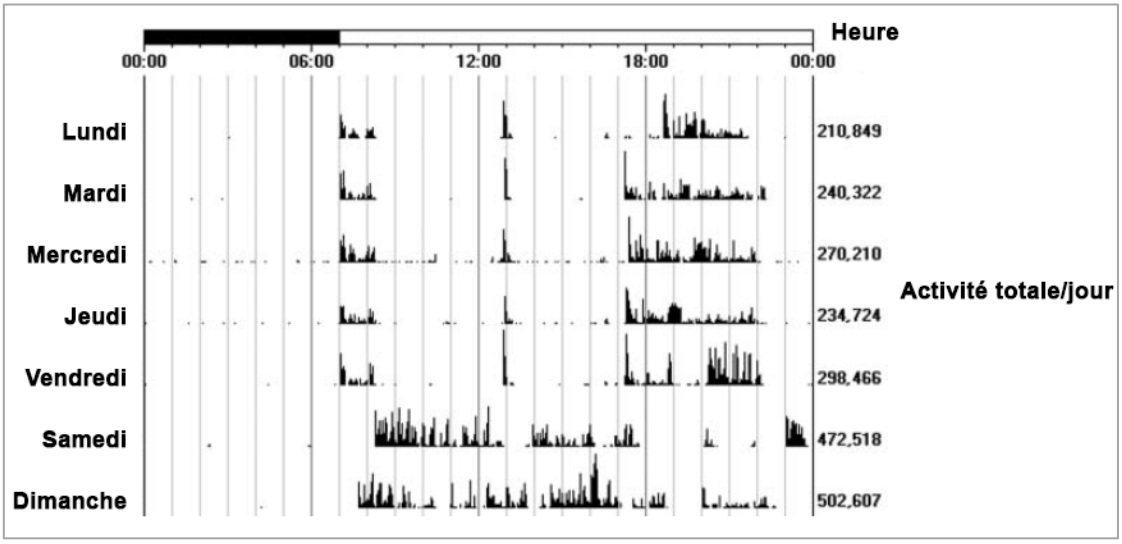


Figure 31- Représentation graphique d'une activité mesurée chez un chien durant 7 jours (d'après Dow, 2009). Chez ce chien, le propriétaire travaillait du lundi au vendredi et rentrait chez lui durant la pause de midi.

Bien que des investigations supplémentaires soient nécessaires, cet outil a un fort potentiel pour évaluer l'activité physique des chiens de compagnie dans leur environnement, notamment lors d'étude longitudinale. Cette méthode nécessite cependant un appareil spécifique, qui doit être laissé en place pendant une semaine pour éviter une variation entre les jours.

3.3.3. Tapis de course

De nombreuses chercheurs ont utilisé un tapis de course pour créer un effort physique, chez le chien. Cependant, le temps de familiarisation est souvent très long. Par exemple, Yin *et al.* ont évalué la réponse cardiovasculaire après un effort physique chez de jeunes chiens, âgés de 1 à 3 ans, et chez de vieux chiens, âgés de 10 à 12 ans. Il a été considéré que le chien était familiarisé avec l'appareil quand il sautait volontairement sur le tapis roulant et courait de manière modérée sans hésitation. Ce temps de familiarisation a été de 3 à 6 semaines (Yin *et al.*, 1981).

D'autres études ont montré que ce temps d'adaptation pouvait être beaucoup plus court. Gustås *et al.* ont tenté de définir le temps nécessaire pour habituer les chiens à un tapis de marche, avec des jeunes chiens Labrador âgés entre 22 et 36 mois et sans troubles orthopédiques (Gustås *et al.*, 2016). Ils ont ainsi entraîné les chiens pendant 2 jours au tapis roulant, trois fois par jour, avec des sessions de 10

minutes chacune. Les résultats ont montré que, pour un animal non familier avec l'appareil, les chiens présentaient les premières minutes une allure très anormale et angulaires. La variabilité entre les foulées était très grande. L'auteur explique qu'un temps d'adaptation est nécessaire pour limiter la variabilité et que l'acclimatation au processus apparait à partir de la 5ème séance. Ces résultats sont à nuancer étant donné la faible période de l'étude (2 jours, 6 séances). Par ailleurs, les sujets étaient très jeunes (moins de 2 ans). Il est possible qu'une plus longue période soit nécessaire chez des individus plus âgés, plus lents à apprendre.

Chez le chien de compagnie, une seule étude (Vitger *et al.*, 2016) s'est intéressée au tapis de course. L'objectif était d'évaluer si une activité physique contrôlée améliorait les fonctions cardiorespiratoires, chez le chien obèse. Les chiens se sont habitués au tapis de course après 2 à 3 séances.

Il est possible de réaliser des analyses d'allure cinétique à l'aide capteurs de pression sur des tapis de marche chez le chien (Assaf *et al.*, 2019). Cependant, le matériel est onéreux. De plus, en situation artificielle, le déficit locomoteur est parfois plus difficile à détecter sur une courte durée lorsque le rythme est imposé ou que l'animal doit répondre à un ordre (Millis, Levine, 2014).

L'élaboration d'un questionnaire reste essentiel pour évaluer la mobilité du chien, et permet, non seulement, de noter l'activité physique rapportée par le propriétaire mais également de déterminer l'environnement dans lequel vit le chien. En effet, ce facteur est à l'origine d'une grande variabilité de l'activité physique quotidienne. Des tests simples de performance peuvent être facilement réalisés chez le chien durant la consultation. Cependant, seul le test de marche sur 6 minutes a été réellement étudié chez le chien. Plusieurs études soulignent la pertinence des épreuves physiques pour distinguer les effets de l'âge sur la locomotion et, notamment, l'épreuve d'ascension des escaliers. Un autre outil pertinent chez le chien de compagnie est l'accéléromètre, permettant d'évaluer l'activité physique du chien au quotidien.

4. La cognition

Le chien est une espèce de plus en plus utilisée comme modèle animal en médecine translationnelle pour étudier la maladie d'Alzheimer. Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC) peut se présenter sous plusieurs formes en fonction des vulnérabilités spécifiques et de la variabilité individuelle (également liée à la sévérité de l'atteinte). On peut observer un déclin des fonctions d'apprentissage, de mémoire, des fonctions spatiales, du langage et de la fonction exécutive, chez le chien comme chez l'homme (Adams *et al.*, 2000).

Le diagnostic du SDCC est un un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé de nombreuses causes métaboliques, fonctionnelles pouvant être à l'origine d'une baisse des capacités cognitives. Il est possible de réaliser des examens d'imagerie médicales. Ce sont cependant des outils aidant au diagnostic, plutôt qu'à l'évaluation des capacités fonctionnelles (Su *et al.*, 2005). L'évaluation fonctionnelle est permise par des questionnaires et des tests comportementaux.

Le vieillissement cognitif chez l'homme a été divisé en « *vieillissement réussi* », « *déficit cognitif léger* », « *démence* » (Adams *et al.*, 2000). Adams et ses collègues explique que ces catégories peuvent être appliquées chez le chien également, en les différenciant à l'aide de tests cognitifs. Des questionnaires s'intéressant au dysfonctionnement cognitif canin sont également largement retrouvés dans la littérature.

4.1. Questionnaire

L'objectif est de disposer d'un questionnaire sensible permettant de faire la différence entre des chiens atteints d'un syndrome de dysfonctionnement cognitif canin d'avec des chiens présentant des modifications comportementales liées au vieillissement normal. Ils sont cependant très variables d'une étude à l'autre et il n'existe pas de consensus. Certains ont corrélé le score du questionnaire à des lésions anatomiques et histologiques (Rofina *et al.*, 2004), d'autres à la présence de plaques amyloïdes (González-Martínez *et al.*, 2011), à des tests fonctionnels (Rosado *et al.*, 2012) ou encore sont issus de réflexions d'experts dans le domaine (Landsberg *et al.*, 2012). Une partie des questionnaires inclue l'évaluation des capacités sensorielles (l'audition et l'odorat) mais ce n'est pas la majorité. Certains tests s'intéressent à la fréquence des comportements, d'autres demandent seulement si le comportement a

déjà été observé au moins une fois. Seul le questionnaire de Salvin s'intéresse à la fois à l'apparition des comportements évocateurs d'un dysfonctionnement cognitif canin ainsi que de leur évolution sur les six derniers mois. Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC) est une maladie progressive, qui évolue dans le temps. C'est ainsi le score de Salvin qui a été choisi dans notre étude.

Salvin *et al.* ont réalisé de nombreuses études dans le domaine de la cognition et du SDCC. Une étude préliminaire (Salvin *et al.*, 2010) a relevé, dans un premier temps, 27 comportements pertinents parmi les 84 critères initiaux les plus sensibles pour différencier les chiens avec un SDCC de chiens avec un vieillissement non pathologique.

Une seconde étude (Salvin *et al.*, 2011b), menée sur 957 chiens âgés de 8 à 19 ans (11 ans en moyenne), de 109 races différentes, ont permis d'isoler 13 comportements par des analyses psychométriques. Les questions retenues pour l'évaluation du score sont rapportées dans le Tableau 8.

Les résultats ont montré que la somme moyenne des comportements était de 62 (50 – 75) pour les chiens atteints de « démence canine » et de 40 (32 – 76) pour les autres. Les auteurs ont ainsi établi qu'une somme supérieure à 50 est en faveur d'un dysfonctionnement cognitif. Il est cependant nécessaire d'avoir exclu au préalable les causes transitoires et réversibles de changements comportementaux. Ce score présente un net intérêt car il s'intéresse à la sévérité de l'atteinte ainsi qu'à son évolution.

Le coefficient alpha de Cronbach, permettant d'évaluer la cohérence interne est de 0.86, indiquant une bonne cohérence interne du questionnaire. Les auteurs indiquent également qu'une augmentation de 4 points ou plus du score lors d'études longitudinales est significative si l'évaluation a été réalisée par la même personne. Cela représente ainsi un fort intérêt dans notre étude.

Cependant, seulement 18 chiens sur les 927 inclus ont eu un diagnostic de démence canine par un vétérinaire. Il n'est pas non plus précisé dans l'article comment le diagnostic de dysfonctionnement cognitif canin a été établi. Il est possible que ces chiens ne soient pas représentatifs du SDCC. Par ailleurs, la mémoire du propriétaire dans le processus d'évaluation représente un biais possible.

Tableau 8- Questionnaire final de l'évaluation du score de Salvin et al. (2011b). Les critères sont évalués de 1 (moins sévère, fréquent ou modifié) à 5 (plus sévère, fréquent ou modifié).

• **Sévérité des signes**	1	2	3	4	5
A quelle fréquence votre chien réalise-t-il des aller-retours, marche en cercle ou erre sans but précis ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien fixe les murs ou le sol ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien reste coincé derrière des objets ou n'est pas capable de les contourner ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien ne reconnaît pas des personnes ou animaux qui lui sont familiers ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien se cogne dans les murs ou les portes ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien s'éloigne ou évite de se faire caresser ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien présente des difficultés à trouver un aliment tombé au sol ?	Jamais	1 – 30 % du temps	31 – 60 % du temps	61 – 99 % du temp	Toujours
• **Modifications au cours du temps**					
Comparé à il y a 6 mois, aujourd'hui, est-ce que votre chien marche réalise-t-il des aller-retours, marche en cercle ou erre sans but précis ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien marche fixe les murs ou le sol ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
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")*	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien ne reconnaît pas des personnes ou animaux qui lui sont familiers ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien présente des difficultés à trouver un aliment tombé au sol ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, la quantité de temps où votre chien est actif est…	Beaucoup plus	Légèrement plus	Sans modification	Légèrement moins	Beaucoup moins

Comme les autres capacités intrinsèques, des méthodes plus objectives ont été développées : les tests cognitifs.

4.2. Tests cognitifs

De nombreux tests cognitifs ont été étudiés chez le chien de laboratoire en se basant sur des tests cognitifs chez l'homme et chez les primates non humaines (Head, 2013). On retrouve ainsi dans la littérature des tests évaluant l'apprentissage, la mémoire, la fonction exécutive et la fonction visuospatiale. Head *et al.* (1997) suggèrent que l'apprentissage spatial et la mémoire sont les tests les plus sensibles pour détecter des déficits cognitif liés à l'âge chez le chien. Celui testant la mémoire est le plus sensible et celui testant les capacités spatiales le plus précoce (avec une dégradation entre 6 et 7 ans chez le chien).

Cependant, ces tests nécessitent un conditionnement de l'animal, c'est-à-dire que l'animal doit d'abord apprendre à réaliser une tâche et que celle-ci est ensuite évaluée. Par exemple le Paradigme DNMP (pour *Delayed Non-Matching to Position Paradigm*) consiste dans la phase d'acquisition à présenter un objet au chien dans une position définie et l'animal est récompensé pour y répondre. Après un court délai, un nouvel objet lui est présenté dans la phase d'appariement. Le chien est alors récompensé s'il choisit l'objet qui diffère par sa position par rapport à l'objet précédent. Ce dispositif vise l'apprentissage d'une action à réaliser, apprentissage dans l'espace et la mémoire, caractérisé par le délai entre les deux phases (Adams *et al.*, 2000). Les résultats de l'étude de Adams *et al.* (2000) ont montré que l'apprentissage spatial et la mémoire de travail dans l'espace étaient moins performants chez les chiens les plus âgés (Adams, 2000). Chez l'homme, ce test permet de distinguer les individus qui vieillissent avec succès, ceux avec une atteinte cognitive moyenne et ceux avec un syndrome démentiel (Studzinski *et al.*, 2006). C'est le test le plus sensible et le plus utilisé pour souligner les effets de l'âge. Cependant, il nécessite la répétition de 400 essais, soit 40 jours. Il ne peut pas être utilisé en clinique vétérinaire chez le chien de compagnie pour évaluer rapidement la cognition.

Ainsi, bien que les tests d'apprentissage, de résolution de problème, discriminations d'objets, mémoire soient nombreux chez le chien, ils ont été réalisés pour le chien de laboratoire. Ils impliquent un apprentissage, un nombre élevé de répétitions, du temps et du matériel spécifique. Ces tests ne sont pas adaptables dans

notre étude. D'autres tests cognitifs, plus récents ont été testés chez le chien de compagnie.

4.2.1. Evaluation de la mémoire spatiale :

Salvin *et al.* (2011c) se sont également intéressés à l'évaluation du déclin cognitif à l'aide de tests évaluant la mémoire visuospatiale chez le chien de compagnie. Ils ont alors comparé la capacité à apprendre et retenir la localisation d'une friandise entre 11 chiens jeunes (de 1 à 4 ans) et 11 chiens âgés (de plus de 8 ans).

La friandise était alors cachée à 10 cm du sol, dans une piscine de 4,5m de diamètre remplie de sable. Les chiens ayant un score de Salvin (défini plus tôt, p 145-147) supérieur à 50 ainsi que les chiens ayant des troubles visuels étaient exclus de l'étude. Quatre repères visuels (dessins de formes différentes) étaient placés sur les murs afin de servir de repères visuels. Entre chaque essai, le sable était ratissé afin de perturber les signaux olfactifs. Chaque phase d'essai durait 2 minutes. Les chiens avaient dans un premier temps 4 essais d'accoutumance, avec l'aliment placé à la surface sur le sable, repéré par un drapeau. L'observateur montrait la friandise aux chiens. Les chiens qui devaient être dirigés vers la friandise plus de 3 essais étaient exclus de l'étude. Dans un second temps, 16 essais d'apprentissage ont été répétés, avec une alternance successive de deux phases : 8 essais avec la récompense légèrement enterrée dans le sol mais toujours visible (phase de contrôle) et 8 essais avec la récompense totalement enterrée à 4 cm du sol (phase d'acquisition). Dans un troisième temps, après une pause de 90 min, les chiens ont eu une phase d'évaluation, en un essai. Il n'y avait plus de friandise à l'endroit appris afin que les chiens n'utilisent pas leur fonction olfactive. Le temps pour atteindre la zone d'intérêt (une zone annulaire de 1 m² autour de l'endroit où la friandise était précédemment placée) et le nombre de fois où cette zone est traversée ont été mesurés.

Les jeunes chiens ont mis en moyenne 2,97s à trouver la friandise, alors que les vieux chiens ont mis 10,81s. De plus, les jeunes chiens ont traversé la zone d'intérêt plus fréquemment (2,6 fois) que les chiens âgés (1,5 fois). Les résultats indiquent que le labyrinthe pourrait être sensible à des différences liées à l'âge dans l'évaluation de la mémoire spatiale. Cependant, une phase d'acquisition est à nouveau nécessaire (3 h environ selon les auteurs). De plus, certains chiens peuvent montrer un désintérêt, qui ne serait pas lié à une perte de fonction cognitive.

4.2.2. Evaluation de la mémoire à court terme

González-Martínez *et al.* (2013) ont proposé une méthode d'évaluation de la mémoire à court terme selon si les chiens étaient jeunes ou âgés, avec ou sans déficits cognitifs. Ainsi, 87 chiens de compagnie ont participé à cette étude. Ils ont été catégorisés de la manière suivante : jeunes (1 à 4 ans, n = 9), âge moyen (5 à 8 ans, n = 10), chiens âgés (plus de 9 ans) avec (n = 37) ou sans (n = 31) déficits cognitifs, définis par un questionnaire (González-Martínez *et al.*, 2011). Un test de recherche alimentaire et un test de résolution de problème ont été évalués.

