



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: <https://oatao.univ-toulouse.fr/27395/>

Boudou, Rémi . *Projet d'étude des conséquences physiologiques et pathologiques du vieillissement sur le cerveau des carnivores domestiques*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2020, 57 p.

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

PROJET D'ÉTUDE DES CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT SUR LE CERVEAU DES CARNIVORES DOMESTIQUES

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Présentée et soutenue publiquement

devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

BOUDOU Rémi

Né le 30 mai 1995 à Paris (75)

Directeur de thèse : Mr Giovanni MOGICATO

JURY

PRÉSIDENT :

Mme Isabelle Berry

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mr Giovanni Mogenicato

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Géraldine Jourdan

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE 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**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- 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**, *Zootechne*
- 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*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES (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 **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES (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. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie 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. **HERMIE 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*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
- Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
- Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*

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 :

A mon Président du jury de thèse ,

Madame la Professeure Isabelle BERRY

Professeure à l'Université Paul Sabatier de Toulouse – Biophysique et médecine nucléaire

Praticien hospitalier

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

A mon directeur de thèse ,

Monsieur le Professeur Giovanni MOGICATO

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse - Anatomie et imagerie médicale

Qui a accepté d'encadrer ce projet et m'a guidé tout au long de sa réalisation.

A Madame le Docteur Géraldine JOURDAN

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse – Anesthésie-analgésie

Qui a accepté de prendre part à ce jury de thèse.

Merci

Table des matières :

I . Introduction	9
1 - Intérêt de l'étude du vieillissement des carnivores domestiques.....	9
A - Le vieillissement de la population, un enjeu mondial.....	9
B - Le cerveau, une cible privilégiée du vieillissement.....	9
C - Les carnivores domestiques, un modèle du vieillissement chez l'Homme.....	11
D - Des animaux de compagnie vieillissants.....	12
2 - Fonctions cognitives et vieillissement chez le chien et le chat.....	13
A - Déclin physiologique et pathologique des fonctions cognitives.....	13
B - Diagnostic du syndrome de dysfonction cognitive (SDC).....	14
3 - Neurophysiologie et neuropathologie du vieillissement cérébral chez les carnivores domestiques	16
A - Atrophie cérébrale et neurodégénérescence.....	16
B - Dépôt de plaques bêta amyloïdes.....	17
C - Changements neurovasculaires.....	20
D - Pathologie Tau.....	21
E - Neuro-inflammation et dommages oxydatifs.....	23
II . Projet d'étude du vieillissement cérébral physiologique chez le chat et le chien et du syndrome de dysfonction cognitive chez le chien	24
1 - Évaluation volumétrique par IRM des ventricules latéraux, noyaux caudés, hippocampe et cervelet et évaluation de la surface de l'adhésion interthalamique chez des chats jeunes et âgés.....	25
A - Contexte.....	25
B - Matériel et méthode.....	26
C - Résultats.....	30
D - Discussion et perspectives.....	32
2 - Étude des modifications microscopiques induites par le vieillissement par des méthodes d'histologie et d'immunohistochimie chez le chat.....	35
A - Contexte.....	35
B - Matériel et méthode.....	35
C - Objectif et perspectives.....	37
3 - Création d'une banque de cerveau canine et évaluation macroscopique des cerveaux en fonction de l'âge et du degré d'atteinte des fonctions cognitives.....	37
A - Contexte.....	37
B - Matériel et méthode.....	38
C - Objectif et perspectives.....	40
Bibliographie	43
Annexes	53

Table des illustrations :

Figure 1 : Représentation schématique de la cascade amyloïde	18
Figure 2 : Limite utilisée pour la délimitation ventrale de l'hippocampe	27
Figure 3 : Comparaison du volume de l'encéphale entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés	29
Figure 4 : Segmentation des ventricules latéraux chez l'individu présentant une ventriculomégalie	30
Figure 5 : Comparaison de la taille des différentes structures cérébrales entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés	31
Figure 6 : Intervalles de confiance à 95% des différences de taille des structures entre les chats âgés par rapport aux individus plus jeunes.....	31
Figure 7 : Comparaison de l'asymétrie des structures paires entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés.....	32
Tableau 1 : Paramètres utilisés pour les séquences IRM	27
Tableau 2 : Biais et limites de concordance de l'évaluation des structures par les deux opérateurs pondérés par la taille moyenne de la structure chez les 3 sujets sélectionnés	29
Annexe 1 : Exemples de segmentations réalisées sur les images IRM chez un chat de 10 ans	53
Annexe 2 : Protocole de traitement et de conservation de l'encéphale après retrait de la boîte crânienne et utilisations possibles des deux moitiés d'encéphale	54
Annexe 3 : Montage utilisé pour la découpe des cerveaux en tranches régulières de 1 cm d'épaisseur	55
Annexe 4 : Nomenclature des tranches	55

I. Introduction

Du point de vue biologique, l'Organisation Mondiale de la Santé définit le vieillissement comme « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès » ([OMS, 2020](#)).

Les facteurs biologiques intervenant dans le processus du vieillissement sont complexes. Les progrès de la recherche ont permis de mettre en évidence le rôle important des facteurs génétiques, des altérations du fonctionnement cellulaire ou des systèmes de protection contre l'oxydation ou encore le rôle des modifications du métabolisme telle que la glycation non enzymatique des protéines.

1. Intérêt de l'étude du vieillissement des carnivores domestiques

A. Le vieillissement de la population, un enjeu mondial

Le vieillissement entraîne une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme qui se manifeste essentiellement dans des situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). Il s'agit d'un processus qui connaît une grande variabilité inter-individuelle. En effet, les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et minimales voire absentes chez d'autres individus du même âge. D'autre part, certaines maladies ou syndromes voient leur fréquence augmenter avec l'âge et ils ont longtemps été confondus avec l'expression normale du vieillissement. C'est le cas par exemple de la maladie d'Alzheimer à début tardif, longtemps considérée comme l'expression du vieillissement cérébral ([Collège National des Enseignants de Gériatrie, 2009](#)).

Au cours des 60 dernières années, hommes et femmes ont gagné 13 ans d'espérance de vie en moyenne ([Guéry, 2020](#)). L'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne inévitablement d'un vieillissement des populations au niveau mondial touchant aussi bien les pays développés que les pays émergents. Cette hausse de la population gériatrique reflète une amélioration de la santé et des conditions socio-économiques mais s'accompagne aussi de nouveaux enjeux auxquels tous les pays devront faire face ([De Lapasse, 2018](#)).

B. Le cerveau, une cible privilégiée du vieillissement

Les capacités antioxydantes et régénératives d'un tissu ou d'un organe sembleraient être les facteurs prépondérants conditionnant la réponse au vieillissement ([Cotman et al., 2002](#) ; [Sohal et al., 2002](#)). Du fait de ses besoins élevés en oxygène, de sa capacité de synthèse réduite en antioxydants endogènes et de la faible possibilité de régénération des cellules du système nerveux

central, le cerveau constitue le tissu le plus sensible aux effets néfastes du vieillissement ([Dror et al., 2014](#)).

Le vieillissement entraîne des modifications du cerveau de l'échelle moléculaire à l'échelle tissulaire. En effet, avec l'âge, on constate une atrophie cérébrale progressive ([Drayer, 1988](#)) qui est plus ou moins marquée selon les régions cérébrales ([Storsve et al. 2014](#)). Le système vasculaire subit lui aussi un certain nombre de dommages avec le temps, que ce soit dans le cerveau ou en dehors, ce qui a notamment pour conséquence d'entraîner une baisse du flux sanguin cérébral et une augmentation du risque d'atteintes neurovasculaires ([Cortes-Canteli et Iadecola, 2020](#)). On peut également noter une modification de l'expression de certains gènes ([Lu et al., 2004](#) ; [Erraji-Benchekroun et al., 2005](#)), une augmentation des dommages oxydatifs ([Finkel et Holbrook, 2000](#) ; [Todorova et Blokland, 2017](#)) ou encore une altération des systèmes de neurotransmission ([Mattson et al., 2004](#) ; [Nyberg et Bäckman, 2004](#)). Ces changements peuvent avoir pour conséquence une atteinte plus ou moins sévère des fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention ou encore les fonctions exécutives ([Roberts et Allen, 2016](#)).

En-dehors de ces modifications qui se mettent en place même lors d'un vieillissement qualifié de physiologique, il existe tout un éventail de situations pathologiques. La démence est un terme qui décrit une vaste palette de symptômes associés à un déclin de la mémoire ou d'autres capacités cognitives suffisamment sévère pour gêner le patient dans l'exécution des tâches quotidiennes ([Milner et al., 1998](#)). Du vieillissement de la population a résulté une hausse dramatique du nombre de personnes souffrant de démence, et on compte à l'heure actuelle 50 millions de personnes malades avec près de 10 millions de nouveaux cas chaque année. La maladie d'Alzheimer est reconnue comme la cause la plus commune de démence et serait à l'origine de 60 à 70% des cas ([OMS, 2019](#)).

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative irréversible, qui progresse cliniquement au travers de phases de démence successives de plus en plus sévères ([McKhann et al., 2011](#)). Les lésions neuropathologiques sont essentiellement caractérisées par le dépôt extracellulaire de plaques bêta amyloïdes (A β) et des agrégats intra neuronaux de protéines tau hyper-phosphorylées aussi désignés sous le terme de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) ([Braak et al., 1998](#)). D'autres processus tels que la microgliose et l'astrogliose, des dysfonctions synaptiques, l'angiopathie cérébrale amyloïde, la perte neuronale et des anomalies neurovasculaires joueraient également un rôle dans la pathogénèse de la maladie ([Braak et al., 1991](#) ; [Attems et al., 2011](#) ; [Craig et al., 2011](#) ; [Hyman et al., 2012](#) ; [Heneka et al., 2015](#)). Ces processus commencent à se mettre en place plusieurs années voire dizaines d'années avant l'expression clinique de la maladie ([Braak et al., 1998](#) ; [Jack et al., 2009](#) ; [Villemagne et al.,](#)

[2013](#) ; [Zetterberg et al., 2014](#)) ce qui rend le diagnostic précoce essentiel pour démarrer la prise en charge le plus rapidement possible. A l'heure actuelle, il n'existe que des traitements symptomatiques sous la forme d'inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et de modulateurs des récepteurs NMDA d'où la nécessité de trouver rapidement des traitements pouvant stopper ou au moins ralentir la progression de la maladie ([Mullane et Williams, 2013](#)).

Dès lors il semble essentiel d'offrir aux individus âgés, malades ou non, des conditions de vie adaptées mais aussi de favoriser un vieillissement en bonne santé avec une atteinte minimale des fonctions cognitives. Pour atteindre ces objectifs et répondre à ces nouvelles problématiques, il est nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des processus physiologiques et pathologiques qui accompagnent le vieillissement, et ce en particulier au niveau cérébral.

C. Les carnivores domestiques, un modèle du vieillissement chez l'Homme

C'est pourquoi la recherche de modèles animaux appropriés dans le cadre de l'étude du vieillissement cérébral et des maladies neurodégénératives a connu un regain d'intérêt au cours des dernières décennies. Les chercheurs ont porté leur attention sur de nombreux modèles parmi lesquels des oiseaux ([Seed et al., 2006](#) ; [Prior et al., 2008](#) ; [Gunturkun et Bugnyar, 2016](#)), des rongeurs et des primates non humains ([Gallagher et al., 1997](#)). Les rongeurs présentent l'avantage d'être faciles à manipuler dans des conditions de laboratoire et d'être très accessibles, tandis que les primates partagent de très nombreuses similarités avec l'Homme ([Philips et al., 2014](#)). Cependant, pour des raisons d'éthique et de bien-être animal, l'utilisation des singes est de plus en plus sujette à controverses ([Jennings et al., 2016](#)). De plus les rats et souris, qui restent les animaux les plus étudiés, n'évoluent pas dans les mêmes conditions environnementales que l'Homme et développent rarement de manière spontanée la plupart des maladies liées au vieillissement que l'on retrouve chez ce dernier. Par ailleurs, les animaux transgéniques utilisés présentent peu d'hétérogénéité génétique comparé à la population humaine. C'est dans ce contexte que les animaux de compagnie, et notamment le chien et le chat, ont commencé à être proposés comme modèles complémentaires du vieillissement humain et des stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

Le chien et le chat vieillissants développent de très nombreuses maladies ayant un équivalent chez l'Homme ([Committee on Animal Models for research on Aging, 1981](#)). D'autre part, chez le chien et chez le chat, une diminution des capacités cognitives et en particulier de la mémoire et des capacités d'apprentissage a été mise en évidence lors du vieillissement avec, comme chez l'Homme, une très grande variabilité interindividuelle ([Head et al., 2001](#) ; [Lansberg et al., 2005](#)).

Les modifications neurobiologiques qui pourraient expliquer ce déclin sont là encore très partagées entre ces espèces.

Outre les similarités notables avec le vieillissement de l'Homme, ce modèle offre de nombreux autres avantages, parmi lesquels on peut noter la possibilité de suivre de larges populations de chiens ou de chats âgés pour un coût raisonnable, la coopération et la facilité à les entraîner en particulier pour le chien, un répertoire sophistiqué de fonctions cognitives et le fait que ces animaux partagent notre mode de vie, ce qui entraîne l'exposition aux mêmes facteurs environnementaux lors du vieillissement.

Les carnivores domestiques pourraient donc nous permettre de mieux comprendre les mécanismes du vieillissement cérébral chez l'Homme voire servir au développement de nouveaux traitements. Néanmoins, leur utilisation étant relativement récente, elle nécessite la mise en place de lignes directrices méthodologiques claires et il est essentiel de conforter les observations déjà faites en répétant les expériences sur des échantillons plus conséquents ([Bunford et al., 2017](#)).

D. Des animaux de compagnie vieillissants

Enfin, le vieillissement de la population concerne également nos animaux de compagnie qui grâce à des soins, une nutrition et une médication appropriés, ont vu leur espérance de vie augmenter au cours des dernières décennies ([Docksai et al., 2014](#)). Aux Etats Unis, entre 2002 et 2016, l'espérance de vie moyenne des chiens a augmenté de 12,4% passant de 10,5 ans à 11,8 ans et celle des chats de 17,3% passant de 11 ans à 12,9 ans ([Bankfield Pet Hospital, 2016](#)). De ce fait, on note une augmentation de la population gériatrique des carnivores domestiques, en particulier pour les chats, avec une hausse du nombre de chats de plus de 10 ans de 15% au cours des 20 dernières années ce qui porte à 18 millions le nombre de chats âgés de plus de 12 ans aux Etats Unis ([AVMA, 2012](#)).

Les chats peuvent commencer à être considérés comme seniors entre 7 et 11 ans. En ce qui concerne les chiens, l'espérance de vie médiane est très dépendante de la race ([Galis et al., 2007](#) ; [Greer et al., 2007](#)). De manière très générale, à partir de 7 ans, la prévalence d'un certain nombre de maladies augmente et les chats et les chiens peuvent être considérés comme pouvant être affectés par des problèmes de santé liés à leur âge ([Kraft, 1998](#)).

Il convient donc de souligner l'importance de l'étude du vieillissement chez le chien et le chat non seulement dans le cadre de l'amélioration de notre compréhension du vieillissement chez l'Homme mais aussi dans l'intérêt d'une meilleure prise en charge de l'animal âgé et notamment pour faire la distinction entre un vieillissement physiologique ou pathologique.

2. Fonctions cognitives et vieillissement chez le chien et le chat

A. Déclin physiologique et pathologique des fonctions cognitives

Des recherches menées sur des chiens de laboratoire ont permis de mettre en évidence un déclin de la mémoire, des capacités d'apprentissage et des fonctions exécutives avec l'âge ([Milgram et al., 1994](#) ; [Tapp et al., 2003a,b](#)). Quelques études plus récentes se sont également penchées sur les modifications de la réponse sociale, de la curiosité vis-à-vis d'un objet nouveau, de l'attention, de l'apprentissage et de la mémoire au cours du vieillissement ([Rosado et al., 2012b](#) ; [Wallis et al., 2014a](#) ; [Chapagain et al., 2017](#)). Bien que le chat ait été au centre de moins d'études sur le vieillissement que le chien, un certain nombre de changements comportementaux ont également été décrits ([Lansberg, 2005](#)) et il est communément admis que les performances motrices et cognitives du chat se détériorent avec l'âge. Plusieurs expériences semblent indiquer que ce déclin commence à se mettre en place aux alentours de 10 ans ([Harrison et Buchwald, 1982, 1983](#) ; [Levine et al., 1987a](#)).

Sur la base de leurs capacités cognitives, des chiens d'âge similaire peuvent être séparés en différentes catégories allant d'un vieillissement réussi à une atteinte sévère des fonctions cognitives ([Adams et al., 2000a](#)). Ces variations semblent être comparables au large spectre d'atteinte cognitive décrit dans la population humaine pour laquelle on observe une variation individuelle très importante avec des individus qui, malgré leur âge avancé, ont conservé toutes leurs fonctions cognitives tandis que, chez d'autres, elles sont sévèrement affectées avec toute une palette de situations intermédiaires ([Albert et al., 2011](#)). Ces variations interindividuelles résulteraient à la fois de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux ([Joseph et al., 2009](#) ; [Zawia et al., 2009](#)). Si un déclin des capacités cognitives intervient même lors du vieillissement physiologique, de nombreuses études ont montré que certains chiens au-delà de 8 ans développent spontanément des signes s'apparentant à une démence, caractérisée par des changements comportementaux liés à un déclin cognitif anormalement important ([Azkona et al., 2009](#) ; [Salvin et al., 2010](#) ; [Landsberg et al., 2012](#) ; [Fast et al., 2013](#) ; [Madari et al., 2015](#) ; [Schütt et al., 2015b](#)). Ce syndrome neurocomportemental lié à l'âge est fréquemment désigné sous le terme de syndrome de dysfonction cognitive (SDC) et il a également été décrit chez le chat ([Karagiannis et Mills, 2014](#)).

