



HAL
open science

Caractérisation d'un phénotype de fragilité canine

Romane Lemaréchal

► **To cite this version:**

Romane Lemaréchal. Caractérisation d'un phénotype de fragilité canine. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970634

HAL Id: dumas-03970634

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970634v1>

Submitted on 2 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

CARACTÉRISATION D'UN PHÉNOTYPE DE FRAGILITÉ CANINE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 27 juin 2022

par

Romane, Léna, Tuline LEMARÉCHAL

sous la direction de

Loïc DESQUILBET

JURY

Présidente du jury :	Mme Caroline GILBERT	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Loïc DESQUILBET	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invité :	Mme Sara HOUMMADY	Dr Vétérinaire

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA,

Vous avez contribué à me faire découvrir la recherche et me faire rencontrer Loïc Desquilbet. Vous m'avez toujours témoigné beaucoup de sympathie.

Vous acceptez aujourd'hui la présidence de ce jury. Que ce travail soit l'occasion pour moi de vous exprimer ma sincère reconnaissance.

A M Loïc DESQUILBET, Professeur à l'EnvA,

Vous m'avez confié le sujet de cette thèse au début de mes années d'études et vous m'avez guidé et conseillé tout au long de cette aventure. Vous m'avez fait découvrir votre discipline avec votre regard singulier et votre exigence à mieux comprendre et faire comprendre. Vos cours en amphithéâtre ont été pour moi le point de départ de mon intérêt pour l'épidémiologie. Du haut de l'amphithéâtre Lagneau, vous faisiez un véritable show avec vos démonstrations. J'ai ensuite compris votre sincère passion pour l'enseignement, pour laquelle j'ai beaucoup d'admiration. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous sur ce projet. Vous m'avez prodigué de judicieux conseils qui m'ont permis de beaucoup progresser et vous m'avez toujours encouragée, parfois avec une exigence décapante mais toujours bienveillante.

Pour toutes ces raisons, veuillez trouver ici le témoignage de mon respectueux attachement. En espérant que l'on partagera, de nouveau, des projets ensemble.

A Mme Ghita BENCHEKROUN, Maître de conférences à l'EnvA,

Vous avez contribué à ma formation clinique et le souvenir de ma rotation au service de médecine m'est particulièrement cher.

Je vous suis très reconnaissante d'accepter de participer à ce jury que vous honorez de votre présence.

A Mme Sara HOUMMADY, Dr Vétérinaire,

Tu as monté une cohorte extraordinaire, je suis honorée d'avoir pu participer à ce projet.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude.

Aux propriétaires des chiens de la cohorte SeniorDog

Vous avez rendu ce projet possible, un grand merci pour votre participation.

Au groupe 4 Myologie et biothérapies des myopathies canines

Pour la gentillesse avec laquelle vous m'avez accueillie au sein de votre groupe de recherche et pour vos judicieuses remarques lors des présentations.

Au troisième étage de Camille Guerin, Stephany et Corinne,

Pour votre accueil Hyperchaleureux et Hyperconvivial au cours de mon stage, vous allez me manquer.

Aux cliniques vétérinaires qui m'ont accueillie durant mes années d'étude

Vous avez chacun.e, à votre façon, contribué à celle que je suis aujourd'hui, que ce soit l'occasion pour moi de vous exprimer mes meilleurs remerciements pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes parents, vous m'avez toujours accompagnée dans mes passions, vous m'avez laissée libre de suivre mon chemin tout en m'apportant votre soutien au moment où j'en avais besoin. Je vous dédie cette thèse et en profite pour vous exprimer tout mon amour.

A mes sœurs, vous supportez mes airs de pétasse, nous avons partagé tant de choses, je vous aime profondément.

A ma famille, à mon grand père qui m'a laissé sa place à l'école vétérinaire.

A Alice, tu es un des piliers de ma vie, tu m'as donné une force indéfectible, tu m'as appris à affronter tout type de personne et à être libre. Merci mille fois.

A Celui qui sait, I.L.Y.M.,

A Enora, tu auras participé de bien des manières à l'accouchement de ce travail de thèse, des siestes sur les bancs aux pauses à la bibliothèque, on a toujours gardé le même cap.

Aux chaudières, vous êtes mes indispensables de l'école, cette thèse marque la fin de 5 précieuses années passées à vos côtés et le début de nouvelles aventures. Cette thèse, je vous la dois, 1, 2, 3.

A Jessie

Table des matières

Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : bibliographie.....	11
1. Concept de fragilité	11
A. Place de la fragilité dans l'étude du vieillissement	11
a. Vieillesse saine vs pathologique.....	11
b. Vieillesse fonctionnelle.....	12
c. Gériatrie préventive	13
B. Cadres conceptuels	13
a. Définition	13
b. Mesures.....	14
c. Comparaison des mesures	14
D. Etiologie de la fragilité.....	17
a. Dérégulation multisystémique	17
b. Déterminants de la fragilité.....	18
c. Bilan	21
2. Fragilité canine.....	22
A. Modèles animaux.....	22
B. Particularité du modèle canin	23
C. Adaptation du concept de fragilité chez le chien	25
D. Gériatrie vétérinaire	28
a. Grande cohorte canine d'étude du vieillissement.....	28
b. Prise en charge du chien senior.....	28
c. Place de la fragilité	28
3. Bilan	30
Deuxième partie : étude expérimentale.....	31
1. Introduction	31
2. Matériels et méthodes	32
A. Echantillon	32
B. Evaluation à J0 (inclusion dans la cohorte SeniorDog).....	33
C. Caractérisation de l'exposition d'intérêt à J0	34
a. Définition de la variable « fragilité »	34
b. Seuil de présence des composantes	34
c. Evaluation des composantes	34
d. Liens entre les composantes.....	37
D. Caractérisation du critère de jugement principal et suivi.....	39
E. Analyses statistiques	39
a. Partie descriptive	39
b. Partie analytique.....	40
3. Résultats	42
A. Caractéristiques de l'échantillon	42
a. Valeurs manquantes	42
b. Caractéristiques socio-démographiques	42
c. Caractéristiques médicales	43
d. Caractéristiques biologiques	44
B. Suivi	45
C. Causes et circonstances de décès.....	45
D. Analyse de survie non paramétrique (courbes de Kaplan-Meier).....	46

a.	Survie selon la fragilité à J0	46
b.	Survie selon les principales covariables d'intérêt.....	47
c.	Age en échelle de temps dans l'analyse de survie	48
E.	<i>Survie semi-paramétrique (modèle de Cox)</i>	48
a.	Association entre la fragilité à J0 et le décès	48
b.	Association entre les principales covariables d'intérêt et le décès.....	53
c.	Hypothèse des risques proportionnels	55
d.	Hypothèse de la log-linéarité des associations	55
e.	Analyses de sensibilité	57
4.	Discussion.....	59
A.	<i>Principaux résultats</i>	59
a.	Validation du phénotype de fragilité canine.....	59
b.	Développement de mesures objectives de fragilité chez le chien	60
c.	Corrélation entre les composantes.....	62
d.	Interaction entre fragilité et arthrose.....	62
C.	<i>Généralisation des résultats</i>	64
a.	Biais de sélection	64
b.	Biais de classement	65
c.	Biais de confusion	66
E.	<i>Différence en termes de survie selon le sexe, la stérilisation et la race</i>	68
a.	Selon la stérilisation	68
b.	Selon le sexe.....	69
c.	Selon la race	69
G.	<i>Points forts de notre étude</i>	70
H.	<i>Limites de notre étude</i>	70
	Conclusion	71
	Liste des références bibliographiques	73
	Annexe 1	81
	Annexe 2	93
	Annexe 3	95
	Annexe 4	97
	Annexe 5	99