Un premier test a consisté évaluer la capacité à chercher et localiser de la nourriture après un jeûne de 10 h. Le propriétaire ayant le chien en laisse au milieu d'une pièce devait le faire asseoir. L'évaluateur montrait une friandise (un dès de jambon) au chien puis se reculait pour la placer dans un coin de la pièce tout en maintenant un contact visuel avec le chien. L'évaluateur montrait la friandise au chien avec la main et le propriétaire devait faire sortir le chien puis revenir 15 secondes après. Le chien était libre d'explorer la pièce durant une minute. Cette étape a été répétée lorsque le chien ne trouvait pas la friandise au bout d'une minute, jusqu'à 3 essais maximums. Un score a été établi de la manière suivante :

- Le chien se dirige directement vers la nourriture. Le score attribué est de 1 point.
- Le chien cherche la nourriture, explore la pièce et finit par la trouver en moins d'une minute. Le score attribué est de 2 points.
- Le chien cherche la nourriture, explore la pièce mais ne la trouve pas en moins d'une minute. Le score attribué est de 3 points.
- Le chien ne tente pas de chercher la nourriture. Le score attribué est de 4 points.

L'objectif du second test était d'évaluer la capacité du chien à obtenir de la nourriture en manipulant un objet. L'évaluateur montrait de la nourriture au chien, la plaçait sur le sol et la recouvrait d'une boite en plastique transparente. Le chien avait deux minutes pour retourner la boite. Le propriétaire devait motiver le chien à trouver la nourriture vocalement et en lui pointant du doigt la boite. Cette étape a été répétée une seule fois. Un score a été établi de la manière suivante :

- Le chien arrive à obtenir la nourriture en moins de deux minutes. Le score attribué est de 1 point.
- Le chien essaie d'obtenir la nourriture, mais n'y arrive pas en moins de deux minutes. Le score attribué est de 2 points.

- Le chien lèche la boite mais n'essaie pas de l'obtenir. Le score attribué est de 3 points.
- Le chien ne tente pas de chercher la nourriture. Le score attribué est de 4 points.

Lors de l'épreuve de recherche de nourriture, les jeunes chiens localisaient plus rapidement la nourriture et avaient un score total plus faible que les chiens âgés. Les chiens plus âgés ont montré un score plus élevé, illustrant que la capacité de recherche de nourriture est diminuée chez le chien âgé. Le score était d'autant plus élevé dans le groupe des chiens avec un déficit cognitif. Cependant, le test n'était pas assez sensible pour différencier les chiens avec un vieillissement réussi de ceux ayant un déficit cognitif moyen.

Le test de résolution de problème consistait à devoir manipuler un objet pour obtenir de la nourriture. Les performances étaient différentes selon les catégories : 89 % des jeunes chiens ont réussi à obtenir la nourriture en moins de 2 minutes, 52 % pour les chiens âgés sans déficits et 35% pour les chiens avec déficits. Les performances des jeunes chiens étaient nettement supérieures à celles des chiens âgés. Les faibles performances de résolution chez les chiens âgés peuvent être expliquées par une perte d'intérêt à explorer de nouveaux objets

Dans cette étude, les chiens âgés avaient été catégorisés à l'aide d'un questionnaire. Des déficits cognitifs légers, n'ayant pas été mis en évidence par le questionnaire ont pu modifier dans les résultats. De plus, un simple manque de motivation envers la nourriture peut aussi affecter les résultats, sans être lié à un déficit cognitif.

Cependant, ces tests sont très simples à réaliser et peuvent être facilement évalués dans le cadre d'une consultation clinique.

4.2.3. Evaluation comportementale d'activité spontanée :

Cette même équipe de recherche (Rosado, *et al.*, 2012) s'est intéressée aux effets de l'âge et de la sévérité d'une atteinte cognitive sur l'activité spontanée chez le chien de compagnie. Ils ont plus particulièrement étudié les comportements locomoteurs et exploratoires (à l'aide de tests d'activité spontanée et de curiosité) ainsi que la réponse sociale (interaction du chien avec une personne inconnue et interaction avec un miroir). Un enregistrement vidéographique était réalisé pour chaque test.

Ils ont été catégorisés de la manière suivante : jeunes (1 à 4 ans, n = 9), âge moyen (5 à 8 ans, n = 10), chiens âgés (plus de 9 ans) avec (n = 37) ou sans (n = 31) déficits cognitifs, définis par un questionnaire (González-Martínez *et al.*, 2011). Chaque test durait 3 minutes, il y avait 5 minutes de pause entre deux tests.

Les comportements locomoteurs et exploratoires ont été étudiés à l'aide de tests d'activité spontanée et de curiosité. Pour le test d'activité spontanée, l'animal était placé seul dans une pièce sans stimuli. Son comportement et la locomotion ont été évaluées par les mesures suivantes :

- Nombre totale d'aboiement ou jappements,
- Temps total passé devant la porte,
- Temps moyen passé devant la porte (c'est-à-dire le temps total passé devant la porte divisé par le nombre de fois où que l'animal s'approche de la porte),
- L'activité locomotrice, à savoir le nombre total de carreaux que le chien a traversé (c'est-à-dire que les deux membres thoraciques l'ont traversé). L'activité locomotrice de la zone centrale a également été mesurée et définie comme le rapport entre le nombre total de carreaux de la zone centrale que le chien a traversé divisé par le nombre total de carreaux
- L'immobilité, c'est-à-dire le temps total passé assis ou couché qui ne soit pas déjà considéré dans une autre évaluation (sauf vocalises),
- Le nombre de fois où l'animal a gratté, reniflé, sauté ou s'est figé. Les mesures ont été évalué pour la porte et pour les coins de la pièce.

Pour le test de curiosité, trois objets (un jouet Kong ® rouge, un bac à glaçon jaune et une peluche autruche) étaient placés dans des positions précises au centre de la salle. La réaction à de nouveaux objets a été évaluée en plus. Il a été mesuré le nombre de fois où l'animal a présenté un comportement de jeu envers les jouets (pousser, mordre, lancer, etc.) et le nombre de fois où l'animal a reniflé les objets.

Le temps passé devant la porte a été considéré comme pertinent car la porte est à l'origine de l'isolement social. L'âge n'a pas montré avoir d'influence sur le comportement exploratoire et de locomotion. Il n'y avait pas de différences entre les individus jeunes et les individus plus vieux non atteints de troubles cognitifs, suggérant que leur orientation spatiale est la même. Cependant les résultats ont montré que la sévérité de l'atteinte cognitive influence la locomotion et le comportement exploratoire. Plus l'atteinte est sévère, plus les chiens âgés avec un trouble cognitif ont passé sur de temps à errer sans buts et à se diriger vers la porte. La curiosité envers de nouveaux

objets était diminuée par ailleurs diminuée avec l'âge. Ainsi, ces résultats ont montré que l'activité exploratoire et locomotrice variait en fonction de l'âge et du statut cognitif. Ces tests sont également simples et rapides à réaliser.

La réponse sociale de ces mêmes chiens a également été étudiée par deux tests supplémentaires : l'un évaluant l'interaction du chien avec l'homme ; l'autre celle du chien avec son reflet dans le miroir. Dans le premier test, une personne inconnue pour le chien était placée dans le centre de la pièce. Cette personne avait pour ordre de ne jamais interagir avec l'animal. L'évaluation comportementale a consisté à relever les mêmes mesures que l'évaluation comportementale du test précédent d'activité spontanée et mesurer également la cohésion immobile (le nombre total de fois où le chien reste assis ou couché à proximité de la personne) et les interactions (le nombre de fois où le chien initie un contact physique avec la personne, incluant lui sauter dessus, le pousser avec sa tête ou lui lécher le visage). Pour le test du miroir, un simple miroir était collé contre le mur. Le temps total passé devant le miroir et l'activité locomotrice devant le miroir (c'est-à-dire rapport entre le nombre total de carreaux de la zone du miroir que le chien a traversé divisé par le nombre total de carreaux) ont été évalués.

Les vocalises ont été plus fréquentes chez les chiens jeunes et adultes lorsqu'ils étaient seuls dans la pièce, en réponse à l'isolement social. Les chiens âgés sans troubles cognitifs ont moins vocalisé que les jeunes chiens, mais plus que les chiens avec un déficit cognitifs. Ces derniers ont également passé moins de temps devant la porte. Une des interprétations possibles est que l'animal soit désorienté. Lorsqu'une personne était présente, les jeunes animaux ont plus interagi avec la personne inconnue. Les animaux sans déficits cognitifs ont moins vocalisé et ont plus passé de temps avec la personne. De plus, les animaux âgés ont passé plus de temps devant le miroir. Cela évoque certaines similarités avec la maladie d'Alzheimer où les patients sévèrement atteints présentent des incapacités à se reconnaître.

Dans cette étude, la réponse sociale a été, dans un premier temps, affectée par l'âge, mais également influencée par la sévérité de l'atteinte cognitive. Lors des deux études de Rosado *et al.*, les chiens avec un déficit canin ont ainsi présenté une faible réponse à l'isolement social et une faible interaction avec l'homme. Les auteurs ont également considéré le comportement « errer sans but dans les coins » comme une activité stéréotypée.

Ces tests sont simples, facilement réalisables, dans un temps relativement court. Les auteurs ont par ailleurs proposé plusieurs méthodes pour réaliser des mesures quantifiables du comportement observé.

L'évaluation des capacités cognitives sera permise durant notre étude essentiellement par un questionnaire. L'utilisation d'un questionnaire est parfois contreversé par certains auteurs (Szabó et al., 2016) et doit être associée à des tests cognitifs. Des tests simples évaluant l'activité spontanée et les réactions comportementales pourront être envisagées durant la consultation.

Il est cependant nécessaire de discriminer un comportement normal du vieillissement d'un comportement pathologique. Mais le vieillissement réussi peut aussi s'accompagner de changements de comportement sans être associé à un SDCC.

5. Le domaine psychosocial

Le dernier point des cinq capacités intrinsèques défini par l'OMS (2015) est le domaine psychosocial. Chez l'homme, il est évalué en s'intéressant aux symptômes de dépression. Il est alors demandé si le patient, au cours des deux dernières semaines, a eu le sentiment d'être déprimé ou sans espoir, a ressenti une perte d'intérêt et de plaisir de à faire les choses.

L'évaluation du comportement est une chose bien compliquée chez le chien âgé. Nous avons évoqué précédemment que le vieillissement cognitif chez l'homme a été divisé en « *vieillissement réussi* », « *déficit cognitif léger* », « *démence* » (Adams *et al.*, 2000). Salvin *et al.* (2011, a) se sont intéressées à caractériser les modifications comportementales liés au vieillissement. L'étude a été menée sur 351 chiens de pure race, de plus de 8 ans, sur plus de 100 races (Salvin *et al.*, 2011a). Elle a englobé 83 points incluant des informations sur le propriétaire et son chien, sur le lieu de vie de l'animal et sa santé, l'alimentation et la prise de boisson, le niveau d'activité physique, les interactions entre le chien et son propriétaire, les troubles comportementaux (incluant l'agressivité et l'incontinence), la peur et les phobies. Ces points ont été développés en référence à des scores comportementaux établis chez l'homme et le chien, et en collaboration avec des vétérinaires et experts comportementaux. Ils sont listés dans le Tableau 9.

Tableau 9- Questionnaire évaluant les comportements fréquents chez le vieux chiens (n=826) et leur détérioration durant les 6 dernières mois. Sauf précision spécifique, une détérioration est définie comme une augmentation de la fréquence ou sévérité de la réponse.

Questions	Fréquence	Détérioration (en %)
• **Comportement alimentaire**		
Temps passé à manger chaque jour	5 – 10 min	15%
Toujours affamé après un repas	Journalièrement	5.4% (diminution)
Ne finit pas sa gamelle	Jamais	9.7%
Temps passé à mâchonner (jouer et os)	Une fois par semaine	18.4% (diminution)
Quantité d'eau bue par jour (NB : pas de quantité car dépend de la taille)	Non évaluable	20.8%
Se tient par-dessus la gamelle d'eau mais ne boit pas	Jamais	2.1%
• **Locomotion**		
Temps actif par jour	0 à 2h	40.1% (diminution)
Pourcentage de temps actif passé à jouer	1 à 30% du temps	26.5% (diminution)
Enthousiaste à aller promener	>90% du temps	11.7% (diminution)
Nombre de réveil pendant la nuit	1 à 5 fois	18.4%
Marche en cercle, erre sans but ou locomotion anormale	Jamais	12.3%
• **Interactions homme/chien**		
Temps passé en contact ou à proximité de son propriétaire	60-90% du temps	11.9%
Comportement oral (léchage ou mordillement) envers les autres animaux ou personnes	Jamais	3.4%
Evite les contacts ou les caresses	Jamais	7.4%
Enthousiaste lors du retour de son propriétaire	>90% du temps	9.8% (diminution)
• **Mémoire et apprentissage**		
Fixe les murs ou le sol	Jamais	8.2%
Echec à reconnaitre des personnes familières	Jamais	6.9%
Répond immédiatement aux commandes verbales	60-90% du temps	28.3% (diminution)
Affiche comportement typique de la race	Journalièrement	15.4% (diminution)
Temps pour apprendre de nouveaux ordres	3 à 5 essais	17.4%
Reste coincé derrière des objets ou meubles	Jamais	6.9%
Se cogne dans des murs ou portes	Jamais	5.7%
Se dirige vers le côté des charnières de la porte pour sortir	Jamais	2.8%
Difficulté à trouver de la nourriture qui tombe	Jamais	16.5%
Echoue à se secouer quand il est mouillé	Jamais	2.7%
• **Troubles du comportement**		
Comportement oral (léchage ou mordillement dirigé contre des objets)	Jamais	4.8%
Vocalise sans stimuli apparents	Jamais	16.7%
Agressivité	Jamais	10.4%
Incontinence	Non	15.5%
Peur/Phobie	Non	21.8%

Chaque question a été évaluée en deux parties. La première a quantifié la fréquence ou la sévérité du comportement, et donne un score de 1 (le plus faible) à 5 (le plus élevé). La fréquence et la sévérité ont été préférées afin de quantifier et de limiter l'appréciation qualitative. La deuxième partie s'est intéressée à l'évolution de ce comportement durant ces 6 derniers mois. Un score équivalent à 3 correspondait à un comportement non modifié. Il était de 1 lorsque la fréquence ou la sévérité du comportement / trouble étaient diminuées et de 5 lorsque la fréquence ou la sévérité du comportement / trouble étaient augmentées. L'objectif de l'étude était d'étudier le vieillissement réussi. Ainsi, les chiens avec un comportement évocateur d'un syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (défini par un vétérinaire ou ayant un score cognitif de Salvin supérieur à 50) ont été exclus de la cohorte.

Ainsi, 138 chiens ont été exclus de l'étude : 18 chiens avec un SDCC diagnostiqué par un vétérinaire, 23 avec un trouble neurologique et 97 avec un score cognitif de Salvin supérieur à 50. Les résultats ont montré que la fréquence des troubles comportementaux, alimentaires ou locomoteurs était faible, et celle des troubles de mémoire et apprentissage a été minime. Cependant, plus de la moitié des comportements étudiés ont montré une incidence de leur détérioration en 6 mois de plus de 10% (Tableau 9), et d'autant plus concernant l'activité physique, le jeu, la réponse à un ordre demandé, les peurs et phobies. S'intéresser à la détérioration plutôt que la présence ou l'absence d'un trouble est intéressant lors d'études longitudinales parce qu'il est le reflet d'un changement, minimisant les effets potentiels entre les sujets et les races.

Les auteurs ont ainsi isolé des comportements qui subissent des modifications liées à l'âge en termes de fréquence ou de sévérité de détérioration de manière significative. Ce questionnaire peut permettre d'identifier des comportements issus d'un vieillissement réussi. Ces changements sont à prendre en compte car ils peuvent altérer la qualité de vie. Il a par exemple été observé, avec l'augmentation de l'âge une diminution de l'envie de manger, un déclin locomoteur (diminution du temps à être actif et à jouer par jour), un déficit cognitif (augmentation des réveils la nuit, marche en cercle, errance), une diminution du toilettage mutuel. Chez de nombreux mammifères, ce comportement a montré avoir une part importante dans la communication sociale. Les auteurs expliquent que la diminution des interactions (léchage ou mordillement) pourrait être le reflet d'une diminution de l'intérêt à maintenir des liens ou apathie générale envers les stimuli. L'incontinence est le dernier point évoqué. Elle a montré avoir une augmentation exponentielle chez les groupes d'âges avancés, comparable

avec de nombreuses études s'intéressant à des stades avancés de vieillissements cognitif. Elle peut être de nature pathologique ou consécutive à une perte de toilettage ou de conscience spatiale.

L'étude de Rosado *et al.* (2012) précédemment évoquée (p 151 – 153) s'est également intéressée à la réponse sociale, chez des jeunes chiens, des chiens âgés avec des troubles cognitifs ou un vieillissement réussi et a ainsi proposé des méthodes permettant l'évaluation psychosociale. Dans cette étude, la réponse sociale a été affectée par l'âge même en l'absence de troubles cognitifs. Ces évaluations comportementales simples pourront être proposées pour mesurer la réponse sociale.

