

Année 2014

**DÉFINITION D'UN PHÉNOTYPE RELATIF À LA  
FRAGILITÉ CHEZ LE CHIEN ÂGÉ :  
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 116 CHIENS  
GUIDES D'AVEUGLE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le

par

**Julie HUA**

Née le 30 décembre 1988 à Bagnolet (Seine-Saint-Denis)

JURY

**Président : Pr**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : M. DESQUILBET Loïc**

**Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort**

**Assesseur : Dr CHAHORY Sabine**

**Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort**



**LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT**

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.

Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

**DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)****Chef du département par intérim : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur**

<p><b>UNITE DE CARDIOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CHETBOUL Valérie, Professeur *</li> <li>- Mme Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier</li> <li>- Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. AUDIGIE Fabrice, Professeur</li> <li>- Mme BERTONI Lélia, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. DENOIX Jean-Marie, Professeur</li> <li>- Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier *</li> <li>- Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier</li> <li>- Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel</li> </ul> <p><b>UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>UNITE DE MEDECINE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier</li> <li>- Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences</li> <li>- M. BLOT Stéphane, Professeur*</li> <li>- M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé</li> <li>- Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier</li> <li>- Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences</li> <li>- M. GRANDJEAN Dominique, Professeur *</li> <li>- Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier</li> <li>- M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences</li> <li>- Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</li> </ul>	<p><b>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. PARAGON Bernard, Professeur</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</li> <li>- Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier</li> <li>- M. GUILLOT Jacques, Professeur *</li> <li>- Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences</li> <li>- M. POLACK Bruno, Maître de conférences</li> <li>- Mme RISCO CASTILLO Véronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP)</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. FAYOLLE Pascal, Professeur</li> <li>- M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences</li> <li>- M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences</li> <li>- M. MOISSONNIER Pierre, Professeur*</li> <li>- Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérange, Maître de conférences (rattachée au DPASP)</li> <li>- Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur</li> <li>- M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier</li> </ul>
--	---

**DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)****Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur**

<p><b>UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur</li> <li>- M. BOLNOT François, Maître de conférences *</li> <li>- M. CARLIER Vincent, Professeur</li> </ul> <p><b>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme DUFOUR Barbara, Professeur*</li> <li>- Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur</li> <li>- Mme PRAUD Anne, Maître de conférences</li> <li>- Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. ADJOU Karim, Maître de conférences *</li> <li>- M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</li> <li>- M. MILLEMANN Yves, Professeur</li> <li>- Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier</li> </ul>	<p><b>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences*</li> <li>- M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</li> <li>- Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. ARNE Pascal, Maître de conférences</li> <li>- M. BOSSE Philippe, Professeur*</li> <li>- M. COURREAU Jean-François, Professeur</li> <li>- Mme DE PAULA-REIS Alline, Maître de conférences contractuel</li> <li>- Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur</li> <li>- Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences</li> <li>- M. PONTER Andrew, Professeur</li> <li>- Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier</li> </ul>
--	--

**DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)****Chef du département : Mme COMBRISSE Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences**

<p><b>UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</li> <li>- Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur</li> <li>- M. DEGUEURCE Christophe, Professeur</li> <li>- Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : ANGLAIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</li> </ul> <p><b>UNITE DE BIOCHIMIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences*</li> <li>- Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier</li> <li>- M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : BIostatISTIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences</li> <li>- M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</li> </ul>	<p><b>UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences*</li> <li>- M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur</li> <li>- Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel</li> <li>- M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</li> <li>- Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences</li> <li>- Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*</li> </ul> <p><b>UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur</li> <li>- M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</li> <li>- M. TISSIER Renaud, Professeur*</li> </ul> <p><b>UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme COMBRISSE Hélène, Professeur</li> <li>- Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences</li> <li>- M. TIRET Laurent, Professeur *</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : VIROLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</li> </ul> <p><b>DISCIPLINE : SCIENCES DE GESTION ET DE MANAGEMENT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel</li> </ul>
---	---

\* responsable d'unité



## REMERCIEMENTS

**Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,**

*Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,*

*Hommage respectueux.*

**A Monsieur Loïc DESQUILBET,**

Maître de conférences à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

*Pour son investissement sans limite, sa rigueur d'esprit, sa confiance et sa bienveillance tout au long de ce projet. Pour m'avoir permis de découvrir un univers insoupçonné et m'avoir transmis sa passion.*

*Qu'il sache l'immense honneur que cela est de travailler avec lui.*

*Qu'il trouve ici l'expression de tout le respect, l'admiration et l'amitié que je lui porte.*

**Au Docteur Sabine CHAHORY,**

Maître de conférences à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

*Qui m'a fait l'honneur d'être mon assesseur.*

*Sincères remerciements.*

**Au Docteur Claude MULLER,**

Docteur vétérinaire à la clinique vétérinaire Saint-Bernard, anciennement consultante en gériatrie à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

*Pour cette incroyable opportunité de projet, ses précieux conseils et sa bienveillance.*

*Profonds remerciements.*

**A Messieurs Marc BLONDOT et Stéphane DELCLOS,**

Educateurs canine à l'Ecole des chiens guides pour aveugles et malvoyants de Paris,

*Pour avoir mis à ma disposition toutes les données nécessaires à la bonne réalisation du projet et m'avoir consacré de leur temps.*

*Sincères remerciements.*

**Au Docteur Sara HOUMMADY,**

Docteur vétérinaire,

*Pour son soutien, son investissement et son aide précieuse.*

*Ainsi qu'à nos passions communes inattendues.*

*En espérant avoir à nouveau l'honneur de travailler avec elle.*

*Chaleureux remerciements.*

**A ma mère et mon frère,**

*Pour votre soutien infaillible quelles que soient les difficultés et tout l'amour que vous m'apportez.*

**A mon père,**

*Pour m'avoir toujours encouragée dans mes choix.*

*La maladie t'a emporté bien trop tôt, j'espère que tu es aujourd'hui fière de ta fille.*

*A cette famille qui m'a tout donné alors qu'elle n'avait rien.*

*Je vous aime et serai toujours là pour vous.*

**A Sébastien,**

*Pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien, ton écoute, ta patience pour dénouer mes « nœuds au cerveau », ton soutien, ton sourire « charmeur » qui, malgré tout ce que je peux dire, illumine mes jours même les plus sombres.*

*A tous les moments passés ensemble, à toutes les discussions interminables qui n'appartiennent qu'à nous, à cette solide complicité qui grandit jour après jour. Que nos chemins ne se séparent jamais. Je t'aime.*

**A Sophie, Eliane, Barbara et tous mes cousins et cousines,**

*Pour cette complicité que nous partageons malgré la distance et le temps qui passe. A tous nos repas de Noël (ou plus communément connus sous le nom de « Marathon de la bouffe »).*

*Peu importe les années et les kilomètres, pourvu qu'on s'aime.*

**A Xavier, Nina et Nathalie,**

*Pour avoir toujours été là quand j'en avais besoin malgré le temps et la distance, toutes les Acacio parties (et le Blue Lagoon qui allait avec), et nos fous rires permanents. Déjà 15 ans que vous me supportez, on ne va pas s'arrêter en si bon chemin !*

**A Clélia, Céline et Clarisse,**

*Pour tous nos girls' talk, les délires en heures de permanence alors que la fatigue de la prépa pesait déjà (Clémence, la championne en lancer d'orange), les colles de math que Clarisse arrivait à rendre inoubliables, les voyages géologiques et les petits cakes. Comme quoi, la prépa réserve de très belles surprises !*

**A ma coloc Charlotte,**

*Pour avoir transformé ce changement de vie si terrifiant (nouvelle école, envol du cocon familial) en 2 années de rires, de complicité, de délires musicaux parfois douteux (c'est la dan-se du ...) et de Spéculoos !*

**A ma coloc Lucie,**

*Pour m'avoir supportée ces 3 dernières années ! Pour toute ta bienveillance, ton soutien, ta gentillesse, ton altruisme permanent, ton excellente cuisine... il n'y aurait plus de place si je devais tout lister !*

**A Elodie,**

*Pour cette amitié en toute simplicité, cette entente parfaite, ton soutien en toute circonstance, ta bienveillance permanente, ta gentillesse, ton sourire... En définitive, pour tout ce que tu es et fais. Tu es exceptionnelle et sache que je serai toujours là pour toi. Ad vitam aeternam.*

**A Cécile,**

*Pour ton soutien perpétuel, surtout lors des moments difficiles (mention spéciale pour les pavés/menhirs franco-japonais), pour toutes nos réflexions métaphysiques, pour nos discussions de geek, pour les ouafisations avec nos loups blancs... Un méta-merci !*

**A Lucile, David, Alexis, Julie, Bruno, Améthyste, Laurent, Gisèle, Guilhem, Alban, Typhaine, Sarah, Cécile LM, Sabine, Juliette, Laura, Johanna, Carole, Christie, Camille, Yoann, Erwan, Tiffany, la team SFAHI, Marie, Claire, Carine, mon Ancienne, ma poulotte, mes A5, mes A4, mes « collègues de ouafisation », et toutes les personnes qui ont changé ma vie,**

*Pour avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui.*

**A Ginkgo, Falco, Fanta, Eyko, Eddy, Ever, Jökull, Glamy, Kaïa, Tara, Kheldar, Scott, Maestro, Galaxie, Guapa, Hermès, Iouka et tous les plus ou moins poilus qui ont jalonné ma vie,**

*Pour tous les câlins poilus et toutes les balles.*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>9</b>
I. LE VIEILLISSEMENT.....	11
A. Théories sur le vieillissement.....	11
1. <i>Théories mécaniques.....</i>	<i>11</i>
2. <i>Théories évolutionnistes.....</i>	<i>14</i>
B. Etude du vieillissement chez le chien.....	16
1. <i>Population canine française .....</i>	<i>16</i>
2. <i>Notion de vieillissement .....</i>	<i>17</i>
3. <i>Seuil de sénescence chez le chien .....</i>	<i>18</i>
II. LA FRAGILITE.....	21
A. Concept de fragilité .....	21
B. Etiologie et physiopathologie de la fragilité.....	21
1. <i>Echelle cellulaire .....</i>	<i>22</i>
2. <i>Echelle du système physiologique.....</i>	<i>23</i>
3. <i>Echelle de l'organisme .....</i>	<i>23</i>
4. <i>Théories des mécanismes d'apparition de la fragilité.....</i>	<i>25</i>
C. Diagnostic de la fragilité .....	27
1. <i>Méthodes d'évaluation de la fragilité .....</i>	<i>27</i>
2. <i>Biomarqueurs de la fragilité.....</i>	<i>29</i>
D. Facteurs associés à la fragilité .....	29
E. Prévention et traitements de la fragilité.....	30
1. <i>Prévention de la fragilité .....</i>	<i>30</i>
2. <i>Traitement de la fragilité .....</i>	<i>31</i>
F. Fragilité, comorbidité et incapacité.....	32
III. GRILLE D'EVALUATION CLINIQUE DU VIEILLISSEMENT DU CHIEN .....	34
<b>SECONDE PARTIE : ETUDE PERSONNELLE .....</b>	<b>35</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>37</b>
<b>Chapitre premier OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>	<b>39</b>
<b>Chapitre second MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>41</b>
I. CRITERES D'INCLUSION .....	41

II.	RECUEIL DES DONNEES.....	41
III.	PHENOTYPE RELATIF A LA FRAGILITE (PRF) .....	41
	A. PRF à 7 composantes.....	43
	B. PRF à 5 composantes de Fried.....	44
	C. PRF à 6 composantes.....	44
	D. PRF à 5 composantes.....	44
IV.	FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS (FCP).....	45
V.	CARACTERISTIQUES ASSOCIEES AU PRF .....	45
VI.	PRF ET SCORE GLOBAL DE LA GRILLE ECVC .....	45
VII.	ANALYSES STATISTIQUES.....	46
	A. Etude descriptive.....	46
	B. Association entre présence d'un PRF et survenue d'un décès.....	46
	C. Associations entre caractéristiques individuelles et présence d'un PRF .....	47
<b>Chapitre troisième RESULTATS .....</b>		<b>49</b>
I.	DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON DE 116 CHIENS .....	49
	A. Caractéristiques de l'échantillon.....	51
	B. Environnement.....	52
	C. Bilan gériatrique .....	52
	D. Paramètres biochimiques .....	53
II.	PHENOTYPE RELATIF A LA FRAGILITE (PRF) .....	54
	A. Etablissement du PRF .....	54
	B. PRF à 7 composantes.....	55
	1. <i>Analyse de survie</i> .....	55
	2. <i>Facteurs de confusion potentiels (FCP)</i> .....	56
	3. <i>Caractéristiques des chiens associées à la présence d'un PRF</i> .....	57
	4. <i>Définition plus sévère du PRF à 7 composantes (≥ 3 composantes parmi 7)</i> .....	57
	C. PRF à 5 composantes de Fried.....	58
	1. <i>Analyse de survie</i> .....	58
	2. <i>Facteurs de confusion potentiels (FCP)</i> .....	59
	3. <i>Caractéristiques de l'échantillon</i> .....	60
	4. <i>Définition plus sévère du PRF à 5 composantes de Fried (≥ 3 composantes parmi 5)</i> .....	61
	D. PRF à 6 composantes.....	62
	E. PRF à 5 composantes.....	62
III.	SCORE GLOBAL DE LA GRILLE ECVC ET FRAGILITE .....	63
<b>Chapitre quatrième DISCUSSION .....</b>		<b>67</b>
I.	RESULTATS .....	67
	A. Etablissement du PRF .....	67
	1. <i>Dénutrition chronique</i> .....	67
	2. <i>Faiblesse musculaire</i> .....	67
	3. <i>Faible endurance</i> .....	68



4.	<i>Faible mobilité</i> .....	68
5.	<i>Faible activité physique</i> .....	68
6.	<i>Equilibre</i> .....	68
7.	<i>Faibles capacités cognitives</i> .....	68
B.	Phénotype relatif à la fragilité.....	69
1.	<i>PRF à 7 composantes</i> .....	69
2.	<i>PRF à 5 composantes de Fried</i> .....	71
3.	<i>Conclusion</i> .....	71
C.	Score global de la grille ECVC.....	72
II.	LIMITES.....	72
A.	Biais d'association.....	72
1.	<i>Biais de classement</i> .....	72
2.	<i>Biais de sélection</i> .....	73
3.	<i>Biais de confusion</i> .....	73
B.	Échantillon.....	74
1.	<i>Taille de l'échantillon</i> .....	74
2.	<i>Chiens guides d'aveugle</i> .....	74
C.	Grille gériatrique.....	75
D.	Recueil des données <i>a posteriori</i> auprès de l'ECGAMP.....	75
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>77</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>79</b>

# TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Profil des possesseurs de chiens en France en 2012, parmi les 14 000 foyers du Panel Postal Métascope (FACCO, 2012).....	17
<b>Tableau 2</b> : Début de la période gériatrique chez le chien d'après une étude réalisée par l'American Animal Hospital Association en 1991 (Haond, 2002).....	18
<b>Tableau 3</b> : Races canines ayant présenté les plus faibles et fortes longévités dans 3 études nationales (Proschowsky <i>et al.</i> , 2003 ; Adams <i>et al.</i> , 2010 ; O'Neill <i>et al.</i> , 2013) .....	19
<b>Tableau 4</b> : Correspondance simplifiée entre l'âge canin et l'âge humain en fonction du poids du chien (Muller <i>et al.</i> , 2004).....	20
<b>Tableau 5</b> : Systèmes physiologiques défaillants et modifications de marqueurs biologiques associés chez l'individu fragile (Lally & Crome, 2007 ; Heuberger, 2011) .....	23
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques retenues dans la création du phénotype de la fragilité (Fried <i>et al.</i> , 2001) .....	28
<b>Tableau 7</b> : Traitements de choix en fonction de l'état du patient (Fried <i>et al.</i> , 2004).....	33
<b>Tableau 8</b> : Correspondance entre les composantes de la fragilité proposées par Fried <i>et al.</i> (2001), Gobbens <i>et al.</i> (2010) et celles utilisées dans l'étude .....	37
<b>Tableau 9</b> : Items de la grille d'évaluation clinique du vieillissement (ECVC) du chien permettant d'illustrer qualitativement les 7 composantes de la fragilité et présents chez au moins un individu, parmi les 116 chiens de l'étude.....	42
<b>Tableau 10</b> : Recodage des variables quantitatives en variables qualitatives ordinales à 4 classes. ....	46
<b>Tableau 11</b> : Description des 116 chiens de l'étude .....	49
<b>Tableau 12</b> : Répartition au sein de l'échantillon des items de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) sélectionnés afin de constituer le phénotype relatif à la fragilité (PRF), parmi les 116 chiens de l'étude .....	55
<b>Tableau 13</b> : Nombre de composantes de la fragilité présentées à la consultation gériatrique dans l'échantillon des 116 chiens de l'étude.....	55
<b>Tableau 14</b> : Risques relatifs (RR) brut et ajustés quantifiant l'association entre le phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 7 composantes et la survenue du décès parmi les 116 chiens de l'étude, à l'aide de modèles de survie de Cox.....	56
<b>Tableau 15</b> : Expositions dont l'odds ratio (OR) quantifiant l'association entre l'exposition et la présence du phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 7 composantes est supérieur ou égal à 2, parmi les 116 chiens de l'étude .....	57
<b>Tableau 16</b> : Nombre de composantes de fragilité présentées parmi les 5 composantes de Fried, dans l'échantillon des 116 chiens de l'étude.....	58
<b>Tableau 17</b> : Risques relatifs (RR) brut et ajustés quantifiant l'association entre le phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 5 composantes de Fried et la survenue du décès parmi les 116 chiens de l'étude, à l'aide de modèles de survie de Cox .....	60
<b>Tableau 18</b> : Expositions dont l'odds ratio (OR) quantifiant l'association entre l'exposition et la présence du phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 5 composantes de Fried est supérieur ou égal à 2, parmi les 116 chiens de l'étude .....	60
<b>Tableau 19</b> : Questionnaire permettant d'évaluer la présence ou non de troubles cognitifs et sa sévérité (Gonzalez-Martinez <i>et al.</i> , 2011).....	69

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique du vieillissement en fonction du temps (Muller & Chateau-Escoffier, 2002).....	17
<b>Figure 2</b> : Longévité moyenne en fonction du poids adulte moyen chez le mâle parmi 32 races canines (Selman <i>et al.</i> , 2013) .....	18
<b>Figure 3</b> : Voies menant à la fragilité, l'incapacité et la mort (Strandberg <i>et al.</i> , 2011).....	22
<b>Figure 4</b> : Cycle de la fragilité (Fried <i>et al.</i> , 2001).....	24
<b>Figure 5</b> : Prévalence de la fragilité en fonction du nombre de systèmes physiologiques défaillants.....	24
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique de la pathophysiologie de la fragilité (Clegg <i>et al.</i> , 2013) .....	25
<b>Figure 7</b> : Théorie de la fiabilité appliquée à la fragilité (Gavrilov & Gavrilova, 2011) .....	26
<b>Figure 8</b> : Différence entre l'approche holistique et l'approche phénotypique de la fragilité (Strandberg <i>et al.</i> , 2011) .....	27
<b>Figure 9</b> : Echelle de vieillissement associée au score gériatrique issu de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (Muller & Chateau-Escoffier, 2002).....	34
<b>Figure 10</b> : Proportion de chiens présentant l'item « qualité et densité du pelage » en fonction de l'âge, parmi les 116 chiens de l'étude .....	54
<b>Figure 11</b> : Proportion de chiens présentant l'item « démarche » en fonction de l'âge, parmi les 116 chiens de l'étude.....	54
<b>Figure 12</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ; $\geq 2$ composantes de fragilité parmi 7) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 1$ composante de fragilité parmi 7), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	56
<b>Figure 13</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ; $\geq 3$ composantes de fragilité parmi 7) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 2$ composante de fragilité parmi 7), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	58
<b>Figure 14</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ; $\geq 2$ composantes de fragilité parmi 5) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 1$ composante de fragilité parmi 5), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	59
<b>Figure 15</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ; $\geq 3$ composantes de fragilité parmi 5) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 2$ composante de fragilité parmi 5), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	61
<b>Figure 16</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des 4 classes de chiens constituées en fonction du score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	63
<b>Figure 17</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant obtenu un score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) strictement inférieur à 60 et des chiens ayant obtenus un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 60, parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	64
<b>Figure 18</b> : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant obtenu un score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) strictement inférieur à 56 et des chiens ayant obtenus un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 56, parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés .....	65
<b>Figure 19</b> : Nombre de publications répondant au mot-clé " <i>frailty</i> " dans le moteur de recherche PubMed par année de publication.....	77

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT	Alanine amino transférases
DK	Danemark
DV	Déficient visuel
ECGAMP	Ecole de Chiens Guides pour Aveugles et Malvoyants de Paris
ECVC	Evaluation clinique du vieillissement du chien
FCP	Facteur de confusion potentiel
HHS	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IGF	Insulin-like growth factor
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
OR	Odds ratio
PAL	Phosphatases alcalines
PRF	Phénotype relatif à la fragilité
PT	Protéines totales
RAA	Rénine-angiotensine-aldostérone
RR	Risque relatif
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
UK	Royaume-Uni
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION

En deux-cents ans, soit moins de dix générations, l'espérance de vie de l'homme à la naissance a doublé (Finch, 2010). En 1994, Vaupel *et al.* ont montré qu'il ne s'agissait pas simplement d'un ralentissement du processus de vieillissement mais d'un retard dans la mise en place de ce même processus. Cette découverte a constitué un pivot dans le domaine de la gériatrie puisqu'elle justifie aujourd'hui les recherches sur la compréhension de la physiopathologie du vieillissement dans le but de retarder l'apparition de ce processus (Vaupel, 2010).

Contrairement au vieillissement qui est une mesure chronologique du temps, la fragilité est un concept de gérontologie introduit en 1968 qui est une mesure biologique du temps (Carnes & Olshansky, 1993). En 2001, Fried *et al.* l'ont défini comme étant un syndrome biologique où les réserves et la résistance aux stress sont diminuées, entraînant un dysfonctionnement simultané de plusieurs systèmes physiologiques, ce qui conduit *in fine* à une vulnérabilité aux événements défavorables (survenue de maladies, handicaps, et décès) (Fried *et al.*, 2001).

Afin d'étudier la mise en place du vieillissement ainsi que les maladies associées à l'âge, divers modèles animaux tels que la souris, la mouche, le ver (Kim, 2007), les poissons (Gerhard, 2007), les oiseaux (Ricklefs, 2010) ainsi que les primates non humains (Austad & Fischer, 2011) ont été exploités. A l'heure actuelle, le modèle canin est de plus en plus utilisé dans la compréhension des troubles cognitifs liés au vieillissement, en particulier pour la maladie d'Alzheimer (Cummings *et al.*, 1996 ; Head, 2013). Cependant, ce modèle n'a pas encore été utilisé dans l'étude globale du vieillissement. Pourtant, de nombreux arguments suggèrent sa pertinence :

- **Effectifs** : le chien domestique (*Canis lupus familiaris*) est très représenté dans les foyers avec près de 8 millions de chiens en France répartis dans environ 20 % de l'ensemble des foyers français (FACCO, 2012). Aux Etats-Unis, le chien domestique est encore plus présent puisque plus de 83 millions de chiens sont répartis dans environ 47 % des foyers américains (Wood, 2013). Un tel effectif permet la réalisation d'études sur des échantillons de taille importante et donc des résultats plus précis ;
- **Suivi** : au sein de ces foyers, le chien possède souvent un statut privilégié. De plus, le suivi sanitaire du chien semble une préoccupation importante des propriétaires. A titre illustratif, aux Etats-Unis, plus de 40 milliards de dollars sont dépensés annuellement dans la santé du chien (Rowell *et al.*, 2011). Une telle surveillance permanente de l'animal (comportementale et sanitaire) permet un recueil de données de qualité avec des possibilités de suivi ;
- **Comportement** : la domestication du chien rend sa manipulation plus aisée. De plus, il est souvent facile de motiver un chien par des récompenses alimentaires, ce qui permet de ne pas avoir recours aux privations (Cummings *et al.*, 1996) ;
- **Environnement** : les chiens partagent le même environnement que les propriétaires et, de ce fait, sont exposés aux mêmes facteurs qui prédisposent voire déclenchent certaines maladies (affections dégénératives chroniques, allergies, maladies auto-immunes, infections et néoplasies) (Day, 2010). Les données obtenues par l'intermédiaire de l'étude des chiens domestiques semblent même plus pertinentes que celles obtenues par l'intermédiaire de l'étude des chiens de laboratoire dans la mesure où les chiens domestiques sont exposés aux mêmes facteurs et, surtout, quantitativement de la même façon (intensité et fréquence) que les humains (Waters, 2011) ;
- **Physiologie** : l'utilisation du modèle canin dans des essais thérapeutiques permet un passage aisé des résultats obtenus sur le modèle à l'homme car la pharmacocinétique chez le chien est

quasiment identique à celle de l'homme (Head, 2013). Plus largement, une étude menée en 2013 par Axelsson *et al.* suggère que des gènes associés à la digestion auraient été sélectionnés au cours de la domestication du chien, permettant à ce dernier de survivre avec un régime alimentaire semblable à celui de l'homme. Les chiens disposeraient donc d'une capacité d'absorption des nutriments similaires à la nôtre (Axelsson *et al.*, 2013) ;

- **Génétique** : des études antérieures ont montré une forte homologie entre les génomes canin et humain. En effet, une séquence d'environ 650 millions de paires de bases est commune aux deux génomes, similarité qui n'est pas retrouvée chez le modèle murin (Kirkness *et al.*, 2003). Le séquençage de grande qualité du génome canin réalisé en 2005 n'a fait que confirmer cette hypothèse (Lindblad-Toh *et al.*, 2005). Des études ont montré par ailleurs que près de 400 maladies génétiques canines étaient similaires à celles retrouvées chez l'homme (cancers, affections cardiaques, troubles neurologiques,...) (Parker *et al.*, 2010). De plus, après les humains, les chiens domestiques possèdent la plus grande diversité phénotypique ainsi que le plus grand nombre de maladies survenant naturellement (Rowell *et al.*, 2011). Le modèle génétique canin trouve entre autres sa force dans la façon dont l'espèce et les différentes races associées sont apparues. En effet, l'évolution de l'espèce canine a connu deux goulots d'étranglement : un premier lors de la domestication du chien, un deuxième lors de la création des races. Ces goulots ont sélectionné (par inadvertance ou non) des mutations à l'origine de caractères et/ou de maladies. Ainsi, la faible variabilité génétique intra-raciale associée à la forte prévalence de caractères et de maladies dans ces mêmes races font des chiens un matériel de choix dans la recherche des origines génétiques précises de ces caractères et maladies spécifiques (Parker *et al.*, 2010) ;
- **Longévité** : selon une étude menée sur plus de 100 000 chiens en Angleterre, l'espérance de vie moyenne du chien domestique est estimée à 12 ans (O'Neill *et al.*, 2013). Une durée de vie environ dix fois plus courte que celle de l'homme autorise les recherches sur le maintien de la bonne santé à l'échelle d'une vie entière (Waters, 2011).

En plus d'être un modèle d'étude prometteur pour la recherche en humaine, le chien domestique occupe une place privilégiée au sein des foyers, parfois comme membre à part entière du cercle familial (Cohen, 2002). Il paraît donc naturel que toute nouvelle connaissance concernant le vieillissement du chien soit bien accueillie par les propriétaires dans la mesure où elle pourrait permettre une meilleure prise en charge de leur animal.

L'étude de la fragilité chez le chien prend ainsi toute son importance que ce soit en tant que modèle animal pour la recherche dans le domaine de la gérontologie humaine, ou en tant qu'outil d'amélioration de la santé et du bien-être du « meilleur ami de l'homme ».

Dans cette thèse, nous nous sommes attachés à établir un phénotype relatif à la fragilité (PRF) chez le chien à partir d'une grille gériatrique. Pour cela, nous avons utilisé les données fournies par les bilans gériatriques de chiens guides d'aveugle en exercice, appartenant à l'Ecole de chiens guides pour aveugles et malvoyants de Paris.

Dans cette perspective, nous rappellerons tout d'abord des données bibliographiques concernant le vieillissement et la fragilité. Puis nous nous intéresserons aux données issues de l'étude citée précédemment. Enfin, nous discuterons des résultats obtenus.

**PREMIÈRE PARTIE**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**





# I. LE VIEILLISSEMENT

---

## A. THEORIES SUR LE VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est dû à quatre processus particuliers (Jain *et al.*, 2012) :

- **Répression des gènes** : chaque cellule contient un nombre important de gènes qui peuvent être divisés en deux catégories : ceux destinés à être transmis à la progéniture, et ceux destinés au fonctionnement de la cellule. Si un gène « de fonction » important n'est pas exprimé temporairement, la cellule qui le porte ne pourra pas fonctionner de façon optimale ;
- **Communication intracellulaire et réarrangements spatiaux** : il existe un arrangement spatial optimal que ce soit à l'échelle cellulaire, du tissu, de l'organe, du système physiologique ou de l'organisme. Tout changement associé sera responsable d'une perte d'efficacité fonctionnelle qui peut conduire à la mort cellulaire ;
- **Accumulation de déchets** : les déchets de l'organisme s'accumulent au cours du temps car la capacité des cellules à prendre en charge ces déchets diminue ;
- **Epuisement des réserves** : le fonctionnement cellulaire se détériore progressivement au cours du temps. L'accumulation des dysfonctionnements entraîne une perte fonctionnelle des systèmes physiologiques.

*Remarque : La classification qui va suivre n'est qu'une suggestion et n'est pas exhaustive. Il n'existe pas de classification pour laquelle les scientifiques sont unanimes dans la mesure où de nombreuses théories sont reliées voire incluses les unes dans les autres.*

Il existe deux types de théories sur le vieillissement :

- Les **théories mécaniques** qui comprennent les théories stochastiques et les théories sur le vieillissement programmé (Jin, 2010) ;
- Les **théories évolutionnistes** (Ljubuncic & Reznick, 2009).

### 1. Théories mécaniques

#### i. Théories stochastiques

#### ☞ THÉORIE DE L'USURE (*WEAR AND TEAR*)

C'est en 1882 qu'August Weismann a décrit pour la première fois la théorie de l'usure dans son ouvrage *Über die Dauer des Lebens* (« Sur la durée de vie ») qui stipule que l'organisme et ses cellules sont endommagés par leur utilisation, et que les systèmes de réparation ne sont pas assez performants pour éliminer tous les dommages. Dans cette théorie, l'individu est souvent comparé à une machine où l'usure progressive des mécaniques correspondrait au vieillissement (Jin, 2010).

Malgré son ancrage profond dans l'inconscient collectif, la théorie de l'usure est incomplète voire problématique dans la mesure où elle ne permet pas d'expliquer les grandes différences de longévité entre espèces cellulaires proches (par exemple, les espèces mammifères) ou encore, l'existence du plateau de mortalité<sup>1</sup> (Mitteldorf, 2010). Weismann s'est lui-même détourné de sa première théorie, au profit de la théorie évolutionniste de la mort programmée qui est décrite plus bas.

---

<sup>1</sup> Lors du processus de vieillissement, le taux de mortalité augmente jusqu'à atteindre une valeur stable à des âges très avancés. Ce phénomène a été montré chez *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans* et dans l'espèce humaine.

### ☞ THEORIE DU RYTHME DE VIE (*RATE OF LIVING*)

La théorie du rythme de vie a été suggérée en 1908 par Rubner (Rubner, 1908) et posée par Pearl en 1928 (Pearl, 1928). L'idée fondamentale de cette théorie est que chaque individu possède une quantité finie d'énergie pour toute la durée de sa vie. Ainsi, plus l'énergie est consommée rapidement, plus les dommages tissulaires et organiques vont s'accumuler rapidement, conduisant à une accélération du vieillissement. Cette théorie suggère donc que la longévité est inversement proportionnelle à la dépense énergétique par unité de temps (Brys *et al.*, 2007).

De nombreuses études dans différentes espèces (*Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, souris, vers) ont montré que cette théorie ne pouvait pas être exacte car une grande longévité n'était pas associée à un faible métabolisme. A l'inverse, des études menées sur la drosophile et la souris ont montré une association entre une grande longévité et un métabolisme important (Brys *et al.*, 2007).

### ☞ THEORIE DES RADICAUX LIBRES / DU STRESS OXYDATIF

La théorie des radicaux libres a été introduite par Gerschman en 1954 (Gerschman *et al.*, 1954) puis développée par Harman en 1956 (Harman, 1956). Les radicaux libres, sous-produits inévitables du métabolisme oxygéné, sont responsables de dommages à l'échelle moléculaire par différents mécanismes (De Jaeger & Cherin, 2011) :

- En se liant aux macromolécules du tissu conjonctif ce qui diminue la diffusion des substances nutritives vers les cellules périphériques ;
- En se liant à l'ADN, les radicaux libres peuvent causer des mutations ;
- En réagissant avec les lipides des membranes cellulaires, provoquant une réduction de la perméabilité membranaire ;
- En étant à l'origine de l'accumulation cellulaire de débris lipoprotéiques appelés lipofuscine.

L'accumulation des altérations moléculaires entraînerait une diminution de l'activité cellulaire, et, *in fine*, la mort de l'organisme. Ainsi, la longévité serait inversement proportionnelle à la quantité de radicaux libres produits.

Afin d'élargir la théorie à tous les oxydants potentiels (et pas uniquement aux radicaux libres), cette dernière porte aujourd'hui le nom de « théorie du stress oxydatif ».

Cette théorie a longtemps été privilégiée mais n'explique pas à elle seule le processus du vieillissement puisque des études ont montré que l'association entre une forte production d'agents oxydants et une faible longévité n'était pas toujours assurée (Brys *et al.*, 2007). Ainsi, la communauté scientifique reconnaît que les radicaux libres contribuent et aggravent le processus de vieillissement sans l'initier.