Liste des figures

Figure 1: Sous-groupes homogènes au sein de la population gériatrique (Ethun et al., 2017)	12
Figure 2: Diminution des performances physiques avec l'âge (Abellan van Kan et al., 2008)	12
Figure 3: Risques associés à la fragilité issus de méta-analyses (<i>illustration : Benjamin Landré</i>) ..	13
Figure 4: Connexions entre les dérégulations à l'échelle moléculaire, cellulaire et physiologique menant à la présentation clinique de la fragilité (Fried, 2016)	15
Figure 5: Diagramme de Venn issu de la "Cardiovascular health study" (Fried et al., 2001)	15
Figure 6: Nombre de citations par année en fonction de l'outil d'évaluation de la fragilité (échelle logarithmique) (Buta <i>et al.</i> , 2016)	16
Figure 7: Masse critique de systèmes à des niveaux anormaux et fragilité	17
Figure 8: Cycle de dérégulation énergétique (Fried <i>et al.</i> , 2001).....	18
Figure 9: Association entre fragilité et remodelage cardiaque (Kane et al., 2020, 2021)	19
Figure 10: Bilan de la physiopathologie de la fragilité (d'après Clegg et al., 2013).....	21
Figure 11: Diagrammes de densité des causes de décès par processus pathologique en fonction de l'âge pour les humains et les chiens (Hoffman <i>et al.</i> , 2018)	23
Figure 12: Pyramide des âges de la population humaine d'Amérique du nord en 2019 (Nations unies, 2019)	24
Figure 13: Pyramide des âges des chiens du Dog aging project dont les données ont été collectées en Amérique du nord en 2020 (Creevy et al., 2022)	24
Figure 14: Diagrammes de densité des causes de décès par système en fonction de l'âge pour les humains et les chiens (Hoffman <i>et al.</i> , 2018)	24
Figure 15: Tolérance à l'effort (Fleyshman <i>et al.</i> , 2021).....	26
Figure 16: Force de traction en fonction du poids du chien (Helton, 2011)	27
Figure 17: Modèle de vieillissement pathologique chez le chien (Creevy et Promislow, 2019).....	30
Figure 18: Timed Rapid Gait (Karpman et al., 2014)	35
Figure 19: Distribution et seuil de présence de la composante Mobilité.....	35
Figure 20: Distribution et seuil de présence de la composante endurance.....	35
Figure 21: Distribution et seuil de présence de la composante Activité physique.....	36
Figure 22: Force de traction mesurée par un dynamomètre (crédit photo : Sara Hoummady).....	37
Figure 23: Distribution et seuil de présence de la composante Force	37

Figure 24: Corrélations entre les différentes composantes quantitatives	38
Figure 25: Courbes de survie selon la fragilité à J0 et leurs intervalles de confiance ponctuels	46
Figure 26: Courbes de survie selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation et leurs intervalles de confiance ponctuels	47
Figure 27: Courbes de survie selon la race et leurs intervalles de confiance ponctuels.....	47
Figure 28: Tracés des résidus de Schoenfeld	55
Figure 29: Tracé des résidus de martingale de l'âge	55
Figure 30: Ajustement sur l'âge en Log-linéaire et en spline	56
Figure 31 : Relation entre la vitesse au "Timed rapid gait " et l'âge au sein de la cohorte SeniorDog	60
Figure 32: Distribution et seuil de présence de la composante "Endurance" chez les arthrosiques et chez les non-arthrosiques.....	63

Liste des tableaux

Tableau 1: Niveaux de prévention (d'après Trivalle, 2016)	13
Tableau 2: Facteurs associés à la fragilité (d'après Hoogendijk <i>et al.</i> , 2019, illustration : B Landré)	19
Tableau 3: Hypothèses explicatives de la différence de fragilité entre les sexes et du sex-frailty paradox (d'après Kane et Howlett, 2021)	20
Tableau 4: Outils d'évaluation de la fragilité validés dans des modèles animaux	22
Tableau 5: Variables susceptibles d'affecter le vieillissement sain du chien (Frye <i>et al.</i> , 2022).....	29
Tableau 6: Evaluation des 5 composantes du phénotype de fragilité chez le chien	34
Tableau 7: Intensité de l'activité (Thatcher <i>et al.</i> , 2010).....	36
Tableau 8: Fréquence de chaque composante et nombre de composantes présentes	38
Tableau 9: Caractéristiques socio-démographiques de la population selon la fragilité à J0.....	42
Tableau 10: Caractéristiques médicales de la population selon la fragilité à J0	43
Tableau 11: Caractéristiques biologiques de la population selon la fragilité à J0	44
Tableau 12: Circonstances et causes connues de décès	45
Tableau 13: Circonstances et causes connues de décès selon le sexe et la stérilisation	45
Tableau 14: Mesures absolues de comparaison entre les courbes selon la fragilité à J0	47
Tableau 15: Identification des covariables d'ajustement.....	50
Tableau 16: Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre la fragilité à J0 et le décès	51
Tableau 17: Modèle avec interaction entre la fragilité et présence d'arthrose	52
Tableau 18: Association entre le sexe, la stérilisation et le décès.....	53
Tableau 19: Comparaison des AIC.....	56
Tableau 20: « Hazards ratios » cause spécifique	57

Liste des abréviations

AIC : Critère d'Information d'Akaike

ALAT : ALanine AminoTransférase

CRP : Protéine C Réactive

FI : Frailty Index

HR : Hazards Ratio

IC : Intervalle de confiance

ICC : Coefficient de Corrélacion Intraclasse

IGF1 : Insulin-like Growth Factor-1

IL6 : Interleukine-6

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatases ALcalines

NEC : Note d'Etat Corporel

NT-Pro-BNP : N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

TNF alpha : Tumour Necrosis Factor alpha

VO2 max : Volume d'Oxygène maximum

Introduction

L'augmentation importante de l'espérance de vie dans les pays développés rend le domaine du vieillissement un domaine de recherche majeur (Comité régional du Pacifique occidental, 2020). Le vieillissement est une notion complexe et difficile à définir. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « il s'agit, d'un point de vue biologique, du produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps, qui entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès ».