Il semblerait que le SDC puisse avoir des expressions phénotypiques très différentes et, parmi les principaux signes cliniques, on notera une désorientation spatiale, une modification des interactions sociales, une perturbation des cycles de sommeil, une perte des apprentissages, une baisse d'activité et de l'anxiété ([Landsberg et al., 2012](#)). Une grande variabilité interindividuelle

a été décrite dans la sévérité et la progression des signes ([Adams et al., 2000a](#) ; [Fast et al., 2013](#) ; [Madari et al., 2015](#) ; [Schütt et al., 2015b](#)). Chez le chat, il se manifeste globalement de la même manière mais la perte des apprentissages est plus difficile à évaluer et d'autres signes tels que de la malpropreté, des vocalisations excessives, une diminution des comportements de toilettage et une perte d'appétit sont parfois décrits ([Karagiannis et Mills, 2014](#)).

Chez le chien, la prévalence du syndrome de dysfonction cognitive est estimée de 14 à 35% chez les individus de plus de 8 ans et le risque augmente exponentiellement avec l'âge ([Neilson et al., 2001](#) ; [Osella et al., 2007](#) ; [Azkona et al., 2009](#) ; [Salvin et al., 2010](#)). Concernant l'espèce féline, certains résultats suggèrent que près de 28% des chats âgés de 11 à 14 ans développent au moins un problème comportemental lié à l'âge et ce chiffre dépasse les 50% pour les chats de plus de 15 ans ([Moffat et Landsberg, 2003](#)).

B. Diagnostic du syndrome de dysfonction cognitive (SDC)

A l'heure actuelle il n'existe pas de biomarqueurs pour le SDC. Par conséquent, le diagnostic repose essentiellement sur l'identification des changements de comportement associés à une dysfonction cognitive et l'exclusion d'autres affections systémiques ou neurologiques qui peuvent entraîner des signes cliniques semblables à ceux observés dans le cadre du SDC ([Landsberg et al., 2012](#)).

Utilisation de questionnaires

L'approche principale repose sur l'utilisation de questionnaires à destination des propriétaires qui ciblent les changements comportementaux les plus spécifiques du SDC. Plusieurs questionnaires et grilles de notation ont été proposés ([Colle et al., 2000](#) ; [Pugliese et al., 2005](#) ; [Rofina et al., 2006](#) ; [Osella et al., 2007](#) ; [Gonzalez-Martinez et al., 2011](#) ; [Salvin et al., 2011a](#) ; [Yu et al., 2011](#) ; [Landsberg et al., 2012](#)) mais les critères évalués et l'interprétation des résultats sont encore insuffisamment documentés et varient beaucoup d'une étude à l'autre. C'est pourquoi il n'existe pas encore de consensus quant à leur utilisation. Certains chercheurs se sont intéressés à la comparaison des questionnaires existants ([Rofina et al., 2006](#) ; [Schütt et al., 2015a](#)) et, si une bonne corrélation des scores semble exister pour les chiens atteints du SDC, ce n'est pas le cas pour le groupe des chiens considérés comme ayant un vieillissement réussi. Par ailleurs, ces études suggèrent que les questionnaires de [Salvin et al. \(2011a\)](#) et de [Rofina et al. \(2006\)](#) ne permettent la détection que des chiens sévèrement atteints. [Madari et al. \(2015\)](#) ont développé comme alternative une « échelle de démence canine » dans le but de pouvoir identifier plusieurs stades de dysfonction cognitive.

En ce qui concerne le chat, l'évaluation de son comportement par le propriétaire est plus délicate et il peut ne pas remarquer des changements subtils, notamment concernant les capacités de mémoire ou d'apprentissage. Cependant, des questionnaires ont été adaptés de ceux existants chez le chien pour permettre de collecter des informations auprès du propriétaire ([Landsberg et al., 2003](#) ; [Pitari et al. 2009](#)) mais ils présentent les mêmes limites et nécessitent une validation à plus grande échelle.

Tests cognitifs

Des tests neuropsychologiques objectifs pour déterminer les performances cognitives d'un animal seraient d'une aide précieuse dans l'approche diagnostique du SDC. Plusieurs méthodes ont été développées pour évaluer des fonctions cérébrales spécifiques chez le chien ([Milgram et al., 1994](#) ; [Adams et al., 2000b](#) ; [Siwak et al., 2001](#) ; [Tapp et al., 2003a](#) ; [Davis et Head, 2014](#)). Cependant, ces tests ont été créés pour des chiens hébergés en laboratoire et donc des chiens d'une même race évoluant dans un environnement confiné. La mise en place de tels tests est coûteuse et demande une phase d'entraînement relativement longue, ce qui les rend, dans la majorité des cas, difficiles à mettre en œuvre dans le cadre d'études menées sur des animaux de compagnie. Plusieurs essais ont été faits pour adapter ces tests à l'évaluation des chiens en clinique avec des tâches de recherche de nourriture et de résolution de problèmes ([Gonzalez-Martinez et al., 2013](#)), un test de mémoire spatiale adapté du labyrinthe de Morris utilisé chez les rongeurs ([Salvin et al., 2011b](#)), des tests en *open-field* de comportements liés à la locomotion, l'exploration ou la réponse sociale ([Rosado et al., 2012a, b](#)) ou encore un labyrinthe en T pour évaluer l'apprentissage spatial inversé ([Mongillo et al., 2013](#)). Plus récemment, une batterie de tests visant à évaluer tout un ensemble de capacités cognitives en une à deux heures a été mise en place ([Wallis et al., 2014b](#)). Ce type de tests pourrait s'avérer utile dans le diagnostic du SDC mais ils nécessitent encore d'être validés sur des échantillons de chiens plus importants. Par conséquent, la définition du SDC repose encore essentiellement sur l'utilisation de questionnaires. Par ailleurs, outre l'aspect diagnostique, des procédures d'évaluation cognitive objectives pourraient être particulièrement intéressantes dans le cadre d'essais thérapeutiques ou pour assurer le suivi d'un animal.

Encore une fois, la plupart de ces tests ont été développés pour l'espèce canine et ils s'avèrent très compliqués à mettre en œuvre chez le chat. Néanmoins, certains tests ont été adaptés à cette espèce avec des résultats qui montrent des performances diminuées des chats seniors par rapport à des chats d'âge moyen ([Milgram et al., 2010](#)).

3. Neurophysiologie et neuropathologie du vieillissement cérébral des carnivores domestiques

Un certain nombre de modifications cérébrales, similaires à celles que l'on peut retrouver lors du vieillissement physiologique ou dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, accompagnent le vieillissement du chien et du chat. Ces changements peuvent être objectivés grâce à plusieurs approches complémentaires, parmi lesquelles des méthodes non invasives telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mais également des méthodes histologiques et immunohistochimiques qui permettent d'avoir des informations à l'échelle cellulaire voire moléculaire mais nécessitent d'euthanasier l'animal.

A. Atrophie cérébrale et neurodégénérescence

L'atrophie cérébrale se définit comme la réduction graduelle du volume et de la taille du cerveau après qu'il ait atteint sa taille mature ([Youssef et al., 2016](#)). Macroscopiquement, le cerveau atrophié se caractérise par une diminution de poids et de volume, un élargissement des sulci et une dilatation des ventricules. Grâce à des méthodes d'IRM conventionnelles, une atrophie corticale se traduisant par un élargissement des sulci, un parenchyme aminci et une dilatation des ventricules a pu être mise en évidence chez le chien âgé ([Kimotsuki et al., 2005](#) ; [Su et al., 2005](#)). L'atrophie semble débiter au niveau du cortex préfrontal pour se poursuivre au niveau de l'hippocampe ([Tapp et al., 2004](#)). Cette atrophie corticale et hippocampique est retrouvée chez de nombreuses races et semble être une caractéristique bien corrélée à l'âge ([Pugliese et al., 2010](#)). L'atrophie du cortex frontal a été associée à des performances diminuées lors de l'évaluation de la mémoire et de l'apprentissage ([Tapp et al., 2004](#)). De la même manière, une corrélation entre l'atrophie corticale de certaines régions et le déclin cognitif a pu être établie ([Rofina et al., 2006](#)). Chez le chat, une atrophie cérébrale et cérébelleuse significative a pu être visualisée chez des individus de plus de 14 ans ([Özsoy et Hazirolu, 2010](#)) mais pour l'instant aucun lien n'a encore été mis en évidence avec l'altération des fonctions cognitives.

Les mécanismes qui contribuent à l'atrophie cérébrale chez le chien et le chat pourraient inclure une diminution du nombre de neurones et/ou un changement de densité neuronale. Ces phénomènes peuvent également être observés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ([West et al., 1993](#) ; [Simic et al., 1997](#)). Pour autant, cette perte neuronale ne concernerait pas la majorité du cerveau mais plutôt des régions spécifiques. En utilisant une approche stéréologique non biaisée, une perte de 30% des neurones de la couche polymorphe du gyrus denté a été mise en évidence chez le beagle âgé, avec un lien entre les capacités d'apprentissage et la quantité de neurones intacts ([Siwak-Tapp et al., 2008](#)). De même, la perte de cellules de Purkinje dans le

cervelet semble aussi corrélée à l'altération de la cognition ([Pugliese et al., 2007](#)). Concernant le chat, plusieurs études suggèrent que le noyau caudé est affecté par le vieillissement avec un nombre de neurones et une densité de synapses réduits ([Levine et al., 1986, 1987, 1988a et b](#)) entraînant des altérations des fonctions motrices ([Levine et al., 1987](#)). Chez cette espèce, le cervelet et le locus coeruleus, un noyau sous cortical impliqué dans la production d'acétylcholine, sont aussi le siège d'une perte neuronale avec l'âge ([Zhang et al., 2005, 2006](#)). Outre ces changements quantitatifs, des altérations morphologiques des neurones accompagnent également le vieillissement comme cela a pu être documenté au niveau des cellules de Purkinje chez le chat ([Zhang et al., 2010](#)).

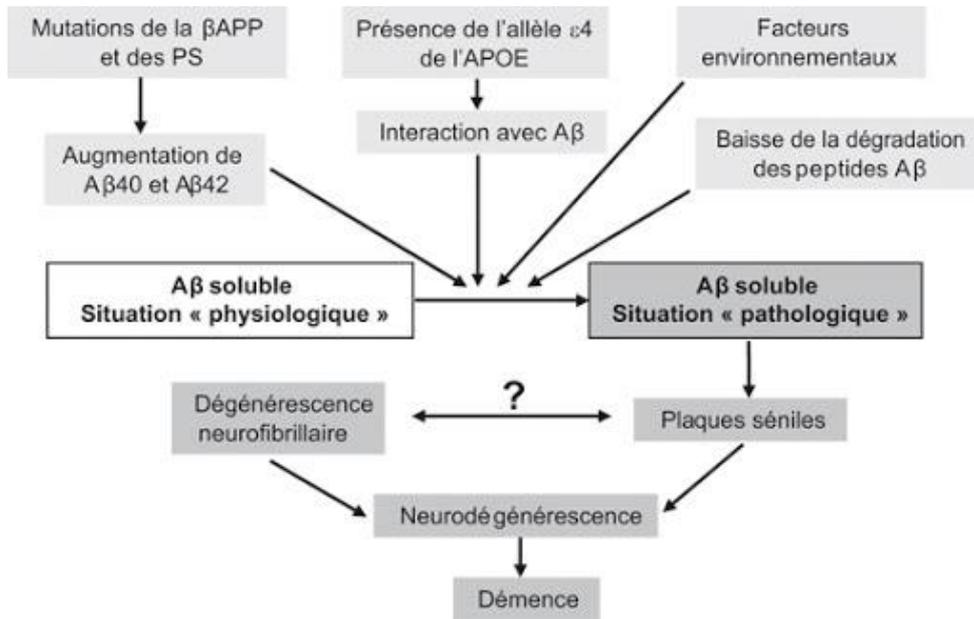
Plusieurs études rapportent une diminution de la neurogénèse hippocampique de 80 à 96% chez le beagle âgé en utilisant des immunomarquages spécifiques ([Hwang et al., 2007](#) ; [Siwak-Tapp et al., 2007](#)) avec des performances diminuées lors de tests évaluant l'apprentissage et la mémoire pour les chiens ayant moins de nouveaux neurones ([Siwak-Tapp et al., 2007](#)). Cette altération de la neurogénèse s'observe aussi chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer ([Moreno-Jiménez et al., 2019](#)).

Un autre élément important associé au vieillissement et à l'altération des fonctions cognitives est la dysfonction des systèmes neurotransmetteurs. L'atteinte des neurones dopaminergiques et noradrénergiques est notamment corrélée à la dégradation de la cognition chez le chien âgé ([Bernedo et al., 2009](#) ; [Insua et al., 2010](#)) et une altération des neurones cholinergiques au cours du vieillissement est rapportée chez le chat ([Zhang et al., 2005](#)).

B. Dépôt de plaques bêta amyloïdes (A β)

Le dépôt de protéines bêta amyloïdes (A β) sous forme de plaques extracellulaires ou dans la paroi des vaisseaux (angiopathie cérébrale amyloïde) est associé au vieillissement et au SDC chez le chien et le chat ([Levine et al., 1986, 1987, 1988a et b](#) ; [Cummings et al., 1993](#) ; [Colle et al., 2000](#) ; [Czasch et al., 2006](#) ; [Schütt et al., 2016](#)). Chez l'Homme, on suspecte l'importance du rôle de cette protéine dans la cascade amyloïde (*Figure 1*) qui mène à la mort des neurones et finalement au déclin cognitif et à la démence ([Hardy et Higgins, 1992](#)). Chez les carnivores domestiques, on suppose que le dépôt A β pourrait participer à l'initiation du SDC par des processus similaires à ceux intervenant dans la maladie d'Alzheimer ([Cummings et al., 1996a et b](#) ; [Landsberg et al., 2012](#) ; [Head et al., 2013](#)).

Figure 1 : Représentation schématique de la cascade amyloïde



Source : iPubli-Inserm

La séquence du peptide A β chez le chien est identique à celle de l'Homme ([Johnstone et al., 1991](#)) tandis que chez le chat, elle diffère d'un acide aminé ([Brinkmalm et al. 2012](#)).

Si ce peptide s'accumule sous forme de plaque diffuse, de plaque sénile et sous forme d'angiopathie cérébrale amyloïde chez le chien comme chez l'Homme ([Cummings et al., 1996b](#) ; [Colle et al., 2000](#)), la fréquence et la morphologie de ces plaques présentent des différences entre les deux espèces. En effet, chez le chien on retrouve beaucoup plus de formes diffuses que chez l'Homme, et moins de plaques séniles ([Wegiel et al., 1998](#) ; [Torp et al., 2000](#) ; [Tapp et al., 2004](#)). Si un certain nombre d'études ne mettent pas en évidence de plaques denses avec une couronne de neurites dystrophiques comme celles typiquement observées lors de la maladie d'Alzheimer ([Cummings et al., 1993](#) ; [Colle et al., 2000](#) ; [Czasch et al., 2006](#) ; [Schütt et al., 2016](#) ; [Youssef et al., 2016](#)) d'autres mentionnent leur présence avec des modifications qui sont néanmoins moins marquées que chez l'Homme ([Uchida et al., 1992](#) ; [Papaioannou et al., 2001](#) ; [Schmidt et al., 2015](#)). Chez le chat, le dépôt A β est différent de ce qui est observé chez l'Homme ou chez le chien à plusieurs égards. Tout d'abord, les plaques semblent être encore plus diffuses que celles du chien et la présence de plaques neuritiques n'a pas été mise en évidence chez cette espèce ([Fiock et al., 2019](#)). Ensuite, ces plaques contiennent essentiellement le peptide A β 42 sans A β 40 ce qui suggère que le peptide A β 40 plus soluble qui se dépose habituellement après le peptide A β 42 ne s'accumulerait pas dans le cerveau du chat ([Head et al., 2005](#)). Cela implique que si des dépôts A β 40 se forment ils sont rapidement éliminés ([Hyman et al. 1993](#)) comme c'est le cas lors du

vieillesse normale chez l'Homme ([Iwatsubo et al., 1994](#)). Cependant, étant donné que la majorité des études considèrent le chien ou le chat âgé comme modèle d'étude et non pas uniquement les animaux atteints du SDC, il est possible que les échantillons étudiés ne reflètent pas parfaitement ce qui se passe chez les chiens ou les chats atteints par le SDC.

La progression du dépôt A β dans des régions spécifiques a été mise en évidence chez le chien mais elle n'est pas totalement identique à la progression chez l'Homme. Elle débute dans le cortex préfrontal et progresse en impliquant d'autres régions corticales avec des dépôts successivement détectés dans le cortex pariétal puis le cortex entorhinal et enfin le cortex occipital ([Russell et al., 1996](#) ; [Head et al., 2000](#)). Plusieurs études décrivent également une topographie particulière des lésions dans l'hippocampe avec une atteinte importante de la couche moléculaire du gyrus denté ([Cummings et al., 1993](#) ; [Czasch et al., 2006](#) ; [Schütt et al., 2016](#)). Tout comme une classification a été établie chez l'Homme avec les stades de Braak ([Braak, 1995](#)), l'évolution des dépôts peut être gradée en 4 stades avec une accumulation d'abord diffuse qui débute dans les couches basales corticales pour aboutir à la formation de plaques denses dans l'ensemble des couches ([Satou et al., 1997](#) ; [Pugliese et al., 2006a](#) ; [Schütt et al., 2016](#)).

Le peptide A β peut également former des oligomères solubles toxiques pour les synapses. Il est intéressant de noter que la quantité de ces oligomères dans le liquide cérébro-spinal est inversement proportionnelle à la quantité totale de A β au niveau du cerveau ce qui suggère qu'ils pourraient être séquestrés dans les plaques A β chez le chien ([Head et al., 2010](#)). Plus récemment, ces oligomères ont également été décrits chez des chats de plus de 8 ans ([Chambers et al., 2015](#)).