6. Conclusion

Les méthodes permettant l'évaluation des capacités intrinsèques sont diverses et variées. L'évaluation du comportement du chien par son propriétaire dans l'environnement de l'animal lors de questionnaires constitue une première étape importante de l'évaluation. Cela est d'autant plus vrai que le comportement du chien peut être modifié lors d'un contexte clinique. Plusieurs méthodes sont ensuite possibles en fonction des domaines étudiés. Elles comprennent un examen clinique complet, l'étude de réactions comportementales par un observateur expérimenté lors d'épreuves expérimentales, ainsi que des examens complémentaires comme par exemple l'imagerie médicale ou des techniques d'électrophysiologie.

Nombreuses méthodes facilement réalisables chez l'homme sont limitées, dans le cadre de notre étude, chez le chien car elles nécessitent l'immobilité de l'animal et donc le recours à une anesthésie. Certaines impliquent également un coût important. La faisabilité des méthodes évoquées dans ce chapitre sera évaluée lors d'une étude pilote, faisant l'objet d'une thèse vétérinaire future.

Afin de commencer l'étude pilote, il était nécessaire d'avoir élaboré un questionnaire propriétaire. L'élaboration du questionnaire a fait l'objet du dernier chapitre.

III. ELABORATION DU QUESTIONNAIRE PROPRIETAIRE DE LA COHORTE CANINE DU PROJET INSPIRE

Le questionnaire propriétaire a plusieurs objectifs :

- Connaître l'environnement du chien, son mode de vie et l'ensemble des facteurs pouvant influencer sur sa qualité de vie. Par exemple, Siwak *et al.* (2002) ont montré chez le chien de race Beagle que l'âge et l'environnement du chien peuvent affecter le degré d'activité physique. Il en est de même chien de compagnie,
- De récoler l'historique médical,
- D'évaluer les capacités intrinsèques dans le quotidien de l'animal.

Les questionnaires sont nombreux dans la littérature et répondent à des objectifs d'étude bien précis. Il est nécessaire d'élaborer le questionnaire de notre cohorte canine afin qu'il réponde le plus précisément possible aux données attendues en miroir des données collectées chez l'homme.

Cette troisième partie présente l'élaboration du questionnaire propriétaire de la cohorte canine du projet Inspire.

1. Matériels et méthodes

Ce questionnaire a été établi en collaboration avec les différents services cliniques de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Dans un premier temps, des informations générales comprenant des questions sur le milieu socio-démographique du propriétaire définies par l'INSEE (https://www.insee.fr) sont demandées. Des informations générales sur le signalement du chien (âge, race, sexe, activité si l'animal est un chien de travail) sont ensuite demandées.

Dans un second temps, l'historique médical de l'animal est demandé. Il a pour objectif de recenser des maladies et signes cliniques si l'animal en a ainsi que les traitements en cours. Le questionnaire a ensuite été organisé en fonction des différents systèmes physiologiques (ophtalmologie, audition, reproduction, dermatologie, digestif, locomotion, cognition). Une partie concernant le mode de vie et une autre concernant la qualité de vie sont également évoquées. Les questions relatives aux systèmes physiologiques englobent une évaluation à la fois des capacités fonctionnelles et de l'historique médical. L'organisation a été réalisée afin de faciliter la compréhension du propriétaire.

Concernant l'évaluation des capacités fonctionnelles, les questions se sont basées initialement sur des publications retrouvées dans la littérature : Salvin *et al.* (2011b) pour la cognition, Mason *et al.* (2013) pour l'audition, Graham *et al.* (2019) pour la vision, Gonçalves *et al.* (2016) pour la locomotion et Salvin *et al.* (2011c) pour le domaine psychosocial. L'évaluation de la nutrition est possible par la réalisation d'une enquête alimentaire. Celle-ci a été réalisée avec le service de nutrition de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

L'ensemble des questions évaluant les capacités intrinsèques ont ensuite été modifiées après un travail avec les différents services du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Toulouse et adaptées à notre projet. Une attention particulière a été réalisée sur l'apparition de signes plutôt que leur présence ou absence afin de se concentrer sur une modification récente qui pourrait être liée au vieillissement.

Les questions sont, pour la plupart, des questions précises à réponse fermée, afin de limiter, dans la mesure du possible, la part subjective du propriétaire et d'avoir des données quantifiables.

2. Résultats :

Le questionnaire constituera ainsi le questionnaire propriétaire présenté à la cohorte canine lors de l'étude pilote :

Numéro du dossier de l'étude : ……..

Date : … / … / ….

1. Vous :

Nom Prénom : ……..…….

Nombres de personnes vivant dans le foyer avec le chien, vous inclus :……

Nombres d'enfants (0 - 18 ans) vivant dans le foyer avec le chien et leur âge : ……..

Age : Propriétaire : 18 – 25 ans 26 – 40 ans 41 – 60 ans > 60 ans

Conjoint : 18 – 25 ans 26 – 40 ans 41 – 60 ans > 60 ans

Veuillez indiquer la profession ainsi que le numéro associé à la catégorie socio-professionnelle des personnes du foyer. *NB : Les différentes catégories socio-professionnelles vous sont indiquées sur les deux pages suivantes*.

Propriétaire : N° : …….. ; Profession : ……

Conjoint : N° : …….. ; Profession : ……

Participez-vous à l'étude Inspire en géroscience humaine ? □ Non □ Oui

Vous êtes éleveur canin : □ Non □ Oui

Si vous avez déjà rempli un questionnaire pour un autre chien, quel est son nom ?

……..

L'animal possède t'il une assurance santé ? □ Non □ Oui

- Si oui, quel est l'assureur ? ……...
- Quel est le forfait de la mutuelle ? ……..

*CATEGORIES SOCIO PROFESSIONNELLES :		
1	Agriculteurs exploitants	> Ce groupe est exclusivement consacré au classement des personnes qui exercent à titre professionnel une activité agricole, soit en qualité de chef d'exploitation, soit en qualité d'associé d'exploitation ou d'aide familial non salarié.
2	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	> Pour les artisans : chefs d'entreprise, associés ou aides familiaux non-salariés ; employant de 0 à 9 salariés ; dans une activité de fabrication, bâtiment, entretien, réparation, transport ou soins esthétiques. > Pour les commerçants : chefs d'entreprise, associés ou aides familiaux non-salariés ; employant de 0 à 9 salariés ; dans le commerce, la restauration, les services de type administratif, les services d'enseignement, de santé, d'action sociale, et quelque autres ; dans la mesure où dans ces activités l'aspect intellectuel ou artistique n'est pas dominant. > Pour les chefs d'entreprise, associés ou aides familiaux non-salariés ; employant 10 salariés ou plus ; en dehors des agriculteurs, des membres de professions libérales et des professions de l'information, des arts et des spectacles.
3	Cadres et professions intellectuelles supérieures	> Professeurs et professions scientifiques salariés qui appliquent directement des connaissances très approfondies dans les domaines des sciences exactes ou humaines à des activités d'intérêt général de recherche, d'enseignement ou de santé. > Professionnels de l'information des arts et des spectacles dont l'activité est liée aux arts et aux médias. > Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, salariés qui ont des responsabilités importantes dans la gestion des entreprises. > Ingénieurs et cadres techniques d'entreprise, salariés exerçant des fonctions de responsabilité qui nécessitent des connaissances scientifiques approfondies.
4	Professions Intermédiaires	> Position intermédiaire entre les cadres et les agents d'exécution, ouvriers ou employés. > Travaillent dans l'enseignement, la santé et le travail social ; parmi eux, les instituteurs, les infirmières, les assistantes sociales.
5	Employés	> Ce groupe rassemble des professions très variées. On y trouve les secrétaires et les agents de bureau, mais aussi les agents hospitaliers, les vendeurs, les pompiers ou les gens de maison.

6	Ouvriers	> Comprend les ouvriers qualifiés (de type industriel et artisanal, les chauffeurs et les ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport), les ouvriers non qualifiés (de type industriel et artisanal), et les ouvriers agricoles
7	Retraités	> Comprend les personnes âgées de 53 ans ou plus qui n'ont pas d'emploi et ne sont pas au chômage, mais qui ont eu autrefois (éventuellement pendant une durée minimale spécifiée) une activité professionnelle.
8	Etudiants vétérinaire	> Comprend les personnes étudiant dans les écoles nationales vétérinaires françaises à la date du remplissage du questionnaire
9	Personnels de l'école vétérinaire	> Comprend les personnes employées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
10	Personnes autres, sans activité professionnelle	> Comprend la population au chômage et la population inactive […]. Ne sont pas des activités professionnelles : - La production de biens ou services pour soi-même ou sa famille - Les activités bénévoles de toute nature - Le travail des détenus - Les activités qui, par leur nature ou leur but, sont illégales (mais non les activités légales exercées dans des conditions illégales)

2. *Votre chien :*

a. Informations générales :

Nom du chien : ……...

Si votre animal est suivi à l'ENVT, son numéro de dossier Clovis : ……

Date de naissance du chien (*si non connue, donnez une date approximative*) : …….

Votre chien possède-t-il une identification électronique (« *puce* ») ou un tatouage ?

- □ Non □ Oui.
- S'il est connu, veuillez indiquer le numéro : ……...

Sexe : □ Mâle □ Femelle

Votre chien est-il stérilisé ? □ Non □ Oui

De quelle race est votre chien ? ……..

- Votre chien est-il inscrit au LOF ? □ Oui □ Non
- Si votre chien est croisé, quelle est le type racial des parents (si ceux-ci sont connus) ? ……..…… (père) et ……..…… (mère)

Votre chien est … : □ Un chien de compagnie □ Un chien Guide
□ Un chien de Garde □ Un chien de l'Armée
□ Autre : ……

b. Informations relatives à votre vétérinaire :

Avez-vous un vétérinaire traitant ? □ Non □ Oui

- Si oui, qui est-il (nom, clinique, adresse) : Dr ……..……
  ……..……
  ……..……
  ……..……

A quand remonte la dernière visite vétérinaire ? ……..……..

Pour quel motif ? ……..……
……..……
……..……

Utilisez des antipuces/anti-tiques régulièrement ? □ Non □ Oui

- Si oui : lesquels et à quelle fréquence ? ……
  ……..

Vermifugez-vous votre chien régulièrement ? □ Non □ Oui

- Si oui : lesquels et à quelle fréquence ? ……
  ……..

Votre chien est -il vacciné régulièrement ? □ Non □ Oui

Il vous est demandé d'apporter le carnet de santé de votre animal le jour de la consultation.

Votre chien a-t-il déjà présenté des problèmes de santé ? □ Non □ Oui

- Si oui, quels étaient-il ?

- ……
  ……
  ……
  ……
- ……
  ……
  ……
  ……
- ……
  ……
  ……
  ……

Votre chien reçoit -il actuellement un traitement ? □ Non □ Oui

- Si oui, veuillez indiquer lequel ?

Nom déposé	Quantité	Fréquence d'administration

c. Alimentation :

Connaissez-vous son poids ? □ Non □ Oui : …..……. kg

Votre chien a… : □ un appétit gourmand □ un appétit normal
□ appétit capricieux

A quelle vitesse mange-t-il ? □ Il est glouton
□ Il mange plutôt lentement
□ Il mange à vitesse normale

Nombre de repas par jour : ……..

Que donnez-vous à manger précisément à votre chien ? *Si vous distribuez une alimentation mixte (par exemple croquette et « fait maison », veuillez cocher plusieurs cases).*

- □ Industrielle, si oui :

	Marque et gamme*	**Quantité/jour**
□ Croquettes		
□ Pâté / boite		

** Gamme : veuillez indiquer par exemple 'chien adulte stérilisé', 'large dog', etc.*

- □ Ménagère = « *Fait maison* » :

Nom des aliments	**Quantité/jour**

Comment savez-vous la quantité administrée ? □ Je pèse
□ J'utilise un verre doseur □ Autre : ……

Donnez-vous d'autres aliments à votre chien ? □ Non □ Oui

- Si oui, lesquels et à quelle fréquence ?

□ Friandise (*y compris récompense, bâton pour limiter la plaque dentaire, etc.*) : ……..
□ Reste de table : ……...
□ Autres : ……
……

Arrive-t-il à votre chien de ne pas finir sa gamelle ?

□ Non □ Oui, depuis toujours □ Oui, depuis ……..

Selon vous, votre chien est actuellement : □ maigre □ mince □ normal □ gros □ très gros

Selon vous, votre chien est actuellement : □ faiblement musclé
□ normalement musclé
□ très musclé

Avez-vous observé des changements récents en ce qui concerne la prise alimentaire ? □ Non □ Oui. Si oui lesquels et depuis combien de temps ?

□ Mange moins depuis ……..
□ Difficultés à mastiquer, depuis ……..
□ Refus récent d'alimentation solide (croquettes par exemple), depuis ……
……..
□ Autre : …… depuis
……..

Avez-vous constaté une modification de son poids récemment ?

□ Non □ Il a pris du poids □ Il a perdu du poids

Depuis combien de temps ? ……

Comment trouvez-vous la bouche de votre chien ? □ Normale □ Modifiée

- Si modifiée :

Présente-t-il du tartre ?	□ Non	□ Oui, depuis ……
A-t-il une/des dent(s) cassée(s) ?	□ Non	□ Oui, depuis ……
Présente-t-il une mauvaise haleine ?	□ Non	□ Oui, depuis ……

Donnez-vous des compléments destinés à diminuer l'apparition de tartre ?

- □ Non □ Oui. Si oui, à quelle fréquence ?
- □ Des batônnets à macher : un bâton tous les …….

□ Des os à ronger : un os tous les ……..
□ Brossage de dents : un brossage tous les …….
□ Produits liquides à dissoudre dans l'eau de boisson à la fréquence suivante :
□ Tous les jours
□ Une fois tous les …… pendant ……

Comment décririez-vous la qualité des fèces en termes de consistance (normale, molle, liquide), couleur, éléments inhabituels (présence de glaire, sang,) et leur fréquence dans la journée ? …….
……..

Votre chien présence t'il des difficultés à émettre des fèces ?

- □ Non □ Oui, depuis ……..

Il vous est recommandé de mesurer la prise de boisson de votre animal par jour. Par exemple, utilisez un verre doseur ou un contenant dont vous connaissez la quantité précise pour remplir la gamelle d'eau de votre animal, et observez après combien de temps vous la remplissez à nouveau, une fois que celle-ci est totalement vide. Indiquez alors, par exemple « un verre doseur contenant 25cL d'eau toutes les 6h ».

Quantité d'eau bue approximativement : ……
……

Avez-vous remarqué que votre chien boit plus fréquemment/en quantité plus importante que d'habitude ? □ Non □ Oui, depuis …….

Avez-vous remarqué que votre chien urine plus fréquemment que d'habitude ?
□ Non □ Oui, depuis …….

Comment décririez-vous les urines et la miction de votre chien ?

□ Ses urines sont inchangées
□ Il présente une modification récente de ses urines : urines anormalement claires / anormalement colorées / présence de pus (*entourez l'anomalie)* depuis ……

□ Sa miction est inchangée
□ Il présente des difficultés à uriner, depuis : ……
□ Il urine plus fréquemment que d'habitude, depuis …….
□ Il urine moins fréquemment que d'habitude, depuis ……
□ Il devient incontinent / présente des difficultés à se retenir, depuis …….

d. Reproduction

Votre chien a-t-il été stérilisé chirurgicalement ? □ Non □ Oui : à quel âge a-t-il été stérilisé *(si non connue, âge approximatif)* ? ……

Votre chien est/était-il destiné à la reproduction ? □ Non □ Oui

- **Si votre chien est une femelle… :**

A-t-elle déjà reçu des traitements pour arrêter ses chaleurs ? □ Non □ Oui

Si la réponse est oui, dans ce cas :

- Pendant combien de temps ? ……..
- S'il est connu, veuillez indiquer le nom du traitement et sa fréquence : ……
  ……..
- En prend-elle toujours aujourd'hui ? □ Non □ Oui

Votre chienne a-t-elle déjà eu des portées ? □ Non □ Oui. Si oui :

- Quel est le nombre total de portées ? ……..
- Combien de portées par an, en moyenne ? …….
- A quel âge la première portée a-t-elle eu lieu ? ……..…….

- Quand était la dernière portée ? ……..
- A-t-elle déjà eu une césarienne ? □ Non □ Oui : pourquoi ?
  ……
  ……
- Y a-t-il eu des problèmes lors d'une des mises-bas ?

  □ Non □ Oui. Si oui, lesquels ?

  - ……
  - ……
  - ……
- Les chiots ont-ils présenté des anomalies congénitales ?

  □ Non □ Oui. Si oui, lesquelles ?

  - ……
  - ……
  - ……

➢ **Si votre chien est un mâle … :**

A-t-il déjà reproduit ? □ Non □ Oui

- Si oui, les chiots ont-ils présenté des anomalies congénitales ?

  □ Non □ Oui. Si oui, lesquelles ?

  - ……
  - ……
  - ……

A-t-il déjà reçu un traitement médical en vue de le stériliser de manière temporaire ?

□ Non □ Oui, dans ce cas :

- Pendant combien de temps ? ……..
- S'il est connu, veuillez indiquer le nom du traitement et sa fréquence : …….
  ……
- En prend-il toujours aujourd'hui ? □ Non □ Oui

e. Dermatologie :

De quelle couleur est votre chien ? ……

Comment trouvez-vous la peau et les poils de votre chien ?

□ Comme d'habitude
□ Le poil est plus terne
□ Le poil est plus gras
□ Il y a des squames (pellicules)
□ Il y a des épaississements cutanés en regard des zones d'appui (coudes)

Trouvez-vous que l'odeur corporelle de votre chien est plus forte ?