Les changements liés au vieillissement n'ont pas le même impact sur la santé auprès de tous les individus. On observe en effet une hétérogénéité importante de l'état de santé au sein des populations de personnes âgées qui nous amène à distinguer le vieillissement pathologique du vieillissement en bonne santé (Bellows *et al.*, 2015). L'OMS définit le vieillissement en bonne santé comme « le processus de développement et de maintien de la capacité fonctionnelle qui permet le bien-être dans la vieillesse. »

La fragilité permet d'évaluer une diminution des capacités fonctionnelles de l'individu et elle est, à ce titre, un syndrome gériatrique d'intérêt dans la prévention du vieillissement pathologique. Elle est définie par Linda Fried comme la diminution de la réserve et de résistance face aux stress, résultant de déclin cumulatifs dans plusieurs systèmes physiologiques et causant une vulnérabilité aux événements indésirables (Fried *et al.*, 2001). Elle permet ainsi d'identifier des individus à risque d'évènements négatifs de santé (Fried *et al.*, 2001).

Ce travail de thèse a pour but d'adapter le concept de fragilité, issu de la gériatrie humaine, au chien. Il répond aux besoins de modèles animaux pour l'étude de l'étiologie et de la physiologie de la fragilité humaine (Walston *et al.*, 2006). Parallèlement, si la fragilité telle qu'on la conceptualise chez l'Homme s'avère transposable au chien, elle serait aussi un syndrome d'intérêt en gérontologie canine.

L'objectif de notre étude dont fait l'objet cette thèse, est de caractériser un phénotype de fragilité chez le chien âgé en utilisant des tests de performance physique et de montrer sa valeur prédictive du décès.

Pour répondre à cet objectif, une cohorte de chiens âgés (SeniorDog) avait été mise en place à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort en 2015 par Sara Hoummady dans le cadre de sa thèse de science (Hoummady, 2016a). Mon travail de thèse a consisté à analyser les données de la cohorte nécessaires pour répondre à l'objectif de notre étude.

Dans une première partie, nous replacerons les principaux éléments contextuels de cette étude. Tout d'abord, nous exposerons la place du concept de fragilité dans l'étude du vieillissement, ses cadres conceptuels et ses hypothèses étiologiques. Ensuite, nous apporterons les éléments soutenant une adaptation possible de la fragilité chez le chien, avec une présentation des modèles animaux déjà étudiés et les études déjà réalisées chez le chien. Enfin, nous discuterons de l'apport de l'évaluation de la fragilité en gérontologie vétérinaire.

Dans une deuxième partie, nous exposerons les matériels et méthodes, les résultats et la discussion de notre étude expérimentale.

Première partie : bibliographie

1. Concept de fragilité

A. Place de la fragilité dans l'étude du vieillissement

a. *Vieillessement sain vs pathologique*

Ces dernières années, dans les pays développés, une augmentation de l'espérance de vie est observée, aussi bien au sein de la population humaine que de la population des carnivores domestiques (Inoue *et al.*, 2018 ; Zarulli *et al.*, 2021). Gérer cette population vieillissante devient alors un défi de santé publique majeur, notamment en retardant l'entrée en dépendance des individus âgés et en promouvant une bonne qualité de vie durant les dernières années de vie. L'indicateur d'intérêt est le ratio des années de vie gagnées en bonne santé sur la totalité des années de vie gagnées. L'objectif est une compression de la morbidité où seules les dernières années de vie seraient vécues en mauvaise santé.

Au sein des populations de personnes âgées, on observe une hétérogénéité de l'état de santé beaucoup plus importante qu'au sein des populations de personnes adultes d'âge moyen (Bellows *et al.*, 2015), certaines personnes vieillissant moins bien que d'autres. L'intérêt est alors de comprendre les déterminants d'un vieillissement qui ne se passe pas bien, dit « vieillissement pathologique », pour promouvoir un vieillissement sain (Bellows *et al.*, 2015). La fragilité permet d'étudier certains aspects de ce vieillissement pathologique et de traduire cette hétérogénéité de l'état de santé en identifiant des sous-groupes d'individus plus homogènes : les sujets robustes (en bonne santé, autonomes, actifs socialement), les sujets fragiles (état de santé précaire à haut risque de dépendance), les sujets dépendants (mauvais état de santé du fait potentiellement d'une polyopathie chronique invalidante, cause d'incapacité et d'isolement social) (Figure 1 ; Ethun *et al.*, 2017). La notion de fragilité est dynamique et réversible avec un passage possible d'un groupe de fragilité à l'autre en fonction des événements positifs ou négatifs de santé.

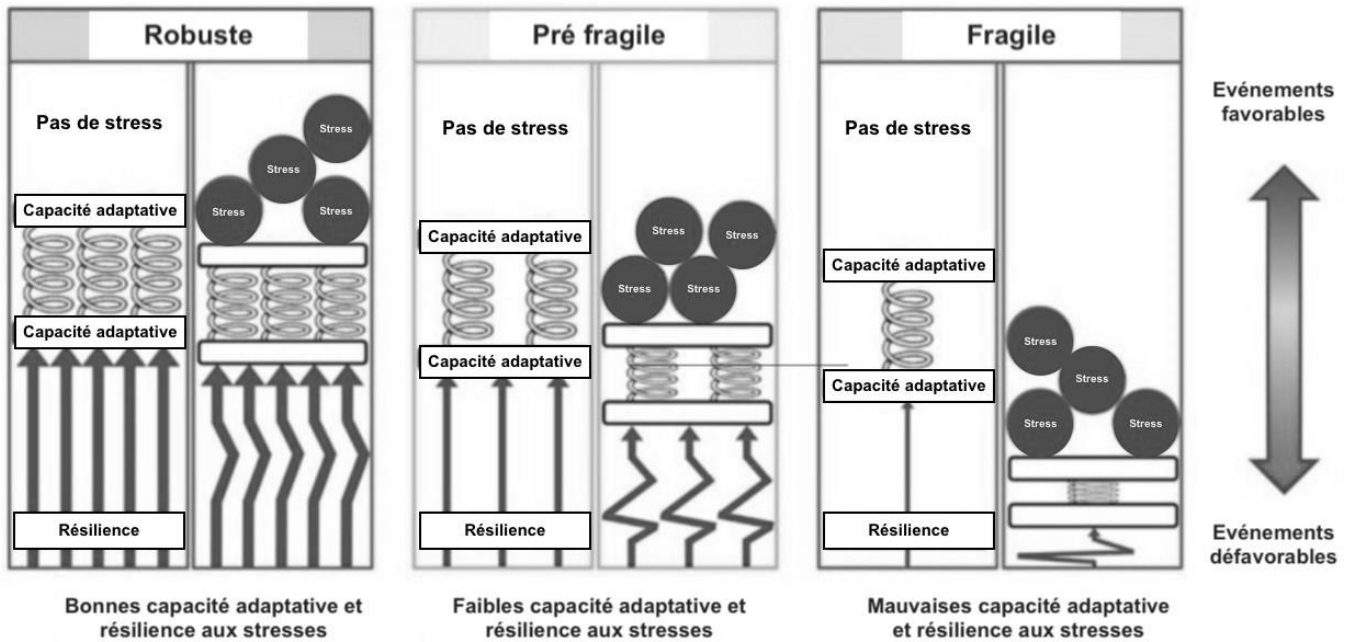


Figure 1: Sous-groupes homogènes au sein de la population gériatrique (Ethun et al., 2017)

b. Vieillesse fonctionnelle

Pour l'OMS, « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social » : elle ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. A ce titre, et quand on s'intéresse à la qualité de vie du sujet âgé, le maintien du statut fonctionnel de l'individu est tout aussi important que la prise en charge de ses maladies. C'est dans le cadre de la prise en charge du vieillissement fonctionnel que le concept de fragilité prend tout son intérêt. Lors du déclin des performances physiques avec l'âge, certains individus voient leurs performances physiques se dégrader plus vite que d'autres et atteignent précocement un stade d'incapacité (Figure 2 ; Abellan van Kan *et al.*, 2008). Ces individus sont alors dits fragiles.