Par ailleurs, des protéines ayant subi des modifications post-traductionnelles comme celles ayant une partie N-terminale tronquée et possédant un résidu pyroglutamate en troisième position (pGlu-A β) pourraient avoir un rôle important dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer ([Wirths et al., 2010](#)). Plusieurs études ont montré que ces protéines modifiées et notamment pGlu-A β sont présentes dans le cerveau du chien âgé avec une quantité de dépôt corrélée à l'âge ([Schmidt et al., 2015](#) ; [Schütt et al., 2016](#)). Ces formes n'ont cependant pas été mises en évidence dans le cerveau du chat âgé ([Head et al., 2005](#)).

Enfin, si certaines études établissent un lien de corrélation entre la sévérité des dépôts A β et les atteintes cognitives ([Cummings et al., 1996a](#) ; [Head et al., 1998](#) ; [Colle et al., 2000](#) ; [Pugliese et al., 2006](#) ; [Rofina et al., 2006](#)), d'autres ne trouvent pas de relation entre les deux ([Ozawa et al., 2016](#) ; [Schütt et al., 2016](#)) ce qui pourrait indiquer que l'accumulation de dépôts A β n'est pas la seule cause de neurodégénérescence et de dysfonction cognitive ([Schütt et al., 2016](#) ; [Ozawa et al., 2016](#)). A noter que, quand un lien est établi entre déficit cognitif et dépôt A β , il semblerait que la localisation des dépôts ait son importance. Par exemple, des animaux ayant des difficultés

dans des tâches d'apprentissage inversé ont tendance à avoir des dépôts plus marqués au niveau du cortex préfrontal ([Cummings et al., 1996a](#) ; [Head et al., 1998](#)). Chez le chat, bien que des plaques A β soient fréquemment mises en évidence chez des individus manifestant des signes de dysfonction cognitive ([Gunn-Moore et al., 2006](#)), la sévérité des changements comportementaux ne semble pas liée à l'ampleur de l'atteinte A β ([Head et al., 2005](#)).

La pathogénèse derrière le SDC reste largement incomprise et des études permettant de faire le lien entre les signes cliniques et le degré d'atteinte cérébrale sont encore nécessaires chez le chien et le chat. Par ailleurs, il semblerait exister des différences interraciales dans la dynamique des dépôts A β ([Head et al., 2000](#)) mais la plupart des études étant menées sur une seule race, de telles différences sont difficiles à mettre en évidence. Enfin, il existe assez peu d'études chez le chat par rapport aux chiens et la topographie ainsi que la dynamique des dépôts doivent encore être précisées par de nouvelles études.

C. Changements neurovasculaires

Bien que l'athérosclérose, l'ischémie et les hémorragies cérébrales soient plus rares chez le chien ou le chat que chez l'Homme, de nombreuses modifications vasculaires et périvasculaires peuvent être objectivées chez des animaux âgés.

Plusieurs études ont montré la présence d'angiopathie cérébrale amyloïde (ACA) dans les vaisseaux méningés et parenchymateux du cortex chez le chien âgé ([Cummings et al., 1993](#) ; [Rofina et al., 2003](#) ; [Czasch et al., 2006](#) ; [Ozawa et al., 2016](#) ; [Schütt et al., 2016](#)). Un marquage important le long des capillaires a été décrit ([Schütt et al., 2016](#)) or il est intéressant de noter qu'une corrélation entre l'ACA des capillaires et la maladie d'Alzheimer a été établie ([Attems et al., 2004](#)). D'autre part, la répartition de l'ACA dans les parois des capillaires est généralement différente de celle des plaques extracellulaires ([Ozawa et al., 2016](#) ; [Schütt et al., 2016](#)) ce qui pourrait suggérer que les mécanismes à l'origine de la formation de ces lésions ne sont pas les mêmes ([Charidimou et al., 2012](#)). L'ACA chez le chien est particulièrement présente au niveau du cortex occipital comme chez l'Homme ([Attems et al., 2005](#)) mais ces dépôts vasculaires sont aussi retrouvés dans le cortex entorhinal, l'hippocampe et le cortex frontal ([Schmidt et al., 2015](#)). Chez le chat, plusieurs études rapportent la présence de dépôts de peptides A β dans la paroi des vaisseaux ([Head et al., 2005](#), [Gunn Moore et al., 2006](#)) bien qu'ils n'aient pas été observés dans une étude plus récente sur 25 individus âgés de 50 jours à 22 ans ([Chambers et al., 2015](#)).

Parmi les autres altérations du système vasculaire cérébral, le vieux chien peut également présenter des infarcti lacunaires du noyau caudé et du thalamus sans cause métabolique, endocrinienne ou maladie hypertensive mises en évidence ([Goncalves et al., 2011](#)). Dans une

étude longitudinale, la fréquence de ces lésions augmente avec l'âge ([Su et al., 2005](#)) et si ce type de lésions a pu être induit expérimentalement chez des beagles par occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale, la cause de leur apparition naturelle n'a pas été identifiée ([Liu et al., 2012](#)). Chez le chat, la présence de microhémorragies, d'infarcti des vaisseaux périventriculaires et d'artériosclérose non lipidique (fibrose des parois vasculaires, prolifération endothéliale et minéralisation) est rapportée chez des individus âgés ([Dimakopoulos et al., 2002](#) ; [Landsberg et al., 2005](#)).

Il serait intéressant d'investiguer plus en détail sur la prévalence de telles modifications chez les animaux âgés, le lien avec d'éventuelles conséquences cliniques mais aussi sur le rôle de la rupture de la micro-vascularisation et de l'altération de la barrière hémato-céphalique dans la physiopathologie du SDC.

D. Pathologie Tau

Une accumulation de protéines tau hyper-phosphorylées conduisant à une agrégation sous forme d'enchevêtrements neurofibrillaires a lieu lors de la maladie d'Alzheimer ([Braak et al., 1998](#)). Le dysfonctionnement de la protéine tau entraîne une perturbation des fonctions structurales et régulatrices du cytosquelette et provoque une modification de la morphologie du neurone, des perturbations du transport axonal et donc une altération de la fonction synaptique ([Roy et al., 2005](#)).

Bien que la séquence de la protéine tau soit très conservée entre l'Homme et le chien avec 80 à 90% d'homologie ([Schmidt et al., 2015](#)), une étude a montré que le chien présente des sites de phosphorylation de la protéine tau potentiellement différents de ceux de la protéine tau humaine ([Wegiel et al., 1998](#)).

La présence ou non d'une pathologie tau dans le SDC est controversée chez le chien. En effet, peu d'études rapportent la présence de dégénérescence neurofibrillaire (DNF), de fibres tortueuses ou de plaques neuritiques ([Uchida et al., 1992](#) ; [Papaioannou et al., 2001](#) ; [Schmidt et al., 2015](#), [Smolek et al., 2016](#)) par rapport à celles qui n'en rapportent pas ([Cummings et al., 1993](#) ; [Satou et al., 1997](#) ; [Head et al., 1998, 2000](#) ; [Pugliese et al., 2006](#) ; [Yu et al., 2011](#) ; [Schütt et al., 2016](#)). Cependant, de plus en plus de preuves sont apportées grâce aux techniques immunohistochimiques qui montrent que le chien présente tout de même une hyper-phosphorylation de cette protéine sans précipitation visible aux colorations argentiques classiques, de la même façon que pour les neurones au stade pré-DNF ([Kuroki et al., 1997](#) ; [Pugliese et al., 2006](#) ; [Yu et al., 2011](#)). Deux études plus récentes montrent même la présence de structures fibrillaires associées à un immunomarquage de la protéine tau hyper-phosphorylée analogues à la

DNF ([Schmidt et al., 2015](#) ; [Smolek et al., 2016](#)). Néanmoins, toutes les études réalisées par immunohistochimie ne révèlent pas d'immunomarquage positif ([Cummings et al., 1993](#) ; [Cummings et al., 1996b](#) ; [Schütt et al., 2016](#)).

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer la faible occurrence de DNF chez le chien. D'une part, il est possible que l'espérance de vie du chien ne soit pas suffisante pour permettre l'apparition de DNF, ce qui expliquerait la présence quasi-exclusive de neurones à un stade analogue au stade pré-DNF. Cependant, il a été montré que l'accumulation de protéine tau chez l'Homme peut commencer très tôt ([Braak et al., 2011](#)). Une autre étude a montré que les souris transgéniques pour le gène APP ne développent pas de DNF, même à 24 mois, car la formation de DNF nécessiterait la présence de protéine tau humaine ([Umeda et al., 2014](#)). En effet, le croisement avec des souris transgéniques exprimant la protéine tau humaine normale non hyper-phosphorylée donne une génération de souris présentant une DNF dès 18 mois. L'autre possibilité est que la protéine tau du chien ne présente pas les mêmes sites de phosphorylation ce qui lui confère des propriétés différentes et limite son agrégation ([Wegiel et al., 1998](#)).

Si les premières études chez le chat n'ont pas permis de mettre en évidence la présence de DNF ([Braak et al., 1994](#) ; [Kuroki et al., 1997](#)), des techniques d'immunohistochimie montrent une hyper-phosphorylation des protéines tau avec des anomalies qui sont très similaires à celles retrouvées chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ([Head et al., 2005](#) ; [Gunn Moore et al., 2006](#) ; [Chambers et al., 2015](#) ; [Fiock et al., 2019](#)). En effet, la distribution et la morphologie des neurones présentant une accumulation intracellulaire de protéines tau hyper-phosphorylées sont très proches de celles observées chez l'Homme ([Head et al., 2005](#) ; [Chambers et al., 2015](#)) et les épitopes de la protéine qui sont phosphorylés recourent ceux présents chez l'Homme ([Chambers et al., 2015](#) ; [Fiock et al., 2019](#)). Par ailleurs, on note également une fréquence augmentée de crises convulsives chez les chats présentant une hyper-phosphorylation de la protéine tau ([Gunn Moore et al., 2006](#)).

La présence et la nature de la pathologie tau chez le chien et le chat restent donc encore aujourd'hui partiellement incomprises or l'occurrence naturelle de ces modifications lors du vieillissement ferait de ces animaux des modèles de choix pour étudier cet aspect de la maladie d'Alzheimer d'où l'importance de mieux comprendre comment ces changements peuvent se mettre en place chez les carnivores domestiques, et de savoir si ce phénomène est liée au SDC ou s'il s'agit d'un processus indépendant associé au vieillissement.

E. Neuro-inflammation et dommages oxydatifs

Il semblerait que la microglie joue un rôle important dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives ([Schwab et McGeer, 2008](#) ; [Heneka et al., 2015](#)). Cependant, le rôle de la neuro-inflammation dans le SDC est relativement peu documenté. Une augmentation du nombre de cellules microgliales est rapportée dans le cortex frontal et l'hippocampe ventral chez le chien âgé ([Schmidt et al., 2015](#)) et plus précisément dans le gyrus denté ([Hwang et al., 2008](#)) ainsi que dans la substance blanche sous-corticale ([Uchida et al., 1992](#)). Outre cette microgliose, une augmentation de la fixation des marqueurs astrocytaires associée à une hyperréactivité astrocytaire est également décrite dans bon nombre d'études ([Shimada et al., 1992](#) ; [Uchida et al., 1992](#) ; [Papaioannou et al., 2001](#) ; [Schmidt et al., 2015](#) ; [Ozawa et al., 2016](#)). La réaction astrogliale semble donc faire partie du vieillissement chez le chien ([Shimada et al., 1992](#) ; [Ozawa et al., 2016](#)). Elle est notamment décrite dans les noyaux sous corticaux et le noyau central du cervelet, certains noyaux du tronc cérébral, la substance grise de la moelle spinale, le thalamus, le cortex cérébral et cérébelleux ainsi que l'hippocampe et la substance blanche cérébelleuse ([Shimada et al., 1992](#)). Chez le chat âgé, une augmentation du nombre d'astrocytes ainsi que de l'immunomarquage de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) est observée dans le cortex cérébral et cérébelleux ([Zhang et al., 2006](#) ; [Zhang et al., 2011](#)). De plus, le nombre d'oligodendrocytes augmente également dans le cerveau et le cervelet ([Özsoy et Haziroğlu, 2010](#)).

Plusieurs études semblent indiquer que cette activation de la microglie n'est pas liée spatialement avec le dépôt de plaques A β ([Cummings et al., 1996b](#) ; [Rofina et al., 2003](#) ; [Pugliese et al., 2006](#)). Cependant une autre étude tend à montrer une association entre l'activation gliale et les dépôts A β et/ou la pathologie tau. Une réaction astrocytaire et microgliale est décrite au sein des dépôts A β et pyroglutamylés du cortex frontal. L'équipe rapporte également une corrélation spatiale entre les structures présentant une hyper-phosphorylation de la protéine tau et les astrocytes réactionnels. La relation avec les cellules microgliales est toutefois moins forte que chez l'Homme ([Schmidt et al., 2015](#)). Si peu de travaux s'intéressent au lien entre les déficits cognitifs chez le chien et la présence d'une réaction inflammatoire, une corrélation entre la réaction astrocytaire ([Pugliese et al., 2006](#) ; [Ozawa et al., 2016](#)) et microgliale ([Ozawa et al., 2016](#)) avec le déficit cognitif associé au SDC a été mentionnée. Chez le chat, aucune étude ne s'est encore spécifiquement penchée sur la question.

Par ailleurs, la production de radicaux libres peut entraîner des dommages oxydatifs sur les protéines, lipides ou acides nucléiques. Ces dommages pourraient être la cause d'une dysfonction

neuronal voire d'une mort cellulaire. Dans la maladie d'Alzheimer ces dommages oxydatifs sont particulièrement évidents et une hausse significative de l'oxydation des protéines, de la peroxydation des lipides et de l'oxydation de l'ADN et des ARN a été objectivée ([Smith et al., 2000](#) ; [Montine et al., 2002](#) ; [Butterfield et al., 2007](#) ; [Lovell et Markesbery, 2007](#) ; [Skoumalova et al., 2011](#)). Dans le cerveau du chien, l'accumulation de groupes carbonyles (comme un reflet des dommages oxydatifs) augmente avec l'âge ([Head et al., 2002](#) ; [Skoumalova et al., 2003](#)). Une association entre la peroxydation des lipides ([Papaioannou et al., 2001](#) ; [Head et al., 2002](#) ; [Rofina et al., 2006](#)) ou les dommages oxydatifs de l'ADN et de l'ARN et l'âge a aussi été rapportée ([Rofina et al., 2006](#)). Certains résultats suggèrent une production intensive de radicaux libres dans le cerveau des chiens avec une atteinte cognitive par rapport à des chiens contrôles du même âge ([Skoumalova et al., 2003](#) ; [Rofina et al., 2006](#)). De même, un taux plus important de dommages oxydatifs des protéines et une diminution de la capacité antioxydante endogène ont aussi été associés à une altération de l'apprentissage spatial et dépendant du cortex préfrontal chez des chiens âgés ([Opii et al., 2008](#)). Cet aspect du vieillissement reste encore à explorer chez le chat. La neuro-inflammation et les dommages oxydatifs jouant un rôle important dans certaines maladies neurodégénératives chez l'Homme, il est intéressant de voir dans quelle mesure ces changements se mettent en place dans le cerveau des carnivores domestiques. En outre, d'autres études sont nécessaires pour déterminer s'il existe un lien entre ces modifications et l'altération des fonctions cognitives liée à l'âge.

II. Projet d'étude du vieillissement cérébral physiologique chez le chat et le chien et du syndrome de dysfonction cognitive chez le chien

Si le vieillissement des carnivores domestiques a été au centre de nombreuses études, un certain nombre de questions restent en suspens. Le but de ce projet est donc d'aider à mieux comprendre les modifications qui se mettent en place au cours du vieillissement physiologique à différentes échelles, et notamment chez le chat pour lequel moins d'études sont disponibles, grâce à la mise en œuvre de plusieurs approches complémentaires. Il vise aussi à établir un lien entre le SDC et les lésions cérébrales qui peuvent y être associées, en particulier dans l'optique d'élaborer de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques.

1. Évaluation volumétrique par IRM des ventricules latéraux, noyaux caudés, hippocampe et cervelet et évaluation de la surface de l'adhésion interthalamique chez des chats jeunes et âgés

A. Contexte

L'imagerie par résonance magnétique constitue une technique de choix dans l'étude du système nerveux central. Cette approche non invasive permet à la fois d'évaluer l'anatomie normale mais aussi certains changements pathologiques des tissus.

Chez l'Homme, de nombreux changements structuraux liés au vieillissement peuvent être visualisés de cette manière. La plupart des études rapportent une diminution globale du volume cérébral avec des différences importantes selon les régions ([Lockhart et DeCarli, 2014](#)). Parmi les manifestations les plus visibles de l'atrophie cérébrale, l'augmentation de la taille des ventricules se retrouve chez de nombreuses espèces dont le chien. Chez ce dernier, l'épaisseur de l'adhésion interthalamique semble également être un bon critère d'évaluation de l'atrophie cérébrale ([Noh et al., 2018](#)). L'hippocampe, du fait de son implication dans la mémoire, a été au cœur de nombreux travaux et il semble être une cible privilégiée du vieillissement chez l'Homme avec une diminution du volume hippocampique liée à l'âge ([Lockhart et DeCarli, 2014](#)). Cette diminution de volume est encore sujette à débat chez le chien ([Tapp et al., 2004](#), [Kimotsuki et al., 2005](#)). En outre, si ces modifications existent chez des individus âgés a priori sains, elles sont plus marquées chez des patients atteints de maladies neurodégénératives et notamment de la maladie d'Alzheimer ([Apostolova et al., 2012](#)) ce qui semble aussi être le cas chez les chiens atteints du SDC par rapport à des individus du même âge. Par ailleurs, bien que moins souvent étudiées, des modifications de volume ont également été décrites pour d'autres structures telles que les noyaux caudés ou la substance grise cérébelleuse ([Raz et al., 2005](#)).