□ Non □ Oui

Lavez -vous votre chien ? □ Non □ Oui

- Si oui, à quelle fréquence ? .....

Votre chien a-t-il des poils blancs ? □ Non □ Oui

- Si oui, depuis combien de temps sont-ils apparus (date approximative si non connue) : …..…….

Avez-vous remarqué l'apparition de masses/nodules sur le corps de votre ?

□ Non □ Oui, dans ce cas :

- Combien y en a-t-il ? ……..……..
- Où est leur localisation ? …….
- Ont-elles augmenté de taille récemment (dans les derniers mois) ?
  - □ Non □ Oui.
  - Si oui, veuillez indiquer leur évolution en fonction des critères évoqués ci-dessous :

Localisation de la masse	**Evolution[1]**	**Autre[2]**

1 : Pour l'évolution, indiquer les modifications de la taille sur une période, par exemple : 3mm à 1cm en 2 mois.

2 : Dans la colonne « Autre », indiquer une perte de poils, l'apparition de rougeurs, d'ulcère, de plaies, de pus ou toute autre anomalie.

- Une opération dans le but de faire retirer la/les masses a-t-elle déjà eu lieu ?

□ Non □ Oui, le : …….

Localisation de la masse	**Date de la chirurgie**	**Taille de la masse**	**Analyse histologique ?**	**Récidive ?**
			□ Non □ Oui*	□ Non □ Oui
			□ Non □ Oui*	□ Non □ Oui
			□ Non □ Oui*	□ Non □ Oui

**Si oui, fournir la feuille d'analyse.*

f. Mode de vie et Locomotion :

Votre chien vit-il dans un environnement fumeur ?

□ N'a jamais vécu dans un environnement fumeur
□ A vécu dans un environnement fumeur à ce jour mais plus à présent.
□ Vit encore dans un environnement fumeur

- Si votre chien a vécu/vit dans un environnement fumeur, veuillez estimer :

- La fréquence moyenne de cigarette fumée (par jour ou par semaine) <u>en présence du chien</u> : ……
……
- Depuis combien de temps il est exposé à un environnement fumeur (pendant combien de temps il l'a été s'il n'est plus dans un environnement fumeur à ce jour) : ……..

Vous habitez …. □ En appartement □ En maison
□ Avec accès en extérieur □ Sans accès à l'extérieur

Votre chien passe l'essentiel de son temps… :
□ en intérieur □ dans le jardin □ en chenil

Votre chien vit-il en présence d'autres animaux ? □ Non □ Oui, combien ?

- Si oui : □ …….. chiens □ …..…. Chats
□ Autres (précisez) : ..…….

Votre chien a-t-il accès à des escaliers ? □ Non □ Oui. Si oui :

- Les monte t'il fréquemment ? □ Non □ Oui
- Les monte t'il facilement ? □ Non □ Oui

Où dort votre chien ? □ dans son panier □ au sol □ en chenil/niche
□ Sur le canapé/lit □ Autre : ……

Veuillez indiquer :

- Combien de balades : …….. / jour ; ……. / semaine
- La distance qu'il parcourt en balade en moyenne : ……..
- Le temps de balade chaque jour : …….

Est-ce que votre chien boite ? □ Non □ Oui :

- D'un membre en particulier ? □ Non □ Oui, lequel ……..……..
- Depuis combien de temps ? …..…….....
- A quel moment de la journée ? ……..
- Après un long effort physique ? □ Non □ Oui

A-t-il du mal à monter seul en voiture/sur le canapé ?

□ Non □ Il n'y est jamais arrivé □ Oui

- Si oui, depuis combien de temps ? ……

A-t-il du mal à descendre de la voiture ?

□ Non □ Oui, depuis : ……

A-t-il du mal à bouger le matin/à se lever après s'être couché ?

□ Non □ Oui, depuis : ……

Votre chien joue-t-il encore fréquemment ?

□ Oui □ Non, depuis ……..

Votre chien est-il toujours excité lors des balades en extérieur ?

□ Oui □ Non, il a moins / plus envie depuis ……..

A du mal à courir ? □ Non □ Oui, depuis ……

Après avoir beaucoup couru / fait un exercice physique important, présente-t-il des difficultés pour se lever/se déplacer ensuite ?

□ Non □ Oui, depuis……..

Vous arrive-t-il de donner des médicaments (et/ou complément alimentaire, homéopathie, phytothérapie, fleur de Bach, huile essentielle) lorsqu'il boite ou a du mal à se lever ? □ Non □ Oui : le(s)quel(s) ? A quelle fréquence ?

- ……
- ……

Sur une échelle de 1 à 10, à combien estimez vos le degré d'activité de votre chien *(prenez en compte le jeu, le travail, seul ou avec, ainsi que son comportement en extérieur)* ? ……

Est-ce que cette activité a récemment changé ?

□ Non
□ Oui il est plus actif, depuis ……
□ Non, il est moins actif, depuis ……

Votre chien vous semble-t-il fatigué au quotidien ?

□ Non □ Oui, depuis……..

Vous semble-t-il fatigué/essoufflé après un effort physique ?

□ Pas de manière plus importante qu'auparavant
□ Fatigue légèrement augmentée, depuis ……..
□ Essoufflement marqué, depuis ……..

g. Audition :

Si votre réponse est que vous avez observé une modification récente de son audition, veuillez indiquer depuis quand vous avez observé ce changement.

Pensez-vous que votre chien entend bien ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins bien depuis : …….
Est-ce que votre chien entend si un coup est frappé à votre porte / entend la sonnette ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins bien depuis : …….
Est-ce que votre chien entend le klaxon de voiture ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins bien depuis : …….
Est-ce que votre chien entend la fermeture d'une porte de voiture ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins bien depuis : …….
Est-ce que votre chien dort profondément (*c'est-à-dire ne bouge pas lorsqu'il dort et que vous entrez dans la pièce)* ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Plus profond depuis : ……
Est-ce que votre chien aboie plus fort qu'il n'avait l'habitude de faire ?	□ Ne sait pas	□ Non	□ Oui	□ Plus fort depuis : ……..……
Si vous vous tenez derrière votre chien, est ce qu'il vous entend taper dans vos mains ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins depuis : ……
Si vous vous tenez derrière votre chien, est ce qu'il vous entend quand vous l'appelez ?	□ Ne sait pas	□ Non, depuis toujours	□ Oui	□ Moins depuis : …….

h. Ophtalmologie :

Si votre réponse est que vous avez observé une modification récente de sa vision, veuillez indiquer depuis quand vous avez observé ce changement.

Diriez-vous que la vision de votre chien est diminuée ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus diminuée depuis …….. ……
Est-ce que votre chien semble surpris lorsque des personnes / objets s'approchent de lui sur le côté ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis ……
Est-ce que votre chien présente des difficultés à suivre une balle ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus difficile depuis : ……..
Est-ce que votre chien présente des difficultés à se déplacer dans un environnement nouveau ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
La vision de votre chien vous semble t'elle l'affecter lors de ses activités journalières ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
Est-ce qu'il vous semble que votre chien marche moins / joue moins / sort moins à cause de sa vue ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
Est-ce que votre chien voit des personnes / animaux lorsqu'ils marchent à côté de lui ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
Est-ce que votre chien regarde les friandises lorsqu'on les lui présente ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
Arrive-t-il à votre chien de se cogner contre des objets ou des murs ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..
Arrive t'il à votre chien de ne pas vous reconnaître si vous êtes trop loin ?	□ Ne sait pas	□ Jamais observé	□ Oui depuis toujours	□ Plus depuis : ……..

i. Fonction cognitive et neurologique

Votre chien a-t-il présenté des crises d'épilepsie dans sa vie ? □ Jamais □ Oui

- Si oui, à quelle fréquence ? ……..……..
- Quand est-ce arrivé pour la première fois ? ……
- Pour la dernière fois ? ……..

Votre chien réagit-il plus aux stimuli environnants ?

□ Comportement non modifié
□ Non, moins fréquemment depuis ……
□ Oui, plus fréquemment depuis ……

Votre chien réagit-il moins aux ordres ? Respecte t'il toujours les règles instaurées ?

□ Comportement non modifié (*A toujours réagi ou jamais réagi*)
□ Il réagit moins fréquemment depuis ……
□ Il respecte moins les règles instaurées depuis ……
□ Je ne sais pas

Votre chien est-il plus destructeur en votre absence ?

□ Comportement non modifié *(il l'a toujours été ou ne l'a jamais été)*
□ Non, moins fréquemment depuis ……
□ Oui, plus fréquemment depuis ……

Votre chien présente-t-il des troubles d'orientation dans l'espace ?

□ Non modifié □ Modifié :

Se perd, ne sait plus s'orienter dans les endroits familiers	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……
Se perd quand il est promené à l'extérieur	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……
Êtes-vous donc obligé de le promener en laisse pour éviter qu'il ne se perde ?	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……
Peut se coincer dans un coin ou contre un mur	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……
Peut rester immobile debout sans savoir quoi faire	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……
Trouve difficilement la gamelle d'eau/de nourriture	□ Ne sait pas	□ Non	□ Depuis toujours	□ Modifié depuis…… ……

• Sévérité des signes					
A quelle fréquence votre chien réalise-t-il des aller-retours, marche en cercle ou erre sans but précis ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien fixe les murs ou le sol ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien reste coincé derrière des objets ou n'est pas capable de les contourner ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien ne reconnaît pas des personnes ou animaux qui lui sont familiers ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien se cogne dans les murs ou les portes ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien s'éloigne ou évite de se faire caresser ?	Jamais	Une fois/ semaine	Une fois/ mois	Une fois / jour	> Une fois / jour
A quelle fréquence votre chien présente des difficultés à trouver un aliment tombé au sol ?	Jamais	1 – 30 % du temps	31 – 60 % du temps	61 – 99 % du temp	Toujours
• Modifications au cours du temps					
Comparé à il y a 6 mois, aujourd'hui, est-ce que votre chien marche réalise-t-il des aller-retours, marche en cercle ou erre sans but précis ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien marche fixe les murs ou le sol ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
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")*	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien ne reconnaît pas des personnes ou animaux qui lui sont familiers ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chien présente des difficultés à trouver un aliment tombé au sol ?	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans modification	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, la quantité de temps où votre chien est actif est…	Beaucoup plus	Légèrement plus	Sans modification	Légèrement moins	Beaucoup moins

Votre chien présente-t-il dernièrement des troubles du sommeil ?

□ Pas de modification □ Modifié :

Semble plus inquiet avant de s'endormir	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Moins inquiet depuis ……...	□ Plus inquiet depuis ……
Dort plus qu'avant	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Moins longtemps depuis ……	□ Plus longtemps depuis ..……
Dort plus profondément qu'avant	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Moins profondément depuis ……..	□ Plus profondément depuis …… ……
A du mal à s'endormir	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Moins de mal depuis ……..…….	□ Plus de mal depuis ……
Pousse plus de gémissements en dormant qu'avant	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Moins depuis …… ……...	□ Plus depuis ……
Se réveille en hurlant ou complètement perdu	□ Ne sait pas	□ Non modifié (toujours ou jamais)		□ Apparition récente depuis ……
Ne dort que le jour, divague la nuit	□ Ne sait pas	□ Non modifié (toujours ou jamais)		□ Apparition récente depuis……

j. Domaine Psychosocial :

Arrive-t-il à votre chien d'aboyer sans stimuli apparent ?

□ Non □ Oui, depuis toujours □ Oui, depuis ……..

Votre chien présente-t-il des changements de comportement avec les autres animaux ? □ Non □ Oui

Ne reconnait plus ses copains chiens	□ Ne sait pas	□ Non modifié*	□ Modifié depuis ……..
Evite les membres de son espèce	□ Ne sait pas	□ Non modifié*	□ Modifié depuis ……..
Modification de son interaction avec les autres animaux dans la famille	□ Ne sait pas	□ Non modifié*	□ Modifié depuis ……..
Refus de jouer	□ Ne sait pas	□ Non modifié*	□ Modifié depuis ……..
N'est plus sollicité à jouer avec les autres animaux	□ Ne sait pas	□ Non modifié*	□ Modifié depuis ……..

**Le comportement « non modifié » implique soit que l'animal a toujours exprimé ce comportement soit ne l'a jamais exprimé. Par exemple, pour le critère « évite les membres de son espèce », il faut cocher « non modifié » si votre chien a toujours évité les membres de son espèce ou ne les a jamais évité.*

Votre chien présente-t-il des changements de comportement avec vous ?

□ Non modifié □ Modifié

Le chien ne veut plus jouer	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Veut moins depuis .....
Le chien semble plus irritable	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Plus irritable depuis .....
Il refuse de se faire caresser et évite le contact, voire grogne	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Est plus réticent depuis .....
Il reste dans son coin plus souvent	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Modifié depuis .....
Il a besoin d'un contact constant (collant)	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Modifié depuis .....
Il se met à lécher les gens	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Modifié depuis .....
Il ne fait plus la fête	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Ne fait plus la fête depuis .....
Ne reconnait plus ses maitres	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Modifié depuis .....
Ne reconnait plus son nom	□ Ne sait pas	□ Non modifié	□ Modifié depuis .....

Arrive t'il à votre chien d'être irritable/agressif ?

□ Comportement non modifié (*l'a toujours été ou jamais été*)
□ Oui, plus fréquemment depuis ……
□ Non, moins fréquemment depuis ……

Votre chien présente-t-il des peurs ou phobies ?

□ Non □ Oui, depuis toujours □ Oui, depuis …….

- Quelles sont-elles ? ……

Trouvez-vous que votre chien est… :

- En bonne santé : □ Oui □ Non
- Présente de légers troubles liés au vieillissement sans modification de son état général : □ Oui □ Non

Considérez-vous que votre chien soit :

□ Jeune Adulte □ Adulte □ Agé □ Très âgé

Considérez-vous que votre chien retombe en enfance : □ Non □ Oui

- Si oui, depuis combien de temps ? ……..……
- Qu'est-ce qui vous fait dire ça ? ……..
  ……

3. Discussion

Le vieillissement est un phénomène progressif, les modifications peuvent ainsi être légères et passer inaperçues. L'intérêt est de questionner une personne qui vit au quotidien avec son chien. Elle peut ainsi remarquer l'apparition de modifications subtiles de comportements ou observer l'évolution d'un signe. Cela implique cependant une évaluation subjective. En effet, le recourt à un questionnaire dans le modèle canin est une méthode indirecte d'évaluation car il est adressé à un propriétaire. Ce dernier peut sous-estimer ou sur estimer une modification, selon si le comportement est connoté négativement ou si, à l'inverse, il est considéré comme normal par le propriétaire compte tenu de l'âge avancé de l'animal. Nous avons tenté, le plus possible, de poser des questions précises, à réponse fermée, avec des choix prédéfinis afin de limiter une évaluation trop subjective.

Une attention particulière a été réalisée sur l'apparition de signes. En effet, il est important de demander au propriétaire si la modification de comportement est récente ou si l'animal n'a jamais réagi à de tels signaux. Prenons l'exemple d'un chien qui ne répond pas à son prénom. Dans le premier cas, une modification récente peut être associée à une modification liée à l'âge (presbyacousie ou troubles cognitifs par exemple). Dans le deuxième cas, cela peut simplement dû à un manque d'intérêt ou au comportement du chien.

Cet exemple illustre également qu'un même critère comportemental (« ne plus répondre à son prénom ») peut être interprété dans différents domaines (cognitifs ou sensoriels) et que l'interprétation doit avoir une approche intégrée et multidisciplinaire.

De plus, certaines questions font appels à une évolution au cours du temps. Elles nécessitent donc à la mémoire du propriétaire, ce qui introduit un biais supplémentaire. S'il n'est pas formé ou attentif, il peut passer à côté de changements subtils.

Le questionnaire sera distribué deux semaines avant la première visite au propriétaire dont le chien aura au préalable été sélectionné pour une inclusion. Cela lui laisse ainsi le temps de pouvoir répondre s'il n'a pas la réponse de manière immédiate ou s'il n'a pas prêté attention à un point particulier. De plus, les points non compris ou anormaux seront repris lors de la consultation afin de clarifier ou de préciser les modifications ou anomalies avec le vétérinaire.

Le questionnaire est une méthode simple, rapide, non invasive, qui n'engage aucun coût. Il permet également d'englober de nombreux domaines différents à la fois. Cela nécessite alors d'analyser les questions dans une approche globale multidisciplinaire. Il a montré avoir dans certaines études, une sensibilité à détecter une diminution des capacités fonctionnelles. Il est alors complémentaire avec la suite des évaluations qui seront réalisées lors de l'examen clinique. Il constituera la première étape du protocole de suivi clinique de la cohorte canine du projet Inspire.

Une phase de validation du questionnaire élaboré dans ce travail est en cours (au sein d'une étude pilote sur 15 chiens) afin d'évaluer sa compréhension par des propriétaires d'origine variée et de s'assurer de la bonne formulation et compréhension des questions et réponses attendues par les propriétaires.

CONCLUSION

Le vieillissement est un processus biologique complexe. Une approche innovante de la médecine tend à considérer précocement le vieillissement centré sur la personne et sur ses aptitudes fonctionnelles plutôt que plus tardivement par la prise en charge des maladies. Cette approche, qui utilise notamment l'évaluation des capacités intrinsèques, est en cours de développement dans le domaine des gérosciences, chez l'homme et peut être étendu à l''animal dans une certaine mesure. Il devient alors intéressant de travailler en parallèle chez les espèces animales et humaine et de réaliser des études longitudinales, où il est possible de mettre en lumière une accumulation de déficits au cours du temps.