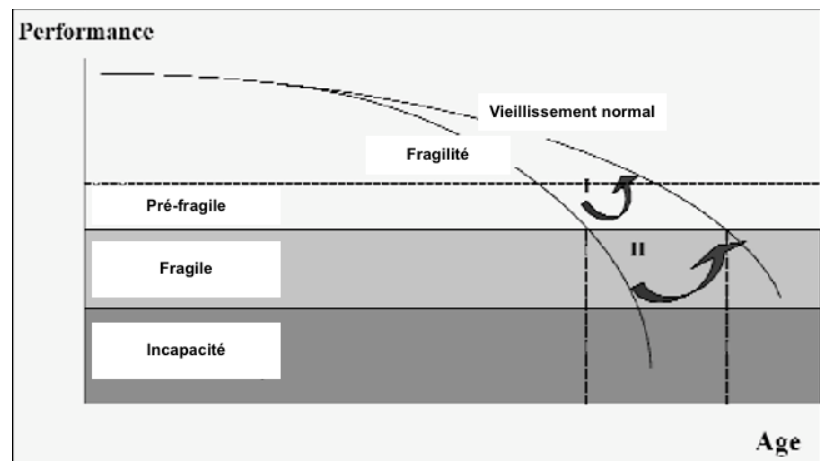


Figure 2: Diminution des performances physiques avec l'âge (Abellan van Kan et al., 2008)

c. Gérontologie préventive

Le concept de fragilité est une des bases de la gérontologie préventive qui regroupe l'ensemble des éléments de prévention du vieillissement pathologique (Trivalle, 2019). Pr eventir, ou « prendre les devants » consiste à la mise en place de mesures permettant d'éviter l'apparition, l'aggravation et l'extension de maladies au sens large (Trivalle, 2016). On distingue 4 niveaux de prévention (Tableau 1). La détection des stades pré-fragiles permet la mise en place d'une prévention primaire s'appuyant sur les facteurs de risque et protecteur de fragilité. La détection des stades fragiles fait l'objet d'une prévention secondaire, tertiaire ou quaternaire selon la présence de comorbidités ou non (Trivalle, 2019).

Types de prévention		Côté médecin	
		Maladie absente	Maladie présente
Côté patient	Ne se sent pas malade	Prévention primaire : Pr�eventir de la survenue d'une maladie	Prévention secondaire : Dépister pr�ococement
	Se sent malade	Prévention quaternaire : Eviter la surmédicalisation	Prévention tertiaire : Eviter les complications d'une maladie

Tableau 1: Niveaux de prévention (d'après Trivalle, 2016)

B. Cadres conceptuels

a. Définition

La fragilité est la diminution de réserve et de résistance face aux stress résultant de déclins cumulatifs dans plusieurs systèmes physiologiques et causant une vulnérabilité aux  v nements indésirables (Fried *et al.*, 2001). C'est l'impossibilité de répondre de façon adapt e face à un stress même minime. Les individus fragiles sont à risque d'hospitalisations longues (Kojima, 2016a), de fractures (Kojima, 2016b), de chutes (Cheng et Chang, 2017), de complications chirurgicales (Makary *et al.*, 2010), d'institutionnalisation (Kojima, 2018) et de décès (Vermeiren *et al.*, 2016) (Figure 3).

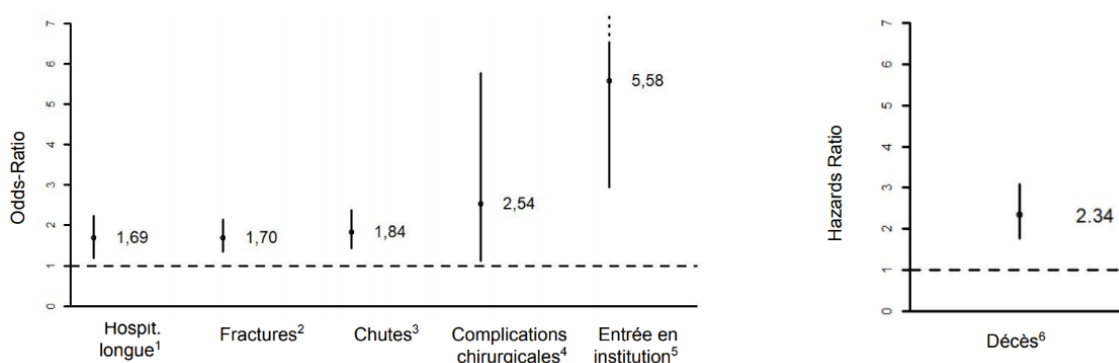


Figure 3: Risques associés à la fragilité issus de méta-analyses (illustration : Benjamin Landré)

1 : Kojima, 2016 a ; 2 : Kojima, 2016 b ; 3 Cheng et Chang, 2017 ; 4 Makary *et al.*, 2010 ; 5 Kojima, 2018 ; 6 Vermeiren *et al.*, 2016

b. Mesures

Il existe deux principaux cadres conceptuels pour évaluer la fragilité : le phénotype de fragilité de Fried et le Frailty index de Rockwood et Mitnitski. Le phénotype de fragilité de Fried synthétise la fragilité clinique sous la forme de 5 composantes physiques : faible force musculaire, faible mobilité ou faible vitesse de marche, faible endurance ou fatigue auto-rapportée, faible activité physique et perte de poids involontaire (Fried *et al.*, 2001). Les individus sont dits fragiles en présence de trois critères ou plus, pré-fragiles en présence d'un ou deux critères et robustes si aucun des critères n'est présent (Fried *et al.*, 2001). Parallèlement, l'équipe de Rockwood et Mitnitski développe un Frailty Index basé sur l'accumulation de déficits qui intègre de nombreuses dimensions : cognition, humeur, motivation, motricité, équilibre, capacités pour les activités de la vie quotidienne, nutrition, conditions sociales, signes cliniques et comorbidités (Mitnitski *et al.*, 2001). Plusieurs outils dérivent du phénotype de fragilité (par exemple, la « FRAIL Scale ») et du Frailty index (par exemple, la « Clinical Frailty Scale », le « Frailty index modifié », la « Edmonton Frail Scale »).