### ☞ THEORIE DES LIAISONS CROISEES (*CROSSLINKAGE*)

En 1942, Bjorksten a proposé une théorie structurale fondée sur l'évolution d'une molécule omniprésente dans l'organisme : le collagène. En effet, la théorie des liaisons croisées repose sur le fait que la macromolécule de collagène est un assemblage de molécules de collagène plus petites. En début de vie, il existe peu de liaisons entre ces molécules, permettant une grande souplesse et une grande élasticité. Au cours du temps, des « liaisons croisées » se mettent en place entre les différentes macromolécules, entraînant une augmentation de la rigidité. C'est cette rigidité qui serait à l'origine des troubles organiques associés au vieillissement (Bjorksten & Tenhu, 1990).

De la même façon que la théorie du stress oxydatif, cette théorie est acceptée par la communauté scientifique comme mécanisme intervenant lors du vieillissement mais ne permet pas d'expliquer l'origine du vieillissement tel qu'il est observé.

## ☞ THEORIE DES MUTATIONS SOMATIQUES

La théorie des mutations somatiques a été amenée par Szilárd en 1959. Celle-ci repose sur le fait que, dans toute cellule d'un organisme vivant, l'ADN subit des altérations de façon continue. Tandis que la plupart de ces dommages sont réparés, certains s'accumulent car les ADN polymérasés et les autres systèmes de réparation sont dans l'incapacité de corriger les erreurs aussi rapidement qu'elles sont produites. Avec le temps, les altérations s'accumulent et conduisent à une détérioration et un dysfonctionnement cellulaires. Au-delà d'un certain seuil, la cellule est détruite ce qui occasionne, à long terme, des dysfonctionnements à l'échelle de l'organisme. Il en va de même pour l'ADN mitochondrial et la fonction mitochondriale.

Cette théorie est soutenue par de nombreuses publications comme étant le mécanisme final du vieillissement. Cependant, elle ne permet pas de définir entièrement l'origine du vieillissement (Kennedy *et al.*, 2012).

### ii. Théories du vieillissement programmé

## ☞ THEORIE DE LA REGULATION DES GENES

La théorie de la régulation des gènes suggère que le vieillissement résulte de changements dans l'expression des gènes avec l'âge (Weinert & Timiras, 2003).

Par exemple, chez *Caenorhabditis elegans*, la drosophile et la souris, la diminution de l'activation des voies de l'IGF (Insulin-like Growth Factor) est associée à une augmentation de la durée de vie par l'activation du facteur de transcription responsable de la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose, de la réparation de l'ADN, du métabolisme et de la résistance au stress oxydatif (Piper *et al.*, 2008 ; Kleemann & Murphy, 2009 ; Toivonen & Partridge, 2009).

Cette théorie est en lien étroit avec la théorie neuroendocrinienne (cf. ci-dessous) puisque les hormones sont des effecteurs privilégiés de l'expression génétique.

## ☞ THEORIE NEUROENDOCRINIENNE

La théorie neuroendocrinienne postule que le vieillissement est dû à des changements dans les fonctions neuronales et endocriniennes, fonctions essentielles pour :

- Coordonner la communication et la capacité de réponse de tous les systèmes physiologiques avec l'environnement extérieur ;
- Programmer des réponses physiologiques face à des stimuli de l'environnement ;
- Maintenir un état de fonctionnement optimal pour la reproduction et la survie, tout en s'adaptant aux exigences environnementales.

Ces changements, souvent préjudiciables, atteignent non seulement les neurones et les hormones qui régulent des fonctions cruciales vis-à-vis de l'évolution (reproduction, croissance, développement,...), mais atteignent aussi ceux qui régulent la survie *via* l'adaptation au stress. Ainsi, la longévité serait contrôlée par des boucles de régulation hormonale et neuronale (Weinert & Timiras, 2003).

L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) possède un rôle prépondérant puisqu'une de ses fonctions majeures est de contrôler les ajustements physiologiques nécessaires au maintien de l'homéostasie de l'organisme, face aux variations environnementales continues. Tout au long de la vie, l'organisme est soumis de façon chronique à divers stress, ce qui épuise progressivement les capacités adaptatives de ce même organisme.

## ☞ THEORIE IMMUNOLOGIQUE (*IMMUNOSENESCENCE*)

La théorie immunologique suggère que le vieillissement est dû à la diminution progressive de la capacité de l'organisme à distinguer le soi du non-soi (c'est-à-dire à la mise en place d'une auto-immunité), ainsi qu'à la présence d'une inflammation chronique à bas bruit. Cette « immunosénescence » est liée à une diminution progressive de la quantité de lymphocytes T (LT) naïfs, en lien avec la régression du thymus après la puberté, associée à une augmentation du nombre de LT différenciés mais peu variés et parfois auto-réactifs. Ce phénomène est dû à différents mécanismes (Prelog, 2006 ; Goronzy & Weyand, 2012 ; Goronzy *et al.*, 2013) :

- Afin d'entretenir le pool de LT, l'organisme a recours à la prolifération homéostatique de LT périphériques, caractérisée par une multiplication clonale de LT différenciés préexistants (dont ceux réagissant faiblement avec les auto-antigènes) ;
- La perte du récepteur CD28 est typique chez les LT ayant subi trop de réplifications. Schirmer *et al.* ont montré en 1998 que les LT CD28- présentaient une résistance augmentée à l'apoptose et une capacité d'auto-activation (activation sans la présence d'antigène) ;
- L'exposition chronique à des antigènes (par exemple, au Cytomegalovirus) provoque une multiplication oligoclonale de LT et une activation chronique des processus inflammatoires favorisant l'apparition de certaines maladies telles que l'athérosclérose, le diabète de type 2, la maladie d'Alzheimer ou encore l'ostéoporose (Franceschi, 2007).

La théorie immunologique reste acceptée par le corps scientifique et validée par de nombreuses études. En outre, des études menées sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) semblent appuyer cette théorie. En effet, la physiopathologie de ce virus se caractérise entre autres par une destruction massive des lymphocytes T-CD4. Des études ont montré que les sujets infectés par le virus semblent présenter un vieillissement accéléré par rapport aux sujets non infectés (Desquilbet *et al.*, 2007 ; Chou *et al.*, 2013 ; Pathai *et al.*, 2013).

La force de cette théorie réside dans le fait qu'elle n'exclut aucune autre théorie sur le vieillissement. A l'inverse, elle permet de faire le lien entre elles. Par exemple, le stress oxydatif qui accélère le raccourcissement des télomères pourrait forcer la sénescence des LT. De plus, les radicaux libres peuvent affecter l'intégrité membranaire des cellules T ce qui conduirait à une mauvaise conduction des signaux. De même, les altérations génétiques associées à des mécanismes de réparation inadéquats peuvent être particulièrement délétères.

### 2. *Théories évolutionnistes*

La théorie de l'évolution de Darwin est fondée sur le concept qu'il existe des variations de caractères entre individus qui sont aléatoires et héréditaires (par le mécanisme de mutation génétique). Ces variations sont à l'origine d'une sélection naturelle *via* la reproduction préférentielle des individus particulièrement bien adaptés à un environnement donné. Comme cela a été mentionné précédemment, le vieillissement est un processus physiologique entraînant une vulnérabilité aux défaillances organiques et aboutissant à la mort de l'individu, ce qui est en contradiction avec la théorie de l'évolution de Darwin (Gavrilov & Gavrilova, 2002). En effet, comment l'évolution peut-elle favoriser un mécanisme qui augmente la mortalité et diminue les capacités de reproduction ? Comment les gènes à l'origine du vieillissement évoluent-ils ?

#### i. **Théorie de la mort programmée et limite de Hayflick**

Ces questions ont été abordées en 1891 par Weismann, qui a développé la théorie de la mort programmée. L'hypothèse initiale de Weismann était que le vieillissement était un processus de sélection naturelle permettant d'avantager l'espèce en remplaçant les individus « usés » par de

jeunes individus. Un tel « turn-over » permettrait de ne pas perdre de ressources (spatiales et alimentaires) dans l'entretien de vieux individus.

Afin d'expliquer le mécanisme biologique sous-tendant sa théorie de la mort programmée, Weismann a suggéré l'idée qu'il existait un nombre limité de divisions cellulaires pour les cellules somatiques, déterminé dès le stade embryonnaire. Ainsi, les différences interspécifiques de longévités seraient liées à ce nombre, qui varierait d'une espèce à l'autre (Ljubuncic & Reznick, 2009). En 1951, Hayflick expose cette limite qui prendra ensuite son nom (Hayflick, 1965). La suggestion de Weismann a ensuite été validée par Swim en 1959 qui a montré que des fibroblastes issus d'embryons normaux de lapin, de poule et d'homme présentaient tous un nombre de divisions cellulaires limité (Swim, 1959).

Cependant, même si l'existence de cette limite a été prouvée, cette dernière ne permet finalement pas de justifier la théorie de la mort programmée de Weismann. En effet, bien que les cellules ne soient plus capables de se multiplier, aucun mécanisme d'apoptose programmée n'est associé à cet arrêt de multiplication. A l'inverse, il a été supposé que ce mécanisme était bénéfique à la survie de l'organisme dans la mesure où elle permettait la prévention de la multiplication de cellules cancéreuses (Gavrilov & Gavrilova, 2002).

Plus tard, des études ont invalidé cette théorie de la mort programmée : la longévité du pinson des arbres, du campagnol des champs et du chimpanzé, sauvages et élevés en captivité ont été comparées. Il a été montré que la longévité des individus sauvages était bien inférieure à celle des animaux élevés en captivité, en lien avec la prédation, la faim, la maladie, les conditions naturelles difficiles. Ce résultat infirme la théorie de la mort programmée dans la mesure où il paraît très peu probable qu'un tel mécanisme soit conservé au cours de l'évolution sans pouvoir (ou très peu) s'exprimer dans les conditions naturelles car les organismes ne parviennent que très difficilement à atteindre l'âge requis (Gavrilov & Gavrilova, 2002).

## **ii. Théorie de l'accumulation de mutations**

L'idée fondatrice de la théorie proposée par Medawar en 1952 est que la force de la sélection naturelle diminue avec l'âge, le vieillissement n'étant qu'un sous-produit de cette sélection naturelle sachant que :

- La probabilité qu'un individu se reproduise est dépendant de l'âge : elle est nulle à la naissance, atteint son maximum à l'âge adulte puis décroît ;
- Tous les individus sont destinés à mourir (maladies, accidents, prédation,...).

Ainsi, d'un côté, les mutations délétères exprimées à un jeune âge sont fortement contre-sélectionnées dans la mesure où elles ont un impact très négatif sur la fitness<sup>2</sup>. De l'autre côté, les mutations délétères exprimées en fin de vie ont relativement peu d'impact sur la sélection naturelle car leurs porteurs ont déjà pu transmettre leurs gènes à la génération suivante.

L'expression de gènes « dangereux » en fin de vie n'est donc pas contre-sélectionnée (Ljubuncic & Reznick, 2009).

## **iii. Théorie de la pléiotropie antagoniste**

Le modèle de la pléiotropie antagoniste suggère que certains gènes sont avantageux à un jeune âge mais défavorables à un âge avancé : ce sont les gènes pléiotropiques. Cette théorie est fondée sur deux hypothèses (Gavrilov & Gavrilova, 2002) :

- L'expression d'un gène particulier a un effet sur différents caractères de l'organisme (pléiotropie) ;

---

<sup>2</sup> Capacité des organismes à survivre et se reproduire dans un environnement donné.

- Les effets pléiotropiques peuvent affecter la fitness individuelle de façon antagoniste (bénéfique à un jeune âge et délétère à un âge avancé).

C'est ainsi que des gènes défavorables à un âge avancé peuvent être conservés pour leurs avantages chez le jeune individu (augmentation de la fitness, de la fertilité,...). Par exemple, les mutations conduisant à une surproduction d'hormones sexuelles (donc à une amélioration de la fitness) seraient sélectionnées malgré l'augmentation de la prévalence des cancers des organes sexuels (prostate, ovaires, testicules,...) (Ljubuncic & Reznick, 2009). Cette théorie s'applique également au système immunitaire puisque, comme nous l'avons mentionné plus haut, l'exposition chronique à des antigènes provoque la mise en place d'une inflammation chronique à bas bruit contribuant à l'apparition de certaines maladies (athérosclérose, diabète de type 2, maladie d'Alzheimer, ostéoporose,...) alors qu'à un jeune âge, cette inflammation est bénéfique et permet l'élimination des agents pathogènes (Franceschi, 2007).

Bien que les théories de l'accumulation de mutations et de la pléiotropie antagoniste semblent très proches, une différence essentielle les distingue : dans la théorie de l'accumulation des mutations, les gènes responsables d'effets délétères à un âge avancé s'accumulent passivement d'une génération à une autre, alors que dans la théorie de la pléiotropie antagoniste, ces gènes sont activement gardés dans le pool génétique par la pression de sélection (Ljubuncic & Reznick, 2009).

#### iv. Théorie du soma jetable

La théorie du soma jetable postule qu'un organisme dépense son énergie dans deux tâches : son entretien et la reproduction (Lorenzini *et al.*, 2011). Cette théorie rejoint celle de la pléiotropie antagoniste puisqu'elle suggère que des mutations sur certains gènes conduiraient à des effets antagonistes (Ljubuncic & Reznick, 2009) :

- **Effet bénéfique** : énergie disponible pour l'activité reproductrice, dans les tissus germinaux ;
- **Effet délétère** : arrêt partiel des systèmes de correction moléculaire dans les tissus somatiques pour fournir l'énergie demandée.

Le vieillissement serait ainsi le résultat de l'accumulation de dommages non réparés dans les tissus somatiques.

Cette distinction entre les tissus somatiques et reproducteurs est fondamentale car la lignée germinale doit être maintenue à un niveau tel qu'elle reste viable à travers les générations, alors que le soma n'a besoin d'être viable que le temps d'une seule génération. Ainsi, le concept clé de la théorie du soma jetable est celui de l'équilibre entre l'entretien et la réparation somatiques, et la reproduction.

Cette théorie permet de relier les théories mécaniques et évolutionnistes en expliquant le vieillissement comme étant le résultat d'une accumulation progressive de dommages moléculaires et cellulaires, qui est elle-même la conséquence de limitations évolutives programmées génétiquement dans les systèmes de réparations et d'entretien (Ljubuncic & Reznick, 2009).

## B. ETUDE DU VIEILLISSEMENT CHEZ LE CHIEN

### 1. Population canine française

D'après une étude menée d'octobre à novembre 2012 par la FACCO et la SOFRES en France sur 14 000 foyers français issu du Panel Postal Métascope, la population canine est estimée à environ 7,42 millions d'individus dans une population totale de 63 millions d'animaux de compagnie. Depuis 7 ans, la population canine est en décroissance avec une diminution d'environ 100 000 animaux par an entre 2010 et 2012 (FACCO, 2012).

Le profil des possesseurs de chiens en 2012 issu de cette étude est décrit dans le Tableau 1. Près de 80 % des possesseurs de chiens habitaient dans une maison et/ou disposaient d'un jardin. Plus d'un tiers d'entre eux résidaient en milieu dit « rural ».

**Tableau 1 : Profil des possesseurs de chiens en France en 2012, parmi les 14 000 foyers du Panel Postal Métascope (FACCO, 2012)**

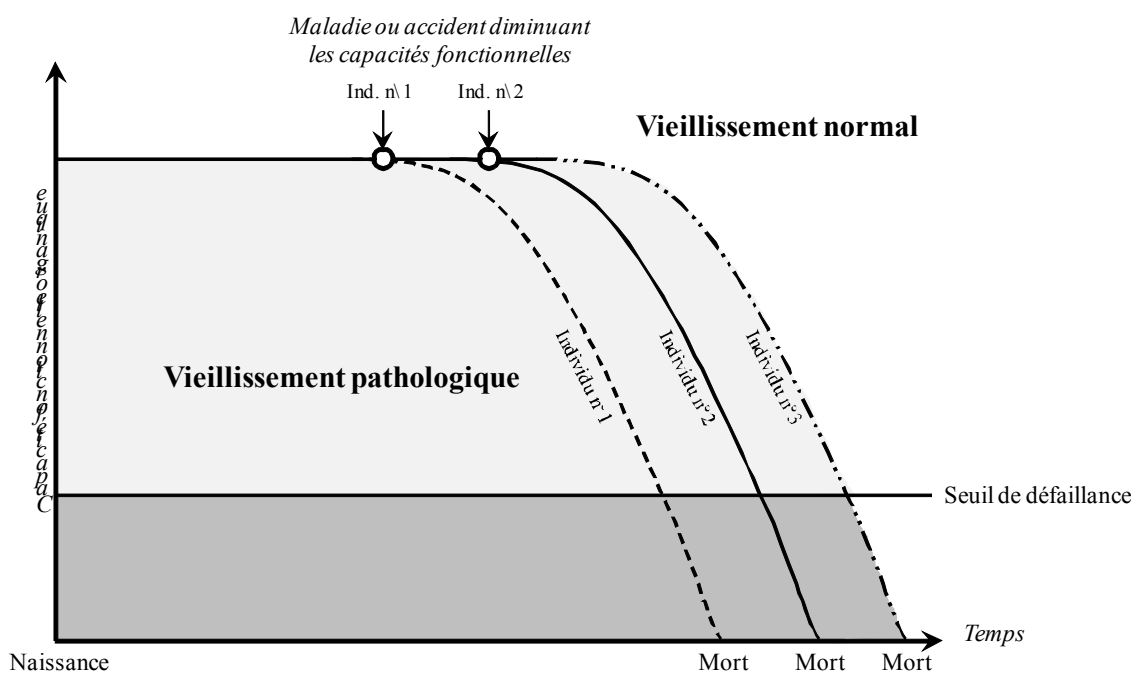
Critère	Proportion de foyers (%) (N = 14 000)
Habiter dans une maison	80,4
Habitation avec jardin	77,6
Localisation rurale (< 2 000 habitants)	35,2

## 2. Notion de vieillissement

Le vieillissement peut être défini comme étant un processus biologique complexe entraînant pour chaque individu une perte progressive des capacités de maintien de l'homéostasie, en réponse aux agressions internes (maladies) et externes (facteurs environnementaux) (Muller & Chateau-Escoffier, 2002 ; Muller *et al.*, 2004).

En soi, le vieillissement n'est pas considéré comme un état pathologique, il s'agit d'un processus physiologique entraînant une vulnérabilité aux défaillances organiques et aboutissant à la mort de l'individu (Muller & Chateau-Escoffier, 2002 ; Muller *et al.*, 2004). L'intervention ou non de maladies ou d'accidents diminuant les capacités organiques au cours de la vie de l'individu permet de distinguer le vieillissement normal (la sénescence) du vieillissement pathologique (la sénilité) (cf. Figure 1). Cependant, la mort intervient beaucoup plus fréquemment suite à une maladie que de façon naturelle (Muller & Chateau-Escoffier, 2002).

**Figure 1 : Représentation schématique du vieillissement en fonction du temps (Muller & Chateau-Escoffier, 2002)**



Le vieillissement présente quatre caractéristiques (Muller *et al.*, 2004) :

- Une apparition progressive et insidieuse ;
- Une irréversibilité ;
- Une implication de tous les organes ;
- Une variabilité d'expression selon les individus.

### 3. Seuil de sénescence chez le chien

Le seuil de sénescence peut être défini comme l'âge à partir duquel les individus sont considérés comme vieillissants, ou à partir duquel les maladies liées au vieillissement commencent à apparaître.

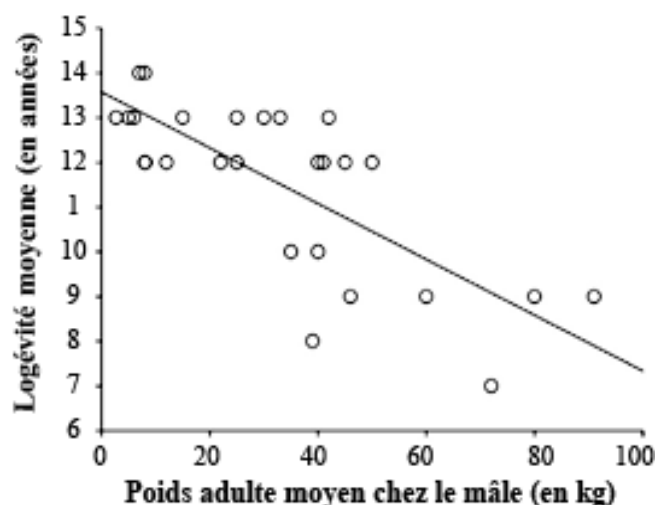
Déterminer ce seuil est essentiel en clinique dans la mesure où cela permet de proposer une consultation adaptée à l'animal présenté. Généralement, on estime qu'un animal commence à vieillir lorsqu'il entame le dernier quart de son espérance de vie : il débute alors sa période gériatrique (Haond, 2002). Cependant, il n'existe pas d'âge précis déterminant la limite entre l'animal adulte et l'animal âgé pour tout chien. En effet, le vieillissement dépend, entre autres, de facteurs génétiques tels que le format (Selman *et al.*, 2013). Le Tableau 2 donne l'âge approximatif d'entrée en période gériatrique en fonction du gabarit du chien selon une étude menée par l'American Animal Hospital Association en 1991 (Haond, 2002).

**Tableau 2 : Début de la période gériatrique chez le chien d'après une étude réalisée par l'American Animal Hospital Association en 1991 (Haond, 2002)**

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

L'âge d'entrée en période gériatrique étant dépendant du format du chien, la longévité de l'animal l'est également comme l'illustre la Figure 2, avec une longévité inversement proportionnelle au gabarit (Patronek *et al.*, 1997 ; Proschowsky *et al.*, 2003 ; Adams *et al.*, 2010 ; O'Neill *et al.*, 2013 ; Selman *et al.*, 2013).

**Figure 2 : Longévité moyenne en fonction du poids adulte moyen chez le mâle parmi 32 races canines (Selman *et al.*, 2013)**





La longévité est également dépendante de la race du chien. Ainsi, des études à l'échelle nationale au Danemark (en 2003) et en Angleterre (en 2010 et 2013) ont mis en évidence une disparité dans la longévité en fonction de la race du chien (cf. Tableau 3) :

**Tableau 3 : Races canines ayant présenté les plus faibles et fortes longévités dans 3 études nationales (Proschowsky *et al.*, 2003 ; Adams *et al.*, 2010 ; O'Neill *et al.*, 2013)**

Etude	Grande longévité		Faible longévité	
	Race	Longévité médiane (en années)	Race	Longévité médiane (en années)
<b>Prochowsky <i>et al.</i>, 2003 (DK)</b>	Berger des Shetland	12,0	Bouvier bernois	7,0
	Caniche	12,0	Lévrier	7,0
	Teckel à poil long	12,0	Molossoïde	7,0
<b>Adams <i>et al.</i>, 2010 (UK)</b>	Lakeland Terrier	15,5	Dogue de Bordeaux	3,8
	Terrier irlandais	14,8	Shar-pei	6,3
	Chien de Canaan	14,6	Bouledogue	6,3
<b>O'Neill <i>et al.</i>, 2013 (UK)</b>	Caniche nain	14,2	Dogue de Bordeaux	5,5
	Bearded Collie	13,7	Dogue allemand	6,0
	Border Collie	13,5	Mastiff	7,1

DK : Danemark ; UK : Royaume-Uni.

Ces mêmes études ont également montré que les individus de race pure ont une espérance de vie plus courte que celle des individus de races croisées (Proschowsky *et al.*, 2003 ; O'Neill *et al.*, 2013).

Il n'existe aucun consensus quant à l'effet du statut entier *versus* stérilisé sur la longévité :

- Dans une étude menée en 1999 par Michell *et al.*, la longévité des femelles stérilisées était plus importante que celle des femelles entières alors que la longévité des mâles castrés était plus faible que celle des mâles entiers (Michell, 1999) ;
- En 2001, Moore *et al.* ont montré que les mâles castrés avaient une longévité plus importante que les mâles entiers parmi les chiens de l'armée américaine (Moore *et al.*, 2001) ;
- L'étude d'O'Neill *et al.* en 2013 a montré que les femelles stérilisées avaient une longévité plus courte que les autres chiens (femelles entières, mâles castrés, mâles entiers) (O'Neill *et al.*, 2013).

Une étude récente menée par Waters *et al.* en 2011 a soulevé une question intéressante puisqu'en étudiant une même cohorte mais de façons différentes, les chercheurs ont trouvé dans un premier temps que les femelles stérilisées avaient une longévité plus importante que celle des femelles entières, et dans un deuxième temps, le résultat inverse a été trouvé. Cette différence était due à la manière de classer les individus. En effet, l'intérêt est moins dans le statut stérilisé/entier au moment du décès (première méthode de classement), que le temps d'exposition aux hormones sexuelles (seconde méthode de classement) (Waters *et al.*, 2011). La pertinence des résultats dans ce domaine reste donc encore à confirmer.

Afin de mieux comprendre le lien entre l'âge de l'animal et les caractéristiques de son vieillissement, de nombreuses publications ont essayé de proposer un rapport entre l'âge de l'animal et celui de l'être humain. En 1997, une étude menée par Patronek *et al.* a mis en évidence une équation permettant d'illustrer ce rapport appelée la formule de Patronek (Patronek *et al.*, 1997) :

$Y = (-0,013 M + 0,0221) X^3 + (-0,0285 M - 0,1071) X^2 + (0,2911 M + 4,9979) X - 3,6437 X + 37,243$  où Y correspond à l'âge humain recherché, X correspond à l'âge de l'animal et M correspond à la longévité médiane par taille et par race.

**Tableau 4 : Correspondance simplifiée entre l'âge canin et l'âge humain en fonction du poids du chien (Muller *et al.*, 2004)**

	1 an	1,5 an	2 ans	4 ans	6 ans	8 ans	11 ans	12 ans	15 ans	16 ans	18 ans	20 ans
< 15 kg	20	24	28	36	44	52	64	68	80	84	90	100
15 à 45 kg	18	21	27	39	51	63	80	85	100			
> 45 kg	14	18	22	40	58	76	100					

Le seuil de sénescence étant dépendant de nombreux facteurs autres que l'âge, il paraît peu pertinent de ne se servir que de l'âge chronologique pour déterminer ce seuil. Ainsi, en pratique, il est indispensable de savoir reconnaître un animal qui, cliniquement, commence à présenter des signes de vieillissement, d'autant plus qu'une détection précoce permettra la mise en place rapide de mesures préservant la qualité de vie de l'animal le plus longtemps possible.

## II. LA FRAGILITÉ

---

### A. CONCEPT DE FRAGILITÉ

Le concept de fragilité a été introduit en 1968 par O'Brien *et al.* (Zaslavsky *et al.*, 2013). Ces derniers ont défini le développement progressif de la fragilité comme étant une réaction excessive et disproportionnée à des événements indésirables chez des personnes âgées.

Suite à cette première publication, ce concept a très rarement été rencontré dans la littérature médicale jusqu'aux années 80. En 1988, Winograd *et al.* ont proposé la première définition quantitative de la fragilité : les personnes fragiles sont définies comme étant des individus présentant au moins un des quinze syndromes gériatriques<sup>3</sup> (Winograd *et al.*, 1988 ; Zaslavsky *et al.*, 2013).

Il n'existe pas de consensus quant à la définition de la fragilité mais elle est très souvent décrite comme étant un syndrome biologique où les réserves et la résistance aux stress sont diminués, ceci résultant d'un dysfonctionnement conjoint de plusieurs systèmes physiologiques. Cette diminution engendre une vulnérabilité aux événements défavorables tels que la survenue de maladies, de handicaps, de placements en institution, et de décès (Fried *et al.*, 2001). En d'autres termes, il s'agit de l'expression d'un manque de capacité adaptative de l'organisme (Song *et al.*, 2010).

Le groupe de travail sur la fragilité de la société américaine de gériatrie a adopté la définition proposée par Fried *et al.* comme définition opérationnelle pour la suite de leurs recherches (Lang *et al.*, 2009). Cette définition sera donc celle choisie comme support pour l'étude présentée ultérieurement dans cette thèse.

Notons qu'à l'heure actuelle, le concept de fragilité n'a été appliqué au modèle animal qu'au travers d'études portant sur la souris (Walston *et al.*, 2008 ; Parks *et al.*, 2012 ; Liu *et al.*, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2013).

### B. ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FRAGILITÉ

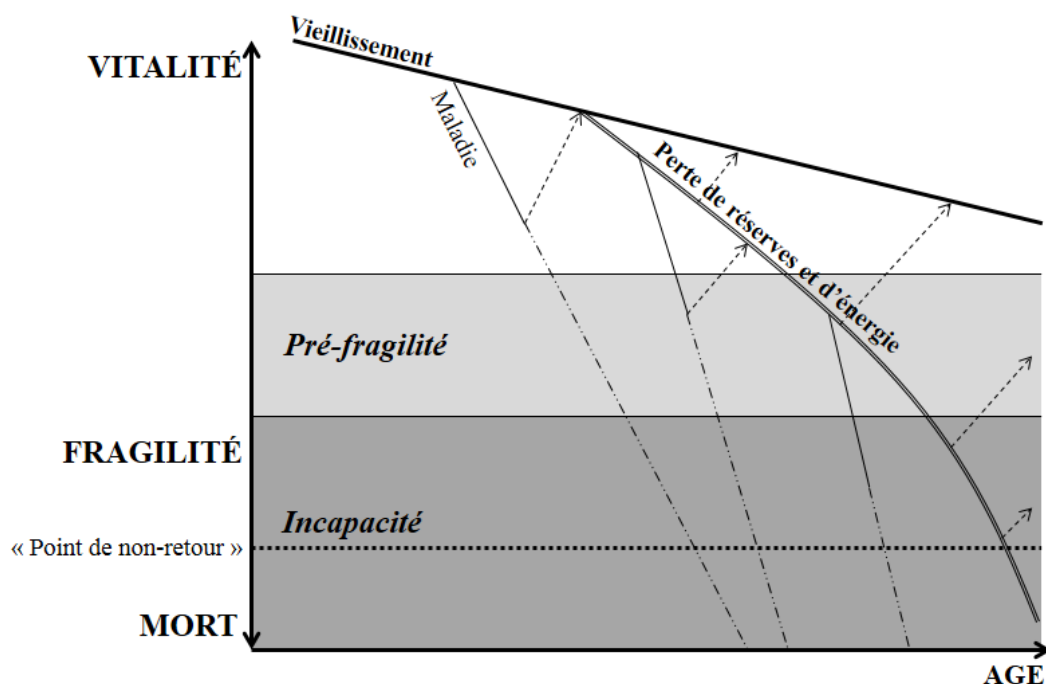
Le risque de fragilité augmente de façon non-linéaire avec l'âge (Pel-Littel *et al.*, 2009) et avec le nombre de dysfonctionnements dans les systèmes physiologiques (Fried *et al.*, 2009). Lorsqu'un certain seuil dans le nombre de dysfonctionnements est atteint, le risque de fragilité augmente. Jusqu'à un certain point, la fragilité peut être réversible si des mesures adéquates sont entreprises (Ahmed *et al.*, 2007). Cependant, lorsque le « point de non-retour » est atteint, des incapacités irréversibles se mettent en place. Cette évolution est illustrée dans la Figure 3.

---

<sup>3</sup> Trouble de la marche, problème de chute, trouble de l'audition, trouble de la vue, trouble de la continence, syndrome démentiel, syndrome confusionnel, syndrome régressif, syndrome dépressif, syndrome de glissement, perte d'autonomie, perte de poids, présence d'escarres, altération de l'état général et état grabataire.

Figure 3 : Voies menant à la fragilité, l'incapacité et la mort (Strandberg *et al.*, 2011)

Une perte excessive de réserves et d'énergie ou la survenue de maladies font tendre le vieillissement « normal » vers les états pré-fragiles et fragiles. Les flèches en pointillé montrent la réversibilité potentielle qui est possible en situation de pré-fragilité comme en situation d'incapacité.



Quatre pistes majeures ont été considérées comme importantes concernant l'étude de l'étiologie de la fragilité (Fried *et al.*, 2004) :

- Facteurs génétiques (épigénétiques) ;
- Vieillessement ;
- Facteurs environnementaux ;
- Maladies subcliniques et conséquences de maladies et traumatismes temporaires.

A partir de ces quatre pistes, les mécanismes conduisant à la fragilité ont été étudiés à trois échelles :

- Echelle cellulaire ;
- Echelle du système physiologique ;
- Ensemble des systèmes, c'est-à-dire à l'échelle de l'organisme dans son ensemble.

### 1. Echelle cellulaire

A l'échelle cellulaire, les dommages causés par l'accumulation de stress oxydatifs est une des grandes hypothèses soutenues par de nombreux scientifiques comme pouvant être une cause menant à la fragilité. Ces dommages apparaissent lorsque les mécanismes de réparation cellulaire au sens large ne sont plus capables d'assurer efficacement leur fonction (Walston, 2004).

La perte des télomères, avec ses impacts sur la division cellulaire et la synthèse protéique, a été fortement associée au déclin physiologique chez les personnes âgées. Cawthon *et al.* ont montré que le taux de mortalité chez les individus âgés ayant de courts télomères était deux fois plus important que le taux de mortalité chez les individus âgés ayant de longs télomères (Cawthon *et al.*, 2003). Cependant, une étude plus récente n'a trouvé aucune association entre l'indice de fragilité et la longueur des télomères. Les chercheurs en ont conclu que bien que la longueur des télomères puisse

être un biomarqueur de la sénescence cellulaire, cette relation ne semble pas extrapolable à la fragilité (Woo *et al.*, 2008).

Les troubles à l'échelle des organes résultent des troubles du fonctionnement au sein des cellules ayant un fort « turn-over » telles que les cellules du tissu conjonctif ou de la trame osseuse. Cependant, il est à noter que tout dommage à l'échelle cellulaire ne trouve pas obligatoirement son écho à l'échelle de l'organe. En effet, un dégât structurel n'implique pas forcément un trouble fonctionnel. La seule affirmation correcte est : plus il y a de dommages à l'échelle structurelle (cellulaire), plus le risque d'apparition des troubles fonctionnels (organe) augmente (Howlett & Rockwood, 2013).