La première partie de ce travail s'est intéressée à démontrer les caractéristiques du modèle du chien de compagnie comme modèle comparé de vieillissement de l'homme, en prenant en compte les différentes caractéristiques d'intérêt. Le développement d'une cohorte canine dans le projet Inspire répond à des arguments scientifiques, une opportunité de site avec la présence sur Toulouse du centre universitaire hospitalier vétérinaire de l'animal de compagnie (CHUVAC), et des bénéfices attendus à la fois pour l'homme et le chien.

L'étude longitudinale à grande échelle du projet de recherche Inspire est à l'origine d'une importante collecte de données, de l'homme à l'animal, des mécanismes cellulaires à l'individu, de la recherche au domaine clinique. Cette approche nécessite la mobilisation de compétences multidisciplinaires et complémentaires afin d'étudier les facteurs qui influencent le vieillissement et de comprendre la survenue des multimorbidités dans leur globalité. Les études réalisées sur l'ensemble des bioressources collectées doivent permettre d'identifier des biomarqueurs précoces du vieillissement et de mieux comprendre la biologie du vieillissement, afin de pouvoir trouver des moyens de la moduler. Tous les domaines des capacités intrinsèques détaillés dans la thèse s'influencent les uns les autres et sont modulés par facteurs biologiques mais également environnementaux et liés au mode de vie (Belloni, Cesari, 2019).

Cette thèse s'est également intéressée aux différentes méthodes d'évaluation des capacités intrinsèques. Les méthodes sont nombreuses et nécessitent du temps et du matériel parfois très onéreux. Les capacités intrinsèques sont un concept récent. Ainsi, il n'existe pas, à ce jour de standardisation des méthodes chez le chien.

L’élaboration d’un questionnaire à destination des propriétaires constitue un élément important du développement de la cohorte, avec le recueil des données pertinentes et étendues. Il permet également de caractériser l’environnement dans lequel le chien évolue et de réaliser une première approche de l’évaluation des capacités fonctionnelles. Les examens cliniques et complémentaires permettent ensuite de mieux apprécier d’éventuelles modifications.

Une étude pilote, dans le prolongement direct de cette thèse, est mise en place afin de déterminer quelles seront les évaluations fonctionnelles les plus pertinentes et réalisables en pratique pour la cohorte canine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABE, Takashi, LOENNEKE, Jeremy P., YOUNG, Kaelin C., THIEBAUD, Robert S., NAHAR, Vinayak K., HOLLAWAY, Kaitlyn M., STOVER, Caitlin D., FORD, M. Allison, BASS, Martha A. et LOFTIN, Mark, 2015. Validity of Ultrasound Prediction Equations for Total and Regional Muscularity in Middle-aged and Older Men and Women. In : *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1 février 2015. Vol. 41, n° 2, p. 557-564. DOI 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.007.

ACOSTA, Austin R., VAN WIE, Emiko, STOUGHTON, William B., BETTIS, Amanda K., BARNETT, Heather H., LABRIE, Nicholas R., BALOG-ALVAREZ, Cynthia J., NGHIEM, Peter P., CUMMINGS, Kevin J. et KORNEGAY, Joe N., 2016. Use of the six-minute walk test to characterize golden retriever muscular dystrophy. In : *Neuromuscular Disorders*. décembre 2016. Vol. 26, n° 12, p. 865-872. DOI 10.1016/j.nmd.2016.09.024.

ADAMS, Beth, CHAN, Alan, CALLAHAN, Heather et MILGRAM, Norton W., 2000. The canine as a model of human cognitive aging: Recent developments. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juillet 2000. Vol. 24, n° 5, p. 675-692. DOI 10.1016/S0278-5846(00)00101-9.

ASSAF, N. D., RAHAL, S. C., MESQUITA, L. R., KANO, W. T. et ABIBE, R. B., 2019. Evaluation of parameters obtained from two systems of gait analysis. In : *Australian Veterinary Journal*. octobre 2019. Vol. 97, n° 10, p. 414-417. DOI 10.1111/avj.12860.

AUSTAD, Steven N., 2009. Comparative Biology of Aging. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. février 2009. Vol. 64A, n° 2, p. 199-201. DOI 10.1093/gerona/gln060.

BANZATO, Tommaso, FRANZO, Giovanni, DI MAGGIO, Roberta, NICOLETTO, Elisa, BURTI, Silvia, CESARI, Matteo et CANEVELLI, Marco, 2019. A Frailty Index based on clinical data to quantify mortality risk in dogs. In : *Scientific Reports* [en ligne]. 14 novembre 2019. Vol. 9. DOI 10.1038/s41598-019-52585-9. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6856105/.

BARRETO, P De Souto, GUYONNET, S, ADER, Gi, ANDRIEU, S, CASTEILLA, L, DAVEZAC, N, DRAY, C, FAZILLEAU, N, GOURDY, P, LIBLAU, R, PARINI, A, PAYOUX, P, PÉNICAUD, L, RAMPON, C, ROLLAND, Y, VALET, P, VERGNOLLE, N et VELLAS, B, 2020. THE INSPIRE RESEARCH INITIATIVE: A PROGRAM FOR GEROSCIENCE AND HEALTHY AGING RESEARCH GOING FROM ANIMAL MODELS TO HUMANS AND THE HEALTHCARE SYSTEM. In : . 2020. p. 8.

BEAUJARD, Mélodie, 2018. Causes de mortalité des chiens à l'école nationale vétérinaire de toulouse entre septembre 2007 et septembre 2017: étude retrospective. In : . 2018. p. 111.

BELLONI, Giulia et CESARI, Matteo, 2019. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. In : *Frontiers in Medicine*. 18 juin 2019. Vol. 6, p. 133. DOI 10.3389/fmed.2019.00133.

BELLOWS, Jan, COLITZ, Carmen M. H., DARISTOTLE, Leighann, INGRAM, Donald K., LEPINE, Allan, MARKS, Stanley L., SANDERSON, Sherry Lynn, TOMLINSON, Julia et ZHANG, Jin, 2015. Defining healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. janvier 2015. Vol. 246, n° 1, p. 77-89. DOI 10.2460/javma.246.1.77.

BISSET, Elise S. et HOWLETT, Susan E., 2019. The biology of frailty in humans and animals: Understanding frailty and promoting translation. In : *AGING MEDICINE*. mars 2019. Vol. 2, n° 1, p. 27-34. DOI 10.1002/agm2.12058.

BITTNER, Vera, 1993. Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk Test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. In : *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 13 octobre 1993. Vol. 270, n° 14, p. 1702. DOI 10.1001/jama.1993.03510140062030.

BODDY, Kirstin N., ROCHE, Brian M., SCHWARTZ, Denise S., NAKAYAMA, Tomohiro et HAMLIN, Robert L., 2004. Evaluation of the six-minute walk test in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. mars 2004. Vol. 65, n° 3, p. 311-313. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.311.

BODNAR, A. G., 1998. Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. In : *Science*. 16 janvier 1998. Vol. 279, n° 5349, p. 349-352. DOI 10.1126/science.279.5349.349.

BORGES, Naida C., VASCONCELLOS, Ricardo S., CARCIOFI, Aulus C., GONÇALVES, Karina N. V., PAULA, Francisco J. A., FILHO, Daniel E. Faria et CANOLA, Júlio C., 2012. DXA, bioelectrical impedance, ultrasonography and biometry for the estimation of fat and lean mass in cats during weight loss. In : *BMC Veterinary Research*. 10 juillet 2012. Vol. 8, n° 1, p. 111. DOI 10.1186/1746-6148-8-111.

BRADFORD, LJ, MCKINLEY, JH, ROUSEY, CL et KLEIN, DE, 1973. Measurement of hearing in dogs by respiration audiometry. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1 septembre 1973. Vol. 34, n° 9, p. 1183-1187.

BROWN, Dorothy Cimino, MICHEL, Kathryn E., LOVE, Molly et DOW, Caitlin, 2010. Evaluation of the effect of signalment and body conformation on activity monitoring in companion dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. mars 2010. Vol. 71, n° 3, p. 322-325. DOI 10.2460/ajvr.71.3.322.

BROWN-BORG, Holly M., BORG, Kurt E., MELISKA, Charles J. et BARTKE, Andrzej, 1996. Dwarf mice and the ageing process. In : *Nature*. novembre 1996. Vol. 384, n° 6604, p. 33-33. DOI 10.1038/384033a0.

BULLEN, Lindsey E., EVOLA, Maria G., GRIFFITH, Emily H., SEILER, Gabriela S. et SAKER, Korinn E., 2017. Validation of ultrasonographic muscle thickness measurements as compared to the gold standard of computed tomography in dogs. In : *PeerJ*. 25 janvier 2017. Vol. 5, p. e2926. DOI 10.7717/peerj.2926.

BURCH, J. B., AUGUSTINE, A. D., FRIEDEN, L. A., HADLEY, E., HOWCROFT, T. K., JOHNSON, R., KHALSA, P. S., KOHANSKI, R. A., LI, X. L., MACCHIARINI, F., NIEDEREHE, G., OH, Y. S., PAWLYK, A. C., RODRIGUEZ, H., ROWLAND, J. H., SHEN, G. L., SIERRA, F. et WISE, B. C., 2014. Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 juin 2014. Vol. 69, n° Suppl 1, p. S1-S3. DOI 10.1093/gerona/glu041.

BURKHOLDER, W. J. et THATCHER, C. D., 1998. Validation of predictive equations for use of deuterium oxide dilution to determine body composition of dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. août 1998. Vol. 59, n° 8, p. 927-937.

CALVEZ, Juliane, WEBER, Mickael, ECOCHARD, Claude, KLEIM, Louise, FLANAGAN, John, BIOURGE, Vincent et GERMAN, Alexander J., 2019. Metabolisable energy content in canine and feline foods is best predicted by the NRC2006 equation. In : *PLoS ONE* [en ligne]. 27 septembre 2019. Vol. 14, n° 9. DOI 10.1371/journal.pone.0223099. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764676/.

CENTRES POUR LE CONTRÔLE ET LA PRÉVENTION DES MALADIES et U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Center for Health Statistics, 2004. Instructions for Completing the Cause-of-Death Section of the Death Certificate. In : . août 2004. p. 2.

CERDA-GONZALEZ, S., TALARICO, L. et TODHUNTER, R., 2016. Noninvasive Assessment of Neuromuscular Disease in Dogs: Use of the 6-minute Walk Test to Assess Submaximal Exercise Tolerance in Dogs with Centronuclear Myopathy. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2016. Vol. 30, n° 3, p. 808-812. DOI 10.1111/jvim.13939.

CHAN, Catherine B., SPIERENBURG, Marguerite, IHLE, Sherri L. et TUDOR-LOCKE, Catrine, 2005. Use of pedometers to measure physical activity in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 2005. Vol. 226, n° 12, p. 2010-2015. DOI 10.2460/javma.2005.226.2010.

CHAPMAN, Richard W., 2008. Canine models of asthma and COPD. In : *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. octobre 2008. Vol. 21, n° 5, p. 731-742. DOI 10.1016/j.pupt.2008.01.003.

CIANCIOLO, R. E., BENALI, S. L. et ARESU, L., 2016. Aging in the Canine Kidney. In : *Veterinary Pathology*. 1 mars 2016. Vol. 53, n° 2, p. 299-308. DOI 10.1177/0300985815612153.

COOLEY, D. M., SCHLITTLER, D. L., GLICKMAN, L. T., HAYEK, M. et WATERS, D. J., 2003. Exceptional Longevity in Pet Dogs Is Accompanied by Cancer Resistance and Delayed Onset of Major Diseases. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 décembre 2003. Vol. 58, n° 12, p. B1078-B1084. DOI 10.1093/gerona/58.12.B1078.

COTMAN, Carl W. et HEAD, Elizabeth, 2008. The Canine (Dog) Model of Human Aging and Disease: Dietary, Environmental and Immunotherapy Approaches. In : WOODRUFF-PAK, Diana (éd.), *Journal of Alzheimer's Disease*. 17 décembre 2008. Vol. 15, n° 4, p. 685-707. DOI 10.3233/JAD-2008-15413.

CREEVY, Kate E., AUSTAD, Steven N., HOFFMAN, Jessica M., O'NEILL, Dan G. et PROMISLOW, Daniel E.L., 2016. The Companion Dog as a Model for the Longevity Dividend. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. janvier 2016. Vol. 6, n° 1, p. a026633. DOI 10.1101/cshperspect.a026633.

CREEVY, Kate E et PROMISLOW, Daniel E L, 2019. The Dog Aging Project: Can Old Dogs Teach Us New Tricks? In : . 2019. p. 8.

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.

DE BRUIN, C., MEIJ, B.P., KOOISTRA, H.S., HANSON, J.M., LAMBERTS, S.W.J. et HOFLAND, L.J., 2009. Cushing's Disease in Dogs and Humans. In : *Hormone Research in Paediatrics*. 2009. Vol. 71, n° 1, p. 140-143. DOI 10.1159/000178058.

DETWEILER, D. K. et PATTERSON, D. F., 1965. THE PREVALENCE AND TYPES OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN DOGS. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. 8 septembre 1965. Vol. 127, n° 1, p. 481-516. DOI 10.1111/j.1749-6632.1965.tb49421.x.

DOW, Caitlin, MICHEL, Kathryn E., LOVE, Molly et BROWN, Dorothy Cimino, 2009. Evaluation of optimal sampling interval for activity monitoring in companion dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. avril 2009. Vol. 70, n° 4, p. 444-448. DOI 10.2460/ajvr.70.4.444.

EIRMANN, Laura, 2016. Nutritional Assessment. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2016. Vol. 46, n° 5, p. 855-867. DOI 10.1016/j.cvsm.2016.04.012.

EKESTEN, Björn, KOMÁROMY, András M., OFRI, Ron, PETERSEN-JONES, Simon M. et NARFSTRÖM, Kristina, 2013. Guidelines for clinical electroretinography in the dog: 2012 update. In : *Documenta Ophthalmologica*. octobre 2013. Vol. 127, n° 2, p. 79-87. DOI 10.1007/s10633-013-9388-8.

EPEL, E. S., BLACKBURN, E. H., LIN, J., DHABHAR, F. S., ADLER, N. E., MORROW, J. D. et CAWTHON, R. M., 2004. Accelerated telomere shortening in response to life stress. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 7 décembre 2004. Vol. 101, n° 49, p. 17312-17315. DOI 10.1073/pnas.0407162101.

FACCO, 1965. FACCO - Fédération des Fabricants d'Aliments pour Chiens Chats Oiseaux. In : *Facco* [en ligne]. 1965. Disponible à l'adresse : https://www.facco.fr/.

FEDARKO, Neal S., 2011. The Biology of Aging and Frailty. In : *Clinics in geriatric medicine*. février 2011. Vol. 27, n° 1, p. 27-37. DOI 10.1016/j.cger.2010.08.006.

FERRUCCI, Luigi, GONZALEZ-FREIRE, Marta, FABBRI, Elisa, SIMONSICK, Eleanor, TANAKA, Toshiko, MOORE, Zenobia, SALIMI, Shabnam, SIERRA, Felipe et CABO, Rafael, 2020. Measuring biological aging in humans: A quest. In : *Aging Cell* [en ligne]. février 2020. Vol. 19, n° 2. DOI 10.1111/acel.13080. Disponible à l'adresse : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acel.13080.

FONTANA, Luigi, PARTRIDGE, Linda et LONGO, Valter D, 2010. Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. In : *Science (New York, N.Y.)*. 16 avril 2010. Vol. 328, n° 5976, p. 321-326. DOI 10.1126/science.1172539.

FRAGA, Mario F. et ESTELLER, Manel, 2007. Epigenetics and aging: the targets and the marks. In : *Trends in Genetics*. août 2007. Vol. 23, n° 8, p. 413-418. DOI 10.1016/j.tig.2007.05.008.

FRANCESCHI, C. et CAMPISI, J., 2014. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 juin 2014. Vol. 69, n° Suppl 1, p. S4-S9. DOI 10.1093/gerona/glu057.

FREEMAN, Lisa M., MICHEL, Kathryn E., ZANGHI, Brian M., VESTER BOLER, Brittany M. et FAGES, Julien, 2019. Evaluation of the use of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. juin 2019. Vol. 80, n° 6, p. 595-600. DOI 10.2460/ajvr.80.6.595.

FREEMAN, Lisa M, SUTHERLAND-SMITH, James, PRANTIL, Lori R, SATO, Amy F, RUSH, John E et BARTON, Bruce A, 2017. Quantitative assessment of muscle in dogs using a vertebral epaxial muscle score. In : . 2017. p. 6.

FREEMAN, L.M., 2012. Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2012. Vol. 26, n° 1, p. 3-17. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x.

FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOTTDIENER, J., SEEMAN, T., TRACY, R., KOP, W. J., BURKE, G. et MCBURNIE, M. A., 2001. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 mars 2001. Vol. 56, n° 3, p. M146-M157. DOI 10.1093/gerona/56.3.M146.

FRIES, James F., 1980. Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. In : *New England Journal of Medicine*. 17 juillet 1980. Vol. 303, n° 3, p. 130-135. DOI 10.1056/NEJM198007173030304.