Il existe d'autres approches d'évaluation de la fragilité : des approches simples (par exemple, la vitesse de marche, le test du « Time Up & Go », le « Self-reported Health », le « PRISMA 7 », le « GP clinical assessment », et la « Force de préhension »), multidimensionnelles généralistes (par exemple, le « Tilburg Frailty Index », le « Strawbridge Questionnaire », le « Groningen Frailty Indicator », le « Comprehensive Geriatric Assessment ») ou multidimensionnelles spécifiques d'une population donnée (Geriatric 8 screening tool, ...).

c. Comparaison des mesures

Le Frailty index a pour intérêt de pouvoir grader plus finement l'état de fragilité d'un sujet que le phénotype de fragilité. En intégrant les comorbidités et les incapacités au sein du Frailty index, il est un très bon indicateur d'un mauvais état de santé du sujet et un très bon prédicteur du décès : il capture une grande partie de l'âge biologique. En contrepartie, il est peu spécifique et permet difficilement d'isoler les caractéristiques propres à la fragilité et d'étudier ses bases physiopathologiques. Au contraire, la conceptualisation de la fragilité par Fried, avec le phénotype de fragilité, basée sur des hypothèses physiopathologiques, se veut très spécifique en considérant un concept de fragilité essentiellement physique où les 5 composantes du phénotype seraient l'expression clinique d'une dérégulation énergétique à l'échelle moléculaire, cellulaire et physiologique (Figure 4 ; Fried *et al.*, 2016). Le concept de fragilité de Fried est également considéré comme indépendant du concept de comorbidité et d'incapacité. Bien qu'il y ait une imbrication entre ces trois concepts, la fragilité, selon Fried, doit pouvoir être observée en l'absence d'incapacité et de comorbidités. Ceci est bien retrouvé au sein de la « Cardiovascular Health Study » où 26 % des patients de l'étude présentaient un phénotype de fragilité sans comorbidité ni incapacité (Figure 5 ; Fried *et al.*, 2001).

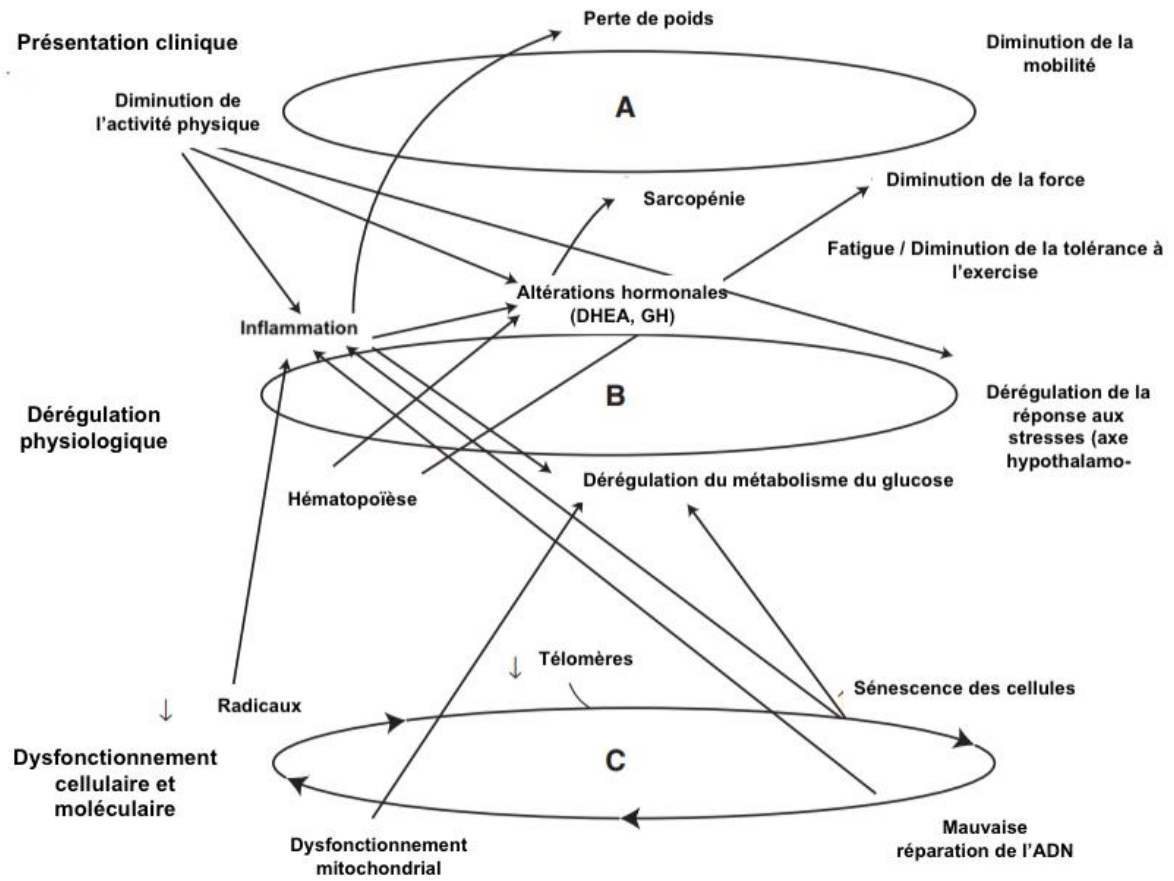


Figure 4: Connexions entre les dérégulations à l'échelle moléculaire, cellulaire et physiologique menant à la présentation clinique de la fragilité (Fried, 2016)

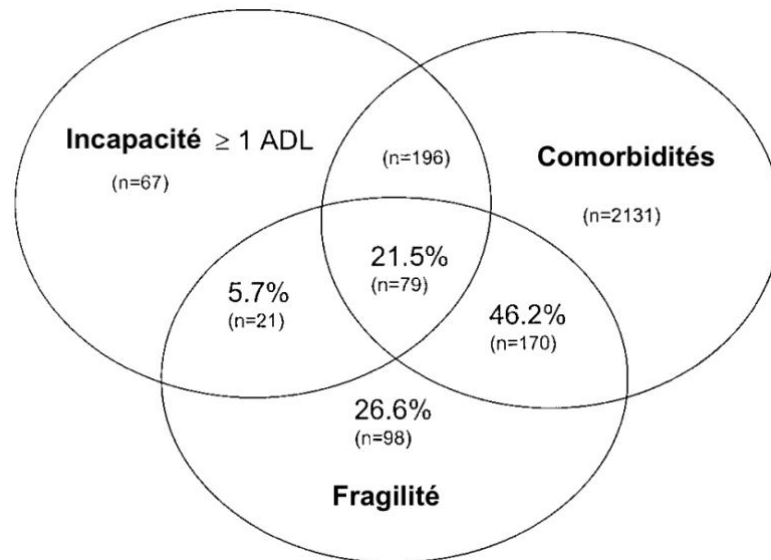


Figure 5: Diagramme de Venn issu de la "Cardiovascular health study" (Fried et al., 2001)

(ADL = « Activities of daily living » = score qui mesure la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne)

Pour ces raisons, le phénotype de fragilité est particulièrement adapté pour l'étude de l'étiologie de la fragilité. C'est l'outil le plus cité dans la littérature entre 2004 et 2013 (Figure 6 ; Buta et al., 2016). Et dans l'étude de l'étiologie de la fragilité, il a été utilisé dans 121 études contre 37 études pour le Frailty index (Buta et al., 2016). C'est pourquoi, il sera utilisé dans la suite de ce travail.