## 2. *Echelle du système physiologique*

A une échelle plus grande, par l'observation de modifications des biomarqueurs spécifiques de ces systèmes physiologiques, de nombreuses études ont permis d'établir un lien entre l'inflammation, les dérégulations hormonales, l'activation des voies de l'hémostase, les anomalies métaboliques, et la fragilité (cf. Tableau 5).

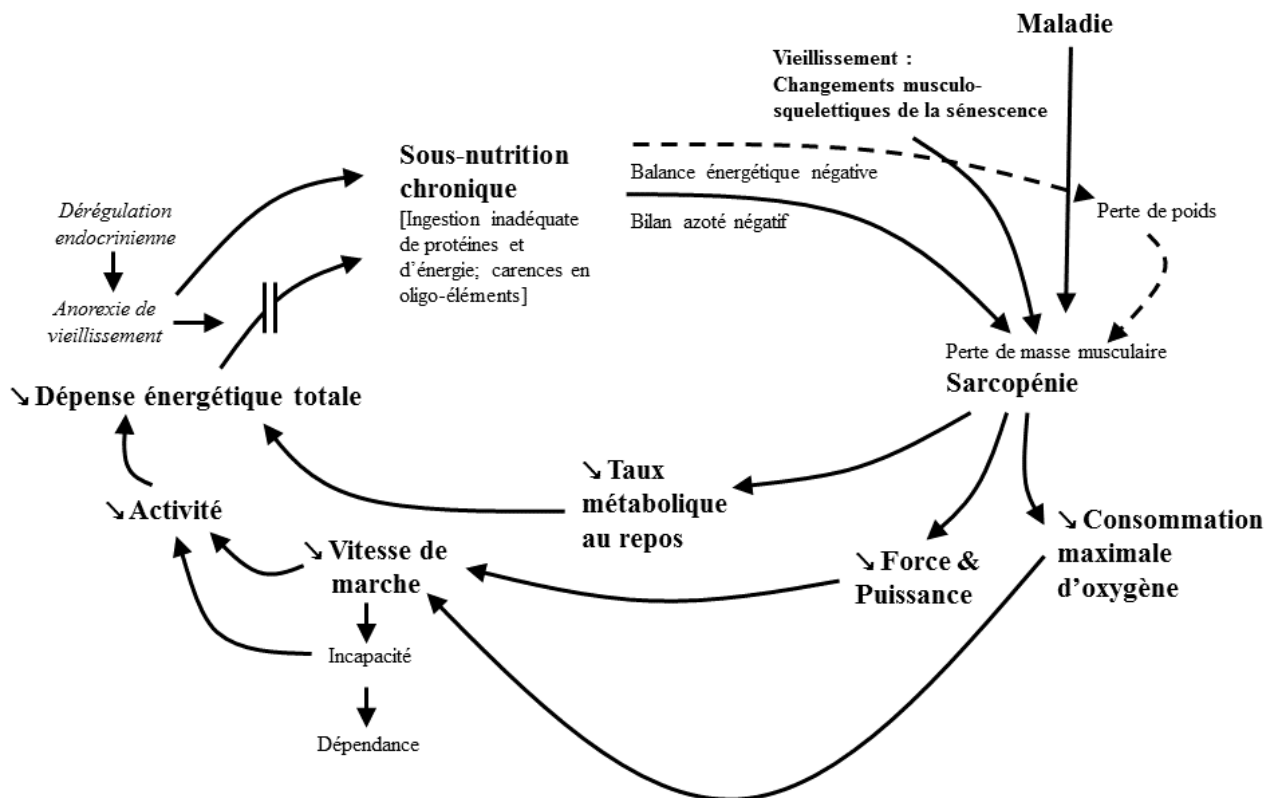
**Tableau 5 : Systèmes physiologiques défaillants et modifications de marqueurs biologiques associés chez l'individu fragile (Lally & Crome, 2007 ; Heuberger, 2011)**

Système défaillant	Modifications associées à la fragilité	
	Augmentation	Diminution
<b>Inflammatoire</b>	Interleukine 6 Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Protéine C réactive Leucocytes (surtout neutrophiles) Lymphocytes T	Interleukine 10
<b>Endocrinien</b>		Déhydroépiandrostérone sulfate Insulin-like Growth Factor-1 Testostérone
<b>Hémostatique</b>	$\alpha$ 2-macroglobuline Fibrinogène Facteur VIII D-dimères Activateur tissulaire du plasminogène	Albumine
<b>Métabolique</b>	Cortisol	Sensibilité à l'insuline

## 3. *Echelle de l'organisme*

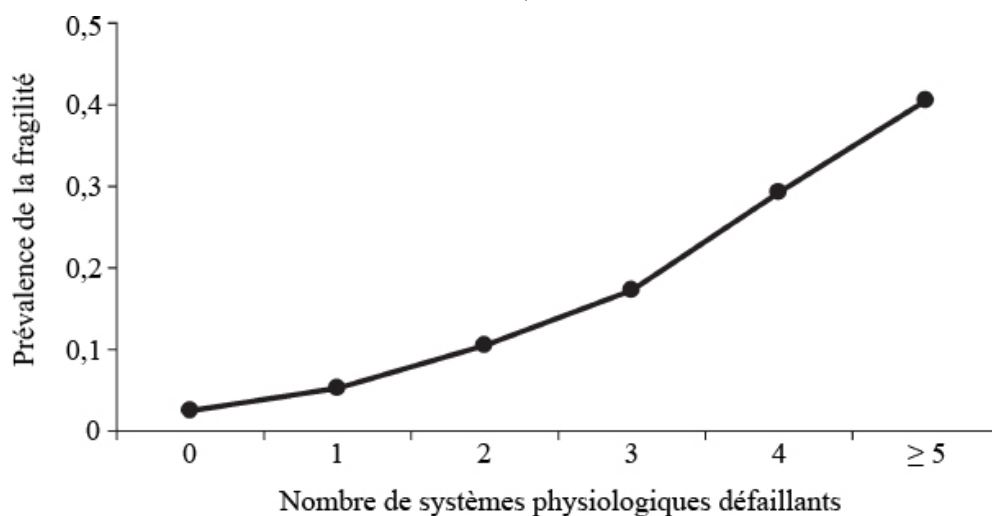
Les systèmes de régulation étant interconnectés, une défaillance dans un des systèmes perturbe les autres systèmes : il s'agit du cycle de la fragilité (cf. Figure 4).

**Figure 4 : Cycle de la fragilité (Fried *et al.*, 2001)**  
 Les éléments clés de la présentation clinique de la fragilité sont mentionnés en gras.



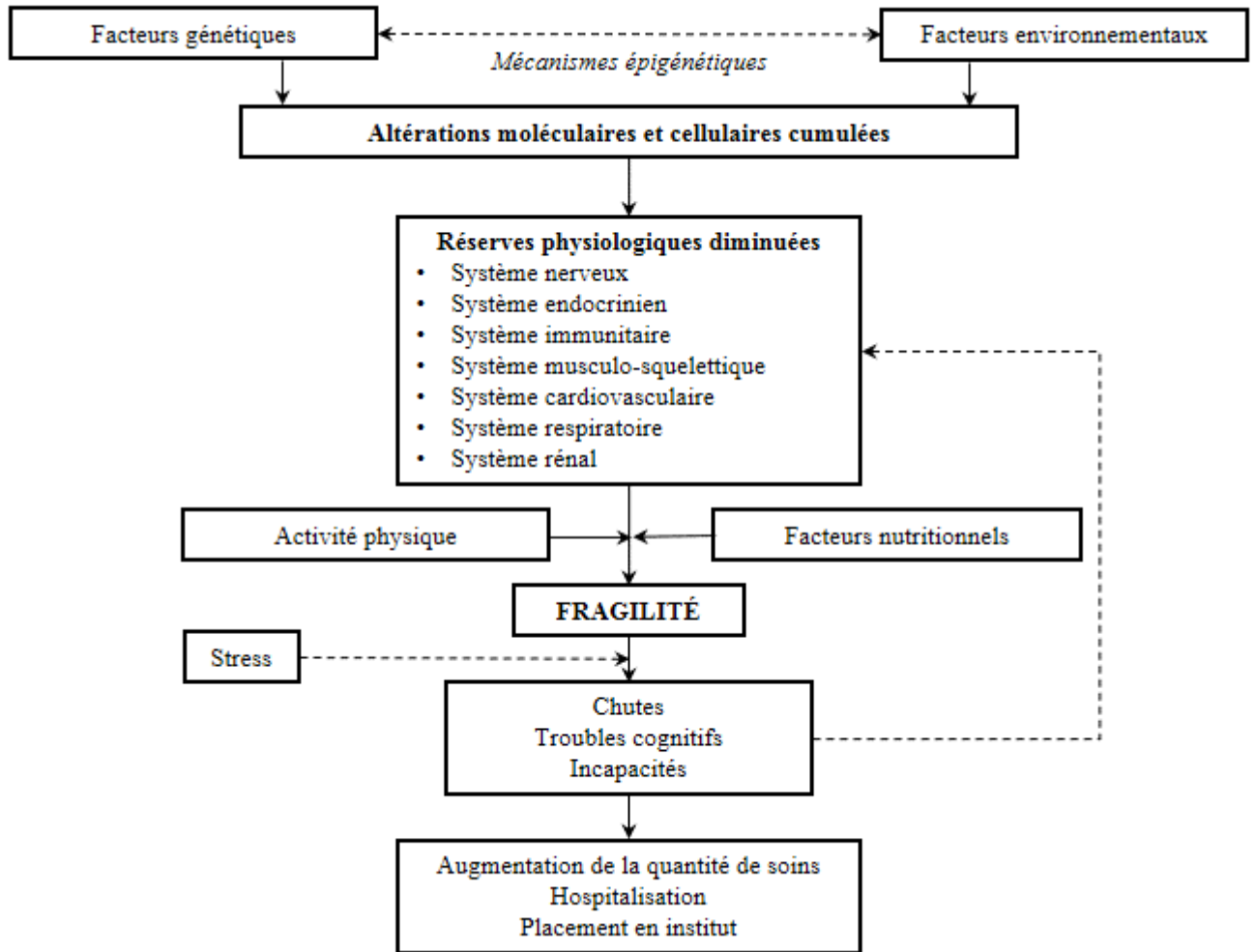
Dans une étude menée par Fried *et al.* en 2009, il a été montré que le nombre de systèmes physiologiques altérés était fortement associé à la fragilité alors que l'altération de chacun des systèmes considéré individuellement ne l'était pas (cf. Figure 5). Plus particulièrement, cette étude a déterminé qu'une atteinte de trois systèmes physiologiques ou plus était significativement associée à la fragilité (Fried *et al.*, 2009).

**Figure 5 : Prévalence de la fragilité en fonction du nombre de systèmes physiologiques défaillants**  
 Etude menée sur des femmes âgées entre 70 et 79 ans du Women's Health and Aging Studies I et II (Fried *et al.*, 2009).



La pathophysiologie exacte de la fragilité reste encore inconnue. L'esquisse proposée par Clegg *et al.* en 2013 est présentée dans la Figure 6 ci-dessous.

Figure 6 : Représentation schématique de la pathophysiologie de la fragilité (Clegg *et al.*, 2013)



En plus des altérations physiques liées à la fragilité, des recherches ont montré une association entre des troubles cognitifs et le déclin fonctionnel. Ainsi, en 2009, Avila-Funes *et al.* ont mis en place une étude ayant montré que la prise en compte des troubles cognitifs, mesurés en utilisant le test de Folstein, connu sous le nom de Mini-Mental State Examination (MMSE), ainsi que le set-test d'Isaac, permettait d'augmenter la validité prédictive du phénotype de la fragilité établie par Fried *et al.* en ce qui concerne les effets néfastes sur la santé (Avila-Funes *et al.*, 2009). Cependant, le rôle de ces troubles dans la physiopathologie de la fragilité reste à découvrir.

#### 4. Théories des mécanismes d'apparition de la fragilité

Il existe trois théories majeures expliquant le mécanisme d'apparition de la fragilité (Zaslavsky *et al.*, 2013) :

- La théorie de la fiabilité ;
- La théorie de la charge allostatique ;
- La théorie de la complexité.

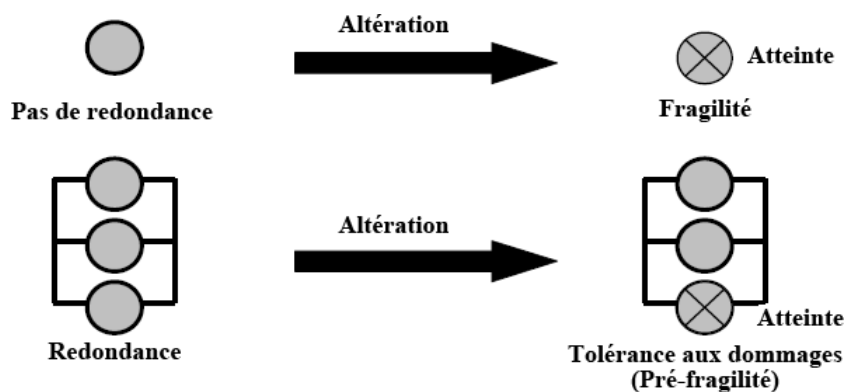
##### i. Théorie de la fiabilité (Reliability)

La théorie de la fiabilité postule que tous les organismes vivants possèdent un nombre limité de systèmes biologiques redondants permettant le maintien de l'homéostasie.

D'un côté, la redondance des systèmes biologiques permet de tolérer la détérioration d'éléments irremplaçables, et donc de retarder la survenue de la fragilité. Cependant, une fois que tous les éléments permettant cette redondance ont été altérés, l'homéostasie ne peut être maintenue efficacement et la fragilité apparaît, associée à une augmentation par la suite de risque de mortalité (Kyriazis, 2003 ; Gavrilov & Gavrilova, 2004). La Figure 7 illustre l'application du concept de la théorie de la fiabilité dans le domaine du vieillissement au domaine de la fragilité.

**Figure 7 : Théorie de la fiabilité appliquée à la fragilité (Gavrilov & Gavrilova, 2011)**

**Les systèmes biologiques ne disposant pas de redondance (en haut) sont directement atteints dès qu'une altération a lieu. Les systèmes biologiques présentant une redondance (en bas) sont capables de tolérer les altérations, cependant, l'accumulation des dommages persiste.**



## ii. Théorie de la charge allostatique (Allostatic load)

L'allostase correspond aux mécanismes utilisés par l'organisme afin de maintenir son homéostasie face à des stress (internes ou externes), *via* les systèmes neuroendocrinien, nerveux autonome et immunitaire. La charge allostatique fait référence au « coût » (en terme d'altération) de ces mécanismes adaptatifs (McEwen, 2003).

Dans une étude menée en 2009 par Gruenewald *et al.*, la charge allostatique a été modélisée sous forme d'un score (prenant en compte les dérèglements potentiels dans les systèmes neuroendocrinien, immunitaire, cardiovasculaire et métabolique) et comparée à la probabilité d'apparition de la fragilité. Il a été montré que des scores élevés de charge allostatique étaient significativement associés à une augmentation de la probabilité d'apparition de la fragilité dans les 3 ans suivant l'évaluation de ce score, dans un échantillon d'adultes âgés mais initialement en bonne santé (Gruenewald *et al.*, 2009). Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études de cohorte menées par Szanton *et al.* la même année (Kuchel, 2009).

Ainsi, au-delà d'une certaine charge allostatique, la probabilité d'apparition de la fragilité augmente de façon significative.

## iii. Théorie de la complexité

Alors que la théorie de la charge allostatique se concentre sur l'aspect quantitatif des processus adaptatifs qui gouvernent la réponse adaptative homéostatique en cas de stress interne ou externe, la théorie de la complexité se focalise sur la dynamique des interactions au sein des systèmes de régulation impliqués dans cette réponse adaptative. Elle met en lumière la qualité de ces interactions tout en prenant en compte la quantité cumulée de dysfonctionnements au sein des systèmes physiologiques (Kyriazis, 2003 ; Lipsitz, 2004).



Selon cette théorie, l'altération du réseau de communication entre les systèmes physiologiques pourrait compromettre la capacité de l'organisme à établir des adaptations physiologiques en réponse à des facteurs de stress. Cela conduirait à une plus grande vulnérabilité à ces facteurs, donc, par définition, à la fragilité (Fried *et al.*, 2001 ; Chaves *et al.*, 2008).

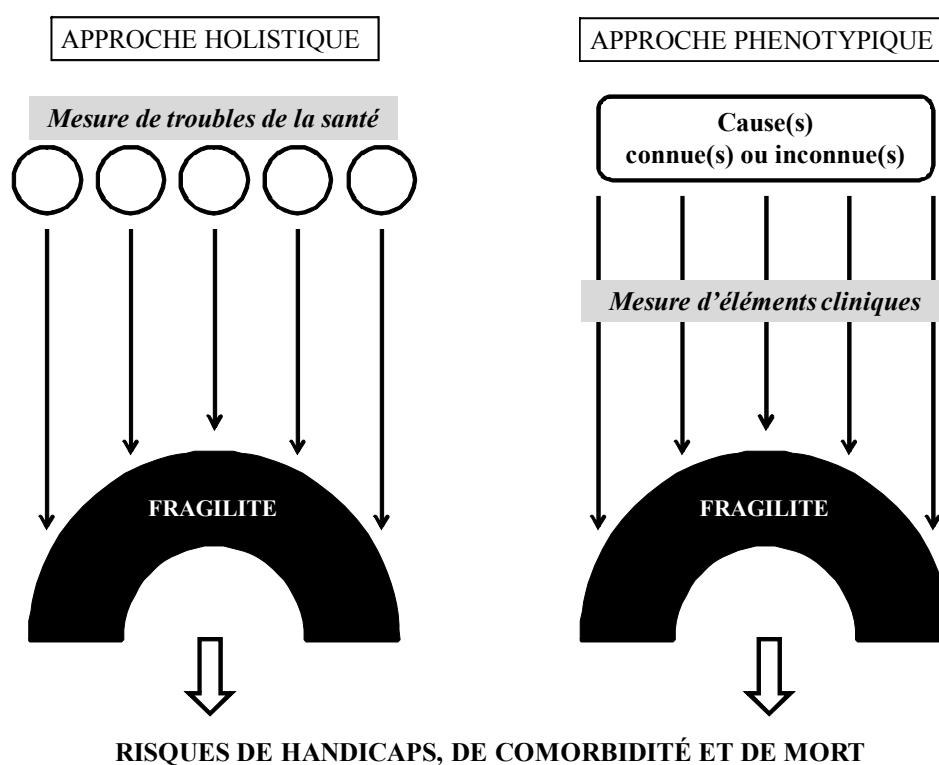
### C. DIAGNOSTIC DE LA FRAGILITÉ

Deux modèles dominent suivant que les auteurs et les professionnels choisissent de se référer aux travaux de Rockwood *et al.* ou de Fried *et al.* (Sirven, 2013) :

- L'approche holistique qui repose sur le nombre total de troubles de la santé. Ces troubles peuvent être des symptômes et des signes, mais aussi des maladies et des incapacités. A partir de ces troubles, un indice de fragilité est calculé (travaux de Rockwood *et al.*).
- L'approche phénotypique qui repose sur un phénotype de la fragilité caractérisé par plusieurs symptômes et signes (travaux de Fried *et al.*). Contrairement à l'approche holistique, l'approche phénotypique permet d'exclure la présence de maladies, ou du moins, de handicaps, dans l'identification d'un individu « fragile ».

La différence entre les deux méthodes est illustrée dans la Figure 8.

Figure 8 : Différence entre l'approche holistique et l'approche phénotypique de la fragilité (Strandberg *et al.*, 2011)



#### 1. Méthodes d'évaluation de la fragilité

##### i. Approche holistique (indice de fragilité)

L'indice de fragilité est calculé en divisant le nombre de paramètre anormaux par le nombre total de paramètres évalués. Cet indice est compris entre 0 et 1. La valeur de 0,65 semble un seuil à partir duquel l'accumulation des déficits ne peut être compensée et où la survenue du décès est très proche (Rockwood & Mitnitski, 2006).

Les paramètres utilisés balayent une large gamme de domaines (d'où la multidimensionnalité) allant du physique, au psychique en passant par la cognition et les aspects sociaux (Mitnitski *et al.*, 2001 ; Rockwood *et al.*, 2005). Le nombre total de paramètres évalués varie selon les auteurs : 92 dans l'étude de Mitnitski *et al.* en 2001, et 70 dans l'étude de Rockwood *et al.* en 2005. Des études ont montré que le nombre de paramètres pouvait être réduit à environ 30 sans perdre en valeur prédictive positive (Song *et al.*, 2010). La liste des paramètres n'est pas exhaustive mais chaque déficit proposé répond aux exigences suivantes :

- Être acquis ;
- Être associé à l'âge ;
- Être associé à la survenue d'un événement défavorable ;
- Ne pas saturer précocement, c'est-à-dire que la proportion de personnes âgées atteintes ne doit pas être proche de 100 % (la présence d'un déficit quasi-ubiquitaire ne serait pas informative).

La fragilité est ici définie comme la présence cumulée de multiples déficits.

## ii. Approche phénotypique (phénotype de la fragilité)

Fried *et al.* ont conçu un phénotype de la fragilité à partir de cinq composantes définies de la manière suivante (Fried *et al.*, 2001) (cf. Tableau 6) :

**Tableau 6 : Caractéristiques retenues dans la création du phénotype de la fragilité (Fried *et al.*, 2001)**

Caractéristiques	Définition
<b>Perte de poids</b>	Perte rapportée > 4,5 kg au cours de l'année, ou perte consignée $\geq 5\%$ par an
<b>Faiblesse musculaire</b>	Force de préhension dans le dernier quintile (stratification sur l'indice de masse corporelle et le sexe)
<b>Faible endurance</b>	Sentiment d'épuisement, par auto-évaluation
<b>Lenteur</b>	Temps mis pour parcourir 4,6 m dans le quintile le plus lent (stratification sur la taille et le sexe)
<b>Faible activité physique</b>	Dernier quintile (hommes < 383 kcal/semaine, femmes < 270 kcal/semaine)

La présence d'au moins trois composantes parmi ces cinq mettrait en évidence un individu fragile. La présence d'une ou deux composantes serait l'indicateur d'un individu au stade intermédiaire ou « pré-fragile ».

Les critères proposés par Fried *et al.* (ou des dérivés de ces critères) ont été largement exploités dans les années 2000 et il a été montré que cette méthode permettait d'associer la présence d'une ou plusieurs composantes à la survenue d'événements importants tels que l'incapacité ou le décès (Bandein-Roche *et al.*, 2006).

Bien que les critères de Fried ne soient pas particulièrement complexes, des critères phénotypiques encore plus simples ont été cherchés dans un but de praticité clinique :

- Rothman *et al.* ont montré en 2008 que certains critères présentaient une association plus forte avec la fragilité que d'autres : la lenteur semblerait associée plus fortement que la faiblesse musculaire, la faible endurance ou la perte de poids (Rothman *et al.*, 2008) ;
- Studenski *et al.* ont montré en 2011 que la combinaison de la vitesse de marche, de l'âge et du sexe était au moins aussi fortement associée que d'autres combinaisons plus complexes (Studenski *et al.*, 2011).

Une des critiques les plus importantes de ce modèle concerne l'absence de la prise en compte des aspects cognitif et psychique. Ainsi, en 2010, Gobbens *et al.* ont proposé une définition et un modèle plus complets en ajoutant le critère de champ cognitif (Gobbens *et al.*, 2010). Par la suite, la

pertinence de ce choix a été soutenue et démontrée dans diverses publications (Avila-Funes *et al.*, 2011 ; Jacobs *et al.*, 2011 ; Shatenstein, 2011).

Dans cette publication de 2010 (cf. supra), Gobbens *et al.* ont également proposé l'équilibre comme critère. Une définition opérationnelle de la fragilité ainsi définie comporte donc les composantes suivantes : nutrition, force musculaire, endurance, mobilité, activité physique, équilibre et cognition.

### **iii. Choix de la méthode d'évaluation de la fragilité**

Malgré des corrélations satisfaisantes entre l'approche holistique et l'approche phénotypique, il semblerait que la première approche soit plus fortement associée à la survenue d'événements défavorables que la seconde, la méthode holistique englobant l'essentiel des caractéristiques gériatriques d'un individu âgé par la multiplicité des paramètres (Rockwood *et al.*, 2007). Néanmoins, la méthode phénotypique semblerait mieux détecter la fragilité en tant que syndrome biologique à part entière, en faisant abstraction d'éventuelles maladies ou incapacités qui pourraient interférer (Strandberg *et al.*, 2011).

De plus, l'approche holistique permet une évaluation de la fragilité continue et non pas binaire (ce qui est le cas de l'approche phénotypique). Cela permettrait une estimation plus fine du degré de fragilité avec une mortalité exponentiellement proportionnelle à la valeur de l'indice (Mitnitski *et al.*, 2005).

Cependant, en pratique, l'utilisation de la méthode holistique est laborieuse car elle requiert la récolte de nombreuses données alors que le faible nombre de composantes rend la méthode phénotypique plus attractive et facilement opérationnelle.

En définitive, la décision finale revient au clinicien qui choisira en fonction de l'individu qu'il aura en face de lui.

## **2. Biomarqueurs de la fragilité**

L'exactitude d'un diagnostic est souvent améliorée grâce à l'évaluation de biomarqueurs spécifiques, mesurables en routine par des laboratoires ou des méthodes d'imagerie, permettant ainsi de qualifier un état physiologique. Dans le cadre de la fragilité, il n'existe pas de tel biomarqueur, bien que des valeurs anormales de paramètres de laboratoires soient souvent observées chez les individus fragiles (Strandberg *et al.*, 2011). Ces paramètres sont ceux associés aux principaux systèmes physiologiques reconnus comme étant les plus sujets aux dysfonctionnements en cas de fragilité (cf. II. B. 2. Echelle du système physiologique).

Ainsi, bien qu'aucun biomarqueur spécifique de la fragilité n'ait encore été mis en évidence, l'évaluation de marqueurs biologiques relatifs aux différents systèmes physiologiques conserve une place de choix dans le diagnostic de la fragilité.

## **D. FACTEURS ASSOCIES À LA FRAGILITÉ**

Bien que l'étiologie et la physiopathologie précises de la fragilité soient encore inconnues, des facteurs associés à la fragilité ont déjà été identifiés.

Dans une étude bibliographique menée en 2006, Levers *et al.* ont compilé l'ensemble des facteurs associés à la fragilité et majoritairement consensuels. A partir des bases de données MEDLINE (1966 à juillet 2004), CINAHL (1982 à juillet 2004), PsychInfo (1985 à juillet 2004) et Ageline

(1995 à juillet 2004), les chercheurs ont isolé 18 articles selon des critères bien précis (Levers *et al.*, 2006). Dans ces articles, ces facteurs sont, dans l'ordre de consensualité :

- Facteurs physiques
  - Appareil musculo-squelettique : manque d'équilibre, démarche lente, faiblesse musculaire ;
  - Capacité physique : perceptions sensorielles altérées, difficultés dans les tâches de la vie quotidienne, diminution de la mobilité, diminution de l'agilité ;
- Présence de maladies ;
- Age ;
- Facteurs psychologiques et cognitifs : dépression ;
- Facteurs socio-économiques : niveau d'éducation, revenus ;
- Malnutrition ;
- Facteurs sociaux : isolement.

De nombreuses publications sont concordantes quant au fait qu'il existe des relations entre les différents facteurs identifiés. Cependant, de grandes divergences existent quant au « sens » de la relation. En effet, certains considèrent que le facteur est à l'origine de la fragilité tandis que d'autres suggèrent qu'il s'agit de manifestations de la fragilité. La clarification de ce point est essentielle dans la mise en place de méthode de prévention et de traitements efficaces.

## **E. PRÉVENTION ET TRAITEMENTS DE LA FRAGILITÉ**

L'étiologie et la pathophysiologie de la fragilité n'étant pas encore réellement identifiées, il paraît difficile de mettre en place une prévention et des traitements spécifiques. A l'heure actuelle, la plupart des méthodes préventives et traitements proposés ne traitent que les symptômes de la fragilité et non les causes de ces symptômes, ce qui conduit à une efficacité seulement partielle.

### **1. Prévention de la fragilité**

#### **i. Mode de vie**

L'hygiène de vie menée au cours de l'existence d'un individu semblerait avoir un impact sur sa fin de vie. Une étude menée sur une cohorte de plus de 10 000 individus provenant de sept villes de l'Amérique latine et Caraïbes, a en effet montré qu'une mauvaise santé lors de l'enfance, une malnutrition et le fait d'avoir déjà été affamé, un parcours scolaire de courte durée, un travail manuel, et une activité physique régulière faible étaient significativement associés à une augmentation du risque d'apparition de la fragilité (Alvarado *et al.*, 2008). Il paraît donc probable que des mesures préventives de bonne hygiène de vie (activité physique, contrôle pondéral,...) permettraient de diminuer le risque de fragilité.

#### **ii. Nutrition**

Chez les individus âgés, le risque de fragilité est associé à l'insulinorésistance (Barzilay *et al.*, 2007), l'hyperglycémie (Blaum *et al.*, 2009), l'obésité (Blaum *et al.*, 2005), et à un indice de masse corporel très fort ou très faible associé à une diminution de l'apport protéique (Beasley *et al.*, 2010). Ainsi, l'effet de la nutrition et de la masse corporelle est bidirectionnel : avant l'âge avancé, il est important de prévenir l'excès d'apport calorique et l'obésité. Chez les individus d'âge avancé, il est capital de prévenir la sous-nutrition (surtout la carence protéique) et la perte de poids (Strandberg *et al.*, 2011).

### iii. Médication

Des études ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) participaient à la prévention de la fragilité par l'amélioration de la structure et le fonctionnement biochimique des muscles squelettiques, ce qui permettrait de ralentir voire stopper la diminution de la force musculaire avec l'âge et donc d'améliorer la capacité à faire de l'exercice et la qualité de vie (Onder *et al.*, 2002). Ainsi, Montgomery *et al.* ont montré en 1999 que les individus homozygotes pour l'insertion dans l'intron 16 du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présentaient une meilleure endurance et de meilleures capacités musculo-squelettiques (Montgomery *et al.*, 1999). De plus, Onder *et al.* ont montré en 2002 que des patients hypertendus recevant des IECA présentaient une masse musculaire plus importante et une altération plus lente de la fonction motrice que les patients recevant un autre antihypertenseur (Onder *et al.*, 2002).

## 2. Traitement de la fragilité

Il s'agit ici d'améliorer le pronostic voire de retarder l'apparition de l'incapacité chez les individus déjà fragiles. A l'heure actuelle, le meilleur essai thérapeutique dans le traitement de la fragilité est l'activité physique (Landi *et al.*, 2010).

Si on prend en compte la théorie de la complexité décrite précédemment (cf. II.B.4.iii p.26), le traitement de la fragilité passerait par une augmentation de la complexité *via* la multiplication des stimulations, et ce, de façon irrégulière. En effet, toute stimulation périodique engendrerait une augmentation de la prédictibilité et donc une diminution de la complexité alors que la multiplicité de stimulations diverses et donc non prédictibles permettrait « l'entretien » de la redondance (Kyriazis, 2003).

### i. Activité physique

De nombreuses études ont montré qu'une activité physique régulière (via des programmes d'exercices voire de simples activités de loisirs comme le jardinage) permettait :

- Un ralentissement de la diminution de la masse et de la force musculaires, et de la diminution de la cognition (Landi *et al.*, 2010) ;
- Une diminution du risque d'hospitalisation et de placement en institut (Singh *et al.*, 2012) ;
- Un ralentissement de la progression de la fragilité et une diminution du risque d'incapacités (Yamada *et al.*, 2012).

Dans une revue systématique, Theou *et al.* ont montré qu'une activité physique de 45 à 60 minutes, 3 fois par semaine semblait avoir des effets bénéfiques sur les personnes fragiles et pourrait être utilisée dans la gestion de la fragilité (Theou *et al.*, 2011).

Parmi les modalités de l'exercice physique, l'augmentation de la force musculaire et surtout de la puissance (force et rapidité) sont essentielles. Des études ont montré que l'exercice physique doit faire participer l'ensemble des groupes musculaires du corps. En effet, un entraînement des extrémités basses seules n'a montré aucun effet cliniquement pertinent vis-à-vis de l'apparition de l'incapacité (Strandberg *et al.*, 2011).

En s'appuyant sur la théorie de la complexité, l'activité physique devrait se présenter sous la forme d'un mélange de différents types d'exercice modéré (tai chi, yoga, fitness, natation,...) variant de façon quotidienne. De même, les sessions devraient être de durées différentes (comprises entre 10 et 40 minutes) et réalisées à des intervalles irréguliers (Kyriazis, 2003).

## ii. Nutrition

Nous avons mentionné précédemment que la gestion nutritionnelle était essentielle dans la prévention de la fragilité (cf. II.E.1.ii. p.30).

Bien qu'une supplémentation calorique permette une prise de poids et une diminution de la mortalité chez les individus âgés sous-nutris (Milne *et al.*, 2009), et qu'une supplémentation protéique permette une augmentation de la masse musculaire, du poids et de la force de préhension (Cawood *et al.*, 2012), aucune preuve scientifique solide n'a été apportée quant à l'effet bénéfique d'un quelconque régime alimentaire sur le traitement d'une fragilité déjà installée (Daniels *et al.*, 2008 ; Milne *et al.*, 2009).

## iii. Médication

Bien qu'on ne connaisse actuellement aucune médication capable de traiter le syndrome de fragilité, une bonne gestion des médicaments permettrait d'intervenir sur la fragilité :

- La diminution de la multiplicité des médicaments contre l'utilisation d'agents pharmaceutiques ayant des effets multiples (Kyriazis, 2003 ; Morley *et al.*, 2013) ;
- En suivant la théorie de la complexité, la prise médicamenteuse devrait comprendre des éléments d'irrégularité dans la posologie (dose, fréquence, intervalles,...) (Kyriazis, 2003).

Des études ayant testé des traitements spécifiques pour chacun des critères de la fragilité ont montré une amélioration clinique vis-à-vis du critère sélectionné mais aucune amélioration globale cliniquement pertinente (Strandberg *et al.*, 2011).