FUKUMOTO, Yoshihiro, IKEZOE, Tome, YAMADA, Yosuke, TSUKAGOSHI, Rui, NAKAMURA, Masatoshi, MORI, Natsuko, KIMURA, Misaka et ICHIHASHI, Noriaki, 2012. Skeletal muscle quality assessed from echo intensity is associated with muscle strength of middle-aged and elderly persons. In : *European Journal of Applied Physiology*. avril 2012. Vol. 112, n° 4, p. 1519-1525. DOI 10.1007/s00421-011-2099-5.

GALIBERT, Francis, ANDRÉ, Catherine et HITTE, Christophe, 2004. Le chien, un modèle pour la génétique des mammifères. In : *médecine/sciences*. août 2004. Vol. 20, n° 8-9, p. 761-766. DOI 10.1051/medsci/2004208-9761.

GANT, Poppy, HOLDEN, Shelley L., BIOURGE, Vincent et GERMAN, Alexander J., 2016. Can you estimate body composition in dogs from photographs? In : *BMC Veterinary Research*. décembre 2016. Vol. 12, n° 1, p. 18. DOI 10.1186/s12917-016-0642-7.

GARCIA, Monique M, YING, Gui-shuang, COCORES, Christina A, TANAKA, Jacqueline C et KOMÁROMY, András M, 2010. Evaluation of a behavioral method for objective vision testing and identification of achromatopsia in dogs. In : . 2010. Vol. 71, n° 1, p. 6.

GEARHART, Patricia M., GEARHART, Chris C. et PETERSEN-JONES, Simon M., 2008. A Novel Method for Objective Vision Testing in Canine Models of Inherited Retinal Disease. In : *Investigative Opthalmology & Visual Science*. 1 août 2008. Vol. 49, n° 8, p. 3568. DOI 10.1167/iovs.07-0625.

GELATT, Kirk N, GILGER, Brian C et KERN, Thomas J, 2013. Veterinary Ophthalmology. In : . 2013. p. 2186.

GERMAN, Alexander J., HOLDEN, Shelley L., MOXHAM, Glyn L., HOLMES, Karen L., HACKETT, Rachel M. et RAWLINGS, John M., 2006. A Simple, Reliable Tool for Owners to Assess the Body Condition of Their Dog or Cat. In : *The Journal of Nutrition*. 1 juillet 2006. Vol. 136, n° 7, p. 2031S-2033S. DOI 10.1093/jn/136.7.2031S.

GERMAN, Alexander J., RYAN, Vivien H., GERMAN, Allison C., WOOD, I. Stuart et TRAYHURN, Paul, 2010. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. In : *The Veterinary Journal*. juillet 2010. Vol. 185, n° 1, p. 4-9. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.04.004.

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.

GLICKMAN, Lawrence T., DOMANSKI, Linda M., MAGUIRE, Tobi G., DUBIELZIG, Richard R. et CHURG, Andrew, 1983. Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. In : *Environmental Research*. décembre 1983. Vol. 32, n° 3, p. 305-313. DOI 10.1016/0013-9351(83)90114-7.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á., ROSADO, B., PESINI, P., GARCÍA-BELENGUER, S., PALACIO, J., VILLEGAS, A., SUÁREZ, M.-L., SANTAMARINA, G. et SARASA, M., 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. In : *The Veterinary Journal*. octobre 2013. Vol. 198, n° 1, p. 176-181. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.07.004.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Ángela, ROSADO, Belén, PESINI, Pedro, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, GARCÍA–BELENGUER, Sylvia, VILLEGAS, Ainara, MONLEÓN, Inmaculada et SARASA, Manuel, 2011. Plasma β-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. In : *Experimental Gerontology*. juillet 2011. Vol. 46, n° 7, p. 590-596. DOI 10.1016/j.exger.2011.02.013.

GRAHAM, Kathleen L., REID, Jacky, WHITTAKER, Cameron J. G., HALL, Evelyn J. S., CARUSO, Kelly, MCCOWAN, Christina I. et WHITE, Andrew, 2019. Development of a vision impairment score for the assessment of functional vision in dogs: Initial evidence of validity, reliability, and responsiveness. In : *Veterinary Ophthalmology*. novembre 2019. Vol. 22, n° 6, p. 807-818. DOI 10.1111/vop.12656.

GREELEY, E.H., KEALY, R.D., BALLAM, J.M., LAWLER, D.F. et SEGRE, M., 1996. The influence of age on the canine immune system. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. décembre 1996. Vol. 55, n° 1-3, p. 1-10. DOI 10.1016/S0165-2427(96)05563-8.

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.

GREER, Kimberly A., HUGHES, Larry M. et MASTERNAK, Michal M., 2011. Connecting serum IGF-1, body size, and age in the domestic dog. In : *AGE*. septembre 2011. Vol. 33, n° 3, p. 475-483. DOI 10.1007/s11357-010-9182-4.

GUSTÅS, Pia, PETTERSSON, Kjerstin, HONKAVAARA, Sofia, LAGERSTEDT, Anne-Sofie et BYSTRÖM, Anna, 2016. Kinematic and spatiotemporal assessment of habituation to treadmill walking in Labrador retrievers. In : *Acta Veterinaria Scandinavica* [en ligne]. 28 décembre 2016. Vol. 58. DOI 10.1186/s13028-016-0265-9. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192580/.

HAAR, G. Ter, HAAGEN, A. J. Venker-van, BROM, W. E. Van Den, SLUIJS, F. J. Van 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*. 2008. Vol. 22, n° 4, p. 937-945. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0126.x.

HALL, Jean A., MELENDEZ, Lynda D. et JEWELL, Dennis E., 2013. Using Gross Energy Improves Metabolizable Energy Predictive Equations for Pet Foods Whereas Undigested Protein and Fiber Content Predict Stool Quality. In : KALTENBOECK, Bernhard (éd.), *PLoS ONE*. 14 janvier 2013. Vol. 8, n° 1, p. e54405. DOI 10.1371/journal.pone.0054405.

HALL, Nathaniel J, GLENN, Kelsey, SMITH, David W et WYNNE, Clive D L, 2015. Performance of Pugs, German Shepherds, and Greyhounds (Canis lupus familiaris) on an Odor-Discrimination Task. In : . 2015. p. 11.

HAN, Shuo et BRUNET, Anne, 2012. Histone methylation makes its mark on longevity. In : *Trends in Cell Biology*. janvier 2012. Vol. 22, n° 1, p. 42-49. DOI 10.1016/j.tcb.2011.11.001.

HANSEN, Bernard D., LASCELLES, B. Duncan X., KEENE, Bruce W., ADAMS, Allison K. et THOMSON, Andrea E., 2007. Evaluation of an accelerometer for at-home monitoring of spontaneous activity in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. mai 2007. Vol. 68, n° 5, p. 468-475. DOI 10.2460/ajvr.68.5.468.

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.

HEILMANN, Romy M., WRIGHT, Zachary M., LANERIE, David J., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2014. Measurement of urinary canine S100A8/A9 and S100A12 concentrations as candidate biomarkers of lower urinary tract neoplasia in dogs. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. janvier 2014. Vol. 26, n° 1, p. 104-112. DOI 10.1177/1040638713516625.

HEINZE-MILNE, Stefan D., BANGA, Shubham et HOWLETT, Susan E., 2019. Frailty Assessment in Animal Models. In : *Gerontology*. 2019. Vol. 65, n° 6, p. 610-619. DOI 10.1159/000501333.

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*. juillet 2003. Vol. 17, n° 4, p. 489-494. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02469.x.

HESSER, Andrea, DARR, Christa, GONZALES, Kris, POWER, Heather, SCANLAN, Tawny, THOMPSON, James, LOVE, Charles, CHRISTENSEN, Bruce et MEYERS, Stuart, 2017. Semen evaluation and fertility assessment in a purebred dog breeding facility. In : *Theriogenology*. janvier 2017. Vol. 87, p. 115-123. DOI 10.1016/j.theriogenology.2016.08.012.

HIRANO, Y., OOSAWA, T. et TONOSAKI, K., 2000. Electroencephalographic olfactometry (EEGO) analysis of odour responses in dogs. In : *Research in Veterinary Science*. décembre 2000. Vol. 69, n° 3, p. 263-265. DOI 10.1053/rvsc.2000.0420.

HOFFMAN, Jessica M., CREEVY, Kate E., FRANKS, Alexander, O'NEILL, Dan G. et PROMISLOW, Daniel E. L., 2018. The companion dog as a model for human aging and mortality. In : *Aging Cell*. juin 2018. Vol. 17, n° 3, p. e12737. DOI 10.1111/acel.12737.

HOGENESCH, H. et THOMPSON, S., 2010. Effect of Ageing on the Immune Response of Dogs to Vaccines. In : *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2010. Vol. 142, p. S74-S77. DOI 10.1016/j.jcpa.2009.09.006.

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.

HUA, Julie, HOUMMADY, Sara, MULLER, Claude, POUCHELON, Jean-Louis, BLONDOT, Marc, GILBERT, Caroline et DESQUILBET, Loic, 2016. Assessment of frailty in aged dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. décembre 2016. Vol. 77, n° 12, p. 1357-1365. DOI 10.2460/ajvr.77.12.1357.

HUCK, Jennifer L., BIERY, Daryl N., LAWLER, Dennis F., GREGOR, Thomas P., RUNGE, Jeffrey J., EVANS, Richard H., KEALY, Richard D. et SMITH, Gail K., 2009. A Longitudinal Study of the Influence of Lifetime Food Restriction on Development of Osteoarthritis in the Canine Elbow. In : *Veterinary Surgery*. février 2009. Vol. 38, n° 2, p. 192-198. DOI 10.1111/j.1532-950X.2008.00487.x.

HUDSON, Jonathan T., SLATER, Margaret R., TAYLOR, Lathrop, SCOTT, H. Morgan et KERWIN, Sharon C., 2004. Assessing repeatability and validity of a visual analogue scale questionnaire for use in assessing pain and lameness in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. décembre 2004. Vol. 65, n° 12, p. 1634-1643. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.1634.

HUGGINS, C. et HODGES, C. V., 1972. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. In : *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 juillet 1972. Vol. 22, n° 4, p. 232-240. DOI 10.3322/canjclin.22.4.232.

HUTCHINSON, Dana, SUTHERLAND-SMITH, James, WATSON, Adrian L. et FREEMAN, Lisa M., 2012. Assessment of methods of evaluating sarcopenia in old dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. novembre 2012. Vol. 73, n° 11, p. 1794-1800. DOI 10.2460/ajvr.73.11.1794.

ISHIOKA, Katsumi, OKUMURA, Masahiro, SAGAWA, Mayumi, NAKADOMO, Fumio, KIMURA, Kazuhiro et SAITO, Masayuki, 2005. COMPUTED TOMOGRAPHIC ASSESSMENT OF BODY FAT IN BEAGLES. In : *Veterinary Radiology <html_ent glyph="@amp;" ascii="&"/> Ultrasound*. janvier 2005. Vol. 46, n° 1, p. 49-53. DOI 10.1111/j.1740-8261.2005.00009.x.

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.

JOHNSON, Simon C., RABINOVITCH, Peter S. et KAEBERLEIN, Matt, 2013. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. In : *Nature*. janvier 2013. Vol. 493, n° 7432, p. 338-345. DOI 10.1038/nature11861.

KAEBERLEIN, M., 2016. The Biology of Aging: Citizen Scientists and Their Pets as a Bridge Between Research on Model Organisms and Human Subjects. In : *Veterinary Pathology*. mars 2016. Vol. 53, n° 2, p. 291-298. DOI 10.1177/0300985815591082.

KAEBERLEIN, Matt, CREEVY, Kate E. et PROMISLOW, Daniel E. L., 2016. The dog aging project: translational geroscience in companion animals. In : *Mammalian Genome*. août 2016. Vol. 27, n° 7-8, p. 279-288. DOI 10.1007/s00335-016-9638-7.

KEALY, Richard D., LAWLER, Dennis F., BALLAM, Joan M., MANTZ, Sandra L., BIERY, Darryl N., GREELEY, Elizabeth H., LUST, George, SEGRE, Mariangela, SMITH, Gail K. et STOWE, Howard D., 2002. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. mai 2002. Vol. 220, n° 9, p. 1315-1320. DOI 10.2460/javma.2002.220.1315.

KENDALL, Peter T., HOLME, David W. et SMITH, Philip M., 1982. Methods of prediction of the digestible energy content of dog foods from gross energy value, proximate analysis and digestive nutrient content. In : *Journal of the Science of Food and Agriculture*. septembre 1982. Vol. 33, n° 9, p. 823-831. DOI 10.1002/jsfa.2740330903.

KENNEDY, Brian K., BERGER, Shelley L., BRUNET, Anne, CAMPISI, Judith, CUERVO, Ana Maria, EPEL, Elissa S., FRANCESCHI, Claudio, LITHGOW, Gordon J., MORIMOTO, Richard I., PESSIN, Jeffrey E., RANDO, Thomas A., RICHARDSON, Arlan, SCHADT, Eric E., WYSS-CORAY, Tony et SIERRA, Felipe, 2014. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions. In : *Cell*. 6 novembre 2014. Vol. 159, n° 4, p. 709-713. DOI 10.1016/j.cell.2014.10.039.

KIM, Doyeon, NOH, Daji, OH, Taeho et LEE, Kija, 2018. Body fat assessment by computed tomography and radiography in normal Beagle dogs. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. 2018. Vol. 80, n° 9, p. 1380-1384. DOI 10.1292/jvms.18-0216.

KIM, Mi-Ji, YABUSHITA, Noriko, KIM, Maeng-Kyu, NEMOTO, Miyuki, SEINO, Satoshi et TANAKA, Kiyoji, 2010. Mobility performance tests for discriminating high risk of frailty in community-dwelling older women. In : *Archives of Gerontology and Geriatrics*. septembre 2010. Vol. 51, n° 2, p. 192-198. DOI 10.1016/j.archger.2009.10.007.

KNOWLES, Kim E, CASH, Walter C et BLAUCH, Bruce S, 1988. Auditory-evoked Responses of Dogs with Different Hearing Abilities. In : . 1988. p. 4.

KOGA, Hiroshi, KAUSHIK, Susmita et CUERVO, Ana Maria, 2011. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. In : *Ageing Research Reviews*. avril 2011. Vol. 10, n° 2, p. 205-215. DOI 10.1016/j.arr.2010.02.001.

KOOISTRA, H.S., GALAC, S., BUIJTELS, J.J.C.W.M. et MEIJ, B.P., 2009. Endocrine Diseases in Animals. In : *Hormone Research in Paediatrics*. 2009. Vol. 71, n° 1, p. 144-147. DOI 10.1159/000178059.

LAFLAMME, Dorothy, 1997. Development and Validation of a Body Condition Score System for Dogs. In : *Canine Practice*. 1997. Vol. 22, n° 1, p. 10-15.

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.

LARSON, Brian T., LAWLER, Dennis F., SPITZNAGEL, Edward L. et KEALY, Richard D., 2003. Improved Glucose Tolerance with Lifetime Diet Restriction Favorably Affects Disease and Survival in Dogs. In : *The Journal of Nutrition*. 1 septembre 2003. Vol. 133, n° 9, p. 2887-2892. DOI 10.1093/jn/133.9.2887.

LEFEBVRE, Hervé P., 1993. Exploration fonctionnelle de l'audition chez le chien: possibilités actuelles. In : *Prat Med Chir Anim Comp*. S.l. : s.n. 28. p. 105-118.

LI GEBIN, LEE, NOBUKO MORI, YAMAMOTO, KAWASUMI, Koh, TANABE et ARAI, Toshiro, 2012. Supplementing five-point body condition score with body fat percentage increases the sensitivity for assessing overweight status of small to medium sized dogs. In : *Veterinary Medicine: Research and Reports*. septembre 2012. p. 71. DOI 10.2147/VMRR.S34665.

LI, Y., DEEB, B., PENDERGRASS, W. et WOLF, N., 1996. Cellular Proliferative Capacity and Life Span in Small and Large Dogs. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 novembre 1996. Vol. 51A, n° 6, p. B403-B408. DOI 10.1093/gerona/51A.6.B403.

LILJA-MAULA, L.I.O., LAURILA, H.P., SYRJÄ, P., LAPPALAINEN, A.K., KRAFFT, E., CLERCX, C. et RAJAMÄKI, M.M., 2014. Long-Term Outcome and Use of 6-Minute Walk Test in West Highland White Terriers with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2014. Vol. 28, n° 2, p. 379-385. DOI 10.1111/jvim.12281.

LINDER, Deborah E., FREEMAN, Lisa M. et SUTHERLAND-SMITH, James, 2013. Association between subcutaneous fat thickness measured on thoracic radiographs and body condition score in dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. novembre 2013. Vol. 74, n° 11, p. 1400-1403. DOI 10.2460/ajvr.74.11.1400.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos, BLASCO, Maria A., PARTRIDGE, Linda, SERRANO, Manuel et KROEMER, Guido, 2013. The Hallmarks of Aging. In : *Cell*. 6 juin 2013. Vol. 153, n° 6, p. 1194-1217. DOI 10.1016/j.cell.2013.05.039.

LUTTGEN, Patricia J., 1994. Deafness in the Dog and Cat. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 1994. Vol. 24, n° 5, p. 981-989. DOI 10.1016/S0195-5616(94)50112-8.