Chez le chat, de précédentes études se sont intéressées à l'anatomie cérébrale en utilisant l'IRM à 1,5 Tesla et ont permis de constater que, si certaines structures ne peuvent pas être visualisées, d'autres telles que les noyaux caudés sont facilement identifiables ([Mogicato et al., 2012](#)). Cependant, il n'existe pas d'études qui s'intéressent spécifiquement aux modifications de volume de ces structures chez le chat âgé. Pour autant, des méthodes histologiques ont permis de mettre en évidence des altérations liées à l'âge au niveau de ces régions. Parmi ces changements, une perte de neurones est décrite au niveau du cervelet chez le chat âgé ([Zhang et al., 2006](#)). Plusieurs études suggèrent également une atteinte des noyaux caudés avec une perte neuronale et une baisse de la densité synaptique ([Levine et al., 1986, 1987, 1988a et b](#)).

Il est intéressant de comparer les images obtenues par IRM entre des individus jeunes et âgés pour voir, d'une part, si les modifications identifiées chez l'Homme et chez le chien se retrouvent également chez le chat et, d'autre part, si les modifications qui ont pu être mises en évidence à l'échelle microscopique ont un retentissement à l'échelle macroscopique.

B. Matériel et méthode

Sujets

L'étude est menée sur 12 chats européens. Ces chats ont été regroupés selon leur âge avec d'un côté 6 chats (3 mâles et 3 femelles) de 3 à 4 ans et de l'autre 6 chats (3 mâles et 3 femelles) de 10 à 11 ans. Les 6 chats les plus âgés ont été cédés par la société Avogadro tandis que les 6 jeunes adultes proviennent du service de parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Ces chats sont tous hébergés en groupe avec une alimentation et un accès à l'eau *ad libitum*. Des examens cliniques réguliers permettent de contrôler leur état de santé et aucune anomalie n'a été mise en évidence avant l'acquisition des images, hormis une masse abdominale pour l'un des individus du groupe des chats âgés.

Acquisition des images IRM

Les chats ont été profondément sédatés avec un protocole à base d' $\alpha 2$ agoniste : médétomidine (DomitorND) à 40 μ g/kg en intraveineuse ou en intramusculaire si la pose d'un cathéter n'était pas possible à cause du tempérament de l'animal, de benzodiazépine : diazépam (ValiumND) à 0,2mg/kg en intraveineuse et d'un opioïde : butorphanol (ButadorND) à 0,4mg/kg en intraveineuse.

La respiration de l'animal est contrôlée visuellement pendant la procédure. Si l'animal présente des signes de réveil au cours de l'acquisition, une nouvelle injection avec une demi-dose de médétomidine est réalisée. Les chats sont placés en décubitus sternal dans un appareil d'IRM 3 Tesla Philips (plateau technique IRM 3T de l'UMR 1214 ToNIC, pavillon Baudot CHU Purpan) avec la tête dans une antenne utilisée pour l'imagerie de l'articulation du coude en médecine humaine. Une pastille de tocophérol est scotchée sur la droite de la tête afin de latéraliser les acquisitions. Deux séquences sont réalisées : une pondération T1 et une pondération T2 dont les paramètres sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Paramètres utilisés pour les séquences IRM

Acquisition	TE (ms)	TR (ms)	Résolution (mm ³)	Taille Matrice	FOV (mm ³)
T1	3,69	8,1	1x1x1	192x192x150	192x192x150
T2	260	2500	1x1x1	144x144x153	144x144x153

TE : temps d'écho ; TR : temps de répétition

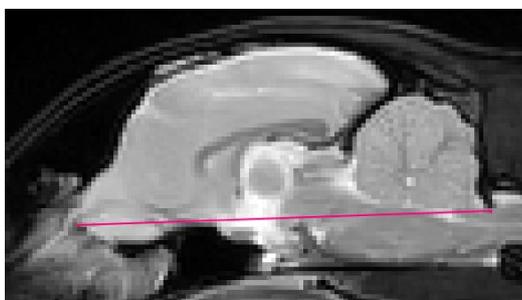
Aucun prétraitement n'est fait sur les images pour éviter de les lisser et de rendre la segmentation plus délicate au vu de la faible résolution.

Délimitation des structures d'intérêt ([Annexe 1](#))

Les différentes structures d'intérêt sont délimitées sur le logiciel ITK-SNAP. Le volume de l'encéphale, du cervelet, des noyaux caudés, de l'hippocampe ainsi que la surface de l'adhésion interthalamique sont obtenus après segmentation manuelle sur les images en pondération T2, tandis que le volume des ventricules latéraux est obtenu à partir des images en pondération T1. Les limites des différentes structures ont été définies à partir d'atlas d'IRM ([Gray-Edwards et al., 2014](#)) et de coupes histologiques (brainmaps.org).

Concernant les repères utilisés pour définir les limites de certaines structures dans cette étude, la limite caudale de l'encéphale est définie comme le plan vertical tangent à la limite caudale du cervelet. Pour l'hippocampe, la limite rostro-ventrale de la structure n'étant pas suffisamment nette pour permettre une délimitation précise, une limite arbitraire définie par un plan horizontal passant par la ligne joignant la partie la plus rostrale des bulbes olfactifs à la limite dorsale du tronc cérébral au niveau du foramen magnum sur la coupe sagittale la plus centrale est utilisée ([Figure 2](#)). Enfin, la surface de l'adhésion interthalamique est définie comme la moyenne de la surface sur les deux coupes sagittales les plus centrales.

Figure 2 : Limite utilisée pour la délimitation ventrale de l'hippocampe



Coupe sagittale centrale du cerveau en pondération T2, la ligne rouge joint la partie rostrale des bulbes olfactifs à la limite dorsale du tronc cérébral au niveau du foramen magnum, la segmentation de l'hippocampe est stoppée ventralement au plan horizontal passant par cette ligne

Analyse statistique

Après avoir contrôlé la normalité de la distribution au sein des groupes avec un test de Shapiro-Wilk et par inspection visuelle du Q-Q plot, l'égalité des variances est vérifiée par un test de Fisher. Si les données sont normalement distribuées et que les variances sont égales, un test de Student permet de rejeter ou non l'hypothèse selon laquelle la moyenne des deux groupes est égale avec un risque α à 0,05. Dans le cas où les variances sont différentes, un test d'Aspin-Welch est réalisé afin de comparer les moyennes.

Pour les structures paires, un ratio d'asymétrie est également calculé de la manière suivante :

$$100 * \frac{\text{Volume de la structure la plus grande} - \text{volume moyen de la structure chez l'individu}}{\text{Volume moyen de la structure chez l'individu}}$$

Ces ratios sont ensuite comparés entre les deux groupes en suivant la même démarche que précédemment.

Fiabilité de l'analyse

Afin de contrôler la fiabilité des estimations de la taille des différentes structures, 3 chats sont choisis aléatoirement parmi les 12 chats de l'étude et un second opérateur non expérimenté redélimite les mêmes structures. Le second opérateur a accès aux mêmes ressources documentaires et a préalablement délimité ces mêmes structures sur 2 autres chats de l'étude en suivant les instructions du premier opérateur. Ensuite, les résultats des deux opérateurs sont comparés en utilisant la méthode de Bland et Altman afin de définir le biais de la mesure et les limites de concordance. Les valeurs obtenues par cette méthode sont pondérées par la taille moyenne de chaque structure pour pouvoir les comparer entre elles.

C. Résultats

La première étape consiste à déterminer si la méthode utilisée pour la segmentation permet une mesure objective des différentes structures. Les limites de concordance qui correspondent à l'intervalle dans lequel sont comprises 95 % des différences entre les deux opérateurs sous l'hypothèse que leur distribution suive une loi normale, sont relativement étroites et le biais est plutôt faible (*Tableau 2*). En effet, ces intervalles vont de -0,6 à +0,2% pour le cervelet jusqu'à -18,7 à +9,7% pour l'adhésion interthalamique. A noter que le fait que l'intervalle soit plus large pour l'adhésion interthalamique ne reflète pas tant la difficulté à définir les limites de la structure que sa petite taille qui entraîne une différence proportionnellement plus importante même si elle n'est que de quelques voxels. Il semblerait donc que la méthode utilisée pour délimiter les différentes structures soit relativement fiable et peu dépendante de l'opérateur. Cependant, au vu

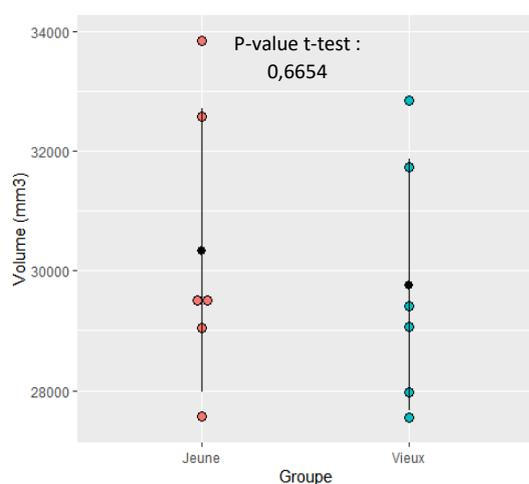
du faible échantillon d'individus utilisés pour évaluer la fiabilité de l'analyse, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de ces valeurs comme en témoignent les intervalles de confiance des bornes des limites de concordance qui sont très larges.

Tableau 2 : Biais et limites de concordance de l'évaluation des structures par les deux opérateurs pondérés par la taille moyenne de la structure chez les 3 sujets sélectionnés

Structure	Biais	IC95 du biais	Limites de concordance	IC95 de la borne inférieure des limites de concordance	IC95 de la borne supérieure des limites de concordance
Ventricules latéraux	0,014	[-0,079 ; 0,109]	[-0,060 ; 0,089]	[-0,244 ; 0,125]	[-0,096 ; 0,271]
Hippocampe	- 0,015	[-0,077 ; 0,047]	[-0,064 ; 0,034]	[-0,187 ; 0,059]	[-0,089 ; 0,157]
Noyaux caudés	0,001	[-0,054 ; 0,055]	[-0,042 ; 0,044]	[-0,149 ; 0,065]	[-0,063 ; 0,151]
Cervelet	0,002	[-0,007 ; 0,003]	[-0,006 ; 0,002]	[-0,015 ; 0,004]	[-0,007 ; 0,012]
Adhésion interthalamique	- 0,048	[-0,230 ; 0,134]	[-0,189 ; 0,097]	[-0,550 ; 0,167]	[-0,264 ; 0,457]

Après avoir contrôlé que les volumes (ou surfaces) estimés soient fiables, la prochaine étape consiste à comparer le volume total de l'encéphale entre les deux groupes et aucune différence n'est mise en évidence (*Figure 3*).

Figure 3 : Comparaison du volume de l'encéphale entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés

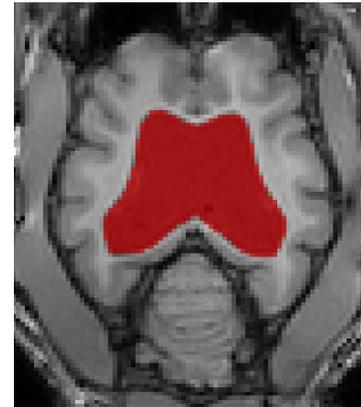


Volume de l'encéphale des chats **jeunes** et **âgés**, la moyenne et l'erreur standard apparaissent en noir pour les deux groupes

Ensuite, le volume (ou la surface) des différentes structures qui ont été segmentées, est pondéré par le volume de l'encéphale de l'individu puis les deux groupes sont comparés. Aucune différence significative n'est mise en évidence pour le cervelet, les noyaux caudés ou l'hippocampe (*Figure 5*).

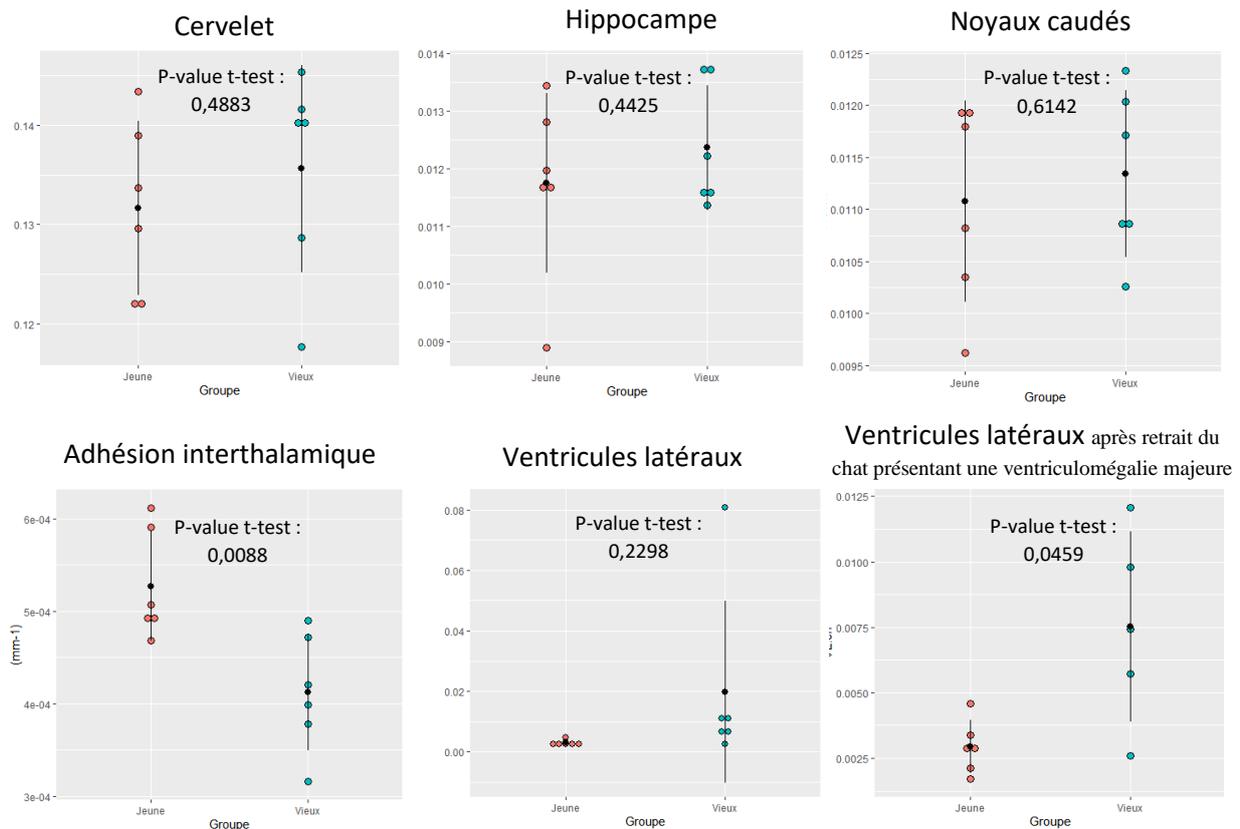
Concernant les ventricules latéraux, la dispersion des valeurs est bien plus importante chez les chats les plus âgés, ce qui empêche de rejeter l'hypothèse selon laquelle la moyenne est différente entre les deux groupes (p-value : 0,2298) (*Figure 5*) et ce, notamment car l'un des chats âgés présente une hydrocéphalie majeure (*Figure 4*). Cependant, en excluant cette valeur de nos données et en comparant à nouveau les deux groupes, l'hypothèse d'égalité des deux moyennes peut être rejetée avec un risque α à 5% (p-value : 0,0459) (*Figure 5*) et un intervalle de confiance à 95% qui situe cette augmentation de volume entre 25,2% et 293% (*Figure 6*). Il y a donc très vraisemblablement un élargissement des ventricules latéraux lors du vieillissement mais on note une grande hétérogénéité au sein de notre échantillon de chats âgés avec des chats qui vont avoir des ventricules de taille similaire à ceux des chats plus jeunes tandis que d'autres présentent des ventricules de taille très augmentée.

Figure 4 : Segmentation des ventricules latéraux chez l'individu présentant une ventriculomégalie



Coupe axiale du cerveau en pondération T1, la zone en rouge correspond à la segmentation des ventricules latéraux

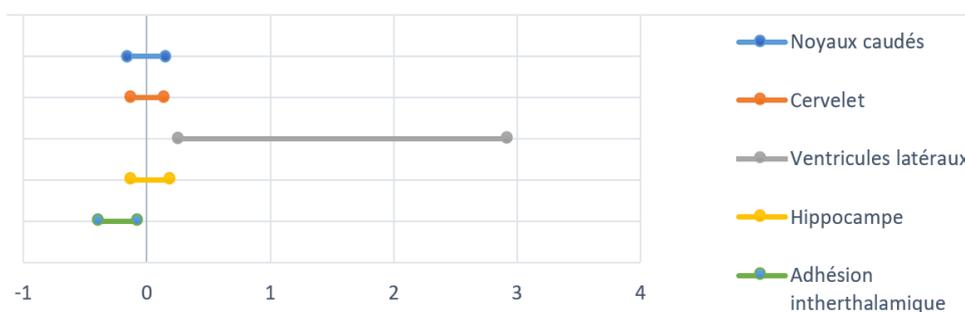
Figure 5 : Comparaison de la taille des différentes structures cérébrales entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés



Volume (ou surface) des différentes structures pondéré par le volume de l'encéphale pour les chats **jeunes** et **âgés**, chaque point représente un individu, la moyenne et l'erreur standard apparaissent en noir pour les deux groupes.

Par ailleurs, la surface de l'adhésion interthalamique est réduite chez les individus les plus âgés par rapport aux jeunes adultes (*Figure 5*) traduisant probablement, tout comme l'élargissement des ventricules, un phénomène d'atrophie corticale. L'intervalle de confiance à 95% de la diminution de la surface chez les individus âgés situe cette baisse entre 7,8 et 38,1% (*Figure 6*).