## F. FRAGILITÉ, COMORBIDITÉ ET INCAPACITÉ

Fragilité, comorbidité et incapacité ont souvent été utilisées indifféremment afin de décrire la part la plus vulnérable de la population âgée et qui nécessite des soins particuliers. Cependant, en médecine gériatrique, il est de plus en plus reconnu que ces trois états de santé sont des entités cliniques distinctes qui sont reliées de façon causale.

L'incapacité se définit comme la difficulté ou la dépendance dans la réalisation des tâches essentielles à une vie indépendante (Fried *et al.*, 2004).

La comorbidité est définie comme étant la présence concomitante d'au moins deux maladies diagnostiquées par des méthodes reconnues et établies au sein d'un même individu (Fried *et al.*, 2004).

Il semble donc légitime de dire qu'incapacité, comorbidité et fragilité font référence à des états de santé distincts.

Dans l'étude menée par Fried *et al.* en 2004, il a été montré que fragilité, incapacité et comorbidité se recoupaient les unes avec les autres (Fried *et al.*, 2004) :

- Fragilité et comorbidité sont associées à l'incapacité, même après ajustement de l'une sur l'autre (et inversement) ;
- L'incapacité exacerberait la fragilité et la comorbidité ;
- Les maladies définissant la comorbidité contribueraient au développement de la fragilité.

Les associations causales qui existent entre incapacité, comorbidité et fragilité permettent d'expliquer leurs fréquentes cooccurrences et mettent en relief l'importance clinique de leur distinction. En effet, les trois états sont reliés mais ne se traitent pas de la même façon (cf. Tableau 7).

**Tableau 7 : Traitements de choix en fonction de l'état du patient (Fried *et al.*, 2004)**

<b>Etat</b>	<b>Traitement</b>
<b>Incapacité</b>	Rééducation
<b>Comorbidité</b>	Traitement des affections concomitantes
<b>Fragilité</b>	Eviction et traitement des pathologies engendrant progressivement une faiblesse, une perte de poids, une diminution de la tolérance à l'effort, une lenteur, et/ou une baisse d'activité

Savoir distinguer ces trois états de santé sera une avancée majeure dans le domaine de la prévention de la fragilité puisqu'en traitant de façon ciblée un des états, cela permettra de prévenir la mise en place des deux autres.

### III. GRILLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DU VIEILLISSEMENT DU CHIEN

Le développement d'une consultation de gériatrie implique un suivi régulier des animaux qui fidélise la clientèle. Réalisable très rapidement en consultation, la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) est un outil complémentaire de l'examen clinique classique qui répertorie de façon exhaustive les points essentiels chez un chien âgé (Muller & Chateau-Escoffier, 2002).

Cette grille (cf. Annexe 1) a été établie en 2002 par le Dr Claude MULLER suite aux consultations gériatriques menées par cette dernière à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort en tant que chargée de consultation.

Cette grille comprend 38 critères regroupés en 13 appareils d'importance chez le chien âgé, le tout suivant le cheminement d'un examen clinique détaillé.

Pour chaque critère, deux à trois réponses sont possibles. A chaque réponse est associée une note allant de « 1 » à « 3 », « 4 », ou « 5 » (selon les critères), avec une note de « 1 » correspondant à l'état « normal ». Par exemple, concernant le critère « Réactivité », les trois réponses possibles sont :

- « Normale », avec une note de 1 ;
- « Moyenne », avec une note de 3 ;
- « Indifférence totale », avec une note de 5.

Pour le critère « Appétit », les trois réponses possibles sont :

- « Normal », avec une note de 1 ;
- « Augmenté » ou « Diminué », avec une note de 4 ;

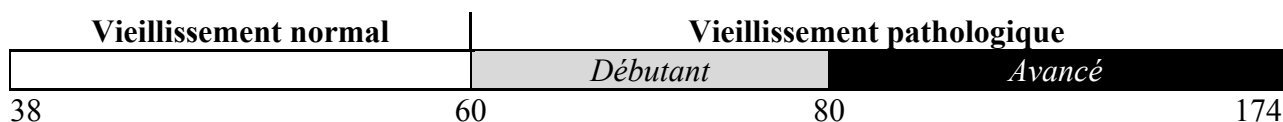
L'établissement de cette note repose sur trois critères :

- Caractère aigu ou chronique : une affection chronique est plus délétère à long terme qu'une affection aiguë ;
- Fréquence de survenue lors du vieillissement : plus la prévalence d'une affection chez le chien âgé est élevée, plus la note attribuée est importante ;
- Caractère péjoratif pour la survie du chien : plus l'affection est dépréciable pour la longévité de l'animal, plus la note attribuée est importante.

La note attribuée est ainsi proportionnelle à la gravité de l'affection.

La somme de tous les points obtenus permet de calculer le score gériatrique pouvant aller de 38 à 174. L'échelle, présentée dans la Figure 9, permet de classer le vieillissement du chien à partir de ce score :

Figure 9 : Echelle de vieillissement associée au score gériatrique issu de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (Muller & Chateau-Escoffier, 2002)



Au-delà de l'aspect clinique du score gériatrique, l'évaluation d'un tel score permet d'établir un dialogue facile entre le propriétaire et le vétérinaire pour l'établissement de protocoles thérapeutiques.



**SECONDE PARTIE**  
**ETUDE PERSONNELLE**



## INTRODUCTION

Le concept de fragilité n'existe que depuis 1968 et n'a commencé à constituer un domaine de recherche que depuis une vingtaine d'années, domaine actuellement en vive expansion.

La fragilité peut être définie comme étant un syndrome biologique caractérisé par la perte des réserves et de la résistance au stress résultant de l'accumulation d'incapacités de plusieurs systèmes physiologiques et entraînant une vulnérabilité pour tout événement défavorable (Fried *et al.*, 2001). Il s'agit d'un état dynamique et instable de forte vulnérabilité, réversible jusqu'à un certain seuil.

Afin d'identifier ce syndrome de fragilité, des outils ont été créés bien qu'aucun ne soit actuellement considéré comme le *gold standard*. Parmi ces outils, un des plus reconnus est le phénotype de fragilité suggéré par Fried *et al.* en 2001. Ce phénotype propose l'évaluation de cinq composantes :

- Perte de poids involontaire ;
- Faiblesse musculaire ;
- Faible endurance ;
- Lenteur (ralentissement dans la vitesse de marche) ;
- Baisse de l'activité physique.

La présence d'au moins trois composantes parmi les cinq permettrait l'identification d'un individu fragile (Fried *et al.*, 2001).

Le phénotype de fragilité tel que défini par Fried *et al.* en 2001 a été ensuite repris par Gobbens *et al.* en 2010 lors d'une rencontre entre experts. A l'issue de cette rencontre, les experts ont conclu à la pertinence de l'inclusion de deux autres composantes fortement suggérées par de nombreuses publications. Ainsi, la définition opérationnelle de la fragilité proposée est la suivante (Gobbens *et al.*, 2010) :

- Nutrition ;
- Force musculaire ;
- Endurance ;
- Mobilité ;
- Activité physique ;
- Equilibre ;
- Cognition.

Dans notre étude, les composantes de la fragilité correspondantes sont présentées dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Correspondance entre les composantes de la fragilité proposées par Fried *et al.* (2001), Gobbens *et al.* (2010) et celles utilisées dans l'étude**

<b>Fried <i>et al.</i>, 2001</b>	<b>Gobbens <i>et al.</i>, 2010</b>	<b>Présente étude</b>
Perte de poids involontaire	Nutrition	Dénutrition chronique
Faiblesse musculaire	Force musculaire	Faiblesse musculaire
Faible endurance	Endurance	Faible endurance
Lenteur	Mobilité	Faible mobilité
Faible activité physique	Activité physique	Faible activité physique
-	Equilibre	Equilibre
-	Cognition	Faibles capacités cognitives



## **Chapitre premier**

### **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

De façon similaire à l'étude menée par Desquilbet *et al.* en 2007, où un phénotype associé à la fragilité chez l'homme a été défini à partir d'un questionnaire (Desquilbet *et al.*, 2007), l'étude proposée avait pour objectif principal d'établir un phénotype relatif à la fragilité (PRF) chez le chien à partir de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC). Pour cela, nous avons défini un PRF en sélectionnant un ou plusieurs items de la grille ECVC pour chacune des composantes de la fragilité. Ensuite, nous avons montré que ce PRF tel que défini était associé à la survenue du décès, indépendamment de l'âge et d'autres paramètres, comme cela a pu être montré dans une autre étude chez l'homme (Desquilbet *et al.*, 2011).

Secondairement, cette étude avait pour objectif de répertorier les caractéristiques associées au phénotype de fragilité au sein de l'échantillon. Notons que cette analyse n'avait pas de but d'inférence statistique dans la mesure où il s'agissait plutôt d'une étude exploratoire qui permettra de générer des hypothèses pour d'éventuelles recherches futures.

Le dernier objectif de cette étude était de comparer la capacité à prédire la survenue du décès (donc de l'association avec la survenue du décès) entre le PRF et le score défini par la grille ECVC.



## Chapitre second

### MATERIEL ET METHODES

#### I. CRITÈRES D'INCLUSION

---

L'étude a porté sur un échantillon composé de chiens appartenant à l'Ecole de Chiens Guides pour Aveugles et Malvoyants de Paris (ECGAMP), s'étant présentés en consultation de gériatrie et nés entre 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2002.

Le bilan gériatrique des chiens retenus comportait au minimum :

- Une grille ECVC complétée à plus de 95 % ;
- Au moins une valeur biochimique évaluée.

#### II. RECUEIL DES DONNÉES

---

Par l'intermédiaire d'un courrier envoyé par l'ECGAMP, les personnes déficientes visuelles ont été invitées à emmener leur chien guide en consultation gériatrique. Lors de cette consultation, un examen clinique détaillé a été effectué et des mesures biochimiques (PT, PAL, ALAT, créatinine, urée, cholestérol, glucose) ont été réalisées.

Au total, 159 dossiers ont été obtenus auprès de l'ECGAMP. Seuls les dossiers comportant une grille ECVC remplie à plus de 95 %, associée à au moins une valeur biochimique mesurée, ont été retenus. En cas d'absence de mesures biochimiques en version papier, le logiciel CLOVIS® (version 12, 4D SAS, Clichy-La-Garenne, France) du Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort a été consulté afin de vérifier leur disponibilité. Parmi les 159 dossiers disponibles, 116 ont ainsi été retenus.

Pour tous les chiens inclus dans l'étude, des données ont été recueillies *a posteriori* auprès d'éducateurs (Ms. Marc BLONDOT et Stéphane DELCLOS). Ces données ont été recueillies, d'une part, dans la base de données informatique de l'ECGAMP :

- Race du chien ;
- Date de naissance du chien ;
- Date de décès du chien, si elle existe ;

D'autre part, lors d'une rencontre à l'ECGAMP le 16/07/2013, dans les dossiers de demande de chiens guides déposés par les déficients visuels (DV) :

- Type d'habitat du déficient visuel (maison *versus* immeuble) ;
- Présence ou non d'animaux de compagnie dans le foyer, si oui, chien et/ou chat ;
- Type de déficience visuelle (non-voyant *versus* malvoyant) ;
- Profession du déficient visuel (activité professionnelle *versus* sans activité professionnelle) ;
- Usage des transports en commun : bus, train, métro.

#### III. PHÉNOTYPE RELATIF À LA FRAGILITÉ (PRF)

---

Chaque item de la grille ECVC a été recodé en variable binaire de l'une des deux façons suivantes :

- Etat normal *versus* présence de toute anomalie (par exemple, appétit normal *versus* appétit augmenté ou diminué) ;

- Etat normal et modérément anormal *versus* état très anormal (par exemple, constipation absente à intermittente *versus* permanente).

Pour chacune des composantes de la fragilité telles que définies par Fried *et al.* en 2001 et Gobbens *et al.* en 2010 hormis celle associée à la cognition, la sélection d'un unique item a été réalisée de la façon suivante :

1. Les items de la grille ECVC permettant d'évaluer qualitativement au mieux une composante de la fragilité et présents au moins chez un individu ont été tout d'abord présélectionnés (cf. Tableau 9) ;
2. Pour chaque composante :
  - a. Si un seul item avait été sélectionné, il était systématiquement conservé et retiré du lot d'items sélectionnables pour les autres composantes ;
  - b. Si plusieurs items avaient été sélectionnés, seuls les items dont la proportion de chiens présentant l'item augmentait avec l'âge ont été conservés.  
Pour cela, pour chaque item, un graphique représentant la proportion d'individus présentant l'item en fonction de l'âge a été réalisé. Graphiquement, trois points correspondaient à trois classes d'âges (strictement inférieure au premier quartile, comprise entre le premier et le troisième quartile, strictement supérieure au troisième quartile). Pour chaque point, les coordonnées étaient la médiane de la classe d'âge comme abscisse et la proportion d'individus présentant l'item dans la classe d'âge en ordonnée.

La composante relative aux faibles capacités cognitives a bénéficié d'une modélisation différente dans la mesure où il s'agit d'une composante multidimensionnelle. Notre démarche a été fondée sur le questionnaire évaluant les troubles cognitifs chez le chien domestique, proposé par González-Martínez *et al.* en 2011, dans le cadre de son étude utilisant le chien comme modèle pour la maladie d'Alzheimer (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011).

Contrairement aux autres composantes où un unique item a été sélectionné, tous les items pertinents pour la composante « faibles capacités cognitives » et présents au moins chez un individu ont été conservés. La composante « Faibles capacités cognitives » était jugée comme « présente » si au moins un de ces items était jugé « anormal » dans la grille ECVC (Tableau 9).

**Tableau 9 : Items de la grille d'évaluation clinique du vieillissement (ECVC) du chien permettant d'illustrer qualitativement les 7 composantes de la fragilité et présents chez au moins un individu, parmi les 116 chiens de l'étude**

<b>Composante de la fragilité et items de la grille ECVC</b>	<b>Présence de la composante</b>	<b>Absence de la composante</b>
<b>Dénutrition chronique</b>		
Embonpoint	Obèse ; maigre	Normal
Appétit	Augmenté ; diminué	Normal
<b>Qualité et densité du pelage*</b>	<b>Alopécie nette en plaques ou diffuse</b>	<b>Normale, poil brillant ; Clairsemé ou poil terne ou séborrhée</b>
<b>Faiblesse musculaire</b>		
<b>Masse musculaire*</b>	<b>Fonte musculaire modérée ; amyotrophie voire cachexie</b>	<b>Normale</b>
<b>Faible endurance</b>		
<b>Tolérance à l'effort</b>	<b>Activité modérée (fatigabilité) ; déplacement très limité, essoufflement marqué</b>	<b>Bonne, animal alerte</b>



**Tableau 9 (fin) : Items de la grille d'évaluation clinique du vieillissement (ECVC) du chien permettant d'illustrer qualitativement les 7 composantes de la fragilité et présents chez au moins un individu, parmi les 116 chiens de l'étude**

<b>Composante de la fragilité et items de la grille ECVC</b>	<b>Présence de la composante</b>	<b>Absence de la composante</b>
<b><i>Faible mobilité</i></b>		
<b>Démarche*</b>	<b>Raideur ou faiblesse locomotrice ou boiterie ; ataxie</b>	<b>Normale</b>
Douleur articulaire ou vertébrale	Modérée ; vive	Normale
<b><i>Faible activité physique</i></b>		
<b>Niveau d'activité</b>	<b>Moyen ; faible</b>	<b>Normal</b>
<b><i>Equilibre</i></b>		
<b>Proprioception, usure des griffes*</b>	<b>Diminuée, usure modérée ; absente, usure importante</b>	<b>Présente, pas d'usure</b>
<b><i>Faibles capacités cognitives</i></b>		
<b>Orientation</b>	<b>Au moins 1 symptôme</b>	<b>Aucun symptôme</b>
<b>Réactivité</b>	<b>Moyenne ; indifférence totale</b>	<b>Normale</b>
<b>Apprentissage</b>	<b>Perte partielle ou intermittente, réponse aléatoire ; perte totale</b>	<b>Non modifié</b>
<b>Anxiété</b>	<b>Se manifeste de façon intermittente ; se manifeste de façon permanente</b>	<b>Absence</b>
<b>Agressivité</b>	<b>Mord en ayant grogné auparavant, se soumet ; mord sans menace, ne sait plus se soumettre</b>	<b>Absence d'agressivité</b>

\* Items dont la prévalence augmente avec l'âge

**En gras, les items sélectionnés dans la constitution du score de fragilité**

#### **A. PRF À 7 COMPOSANTES**

Un score exploitant les 7 composantes de la fragilité proposées par Fried *et al.* et Gobbens *et al.* (cf. Tableau 9), a été défini de la manière suivante :

- Si l'animal présentait l'item, 1 point était attribué (contre 0 point en cas d'absence de l'item), sauf pour la composante « faibles capacités cognitives » où la présence d'au moins un des items sélectionnés permettait l'attribution du point ;
- Le score total, compris entre 0 et 7, correspondait à la somme de tous les points obtenus pour chacune des 7 composantes ;

Un score supérieur ou égal à 2 définissait un animal qualifié de « fragile » (l'inverse correspondant à un animal « non-fragile »). En effet, nous avons choisi de qualifier un animal « fragile » s'il présentait au moins 2 composantes parmi 7, et non pas au moins 3 tel que cela est recommandé (Fried *et al.*, 2001) en raison d'un trop faible nombre de chiens au vu des analyses statistiques que nous avons ensuite réalisées (ajustement sur plusieurs facteurs de confusion à la fois – cf. ci-dessous).

Cependant, à titre d'information, nous avons aussi défini la présence d'un PRF si au moins 3 composantes étaient présentes, et analysé les données avec cette autre définition (plus sévère).

## B. PRF À 5 COMPOSANTES DE FRIED

Un score exploitant les 5 composantes de Fried (dénutrition chronique, faiblesse musculaire, faible endurance, faible mobilité et faible activité physique) a été défini de la manière suivante :

- Si l'animal présentait l'item, 1 point était attribué (contre 0 point en cas d'absence de l'item) ;
- Le score total, compris entre 0 et 5, correspondait à la somme de tous les points obtenus pour chacune des 5 composantes ;

Un score supérieur ou égal à 2 définissait un animal qualifié de « fragile » (l'inverse correspondant à un animal « non-fragile »). Nous avons choisi ce même seuil de 2 composantes tout comme le PRF à 7 composantes pour les mêmes raisons que celles évoquées ci-dessus (afin d'avoir un nombre de chiens « fragiles » suffisant pour effectuer les analyses statistiques souhaitées).

A titre d'information, nous avons là encore défini la présence d'un PRF si au moins 3 composantes étaient présentes, et analysé les données avec cette autre définition (plus sévère).

## C. PRF À 6 COMPOSANTES

Après ajustement sur l'âge, le PRF à 7 composantes ( $\geq 2$  composantes *versus*  $\leq 1$  composante) n'était plus significativement associé à la survenue d'un décès. Une erreur de classement ne pouvant être exclue (c'est-à-dire, considérer à tort un chien « fragile » alors qu'il ne l'est pas), nous avons décidé de réduire le nombre de composantes à 6. En effet, il est plus probable de trouver par hasard la présence de 2 composantes lorsqu'on prend en compte 7 composantes que lorsqu'on en prend en compte 6.

Parmi les 7 définitions possibles d'un PRF à 6 composantes, nous avons déterminé celle conduisant au risque relatif quantifiant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès ajustée sur l'âge le plus élevé. La combinaison ainsi définie a déterminé la composante qui a été exclue de la définition du PRF, donc *a priori* la composante (définie à partir de la grille ECVC) la moins pertinente dans la définition du PRF puisque son absence a peu d'incidence sur la force de l'association.

De même, l'observation de la combinaison à 6 composantes conduisant au risque relatif quantifiant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès ajustée sur l'âge le plus faible a déterminé la composante (définie à partir d'un item de la grille ECVC) la plus pertinente dans la définition du PRF puisque son absence a un impact négatif sur la force de l'association.

## D. PRF À 5 COMPOSANTES

Dans la définition initiale du phénotype de la fragilité par Fried *et al.* en 2001, seules les 5 composantes suivantes étaient prises en compte : dénutrition chronique, faiblesse musculaire, faible endurance, faible mobilité et faible activité physique. Cependant, il existe 21 combinaisons possibles pour définir un PRF à 5 composantes, parmi les 7 composantes initiales. Nous avons ainsi recherché la « meilleure » définition d'un PRF à 5 composantes, parmi les 21 possibles, c'est-à-dire celle conduisant au risque relatif quantifiant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès ajustée sur l'âge le plus élevé.

## IV. FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS (FCP)

---

Dans la revue de la littérature menée par Levers *et al.* en 2006 sur 18 études dans le domaine de la gérontologie humaine, l'âge est apparu comme un indicateur de risque de fragilité dans 7 études. Et bien que dans les 11 autres études, l'association n'ait pas été mise en évidence, la sélection d'un échantillon constitué d'individus de plus de 60 ans suggère une prise en compte de cette possible association (Levers *et al.*, 2006). Par ailleurs, un âge avancé étant évidemment associé à un risque accru de survenue de décès, il était indispensable d'ajuster sur l'âge.

Afin de limiter au maximum les biais de confusion résiduels, nous avons vérifié que les autres expositions ne jouaient pas de rôle de confusion majeur.

Compte-tenu du faible nombre de chien présentant le PRF ( $\geq 2$  composantes *versus*  $\leq 1$  composante), nous n'avons pu ajuster que sur un seul facteur de confusion potentiel (FCP) à la fois en plus de l'âge, conduisant à un modèle multivarié contenant au maximum 3 variables (le PRF, l'âge, et l'autre FCP). Autant de modèles à 3 variables ont été testés que de FCP ont été identifiés, selon les critères suivants :

- L'exposition étudiée n'est ni une conséquence du PRF, ni une conséquence du décès ;
- L'exposition étudiée est associée au décès dans l'échantillon, avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20 ;
- L'exposition étudiée est associée au PRF dans l'échantillon, avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20.

Cliniquement, il a également semblé intéressant de tester les modèles à 3 variables contenant un paramètre biochimique associé au décès, ainsi que les modèles à 3 variables contenant le sexe de l'animal. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence des différences liées au sexe vis-à-vis de la fragilité. Ainsi, dans une étude menée en 2005 sur plus de 2200 hommes et femmes, Puts *et al.* ont montré que la prévalence de fragilité était deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, tout en notant que les femmes avaient plus tendance à accumuler les déficits alors que les hommes avaient une mortalité plus élevée (Puts *et al.*, 2005). De même, dans une étude réalisée en 2008 sur près de 1700 individus, Fernandez-Bolaños *et al.* ont mis en évidence que la prévalence de fragilité était plus élevée parmi les femmes que parmi les hommes, après ajustement sur l'âge, l'éducation, les maladies chroniques et les incapacités (Fernandez-Bolanos *et al.*, 2008).

## V. CARACTERISTIQUES ASSOCIÉES AU PRF

---

L'objectif secondaire de ce travail était de rechercher les expositions (rendues binaires si elles n'étaient pas initialement binaires) associées à la présence d'un PRF. Ainsi, pour chacun des PRF définis, les expositions associées à la présence du PRF ont été déterminées. Dans la partie Résultats, ne seront présentés que les résultats dont l'Odds Ratio (OR) était supérieur ou égal à 2.

En cas de présence d'une ou plusieurs cases vides<sup>4</sup>, l'OR ne pouvait pas être calculé, et alors seuls les pourcentages parmi les individus fragiles et non-fragiles ont été présentés.

## VI. PRF ET SCORE GLOBAL DE LA GRILLE ECVC

---

Le PRF étant associé au décès et le score global de la grille ECVC étant destiné à évaluer le risque de décès, il a semblé intéressant de se demander si le score global calculé à partir de l'ensemble des

---

<sup>4</sup> On parle de « case vide » lorsqu'aucun individu n'est présent dans une des 4 « cases » d'un tableau à 4 cases croisant deux variables binaires. Dans notre cas, les « cases » sont les suivantes : présence de l'exposition et du PRF, absence de l'exposition et du PRF, présence de l'exposition et absence du PRF, absence de l'exposition et présence du PRF.

items de la grille ECVC était plus performant que le PRF pour prédire le décès indépendamment de l'âge.

Pour cela, et pour le rendre comparable au PRF, le score de la grille ECVC a été rendu binaire autour d'un seuil optimal dans cet échantillon. Ce seuil a été déterminé de la façon suivante : pour chaque seuil possible compris entre 38 et 70 (aucun chien dans l'échantillon n'a présenté de score global strictement inférieur à 38 et strictement supérieur à 70), le risque relatif quantifiant l'association entre le score de la grille ECVC et le décès ajusté sur l'âge, ainsi que la valeur du  $p$  ont été déterminés par le modèle de survie de Cox (cf. ci-dessous). Le seuil choisi a été celui dont le risque relatif quantifiant l'association entre le score de la grille ECVC et le décès ajusté sur l'âge était le plus élevé.

## VII. ANALYSES STATISTIQUES

---

Les données ont été saisies *via* le logiciel EpiData® (version 3.1, EpiData Association, Odense, Danemark) à partir des grilles ECVC papier remplies lors des consultations de gériatrie. La programmation du masque de saisie est disponible dans l'Annexe 2.

La base de données a ensuite été exportée sous format Excel® (version 2007, 2010 et 2013, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) puis exploitée *via* les logiciels R® (version 3.0.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) et SAS® (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC, Etats-Unis).

### A. ETUDE DESCRIPTIVE

Les variables quantitatives relatives à l'âge, aux valeurs biochimiques, et au score global de la grille ECVC ont été recodées en variables qualitatives ordinales à 4 classes, les bornes étant le premier quartile, la médiane et le troisième quartile (cf. Tableau 10).

**Tableau 10 : Recodage des variables quantitatives en variables qualitatives ordinales à 4 classes.**  
 $x$ , valeur de la variable pour un individu donné ;  $M$ , valeur de la médiane ;  $Q1$ , valeur du premier quartile ;  $Q3$ , valeur du troisième quartile

Classe	Valeur de $x$
1	$x < Q1$
2	$Q1 \leq x < M$
3	$M \leq x < Q3$
4	$Q3 \leq x$

### B. ASSOCIATION ENTRE PRÉSENCE D'UN PRF ET SURVENUE D'UN DÉCÈS

La comparaison de deux pourcentages a été effectuée à l'aide des tests du  $\chi^2$  et de Fisher si les effectifs attendus étaient inférieurs à 5.

La comparaison de médianes a été effectuée à l'aide du test de Mann-Whitney/Wilcoxon.

Les associations entre la présence d'un PRF et la survenue d'un décès ont été analysées, testées, puis quantifiées à l'aide de l'analyse de survie. Les paramètres de l'analyse de survie étaient les suivants :

- Date d'origine : date du bilan gériatrique ;
- Événement : survenue du décès. Si un chien n'était pas décédé, on dit qu'il était « censuré ».
- Date de dernières nouvelles : lorsque le chien était encore en vie lors de notre visite à l'ECGAMP le 16/07/2013, la date de dernières nouvelles a été fixée au 16/07/2013 pour les

chiens encore en activité à cette date-là, et au 30/06/2013 (deux semaines avant le 16/07/2013) pour les chiens actuellement à la retraite dans la mesure où les éducateurs ont déclaré obtenir des informations environ toutes les 2 semaines.

Lorsqu'un ajustement sur une variable quantitative était nécessaire, la variable quantitative était codée *via* des fonctions splines cubiques restreintes à 3 nœuds<sup>5</sup> à l'aide du logiciel SAS® afin de minimiser le biais de confusion résiduel (Desquilbet & Mariotti, 2010).

Les estimations des temps de survie médians ont été réalisées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier ; les courbes de survie ont, elles aussi, été calculées par la méthode de Kaplan-Meier, et le test du logrank a été utilisé pour tester statistiquement la différence entre les courbes de survie. L'analyse de survie multivariée (permettant l'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels) a été réalisée à l'aide du modèle de survie de Cox.

### C. ASSOCIATIONS ENTRE CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES ET PRESENCE D'UN PRF

Pour chaque exposition, l'association entre la présence de cette exposition et la présence d'un PRF a été quantifiée à l'aide de l'OR. Les valeurs des  $p$  ne seront pas fournies par la suite car il s'agit d'une démarche exploratoire n'ayant pas pour but d'inférence statistique. En effet, la situation d'une démarche exploratoire avec systématiquement un test statistique effectué est la situation de « tests multiples » (Aickin & Gensler, 1996), qui conduit à une inflation du risque d'erreur de première espèce  $\alpha$ . Dans cette situation, les valeurs des  $p$  ne doivent donc plus être comparées à la valeur de 5 %, mais à une nouvelle valeur qui doit être calculée selon différentes méthodes (Dmitrienko & D'Agostino, 2013). Pour éviter que le lecteur ne compare spontanément la valeur des  $p$  à 5 % (ce qui donc serait une erreur), nous avons volontairement choisi de ne pas présenter les  $p$ . En revanche, les valeurs des OR peuvent être comparées entre elles, ce qui a permis d'identifier les caractéristiques individuelles des chiens le plus fortement associées à la présence d'un PRF.

---

<sup>5</sup> Les fonctions splines cubiques restreintes sont des sommes de polynômes de 3<sup>ème</sup> degré définis sur des intervalles adjacents (autant d'intervalles que de « nœuds », définis au préalable), permettant de modéliser la relation entre la variable quantitative considérée et la variable d'intérêt, sans avoir d'hypothèse *a priori* quant à la forme de la relation. Les coefficients des polynômes sont choisis de façon à ce que la courbe globale soit continue (par morceau), et linéaire avant le premier nœud et après le dernier nœud.



## Chapitre troisième

### RESULTATS

#### I. DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON DE 116 CHIENS

L'échantillon était constitué de 116 chiens guides d'aveugle.

Le Tableau 11 décrit l'échantillon en présentant les caractéristiques démographiques principales et les marqueurs biologiques quantifiés. La description intégrale de l'échantillon est proposée en Annexe 3.

**Tableau 11 : Description des 116 chiens de l'étude**

Variables, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)	Nombre de chiens (N = 116)
Age au bilan gériatrique (en années)	8,9 [8,5 – 9,3] (5,2 ; 12,7)
Temps de suivi (en années)	3,3 [2,6 – 4,7] (0,4 ; 8,3)
Décédé au 16/07/2013	66 (76)
Déficient visuel (DV) non-voyant ( <i>versus</i> malvoyant)	83 (95)
DV sans activité professionnelle	35 (40)
DV empruntant les transports en commun	90 (104)
DV empruntant le bus	90 (103)
DV empruntant le train	63 (73)
DV empruntant le métro	74 (85)
Race	
Golden Retriever	42 (48)
Labrador	23 (27)
Labrador croisé Golden Retriever	19 (22)
Hovawart	6 (7)
Flat Coated Retriever	4 (5)
Berger Blanc Suisse	4 (5)
Barbet	1 (1)
Bouvier des Flandres	1 (1)
Femelle	50 (58)
Embonpoint	
Normal	84 (97)
Obèse	16 (19)
Maigre	0 (0)
Appétit	
Normal	97 (113)
Augmenté	2 (2)
Diminué	1 (1)
Tolérance à l'effort	
Bonne, animal alerte	91 (105)
Activité modérée (fatigabilité)	9 (11)
Déplacement très limité, essoufflement marqué	0 (0)
Qualité et densité du pelage	
Normale, poil brillant	85 (99)
Clairsemé ou poil terne ou séborrhée	12 (14)
Alopécie nette en plaques ou diffuse	3 (3)
Epaisseur de la peau*	
Normale	98 (113)
Epaissie +/- hyperkératose	2 (2)
Fine +/- comédons	0 (0)

IQR, interquartile ; DV, déficient visuel

\* 1 donnée manquante

Tableau 11 (suite) : Description des 116 chiens de l'étude

Variables, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)	Nombre de chiens (N = 116)
<b>Nodules cutanés</b>	
Absence	53 (61)
En faible nombre (1 ou 2) et de petite taille	33 (38)
Nombreux	15 (17)
<b>Tartre, état des gencives</b>	
Absence de tartre et gencives saines	40 (46)
Faible quantité de tartre +/- gingivite ou hyperplasie gingivale	56 (65)
Dépôt très important +/- parodontite	4 (5)
<b>Bruits cardiaques surajoutés</b>	
Aucun	94 (109)
Souffle d'intensité 1/6 à 3/6 inclus	6 (7)
Souffle d'intensité 4/6 à 6/6	0 (0)
<b>Cornée</b>	
Lisse, brillante, transparente, avasculaire	97 (112)
Présence de dépôts ou d'œdème	3 (4)
Ulcérée	0 (0)
<b>Cristallin</b>	
Normal	32 (37)
Sclérose +/- cataracte incomplète	68 (79)
Cataracte avancée +/- uvéite ou glaucome	0 (0)
<b>Démarche</b>	
Normale	79 (92)
Raideur ou faiblesse locomotrice ou boiterie	21 (24)
Ataxie	0 (0)
<b>Douleur articulaire ou vertébrale</b>	
Absente	81 (94)
Modérée	19 (22)
Vive	0 (0)
<b>Masse musculaire</b>	
Normale	96 (111)
Fonte musculaire modérée	4 (5)
Amyotrophie voire cachexie	0 (0)
<b>Etat de vigilance</b>	
Normal	100 (116)
Normal mais quelques absences ou syncopes	0 (0)
Somnolence, apathie permanente	0 (0)
<b>Surdité</b>	
Absente	98 (114)
Partielle	2 (2)
Totale	0 (0)
<b>Proprioception, usure des griffes</b>	
Présente, pas d'usure	97 (113)
Diminu�e, usure importante	3 (3)
Absente, usure importante	0 (0)
<b>Trouble de l'orientation</b>	
Aucun symptôme	99 (115)
1 ou 2 symptômes	1 (1)
3 ou 4 symptômes	0 (0)
<b>Réactivité</b>	
Normale	99 (115)
Moyenne	1 (1)
Indifférence totale	0 (0)

IQR, interquartile

\* 1 donn e manquante



**Tableau 11 (fin) : Description des 116 chiens de l'étude**

<b>Variabiles, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)</b>	<b>Nombre de chiens (N = 116)</b>
Niveau d'activité	
Normal	90 (104)
Moyen	9 (11)
Faible	1 (1)
Apprentissage	
Non modifié	95 (110)
Perte partielle ou intermittente, réponse aléatoire	5 (6)
Perte totale	0 (0)
Anxiété*	
Absence	96 (111)
Se manifeste de façon intermittente	4 (5)
Se manifeste de façon permanente	0 (0)
Agressivité	
Absence d'agressivité	99 (115)
Mord en ayant grogné auparavant, se soumet	1 (1)
Mord sans menace, ne sait plus se soumettre	0 (0)
Processus tumoral	
Non connu ou bénin (exérèse déjà effectuée)	94 (109)
Processus tumoral unique d'évolution lente ou de nature non précisée	5 (6)
Processus tumoral unique d'évolution rapide ou existence de plusieurs processus différents	1 (1)
Métastases	
Absentes ou bilan d'extension non fait	99 (115)
Métastases locorégionales ou présence d'embolies à l'examen histologique	1 (1)
Métastases à distance ou processus d'emblée généralisé	0 (0)
Score gériatrique	46 [43 – 50] (38 ; 70)
PT (g/L) <sup>‡</sup>	63 [59 – 66] (49 ; 92)
PAL (UI/L) <sup>†</sup>	86 [64 – 152] (20 ; 5018)
ALAT (UI/L) <sup>†</sup>	37 [30 – 52] (0 ; 507)
Urée (g/L)*	0,28 [0,24 – 0,33] (0,10 ; 1,41)
Créatinine (mg/L) <sup>†</sup>	11 [10 – 12] (4 ; 23)
Cholestérol (g/L)*	2,42 [1,89 – 3,02] (0,97 ; 6,48)
Glucose (g/L) <sup>‡</sup>	0,97 [0,79 – 1,03] (0,34 ; 1,30)

IQR, interquartile

\* 1 donnée manquante

† 2 données manquantes

‡ 3 données manquantes

\* 17 données manquantes

‡ 80 données manquantes

## A. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

La médiane de l'âge à la consultation gériatrique était de 8,9 ans avec un premier quartile de 8,5 ans et un troisième quartile de 9,3 ans. L'âge minimal à la consultation gériatrique était de 5,2 ans contre 12,7 ans pour l'âge maximal.