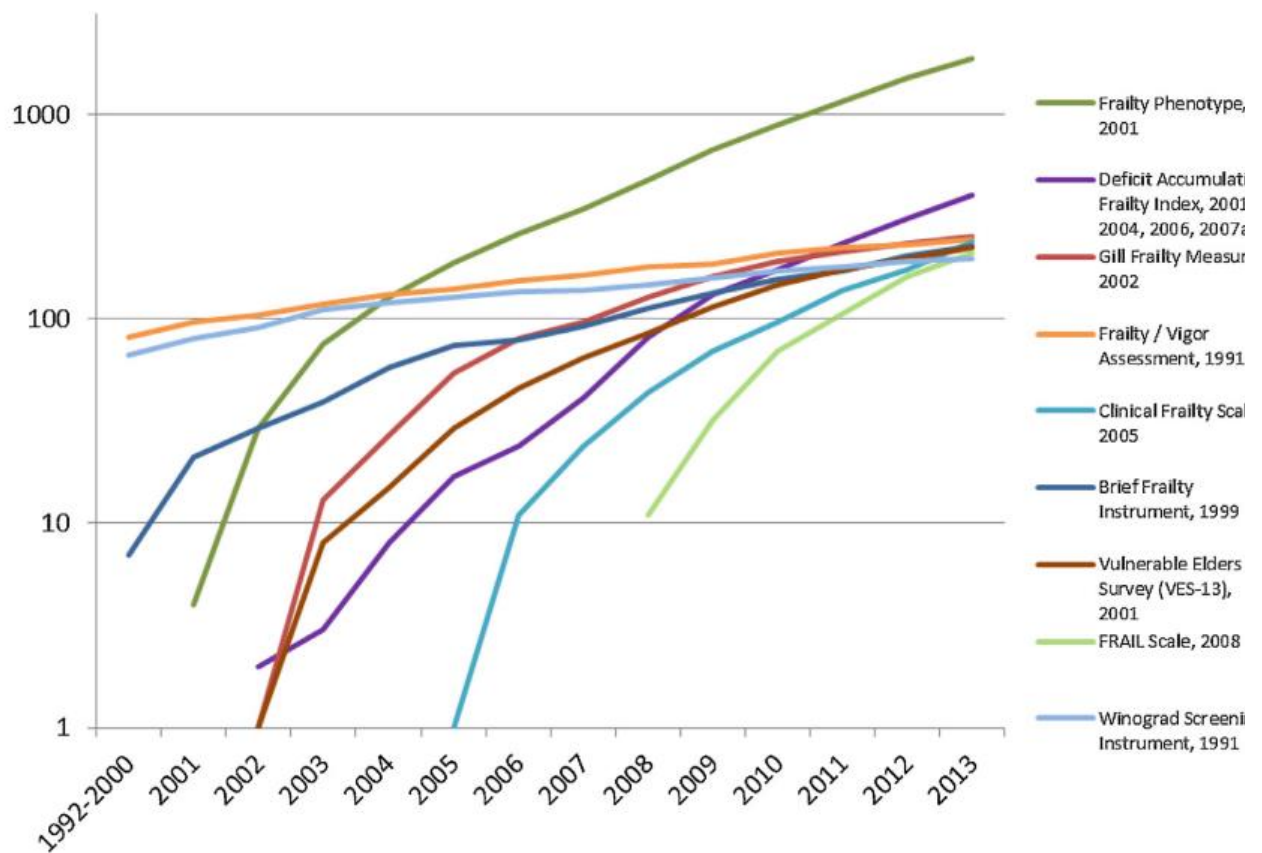


Figure 6: Nombre de citations par année en fonction de l'outil d'évaluation de la fragilité (échelle logarithmique) (Buta et al., 2016)

D. Etiologie de la fragilité

a. Dérégulation multisystémique

La fragilité est le résultat d'un dysfonctionnement physiologique global suite à des dérégulations multisystémiques. C'est la masse critique de systèmes physiologiques fonctionnant à des niveaux anormaux qui mènent à la fragilité, notamment en interagissant synergétiquement entre eux (Figure 4 et Figure 7 ; Fried *et al.*, 2009 ; Fried, 2016). Parmi ces dysfonctionnements, on peut citer la présence d'un état pro-inflammatoire, d'une anémie, de concentrations hormonales anormales, de carences en macro et micronutriments, d'une sarcopénie, et d'une diminution du contrôle neuromusculaire (Figure 4 ; Fried, 2016).

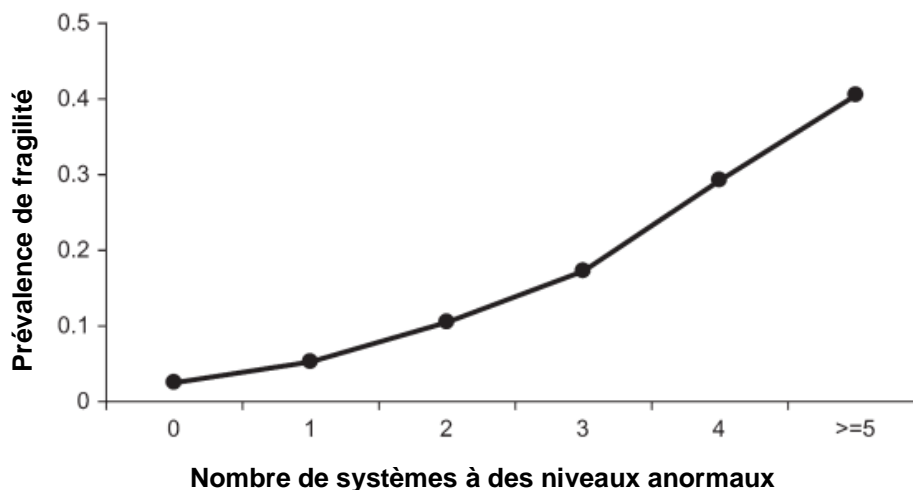


Figure 7: Masse critique de systèmes à des niveaux anormaux et fragilité

Le fait qu'une masse critique de systèmes physiologiques dérégulés mène à la fragilité est cohérent avec le concept de « majority rules », issu de la biologie des systèmes (Barillot *et al.*, 2009), selon lequel au-delà d'un niveau critique de dérégulation des systèmes physiologiques, les systèmes agrégés altérés peuvent nuire à d'autres systèmes fonctionnant à un niveau normal, amenant ainsi l'ensemble du système à un état dérégulé (Fried, 2016).