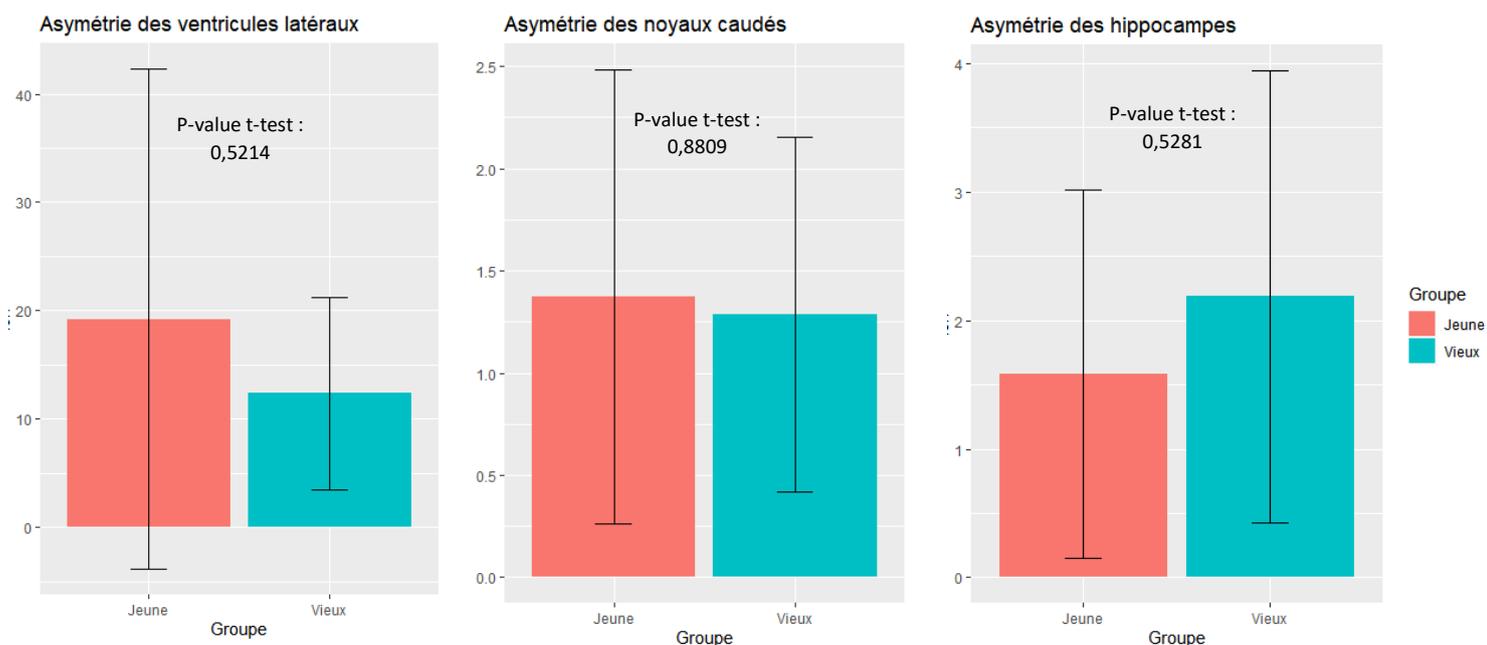
Figure 6 : Intervalles de confiance à 95% des différences de taille des structures entre les chats âgés par rapport aux individus plus jeunes



Les valeurs de l'intervalle de confiance ont été normalisées par rapport à la taille moyenne de la structure correspondante chez les chats jeunes.

Concernant l'asymétrie des différentes structures, il est intéressant de noter qu'aucune différence n'est mise en évidence entre les deux groupes mais également que, si l'hippocampe et les noyaux caudés sont globalement très symétriques, il semble fréquent que l'un des ventricules latéraux soit plus large que son homologue controlatéral et ce même chez des sujets a priori parfaitement sains (*Figure 7*).

Figure 7 : Comparaison de l'asymétrie des structures paires entre les individus du groupe de chats jeunes et âgés



Ratio d'asymétrie moyen chez les individus **jeunes** et **âgés**, les barres d'erreurs représentent l'erreur standard

D. Discussion et perspectives

L'un des avantages des modèles animaux de grande taille est de pouvoir utiliser le même matériel et de se baser sur les mêmes séquences d'acquisition que chez l'Homme. Les acquisitions T1 et T2 ont donc été mises en place de façon à rester le plus proche possible des séquences réalisées chez l'Homme. Cependant, du fait de la moindre taille de l'encéphale du chat, moins de signal est récupéré : une résolution de 1 mm isotrope permet d'avoir une résolution spatiale correcte tout en ayant un bon rapport signal sur bruit.

La mise en place d'une sédation profonde pour l'acquisition des images peut être discutée. Les protocoles expérimentaux récents proposent une anesthésie volatile à l'isoflurane associée à une intubation endotrachéale et une ventilation mécanique assistée ([Carrera et al., 2015](#)). Ces études recommandent aussi un monitoring complet (suivi de pression artérielle, ECG, température

rectale...). L'IRM du CHU de Purpan (Toulouse) ne dispose cependant pas encore du matériel anesthésique amagnétique dédié à l'animal, nécessaire à la réalisation de ce type d'anesthésie.

L'absence de *template* et les différences de contraste ne sont pas suffisantes pour permettre une segmentation informatique, il est donc nécessaire de délimiter chaque structure d'intérêt manuellement. Par rapport à la taille du cerveau du chat, la résolution spatiale des images obtenues reste limitée, ce qui rend la segmentation de certaines structures complexe et notamment quand elles sont de petite taille. D'autre part, il existe relativement peu d'atlas IRM permettant de connaître précisément l'anatomie normale des différentes structures cérébrales. Les limites de certaines régions telles que le thalamus ou la *substantia nigra* n'ont ainsi pas pu être définies de manière fiable et ces structures n'ont pas été incluses dans l'étude. La délimitation de l'hippocampe sur des images d'IRM chez le chat a fait l'objet d'une étude qui conclut à une difficulté voire une impossibilité de définir clairement la portion ventrale de cette structure ([Gruber et al., 2019](#)). Ainsi les auteurs suggèrent d'utiliser une limite arbitraire comme cela a déjà pu être fait chez l'Homme et le chien. C'est pourquoi, deux points facilement identifiables et dont la position varie peu d'un individu à l'autre ont été retenus pour définir une limite afin d'avoir une estimation reproductible rendant possible la comparaison entre individus. De ce choix découle une sous-estimation du volume hippocampique et en particulier de la région subiculaire or, chez l'Homme, des études ont permis de montrer que certaines régions hippocampiques et notamment CA1, CA3 et le subiculum étaient plus sensibles aux effets du vieillissement ([Uribe et al., 2018](#)), il ne peut donc pas être exclu que des modifications de volume interviennent dans la partie ventrale de l'hippocampe qui n'a pas pu être évaluée. Concernant le cervelet et les noyaux caudés, leur délimitation est relativement aisée. Si des modifications, et notamment une perte de neurones, ont été constatées dans de précédentes études, ces changements n'ont a priori pas de répercussion sur le volume de ces structures. De manière assez surprenante, aucune modification du volume total de l'encéphale n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes. En revanche les ventricules latéraux sont élargis et l'adhésion interthalamique est de taille réduite chez les individus les plus âgés, or ce sont de bons critères d'évaluation de l'atrophie cérébrale chez le chien. Chez le chat, même si la diminution du volume total de l'encéphale n'est pas mise en évidence sur les images IRM, il y aurait malgré tout une atrophie cérébrale liée à l'âge dont il serait intéressant de définir si, comme chez l'Homme ou le chien, elle est plus marquée pour certaines régions. Par ailleurs, il est intéressant de constater la grande hétérogénéité qui peut exister dans l'élargissement des ventricules latéraux au sein des chats de l'étude même s'il est important de noter que la taille des ventricules peut varier considérablement entre des individus de la même race et entre les races sans pour autant affecter leurs caractéristiques cognitives.

Le nombre d'animaux impliqués dans cette étude reste faible ce qui diminue la puissance des tests statistiques et ne permet pas de mettre en évidence des différences modérées. Il convient donc de rester critique vis-à-vis des résultats obtenus et il faudrait confirmer ces conclusions avec un échantillon plus grand. Dans le cadre de l'évaluation de la fiabilité de la segmentation, les structures ont été réévaluées seulement pour trois des chats de l'étude ce qui ne permet qu'une estimation peu précise de la concordance des mesures entre deux opérateurs indépendants. Il serait intéressant de réévaluer un plus grand nombre d'individus voire de faire appel à un troisième opérateur pour confirmer le caractère objectif des mesures réalisées. Par ailleurs, les chats considérés comme appartenant au groupe « vieux » dans notre étude sont des chats âgés de 10 à 11 ans or certaines modifications ne sont décrites que chez des sujets plus âgés. C'est le cas par exemple de l'étude de *Öszoy et Haziroğlu* (2010) dans laquelle une atrophie cérébrale et cérébelleuse n'est décrite que pour des individus de plus de 14 ans, ou l'étude de *Fiock et al.* (2019) qui ne prend en considération que des chats âgés de plus de 14 ans. Enfin, il aurait été préférable de suivre les mêmes animaux au cours du temps pour limiter l'influence des variations interindividuelles mais cela implique de mener une étude sur une durée beaucoup plus longue.

L'imagerie de tenseur de diffusion permet d'évaluer les tractus et l'intégrité microstructurale de la substance blanche en mesurant la diffusion de l'eau et indirectement ses restrictions locales ([Lockhart et DeCarli, 2014](#)). Plusieurs études montrent que les mesures de fraction d'anisotropie semblent bien corrélées avec l'intégrité des tractus de substance blanche et qu'une diminution de cette fraction d'anisotropie est observée lors du vieillissement et lors de maladies neurodégénératives ou cérébrovasculaires ([Lockhart et DeCarli, 2014](#)). Des travaux ayant montré la faisabilité de l'utilisation de l'IRM de diffusion ainsi que celles des tracés tractographiques chez le chat sain ([Martenne, 2019](#)), il pourrait être intéressant de comparer des individus jeunes et âgés pour essayer de mettre en évidence d'éventuelles différences. Par ailleurs, les hyperintensités de la substance blanche sont des anomalies affectant les régions profondes ou périventriculaires de la substance blanche visibles avec des séquences FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery). Ces anomalies pourraient résulter de processus pathologiques non spécifiques tels que la démyélinisation, la gliose ou l'atrophie des axones et leur fréquence est fortement corrélée à l'âge. Ces anomalies ont aussi été décrites chez le chien âgé ([Kimotsuki et al., 2005](#) ; [Tapp et al., 2006](#)). De la même manière, il pourrait être intéressant d'utiliser ce type de séquence chez des chats jeunes et plus âgés pour avoir une évaluation plus approfondie de la substance blanche. Enfin, lors de la maladie de Parkinson, une accumulation de fer est rapportée au niveau de la *substantia nigra* et cette accumulation peut être visualisée en utilisant certaines séquences d'IRM ([Ghassaban et al., 2019](#)). Or le chat ayant été utilisé comme un modèle induit

pour cette maladie ([Podell et al., 2003](#)), il serait intéressant de voir si une accumulation de fer intervient naturellement au niveau de la *substantia nigra* lors du vieillissement.

2. Étude des modifications microscopiques induites par le vieillissement par des méthodes d'histologie et d'immunohistochimie chez le chat

A. Contexte

Les méthodes d'histologie et d'immunohistochimie ont déjà permis la mise en évidence de nombreuses modifications cérébrales chez le chien et le chat qui sont en partie semblables à celles observées chez l'Homme au cours du vieillissement normal ou lors de maladies neurodégénératives. Cependant les résultats de ces études sont parfois contradictoires et nécessitent d'être validés sur des échantillons plus conséquents.

Par ailleurs, l'un des avantages majeurs des modèles animaux par rapport aux études menées sur des sujets humains est de pouvoir combiner plusieurs approches telles que l'IRM et l'histologie avec les mêmes individus. Or chez le chat aucune étude ne s'intéresse à la corrélation entre les modifications qui peuvent être observées en imagerie in vivo et les changements qui sont mis en évidence par des méthodes histologiques au niveau du tissu cérébral.

B. Matériel et méthode

Euthanasie et fixation des cerveaux

Les 6 chats les plus âgés sont euthanasiés à la suite de l'acquisition des images par IRM avec une injection de pentobarbital (DoléthalND) à raison de 10 à 15 mL. Après la pose d'un cathéter au niveau de la carotide interne, un rinçage des vaisseaux est réalisé à l'aide d'une pompe avec du NaCl 0,9% à un débit de 10mL/min pendant 10 minutes, puis la fixation des tissus est réalisée avec l'injection de formol 10% à raison de 10mL/min pendant 10 minutes. Ensuite, les têtes sont séparées du reste du corps et immergées dans du formol 10%. Après fixation des tissus pendant plusieurs semaines, l'encéphale est délicatement retiré de la boîte crânienne.

Préparation et observation des lames

Le cerveau est déshydraté par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant pendant une à deux heures. L'échantillon est ensuite immergé dans deux bains de xylène durant une à deux heures puis deux bains de paraffine à 60°C pendant deux puis trois heures avant d'être placé dans un moule et inclus en paraffine. Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de 5 µm d'épaisseur puis recueillies sur des lames de verre.

Les lames blanches sont déparaffinées avec trois bains de xylène de cinq minutes chacun. Les sections sont lavées dans des bains d'alcool benzylique à 96%, 80% et 70% pendant cinq minutes puis rincées à l'eau distillée. Les lames sont ensuite colorées à l'hématoxyline et à l'éosine en suivant le protocole du fabricant. Les lames sont à nouveau déshydratées avec cinq à dix bains dans des solutions alcooliques de degré croissant puis nettoyées dans deux bains de xylène de deux minutes. Les coupes colorées sont alors montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre.

Plusieurs sections de bonne qualité incluant différentes régions telles que les bulbes olfactifs, le cortex frontal, pariétal, temporal et occipital, l'hippocampe, le thalamus, les noyaux caudés la *substantia nigra* et le cervelet sont sélectionnées. Les lames sont observées au microscope sous la supervision d'un vétérinaire diplômé du collège européen d'anatomie pathologique et coutumier de l'histologie du système nerveux central des carnivores domestiques pour identifier des changements dans l'architecture tissulaire ou des modifications cellulaires. Toutes les altérations ainsi que leur localisation sont consignées.

Immunohistochimie

Après déparaffinage et réhydratation des lames blanches, le démasquage des antigènes est réalisé par l'immersion et l'incubation à 95°C dans une solution tampon Tris/Borate/EDTA buffer, pH 8.0–8.5 pendant une demi-heure. Le tissu est délimité à l'aide d'un marqueur hydrophobe pour réduire la quantité de réactifs utilisés. Après trois rinçages avec une solution tampon Tris-Hcl 0,05 M (pH 7,6) avec 0,2% de Tween-20, le tissu est incubé dans du peroxyde d'hydrogène 3% pendant dix minutes pour bloquer l'activité des peroxydases endogène. Après deux nouveaux rinçages avec la solution tampon, le tissu est incubé dix minutes dans du sérum 10% de la même espèce que les anticorps secondaires (lapin ou souris) pour limiter le marquage non spécifique. Les sections sont alors incubées avec l'anticorps primaire dilué dans la même solution tampon durant une heure à température ambiante. Les anticorps utilisés permettent de mettre en évidence la protéine tau hyper-phosphorylée (hyper-phosphorylation de la Ser²⁰² et Ser²⁰⁵) (AT8 (*Fisher Scientific*; Cat# MN1020, RRID: AB_223647)) (1 :2000) et la protéine β -amyloïde (*BioLegend*; Cat# 803003, RRID: AB_2564652) (1 :2000). Les lames sont ensuite lavées avec la solution tampon puis incubées avec un anticorps biotinylé dirigé contre les anticorps primaires (lapin ou souris) pendant une heure. Après quatre rinçages avec la solution tampon, les lames sont incubées avec une solution de streptavidine liée à une peroxydase (*Streptavidin-HRP AB_64269*) pendant dix minutes. Après quatre nouveaux rinçages, les lames sont incubées avec le substrat (*DAB substrate AB_64238*) pendant une à dix minutes jusqu'à obtenir la coloration appropriée. Les sections sont rincées avec de l'eau distillée puis colorées avec de l'hématoxyline pendant une

minute. Enfin , après sept à huit rinçages à l'eau courante, les lames sont déshydratées puis montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique. Des contrôles sont réalisés en omettant l'anticorps primaire ou l'anticorps secondaire.

L'évaluation du dépôt A β et de l'hyper-phosphorylation de la protéine tau se fait en adaptant les critères recommandés par l'association d'Alzheimer de l'institut national du vieillissement américain ([Montine et al., 2012](#)). Cela comprend l'évaluation de la distribution A β par les phases de Thal ([Alafuzoff et al., 2009](#)), de la densité de plaques neuritiques par les critères CERAD ([Montine et al., 2012](#)) et de la pathologie Tau par les stades de Braak ([Braak et al., 2006](#)).

C. Objectifs et perspectives

L'objectif est d'identifier les modifications architecturales ou cellulaires du tissu cérébral liées à l'âge mais aussi de les quantifier et de localiser d'éventuelles régions plus sensibles aux effets du temps. Dans le cadre de son utilisation comme modèle pour la maladie d'Alzheimer un intérêt particulier est porté au dépôt A β et l'hyper-phosphorylation de la protéine tau.

L'inclusion de chats jeunes dans l'étude est également prévue afin d'avoir pour point de comparaison des chats de la même race et ayant évolué dans les mêmes conditions de vie. L'utilisation d'autres marqueurs permettant par exemple de mettre en évidence l'activation de certains astrocytes (GFAP) ou encore les oligodendrocytes (CNPase) pourrait être envisagée notamment pour vérifier si ces marquages sont liés spatialement au dépôt A β ou à l'hyper-phosphorylation de la protéine tau.