L'échantillon étudié comportait autant de mâles que de femelles (58 individus de chaque sexe).

La race Golden Retriever était prédominante dans l'échantillon avec 41 %, contre 23 % de chiens de race Labrador Retriever et 19 % de chiens de races croisées (Labrador Retriever croisé Golden Retriever). Les 15 % restants étaient composés de chiens de races différentes (Hovawart, Flat Coated Retriever, Berger Blanc Suisse, Barbet et Bouvier des Flandres).

Le temps de suivi médian à partir de la consultation gériatrique (c'est-à-dire le délai entre la date de la consultation gériatrique et soit le décès soit la date de fin de suivi) était de 3,3 ans avec un premier quartile de 2,6 ans et un troisième quartile de 4,7 ans. Le temps de suivi le plus court était de 0,4 ans (il s'agissait alors d'un chien décédé) soit environ 4 mois alors que le plus long était de 8,3 ans (il s'agissait alors également d'un chien décédé).

Parmi ces 116 chiens, 76 étaient décédés au 16/07/2013, ce qui correspond à environ 66 % des individus.

## **B. ENVIRONNEMENT**

Les déficients visuels (DV) accompagnés par les chiens guides étaient à 82 % non-voyants, et à 18 % malvoyants. La majorité des DV exerçait une activité professionnelle (66 %).

Presque la totalité des chiens empruntait les transports en commun (90 %). Parmi ces chiens, 99 % empruntaient le bus, 82 % empruntaient le métro, et 70 % empruntaient le train.

## **C. BILAN GÉRIATRIQUE**

Dans l'échantillon, 16 % des chiens étaient obèses (contre 84 % de chiens avec un embonpoint normal). Une augmentation de l'appétit a été rapportée chez 2 chiens et une diminution de l'appétit, chez 1 chien (la description complète du bilan gériatrique se trouve en Annexe 3).

Une fatigabilité associée à une activité modérée a été observée chez 9 % des chiens étudiés, le reste des chiens présentant une tolérance normale à l'effort.

Douze pourcents des chiens avaient un pelage clairsemé ou un poil terne ou une séborrhée et 3 % des chiens présentaient une alopecie nette en plaques ou diffuse (le reste des chiens avait un pelage normal avec un poil brillant). Deux chiens présentaient une altération de l'épaisseur de la peau caractérisée par un épaissement accompagnée ou non d'hyperkératose. Près de la moitié des chiens de l'échantillon (47 %) avait un ou plusieurs nodules cutanés. Parmi ces chiens, environ un tiers d'entre eux (31 %) en présentaient un grand nombre ( $\geq 3$  ou plus) soit 15 % des chiens de l'échantillon.

Soixante pourcents (n=70) des chiens présentaient du tartre accompagné ou non d'une atteinte gingivale. Seuls 7 % de ces 70 chiens présentaient un dépôt important de tartre avec parodontite ou non.

Sept chiens, soit 6 % de l'échantillon, présentaient un souffle cardiaque dont l'intensité était comprise entre 1 et 3 sur 6 à l'auscultation.

Quatre chiens présentaient un œdème ou des dépôts cornéens, sans ulcération associée. La majorité des chiens de l'échantillon (68 %) étaient atteints de sclérose du cristallin avec une cataracte incomplète ou non.

Vingt-et-un pourcents des chiens étaient atteints d'un trouble de la démarche se traduisant par une raideur, une faiblesse locomotrice ou une boiterie, et 19 % des chiens manifestaient une douleur articulaire ou vertébrale modérée.

Une fonte musculaire modérée a été observée dans 4 % de l'échantillon.

Deux chiens étaient atteints de surdité et 3 chiens présentaient une proprioception diminuée associée à une usure importante des griffes.

Un seul chien a présenté des symptômes liés à un trouble de l'orientation. Ce trouble avait une expression modérée (un ou deux symptômes). De même, un seul chien a montré une réactivité inférieure à la normale sans pour autant être totalement indifférent à son environnement.

Dix pourcents de l'échantillon avaient un niveau d'activité inférieur à la normale. Parmi ces chiens, seul un chien avait un niveau d'activité considéré comme faible, contre un niveau d'activité moyen pour les autres.

Chez 5 % de l'échantillon, une diminution de la capacité d'apprentissage a été rapportée. Cette réduction était partielle ou intermittente avec une réponse aléatoire du chien aux stimuli.

Quatre pourcents des chiens souffraient d'anxiété, cette dernière se manifestant de façon intermittente.

Seul un chien présentait de l'agressivité, caractérisée par le fait de mordre en ayant grogné auparavant tout en restant capable de se soumettre.

Un processus tumoral unique d'évolution lente ou de nature non précisée a été détecté dans 5 % de l'échantillon. Un chien a présenté un processus tumoral unique d'évolution rapide ou plusieurs processus différents. Concernant le reste de l'échantillon, soit aucun processus tumoral n'était connu au jour de la consultation gériatrique, soit le statut de bénignité avait été confirmé.

Seul un chien a présenté un bilan d'extension positif avec des métastases locorégionales ou la présence d'emboles à l'examen histologique.

Le score global de la grille ECVC médian était de 46 avec un interquartile compris entre 43 et 50 et des valeurs extrêmes de 38 et 70.

#### **D. PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES**

Le taux de protéines totales médian était de 63 g/L avec un interquartile compris entre 59 g/L et 66 g/L et des valeurs extrêmes de 49 g/L et 92 g/L (3 données manquantes).

Le taux de phosphatases alcalines médian était de 86 UI/L avec un interquartile compris entre 64 UI/L et 152 UI/L et des valeurs extrêmes de 20 UI/L et 5018 UI/L (2 données manquantes).

Le taux d'alanine transférase médian était de 37 UI/L avec un interquartile compris entre 30 UI/L et 52 UI/L et des valeurs extrêmes de 0 UI/L et 507 UI/L (2 données manquantes).

L'urémie médiane était de 0,28 g/L avec un interquartile compris entre 0,24 g/L et 0,33 g/L et des valeurs extrêmes de 0,10 g/L et 1,41 g/L (1 donnée manquante).

La créatininémie médiane était de 11 mg/L avec un interquartile compris entre 10 mg/L et 12 mg/L et des valeurs extrêmes de 4 mg/L et 23 mg/L (2 données manquantes).

La cholestérolémie médiane était de 2,42 g/L avec un interquartile compris entre 1,89 g/L et 3,02 g/L et des valeurs extrêmes de 0,97 g/L et 6,48 g/L (17 données manquantes).

La glycémie médiane était de 0,97 g/L avec un interquartile compris entre 0,79 g/L et 1,03 g/L et des valeurs extrêmes de 0,34 g/L et 1,30 g/L (80 données manquantes).

## II. PHÉNOTYPE RELATIF À LA FRAGILITÉ (PRF)

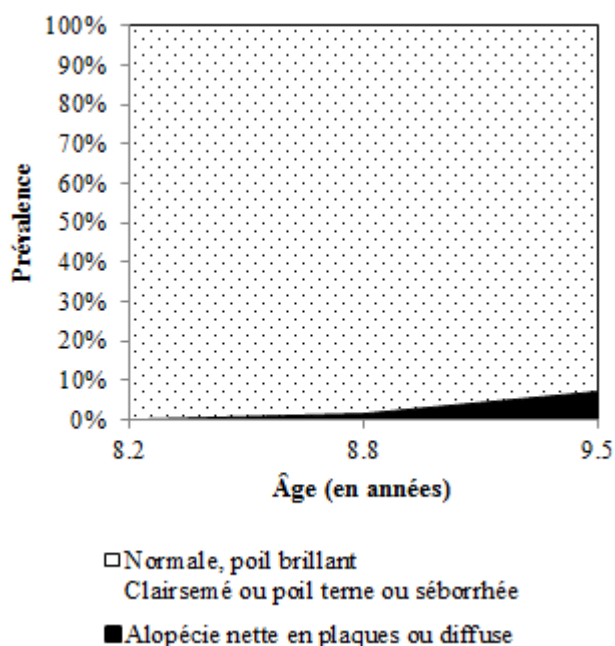
### A. ÉTABLISSEMENT DU PRF

La liste des items de la grille ECVC permettant d'illustrer qualitativement les composantes de la fragilité est présentée dans le Tableau 9.

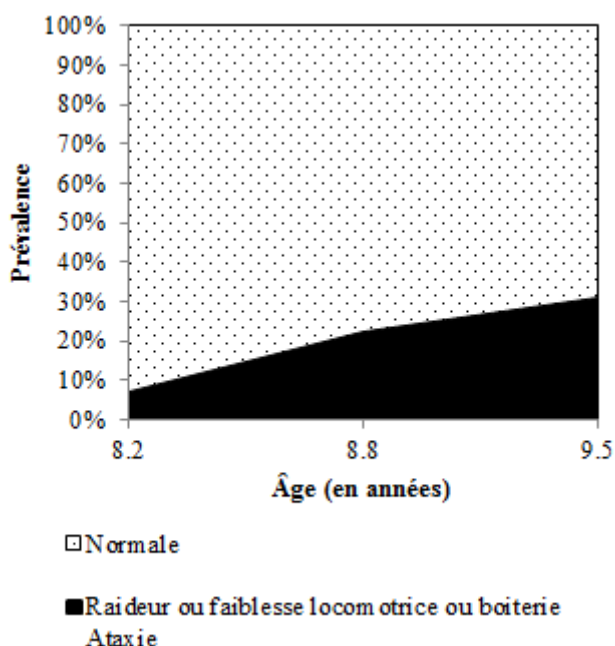
« Masse musculaire », « tolérance à l'effort », « proprioception, usure des griffes » et « niveau d'activité » étant les seuls items proposés respectivement pour les composantes « faiblesse musculaire », « faible endurance », « équilibre » et « faible activité physique », ces critères ont directement été admis dans la constitution du phénotype relatif à la fragilité (PRF).

Pour les composantes « dénutrition chronique » et « faible mobilité », il y avait respectivement 3 et 2 items qui pouvaient correspondre à la composante. Parmi ces items, nous avons mis en évidence ceux dont la proportion de chiens présentant l'item augmentait avec l'âge : « qualité et densité du pelage » (Figure 10) et « démarche » (Figure 11). Ce sont donc ces items qui ont au final été utilisés pour définir les composantes « dénutrition chronique » et « faible mobilité ».

**Figure 10 : Proportion de chiens présentant l'item « qualité et densité du pelage » en fonction de l'âge, parmi les 116 chiens de l'étude**



**Figure 11 : Proportion de chiens présentant l'item « démarche » en fonction de l'âge, parmi les 116 chiens de l'étude**



Pour la composante « faibles capacités cognitives », tous les items qualitativement sélectionnés et présents chez au moins un individu ont été conservés.

Les items retenus pour chaque composante du phénotype de la fragilité sont inscrits en gras dans le Tableau 9 et sont :

- **Dénutrition chronique** : qualité et densité du pelage;
- **Faiblesse musculaire** : masse musculaire ;
- **Faible endurance** : tolérance à l'effort ;
- **Faible mobilité** : démarche;
- **Faible activité physique** : niveau d'activité physique ;
- **Equilibre** : proprioception, usure des griffes ;
- **Faibles capacités cognitives** : orientation, réactivité, apprentissage, anxiété, agressivité.

Le Tableau 12 décrit la fréquence ainsi que la proportion des chiens de l'échantillon présentant chacun des 6 premiers items de la liste ci-dessus ainsi que les items constituant la composante des faibles capacités cognitives. L'item qui a été le plus fréquemment rencontré était la démarche anormale (21 % des chiens), et celui le moins fréquemment rencontré était la proprioception diminuée et/ou usure des griffes anormale (3 % des chiens).

Au total, 11 % (n=13) des chiens ont présenté au moins un item relatif aux faibles capacités cognitives : un chien manifestait une désorientation, un chien présentait une diminution de la réactivité, 5 % des chiens montraient une perte des apprentissages, 4 % des chiens présentaient de l'anxiété et 4 % des chiens montraient des signes d'agressivité. Il est à noter qu'un chien pouvait bien entendu présenter plusieurs de ces items.

**Tableau 12 : Répartition au sein de l'échantillon des items de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) sélectionnés afin de constituer le phénotype relatif à la fragilité (PRF), parmi les 116 chiens de l'étude**

Item de la grille ECVC, % (n)	Présence de l'item (N = 116)
Qualité et densité du pelage altérées	15 (17)
Masse musculaire diminuée	4 (5)
Intolérance à l'effort	9 (11)
Démarche anormale	21 (24)
Niveau d'activité diminué	10 (12)
Proprioception diminuée et/ou usure des griffes anormale	3 (3)
Orientation altérée	1 (1)
Réactivité diminuée	1 (1)
Perte des apprentissages	5 (6)
Anxiété*	4 (5)
Agressivité	1 (1)

\* 1 donnée manquante

## B. PRF À 7 COMPOSANTES

### 1. Analyse de survie

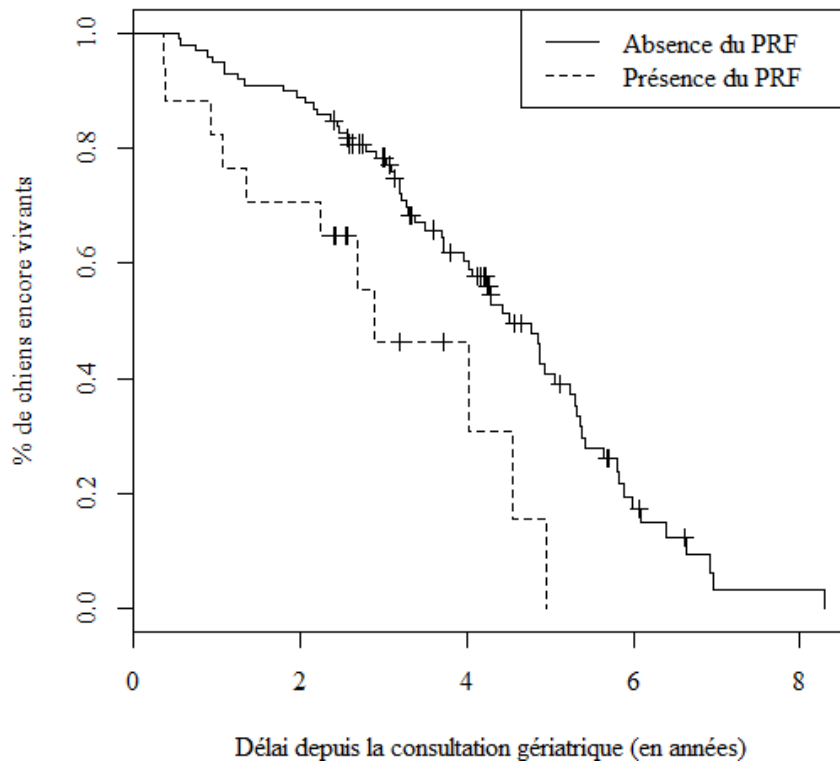
Rappelons qu'un chien présentait le PRF dès lors qu'il présentait au moins 2 composantes de la fragilité parmi les 7. Parmi les chiens de l'étude, 17 (15 %) présentaient le PRF à la consultation gériatrique (cf. Tableau 13).

**Tableau 13 : Nombre de composantes de la fragilité présentées à la consultation gériatrique dans l'échantillon des 116 chiens de l'étude**

Nombre de composantes de la fragilité, % (n)	Nombre de chiens (N = 116)	
0 sur 7	61 (71)	85 (99)
1 sur 7	24 (28)	
2 sur 7	9 (11)	15 (17)
3 sur 7	3 (3)	
4 sur 7	3 (3)	

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 12. On observe que le temps de survie estimé médian (délai estimé par la méthode de Kaplan-Meier pour prendre en compte le phénomène de censure) entre la consultation gériatrique et le décès tel que 50 % des chiens sont décédés était de 2,9 ans parmi les 17 chiens ayant présenté un PRF à la consultation gériatrique contre 4,5 ans parmi les 99 autres chiens ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant présenté le PRF et ceux ne l'ayant pas présenté.

**Figure 12 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ;  $\geq 2$  composantes de fragilité parmi 7) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 1$  composante de fragilité parmi 7), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



En utilisant le modèle de survie de Cox, les chiens ayant présenté un PRF sont décédés plus rapidement que les autres chiens (Risque Relatif [RR] = 2,5 ; intervalle de confiance 95 % [IC95 %] = 1,3-4,9 ;  $p < 0,01$ ). Cependant, après ajustement sur l'âge, l'association a diminué en force, et est devenue non significative (RR = 2,0 ; intervalle de confiance à 95 % = 0,9-4,1 ;  $p = 0,06$  ; cf. Tableau 14).

## 2. Facteurs de confusion potentiels (FCP)

Afin de réduire les biais de confusion résiduels et donc être davantage capable de faire de l'inférence causale, des facteurs de confusion potentiels (FCP) ont été recherchés. L'identification de ces FCP a conduit à la liste d'expositions suivante :

- FCP répondant aux 3 critères : être de race Golden Retriever, présence de tartre, cornée anormale, processus métastatique ;
- Paramètres biochimiques associés à la survenue du décès : urémie ;
- Expositions cliniquement intéressantes : être de sexe femelle.

Les ajustements réalisés sur les FCP mentionnés ont conduit à des RR similaires ou légèrement inférieurs à celui ajusté seulement sur l'âge, tous différents de 1 mais de façon non significative (cf. Tableau 14).

**Tableau 14 : Risques relatifs (RR) brut et ajustés quantifiant l'association entre le phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 7 composantes et la survenue du décès parmi les 116 chiens de l'étude, à l'aide de modèles de survie de Cox**

	RR [IC95 %] (p)
PRF, modèle brut	2,5 [1,3-4,9] ( $p < 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge	2,0 [1,0-4,0] ( $p = 0,06$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la race	1,9 [0,9-3,8] ( $p = 0,09$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence de tartre	1,9 [0,9-4,0] ( $p = 0,08$ )

IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %

**Tableau 14 (fin) : Risques relatifs (RR) brut et ajustés quantifiant l'association entre le phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 7 composantes et la survenue du décès parmi les 116 chiens de l'étude, à l'aide de modèles de survie de Cox**

	RR [IC95 %] (p)
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence d'une cornée anormale	1,7 [0,8-3,6] (p = 0,15)
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence de métastases	2,0 [1,0-4,1] (p = 0,06)
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur le taux d'urée	2,0 [1,0-4,2] (p = 0,06)
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur le sexe	1,8 [0,9-3,8] (p = 0,10)

IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %

### 3. Caractéristiques des chiens associées à la présence d'un PRF

Dans l'échantillon, nous avons observé que les chiens ayant présenté un PRF ( $\geq 2$  composantes parmi 7) avaient plus fréquemment une cornée anormale (OR = 6,3 ; IC95 %, 0,4-93,2), une audition altérée (OR = 6,0 ; IC95 %, 0,1-483,4), un appétit modifié (OR = 3,0 ; IC95 %, 0-60,7), une douleur articulaire ou vertébrale (OR = 2,8 ; IC95 %, 0,7-9,8), des bruits cardiaques surajoutés (OR = 2,5 ; IC95 %, 0,2-16,9), de l'embonpoint (OR = 2,5 IC95 %, 0,6-9,2), un processus tumoral (OR = 2,5 ; IC95 %, 0,2-16,9) et du tartre et/ou une altération de la gencive (OR = 2,4 ; IC95 %, 0,7-10,7), que les chiens n'ayant pas présenté le PRF. De même, les chiens ayant présenté le PRF étaient plus souvent de race Golden Retriever (OR = 2,3 ; IC95 % 0,7-7,7). Enfin, ces chiens empruntaient plus fréquemment le bus (OR = 2,2 ; IC95 % 0,3-100,1) et plus généralement, les transports en commun (OR = 2,0 ; IC95 % 0,3-91,4), que les chiens n'ayant pas présenté le PRF (cf. Tableau 15).

**Tableau 15 : Expositions dont l'odds ratio (OR) quantifiant l'association entre l'exposition et la présence du phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 7 composantes est supérieur ou égal à 2, parmi les 116 chiens de l'étude**

Variable	OR [IC95 %]
Cornée anormale	6,3 [0,4-93,2]
Audition altérée	6,0 [0,1-483,4]
Appétit modifié	3,0 [0-60,7]
Douleur articulaire ou vertébrale	2,8 [0,7-9,8]
Bruits cardiaques surajoutés	2,5 [0,2-16,9]
Embonpoint	2,5 [0,6-9,2]
Processus tumoral	2,5 [0,2-16,9]
Présence de tartre et/ou d'altération de la gencive	2,4 [0,7-10,7]
Golden Retriever (versus autres races)	2,3 [0,7-7,7]
Emprunte le bus	2,2 [0,3-100,1]
Emprunte les transports en commun	2,0 [0,3-91,4]

IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %

Parmi les chiens n'ayant pas présenté le PRF, aucun individu n'a présenté de processus métastatique contre un individu parmi les 17 chiens fragiles.

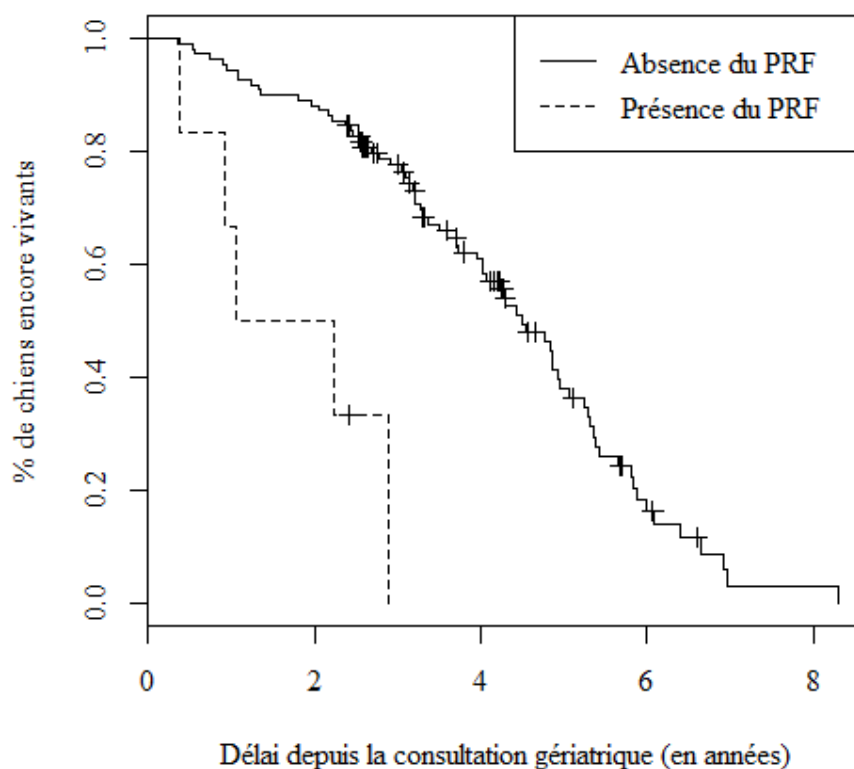
### 4. Définition plus sévère du PRF à 7 composantes ( $\geq 3$ composantes parmi 7)

En suivant la définition opérationnelle établie par Fried *et al.* en 2001 (un individu est considéré comme « fragile » s'il présente au moins 3 composantes de fragilité parmi 5), nous avons pu identifier 6 chiens ayant présenté au moins 3 composantes parmi 7 (définition du PRF plus sévère).

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 13. On observe que le temps de survie médian était de 2,2 ans parmi les 6 chiens ayant présenté un PRF à la consultation gériatrique contre 4,5 ans parmi les 110 autres chiens ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence

significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant présenté le PRF et ceux ne l'ayant pas présenté.

**Figure 13 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ;  $\geq 3$  composantes de fragilité parmi 7) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 2$  composante de fragilité parmi 7), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



En utilisant le modèle de survie de Cox, les chiens ayant présenté un PRF sont décédés plus rapidement que les autres chiens (RR = 7,3 ; IC95 %, 2,7-19,6 ;  $p < 0,01$ ). Après ajustement sur l'âge, l'association a diminué en force mais est restée significative (RR = 4,0 ; IC95 %, 1,0-15,2 ;  $p = 0,04$ ).

### C. PRF À 5 COMPOSANTES DE FRIED

#### 1. Analyse de survie

Neuf pourcents (n=10) des chiens de l'étude ont présenté au moins 2 composantes de la fragilité parmi les 5 composantes proposées par Fried (dénutrition chronique, faiblesse musculaire, faible endurance, faible mobilité et faible activité physique) (cf. Tableau 16).

**Tableau 16 : Nombre de composantes de fragilité présentées parmi les 5 composantes de Fried, dans l'échantillon des 116 chiens de l'étude**

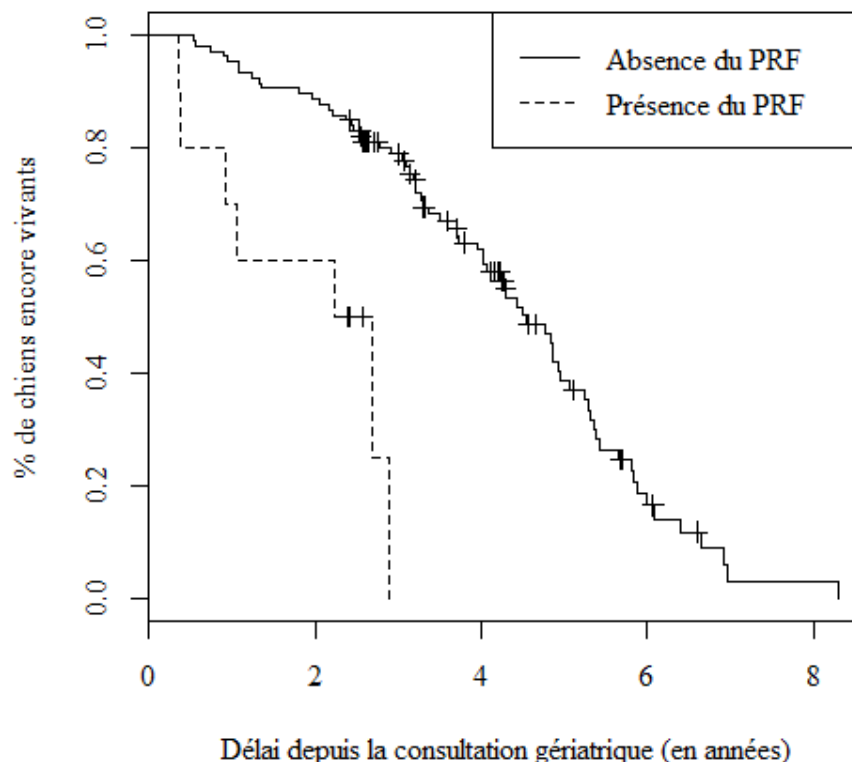
Nombre de composantes de la fragilité, % (n)	Nombre de chiens (N = 116)	
0 sur 5	67 (78)	91 (106)
1 sur 5	24 (28)	
2 sur 5	4 (5)	9 (10)
3 sur 5	3 (3)	
4 sur 5	2 (2)	

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 14. On observe que le temps de survie estimé médian entre la consultation gériatrique et le décès tel que 50 % des chiens sont décédés était de 2,7 ans parmi les 10 chiens ayant présenté un PRF à la consultation gériatrique contre 4,7 ans parmi les



106 autres chiens ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant présenté le PRF et ceux ne l'ayant pas présenté.

**Figure 14 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ;  $\geq 2$  composantes de fragilité parmi 5) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 1$  composante de fragilité parmi 5), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



En utilisant le modèle de survie de Cox, les chiens ayant présenté un PRF sont décédés plus rapidement que les autres chiens (RR = 6,0 ; IC95 %, 2,5-14,2 ;  $p < 0,01$ ). Après ajustement sur l'âge, l'association a diminué en force mais est restée significative (RR = 3,9 ; IC95 %, 1,4-10,9 ;  $p < 0,01$ ).

## 2. Facteurs de confusion potentiels (FCP)

Afin de réduire les biais de confusion résiduels qui pourraient diminuer la force de l'association, des FCP ont été recherchés. L'identification de ces FCP a conduit à la liste d'exposition suivante :

- FCP répondant aux 3 critères : présence de nodules cutanés, présence de tartre, présence d'un cristallin anormal, être de race Golden Retriever ;
- Paramètres biochimiques associés aux décès : urémie ;
- Expositions cliniquement intéressantes : être de sexe femelle.

Les ajustements réalisés sur les FCP mentionnés ont conduit à des RR similaires ou légèrement inférieurs à celui ajusté seulement sur l'âge, mais tous significativement différents de 1 (cf. Tableau 17).

**Tableau 17 : Risques relatifs (RR) brut et ajustés quantifiant l'association entre le phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 5 composantes de Fried et la survenue du décès parmi les 116 chiens de l'étude, à l'aide de modèles de survie de Cox**

	<b>RR [IC95 %] (p)</b>
PRF, modèle brut	6,0 [2,5-14,2] ( $p < 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge	3,9 [1,4-10,9] ( $p < 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la race	3,6 [1,3-10,2] ( $p = 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence de nodules cutanés	3,2 [1,1-8,9] ( $p = 0,03$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence d'un cristallin anormal	3,4 [1,2-9,5] ( $p = 0,02$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur l'audition	3,8 [1,4-10,7] ( $p = 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur la présence de métastases	3,8 [1,4-10,8] ( $p = 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur le taux d'urée	3,7 [1,3-10,6] ( $p = 0,01$ )
PRF, modèle ajusté sur l'âge et sur le sexe	4,3 [1,5-12,3] ( $p = 0,01$ )

IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %

### 3. Caractéristiques de l'échantillon

Dans l'échantillon, nous avons observé que les chiens ayant présenté le PRF avaient plus fréquemment une audition altérée (OR = 11,1 ; IC95 % 0,1-915,9), un appétit modifié (OR = 5,6 ; IC95 % 0,1-118,0), un déficit proprioceptif et/ou une mauvaise usure des griffes (OR = 5,6 ; IC95 % 0,1-118,0), des bruits cardiaques surajoutés (OR = 4,9 ; IC95 %, 0,4-36,9), un processus tumoral (OR = 4,9 ; IC95 %, 0,4-36,9), un cristallin anormal (OR = 4,6 ; IC95 %, 0,6-208,2), de l'embonpoint (OR = 4,0 ; IC95 %, 0,7-19,2), une cornée anormale (OR = 3,7 ; IC95 % 0,1-52,6), une douleur articulaire ou vertébrale (OR = 3,2 ; IC95 % 0,6-15,2), des nodules cutanés (OR = 2,8 ; IC95 %, 0,6-17,6), du tartre et/ou une altération de la gencive (OR = 2,8 ; IC95 %, 0,5-28,5) et un DV non-voyant (OR = 2,1 ; IC95 % 0,3-96,2), que les chiens n'ayant pas présenté le PRF. De même, les chiens ayant présenté le PRF étaient plus souvent de race Golden Retriever (OR = 3,7 ; IC95 % 0,8-23,1) et de sexe femelle (OR = 4,4 ; IC95 % 0,8-44,7). Enfin, ces chiens empruntaient plus fréquemment le bus et plus généralement, les transports en commun, que les chiens n'ayant pas présenté le PRF (cf. Tableau 18).