La dérégulation se fait à plusieurs échelles : il y a des interconnexions entre les déclin moléculaires, physiologiques et fonctionnels liés au vieillissement et aux conséquences des maladies chroniques. Ces déclin peuvent mener à la réduction des réserves physiologiques et de l'efficacité des systèmes régulateurs de l'homéostasie et *in fine* à l'apparition d'une fragilité clinique avec une diminution des capacités physiques, une perte de poids et une sarcopénie (Figure 4 ; Fried, 2016).

Fried propose un cycle de dérégulation énergétique pour expliquer l'apparition de cette fragilité clinique (Figure 8 ; Fried *et al.*, 2001).

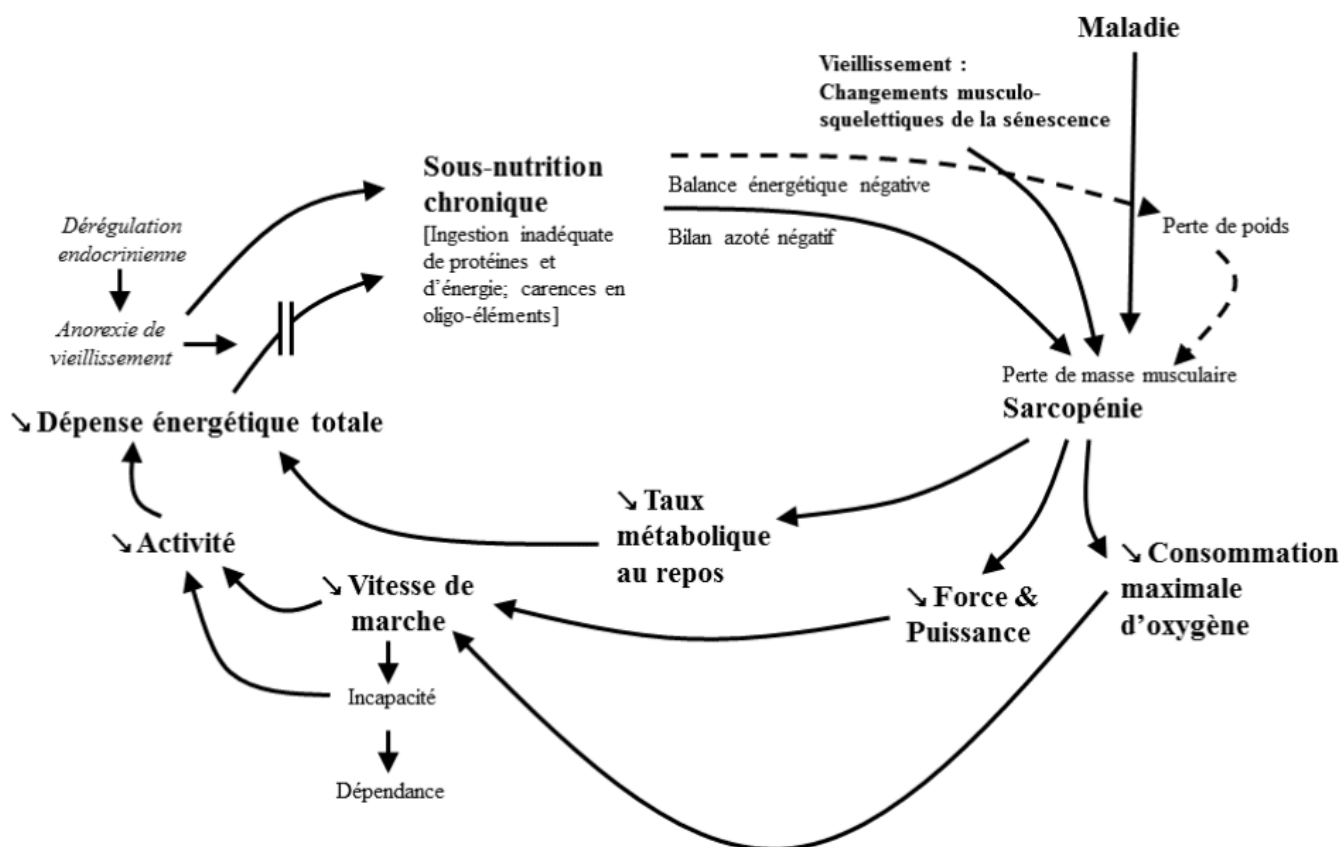


Figure 8: Cycle de dérégulation énergétique (Fried *et al.*, 2001)

Ce cycle peut être décrit à partir de l'apparition d'une malnutrition liée à l'âge (Cox *et al.*, 2019) qui favorise l'installation d'une sous-nutrition chronique. Il y a alors une inadéquation du besoin en énergie et en protéines et des carences en micronutriments, qui engendrent une balance énergétique et azotée négative et une *perte de poids involontaire*. Associée à des comorbidités et à des changements musculosquelettiques liés au vieillissement, cette perte de poids peut entraîner une sarcopénie (perte de masse et de force musculaire). Cela provoque un sentiment accru d'effort pour une même intensité d'exercice et donc une réticence à faire de l'activité physique. Ainsi, un cercle vicieux s'installe. Comme l'activité physique régulière diminue, les systèmes physiologiques sont régulés à la baisse et s'adaptent à des niveaux réduits d'exercice et de stress. La fonction cardiovasculaire décline avec une VO₂ max plus faible qui entraîne une *diminution de la vitesse de marche* voire une incapacité et une dépendance. Dans le même temps, la baisse du métabolisme de base, associée à la diminution de l'activité physique, aboutit à une dépense totale d'énergie moins importante et donc une sensation de faim diminuée, ce qui auto-entretient le phénomène de malnutrition.

b. Déterminants de la fragilité

La fragilité peut être vue comme la voie finale d'étiologies multiples (Fried *et al.*, 2009). Bien que la fragilité soit multifactorielle et multisystémique, l'objectif serait d'identifier des facteurs étiologiques essentiels qui créent la cascade de dérégulation évoquée ci-dessus (Fried, 2016).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme associés à l'apparition ou à la progression de la fragilité (Tableau 2 ; Hoogendijk *et al.*, 2019).