3. Création d'une banque de cerveaux canine et évaluation macroscopique des cerveaux en fonction de l'âge et du degré d'atteinte des fonctions cognitives

A. Contexte

Le chien a fait l'objet de nombreuses études qui ont souligné son intérêt en tant que modèle dans le vieillissement physiologique et les maladies neurodégénératives. Cependant, les études menées sur des animaux de compagnie restent difficiles à mettre en œuvre car le nombre d'individus impliqués est souvent limité. Chez l'Homme pour lequel l'accès à des échantillons de tissu peut se révéler problématique, des banques de cerveaux ont été développées dans plusieurs pays et permettent de conserver des échantillons à la suite de donations afin de disposer de suffisamment de matériel pour mener des recherches fiables. Très récemment, ce genre de projet a commencé à être mis en place pour les animaux de compagnie afin de constituer une base solide d'échantillons

qui peuvent être mis à disposition des chercheurs. Néanmoins, il n'existe à l'heure actuelle aucune banque de cerveaux canine en France et, au vu de l'intérêt croissant pour ce modèle, la mise en place de ce genre de projet peut constituer un atout important pour la recherche en offrant la possibilité de mener des études sur un grand nombre de cerveaux sans avoir à attendre des donations de la part de propriétaires.

Par ailleurs, l'une des limites majeures de la recherche sur le syndrome de dysfonction cognitive est le manque de comparaison entre des individus présentant des atteintes cognitives et des individus sains du même âge, ce qui rend difficile la distinction entre un vieillissement « normal » et pathologique. Bien qu'ayant certaines limites, plusieurs questionnaires ont été développés et pourraient permettre une classification des chiens selon leur degré d'atteinte cognitive même après leur euthanasie.

B. Matériel et méthode

Critères d'inclusion

Sous réserve d'acceptation du propriétaire, l'encéphale de l'ensemble des chiens euthanasiés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse est prélevé mais seuls les chiens pour lesquels une atteinte du système nerveux central a été exclue sont inclus dans cette étude.

Prélèvement de l'encéphale

La préparation de la salle et du matériel se fait dans la mesure du possible avant l'euthanasie si celle-ci est programmée afin de pouvoir réaliser le prélèvement dans un délai minimal après la mort. Le cadavre est transféré en salle d'autopsie et pesé. Après ouverture du crâne, le cerveau est délicatement extrait en réalisant une incision en aval du tronc cérébral.

Informations sur l'animal

Une identification du type CN-20-1 indiquant l'espèce, l'année et le numéro du prélèvement est attribuée à chaque cerveau. Grâce à ce code, il est possible de retrouver dans une base de données le délai entre l'euthanasie et la fixation de l'échantillon, l'âge et le motif de l'euthanasie, les données médicales disponibles dans le dossier de l'animal lorsqu'il a été suivi à l'Ecole, ainsi que les réponses à un questionnaire permettant d'évaluer les fonctions cognitives de l'animal dans l'année précédant son euthanasie. Ce questionnaire élaboré sur la base des questionnaires de *Salvin et al. (2011a)* et de *Madari et al. (2015)* généralement utilisés dans le diagnostic du syndrome de dysfonction cognitive est envoyé aux propriétaires dans les semaines suivant l'euthanasie si le chien était âgé de plus de 7 ans et que le propriétaire accepte de participer à

l'étude. Il permet d'évaluer a posteriori d'éventuelles modifications qui auraient pu se mettre en place au cours du vieillissement de l'animal.

Séparation des différentes parties de l'encéphale

Chaque cerveau est mesuré, pesé et photographié en vue rostrale, caudale, latérale droite et gauche. Ensuite, un rouleau de gaze est déposé entre les deux hémisphères au niveau de la fissure longitudinale, le cerveau est placé ventro-dorsalement sur une planche à découper de laquelle il est séparé par une compresse humide et une incision entre les deux hémisphères est réalisée d'un seul geste à l'aide d'un couteau en maintenant l'échantillon parfaitement immobile. La face médiale de chaque hémisphère est également photographiée. Le tronc cérébral est séparé en incisant avec une lame de bistouri sur la ligne joignant la limite rostrale du collicule rostral et la limite caudale du corps mamillaire. Le cervelet est alors séparé en sectionnant les pédoncules cérébelleux. Chaque hémisphère cérébral, moitié de tronc cérébral et moitié de cervelet, est mesurée et pesée.

Conservation et stockage des échantillons

Les deux moitiés du cerveau sont traitées de manières différentes, la première moitié est congelée immédiatement après sa découpe en tranches de 1 cm d'épaisseur et la seconde est fixée dans le formol avant d'être découpée et congelée. Ainsi il sera possible d'utiliser un même cerveau pour plusieurs techniques expérimentales ([Annexe 2](#)).

Première moitié :

Chaque partie du cerveau (hémisphère, tronc cérébral, cervelet) est déposée sur la planche à découper, la partie rostrale placée contre un support métallique vertical fixé perpendiculairement à la planche et recouvert d'une compresse. Un dispositif vertical situé à 1 cm du support métallique permet de faire glisser la lame en restant parallèle au support ([Annexe 3](#)). Une tranche de 1 cm d'épaisseur est découpée en maintenant l'échantillon avec la deuxième main le plus près possible du plan de coupe. La tranche est immédiatement placée sur une surface froide (plaque en aluminium au-dessus d'un bac de carboglace). Chaque tranche est identifiée en fonction de la zone de A à E délimitée par des repères anatomiques ([Annexe 4](#)) et du numéro de la coupe dans cette zone afin de disposer de repères relativement bien conservés entre les individus, permettant de retrouver plus facilement un échantillon donné et ainsi limiter la variabilité induite par la différence de taille des cerveaux. Entre chaque coupe, la lame du couteau est rincée à l'eau puis à l'alcool et séchée, la compresse contre le support métallique est changée et l'échantillon est déplacé au contact du support vertical. Une fois l'ensemble du tissu sectionné, les tranches sont congelées à -80°C le plus rapidement possible pour limiter la formation d'artefacts de congélation.

Chaque tranche est alors placée dans un sachet en plastique individuel identifié et l'ensemble des tranches pour un même cerveau sont regroupées dans une même boîte placée à -80°C.

Deuxième moitié :

Les différentes parties de l'encéphale sont placées dans une solution à 10% de formol pendant 10 jours à température ambiante. Après cette étape de fixation, le tissu est tranché de la même manière que pour la première moitié. Avant d'être congelées, les tranches sont placées dans une solution de sucrose à 15% pendant 2 heures puis 30% pendant 2 heures pour permettre une cryoprotection.

Analyse des données

Pour limiter les variabilités interraciales, les chiens sont subdivisés en sous-groupes selon leur type racial : brachycéphales, mésocéphales et dolichocéphales et leur gabarit : moins de 10 kg, de 10 à 30 kg et plus de 30 kg. Ensuite, le poids et la taille des différentes parties du cerveau rapportés au poids corporel ainsi que la taille des ventricules et la présence et la largeur des différents sulci sont évalués et comparés en fonction de l'âge au sein des différents groupes.

C. Objectifs et perspectives

Le but est de mettre en place une banque de cerveaux qui permette la conservation d'échantillons dans les meilleures conditions possibles tout en ayant un délai minimal entre la mort et la fixation du tissu. Afin de pouvoir mener les études les plus fiables possibles, l'objectif est également de collecter le maximum d'informations sur l'animal pour éviter d'éventuels biais. Par ailleurs, une première évaluation macroscopique du tissu cérébral permet de rechercher d'éventuelles modifications liées à l'âge mais aussi d'éventuelles différences dans la dynamique du vieillissement en fonction du type racial ou du gabarit sans dégrader les échantillons.

Il est intéressant de noter que la taille du cerveau du chien ne permet pas de faire de l'histologie sur le cerveau entier avec le matériel disponible. Ainsi sur la base de la bibliographie et des résultats obtenus avec les cerveaux de chat, il sera possible d'identifier des régions ayant un intérêt particulier pour cibler les tranches qui seront utilisées dans de futures études.

Comme évoqué précédemment, le diagnostic clinique du SDC est difficile à établir, et aucune étude ne s'est pour l'instant intéressée à l'apport de la neuro-imagerie alors que celle-ci tient un rôle primordial dans la démarche diagnostique de la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer chez les patients humains (IRM et TEP ¹⁸F-AV45 pour mettre en évidence les dépôts amyloïdes ([Choi et al., 2009](#))). Mais chez le Chien, les dépôts amyloïdes sont de nature différente par rapport à ceux retrouvés chez l'Homme, il n'est donc pas certain que la TEP ¹⁸F-AV45 puisse

être utilisée. Ainsi, il serait intéressant de réaliser une étude préliminaire pour vérifier la liaison du radiotracer ^{18}F -AV45 ex-vivo par autoradiographie sur des lames d'encéphales de chiens âgés, pour lesquels la présence de dépôts amyloïdes aura été confirmée en parallèle par histopathologie.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

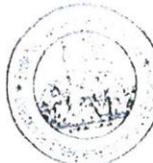
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné(e), Giovanni MOGICATO, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Rémi BOUDOU** intitulée « **Projet d'étude des conséquences physiologiques et pathologiques du vieillissement sur le cerveau des carnivores domestiques** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

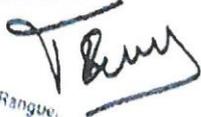
Fait à Toulouse, le 24/07/2020
Enseignant-chercheur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Giovanni MOGICATO



Vu :
Le Directeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS

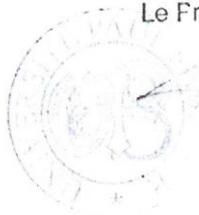
Vu : 24/08/2020
La Présidente du jury
Professeure Isabelle BERRY



Faculté de Médecine Rangueil
Biophysique Médicale
1, avenue Jean Ponsard - TSA 50031
31059 TOULOUSE Cedex

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

M. Rémi BOUDOU
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.



Université
de Toulouse

Bibliographie :

- Adams B., Chan A., Callahan H., Milgram N.W., 2000a. The canine as a model of human cognitive aging: recent developments. In : *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol : 24, n°5 , p. 675-692
- Adams B., Chan A., Callahan H., Siwak C., Tapp D., Ikeda-Douglas C., 2000b. Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. In : *Behavioural Brain Research*. Vol : 108, n°1, p. 47-56
- Alafuzoff I., Thal D.R., Arzberger T., Bogdanovic N., Al-Sarraj S., Bodi I.,Kretschmar H., 2009. Assessment of beta-amyloid deposits in human brain: A study of the BrainNet Europe Consortium. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 117, n°3, p. 309-320
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In : *Alzheimers and Dementia*. Vol 7, n°3, p.270-279
- American Veterinary Medical Association, 2012. US Pet Ownership & Demographics Sourcebook. Editeur : Schaumburg, IL, USA
- Apostolova, L.G., Green, A.E., Babakhanian, S., Hwang, K. S., Chou, Y.Y. et al., 2012. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. In : *Alzheimer disease and associated disorders*. Vol 26, n°1, p. 17-27-
- Attems J., Lintner F., Jellinger K.A., 2004. Amyloid beta peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 107, n°4, p. 283-291
- Attems J., 2005. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 110, n°4, p. 345-359
- Attems J., Jellinger K., Thal D.R., Van N.W., 2011. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. In : *Neuropathology and Applied Neurobiology*. Vol 37, n°1, p.75-93
- Azkona G., Garcia-Belenguer S., Chacon G., Rosado B., Leon M., Palacio J., 2009. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. Vol 50, n°2, p. 87-91
- Bankfield Pet Hospital, 2016. State of Pet Health report. Disponible à l'adresse : <https://www.banfield.com/Banfield/media/PDF/Downloads/soph/Banfield-State-of-Pet-Health-Report-2016.pdf>
- Bernedo V., Insua D., Suarez M.L., Santamarina G., Sarasa M., Pesini P., 2009. Beta-amyloid cortical deposits are accompanied by the loss of serotonergic neurons in the dog. In : *Journal of Comparative Neurology*. Vol 513, n°4, p. 417-429
- Braak H., Braak E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 82, n°4, p. 239-259
- Braak H., Braak E., Strothjohann M., 1994. Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral cortex of sheep and goat. In : *Neuroscience Letters*. Vol : 171, p. 1-4
- Braak H., Braak E., 1995. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. In: *Neurobiology of Aging*. Vol 16, n°3, p. 271-284
- Braak H., de Vos R.A., Jansen E.N., Bratzke H., Braak E., 1998. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's diseases. In : *Progress in Brain Research*. Vol 117, p. 267-285
- Braak H., Alafuzoff I., Arzberger T., Kretschmar H., Del Tredici K., 2006. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 112, n°4, p. 389-404
- Braak H., Del Tredici K., 2011. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 121, n°2, p.171-181

- Brinkmalm G., Portelius E., Öhrfelt A., Mattsson N., Persson R., Gustavsson M.K. et al, 2012. An online nano-LC-ESI-FTICR-MS method for comprehensive characterization of endogenous fragments from amyloid β and amyloid precursor protein in human and cat cerebrospinal fluid. In : *Journal of Mass Spectrometry*. Vol 47, n°5, p. 591-603
- Bunford N., Andics A., Kis A., Miklósi Á., Gácsi M., 2017. Canis familiaris As a Model for Non-Invasive Comparative Neuroscience. In : *Trends in Neurosciences*. Vol 40, p. 438-452
- Butterfield D.A., Reed T., Newman S.F., Sultana R., 2007. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In : *Free Radical Biology and Medicine*. Vol 43, n°5, p. 658-677
- Carrera I., Richter H., Meier D., Kircher P.R., et Dennler M., 2015. Regional metabolite concentrations in the brain of healthy dogs measured by use of short echo time, Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla. In : *American Journal of Veterinary Research*. Vol 76, n°2, p. 129-141
- Chambers J.K., Tokuda T., Uchida K., Ishii R., Tatebe H., Takahashi E. et al., 2015. The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. In : *Acta Neuropathologica Communications*. Vol 3, n°1, p. 1
- Chapagain D., Virányi Z., Wallis L.J., Huber L., Serra J., Range F., 2017. Aging of attentiveness in border collies and other pet dog breeds: the protective benefits of lifelong training. In : *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol 9, p.100
- Charidimou A., Gang Q., Werring D.J., 2012. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Vol 83, n°2, p. 124-137
- Choi S.R., Golding G., Zhuang Z., et al., 2009. Preclinical properties of 18FAV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. In : *Journal of Nuclear Medicine*. Vol 50, p. 1887-1894
- Collège National des Enseignants de Gériatrie, 2009. Le vieillissement humain. In : Campus Cerimes. Disponible à l'adresse : <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/enseignement/geriatrie1/site/html/3.html>.
- Colle M.A., Hauw J.J., Crespeau F., Uchihara T., Akiyama H., Checler F., 2000. Vascular and parenchymal Abeta deposition in the aging dog: correlation with behavior. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 21, n°5, p. 695-704
- Committee on Animal Models for research on Aging, 1981. Mammalian Models for Research on Aging. Edition : National Academy Press. ISBN 0309030943, 9780309030946
- Cortes-Canteli M., Iadecola C., 2020. Alzheimer's Disease and Vascular Aging. In : *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 75, n°8, p. 942-951
- Cotman C.W., Head E., Muggenburg B.A., Zicker S., Milgram N.W., 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. In : *Neurobiology of Aging*. Vol : 23, n°5, p. 809-818
- Craig L.A., Hong N.S., McDonald R.J., 2011. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. In : *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Vol 35, n°6, p. 1397-1409
- Cummings B.J., Su J.H., Cotman C.W., White R., Russell M.J., 1993. Beta-amyloid accumulation in aged canine brain: a model of early plaque formation in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 14, n°6, p. 547-560
- Cummings B.J., Head E., Afagh A.J., Milgram N.W., Cotman C.W., 1996a. beta-Amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. In : *Neurobiology of Learning and Memory*. Vol 66, n°1, p. 11-23
- Cummings B.J., Head E., Ruehl W., Milgram N.W., Cotman C.W., 1996b. The canine as an animal model of human aging and dementia. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 17, n°2, p. 259-268
- Cummings B.J., Satou T., Head E., Milgram N. W., Cole G. M., Savage M. J., Podlisny M.B., Selkoe D.J., Siman R., Greenberg B.D. et Cotman C.W., 1996c. Diffuse plaques contain Cterminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. In : *Neurobiology of Aging*. Vol. 17, n° 4, p. 653-659
- Czasch S., Paul S., Baumgartner W., 2006. A comparison of immunohistochemical and silver staining methods for the detection of diffuse plaques in the aged canine brain. *Neurobiology of Aging*. Vol 27, n°2, p. 293-305
- Davis P.R., Head E., 2014. Prevention approaches in a preclinical canine model of Alzheimer's disease: benefits and challenges. In : *Frontiers in Pharmacology*. Vol 5, p.47