**Tableau 18 : Expositions dont l'odds ratio (OR) quantifiant l'association entre l'exposition et la présence du phénotype relatif à la fragilité (PRF) à 5 composantes de Fried est supérieur ou égal à 2, parmi les 116 chiens de l'étude**

<b>Variable</b>	<b>OR [IC95 %]</b>
Audition altérée	11,1 [0,1-915,9]
Appétit modifié	5,6 [0,1-118,0]
Déficit proprioceptif et/ou mauvaise usure des griffes	5,6 [0,1-118,0]
Bruits cardiaques surajoutés	4,9 [0,4-36,9]
Processus tumoral	4,9 [0,4-36,9]
Cristallin anormal	4,6 [0,6-208,2]
Femelle	4,4 [0,8-44,7]
Embonpoint	4,0 [0,7-19,2]
Golden Retriever (versus autres races)	3,7 [0,8-23,1]
Cornée anormale	3,7 [0,1-52,6]
Douleurs articulaires ou vertébrales	3,2 [0,6-15,2]
Nodules cutanés	2,8 [0,6-17,6]
Présence de tartre et/ou d'altération de la gencive	2,8 [0,5-28,5]
DV non-voyant	2,1 [0,3-96,2]

IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %

Tous les chiens ayant présenté le PRF prenaient les transports en commun, contre 94 chiens parmi les 106 chiens n'ayant pas présenté le PRF (soit 87 % des chiens n'ayant pas présenté le PRF).

Tous les chiens ayant présenté le PRF empruntaient le bus, contre 93 chiens parmi les 106 chiens n'ayant pas présenté le PRF (soit 88 % des chiens non-fragiles).

Aucun chien n'ayant pas présenté le PRF ne présentait de diminution de la réactivité, contre 1 chien parmi les 10 chiens ayant présenté le PRF (soit 10 % des chiens ayant présenté le PRF).

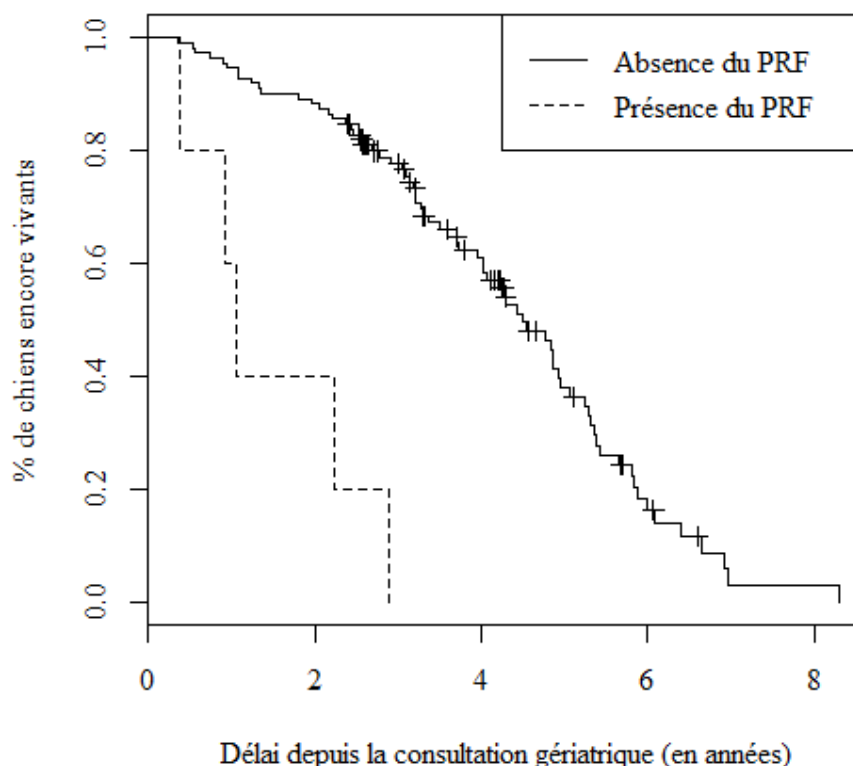
De même, aucun chien non-fragile ne présentait de processus métastatique, contre 1 chien parmi les 10 chiens fragiles (soit 10 % des chiens fragiles).

#### 4. Définition plus sévère du PRF à 5 composantes de Fried ( $\geq 3$ composantes parmi 5)

En suivant la définition opérationnelle établie par Fried *et al.* en 2001 (un individu est considéré comme « fragile » s'il présente au moins 3 composantes de fragilité parmi 5), nous avons pu identifier 5 chiens ayant présenté au moins 3 composantes parmi 5 (définition du PRF plus sévère).

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 15. On observe que le temps de survie médian était de 1,1 ans parmi les 5 chiens ayant présenté un PRF à la consultation gériatrique contre 4,6 ans parmi les 111 autres chiens ( $p$ -logrank  $< 0,01$ ). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant présenté le PRF et ceux ne l'ayant pas présenté.

**Figure 15 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant présenté un phénotype relatif à la fragilité (PRF ;  $\geq 3$  composantes de fragilité parmi 5) et des chiens n'ayant pas présenté un PRF ( $\leq 2$  composante de fragilité parmi 5), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



En utilisant le modèle de survie de Cox, les chiens ayant présenté un PRF sont décédés plus rapidement que les autres chiens (RR = 9,7 ; IC95 %, 3,6-26,0 ;  $p < 0,01$ ). Après ajustement sur l'âge, l'association a diminué en force mais est restée significative (RR = 5,1 ; IC95 %, 1,2-21,0 ;  $p = 0,02$ ).

#### D. PRF À 6 COMPOSANTES

Des modèles de Cox bruts puis ajustés sur l'âge ont été utilisés pour quantifier l'association entre le fait de présenter un PRF à 6 composantes et la survenue d'un décès. Dans la mesure où il y avait 7 combinaisons possibles d'un PRF à 6 composantes, 7 modèles de Cox ont donc été utilisés.

La combinaison de 6 composantes conduisant aux RR brut et ajusté sur l'âge les plus élevés était celle excluant la composante « faibles capacités cognitives » : RR = 9,7 (IC95 %, 3,6-26,0 ;  $p < 0,01$ ) et RR = 2,7 (IC95 %, 1,2-6,2 ;  $p = 0,02$ ), respectivement pour les RR brut et ajusté.

La combinaison de 6 composantes conduisant aux RR brut et ajusté sur l'âge les moins élevés était celle excluant la composante « faible mobilité » RR = 2,2 (IC95 %, 0,9-5,1 ;  $p = 0,08$ ) et RR = 1,3 (IC95 %, 0,5-3,7 ;  $p = 0,56$ ), respectivement pour les RR brut et ajusté.

#### E. PRF À 5 COMPOSANTES

Des modèles de Cox bruts puis ajustés sur l'âge ont été utilisés pour quantifier l'association entre le fait de présenter un PRF à 5 composantes et la survenue d'un décès. Dans la mesure où il y avait 21 combinaisons possibles d'un PRF à 5 composantes parmi les 7 initiales, 21 modèles de Cox ont donc été utilisés.

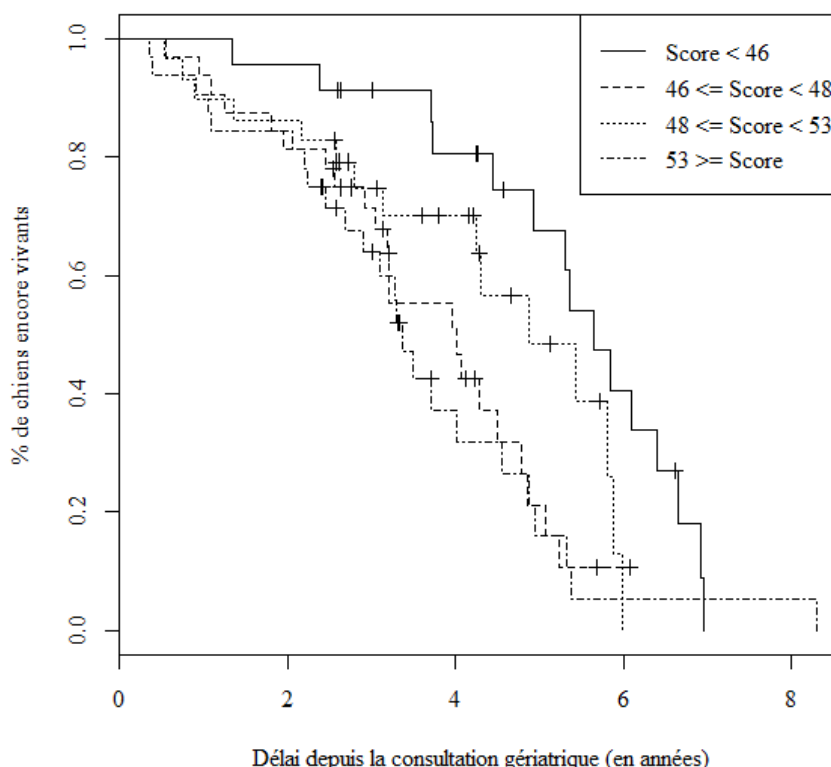
La combinaison de 5 composantes conduisant aux RR brut et ajusté sur l'âge les plus élevés était celle excluant les composantes « équilibre » et « faibles capacités cognitives » : RR = 6,0 (IC95 %, 2,5-14,2 ;  $p < 0,01$ ) et RR = 2,7 (IC95 %, 1,2-6,2 ;  $p = 0,02$ ), respectivement pour les RR brut et ajusté. Notons que cette combinaison de 5 composantes est en fait la combinaison de Fried.

La combinaison de 5 composantes conduisant aux RR brut et ajusté sur l'âge les moins élevés était celle excluant les composantes « faible mobilité » et « équilibre » : RR = 1,8 (IC95 %, 0,7-5,1 ;  $p = 0,25$ ) et RR = 1,3 (IC95 %, 0,5-3,7 ;  $p = 0,64$ ), respectivement pour les RR brut et ajusté.

### III. SCORE GLOBAL DE LA GRILLE ECVC ET FRAGILITÉ

Les courbes de survie des 4 classes (déterminées à partir des quartiles des scores) de scores obtenus par la grille ECVC sont présentées dans la Figure 16. On observe que le temps de survie estimé médian entre la consultation gériatrique et le décès tel que 50 % des chiens sont décédés était de 5,7 ans parmi les chiens ayant un score global de la grille ECVC strictement inférieur à 46 à la consultation gériatrique, contre 4,0 ans parmi les chiens ayant un score de 46 ou 47, 4,9 ans pour les ayant un score compris entre 48 et 52 et contre 3,4 ans pour les chiens ayant un score supérieur ou égal à 53 ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès et le score global de la grille ECVC pris en compte en 4 classes.

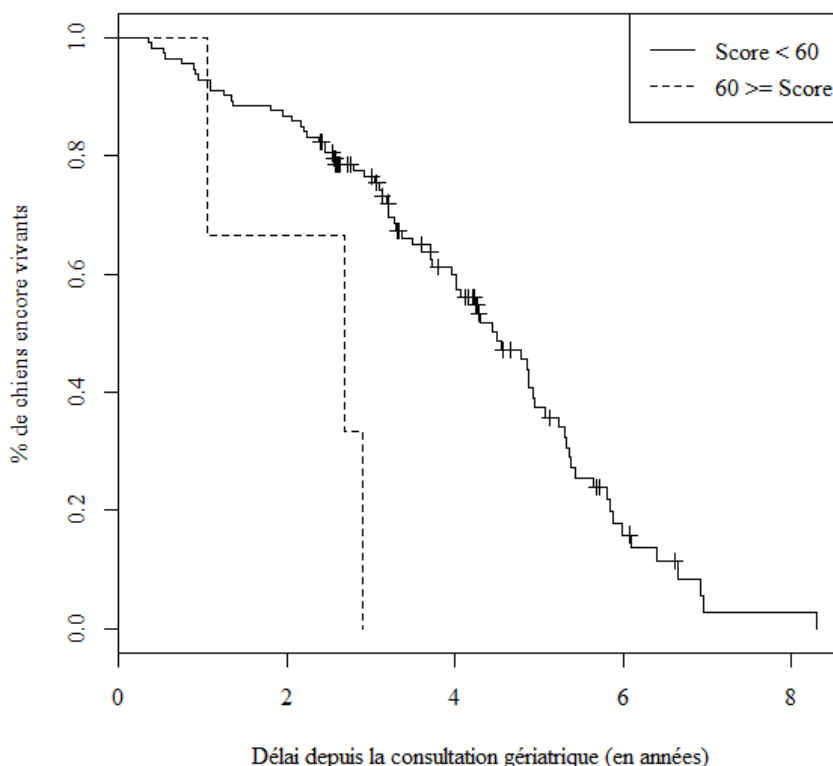
**Figure 16 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des 4 classes de chiens constituées en fonction du score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC), parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



Selon Muller *et al.* (Muller & Chateau-Escoffier, 2002), un vieillissement pathologique se caractérise par un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 60, avec une distinction entre le vieillissement pathologique débutant (score compris entre 60 et 80 non inclus) et le vieillissement pathologique avancé (score supérieur ou égal à 80). Dans la population étudiée, seuls 4 chiens (soit près de 3 % des chiens) présentaient un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 60, et aucun ne présentait un score supérieur ou égal à 80.

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 17. On observe que le temps de survie médian était de 2,7 ans parmi les 4 chiens ayant un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 60 (vieillissement pathologique) contre 4,4 ans parmi les 112 autres chiens ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant un score global de la grille ECVC strictement inférieur à 60 et ceux ayant un score supérieur ou égal à 60.

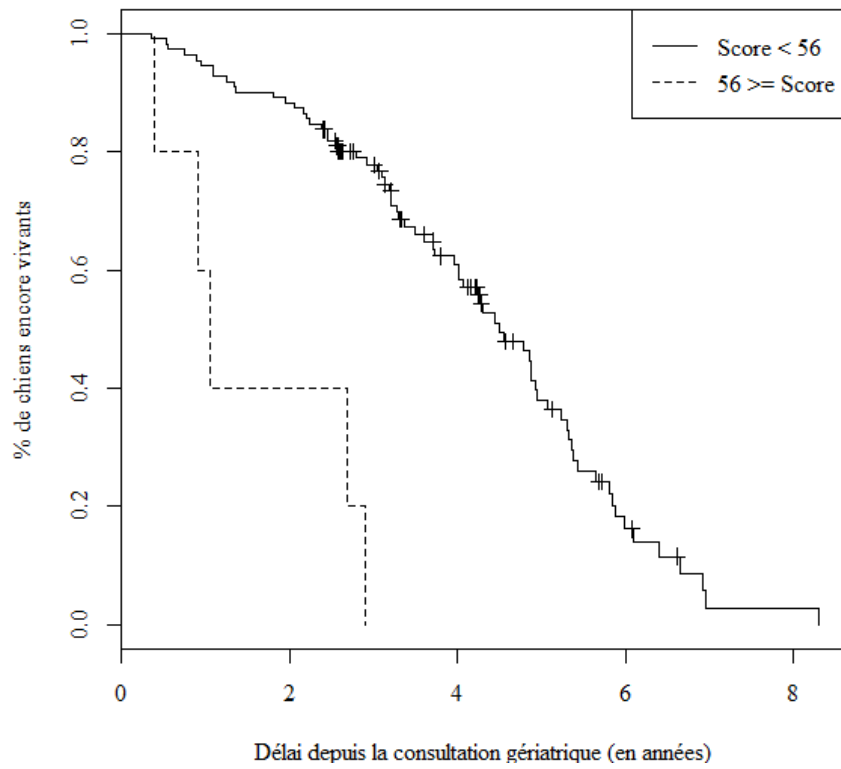
**Figure 17 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant obtenu un score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) strictement inférieur à 60 et des chiens ayant obtenus un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 60, parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**



Nous avons ensuite cherché une valeur seuil éventuellement différente de celle de 60 qui conduisait à un RR ajusté sur l'âge le plus élevé possible. Pour cela, nous avons testé tous les seuils compris entre 38 et 70 inclus. Les valeurs seuils possédant le risque relatif ajusté sur l'âge le plus élevé étaient 56 et 57 (aucun chien ne présentait un score de 56), conduisant à un RR ajusté sur l'âge de 4,3 (IC95 %, 1,1-17,0 ;  $p = 0,04$ ). La valeur de 56 (*versus* 57) a été arbitrairement choisie comme valeur seuil. Parmi les 116 chiens de l'étude, 5 chiens (4 %) ont présenté un score global de la grille ECVC supérieur à 56. Rappelons que 5 chiens présentaient le PRF à 5 composantes de Fried avec une définition sévère et que le RR ajusté sur l'âge du PRF à 5 composantes avec une définition sévère était de 5,1 (IC95 %, 1,2-21,0 ;  $p = 0,02$ ). Notons enfin que les 5 chiens ayant présenté un score global de la grille ECVC supérieur à 56 n'étaient pas exactement les 5 chiens ayant présenté le PRF à 5 composantes de Fried avec une définition sévère (4 chiens avaient en même temps un score globale supérieur à 56 et avaient présenté le PRF à 5 composantes de Fried avec une définition sévère).

Les courbes de survie sont présentées dans la Figure 18. On observe que le temps de survie médian était de 1,1 ans parmi les 5 chiens ayant présenté un score global de la grille EVCV supérieur à 56 contre 4,5 ans parmi les 111 autres chiens ( $p$ -logrank < 0,01). Ainsi, dans l'échantillon, il existait une différence significative de délai de survenue de décès entre les chiens ayant présenté un score global de la grille ECVC inférieur à 56 et les chiens ayant présenté un score supérieur à 56.

**Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens ayant obtenu un score global de la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) strictement inférieur à 56 et des chiens ayant obtenus un score global de la grille ECVC supérieur ou égal à 56, parmi les 116 chiens de l'étude. Les croix sur les courbes représentent les chiens censurés**







## Chapitre quatrième

### DISCUSSION

#### I. RÉSULTATS

---

L'étude présentée avait un objectif principal séparé en deux phases :

1. Etablir un phénotype relatif à la fragilité (PRF) chez le chien à partir d'une grille gériatrique, la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien (ECVC) ;
2. Vérifier que ce PRF était associé à la survenue d'un décès, indépendamment de l'âge et d'autres paramètres.

Deux objectifs secondaires avaient également été définis :

- Lister les caractéristiques associées au PRF au sein de l'échantillon dans un but exploratoire ;
- Comparer la capacité à prédire la survenue du décès (donc de l'association avec la survenue du décès) du phénotype défini et du score défini par la grille ECVC.

##### A. ETABLISSEMENT DU PRF

Afin d'établir le PRF, des items ont été qualitativement sélectionnés pour chacune des composantes de la fragilité (cf. Tableau 9 p.42).

##### 1. *Dénutrition chronique*

Les items « embonpoint », « appétit » et « qualité et densité du pelage » ont été qualitativement présélectionnés pour évaluer la composante de la dénutrition chronique :

- **Embonpoint** : l'embonpoint d'un chien a nécessairement une origine alimentaire donc nutritionnelle, qui peut ensuite être modulée par le statut endocrinien, le niveau d'activité, le statut sexuel, entre autres ;
- **Appétit** : l'appétit de l'animal est en lien direct avec la quantité d'aliments ingérés par ce dernier et donc de son apport nutritionnel ;
- **Qualité et densité du pelage** : en raison d'un fort métabolisme, la peau, et donc *a fortiori* les poils, génèrent une demande importante en protéines, lipides, minéraux et vitamines. Des carences en certains nutriments peuvent entraîner des alopecies, un poil terne et/ou gras (Lloyd & Marsh, 1999 ; Laflamme, 2005).

Notons que l'item « épaisseur de la peau » n'a pas été présélectionné dans la mesure où les choix proposés traduisent plus un statut endocrinien ou dermatologique qu'un statut nutritionnel.

##### 2. *Faiblesse musculaire*

L'item « masse musculaire » a été présélectionné afin d'évaluer la composante de la faiblesse musculaire car la force musculaire qu'un individu est capable de développer est directement liée à la masse musculaire mise à sa disposition. Dans la mesure où il était le seul item de la grille reflétant qualitativement la composante de la force musculaire, il a été directement sélectionné.

### 3. *Faible endurance*

L'item « tolérance à l'effort » a semblé le plus approprié dans l'évaluation de la composante de la faible endurance puisque l'intolérance à l'effort se traduit par un épuisement plus rapide et donc une endurance diminuée. Dans la mesure où il était le seul item de la grille reflétant qualitativement la composante de la faible endurance, il a été directement sélectionné.

### 4. *Faible mobilité*

Les items « démarche », « douleur articulaire ou vertébrale » et « proprioception, usure des griffes » ont été qualitativement présélectionnés pour évaluer la composante de la faible mobilité :

- **Démarche** : une raideur, une boiterie, une faiblesse locomotrice ou une ataxie illustrent des troubles de la mobilité ;
- **Douleur articulaire ou vertébrale** : toute douleur articulaire ou vertébrale a un effet direct sur la mobilité de l'animal ;
- **Proprioception, usure des griffes** : la proprioception est en majeure partie responsable du maintien et du contrôle de la posture. Tout déficit proprioceptif est donc à l'origine d'un déficit postural qui a un impact direct la mobilité (Vaugoyeau *et al.*, 2011).

### 5. *Faible activité physique*

L'item « niveau d'activité » a été naturellement sélectionné pour évaluer la composante de la faible activité physique.

### 6. *Equilibre*

L'item « équilibre » qui était le plus pertinent n'a pas pu être présélectionné car aucun individu ne présentait d'anomalie d'équilibre.

L'item « proprioception, usure des griffes » a été présélectionné pour évaluer la composante de l'équilibre car tout déficit proprioceptif entraîne un trouble postural (Vaugoyeau *et al.*, 2011). L'équilibre est donc directement compromis. Dans la mesure où il était le seul item de la grille reflétant qualitativement la composante de l'équilibre, il a été directement sélectionné.

### 7. *Faibles capacités cognitives*

Les items « orientation », « réactivité », « apprentissage », « anxiété » et « agressivité » ont été qualitativement sélectionnés pour évaluer la composante des faibles capacités cognitives :

- **Orientation, apprentissage et réactivité** : dans les méthodes d'évaluation des troubles cognitifs humains dans le cadre de la fragilité, le test de Folstein ou Mini-Mental State Examination est souvent utilisé. Ce test prend en compte l'orientation temporo-spatiale, les capacités d'apprentissage et d'attention (Kalafat *et al.*, 2003 ; Avila-Funes *et al.*, 2009) ;
- **Anxiété et agressivité** : dans une étude menée en 2011, González-Martínez *et al.* ont établi un questionnaire afin d'évaluer l'évolution de la cognition avec l'âge chez 88 chiens de propriétaires. L'anxiété et l'agressivité ont été prises en compte dans ce questionnaire (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011) ;
- Bien que présent dans l'évaluation cognitive proposée par González-Martínez *et al.* en 2011 (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011), l'item « état de vigilance » n'a pas pu être sélectionné car aucun individu ne présentait d'anomalie.

## B. PHENOTYPE RELATIF A LA FRAGILITE

### 1. PRF à 7 composantes

Le PRF à 7 composantes était significativement associé en brut à la survenue du décès avec un RR de 2,5 (IC95 %, 1,3-4,9) et une valeur de  $p$  strictement inférieure à 0,01. Afin de minimiser les biais de confusion résiduels permettant de se rapprocher de la relation causale, des ajustements sur des facteurs de confusion potentiels (FCP) ont été réalisés. Les FCP étaient l'âge, la race, la présence de tartre et/ou d'une gingivite ou d'une hyperplasie gingivale, la présence d'une cornée anormale, la présence d'un processus métastatique, l'urémie et le sexe. Après ajustement sur l'âge, la présence de ce PRF n'était plus significativement associée à la survenue du décès (RR = 2,0 ; IC95 %, 0,9-4,1 ;  $p = 0,06$ ). Comme mentionné précédemment dans la partie Résultats, les ajustements réalisés sur les FCP cités ont conduit à des RR similaires ou légèrement inférieurs à celui ajusté seulement sur l'âge, tous différents de 1 mais de façon non significative (cf. Tableau 14 p.56).

En analysant les différents PRF à 6 composantes parmi les 7 possibles, nous avons mis en évidence que le PRF excluant la composante « faibles capacités cognitives » était le phénotype présentant les RR brut et ajusté sur l'âge les plus élevés parmi les 7 phénotypes possibles (RR = 2,7 ; IC95 %, 1,2-6,2 ;  $p = 0,02$ ). Ce résultat peut évoquer deux possibilités :

- La composante « faibles capacités cognitives » n'est pas pertinente dans la définition d'un phénotype de fragilité chez le chien ;
- La composante « faibles capacités cognitives » n'était pas définie de façon suffisamment pertinente dans notre étude pour représenter une faiblesse des capacités cognitives.

Dans une étude menée en 2009 sur une cohorte de plus de 6000 personnes âgées, Ávila-Funes *et al.* ont montré que la prise en compte des troubles cognitifs dans le phénotype de la fragilité tel que défini par Fried *et al.* améliorait sa valeur prédictive (Ávila-Funes *et al.*, 2009). De plus, de nombreuses études ont montré une association forte entre la fragilité et les troubles cognitifs : les individus fragiles ont tendance à avoir une moins bonne performance cognitive, des composantes de la fragilité tels que la force musculaire ou la démarche sont associés à la cognition, la fragilité est un indicateur de risque de troubles cognitifs, etc. (Rothman *et al.*, 2008 ; Yassuda *et al.*, 2012). Bien que l'intégration de la cognition comme composante de la fragilité ne soit pas admise par tous, il n'en reste pas moins que cognition et fragilité sont intimement liées.

De plus, rappelons que dans notre étude, la composante de la cognition a été évaluée par la présence ou l'absence de troubles de l'orientation, d'une diminution de la réactivité, de pertes d'apprentissage, de l'apparition d'une anxiété ou de l'augmentation de l'agressivité. Bien que ces items permettent de capturer différentes facettes de la cognition, cette évaluation n'est probablement que partielle. En effet, dans une étude menée en 2011, González-Martínez *et al.* ont établi un questionnaire afin d'évaluer l'évolution de la cognition avec l'âge chez 88 chiens de propriétaires. Pour cela, les auteurs ont fondé leur questionnaire autour de la caractérisation du syndrome de déficience cognitive, syndrome caractérisé par des déficits comportementaux et cognitifs qui sont divisés en quatre catégories : le rythme nyctéméral, les interactions sociales, la propreté et l'orientation. Le questionnaire ainsi conçu est le suivant (cf. Tableau 19) (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011) :

Tableau 19 : Questionnaire permettant d'évaluer la présence ou non de troubles cognitifs et sa sévérité (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011)

Catégorie	Item
Rythme nyctéméral	Marche, piétinement durant la nuit ♦
	Vocalisations (abolements/pleurs) la nuit ♦
	Dort moins la nuit ♦
	Dort notablement plus le jour ♦
	Alterne entre insomnie et hypersomnie ♦

**Tableau 19 (fin) : Questionnaire permettant d'évaluer la présence ou non de troubles cognitifs et sa sévérité (Gonzalez-Martinez *et al.*, 2011)**

Catégorie	Item
Interactions socio-environnementales	Accueille moins des propriétaires †‡
	Sollicite moins l'attention des propriétaires †‡
	<i>Suit plus les propriétaires dans la maison</i>
	<i>Joue moins avec les propriétaires</i>
	<i>Joue moins avec les autres chiens</i>
Propreté et apprentissages	Changeement de personnalité (irritabilité <sup>□</sup> , <i>nouvelles peurs, perte d'intérêt à des stimuli</i> )
	Commence à uriner/déféquer dans la maison †
	Demande moins à sortir pour éliminer †
	Marque moins (mâles non castrés) †
	Répond moins aux ordres déjà acquis †
Désorientation	Regarde dans le vide ou se fige *
	Se perd dans la maison ou sur des parcours habituels *
	Erre dans la maison *
	Essaye de passer via des espaces étroits *
	Se tient du mauvais côté de la porte pour sortir *
	Difficultés à déambuler autour ou par-dessus des obstacles *
	Reconnaît moins les personnes familières ‡

En *gras italique*, les items qui ne sont pas pris en compte dans la composante « Cognition » dans notre étude

\* Compris dans l'item « Orientation »

‡ Compris dans l'item « Réactivité »

† Compris dans l'item « Apprentissage »

♦ Compris dans l'item « Anxiété »

□ Compris dans l'item « Agressivité »

L'importance de cette composante dans l'évaluation de la fragilité et sa multidimensionnalité sont deux arguments forts qui suggèrent la nécessité de l'établissement d'une méthode d'évaluation adaptée. En outre, une pertinence incomplète de l'évaluation de la cognition dans notre étude pourrait créer un biais de classement non différentiel et expliquer, tout du moins en partie, l'absence d'association significative entre la présence du PRF à 7 composantes (incluant donc la composante « faibles capacités cognitives ») et la survenue du décès, après ajustement sur l'âge.

Parallèlement, à ce résultat, le PRF à 6 composantes présentant le plus faible RR ajusté sur l'âge était la combinaison excluant la composante « faible mobilité » (RR = 1,3 ; IC95 %, 0,5-3,7 ;  $p = 0,56$ ). Ce résultat signifie que dans notre étude, cette composante était celle contribuant le plus à la définition du PRF. Ce résultat est en accord avec les publications actuelles. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence que la mobilité était la composante permettant le mieux de mettre en évidence la fragilité. Ainsi, dans une étude menée en 2008 où la valeur pronostique de chacune des composantes du phénotype de Fried a été évaluée, Rothman *et al.* ont montré que la lenteur dans la démarche était le meilleur indicateur de risque d'incapacité chronique et d'admission en maison de soins, et le seul indicateur significativement associé aux chutes avec blessures (Rothman *et al.*, 2008). De même, Cesari *et al.* ont montré que les patients marchant à une vitesse inférieure à 1m/s présentaient des risques de décès et d'hospitalisation significativement plus élevés dans l'année qui suivait (Abellan van Kan *et al.*, 2008).

Dans le phénotype initial à 5 composantes de Fried, un individu était considéré comme fragile dès lors qu'il présentait au moins 3 composantes. Dans notre étude, nous avons qualifié un « PRF plus sévère » si le chien avait présenté au moins 3 composantes. La présence du PRF plus sévère à 7 composantes était significativement associée en brut à la survenue du décès (RR = 7,3 ; IC95 %, 2,7-19,6 ;  $p < 0,01$ ). Après ajustement sur l'âge, l'association est restée significative (RR = 4,0 ;

IC95 %, 1,0-15,2 ;  $p = 0,04$ ). Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution dans la mesure où seuls 6 chiens sur les 116 ont présenté un PRF plus sévère.

## 2. *PRF à 5 composantes de Fried*

Le PRF à 5 composantes de Fried était significativement associé en brut à la survenue du décès avec un RR de 6,0 (IC95 %, 2,5-14,2) et une valeur de  $p$  strictement inférieure à 0,01.

Afin de minimiser les biais de confusion résiduels, des ajustements sur des FCP ont été réalisés. Les FCP étaient l'âge, la race, la présence de nodules cutanés, la présence d'un cristallin anormal, la présence d'une audition altérée, la présence d'un processus métastatique, l'urémie et le sexe. Rappelons qu'après ajustement sur l'âge, la présence de ce PRF est restée significativement associée à la survenue du décès (RR = 3,9 ; IC95 %, 1,4-10,9 ;  $p < 0,01$ ). Comme mentionné précédemment, les ajustements réalisés sur les FCP cités ont conduit à des RR similaires ou légèrement inférieurs à celui ajusté seulement sur l'âge, mais tous significativement différents de 1 (cf. Tableau 17 p.60).

Lors de la comparaison des caractéristiques entre l'échantillon des chiens n'ayant pas présenté le PRF et ceux l'ayant présenté (chiens « fragiles »), nous avons observé que tous les chiens « fragiles » empruntaient le bus. En théorie, on ne peut donc pas exclure que ce soit le fait de prendre le bus qui soit un facteur de risque de décès indépendamment de l'âge, et non pas la présence du PRF. Cela semble cependant très improbable que le fait de prendre le bus soit un facteur de risque décès. De plus, au sein du sous-échantillon des chiens empruntant le bus, l'association entre la présence du PRF à 5 composantes de Fried et la survenue du décès est restée significative (RR = 3,5 ; IC95 % 1,2-10,3 ;  $p = 0,02$ ).

A titre informatif, la présence du PRF plus sévère à 5 composantes de Fried était significativement associée en brut à la survenue du décès (RR = 9,7 ; IC95 %, 3,6-26,0 ;  $p < 0,01$ ). Après ajustement sur l'âge, l'association est restée significative (RR = 5,1 ; IC95 %, 1,2-21,0 ;  $p = 0,02$ ). Cependant, ces résultats doivent là encore être pris avec précaution dans la mesure où seuls 5 chiens sur les 116 avaient présenté ce PRF plus sévère à 5 composantes de Fried.

Le PRF présentant le RR le plus élevé évaluant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès après ajustement sur l'âge était celui constitué des 5 composantes de Fried (dénutrition chronique, faiblesse musculaire, faible endurance, faible mobilité et faible activité physique) en définissant un chien comme « fragile » si au moins 3 composantes de fragilité parmi les 5 étaient présentes (RR = 5,1 ; IC95 %, 1,2-21,0 ;  $p = 0,02$ ). Toutefois, le faible effectif de chiens fragiles (5 chiens) ne permet pas de conclure avec force quant à la supériorité de la définition de ce phénotype par rapport aux autres définitions (PRF à 6 ou 7 composantes ; PRF présent si au moins 2 composantes sont présentes, ou PRF présent si au moins 3 composantes sont présentes).

## 3. *Conclusion*

Le PRF proposant un bon compromis entre nombre de chiens fragiles acceptable et valeur élevée du RR évaluant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès après ajustement sur l'âge, est le PRF à 5 composantes de Fried avec un seuil à 2 composantes (RR = 3,9 ; IC95 %, 1,4-10,9 ;  $p < 0,01$ ). De plus, après ajustement sur différents facteurs de confusion potentiels, l'association était restée significative avec une valeur de RR après ajustement toujours supérieure à 3.

Ainsi, les chiens ayant présenté ce PRF avaient un temps de survie médian de 2,7 ans contre 4,7 ans pour les chiens n'ayant pas présenté ce PRF. De plus, après prise en compte de l'âge, les chiens ayant présenté le PRF sont décédés 3,9 fois plus rapidement que les chiens ne l'ayant pas présenté.

### C. SCORE GLOBAL DE LA GRILLE ECVC

En considérant le score global de la grille ECVC avec un seuil de 56, nous avons trouvé que la présence d'un score supérieur ou égal à 56 était significativement associée à la survenue du décès avec un RR ajusté sur l'âge de 4,3 (IC95 % 1,1-17,0) et une valeur de  $p$  égale à 0,04. Cette valeur de RR reste inférieure à celle du PRF plus sévère à 5 composantes de Fried (RR = 5,1 ; IC95 %, 1,2-21,0 ;  $p = 0,02$ ), bien que concernant un nombre identique de chiens (5 chiens).