MASON, Carly L., PATERSON, Susan et CRIPPS, Peter J., 2013. Use of a hearing loss grading system and an owner-based hearing questionnaire to assess hearing loss in pet dogs with chronic otitis externa or otitis media. In : *Veterinary Dermatology*. octobre 2013. Vol. 24, n° 5, p. 512-e121. DOI 10.1111/vde.12057.

MAWBY, Dianne I., BARTGES, Joseph W., D'AVIGNON, Andre, LAFLAMME, Dorothy P., MOYERS, Tamberlyn D. et COTTRELL, Tamorah, 2004. Comparison of Various Methods for Estimating Body Fat in Dogs. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. mars 2004. Vol. 40, n° 2, p. 109-114. DOI 10.5326/0400109.

MAZZATENTA, Andrea, CARLUCCIO, Augusto, ROBBE, Domenico, GIULIO, Camillo Di et CELLERINO, Alessandro, 2017. The companion dog as a unique translational model for aging. In : *Seminars in Cell & Developmental Biology*. octobre 2017. Vol. 70, p. 141-153. DOI 10.1016/j.semcdb.2017.08.024.

MCBREARTY, A. et PENDERIS, J., 2011. Transient Evoked Otoacoustic Emissions Testing for Screening of Sensorineural Deafness in Puppies. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 6, p. 1366-1371. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00794.x.

MCKEVITT, Tom P., NASIR, Lubna, DEVLIN, Pauline et ARGYLE, David J., 2002. Telomere Lengths in Dogs Decrease with Increasing Donor Age. In : *The Journal of Nutrition*. 1 juin 2002. Vol. 132, n° 6, p. 1604S-1606S. DOI 10.1093/jn/132.6.1604S.

MEDVEDEV, Zhores A., 1990. AN ATTEMPT AT A RATIONAL CLASSIFICATION OF THEORIES OF AGEING. In : *Biological Reviews*. août 1990. Vol. 65, n° 3, p. 375-398. DOI 10.1111/j.1469-185X.1990.tb01428.x.

MILLIS, Darryl L. et LEVINE, David (éd.), 2014. *Canine rehabilitation and physical therapy*. Second edition. Philadelphia, PA : Elsevier. ISBN 978-1-4377-0309-2. SF991 .C244 2014

MORGAN, Elizabeth M., HESELTINE, Johanna C., LEVINE, Gwendolyn J., PROMISLOW, Daniel E. L. et CREEVY, Kate E., 2019. Evaluation of a low-technology system to obtain morphological and mobility trial measurements in dogs and investigation of potential predictors of canine mobility. In : *American journal of veterinary research*. juillet 2019. Vol. 80, n° 7, p. 670-679. DOI 10.2460/ajvr.80.7.670.

MUELLER, F., FUCHS, B. et KASER-HOTZ, B., 2007. Comparative Biology of Human and Canine Osteosarcoma. In : *Anticancer Research*. 1 janvier 2007. Vol. 27, n° 1A, p. 155-164.

MULLER, Claude, CHATEAU, Laurence et MILCENT, David, 2004. *Vade-mecum de gériatrie canine et féline*. Paris : Éditions Med'Com. ISBN 978-2-914738-30-9.

MÜLLER, MH, REIMANN-BERG, N, BULLERDIEL, J et MURUA ESCOBAR, H, 2012. Genetic characterization of dogs via chromosomal analysis and array-based comparative genomic hybridization (aCGH). In : *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere .* 2012. Vol. 40, p. 55-58.

MYERS, L. J., NASH, R. et ELLEDGE, H. S., 1984. Electro-olfactography: a technique with potential for diagnosis of anosmia in the dog. In : *American Journal of Veterinary Research*. novembre 1984. Vol. 45, n° 11, p. 2296-2298.

MYERS, L. J., REDDING, R. W. et WILSON, S., 1985. Reference values of the brainstem auditory evoked response of methoxyflurane anesthetized and unanesthetized dogs. In : *Veterinary Research Communications*. septembre 1985. Vol. 9, n° 4, p. 289-294. DOI 10.1007/BF02215152.

MYERS, L.J., 1991. Use of Innate Behaviors to Evaluate Sensory Function in the Dog. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 1991. Vol. 21, n° 2, p. 389-399. DOI 10.1016/S0195-5616(91)50040-1.

NARFSTRÖM, Kristina, EKESTEN, Björn, ROSOLEN, Serge G, SPIESS, Bernhard M, PERCICOT, Christine L et OFRI, Ron, 2002. Guidelines for clinical electroretinography in the dog. In : . 2002. p. 10.

OMS, 2016. *RAPPORT MONDIAL SUR LE VIEILLISSEMENT ET LA SANTÉ* [en ligne]. S.l. Disponible à l'adresse : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206556/9789240694842_fre.pdf?sequence=1.

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.

PARKER, Heidi G., SHEARIN, Abigail L. et OSTRANDER, Elaine A., 2010. Man's Best Friend Becomes Biology's Best in Show: Genome Analyses in the Domestic Dog. In : *Annual Review of Genetics*. 2010. Vol. 44, p. 309-336. DOI 10.1146/annurev-genet-102808-115200.

PAYAN-CARREIRA, Rita, MARTINS, Luis, MIRANDA, Sónia, OLIVÉRIO, Pedro et SILVA, Severiano R., 2016. In vivo assessment of subcutaneous fat in dogs by real-time ultrasonography and image analysis. In : *Acta Veterinaria Scandinavica*. octobre 2016. Vol. 58, n° S1, p. 58. DOI 10.1186/s13028-016-0239-y.

POMEROY, Melinda et ROBERTSON, John, 2004. The Relationship of Age, Sex, and Glomerular Location to the Development of Spontaneous Lesions in the Canine Kidney: Analysis of a Life-Span Study. In : *Toxicologic Pathology*. 1 mars 2004. Vol. 32, n° 2, p. 237-242. DOI 10.1080/01926230490274407.

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.

PRPAR MIHEVC, Sonja et MAJDIČ, Gregor, 2019. Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease? In : *Frontiers in Neuroscience*. 12 juin 2019. Vol. 13, p. 604. DOI 10.3389/fnins.2019.00604.

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.

ROCKWOOD, K., 2005. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. In : *Canadian Medical Association Journal*. 30 août 2005. Vol. 173, n° 5, p. 489-495. DOI 10.1503/cmaj.050051.

ROFINA, Jaime E, SINGH, Kuldeep, SKOUMALOVA-VESELA, Alice, VAN EDEREN, Anne Marie, VAN ASTEN, Alfonsus JAM, WILHELM, J et GRUYS, Erik, 2004. Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. In : *Amyloid*. juin 2004. Vol. 11, n° 2, p. 90-100. DOI 10.1080/13506120412331285779.

ROLLO, C. David, 2002. Growth negatively impacts the life span of mammals. In : *Evolution and Development*. janvier 2002. Vol. 4, n° 1, p. 55-61. DOI 10.1046/j.1525-142x.2002.01053.x.

ROSADO, B., GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á., PESINI, P., GARCÍA-BELENGUER, 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.

ROSE, W. R., 1977. Audiology--6. Natural-sound test. Number nineteen in a series. In : *Veterinary medicine, small animal clinician: VM, SAC*. juillet 1977. Vol. 72, n° 7, p. 1165-1169.

ROSOLEN, Serge Georges, 2010. VIII-1 : ELECTROPHYSIOLOGIE VETERINAIRE. In : RIGAUDIÈRE, Florence, *OEIL ET PHYSIOLOGIE DE LA VISION* [en ligne]. S.l. : Rigaudiere(Florence). ISBN 978-2-9545670-0-6. Disponible à l'adresse : http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=213.

ROTHUIZEN, J, REUL, J M, VAN SLUIJS, F J, MOL, J A, RIJNBERK, A et DE KLOET, E R, 1993. Increased neuroendocrine reactivity and decreased brain mineralocorticoid receptor-binding capacity in aged dogs. In : *Endocrinology*. janvier 1993. Vol. 132, n° 1, p. 161-168. DOI 10.1210/endo.132.1.8380372.

ROWELL, Jennie L., MCCARTHY, Donna O. et ALVAREZ, Carlos E., 2011. Dog Models of Naturally Occurring Cancer. In : *Trends in molecular medicine*. juillet 2011. Vol. 17, n° 7, p. 380-388. DOI 10.1016/j.molmed.2011.02.004.

SALLANDER, Marie H, HEDHAMMAR, Åke, RUNDGREN, Margareta et LINDBERG, Jan E, 2001. Repeatability and validity of a combined mail and telephone questionnaire on demographics, diet, exercise and health status in an insured-dog population. In : *Preventive Veterinary Medicine*. juillet 2001. Vol. 50, n° 1-2, p. 35-51. DOI 10.1016/S0167-5877(01)00217-3.

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*. 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.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2011c. THE CANINE SAND MAZE: AN APPETITIVE SPATIAL MEMORY PARADIGM SENSITIVE TO AGE-RELATED CHANGE IN DOGS. In : *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. janvier 2011. Vol. 95, n° 1, p. 109-118. DOI 10.1901/jeab.2011.95-109.

SANTAROSSA, Amanda, PARR, Jacqueline M. et VERBRUGGHE, Adronie, 2017. The importance of assessing body composition of dogs and cats and methods available for use in clinical practice. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. septembre 2017. Vol. 251, n° 5, p. 521-529. DOI 10.2460/javma.251.5.521.

SANTOS-EGGIMANN, B., CUENOUD, P., SPAGNOLI, J. et JUNOD, J., 2009. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. In : *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 juin 2009. Vol. 64A, n° 6, p. 675-681. DOI 10.1093/gerona/glp012.

SCHEIFELE, Lesa, CLARK, John Greer et SCHEIFELE, Peter M., 2012. Canine Hearing Loss Management. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 2012. Vol. 42, n° 6, p. 1225-1239. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.08.009.

SCHEIFELE, Peter M. et GREER CLARK, John, 2012. Electrodiagnostic Evaluation of Auditory Function in the Dog | Elsevier Enhanced Reader. In : . 2012. n° 42.

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.

SEARLE, Samuel D, MITNITSKI, Arnold, GAHBAUER, Evelyne A, GILL, Thomas M et ROCKWOOD, Kenneth, 2008. A standard procedure for creating a frailty index. In : *BMC Geriatrics*. 30 septembre 2008. Vol. 8, p. 24. DOI 10.1186/1471-2318-8-24.

SHAW, Albert C, JOSHI, Samit, GREENWOOD, Hannah, PANDA, Alexander et LORD, Janet M, 2010. Aging of the innate immune system. In : *Current Opinion in Immunology*. août 2010. Vol. 22, n° 4, p. 507-513. DOI 10.1016/j.coi.2010.05.003.

SIERRA, Felipe, 2016. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [en ligne]. avril 2016. Vol. 6, n° 4. DOI 10.1101/cshperspect.a025163.

SIWAK, Christina T., MURPHEY, Heather L., MUGGENBURG, Bruce A. et MILGRAM, Norton W., 2002. Age-dependent decline in locomotor activity in dogs is environment specific. In : *Physiology & Behavior*. février 2002. Vol. 75, n° 1-2, p. 65-70. DOI 10.1016/S0031-9384(01)00632-1.

SOCKALINGAM, R., FILIPPICH, L., SOMMERLAD, S., MURDOCH, B. et CHARLES, B., 1998. Transient-evoked and 2F1-F2 distortion product oto-acoustic emissions in dogs: preliminary findings. In : *Audiology & Neuro-Otology*. décembre 1998. Vol. 3, n° 6, p. 373-385. DOI 10.1159/000013807.

SONG, Xiaowei, MITNITSKI, Arnold et ROCKWOOD, Kenneth, 2010. Prevalence and 10-Year Outcomes of Frailty in Older Adults in Relation to Deficit Accumulation: FRAILTY PREVALENCE AND OUTCOME. In : *Journal of the American Geriatrics Society*. avril 2010. Vol. 58, n° 4, p. 681-687. DOI 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x.

SPEAKMAN, Jr, BOOLES, D et BUTTERWICK, R, 2001. Validation of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) by comparison with chemical analysis of dogs and cats. In : *International Journal of Obesity*. mars 2001. Vol. 25, n° 3, p. 439-447. DOI 10.1038/sj.ijo.0801544.

STRASSER, Eva Maria, DRASKOVITS, Thomas, PRASCHAK, Markus, QUITTAN, Michael et GRAF, Alexandra, 2013. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. In : *Age*. décembre 2013. Vol. 35, n° 6, p. 2377-2388. DOI 10.1007/s11357-013-9517-z.

STRINGER, HJ et D. WILSON, 2018. The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia. In : [en ligne]. 2018. DOI 10.14283/JFA.2018.24.

STUDENSKI, Stephanie, 2011. Gait Speed and Survival in Older Adults. In : *JAMA*. 5 janvier 2011. Vol. 305, n° 1, p. 50. DOI 10.1001/jama.2010.1923.

SU, Min-Ying, TAPP, P. Dwight, VU, Long, CHEN, Ya-Fang, CHU, Yong, MUGGENBURG, Bruce, CHIOU, Jr-Yuan, CHEN, Changqing, WANG, Jun, BRACCO, Christian et HEAD, Elizabeth, 2005. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, p. 389-397. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.005.

SWENSON, L, HÄGGSTRÖM, J, KVART, C et JUNEJA, RK, 1995. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. In : *J Am Vet Med Assoc*. 15 juin 1995. Vol. 15.

SWIMMER, R. A. et ROZANSKI, E. A., 2011. Evaluation of the 6-Minute Walk Test in Pet Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 2, p. 405-406. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0689.x.

TAYLOR, Henry L., JACOBS, David R., SCHUCKER, Beth, KNUDSEN, Joan, LEON, Arthur S. et DEBACKER, Guy, 1978. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. In : *Journal of Chronic Diseases*. janvier 1978. Vol. 31, n° 12, p. 741-755. DOI 10.1016/0021-9681(78)90058-9.

THRALL, Donald E. (éd.), 2018. *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. Seventh edition. St. Louis, Missouri : Elsevier. ISBN 978-0-323-48247-9. SF757.8 .T48 2018

TICINESI, Andrea, MESCHI, Tiziana, NARICI, Marco V., LAURETANI, Fulvio et MAGGIO, Marcello, 2017. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. In : *Journal of the American Medical Directors Association*. avril 2017. Vol. 18, n° 4, p. 290-300. DOI 10.1016/j.jamda.2016.11.013.

TOBIAS, G, TOBIAS, TA, ABOOD, SK, HAMOR, RE et BALLAM, JM, 1998. Determination of age in dogs and cats by use of changes in lens reflections and transparency. In : *Am J Vet Res .* août 1998. Vol. 59, p. 945.

TURNER, R B S, 2019. Abdominal volume computed tomography assessment of body composition in dogs. In : . 2019. p. 9.

VAN BALLEGOIJ, Wouter J C, KOEHLER, Peter J et MEULEN, Bastiaan C Ter, 2015. The menace reflex. In : *Practical Neurology*. juin 2015. Vol. 15, n° 3, p. 233-235. DOI 10.1136/practneurol-2014-001018.

VAUGHAN, LC, 1990. Orthopaedic problems in old dogs. In : *Vet Rec*. 21 avril 1990. Vol. 126, n° 16, p. 379-88.

VITGER, Anne D., STALLKNECHT, Bente M., NIELSEN, Dorte H. et BJORNVAD, Charlotte R., 2016. Integration of a physical training program in a weight loss plan for overweight pet dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janvier 2016. Vol. 248, n° 2, p. 174-182. DOI 10.2460/javma.248.2.174.

WARREN, Barbour S., WAKSHLAG, Joseph J., MALEY, Mary, FARRELL, Tracy J., STRUBLE, Angela M., PANASEVICH, Matthew R. et WELLS, Martin T., 2011. Use of pedometers to measure the relationship of dog walking to body condition score in obese and non-obese dogs. In : *British Journal of Nutrition*. 12 octobre 2011. Vol. 106, n° S1, p. S85-S89. DOI 10.1017/S0007114511001814.

WATERS, D. J., 2011. Aging Research 2011: Exploring the Pet Dog Paradigm. In : *ILAR Journal*. 1 janvier 2011. Vol. 52, n° 1, p. 97-105. DOI 10.1093/ilar.52.1.97.

WATERS, David J. et WILDASIN, Kathleen, 2006. Cancer Clues from Pet Dogs. In : *Scientific American*. décembre 2006. Vol. 295, n° 6, p. 94-101. DOI 10.1038/scientificamerican1206-94.

WILKINSON, Michael J A et MCEWAN, NEIL A, 1991. Use of Ultrasound in the Measurement of Subcutaneous Fat and Prediction of Total Body Fat in Dogs. In : . 1991. p. 4.

WITZEL, Angela L., KIRK, Claudia A., HENRY, George A., TOLL, Philip W., BREJDA, John J. et PAETAU-ROBINSON, Inke, 2014. Use of a novel morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 2014. Vol. 244, n° 11, p. 1279-1284. DOI 10.2460/javma.244.11.1279.

WSAVA NUTRITIONAL ASSESSMENT GUIDELINES TASK FORCE MEMBERS, FREEMAN, Lisa, BECVAROVA, Iveta, CAVE, Nick, MACKAY, Clayton, NGUYEN, Patrick, RAMA, Betina, TAKASHIMA, Gregg, TIFFIN, Ross, TSJIMOTO, Hajime et VAN BEUKELEN, Peter, 2011. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. In : *Journal of Small Animal Practice*. juillet 2011. Vol. 52, n° 7, p. 385-396. DOI 10.1111/j.1748-5827.2011.01079.x.