- De Lapasse B., 2018. Le vieillissement de la population et ses enjeux. In : Observatoire des territoires. Disponible à l'adresse : <https://www.observatoire-des-territoires.gouv.fr/observatoire-des-territoires/fr/le-vieillissement-de-la-population-et-ses-enjeux/>
- Dimakopoulos A.C., Mayer R.J., 2002. Aspects of neurodegeneration in the canine brain. In : *Journal of Nutrition*. Vol 132, p. 1579-1582
- Dror Y., Stern F., Gomori M.J., 2014. Vitamins in the prevention or delay of cognitive disability of aging. In : *Current Aging Science*. Vol 7, n°3, p. 187-213
- Docksai R., 2014. Extending pet longevity: our companions in sickness and health. In : *The Futurist*, May-June 2014. Disponible à l'adresse : http://aavmc.org/data/files/other%20documents/futurist_mj2014_docksai.pdf
- Drayer B.P., 1988. Imaging of the ageing brain. Part I. Normal findings. In : *Radiology*. Vol 166, p. 785-796
- Erraji-Benchekroum L., Underwood M. D., Arangi V., 2005. Molecular ageing in human prefrontal cortex is selective and continuous throughout adult life. In : *Biological Psychiatry*. Vol 57, p. 549-558
- Fast R., Schutt T., Toft N., Moller A., Berendt M., 2013. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 27, n°4, p. 822-829
- Fjell A.M. , Walhovd K.B., 2010. Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. In : *Review in the Neurosciences*. Vol 21, p. 187-221
- Fiock K.L., Smith J.D., Crary J.F., Heft M.M., 2020. β -amyloid and tau pathology in the aging feline brain. In : *The Journal of Comparative Neurology*. Vol 528, n°1, p. 112-117
- Finkel T., Holbrook N.J., 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. In : *Nature*. Vol 408, n° 6809, p. 239-247
- Fleming J.M., Creevy K.E., Promislow D.E., 2011. Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 25, n°2, p. 187-198
- Galis F., Van der Sluijs I., Van Dooren T.J, 2007. Do large dogs die young ?. In : *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*. Vol 308, n°2, p. 119-126
- Gallagher M., Rapp P.R., 1997. The use of animal models to study the effects of aging on cognition. In : *Annual Review of Psychology*. Vol 48, p.339-370
- Ghassaban K., He N., Sethi S.K., Huang P., Chen S. et al., 2019. Regional High Iron in the Substantia Nigra Differentiates Parkinson's Disease Patients From Healthy Controls. In : *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol 11, p. 106
- Goncalves R., Carrera I., Garosi L., 2011. Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. . In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 188, n°1, p. 39-43
- Gonzalez-Martinez A., Rosado B., Pesini P., Suarez M., Santamarina G., Garcia-Belenguer S., 2011. Plasma beta-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. In : *Experimental Gerontology*. Vol 46, n°7, p. 590-596
- Gonzalez-Martinez A., Rosado B., Pesini P., Garcia-Belenguer S., Palacio J., Villegas A., 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. In : *Veterinary Journal*. Vol 198, p. 176-181
- Gray-Edwards H., Salibi N., Josephson E., Hudson J., Cox N. et al., 2014. High resolution MRI anatomy of the cat brain at 3 Tesla. In : *Journal of Neuroscience methods*. Vol 227, p. 10-17
- Greer K.A., Canterbury S.C., Murphy K.E., 2007. Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. In : *Research in Veterinary Science*. Vol 82, n°2, p.208-214
- Gruber I., Kneissl S., Probst A. et Pakozdy A., 2019. Delineation of the Feline Hippocampal Formation: A Comparison of Magnetic Resonance Images With Anatomic Slices. In : *Frontiers in veterinary science*. Vol 6, p.358
- Guéry H., 2020. L'espérance de vie progresse moins vite. In : Centre d'observation de la société. Disponible à l'adresse : <http://www.observationsociete.fr/population/evolution-espérance-de-vie.html>

- Gunn-Moore D., McVee J., Bradshaw J.M., 2006. Ageing changes in cat brains demonstrated by beta-amyloid and AT8-immunoreactive phosphorylated tau deposits. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol 8, n°4, p. 234-242
- Güntürkün, O., Bugnyar, T., 2016. Cognition without Cortex. In : *Trends in Cognitive Science*. Vol 20, p. 291-303
- Hardy J.A., Higgins G.A., 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. In : *Science*. Vol 256, n°5054, p. 184-185
- Harrison J. and Buchwald J., 1982. Auditory brainstem responses in the aged cat. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 3, p. 163-171
- Harrison J. and Buchwald J., 1983. Eyeblink conditioning deficits in the old cat. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 4, p. 45-51
- Hasegawa D., Yayoshi N., Fujita Y., Fujita M. et Orima H., 2005. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction. In : *Veterinary Radiology and Ultrasound*. Vol 46, p. 452-457
- Head E., Callahan H., Muggenburg B.A., Cotman C.W., Milgram N.W., 1998. Visual-discrimination learning ability and β -amyloid accumulation in the dog. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 19, n°5, p. 415-425
- Head E., McCleary R., Hahn F.F., Milgram N.W., Cotman C.W., 2000. Region-specific age at onset of beta-amyloid in dogs. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 21, n°1, p. 89-96
- Head E., Milgram N.W., Cotman C.W., 2001. Neurobiological models of aging in the dog and other vertebrate species. In: *Functional Neurobiology of Aging*. Edition : P. Hof, C. Mobbs Academic Press, San Diego. p. 457-468. ISBN 978-0-12-351830-9
- Head E., Liu J., Hagen T.M., Muggenburg B.A., Milgram N.W., Ames B.N., 2002. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. In : *Journal of Neurochemistry*. Vol 82, n°2, p. 375-381
- Head E, Moffat K, Das P., 2005. Beta-amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 26, n°5, p.749-763
- Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. In : *The Lancet Neurology*. Vol 14, n°4, p. 388-405
- Huang, H.C et Jiang Z.F., 2011. Amyloid- β Protein Precursor Family Members: A Review from Homology to Biological Function. In.: *Journal of Alzheimer's*. Vol 26, n°4, p. 607-626
- Hwang I.K., Yoo K.Y., Li H., Choi J.H., Kwon Y.G., Ahn Y., Lee I.S., Won M.H., 2007. Differences in doublecortin immunoreactivity and protein levels in the hippocampal dentate gyrus between adult and aged dogs. In : *Neurochemistry Research*. Vol 32, n°9, p.1604-1609
- Hwang I.K., Hoon J., Li H., Yoo K.Y., Kim D.W., Lee C.H., Yi S.S. et al., 2008. Changes in Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoreactivity in the Dentate Gyrus and Hippocampus Proper of Adult and Aged Dogs. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol 70, n°9, p. 965-969
- Hyman B.T., Marzloff K. et Arriagada P.V., 1993. The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Vol 52, p. 594-600
- Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Carrillo M.C., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's and Dementia*. Vol 8, n°1, p. 1-13
- Insua D., Suarez M.L., Santamarina G., Sarasa M., Pesini P., 2010. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 31, n°4, p. 625-635
- Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., Mizusawa H., Nukina N. et Ihara Y., 1994. Visualization of AB42(43) and AB40 in senile plaques with endspecific AB monoclonals: evidence that an initially deposited species is AB42(43). In : *Neuron*. Vol 13, p. 45-53
- Jack Jr C.R., Lowe V.J., Weigand S.D., Wiste H.J., Senjem M.L., Knopman,D.S., 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. In : *Brain*. Vol 132, n°5, p. 1355-1365

- Jennings C., Landman R., Zhou Y., Sharma J., Hyman J., Movshon J. et al., 2016. Opportunities and challenges in modeling human brain disorders in transgenic primates. In : *Nature Neuroscience*. Vol 19, p. 1123-1130
- Johnstone E.M., Chaney M.O., Norris F.H., Pascual R., Little S.P., 1991. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. In : *Molecular Brain Research*. Vol 10, n°4, p. 299-305
- Joseph J., Cole G., Head E., Ingram D., 2009. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. In : *Journal of Neuroscience*. Vol 29, n°41, p. 12795-12801
- Karagiannis C., Mills D., 2014. Feline cognitive dysfunction syndrome. In : *Veterinary Focus*. Vol 24, n°2, p. 42-47
- Kimotsuki T., Nagaoka T., Yasuda M., Tamahara S., Matsuki N., Ono K., 2005. Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol 67, n°10, p. 961-967
- Kraft W., 1998. Geriatrics in canine and feline internal medicine. In : *European Journal of Medical Research*. Vol 3, p.31-41
- Kuroki K., Uchida K., Kiatipattanasakul W., et al., 1997. Immunohistochemical detection of tau proteins in various non-human animal brains. In : *Neuropathology*. Vol 17, p. 174-180
- Lansberg G.M., Araujo J.A., 2005. Behavior problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics of North America*. In : *Small Animal Practice*. Vol 35, p. 675-698
- Landsberg G.M., Nichol J., Araujo J.A., 2012. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol 42, n°4, p. 749-768
- Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S., et al., 1986. Quantitative morphology of medium sized caudate spiny neurons in aged cats. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 7, n°4, p.277-286
- Levine M.S., Lloyd R.L., Fisher R.S., et al., 1987. Sensory, motor and cognitive alterations in aged cats. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 8, p. 253-263
- Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S., et al., 1988 a. Ultrastructural alterations in caudate nucleus in aged cats. In : *Brain Research*. Vol 440, n°2, p.267-279
- Levine M.S., 1988 b. Neurophysiological and morphological alterations in caudate neurons in aged cats. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 515, p. 314-328
- Liu S., Hu W.X., Zu Q .Q., et al., 2012. A novel embolic stroke model resembling lacunar infarction following proximal middle cerebral artery occlusion in beagle dogs. In : *Journal of Neuroscience Methods*. Vol 209, n°1, p.90-96
- Lockhart S.N. et DeCarli C., 2014. Structural imaging measures of brain aging. In : *Neuropsychology review*. Vol 24, n°3, p. 271-289
- Lovell M.A., Markesbery W.R., 2007. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. In : *Nucleic Acids Research*. Vol 35, n°22, p. 7497-7504
- Lu T., Pan Y., Kao S.Y., 2004. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. In : *Nature*. Vol 429, p. 883-891
- Madari A., Farbakovaa J., Katinab S., Smolekc T., Novakc P., Weisssovaa T. et al., 2015. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the Canine Dementia Scale (CADES). In : *Applied Animal Behavior Science*. Vol 171, p. 138-145
- Martenne-Duplan, A., 2019. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion dans l'évaluation du tissu cérébral du chat. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- Mattson M.P., Maudsley S. et Martin B., 2004. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. In : *Trends in Neurosciences*. Vol. 27, n° 10, p. 589-594
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack Jr. C.R., Kawas C.H., et al., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In : *Alzheimer's Dementia*. Vol 7, n°3, p. 263-269

- Milgram N.W., Head E., Weiner E., Thomas E., 1994. Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks. In : *Behavioral Neuroscience*. Vol 108, n°1, p. 57-68
- Milgram N.W., 2010. Neuropsychological function and aging in cats. Proceedings of the 15th annual conference on canine cognition and aging ; Laguna Beach, CA, USA
- Milner B., Squire L.R., Kandel E.R., 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. In : *Neuron*. Vol 20, n°3, p. 445-468
- Moffat K.S. et Landsberg G.M., 2003. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol 39, p. 512
- Morigato G., Conchou F., Layssol-Lamour C., Raharison F., Sautet J., 2012. Normal feline brain: clinical anatomy using magnetic resonance imaging. In : *Anatomia Histologia Embryologia*. Vol 41, n°2, p.87-95
- Mongillo P., Araujo J.A., Pitteri E., Carnier P., Adamelli S., Regolin L., et al., 2013. Spatial reversal learning is impaired by age in pet dogs. In : *Age (Dordr)*. Vol 35, n°6, p. 2273-2282
- Montine T.J., Neely M.D., Quinn J.F., Beal M.F., Markesbery W.R., Roberts L.J., et al., 2002. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. In : *Free Radical Biology and Medicine*. Vol 33, n°5, p. 620-626
- Montine T.J., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Dickson D.W. et al., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 123, n°1, p. 1-11
- Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J. et al., 2019. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. In : *Nature Medicine*. Vol 25, p. 554-560
- Mullane K. et Williams M., 2013. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond ?. In : *Biochemical Pharmacology*. Vol 85, n°3, p. 289-305
- Neilson J.C., Hart B.L., Cliff K.D., Ruehl W.W., 2001. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol 218, n°11, p. 1787-1791
- Noh D., Choi S., Choi H., Lee Y., Lee K., 2017. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction. In : *Veterinary Radiology and Ultrasound*. Vol 58, n°5, p. 581-587
- Nyberg L. et Backman L., 2004. Cognitive aging: A view from brain imaging. In : Idixon R., Backman L. et Nilsson L.G., *New Frontiers in Cognitive Aging*. Oxford University Press. p. 135-160. ISBN 978-0-19-852569-1
- Opii W.O., Joshi G., Head E., Milgram N.W., Muggenburg B.A., Klein J.B. et al., 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 29, n°1, p. 51-70
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2019. La démence. In : Organisation mondiale de la santé. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2020. Santé et vieillissement. In : Organisation mondiale de la santé. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Osella M.C., Re G., Odore R., Girardi C., Badino P., Barbero R., et al., 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. In : *Applied Animal Behavior Science*. Vol 105, n°4, p. 297-310
- Ozawa M., Chambers J.K., Uchida K., Nakayama H., 2016. The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol 78, n°6, p. 997-1006
- Ozsoy S.Z. et Hazirolu R., 2010. Age-related changes in cat brains as demonstrated by histological and immunohistochemical techniques. In : *Revue de médecine vétérinaire*. Vol 161, n° 12, p. 540-548
- Pakkenberg B. et Gundersen H.J., 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. In : *Journal of Comparative Neurology*. Vol 384, 312-320

- Papaioannou N., Tooten P., Van Ederen A.M., Bohl J., Rofina J., Tsangaris T., Gruys E., 2001. Immunohistochemical investigation of the brain of aged dogs. I. Detection of neurofibrillary tangles and of 4-hydroxynonenal protein, an oxidative damage product, in senile plaques. In : *Amyloid*. Vol. 8, n° 1, p. 11-21
- Phillips K.A., Bales K.L., Capitanio J.P., Conley A., Czoty P.W., 't Hart B.A. et al., 2014. Why primate models matter. In : *American Journal of Primatology*. Vol 76, p. 801-827
- Pitari J., Rodan I., Beekman G., Gunn-Moore D., Polzin D., Taboada J. et al., 2009. American Association of Feline Practitioners Senior Care Guidelines. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol 11, p.763-778
- Podell M., Hadjiconstantinou M., Smith M.A., Neff N.H., 2003. Proton magnetic resonance imaging and spectroscopy identify metabolic changes in the striatum in the MPTP feline model of parkinsonism. In : *Experimental Neurology*. Vol 179, p. 159-66
- Prior H., Schwarz A., Güntürkün O., 2008. Mirror-induced behavior in the magpie (*Pica pica*): evidence of self-recognition. In : *PLOS Biology*. Vol 6, n°8, e. 202
- Pugliese M., Carrasco J.L., Andrade C., Mas E., Mascort J., Mahy N., 2005. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. In : *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol 29, n°4, p. 603-610
- Pugliese M., Geloso M.C., Carrasco J.L., Mascort J., Michetti F., Mahy N., 2006. Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100beta (-) astrocytosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 111, n°6, p. 519-528
- Pugliese M., Gangitano C., Ceccariglia S., Carrasco J.L., Del F.A., Rodriguez M.J. et al., 2007. Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. In : *Brain Research*. Vol 1139, n°1, p. 85-94
- Pugliese M., Carrasco J.L., Gomez-Anson B., Andrade C., Zamora A., Rodriguez M.J., et al., 2010. Magnetic resonance imaging of cerebral involucional changes in dogs as markers of aging: an innovative tool adapted from a human visual rating scale. In : *Veterinary Journal*. Vol 186, n°2, p. 166-171
- Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K.M., Kennedy K.M., Head D., Williamson A., Acker J.D., 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. In : *Cerebral Cortex*. Vol 15, n°11, p. 1676-1689
- Roberts K.L. et Allen H.A., 2016. Perception and Cognition in the Ageing Brain: A Brief Review of the Short- and Long-Term Links between Perceptual and Cognitive Decline. In : *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol 8, p. 39
- Rofina J., Van A.I., Van Ederen A.M., Papaioannou N., Yamaguchi H., Gruys E., 2003. Canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type: amyloid plaques near capillaries but lack of spatial relationship with activated microglia and macrophages. In : *Amyloid*. Vol 10 , n°2, p. 86-96
- Rofina J.E., Van Ederen A.M., Toussaint M.J.M., Secreve M., Van D.S., Van D.M.I. et al., 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. Vol 1069, n°1, p. 216-226
- Rosado B., Gonzalez-Martinez A., Pesini P., Garcia-Belenguer S., Palacio J., Villegas, A. et al., 2012a. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs - part 1: locomotor and exploratory behavior. In : *Veterinary Journal*. Vol 194, p. 189-195
- Rosado B., Gonzalez-Martinez A., Pesini P., Garcia-Belenguer S., Palacio J., Villegas A. et al., 2012b. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs - part 2: social responsiveness. In : *Veterinary Journal*. Vol 194, p. 196-201
- Roy S. Zhang B., Lee V.M.Y. et Trojanowski J.Q., 2005. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 109, n°1, p. 5-13
- Russell M.J., Bobik M., White R.G., Hou Y., Benjamin S.A., Geddes J.W., 1996. Age-specific onset of beta-Amyloid in Beagle Brains. In : *Neurobiology of aging*. Vol 17, n°2, p.269-273
- Salvin H.E., McGreevy P.D., Sachdev P.S., Valenzuela M.J., 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. In : *Veterinary Journal*. Vol 184, n°3, p. 277-281
- Salvin H.E., McGreevy P.D., Sachdev P.S., Valenzuela M.J., 2011a. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. In : *Veterinary Journal*. Vol 188, n°3, p. 331-336