Ce résultat permet de montrer que l'utilisation de 5 items sur les 38 proposés permet une évaluation plus fine de la fragilité, et par ailleurs moins coûteuse en temps de recueil de données. L'utilisation de la totalité des 38 items a pu être à l'origine de « bruit » qui diminuerait la force de l'association.

## II. LIMITES

---

### A. BIAIS D'ASSOCIATION

#### 1. *Biais de classement*

Le biais de classement intervient dans l'estimation du RR évaluant l'association entre l'exposition d'intérêt et l'état de santé dès lors qu'il existe une erreur de classement commise, même de façon aléatoire, sur cette exposition ou cet état de santé.

Dans notre étude, l'exposition d'intérêt était la présence du PRF au moment du bilan gériatrique (*versus* son absence) et l'état de santé correspondait au décès.

Ainsi, une erreur de classement commise sur l'exposition d'intérêt signifie qu'un individu aurait été considéré comme fragile alors qu'il ne l'était pas, ou inversement. De même, commettre une erreur de classement sur l'état de santé équivaldrait à considérer un individu comme décédé alors qu'il ne l'était pas, ou inversement.

On ne peut pas exclure la présence de biais de classement dans notre étude pour les raisons suivantes :

- Les bilans gériatriques n'ont pas tous été réalisés par le même vétérinaire (bien qu'une grande majorité ait été réalisée par le Dr Claude MULLER). Il est possible que certains vétérinaires aient eu tendance à surestimer la présence de certains items, conduisant à surestimer dans notre étude la présence de fragilité (l'inverse étant tout aussi vrai) ;
- Certains chiens ont pu être considérés à tort comme vivants alors qu'ils étaient décédés au 16 juillet 2013, l'information n'ayant pas été encore transmise.

Le biais de classement peut être soit non différentiel, soit différentiel :

- Le RR quantifiant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès serait biaisé par du biais de classement différentiel si l'erreur de classement commise sur la présence du PRF était dépendante du statut décédé/vivant, ou si l'erreur de classement commise sur le statut décédé/vivant était dépendante de la présence ou non du PRF ;
- Le RR quantifiant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès serait biaisé par du biais de classement non différentiel si l'erreur de classement commise sur la présence du PRF était indépendante du statut décédé/vivant, ou si l'erreur de classement commise sur le statut décédé/vivant était indépendante de la présence ou non du PRF.

Dans notre étude, il ne peut pas y avoir de biais de classement différentiel dans la mesure où :

- L'évaluation de la fragilité a été effectuée *via* les réponses données dans la grille ECVC. Or, les réponses données dans cette grille ne peuvent pas dépendre du statut décédé/vivant du chien puisqu'évidemment le chien était encore vivant lors du bilan gériatrique. Donc, les erreurs de classement sur le statut fragile/non fragile éventuellement commises l'ont forcément été indépendamment du statut décédé/vivant du chien ;
- Les erreurs commises sur le statut décédé/vivant sont indépendantes du statut fragile/non fragile car le défaut d'information sur le statut vital du chien n'est aucunement lié au statut fragile/non fragile du chien (la demande d'information sur le statut vital du chien auprès de l'ECGAMP s'est faite avant d'avoir identifié les chiens fragiles à partir de l'analyse des questionnaires).

Ainsi, si les RR quantifiant l'association entre la présence d'un PRF et la survenue de décès étaient biaisés par du biais de classement, ce biais ne peut être que du biais de classement non différentiel. Le biais de classement non différentiel est un biais conservatif, c'est-à-dire que si une association biaisée par du biais de classement non différentiel est significative, la présence de ce biais de classement non différentiel ne remet pas en cause l'inférence statistique qui peut être faite à partir de ce résultat (Desquilbet, 2014). Toutefois, le biais de classement non différentiel pourrait expliquer certaines absences d'association significatives (par exemple, l'absence d'association significative entre la présence du PRF à 7 composantes et la survenue du décès, après ajustement du l'âge). Ainsi, une association non significative aurait pu devenir significative si elle n'avait pas été biaisée par du biais de classement non différentiel.

## **2. Biais de sélection**

Il existe du biais de sélection dès lors que le processus de sélection est tel que l'échantillon est non représentatif vis-à-vis de la présence du PRF, de façon différentielle entre les individus vivants et les individus décédés.

La sélection des chiens s'est faite indépendamment de leur statut fragile/non fragile (déterminé après inclusion) et de leur statut décédé/vivant (enquête de cohorte). Dans une enquête de cohorte, du biais de sélection peut exister si la raison pour laquelle un individu est perdu de vue est en rapport avec l'événement étudié (ici, le décès). Or, parmi les 159 chiens de départ, un seul a été perdu de vue, rendant très improbable la présence de biais de sélection important. Ainsi, dans l'ensemble, notre étude ne semble pas biaisée par du biais de sélection.

## **3. Biais de confusion**

Le biais de confusion apparaît si un facteur de confusion existe et s'il n'a pas été pris en compte dans l'estimation du RR évaluant l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès, sachant qu'un facteur de confusion est une exposition qui est telle que si elle n'est pas prise en compte dans les analyses, le RR estimé dans l'échantillon sera éloigné du RR causal dans la population.

La minimisation du biais de confusion résiduel n'a pas été optimale dans notre étude dans la mesure où, pour des raisons d'effectif, nous n'avons pu ajuster que sur 2 facteurs de confusion potentiels à la fois. De plus, les mesures biochimiques ont été réalisées sur différents appareils et chaque appareil n'a pas été étalonné au préalable : les mesures peuvent donc s'avérer inexactes. A cela s'ajoute le fait que la liste des facteurs de confusion potentiels n'était pas exhaustive.

## B. ÉCHANTILLON

### 1. Taille de l'échantillon

L'échantillon considéré dans cette étude comportait 116 individus. Cette taille d'échantillon n'est en soi pas très faible, mais dans la mesure où peu de chiens ont présenté un PRF, un plus grand effectif aurait permis d'augmenter le nombre de chiens présentant ce PRF, et donc aurait permis d'augmenter la puissance statistique de notre étude (puissance qui nous a essentiellement manquée lors de l'analyse multivariée).

En effet, pour le PRF à 7 composantes dont on définissait qu'il était présent si au moins 2 composantes de fragilité étaient présentes, l'association entre la présence du PRF et la survenue du décès était significative en brut (RR = 2,5 ; IC95 %, 1,3-4,9 ;  $p < 0,01$ ) mais est devenue non significative après ajustement sur l'âge (RR = 2,0 ; IC95 %, 0,9-4,1 ;  $p = 0,06$ ). Deux situations sont possibles :

- L'association n'existe pas dans la population des chiens de France ;
- L'association existe mais le manque de puissance statistique n'a pas permis de la mettre en évidence (qu'elle soit positive ou négative).

Compte-tenu de la valeur du RR obtenue après ajustement sur l'âge (RR = 2,0), la deuxième hypothèse semblerait la plus probable.

De même, dans le cadre du PRF à 5 composantes de Fried dont on définissait qu'il était présent si au moins 2 composantes de fragilité étaient présentes, seuls 10 individus sur 116 ont été définis comme fragiles. De tels effectifs n'ont permis d'utiliser des modèles multivariés ne comptant qu'au maximum 3 variables (la présence ou l'absence du PRF, l'âge et un seul facteur de confusion potentiel). Un plus grand effectif aurait permis l'ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels à la fois, ce qui aurait diminué le biais de confusion résiduel et favorisé l'inférence causale.

De la même façon, les PRF plus sévères à 7 composantes et 5 composantes de Fried (présents si au moins 3 composantes de fragilité étaient présentes) n'ont été que très partiellement être exploités (pas d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels autres que l'âge) car le nombre de chiens fragiles était trop restreint (6 chiens fragiles pour le PRF à 7 composantes, 5 chiens fragiles pour le PRF à 5 composantes de Fried).

### 2. Chiens guides d'aveugle

L'échantillon utilisé dans cette étude était composé de 116 chiens guides d'aveugle issus de l'ECGAMP. Il s'agissait donc d'une sous-population canine suivie médicalement et très homogène en termes d'âge, aux caractéristiques très particulières, et au mode de vie très spécifique. Il n'est donc pas exclu que l'association entre la présence d'un PRF et la survenue d'un décès ne soit présente que parmi les chiens guides d'aveugle. Cependant, l'hypothèse de départ de ce travail a reposé sur le fait qu'un concept développé en gérontologie humaine pourrait être appliqué au chien (comme cela s'est déjà fait chez la souris (Whitehead *et al.*, 2013)), quel qu'il soit. Il paraît très peu probable que nous ayons par hasard sélectionné une sous-population canine dans laquelle ce concept de fragilité puisse être adapté sans que ce dernier puisse être adapté au reste de la population canine. Nous n'avons en effet pas décidé d'étudier la population des chiens guides car nous pensions que ce serait dans cette population et dans cette population seulement que nous observerions une association entre la fragilité et le décès. Il n'en reste cependant pas moins que ces résultats doivent être confirmés chez les chiens de compagnie.



### C. GRILLE GÉRIATRIQUE

Rappelons tout d'abord que la grille ECVC n'a pas pour objectif d'évaluer la fragilité. Il s'agit d'un outil permettant de classer les chiens selon l'état de leur vieillissement (normal, pathologique débutant et pathologique avancé). Il paraît donc naturel que les items utilisés dans l'évaluation des composantes de la fragilité ne permettaient pas d'évaluer exactement ces composantes, comme égayé dans la partie I.1. De plus, chaque item ne comportant au maximum que 3 réponses, une perte d'information a probablement été engendrée dans l'évaluation de l'état clinique de l'animal et donc une perte de précision dans cette évaluation. Toutefois, rappelons que la définition opérationnelle phénotypique de la fragilité que nous avons utilisée dans notre étude était également issue d'un questionnaire qui n'était pas initialement conçu pour étudier la fragilité (Fried *et al.*, 2001). De la même façon, d'autres études ont employé des questionnaires préexistants afin d'étudier la fragilité au sein de ces populations : c'est le cas de l'étude de Bandeen-Roche *et al.* en 2006 sur la cohorte WHAS (*Women's Health and Aging Study*) ou encore de l'étude de Desquilbet *et al.* en 2007 sur la cohorte MACS (*Multicenter Cohort Study*) (Bandeen-Roche *et al.*, 2006 ; Desquilbet *et al.*, 2007).

### D. RECUEIL DES DONNÉES A POSTERIORI AUPRÈS DE L'ECGAMP

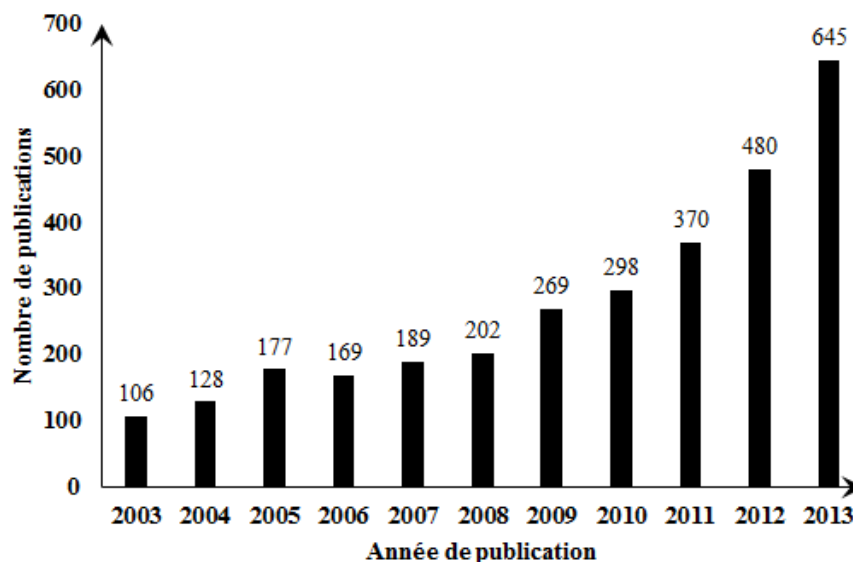
Les informations concernant le type d'habitat du déficient visuel (maison *versus* immeuble), la présence ou non d'animaux de compagnie dans le foyer (chien et/ou chat), le type de déficience visuelle (non-voyant *versus* malvoyant), la profession du déficient visuel (actif *versus* inactif) et l'usage des transports en commun (bus, train, métro) ont été obtenues à partir du dossier d'inscription des déficients visuels donc au moment de leur demande de chien, et non pas lors de la consultation gériatrique. Ainsi, on ne peut pas exclure la présence d'erreur de classement dans ces informations, si, par exemple, le déficient visuel a changé son mode de vie entre la demande du chien et le bilan gériatrique. Une telle erreur de classement sur des facteurs de confusion potentiels peut avoir deux conséquences : (a) une non prise en compte à tort de ces informations en tant que facteur de confusion potentiel parce que ne remplissant pas les 3 critères, ou (b) une prise en compte non optimale. Il en résulte dans les deux cas du biais de confusion résiduel.



## CONCLUSION

La fragilité est un concept récent dans le domaine de la gériatrie humaine et qui est actuellement un sujet de recherche en plein essor. En effet, en recherchant le mot-clé « *frailty* » sur PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), on observe que le nombre de publications est globalement croissant en fonction du temps (cf. Figure 19).

Figure 19 : Nombre de publications répondant au mot-clé "*frailty*" dans le moteur de recherche PubMed par année de publication



Afin de mieux comprendre la physiopathologie de la fragilité, de nombreuses études ont déjà suggéré l'importance du modèle animal (Rockwood, 2005 ; Mohler *et al.*, 2014). En 2013, Whitehead *et al.* et Liu *et al.* sont parvenus à évaluer la fragilité chez la souris à l'aide d'une adaptation de l'indice de fragilité proposé par Rockwood *et al.* en 2005 (Liu *et al.*, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2013).

La présente étude, menée sur 116 chiens guides d'aveugle, a permis de définir le concept de fragilité et son évaluation chez le chien, en exploitant la définition opérationnelle de la fragilité humaine par approche phénotypique proposée par Fried *et al.* en 2001 et étendue par Gobbens *et al.* en 2010. Dans cette étude, l'évaluation des 5 composantes de la fragilité proposées par Fried *et al.* en 2001 *via* la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien a permis d'identifier un phénotype relatif associé à la fragilité chez le chien. Cette étude a été la première, à notre connaissance, à évaluer la fragilité chez le chien. Les résultats de cette étude semblent montrer que le concept de la fragilité, développé en gérontologie humaine et transposable chez la souris, semble également transposable chez le chien : la fragilité chez le chien semble aussi un facteur de risque de décès puisque le temps de survie médian des chiens ayant présenté le phénotype était de 2,7 ans contre 4,7 ans ne l'ayant pas présenté, et, après prise en compte de l'âge, les chiens ayant présenté le phénotype sont décédés 3,9 fois plus rapidement que les chiens ne l'ayant pas présenté.

Le faible effectif (116 chiens), l'adéquation imparfaite entre les items de la grille gériatrique et les composantes de la fragilité, et l'impossibilité de prise en compte des facteurs de confusion potentiels dans leur ensemble diminuent la puissance statistique de notre étude mais ne remettent pas en question les résultats obtenus.

Ainsi, il semblerait pertinent de réaliser une étude avec un échantillon plus important, dans d'autres races, et de proposer d'autres méthodes d'évaluation des composantes de fragilité de façon à ce qu'elles soient objectives, adaptées et dédiées à chacune des composantes. Une telle étude est déjà

en cours d'élaboration : il s'agit de la cohorte SENIORDOG qui va prochainement être mise en place à l'EnvA, grâce entre autres aux résultats de cette présente étude. Cette cohorte sera constituée de Golden Retrievers, Labrador Retrievers et de croisés entre ces deux races et tous âgés d'au moins 9 ans. Les objectifs de cette étude sont : (1) trouver des facteurs de risque de décès (paramètres biologiques, environnements, pathologies), (2) montrer que la fragilité améliore la prédiction des événements défavorables, en utilisant des mesures objectives, et (3) trouver des facteurs de risque de signes de fragilité à 1 et 2 ans, en passant par un suivi téléphonique tous les 3 mois et une visite annuelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- ABELLAN VAN KAN, G., ROLLAND, Y., BERGMAN, H., MORLEY, J. E., KRITCHEVSKY, S. B. & VELLAS, B. (2008). The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*, **12** (1), 29-37.
- ADAMS, V. J., EVANS, K. M., SAMPSON, J. & WOOD, J. L. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *J Small Anim Pract*, **51** (10), 512-24.
- AHMED, N., MANDEL, R. & FAIN, M. J. (2007). Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med*, **120** (9), 748-53.
- AICKIN, M. & GENSLER, H. (1996). Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health*, **86** (5), 726-8.
- ALVARADO, B. E., ZUNZUNEGUI, M. V., BELAND, F. & BAMVITA, J. M. (2008). Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **63** (12), 1399-406.
- AUSTAD, S. N. & FISCHER, K. E. (2011). The development of small primate models for aging research. *ILAR J*, **52** (1), 78-88.
- AVILA-FUNES, J. A., AMIEVA, H., BARBERGER-GATEAU, P., LE GOFF, M., RAOUX, N., RITCHIE, K., *et al.* (2009). Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*, **57** (3), 453-61.
- AVILA-FUNES, J. A., PINA-ESCUADERO, S. D., AGUILAR-NAVARRO, S., GUTIERREZ-ROBLEDO, L. M., RUIZ-ARREGUI, L. & AMIEVA, H. (2011). Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *J Nutr Health Aging*, **15** (8), 683-9.
- AXELSSON, E., RATNAKUMAR, A., ARENDT, M. L., MAQBOOL, K., WEBSTER, M. T., PERLOSKI, M., *et al.* (2013). The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature*, **495** (7441), 360-4.
- BANDEEN-ROCHE, K., XUE, Q.-L., FERRUCCI, L., WALSTON, J., GURALNIK, J. M., CHAVES, P., *et al.* (2006). Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **61** (3), 262-266.
- BARZILAY, J. I., BLAUM, C., MOORE, T., XUE, Q. L., HIRSCH, C. H., WALSTON, J. D., *et al.* (2007). Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, **167** (7), 635-41.
- BEASLEY, J. M., LACROIX, A. Z., NEUHOUER, M. L., HUANG, Y., TINKER, L., WOODS, N., *et al.* (2010). Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*, **58** (6), 1063-71.
- BJORKSTEN, J. & TENHU, H. (1990). The crosslinking theory of aging--added evidence. *Exp Gerontol*, **25** (2), 91-5.
- BLAUM, C. S., XUE, Q. L., MICHELON, E., SEMBA, R. D. & FRIED, L. P. (2005). The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc*, **53** (6), 927-34.
- BLAUM, C. S., XUE, Q. L., TIAN, J., SEMBA, R. D., FRIED, L. P. & WALSTON, J. (2009). Is hyperglycemia associated with frailty status in older women? *J Am Geriatr Soc*, **57** (5), 840-7.
- BRYNS, K., VANFLETEREN, J. R. & BRAECKMAN, B. P. (2007). Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*, **42** (9), 845-51.
- CARNES, B. A. & OLSHANSKY, J. S. (1993). Evolutionary Perspective on Human Senescence. *Popul Dev Rev*, **19**, 793-806.
- CAWOOD, A. L., ELIA, M. & STRATTON, R. J. (2012). Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*, **11** (2), 278-96.
- CAWTHON, R. M., SMITH, K. R., O'BRIEN, E., SIVATCHENKO, A. & KERBER, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*, **361** (9355), 393-5.
- CHAVES, P. H. M., VARADHAN, R., LIPSITZ, L. A., STEIN, P. K., WINDHAM, B. G., TIAN, J., *et al.* (2008). Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc*, **56** (9), 1698-703.

- CHOU, J. P., RAMIREZ, C. M., WU, J. E. & EFFROS, R. B. (2013). Accelerated aging in HIV/AIDS: novel biomarkers of senescent human CD8+ T cells. *PLoS One*, **8** (5), e64702.
- CLEGG, A., YOUNG, J., ILIFFE, S., RIKKERT, M. O. & ROCKWOOD, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet*, **381** (9868), 752-62.
- COHEN, S. P. (2002). Can pets function as family members? *Western Journal of Nursing Research*, **24** (6), 621-638.
- CUMMINGS, B. J., HEAD, E., RUEHL, W., MILGRAM, N. W. & COTMAN, C. W. (1996). The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging*, **17** (2), 259-68.
- DANIELS, R., VAN ROSSUM, E., DE WITTE, L., KEMPEN, G. I. & VAN DEN HEUVEL, W. (2008). Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res*, **8**, 278.
- DAY, M. J. (2010). Ageing, immunosenescence and inflammaging in the dog and cat. *J Comp Pathol*, **142**, S60-S69.
- DE JAEGER, C. & CHERIN, P. (2011). Les Théories du vieillissement. *Médecine & longévité*, **3** (4), 155-174.
- DESQUILBET, L. (2014). Comment établir une relation de cause à effet en médecine ? Application à la médecine vétérinaire [en-ligne] [<http://eve.vet-alfort.fr/mod/resource/view.php?id=17010>], (consulté le 10 avril 2014).
- DESQUILBET, L., JACOBSON, L. P., FRIED, L. P., PHAIR, J. P., JAMIESON, B. D., HOLLOWAY, M., *et al.* (2011). A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **66** (9), 1030-8.
- DESQUILBET, L., JACOBSON, L. P., FRIED, L. P., PHAIR, J. P., JAMIESON, B. D., HOLLOWAY, M., *et al.* (2007). HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **62** (11), 1279-86.
- DESQUILBET, L. & MARIOTTI, F. (2010). Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*, **29** (9), 1037-57.
- DMITRIENKO, A. & D'AGOSTINO, R., SR. (2013). Traditional multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*, **32** (29), 5172-218.
- FACCO (2012). Enquête FACCO/TNS SOFRES 2012 sur le Parc des Animaux Familiers Français [en-ligne] [<http://www.facco.fr/-Population-animale->], (consulté le 17 juillet 2013).
- FERNANDEZ-BOLANOS, M., OTERO, A., ZUNZUNEGUI, M. V., BELAND, F., ALARCON, T., DE HOYOS, C., *et al.* (2008). Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *J Am Geriatr Soc*, **56** (12), 2370-1.
- FINCH, C. E. (2010). Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107** Suppl 1, 1718-24.
- FRANCESCHI, C. (2007). Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutrition reviews*, **65** (s3), S173-S176.
- FRIED, L. P., FERRUCCI, L., DARER, J., WILLIAMSON, J. D. & ANDERSON, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **59** (3), 255-63.
- FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOTTDIENER, J., *et al.* (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **56** (3), M146-56.
- FRIED, L. P., XUE, Q.-L., CAPPOLA, A. R., FERRUCCI, L., CHAVES, P., VARADHAN, R., *et al.* (2009). Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **64** (10), 1049-1057.
- GAVRILOV, L. A. & GAVRILOVA, N. S. (2002). Evolutionary theories of aging and longevity. *ScientificWorldJournal*, **2**, 339-56.
- GAVRILOV, L. A. & GAVRILOVA, N. S. (2004). The reliability-engineering approach to the problem of biological aging. *Ann N Y Acad Sci*, **1019** (1), 509-12.
- GAVRILOV, L. A. & GAVRILOVA, N. S. 2011. Reliability Theory of Aging and Longevity. *LEPAS Conference on the Biology and Economics of Aging*. University of Alicante, Spain.
- GERHARD, G. S. (2007). Small laboratory fish as models for aging research. *Ageing Res Rev*, **6** (1), 64-72.
- GERSCHMAN, R., GILBERT, D. L., NYE, S. W., DWYER, P. & FENN, W. O. (1954). Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science*, **119** (3097), 623-6.

- GOBBENS, R. J., LUIJKX, K. G., WIJNEN-SPONSELEE, M. T. & SCHOLS, J. M. (2010). Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*, **14** (3), 175-81.
- GONZALEZ-MARTINEZ, A., ROSADO, B., PESINI, P., SUAREZ, M. L., SANTAMARINA, G., GARCIA-BELENGUER, S., *et al.* (2011). Plasma beta-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, **46** (7), 590-6.
- GORONZY, J. J., LI, G., YANG, Z. & WEYAND, C. M. (2013). The janus head of T cell aging - autoimmunity and immunodeficiency. *Front Immunol*, **4**, 131.
- GORONZY, J. J. & WEYAND, C. M. (2012). Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci*, **69** (10), 1615-23.
- GRUENEWALD, T. L., SEEMAN, T. E., KARLAMANGLA, A. S. & SARKISIAN, C. A. (2009). Allostatic load and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*, **57** (9), 1525-31.
- HAOND, C. (2002). Questions réponses sur le vieillissement du chien et du chat. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, **10**, 520-522.
- HARMAN, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, **11** (3), 298-300.
- HAYFLICK, L. (1965). The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. *Exp Cell Res*, **37** (3), 614-36.
- HEAD, E. (2013). A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, **1832** (9), 1384-9.
- HEUBERGER, R. A. (2011). The frailty syndrome: a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr*, **30** (4), 315-68.
- HOWLETT, S. E. & ROCKWOOD, K. (2013). New horizons in frailty: ageing and the deficit-scaling problem. *Age Ageing*, **42** (4), 416-23.
- JACOBS, J. M., COHEN, A., EIN-MOR, E., MAARAVI, Y. & STESSMAN, J. (2011). Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *J Nutr Health Aging*, **15** (8), 678-82.
- JAIN, P., JAIN, R., JAIN, A. K., JINDAL, M. & DIXIT, R. (2012). Aging and Its Theories. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, **3** (2), 166-168.
- JIN, K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*, **1** (2), 72-74.
- KALAFAT, M., HUGONOT-DIENER, L. & POITRENAUD, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. *Rev Neuropsychol*, **13** (2), 209-236.
- KENNEDY, S. R., LOEB, L. A. & HERR, A. J. (2012). Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev*, **133** (4), 118-26.
- KIM, S. K. (2007). Common aging pathways in worms, flies, mice and humans. *J Exp Biol*, **210** (Pt 9), 1607-12.
- KIRKNESS, E. F., BAFNA, V., HALPERN, A. L., LEVY, S., REMINGTON, K., RUSCH, D. B., *et al.* (2003). The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science*, **301** (5641), 1898-903.
- KLEEMANN, G. A. & MURPHY, C. T. (2009). The endocrine regulation of aging in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cell Endocrinol*, **299** (1), 51-7.
- KUCHEL, G. A. (2009). Frailty, allostatic load, and the future of predictive gerontology. *J Am Geriatr Soc*, **57** (9), 1704-6.
- KYRIAZIS, M. (2003). Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology*, **4** (2), 75-90.
- LAFLAMME, D. P. (2005). Nutrition for aging cats and dogs and the importance of body condition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **35** (3), 713-42.
- LALLY, F. & CROME, P. (2007). Understanding frailty. *Postgrad Med J*, **83** (975), 16-20.
- LANDI, F., ABBATECOLA, A. M., PROVINCIALI, M., CORSONELLO, A., BUSTACCHINI, S., MANIGRASSO, L., *et al.* (2010). Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogerontology*, **11** (5), 537-45.
- LANG, P.-O., MICHEL, J.-P. & ZEKRY, D. (2009). Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*, **55** (5), 539-49.
- LEVERS, M.-J., ESTABROOKS, C. A. & ROSS KERR, J. C. (2006). Factors contributing to frailty: literature review. *J Adv Nurs*, **56** (3), 282-91.
- LINDBLAD-TOH, K., WADE, C. M., MIKKELSEN, T. S., KARLSSON, E. K., JAFFE, D. B., KAMAL, M., *et al.* (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, **438** (7069), 803-19.

- LIPSITZ, L. A. (2004). Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*, **2004** (16), pe16.
- LIU, H., GRABER, T. G., FERGUSON-STEGALL, L. & THOMPSON, L. V. (2013). Clinically Relevant Frailty Index for Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, glt188.
- LJUBUNCIC, P. & REZNICK, A. Z. (2009). The evolutionary theories of aging revisited - A mini-review. *Gerontology*, **55** (2), 205-16.
- LLOYD, D. H. & MARSH, K. A. (1999). Optimizing skin and coat condition in the dog. *Waltham Focus*, **9** (2), 2-7.
- LORENZINI, A., STAMATO, T. & SELL, C. (2011). The disposable soma theory revisited: time as a resource in the theories of aging. *Cell Cycle*, **10** (22), 3853-6.
- MCEWEN, B. S. (2003). Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*, **52** (10 Suppl 2), 10-6.
- MICHELL, A. R. (1999). Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. *Vet Rec*, **145** (22), 625-9.
- MILNE, A. C., POTTER, J., VIVANTI, A. & AVENELL, A. (2009). Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*, **2** (2), CD003288.
- MITNITSKI, A., SONG, X., SKOOG, I., BROE, G. A., COX, J. L., GRUNFELD, E., *et al.* (2005). Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*, **53** (12), 2184-9.
- MITNITSKI, A. B., MOGILNER, A. J. & ROCKWOOD, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*, **1**, 323-36.
- MITTELDORF, J. (2010). Aging is not a process of wear and tear. *Rejuvenation Res*, **13** (2-3), 322-6.
- MOHLER, M. J., FAIN, M. J., WERTHEIMER, A. M., NAJAFI, B. & NIKOLICH-ZUGICH, J. (2014). The Frailty Syndrome: Clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol*, (0).
- MONTGOMERY, H., CLARKSON, P., BARNARD, M., BELL, J., BRYNES, A., DOLLERY, C., *et al.* (1999). Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, **353** (9152), 541-5.
- MOORE, G. E., BURKMAN, K. D., CARTER, M. N. & PETERSON, M. R. (2001). Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc*, **219** (2), 209-14.
- MORLEY, J. E., VELLAS, B., VAN KAN, G. A., ANKER, S. D., BAUER, J. M., BERNABEI, R., *et al.* (2013). Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*, **14** (6), 392-7.
- MULLER, C. & CHATEAU-ESCOFFIER, L. (2002). Définition et évaluation du vieillissement du chien et du chat âgés. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, **10**, 523-527.
- MULLER, C., CHATEAU-ESCOFFIER, L. & MILCENT, D. (2004). **Vade-Mecum de Gériatrie canine et féline**. Med'Com, Paris, France, 159 p.
- O'NEILL, D. G., CHURCH, D. B., MCGREEVY, P. D., THOMSON, P. C. & BRODBELT, D. C. (2013). Longevity and mortality of owned dogs in England. *Vet J*, **198** (3), 638-43.
- ONDER, G., PENNINX, B. W., BALKRISHNAN, R., FRIED, L. P., CHAVES, P. H., WILLIAMSON, J., *et al.* (2002). Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*, **359** (9310), 926-30.
- PARKER, H. G., SHEARIN, A. L. & OSTRANDER, E. A. (2010). Man's best friend becomes biology's best in show: genome analyses in the domestic dog. *Annu Rev Genet*, **44**, 309-36.
- PARKS, R. J., FARES, E., MACDONALD, J. K., ERNST, M. C., SINAL, C. J., ROCKWOOD, K., *et al.* (2012). A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **67** (3), 217-27.
- PATHAI, S., BAJILLAN, H., LANDAY, A. L. & HIGH, K. P. (2013). Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- PATRONEK, G. J., WATERS, D. J. & GLICKMAN, L. T. (1997). Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **52** (3), B171-8.
- PEARL, R. (1928). **The rate of living**. University Press London, Londres, Grande-Bretagne,



- PEL-LITTEL, R. E., SCHUURMANS, M. J., EMMELLOT-VONK, M. H. & VERHAAR, H. J. J. (2009). Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging*, **13** (4), 390-4.
- PIPER, M. D., SELMAN, C., MCELWEE, J. J. & PARTRIDGE, L. (2008). Separating cause from effect: how does insulin/IGF signalling control lifespan in worms, flies and mice? *J Intern Med*, **263** (2), 179-91.
- PRELOG, M. (2006). Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity? *Autoimmun Rev*, **5** (2), 136-9.
- PROSCHOWSKY, H. F., RUGBJERG, H. & ERSBOLL, A. K. (2003). Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev Vet Med*, **58** (1-2), 63-74.
- PUTS, M. T., LIPS, P. & DEEG, D. J. (2005). Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc*, **53** (1), 40-7.
- RICKLEFS, R. E. (2010). Insights from comparative analyses of aging in birds and mammals. *Aging Cell*, **9** (2), 273-84.
- ROCKWOOD, K. (2005). What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing*, **34** (5), 432-4.
- ROCKWOOD, K., ANDREW, M. & MITNITSKI, A. (2007). A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **62** (7), 738-743.
- ROCKWOOD, K. & MITNITSKI, A. (2006). Limits to deficit accumulation in elderly people. *Mech Ageing Dev*, **127** (5), 494-6.
- ROCKWOOD, K., SONG, X., MACKNIGHT, C., BERGMAN, H., HOGAN, D. B., MCDOWELL, I., *et al.* (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, **173** (5), 489-95.
- ROTHMAN, M. D., LEO-SUMMERS, L. & GILL, T. M. (2008). Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc*, **56** (12), 2211-116.
- ROWELL, J. L., MCCARTHY, D. O. & ALVAREZ, C. E. (2011). Dog models of naturally occurring cancer. *Trends Mol Med*, **17** (7), 380-8.
- RUBNER, M. (1908). Das Problem det Lebensdauer und seiner beziehungen zum Wachstum und Ernahrung. *Munich, Germany: Oldenberg*.
- SELMAN, C., NUSSEY, D. H. & MONAGHAN, P. (2013). Ageing: it's a dog's life. *Curr Biol*, **23** (10), R451-3.
- SHATENSTEIN, B. (2011). Frailty and cognitive decline: links, mechanisms and future directions. *J Nutr Health Aging*, **15** (8), 665-6.
- SINGH, N. A., QUINE, S., CLEMSON, L. M., WILLIAMS, E. J., WILLIAMSON, D. A., STAVRINOS, T. M., *et al.* (2012). Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*, **13** (1), 24-30.
- SIRVEN, N. (2013). Fragilité et prévention de la perte d'autonomie, Une approche en économie de la santé. *Questions d'économie de la santé*, (184), 1-6.
- SONG, X., MITNITSKI, A. & ROCKWOOD, K. (2010). Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, **58** (4), 681-7.
- STRANDBERG, T. E., PITKÄLÄ, K. H. & TILVIS, R. S. (2011). Frailty in older people. *European Geriatric Medicine*, **2** (6), 344-355.
- STUDENSKI, S., PERERA, S., PATEL, K., ROSANO, C., FAULKNER, K., INZITARI, M., *et al.* (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, **305** (1), 50-8.
- SWIM, H. E. (1959). Microbiological aspects of tissue culture. *Annual Reviews in Microbiology*, **13** (1), 141-176.
- THEOU, O., STATHOKOSTAS, L., ROLAND, K. P., JAKOBI, J. M., PATTERSON, C., VANDERVOORT, A. A., *et al.* (2011). The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*, **2011**, 569194.
- TOIVONEN, J. M. & PARTRIDGE, L. (2009). Endocrine regulation of aging and reproduction in *Drosophila*. *Mol Cell Endocrinol*, **299** (1), 39-50.
- VAUGOYEAU, M., HAKAM, H. & AZULAY, J. P. (2011). Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci*, **30** (2), 405-14.
- VAUPEL, J. W. (2010). Biodemography of human ageing. *Nature*, **464** (7288), 536-42.
- WALSTON, J. (2004). Frailty - The search for underlying causes. *Sci Aging Knowledge Environ*, **2004** (4), pe4.