YAGUIYAN-COLLIARD, Laurence, DAUMAS, Caroline, BOUSBIAT, Sana, JAFFRIN, Michel, CARDOT, Philippe, GRANDJEAN, Dominique, PRIYMENKO, Nathalie, NGUYEN, Patrick et ROUX, Françoise, 2015. Indirect prediction of total body water content in healthy adult Beagles by single-frequency bioelectrical impedance analysis. In : *American Journal of Veterinary Research*. juin 2015. Vol. 76, n° 6, p. 547-553. DOI 10.2460/ajvr.76.6.547.

YAGUIYAN-COLLIARD, Laurence, DAUMAS, Caroline, NGUYEN, Patrick, GRANDJEAN, Dominique, CARDOT, Philippe, PRIYMENKO, Nathalie et ROUX, Françoise, 2015. Evaluation of total body water in canine breeds by single-frequency bioelectrical impedance analysis method: specific equations are needed for accuracy. In : *BMC Research Notes* [en ligne]. 6 août 2015. Vol. 8. DOI 10.1186/s13104-015-1298-2.

YIN, F C, WEISFELDT, M L et MILNOR, W R, 1981. Role of aortic input impedance in the decreased cardiovascular response to exercise with aging in dogs. In : *Journal of Clinical Investigation*. juillet 1981. Vol. 68, n° 1, p. 28-38.

ZANGHI, Brian M., CUPP, Carolyn J., PAN, Yuanlong, TISSOT-FAVRE, Delphine G., MILGRAM, Norton W., NAGY, Tim R. et DOBSON, Howard, 2013. Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in awake and sedated dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. mai 2013. Vol. 74, n° 5, p. 733-743. DOI 10.2460/ajvr.74.5.733.

ANNEXES :

❖ **Annexe 1 :** Les 70 critères de l'Indice de fragilité chez l'homme (Rockwood, 2005)

- Changement des activités quotidiennes
- Problèmes au niveau de la tête et du cou
- Réduction du tonus musculaire au niveau du cou
- Bradykinésie faciale
- Difficultés à s'habiller
- Difficultés à se laver
- Difficultés pour réaliser ses soins personnels
- Incontinence urinaire
- Difficultés à se faire la toilette
- Troubles divers
- Problèmes rectaux
- Problèmes gastro-intestinaux
- Difficultés à cuisiner
- Difficultés de succion
- Difficultés à sortir seul
- Réduction de mobilité
- Problèmes musculo-squelettiques
- Bradykinésie des membres
- Réduction du tonus musculaire dans les membres
- Réduction de la coordination des membres
- Réduction de la coordination du tronc
- Difficultés à se maintenir debout
- Irrégularité de la démarche
- Chutes
- Troubles de l'humeur
- Sentiments de tristesse, humeur dépressive
- Antécédents d'humeur dépressive
- Fatigue permanente
- Dépression (objectivée cliniquement)
- Modifications du sommeil
- Nervosité
- Modifications de la mémoire
- Détérioration de la mémoire à court-terme
- Détérioration de la mémoire à long-terme
- Modifications du fonctionnement mental général
- Débuts de symptômes cognitifs
- Perte de clairvoyance ou délire
- Paranoïa
- Antécédents de déficits cognitifs
- Antécédents familiaux de réduction ou perte cognitive
- Perte de sensation
- Tremblements au repos
- Tremblements de posture
- Tremblements d'intention

- Antécédents de maladie de Parkinson
- Antécédents familiaux de maladie dégénérative
- Crises d'épilepsie partielles complexes
- Crises d'épilepsie généralisées
- Syncopes ou pertes de conscience
- Maux de tête
- Troubles cérébro-vasculaires
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Antécédents de diabète sucré
- Hypertension artérielle
- Pouls périphériques
- Affections cardiaques
- Infarctus du myocarde
- Troubles du rythme cardiaque
- Insuffisance cardiaque congestive
- Problèmes pulmonaires
- Troubles respiratoires
- Antécédents de maladie thyroïdienne
- Problèmes de peau
- Tumeur maligne
- Problèmes au niveau de la poitrine
- Problèmes abdominaux
- Présence du réflexe du museau
- Présence du réflexe palmomental
- Autres antécédents médicaux

❖ **Annexe 2** : Longévité de l'espèce canine et âge d'inclusion dans le projet Inspire en fonction des différentes races et du sexe (A) ou en fonction du poids (B) (d'après Beaujard, 2018).

A. Longévité des différences races en fonction du sexe

Races	Nombre de femelles	Longévité femelles médiane	Âge d'entrée dans l'étude (femelle)	Nombre de mâles	Longévité mâles médiane	Âge d'entrée dans l'étude (mâle)	Longévité médiane	Tiers de la longévité
Akita Inu	2	14	4,7	2	7	2,3	10,5	3,5
American Staffordshire Terrier	15	8	2,7	816	3	1,0	5,5	1,8
Ariégeois	2	3	1,0	3	0	0,0	1,5	0,5
Basset Fauve de Bretagne	2	12	4,0	2	7	2,3	9,5	3,2
Basset Hound	8	10	3,3	6	11	3,7	10,5	3,5
Beagle	8	4	1,3	16	6	2,0	5,0	1,7
Beauceron	29	11	3,7	53	11	3,7	11,0	3,7
Berger Allemand	59	11	3,7	82	10	3,3	10,5	3,5
Berger australien	7	2	0,7	5	1	0,3	1,5	0,5
Berger Blanc Suisse	3	7	2,3	2	6	2,0	6,5	2,2
Berger des Pyrénées	11	12	4,0	6	12	4,0	12,0	4,0
Bichon maltais	41	15	5,0	42	13	4,3	14,0	4,7
Border Collie	16	3	1,0	16	9	3,0	6,0	2,0
Boston Terrier	6	11	3,7	3	10	3,3	10,5	3,5
Bouledogue Français	41	7	2,3	56	5	1,7	6,0	2,0
Bouvier Bernois	15	7	2,3	17	7	2,3	7,0	2,3
Boxer	48	10	3,3	43	11	3,7	10,5	3,5
Braque Allemand	7	10	3,3	3	11	3,7	10,5	3,5
Braque de Weimar	9	8	2,7	6	10	3,3	9,0	3,0
Braque Français	1	17	5,7	3	6	2,0	11,5	3,8
Braque Hongrois	1	14	4,7	4	2	0,7	8,0	2,7

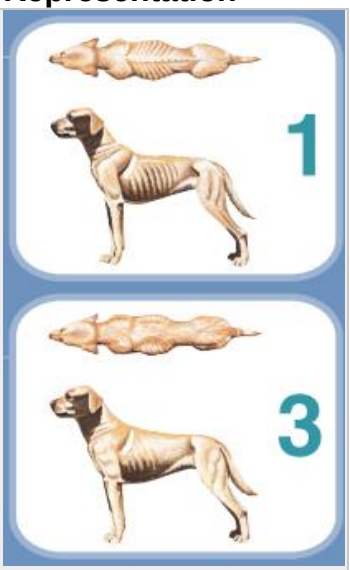
Briard	4	11	3,7	0	-	-	-	-
Bruno du Jura	2	6	2,0	3	5	1,7	5,5	1,8
Bull Terrier	7	11	3,7	9	3	1,0	7,0	2,3
Bulldog	10	8	2,7	17	3	1,0	5,5	1,8
Cairn Terrier	4	12	4,0	2	10	3,3	11,0	3,7
Cane Corso	9	4	1,3	12	5	1,7	4,5	1,5
Caniche	83	15	5,0	66	15	5,0	15,0	5,0
Carlin	5	6	2,0	4	11	3,7	8,5	2,8
CKC	19	8	2,7	24	7	2,3	7,5	2,5
Chihuahua	8	12	4,0	9	5	1,7	8,5	2,8
Chow chow	5	9	3,0	1	3	1,0	6,0	2,0
Cocker americain	3	10	3,3	6	11	3,7	10,5	3,5
Cocker anglais	4	6	2,0	7	10	3,3	8,0	2,7
Colley	13	14	4,7	3	15	5,0	14,5	4,8
Coton de tulear	5	15	5,0	7	8	2,7	11,5	3,8
Dalmatien	10	11	3,7	9	13	4,3	12,0	4,0
Doberman	11	11	3,7	16	8	2,7	9,5	3,2
Dogue Allemand	12	7	2,3	9	3	1,0	5,0	1,7
Dogue Argentin	13	10	3,3	11	6	2,0	8,0	2,7
Dogue de Bordeaux	7	4	1,3	3	6	2,0	5,0	1,7
Epagneul Breton	21	11	3,7	30	12	4,0	11,5	3,8
Epagneul Français	2	8	2,7	2	8	2,7	8,0	2,7
Fox Terrier	12	14	4,7	14	15	5,0	14,5	4,8
Golden Retriever	32	10	3,3	31	9	3,0	9,5	3,2
Griffon	5	13	4,3	9	11	3,7	12,0	4,0
Groenendael	3	13	4,3	5	12	4,0	12,5	4,2
Husky	12	14	4,7	15	12	4,0	13,0	4,3
Jack Russel Terrier	11	8	2,7	7	9	3,0	8,5	2,8
Korthals	7	13	4,3	3	4	1,3	8,5	2,8
Labrador	109	11	3,7	103	11	3,7	11,0	3,7
Labrit	8	15	5,0	11	13	4,3	14,0	4,7
Leonberg	9	8	2,7	4	7	2,3	7,5	2,5

Lhassa Apso	9	15	5,0	14	11	3,7	13,0	4,3
Loulou de poméranie	4	15	5,0	2	11	3,7	13,0	4,3
Malamute	1	10	3,3	4	9	3,0	9,5	3,2
Malinois	22	10	3,3	39	8	2,7	9,0	3,0
Matin de Naples	3	3	1,0	1	6	2,0	4,5	1,5
Montagne des Pyrénées	7	7	2,3	21	4	1,3	5,5	1,8
Pékinois	5	14	4,7	3	13	4,3	13,5	4,5
Pinscher	13	13	4,3	8	7	2,3	10,0	3,3
Pointer	6	11	3,7	3	14	4,7	12,5	4,2
Ratier	11	12	4,0	5	15	5,0	13,5	4,5
Rottweiler	49	9	3,0	60	9	3,0	9,0	3,0
Saint Bernard	6	8	2,7	8	6	2,0	7,0	2,3
Schnauzer	1	12	4,0	6	10	3,3	11,0	3,7
Schnauzer géant	2	10	3,3	2	6	2,0	8,0	2,7
Scottish Terrier	4	8	2,7	6	12	4,0	10,0	3,3
Setter anglais	16	11	3,7	12	8	2,7	9,5	3,2
Setter Gordon	3	13	4,3	2	7	2,3	10,0	3,3
Sharpeï	11	10	3,3	11	4	1,3	7,0	2,3
Shetland	2	14	4,7	7	12	4,0	13,0	4,3
Shih Tzu	29	13	4,3	17	13	4,3	13,0	4,3
Springer Spaniel	6	4	1,3	1	11	3,7	7,5	2,5
Teckel	12	10	3,3	14	12	4,0	11,0	3,7
Teervueren	7	9	3,0	7	12	4,0	10,5	3,5
Terre Neuve	8	5	1,7	7	6	2,0	5,5	1,8
West Highland White Terrier	15	13	4,3	22	12	4,0	12,5	4,2
Whippet	2	10	3,3	4	9	3,0	9,5	3,2
Yorkshire Terrier	87	13	4,3	74	12	4,0	12,5	4,2

B. *Calcul de l'âge d'inclusion des chiens en fonction du poids dans le projet Inspire, à partir de données de longévité des chiens suivis au CHUVAC entre 2007 et 2017 (d'après la thèse vétérinaire de Beaujard, 2017).*

	< 10 kg	**10 – 25 kg**	**25 – 45 kg**	**> 45 kg**
Nombre de chiens	855	726	1257	107
Espérance de vie médiane	12,7 ans	9,9 ans	10,4 ans	6,1 ans
Âge d'inclusion dans le projet	4,2 ans	3,3 ans	3,5 ans	2 ans
Minimum de longévité	0 an	0 an	0 an	0 an
Maximum de longévité	24 ans	23 ans	24 ans	18 ans

❖ **Annexe 3 :** Note d'état corporel (d'après Laflamme, 1997).

Note	**Description**	**Représentation**
1 – Cachectique	Côtes, vertèbres lombaires, os pelviens et toutes proéminences osseuses visibles à distance ; absence de tissus adipeux discernable. Perte de masse musculaire sévère	
2 – Très maigre	Côtes, vertèbres lombaires et os pelviens facilement visibles, quelques proéminences osseuses autres visibles. Pas de tissus adipeux palpable. Perte de masse musculaire minime	
3 - Maigre	Côtes facilement palpables et peuvent être visibles sans tissu adipeux sous cutané palpable. Apophyses épineuses des vertèbres lombaires visibles, os pelviens proéminents. Taille marquée. Abdomen bien dessiné.	
4 – Fin	Côtes facilement palpables, avec une faible épaisseur de tissus adipeux sous cutanée. Taille discernable en vue de dessus. Abdomen incurvé	
5 – Idéal	Côtes palpables sans excès de tissus adipeux sous cutané. Taille discernable vue du dessus. Silhouette abdominale incurvé sur vue de profil	
6 – Légère surcharge	Côtes palpables avec un léger excès de tissus adipeux sous cutanée. Taille discernable vue sur le dessus mais non proéminente. Silhouette abdominale apparente	
7 – Gros	Côtes palpables avec difficultés, forte couverture adipeuse sur les côtes, en région lombaire et à la base de la queue. Taille et incurvation abdominale absentes ou à peine visibles	
8 – Très gros	Côtes non palpables sous la couverture adipeuse ou palpables avec une forte pression à la palpation. Dépôts adipeux importants sur la région lombaire, le thorax et à la base de la queue. Taille et incurvation abdominale absentes. Une distension abdominale évidente peut être présente	
9 – Obèse	Dépôt massif de tissu adipeux sur le thorax, la colonne vertébrale et à la base de la queue, sur le cou et sur les membres. Taille et ceinture abdominale absente. Distension abdominale évidente	

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Isabelle RAYMOND-LETRON, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Bérangère SANCHEZ** intitulée **« Le chien de compagnie comme modèle d'étude comparée de la fragilité et du vieillissement chez l'homme : étude bibliographique et élaboration du questionnaire propriétaire de la cohorte canine du projet INSPIRE »** et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 06/10/2020
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeure Isabelle RAYMOND-LETRON

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS

Vu :
Le Président du jury
Professeur Yves ROLLAND

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul Sabatier
M. Jean-Marc BROTO

Le Président de l'Université Paul Sabatier,
Par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU
Fabienne ALARY

Mme Bérangère SANCHEZ
a été admis(e) sur concours en : 2015
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 09/07/2019
a validé son année d'approfondissement le : 16/07/2020
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

LE CHIEN DE COMPAGNIE COMME MODELE D'ETUDE COMPAREE DE LA FRAGILITE ET DU VIEILLISSEMENT CHEZ L'HOMME : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ELABORATION DU QUESTIONNAIRE PROPRIETAIRE DE LA COHORTE CANINE DU PROJET INSPIRE

Bérengère Sanchez

La fragilité peut être définie comme un syndrome associé à une diminution progressive des systèmes physiologiques liée à l'âge, à l'origine d'une réduction des réserves de capacités intrinsèques, une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress et un déclin des systèmes physiologiques. L'objectif de cette thèse était tout d'abord de présenter le chien comme un modèle prometteur d'étude du vieillissement et de la fragilité chez l'homme. Elle a également permis de décrire les différentes méthodes possibles d'évaluation des capacités intrinsèques chez le chien et d'établir un questionnaire. Ce dernier avait pour vocation de récolter un ensemble d'informations liées aux capacités intrinsèques d'un individu et aux caractéristiques de l'environnement, deux éléments participant au concept de « *Vieillissement en bonne santé* » selon l'OMS (2016). Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet Inspire, un programme d'étude du vieillissement en bonne santé chez l'être humain et le modèle animal.

MOTS CLES : vieillissement, fragilité, capacités intrinsèques, chien, géroscience, questionnaire, Inspire

---

THE COMPANION DOG AS A MODEL FOR COMPARATIVE STUDY OF HUMAN FRAILTY AND AGING : BIBLIOGRAPHIC STUDY AND DEVELOPMENT OF A OWNERSHIP QUESTIONNAIRE FOR THE CANINE COHORT OF THE INSPIRE PROGRAM

Frailty can be defined as a syndrome associated with a progressive decrease in physiological systems associated with age, leading to reduced intrinsic capacity reserves, increased vulnerability to stressors and a decline in physiological systems. The objective of this thesis was first of all to present the dog as a promising model for the study of aging and frailty in humans. Secondly, it was to describe the different methods of assessing intrinsic abilities in dogs and to draw up a questionnaire. The aim of the questionnaire was to collect information about intrinsic capacities of an individual and the characteristics of the environment, two elements contributing to the concept of "Healthy Aging" according to the WHO (2016). This thesis is part of the Inspire project, a research program to study healthy aging in humans and animal models.

KEY WORDS: aging, frailty, intrinsic capacities, dog, geroscience, questionnaire, Inspire

TOULOUSE – 2020