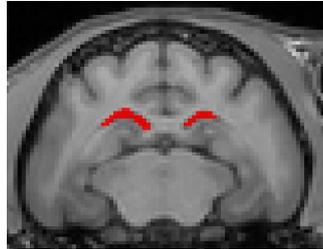
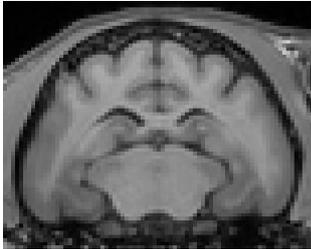
- Salvin H.E., McGreevy P.D., Sachdev P.S., Valenzuela M.J., 2011b. The canine sand maze: an appetitive spatial memory paradigm sensitive to age-related change in dogs. In : *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. Vol 95, n°1, p. 109-118
- Satou T., Cummings B.J., Head E., et al, 1997. The progression of beta-amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. In : *Brain Research*. Vol 774, n°1-2, p. 35-43
- Schmidt F., Boltze J., Jäger C., Hofmann S., Willems N., Seeger J., Härtig W., Stozling A., 2015. Detection and Quantification of β - Amyloid, Pyroglutamyl A β , and Tau in Aged Canines. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Vol. 74, n° 9, p. 912-923
- Schütt T., Toft N., Berendt M., 2015a. A comparison of 2 screening questionnaires for clinical assessment of canine cognitive dysfunction. In : *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. Vol 10, p. 452-458
- Schütt T., Toft N., Berendt M., 2015b. Cognitive function, progression of age-related behavioral changes, biomarkers, and survival in dogs more than 8 years old. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol 29, n°6, p. 1569-1577
- Schütt T., Helboe L., Pedersen L.O., Waldemar G., Berendt M., Pedersen J.T., 2016. Dogs with cognitive dysfunction as a spontaneous model for early Alzheimer's disease: a translational study of neuropathological and inflammatory markers. In : *Journal of Alzheimers Disease*. Vol 52, n°2, p. 433-449
- Schwab C. et McGeer P.L., 2008. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. In : *Journal of Alzheimers Disease*. Vol 13, n°4, p. 359-369
- Seed A.M., Tebbich S., Emery N.J., Clayton N.S., 2006. Investigating Physical Cognition in Rooks, *Corvus frugilegus*. In : *Current. Biology*. Vol 16, p. 697-701
- Selkoe D.J., Bell D.S., Podlisny M.B., Price D.L., Cork L.C., 1987. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. In : *Science*. Vol 235, n°4791, p. 873-877
- Shimada A., Kuwamura M., Awakura T., Umemura T., Itakura C., 1992. An immunohistochemical and ultrastructural study on age-related astrocytic gliosis in the central nervous system of dogs. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol 54, n°1, p 29-36
- Simic G., Kostovic I., Winblad B., Bogdanovic N., 1997. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. In : *Journal of Comparative Neurology*. Vol 379, n°4, p. 482-494
- Siwak C.T., Tapp P.D., Milgram N.W., 2001. Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviors in the beagle dog. In : *Learning and Memory*. Vol 8, n°6, p. 317-325
- Siwak-Tapp C.T., Head E., Muggenburg B.A., Milgram N.W., Cotman C.W., 2007. Neurogenesis decreases with age in the canine hippocampus and correlates with cognitive function. In : *Neurobiology of Learning and Memory*. Vol 88, n°2, p. 249-259
- Siwak-Tapp C.T., Head E., Muggenburg B.A., Milgram N.W., Cotman C.W., 2008. Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 29, n°1, p. 39-50
- Skoumalova A., Rofina J., Schwippelova Z., Gruys E., Wilhelm J., 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. In : *Experimental Gerontology*. Vol 38, n°6, p. 711-719
- Skoumalova A., Ivica J., Santorova P., Topinkova E., Wilhelm J., 2011. The lipid peroxidation products as possible markers of Alzheimer's disease in blood. In : *Experimental Gerontology*. Vol 46, n°1, p. 38-42
- Smith M.A., Rottkamp C.A., Nunomura A., Raina A.K., Perry G., 2000. Oxidative stress in Alzheimer's disease. In *Biochimica et Biophysica Acta*. Vol 1502, n°1, p. 139-144
- Smolek T., Madari A., Farbakova J., Kandrac O., Jadhav S., Cente M. et al., 2016. Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment. In : *Journal of Comparative Neurology*. Vol 524, n°4, p. 874-895
- Sohal R.S., Mockett R.J., Orr W.C., 2002. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. In : *Free Radical Biology and Medicine*. Vol 33, n°5, p. 575-586

- Storsve A.B. , Fjell A.M. , Tamnes C.K. , Westlye L.T. , Overbye K. , Aasland H.W. , Walhovd K.B., 2014. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: Regions of accelerating and decelerating change. In : *Journal of Neuroscience*. Vol 34, p. 8488-8498
- Su M.Y., Tapp P.D., Vu L., Chen Y.F., Chu Y., Muggenburg B. et al., 2005. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. Vol 29, n°3 , p. 389-397
- Svennerholm L., Boström K., Jungbjer B., 1997. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 94, p. 345-352
- Tapp P.D., Siwak C.T., Estrada J., Holowachuk D., Milgram N.W., 2003a. Effects of age on measures of complex working memory span in the beagle dog (*Canis familiaris*) using two versions of a spatial list learning paradigm. In : *Learning and Memory*. Vol 10, p. 148-160
- Tapp P.D., Siwak C.T., Estrada J., Head E., Muggenburg B.A., Cotman C.W. et al, 2003b. Size and reversal learning in the beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. In : *Learning and Memory*. Vol 10, p.64-73
- Tapp P.D., Siwak C.T., Gao F.Q., Chiou J.Y., Black S.E., Head E. et al., 2004. Frontal lobe volume, function, and beta-amyloid pathology in a canine model of aging. In : *Journal of Neuroscience*. Vol 24, n°38, p. 8205-8213
- Tapp P.D., Head K., Head E., Milgram N., Muggenburg, B., Su M.Y., 2006. Application of an automated voxel-based morphometry technique to assess regional gray and white matter brain atrophy in a canine model of aging. In : *NeuroImage*. Vol 29, p. 234-244
- Todorova V. et Blockland A., 2017. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging 200 Nervous System. In : *Current neuropharmacology*. Vol. 15, n°1, p. 166-173
- Torp R., Head E., Milgram N.W., Hahn F., Ottersen O.P. et Cotman C.W., 2000. Ultrastructural evidence of fibrillar β -amyloid associated with neuronal membranes in behaviorally characterized aged dog brains. In : *Neuroscience*. Vol 96, n°3, p. 495-506
- Uchida K., Nakayama H., Tateyama S., Goto N., 1992. Immunohistochemical analysis of constituents of senile plaques and cerebro-vascular amyloid in aged dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 54, n°5, p. 1023-1029
- Umeda T., Maekawa S., Kimura T. et al, 2014. Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type human tau into APP transgenic mice. In : *Acta Neuropathologica*. Vol 27, p. 685-698
- Uribe C., Segura B., Baggio H., Campabadal A., Abos A. et al., 2018. Differential Progression of Regional Hippocampal Atrophy in Aging and Parkinson's Disease. In : *Frontiers in Aging Neuroscience*. Vol 10, p. 325
- Villemagne V.L., Burnham S., Bourgeat P., Brown B., Ellis K.A., Salvado O. et al., 2013. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. In : *The Lancet Neurology*. Vol 12, n°4, p. 357-367
- Wallis L., Range F., Müller C., Serisier S., Huber L., Virányi Z., 2014a. Lifespan development of attentiveness in domestic dogs: drawing parallels with humans. In : *Frontiers in Psychology*. Vol 5, p. 71
- Wallis L., Range F., Müller C., Serisier S., Huber L., Virányi Z., 2014b. The vienna canine cognitive battery: assessment of cognitive functioning during development and aging in pet dogs. In : *Journal of Veterinary Behavior Clinical Applications and Research*. Vol 9, p 18-19
- Wegiel J., Wisniewski H.M. et Soltysiak Z., 1998. Region- and cell-type-specific pattern of tau phosphorylation in dog brain. In : *Brain Research*. Vol 802, n°1, p. 259-266.
- West M.J., 1993. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. In : *Neurobiology of Aging*. Vol 14 , n°4, p. 287-293
- West M.J., Coleman P.D., Flood, D.G., Troncoso, J.C., 1994. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. In : *The Lancet*. Vol 344, p. 769-772
- Wirths O., Bethge T., Marcello A., Harmeier A., Jawhar S., Lucassen P.J., et al., 2010. Pyroglutamate Abeta pathology in APP/PS1KI mice, sporadic and familial Alzheimer's disease cases. In : *Journal of Neural Transmission*. Vol 117, n°1, p. 85-96

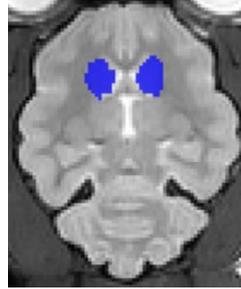
- Youssef S.A., Capucchio M.T., Rofina J.E., Chambers J.K., Uchida K., Nakayama H. et al., 2016. Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases. In : *Veterinary Pathology*. Vol 53, n°2, p. 327-348
- Yu C., Song, G., Yhee, J., Kim, J., Im, K., Nho, W. et al., 2011. Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. In : *Journal of Comparative Pathology*. Vol 145, n°1, p. 45-58
- Zhang J.H., Sampogna S., Morales F.R., Chase H.C., 2005. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: a combined light and electron microscopic study. In : *Brain Research*. Vol 1052, n°1, p. 47-55
- Zawia N.H., Lahiri D.K., Cardozo-Pelaez F., 2009. Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. In : *Free Radical Biology and Medicine*. Vol 46, n°9, p. 1241-1249
- Zhang C., Hua T., Zhu Z., Luo X., 2006. Age related changes of structures in cerebellar cortex of cat. In : *Journal of Biosciences*. Vol 31, p. 55-60
- Zhang C., Zhu Q., Hua T., 2010. Aging of cerebellar Purkinje cells. In : *Cell and Tissue Research*. Vol 341, p. 341-347
- Zhang C., Zhu Q., Hua T., 2011. Age-related increase in astrocytes in the visual area V2 of the cat. In : *Pakistan Journal of Zoology*. Vol 43, p.777-780
- Zetterberg H., Mattson N., 2014. Understanding the cause of sporadic Alzheimer's disease. In : *Expert Review Neurotherapeutics*. Vol 14, n°6, p. 621-630

Annexes :

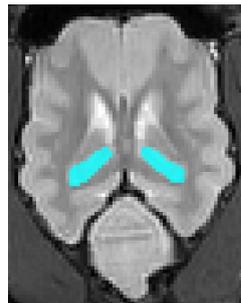
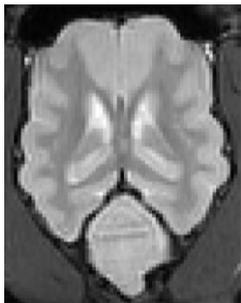
Annexe 1 : Exemples de segmentations réalisées sur les images IRM chez un chat de 10 ans



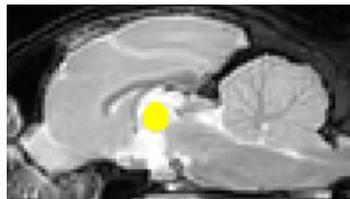
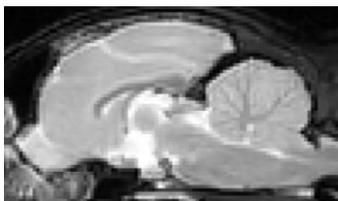
Segmentation des ventricules latéraux,
coupe coronale en T1



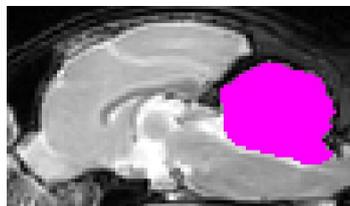
Segmentation des noyaux caudés, coupe
axiale en T2



Segmentation de l'hippocampe, coupe
axiale en T2

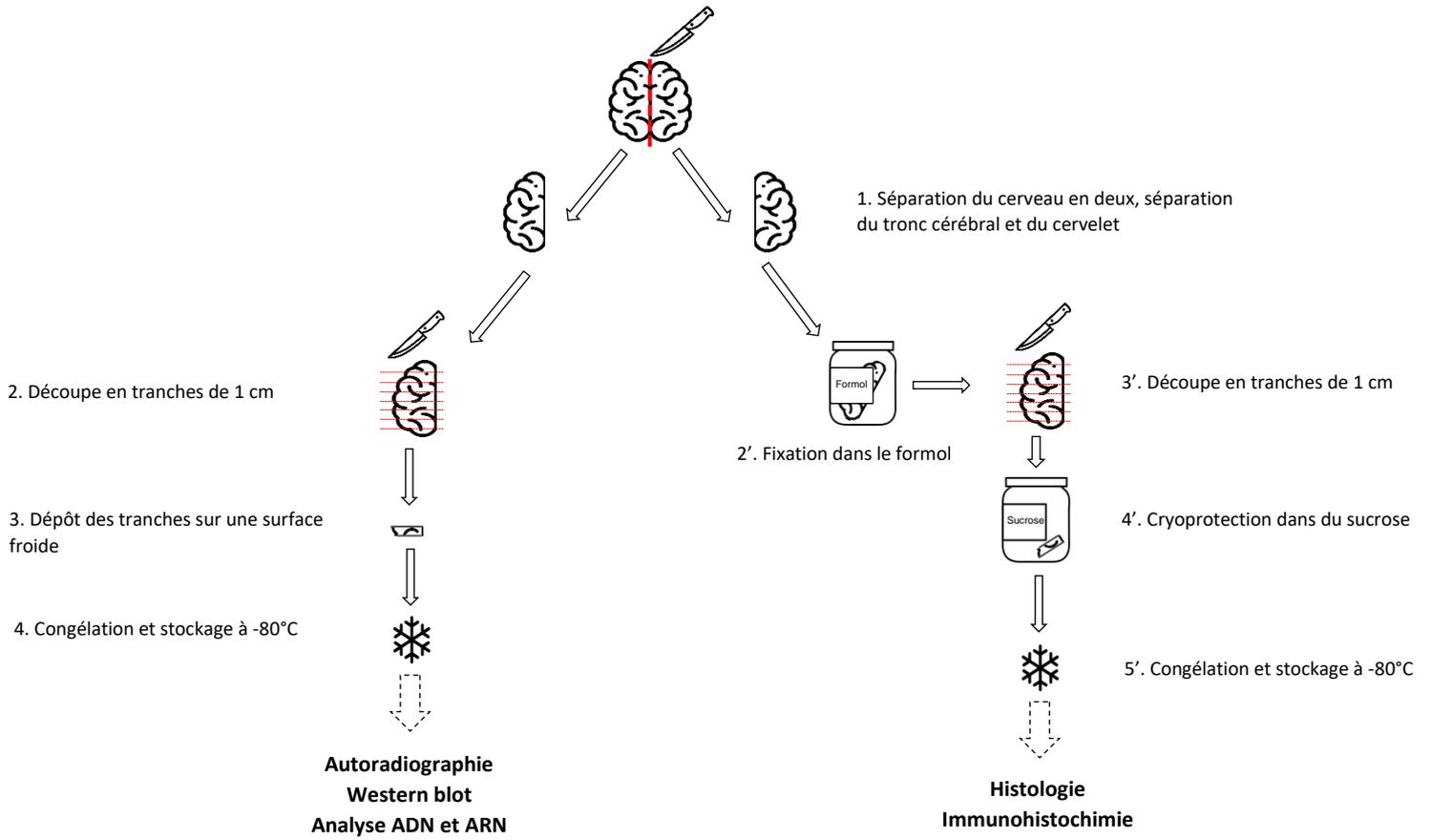


Segmentation de l'adhésion
interthalamique, coupe sagittale en T2



Segmentation du cervelet, coupe sagittale
en T2

Annexe 2 : Protocole de traitement et de conservation de l'encéphale après retrait de la boîte crânienne et utilisations possibles des deux moitiés d'encéphale



Toulouse 2020,

BOUDOU Rémi

TITRE : PROJET D'ÉTUDE DES CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT SUR LE CERVEAU DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Mots clefs : vieillissement, cerveau, chien, chat, IRM, histologie, banque de cerveaux, syndrome de dysfonction cognitive

Résumé :

Aujourd'hui, l'espérance de vie de la population humaine ainsi que celle de nos animaux de compagnie a considérablement augmenté, conduisant à une hausse significative de la population gériatrique. Or, le vieillissement est un processus qui s'accompagne d'un certain nombre de modifications de l'organisme et notamment du cerveau. Le vieillissement cérébral des carnivores domestiques partage de nombreuses similitudes avec celui de l'Homme, faisant d'eux un modèle d'étude particulièrement prometteur. Malheureusement malgré plusieurs travaux sur le sujet, certains points restent encore à élucider. Ce travail a pour objectif de mettre en place un projet d'étude ayant pour but de compléter et préciser les résultats qui ont pu être obtenus, mais aussi de créer une banque de cerveaux afin de faciliter les futures recherches sur le vieillissement du chien. Dans un premier temps, le volume de plusieurs structures cérébrales d'intérêt est déterminé à partir de l'imagerie cérébrale de 6 chats âgés de 3 à 4 ans et de 6 chats âgés de 10 à 11 ans et comparé entre les deux groupes. Ensuite, le tissu cérébral du groupe des chats les plus âgés sera examiné par des méthodes d'histologie conventionnelle et d'immunohistochimie. En parallèle de cette étude sur les chats, les cerveaux des chiens euthanasiés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse seront extraits et conservés dans une banque de cerveaux. Un examen morphologique sera également réalisé afin de mettre en évidence d'éventuelles différences macroscopiques liées à l'âge, mais aussi à l'atteinte des fonctions cognitives évaluée rétrospectivement par le biais d'un questionnaire à destination des propriétaires. Les premiers résultats de l'étude indiquent une diminution de la taille de l'adhésion interthalamique et une augmentation du volume des ventricules latéraux qui sont des marqueurs d'atrophie cérébrale chez les chats âgés tandis que le volume de l'hippocampe, des noyaux caudés ou du cervelet ne varie pas entre les deux groupes.

TITLE : STUDY PROJECT OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONSEQUENCES OF AGING ON THE BRAIN OF DOG AND CAT

Keywords : aging, brain, dog, cat, MRI, histology, brain bank, cognitive dysfunction syndrome

Abstract :

Life expectancy of human population as well as those of our pets has considerably risen in the last decades leading to a substantial increase of geriatric population. Aging is a process followed by a great number of changes in the organism especially in the brain. Cerebral aging of domestic carnivores shares numerous similarities with human aging and consequently, it represents a promising model. However, despite several studies, certain points are still unclear. The objective of the present work is to set up a study project in order to complete and precise previous results while also creating a canine brain bank to provide samples for future studies on dog's brain. On the one hand, the volume of different regions of interest is evaluated from MRIs of 6 cats between 3 to 4 years old and 6 cats between 10 to 11 years old and compared between these two groups. Then the brain of the older cats will be assessed by histological and immunohistological methods. On the other hand, the brains of dogs euthanized for medical reasons in the clinics of Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse will be removed and stored in a brain bank. A morphological assessment will be performed to reveal eventual macroscopical changes related with aging but also with cognitive decline evaluated in retrospect thanks to a questionnaire for the owners. The first results show a decrease of the size of interthalamic adhesion and an increase of the volume of lateral ventricles which are both markers of cerebral atrophy in aged cats. There is no difference regarding the volume of hippocampus, caudate nuclei or cerebellum between young and old cats.