- WALSTON, J., FEDARKO, N., YANG, H., LENG, S., BEAMER, B., ESPINOZA, S., *et al.* (2008). The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **63** (4), 391-8.
- WATERS, D. J. (2011). Aging research 2011: exploring the pet dog paradigm. *ILAR J*, **52** (1), 97-105.
- WATERS, D. J., KENGERI, S. S., MARAS, A. H. & CHIANG, E. C. (2011). Probing the perils of dichotomous binning: how categorizing female dogs as spayed or intact can misinform our assumptions about the lifelong health consequences of ovariectomy. *Theriogenology*, **76** (8), 1496-500.
- WEINERT, B. T. & TIMIRAS, P. S. (2003). Invited review: Theories of aging. *J Appl Physiol*, **95** (4), 1706-16.
- WHITEHEAD, J. C., HILDEBRAND, B. A., SUN, M., ROCKWOOD, M. R., ROSE, R. A., ROCKWOOD, K., *et al.* (2013). A Clinical Frailty Index in Aging Mice: Comparisons With Frailty Index Data in Humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- WINOGRAD, C. H., GERETY, M. B., BROWN, E. & KOLODNY, V. (1988). Targeting the hospitalized elderly for geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc*, **36** (12), 1113-9.
- WOO, J., TANG, N. L. S., SUEN, E., LEUNG, J. C. S. & LEUNG, P. C. (2008). Telomeres and frailty. *Mechanisms of Ageing and Development*, **129** (11), 642-648.
- WOOD, R. (2013). *Surveys reveal demographic trends in pet ownership* [en-ligne] [<http://www.cabi.org/VetMedResource/news/22903>], (consulté le 24 janvier 2014).
- YAMADA, M., ARAI, H., SONODA, T. & AOYAMA, T. (2012). Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc*, **13** (6), 507-11.
- YASSUDA, M. S., LOPES, A., CACHIONI, M., FALCAO, D. V., BATISTONI, S. S., GUIMARAES, V. V., *et al.* (2012). Frailty criteria and cognitive performance are related: data from the FIBRA study in Ermelino Matarazzo, Sao Paulo, Brazil. *J Nutr Health Aging*, **16** (1), 55-61.
- ZASLAVSKY, O., COCHRANE, B. B., THOMPSON, H. J., WOODS, N. F., HERTING, J. R. & LACROIX, A. (2013). Frailty: a review of the first decade of research. *Biol Res Nurs*, **15** (4), 422-32.

**Annexe 1 : Grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien**

Nom du propriétaire : \_\_\_\_\_

Nom de l'animal : \_\_\_\_\_

Age du chien : \_\_\_\_\_

Race : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

<b>EXAMEN GENERAL</b>		
EMBOPOINT	1	Normal
	3	Obèse
	4	Maigre
APPETIT	1	Normal
	4	Augmenté
	4	Diminué
HYDRATATION	1	Normale
	2	Déshydratation 5 % : persistance pli de peau
	3	8 % et plus : pli de peau et globes enfoncés
TOLERANCE A L'EFFORT	1	Bonne, animal alerte
	4	Activité modérée (fatigabilité)
	5	Déplacement très limité, essoufflement marqué

<b>EXAMEN SPECIFIQUE</b>		
<b>PEAU</b>		
QUALITE ET DENSITE DU PELAGE	1	Normale, poil brillant
	4	Clairsemé ou poil terne ou séborrhée
	5	Alopécie nette en plaques ou diffuse
EPAISSEUR DE LA PEAU	1	Normale
	4	Epaissie +/- hyperkératose
	5	Fine +/- comédons
NODULES CUTANES (kystes, verrues, nodules palpébraux, lipomes)	1	Absence
	3	En faible nombre (1 ou 2) et de petite taille
	4	Nombreux

<b>CAVITE BUCCALE</b>		
TARTRE ETAT DES GENCIVES	1	Absence de tartre et gencives saines
	4	Faible quantité de tartre et/ou gingivite ou hyperplasie gingivale
	5	Dépôt très important +/- parodontite

<b>APPAREIL DIGESTIF</b>		
CONSISTANCE FECALE	1	Normale
	2	Selles molles
	3	Selles liquides ou présence de sang
CONSTIPATION	1	Absence
	4	Intermittente
	5	Permanente

<b>APPAREIL RESPIRATOIRE</b>		
TOUX	1	Absente
	3	Forte et sèche
	4	Humide ou faible

<b>APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE</b>		
FREQUENCE CARDIAQUE	1	Normale : petits CN 120/160, grands CN 80/120
	3	Bradycardie : petits CN<100, grands CN<60
	5	Tachycardie : petits CN>160, grands CN>130
RYTHME	1	Normal
	2	Trouble du rythme intermittent
	3	Trouble du rythme permanent
BRUITS SURAJOUTES	1	Aucun
	4	Souffle d'intensité 1/6 à 3/6 inclus
	5	Souffle d'intensité 4/6 à 6/6
INSUFFISANCE CARDIAQUE	1	Absence de symptômes
	4	Décompensation débutante
	5	Insuffisance cardiaque avancée

<b>APPAREIL URINAIRE</b>		
CONSOMMATION D'EAU	1	Normale < 50 mL/kg/j
	4	Modérément augmentée de 50 à 70 mL/kg/j
	5	Très augmentée > 70 mL/kg/j

<b>APPAREIL GENITAL MÂLE</b>		
ASPECT TESTICULAIRE	1	Normal ou mâle castré
	3	Atrophie testiculaire
	5	Asymétrie, testicules irréguliers ou indurés, présence d'un seul testicule (l'autre n'ayant pas été retiré)
PROSTATE	1	Normale ou mâle castré
	4	Hypertrophiée
	5	Hypertrophiée + douleur ou signes associés

<b>APPAREIL GENITAL FEMELLE</b>		
REGULARITE DES CHALEURS	1	Régulières ou femelle stérilisée
	3	Très discrètes ou absentes
	3	Irrégulières ou trop fréquentes
NODULES MAMMAIRES	1	Absence
	4	Nodule unique et de petite taille
	5	Nodules multiples ou de grande taille

<b>EXAMEN OCULAIRE</b>		
CORNEE	1	Lisse, brillante, transparente, avasculaire
	2	Présence de dépôts ou d'œdème
	3	Ulcérée
IRIS	1	Normal
	4	Atrophie sénile, irrégularité pupillaire, iris en dentelle, bride irienne
CRISTALLIN	1	Normal
	4	Sclérose et/ou cataracte incomplète
	5	Cataracte avancée +/- uvéite ou glaucome

<b>APPAREIL LOCOMOTEUR</b>		
DEMARCHE	1	Normale
	4	Raideur ou faiblesse locomotrice ou boiterie
	5	Ataxie
DOULEUR ARTICULAIRE OU VERTEBRALE	1	Absente
	4	Modérée
	5	Vive

MASSE MUSCULAIRE	1	Normale
	3	Fonte musculaire modérée
	4	Amyotrophie voire cachexie

EXAMEN NEUROLOGIQUE		
ETAT DE VIGILANCE	1	Normal
	4	Normal mais quelques absences ou syncopes
	5	Somnolence, apathie permanente
SURDITE	1	Absente
	4	Partielle
	5	Totale
PROPRIOCEPTION USURE DES GRIFFES	1	Présente, pas d'usure
	2	Diminuée, usure modérée
	3	Absente, usure importante
CONTINENCE URINAIRE	1	Conservée
	4	Déficit intermittent
	5	Déficit permanent
CONTINENCE FECALE	1	Conservée
	4	Déficit intermittent
	5	Déficit permanent
EQUILIBRE	1	Normal
	4	Trouble de l'équilibre intermittent
	5	Trouble de l'équilibre permanent

COMPORTEMENT		
ORIENTATION (se perd, regarde dans le vide, fait les 100 pas, se coince dans des endroits trop étroits)	1	Aucun symptôme
	4	1 ou 2 symptômes
	5	3 ou 4 symptômes
NIVEAU D'ACTIVITE (initiatives pour sorties, jeux, caresses ; activité dehors ou dedans, en laisse ou libre)	1	Normal
	3	Moyen
	5	Faible
REACTIVITE (aux autres animaux, odeurs, personnes familières, bruits, changement d'horaire, arrivée d'un jeune animal)	1	Normale
	3	Moyenne
	5	Indifférence totale
APPRENTISSAGE (ordres, comportement de toilette, propreté, reconnaissance de personnes familières)	1	Non modifiée
	4	Perte partielle ou intermittente, réponse aléatoire
	5	Perte totale
ANXIETE (troubles du sommeil, vocalisations, destructions)	1	Absence
	4	Se manifeste de façon intermittente
	5	Se manifeste de façon permanente
AGRESSIVITE	1	Absence d'agressivité
	2	Mord en ayant grogné auparavant, se soumet
	5	Mord sans menace, ne sait plus se soumettre

CANCEROLOGIE		
PROCESSUS TUMORAL	1	Non connu ou bénin (exérèse déjà effectuée)
	4	Processus tumoral unique d'évolution lente ou de nature non précisée
	5	Processus tumoral unique d'évolution rapide ou existence de plusieurs processus différents
METASTASES	1	Absentes ou bilan d'extension non fait
	4	Métastases locorégionales ou présence d'embolies à l'examen histologique
	5	Métastases à distance ou processus d'emblée généralisé

## Annexe 2 : Masque de saisie réalisé sur EpiData® 3.1

### IDENTIFICATION

id Numéro CLOVIS ou ECV : \_\_\_\_\_

date Date de remplissage du questionnaire (dd/mm/yyyy) : <dd/mm/yyyy>

### ANIMAL

prop Nom du propriétaire : \_\_\_\_\_

nom Nom du chien : \_\_\_\_\_

datenaissance Date de naissance (dd/mm/yyyy) : <dd/mm/yyyy>

deces Décédé (0 si non, 1 si oui) : #

datedeces Date de décès ou de dernières nouvelles (dd/mm/yyyy) : <dd/mm/yyyy>

race Race : \_\_\_\_\_

sexe Sexe (0 si mâle, 1 si femelle) : #

### ENVIRONNEMENT

cp Code postal : \_\_\_\_\_

habitat Habitat (0 si maison, 1 si immeuble) : #

chien Chien (0 si non, 1 si oui) : #

chat Chat (0 si non, 1 si oui) : #

dv Déficience visuelle (0 si malvoyant, 1 si non-voyant) : #

job Profession du DV (0 si actif, 1 si inactif) : #

bus Usage du bus (0 si non, 1 si oui) : #

train Usage du train (0 si non, 1 si oui) : #

metro Usage du métro (0 si non, 1 si oui) : #

### EXAMEN GENERAL

poids Embonpoint : #

(1) Normal

(3) Obèse

(4) Maigre

appetit Appétit : #

(1) Normal

(4) Augmenté

(5) Diminué (4 sur la grille)

dsh Hydratation : #

(1) Normale

(2) 5 % : persistance du plis de peau

(3) > 8 % : pli de peau et globes enfoncés

effort Tolérance à l'effort : #

(1) Bonne, animal alerte

(4) Activité modérée (fatigabilité)

(5) Déplacement très limité, essoufflement marqué

### EXAMEN SPECIFIQUE

#### PEAU

poil Qualité et densité du pelage : #

(1) Normale, poil brillant

(4) Clairsemé ou poil terne ou séborrhée

(5) Alopécie nette en plaques ou diffuse

peau Epaisseur de la peau : #

(1) Normale

(4) Epaisse +/- hyperkératose

(5) Fine +/- comédons

nodulecut Nodules cutanés : #

(1) Absence

(3) En faible nombre (1 ou 2) et de petite taille

(4) Nombreux

#### CAVITE BUCCALE

dent Tartre, état des gencives : #

- (1) Absence de tartre et gencives saines
- (4) Faible quantité de tartre et/ou gingivite ou hyperplasie gingivale
- (5) Dépôt très important plus ou moins parodontite

#### APPAREIL DIGESTIF

feces Consistance fécale : #

- (1) Normale
- (2) Selles molles
- (3) Selles liquides ou présence de sang

constip Constipation : #

- (1) Absence
- (4) Intermittente
- (5) Permanente

#### APPAREIL REPIRATOIRE

toux Toux : #

- (1) Absente
- (3) Forte et sèche
- (4) Humide ou faible

#### APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

fc Fréquence cardiaque : #

- (1) Normale
- (3) Bradycardie
- (5) Tachycardie

rythme Rythme : #

- (1) Normal
- (2) Trouble du rythme intermittent
- (3) Trouble du rythme permanent

bruits Bruits surajoutés : #

- (1) Aucun
- (4) Souffles d'intensité 1/6 à 3/6 inclus
- (5) Souffles d'intensité 4/6 à 6/6

ic Insuffisance cardiaque : #

- (1) Absence de symptômes
- (4) Décompensation débutante
- (5) Insuffisance cardiaque avancée

#### APPAREIL URINAIRE

consoeau Consommation d'eau : #

- (1) Normale inf 50 mL/kg
- (4) Modérément augmentée de 50 à 70 mL/kg
- (5) Très augmentée sup 70 mL/kg

#### APPAREIL GENITAL MALE

testicule Aspect testiculaire : #

- (1) Normal ou mâle castré
- (3) Atrophie testiculaire
- (5) Asymétrie, testicules irréguliers ou indurés, présence d'un seul testicule (l'autre n'ayant pas été retiré)

prostate Prostate : #

- (1) Normale ou mâle castré
- (4) Hypertrophie
- (5) Hypertrophie + douleur ou signes associés

#### APPAREIL GENITAL FEMELLE

chaleurs Régularité des chaleurs : #

- (1) Régulières ou femelle stérilisée
- (3) Très discrètes ou absentes

(4) Irrégulières ou trop fréquentes  
nodulemamm Nodules mammaires : #  
(1) Absence  
(4) Nodule unique et de petite taille  
(5) Nodules multiples ou de grande taille

#### EXAMEN OCULAIRE

cornee Cornée : #  
(1) Lisse, brillante, transparente, avasculaire  
(2) Présence de dépôts ou d'oedème  
(3) Ulcérée  
iris Iris : #  
(1) Normal  
(4) Atrophie sénile, irrégularité pupillaire, iris en dentelle, bride  
irienne  
cristallin Cristallin : #  
(1) Normal  
(4) Sclérose et/ou cataracte incomplète  
(5) Cataracte avancée +/- uvéite ou glaucome

#### APPAREIL LOCOMOTEUR

demarche Démarche : #  
(1) Normale  
(4) Raideur ou faiblesse locomotrice ou boiterie  
(5) Ataxie  
douleurart Douleur articulaire ou vertébrale : #  
(1) Absente  
(4) Modérée  
(5) Vive  
muscle Masse musculaire : #  
(1) Normale  
(3) Fonte musculaire modérée  
(4) Amyotrophie voire cachexie

#### EXAMEN NEUROLOGIQUE

vigilance Etat de vigilance : #  
(1) Normal  
(4) Normal mais quelques absences ou syncopes  
(5) Somnolence, apathie permanente  
sourd Surdité : #  
(1) Absente  
(4) Partielle  
(5) Totale  
propriogriffe Proprioception, usure des griffes : #  
(1) Présence, pas d'usure  
(2) Diminu e, usure modérée  
(3) Absente, usure importante  
conturin Continence urinaire : #  
(1) Conserv e  
(4) Déficit intermittent  
(5) Déficit permanent  
contfec Continence fécale : #  
(1) Conserv e  
(4) Déficit intermittent  
(5) Déficit permanent  
equi Equilibre : #  
(1) Conserv e  
(4) Trouble de l'équilibre intermittent  
(5) Trouble de l'équilibre permanent

#### COMPORTEMENT

orientation Orientation : #



(1) Aucun symptôme  
(4) 1 ou 2 symptômes  
(5) 3 ou 4 symptômes  
act Niveau d'activité : #  
(1) Normal  
(3) Moyen  
(5) Faible  
react Réactivité : #  
(1) Normale  
(3) Moyenne  
(5) Indifférence totale  
apprentissage Apprentissage : #  
(1) Non modifié  
(4) Perte partielle ou intermittente, réponse aléatoire  
(5) Perte totale  
anxiete Anxiété : #  
(1) Absence  
(4) Se manifeste de façon intermittente  
(5) Se manifeste de façon permanente  
agress Agressivité : #  
(1) Absence d'agressivité  
(2) Mord en ayant grogné auparavant, se soumet  
(5) Mord sans menace, ne sait plus se soumettre

#### CANCEROLOGIE

tumeur Processus tumoral : #  
(1) Non connu ou bénin  
(4) Processus tumoral unique d'évolution lente ou de nature non précisée  
(5) Processus tumoral unique d'évolution rapide ou existence de plusieurs processus différents  
metastase Métastases : #  
(1) Absentes ou bilan d'extension non fait  
(4) Métastases loco-régionales ou présence d'embols à l'examen histologique  
(5) Métastases à distance ou processus d'embolie généralisé

#### BIOCHIMIE

pt Protéines totales sériques : ##.# g/L  
alat ALAT : ###.# UI/L  
pal PAL : ####.# UI/L  
uree Urée : #.### g/L  
creat Créatinine : ##.# mg/L  
choles Cholestérol total : #.## g/L  
gly Glycémie : #.### g/L

### Annexe 3 : Description de l'échantillon de 116 chiens

Variable, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)	Nombre de chiens (N = 116)
Age au bilan gériatrique (en années)	8,9 [8,5 – 9,3] (5,2 ; 12,7)
Temps de survie (en années)	3,3 [2,6 – 4,7] (0,4 ; 8,3)
Décédé au 16/07/2013	66 (76)
Déficient visuel (DV) non-voyant ( <i>versus</i> malvoyant)	83 (95)
DV sans activité professionnelle	35 (40)
DV empruntant les transports en commun	90 (104)
DV empruntant le bus	90 (103)
DV empruntant le train	63 (73)
DV empruntant le métro	74 (85)
Race	
Golden Retriever	42 (48)
Labrador	23 (27)
Labrador croisé Golden Retriever	19 (22)
Hovawart	6 (7)
Flat Coated Retriever	4 (5)
Berger Blanc Suisse	4 (5)
Barbet	1 (1)
Bouvier des Flandres	1 (1)
Femelle	50 (58)
Immeuble ( <i>versus</i> maison)	64 (74)
Présence d'au moins un animal de compagnie	23 (27)
Au moins un autre chien	16 (18)
Au moins un chat	8 (9)
Embonpoint	
Normal	84 (97)
Obèse	16 (19)
Maigre	0 (0)
Appétit	
Normal	97 (113)
Augmenté	2 (2)
Diminué	1 (1)
Hydratation	
Normale	100 (116)
Déshydratation 5 % : persistance pli de peau	0 (0)
8 % et plus : pli de peau et globes enfoncés	0 (0)
Tolérance à l'effort	
Bonne, animal alerte	91 (105)
Activité modérée (fatigabilité)	9 (11)
Déplacement très limité, essoufflement marqué	0 (0)
Qualité et densité du pelage	
Normale, poil brillant	85 (99)
Clairsemé ou poil terne ou séborrhée	12 (14)
Alopécie nette en plaques ou diffuse	3 (3)
Epaisseur de la peau*	
Normale	98 (113)
Epaissie +/- hyperkératose	2 (2)
Fine +/- comédons	0 (0)
Nodules cutanés	
Absence	53 (61)
En faible nombre (1 ou 2) et de petite taille	33 (38)
Nombreux	15 (17)
Tartre, état des gencives	
Absence de tartre et gencives saines	40 (46)
Faible quantité de tartre +/- gingivite ou hyperplasie gingivale	56 (65)
Dépôt très important +/- parodontite	4 (5)

IQR, interquartile ; DV, déficient visuel

\* 1 donnée manquante

**Annexe 3 (suite) : Description de l'échantillon de 116 chiens**

<b>Variable, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)</b>	<b>Nombre de chiens (N = 116)</b>
Consistance fécale	
Normale	100 (116)
Selles molles	0 (0)
Selles liquides ou présence de sang	0 (0)
Constipation*	
Absence	100 (115)
Intermittente	0 (0)
Permanente	0 (0)
Toux	
Absente	97 (112)
Forte et sèche	3 (4)
Faible ou humide	0 (0)
Fréquence cardiaque	
Normale	100 (116)
Bradycardie	0 (0)
Tachycardie	0 (0)
Rythme cardiaque	
Normal	100 (116)
Trouble du rythme intermittent	0 (0)
Trouble du rythme permanent	0 (0)
Bruits cardiaques surajoutés	
Aucun	94 (109)
Souffle d'intensité 1/6 à 3/6 inclus	6 (7)
Souffle d'intensité 4/6 à 6/6	0 (0)
Insuffisance cardiaque	
Absence de symptômes	100 (116)
Décompensation débutante	0 (0)
Insuffisance cardiaque avancée	0 (0)
Consommation en eau †	
Normale < 50 mL/kg/j	99 (113)
Modérément augmentée de 50 à 70 mL/kg/j	1 (1)
Très augmentée > 70 mL/kg/j	0 (0)
Aspect testiculaire	
Normal ou mâle castré	100 (58)
Atrophie testiculaire	0 (0)
Asymétrie, testicules irréguliers ou indurés, présence d'un seul testicule (l'autre n'ayant pas été retiré)	0 (0)
Prostate	
Normale ou mâle castré	100 (58)
Hypertrophiée	0 (0)
Hypertrophiée + douleur ou signes associés	0 (0)
Régularité des chaleurs	
Régulières ou femelle stérilisée	100 (58)
Très discrètes ou absentes	0 (0)
Irrégulières ou trop fréquentes	0 (0)
Nodules mammaires	
Absence	100 (58)
Nodule unique et de petite taille	0 (0)
Nodules multiples ou de grande taille	0 (0)
Cornée	
Lisse, brillante, transparente, avasculaire	97 (112)
Présence de dépôts ou d'œdème	3 (4)
Ulcérée	0 (0)
Iris	
Normal	99 (115)
Atrophie sénile, irrégularité pupillaire, iris en dentelle, bride irienne	1 (1)

IQR, interquartile

\* 1 donnée manquante

† 2 données manquantes

**Annexe 3 (suite) : Description de l'échantillon de 116 chiens**

<b>Variable, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)</b>	<b>Nombre de chiens (N = 116)</b>
<b>Cristallin</b>	
Normal	32 (37)
Sclérose +/- cataracte incomplète	68 (79)
Cataracte avancée +/- uvéite ou glaucome	0 (0)
<b>Démarche</b>	
Normale	79 (92)
Raideur ou faiblesse locomotrice ou boiterie	21 (24)
Ataxie	0 (0)
<b>Douleur articulaire ou vertébrale</b>	
Absente	81 (94)
Modérée	19 (22)
Vive	0 (0)
<b>Masse musculaire</b>	
Normale	96 (111)
Fonte musculaire modérée	4 (5)
Amyotrophie voire cachexie	0 (0)
<b>Etat de vigilance</b>	
Normal	100 (116)
Normal mais quelques absences ou syncopes	0 (0)
Somnolence, apathie permanente	0 (0)
<b>Equilibre</b>	
Normal	100 (116)
Trouble de l'équilibre intermittent	0 (0)
Trouble de l'équilibre permanent	0 (0)
<b>Surdité</b>	
Absente	98 (114)
Partielle	2 (2)
Totale	0 (0)
<b>Proprioception, usure des griffes</b>	
Présente, pas d'usure	97 (113)
Diminu�e, usure importante	3 (3)
Absente, usure importante	0 (0)
<b>Continence fécale</b>	
Conserv�e	100 (116)
Déficit intermittent	0 (0)
Déficit permanent	0 (0)
<b>Continence urinaire</b>	
Conserv�e	99 (115)
Déficit intermittent	1 (1)
Déficit permanent	0 (0)
<b>Trouble de l'orientation</b>	
Aucun symptôme	99 (115)
1 ou 2 symptômes	1 (1)
3 ou 4 symptômes	0 (0)
<b>Réactivité</b>	
Normale	99 (115)
Moyenne	1 (1)
Indifférence totale	0 (0)
<b>Niveau d'activité</b>	
Normal	90 (104)
Moyen	9 (11)
Faible	1 (1)
<b>Apprentissage</b>	
Non modifié	95 (110)
Perte partielle ou intermittente, réponse aléatoire	5 (6)
Perte totale	0 (0)

IQR, interquartile

**Annexe 3 (fin) : Description de l'échantillon de 116 chiens**

<b>Variable, médiane [IQR] (min ; max) ou % (n)</b>	<b>Nombre de chiens (N = 116)</b>
<b>Anxiété</b>	
Absence	96 (111)
Se manifeste de façon intermittente	4 (5)
Se manifeste de façon permanente	0 (0)
<b>Agressivité</b>	
Absence d'agressivité	99 (115)
Mord en ayant grogné auparavant, se soumet	1 (1)
Mord sans menace, ne sait plus se soumettre	0 (0)
<b>Processus tumoral</b>	
Non connu ou bénin (exérèse déjà effectuée)	94 (109)
Processus tumoral unique d'évolution lente ou de nature non précisée	5 (6)
Processus tumoral unique d'évolution rapide ou existence de plusieurs processus différents	1 (1)
<b>Métastases</b>	
Absentes ou bilan d'extension non fait	99 (115)
Métastases locorégionales ou présence d'embolies à l'examen histologique	1 (1)
Métastases à distance ou processus d'emblée généralisé	0 (0)
<b>Score gériatrique</b>	46 [43 – 50] (38 ; 70)
<b>PT (g/L)<sup>‡</sup></b>	63 [59 – 66] (49 ; 92)
<b>PAL (UI/L)<sup>†</sup></b>	86 [64 – 152] (20 ; 5018)
<b>ALAT (UI/L)<sup>†</sup></b>	37 [30 – 52] (0 ; 507)
<b>Urée (g/L)<sup>*</sup></b>	0,28 [0,24 – 0,33] (0,10 ; 1,41)
<b>Créatinine (mg/L)<sup>†</sup></b>	11 [10 – 12] (4 ; 23)
<b>Cholestérol (g/L)<sup>*</sup></b>	2,42 [1,89 – 3,02] (0,97 ; 6,48)
<b>Glucose (g/L)<sup>‡</sup></b>	0,97 [0,79 – 1,03] (0,34 ; 1,30)

IQR, interquartile

\* 1 donnée manquante

† 2 données manquantes

‡ 3 données manquantes

\* 17 données manquantes

‡ 80 données manquantes

# DÉFINITION D'UN PHÉNOTYPE RELATIF À LA FRAGILITÉ CHEZ LE CHIEN ÂGÉ : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 116 CHIENS GUIDES D'AVEUGLE

**HUA Julie**

**Résumé :** La fragilité est un indicateur du vieillissement biologique. Elle peut être définie comme un syndrome biologique où les réserves et la résistance aux stress sont diminuées, ceci résultant d'un dysfonctionnement conjoint de plusieurs systèmes physiologiques. Cette diminution engendre une vulnérabilité aux événements défavorables tels que la survenue de maladies, de handicaps, et de décès. Une définition opérationnelle phénotypique de la fragilité a été proposée par Fried *et al.* en 2001 : un individu est considéré comme fragile dès lors qu'il présente au moins 3 des 5 composantes suivantes : perte de poids involontaire, faiblesse musculaire, faible endurance, lenteur (ralentissement dans la vitesse de marche), baisse de l'activité physique. En 2010, Gobbens *et al.* ont proposé l'ajout de 2 nouvelles composantes : les troubles de l'équilibre et les troubles cognitifs. Cette étude rétrospective définit un phénotype relatif à la fragilité (PRF) chez 116 chiens guides d'aveugle issus de l'École de chiens guides pour aveugles et malvoyants de Paris nés entre 1995 et 2002 et ayant eu un bilan gériatrique. Ce PRF a été établi à partir de la grille gériatrique remplie lors du bilan, la grille d'évaluation clinique du vieillissement du chien : pour chacune des composantes de la fragilité, un ou plusieurs items de la grille ont permis d'évaluer la présence ou non de la composante. Dans cette définition, un chien était considéré comme fragile dès lors qu'il présentait au moins 2 composantes sur les 7 définies par Gobbens *et al.* ou sur les 5 définies par Fried *et al.*

La présence du PRF à 7 composantes était significativement associée en brut à la survenue du décès (RR = 2,5 ; IC95 %, 1,3-4,9 ;  $p < 0,01$ ) mais est devenue non significative après ajustement sur l'âge (RR = 2,0 ; IC95 %, 1,0-4,0 ;  $p = 0,06$ ). La présence du PRF à 5 composantes telles que proposées par Fried était également significativement associée en brut à la survenue du décès (RR = 6,0 ; IC95 %, 2,5-14,2 ;  $p < 0,01$ ) mais aussi après ajustement sur l'âge (RR = 3,9 ; IC95 %, 1,4-10,9 ;  $p < 0,01$ ), et après ajustement sur l'âge et un autre facteur de confusion potentiel supplémentaire ( $p < 0,05$ ). Le temps de survie médian des chiens ayant présenté ce PRF était de 2,7 ans contre 4,7 ans ne l'ayant pas présenté.

Ainsi, le concept de fragilité semble adapté au modèle canin ce qui permettrait l'amélioration de la prise en charge des chiens âgés, et l'utilisation du chien comme modèle afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du syndrome de fragilité chez l'homme.

Ces résultats prometteurs entachés par la faible prévalence de la fragilité dans cet échantillon incitent à la mise en place d'une étude prospective similaire à plus grande échelle, en utilisant des instruments de mesure objectifs de la fragilité, en plus de questionnaires.

**Mots-clés :** VIEILLISSEMENT / GÉRIATRIE / PHYSIOLOGIE / FRAGILITÉ / SURVIE / PHÉNOTYPE / ANIMAUX ÂGÉS / CARNIVORE / CHIEN ÂGÉ / CHIEN GUIDE D'AVEUGLE

## **Jury**

Président : Pr

Directeur : M. DESQUILBET Loïc

Assesseur : Dr CHAHORY Sabine

# DEFINING A FRAILTY-RELATED PHENOTYPE IN THE AGED DOG: A RETROSPECTIVE STUDY ON 116 GUIDE DOGS FOR THE BLIND

**HUA Julie**

**Summary:** Frailty is an indicator of biological (as opposed to chronological) aging. It can be defined as a biologic syndrome of decreased reserve and resistance to stressors, resulting from cumulative declines across multiple physiologic systems, and causing vulnerabilities to adverse outcomes such as diseases, incapacity, and death. In 2001, Fried *et al.* provided a phenotypic operational definition of frailty: an individual was identified as frail if three or more of the following components were present: unintentional weight loss, weakness, exhaustion, slow walking speed, and low physical activity. In 2010, Gobbens *et al.* suggested the addition of two other components: balance and cognitive impairments.

This retrospective study sought to define a frailty-related phenotype (FRP) in 116 guide dogs for the blind born between 1995 and 2002 owned by the Guide dogs for the blind and visually impaired training school of Paris, in which a geriatric assessment has been carried out. This FRP was established from the geriatric grid filled up during the geriatric assessment, the grid of clinical assessment of aging in dogs: the presence of each frailty component was estimated by one or several items from the grid. In this definition, a dog was identified as frail if two or more components out of seven (according to Gobbens *et al.*) or five (according to Fried *et al.*) were present.

The presence of the 7-component FRP was significantly associated with death (Relative Risk [RR] = 2.5; 95% confidence interval [95%CI], 1.3-4.9;  $p < 0.01$ ) but the association was no longer significant after adjusting for age (RR = 2.0; 95%CI, 1.0-4.0;  $p = 0.06$ ). The presence of the 5-component FRP as suggested by Fried *et al.* was significantly associated with death (RR = 6.0; 95%CI, 2.5-14.2;  $p < 0.01$ ) and remained significantly associated with death after adjusting for age (RR = 3.9; 95%CI, 1.4-10.9;  $p < 0.01$ ), and for age and another potential confounding factor ( $p < 0.05$ ). The median survival time in dogs which presented this FRP was 2.7 years as compared to 4.7 years in dogs which did not present the FRP.

The concept of frailty seems therefore applicable to the canine model, which would allow improvements in aged dogs medical care, and dogs could be used as a research model to increase knowledge about human frailty.

Despite the low prevalence of frailty in our study sample, these promising results are an encouragement for providing a large-scale prospective cohort study assessing frailty with objective instruments besides questionnaires.

**Keywords:** AGING / GERIATRY / PHYSIOLOGY / FRAILTY / SURVIVAL / PHENOTYPE / AGED ANIMALS / CARNIVORE / AGED DOG / GUIDE DOGS FOR THE BLIND / ANALYSIS

## **Jury**

Président : Pr

Directeur : Mr DESQUILBET Loïc

Assesseur : Dr CHAHORY Sabine