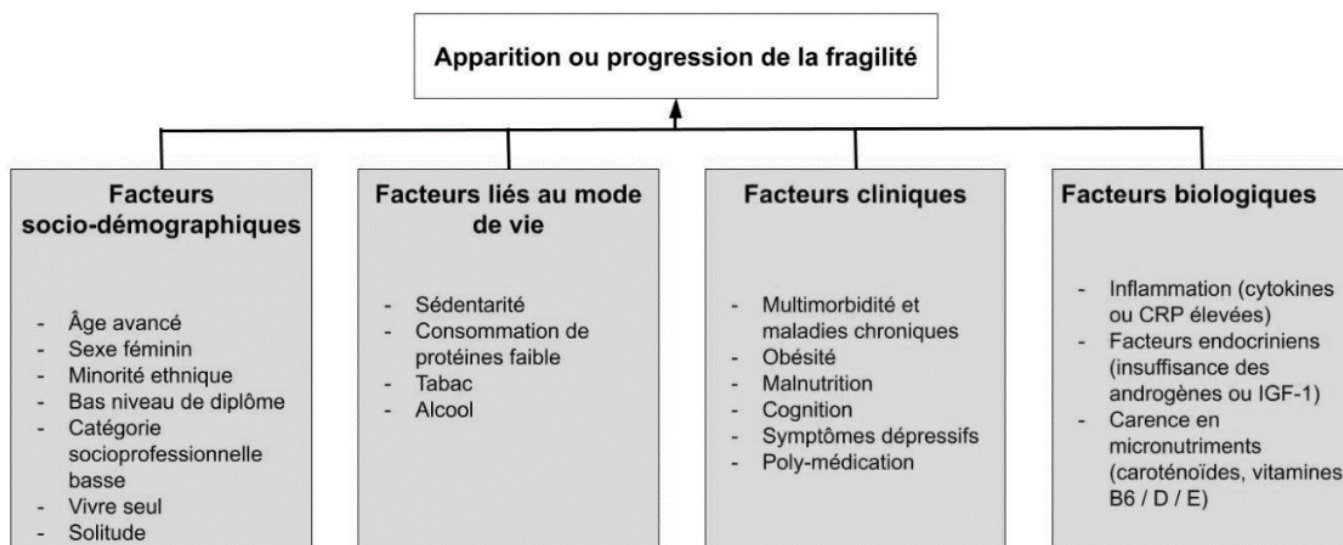


Tableau 2: Facteurs associés à la fragilité (d'après Hoogendijk *et al.*, 2019, illustration : B Landré)

Le sexe est un des facteurs associés à la fragilité (Tableau 2 ; Hoogendijk *et al.*, 2019). S'intéresser aux différences de fragilité entre les sexes permet d'étudier indirectement la relation entre la fragilité et le profil inflammatoire, hormonal et la susceptibilité aux maladies qui diffèrent entre les sexes (Kane et Howlett, 2021).

A âge chronologique égal, on observe une prévalence et un risque de fragilité accrus chez les femmes, que la fragilité soit évaluée avec le Frailty index ou le phénotype de fragilité (Collard *et al.*, 2012 ; Gordon *et al.*, 2017). Mais, pour un même âge chronologique et un même niveau de fragilité, les hommes ont un risque de mortalité plus élevé que les femmes (García-Gonzalez *et al.*, 2009 ; Berges *et al.*, 2009 ; Theou *et al.*, 2015). Il s'agit du *sex-frailty paradox* (Gordon et Hubbard, 2019).

Les hypothèses pour expliquer cette différence de fragilité entre les sexes sont détaillées dans le Tableau 3. On observe notamment que les hommes sont plus exposés aux maladies cardiovasculaires que les femmes (Crimmins *et al.*, 2011 ; Gordon et Hubbard, 2019). Chez les souris mâles, la fragilité était associée à un remodelage fonctionnel et structurel délétère du cœur mais pas chez les femelles (Figure 9 ; Kane et al., 2020, 2021). Les femelles seraient résistantes aux effets néfastes de la fragilité sur le cœur.

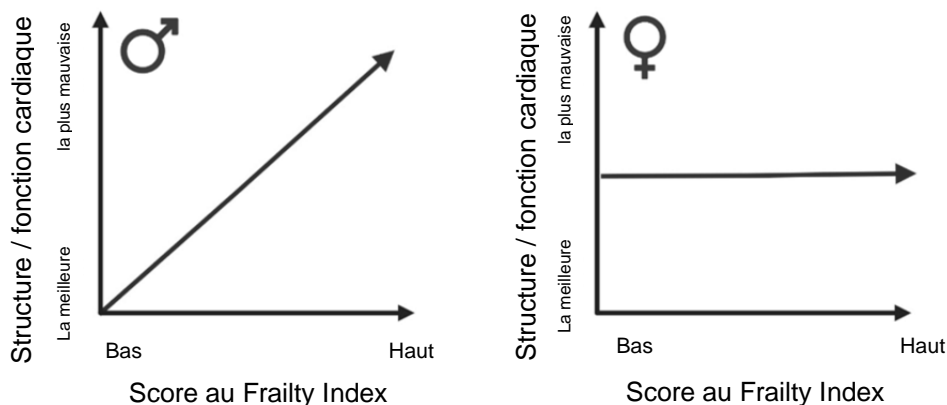


Figure 9: Association entre fragilité et remodelage cardiaque (Kane et al., 2020, 2021)

Facteurs sociaux et comportementaux

- Lorsque la fragilité est évaluée avec mesures de laboratoire (FI-lab) : les scores du Frailty index étaient plus élevés chez hommes que chez les femmes (Theou et al., 2015 ; Blodgett et al., 2019) contrairement aux mesures cliniques ou auto-rapportées --> cela montre l'implication de facteurs sociaux comportementaux
- Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de signaler des problèmes de santé et de rechercher des soins de santé (Oksuyan et al., 2008 ; Gordon et Hubbard, 2020)
- Les femmes signalent une plus grande déficience physique et fonctionnelle que les hommes (Crimmins et al., 2011 ; Hardy et Studenski, 2008).
- Inégalités socio-économiques (Gordon et Hubbard, 2020)
- Rôles traditionnels des sexes (Gordon et Hubbard, 2020)
- Les hommes recherchent généralement des comportements plus risqués que les femmes (Gordon et Hubbard, 2020)
- Impacts de la grossesse, de la naissance et de l'éducation des enfants chez la femme (Gordon et Hubbard, 2020)

Facteurs biologiques

- **Différences génétiques**
 - Changements épigénétiques liés au vieillissement (Fischer et Riddle, 2018 ; Sampathkumar et al., 2020)
 - Dysfonctionnement mitochondrial lié au vieillissement (Kristensen et al., 2019)
 - Présence de deux chromosomes X protecteurs de mortalité (Gordon et Hubbard, 2020)
- **Hormonaux**
 - Effet protecteur des œstrogènes contre la mortalité chez les femmes, notamment en termes de maladies cardiovasculaires (Iorga et al., 2017).
 - Association faibles niveaux de testostérone avec la fragilité chez les hommes âgés (Mohr et al., 2007 ; Swiecicka et al., 2018 ; Ruan et al., 2020).
- **Inflammatoires / immunitaires**
 - Fragilité associée à augmentation des monocytes et à diminution des cellules T CD56+ uniquement chez les femmes (Samson et al., 2020)
 - Scores du Frailty index positivement corrélés avec cytokines pro-inflammatoires interleukine (IL)-6, IL-9 et interféron (IFN)- γ chez souris femelles, et IL-12p40 chez souris mâles (Kane et al., 2019)
--> relation plus forte entre la fragilité et l'inflammation chez la femelle
- **Comorbidités**
 - Les hommes sont plus exposés aux maladies associées à une mortalité élevée (maladies cardiovasculaires) alors que les femmes sont plus susceptibles de souffrir de maladies chroniques associées à la fragilité (Crimmins et al., 2011 ; Gordon et Hubbard, 2019).
 - Chez les souris mâles, la fragilité était associée à un remodelage fonctionnel et structurel délétère du cœur pas chez les femelles (Figure 9 ; Kane et al., 2020, 2021)
- **Résilience**
 - Les femmes pourraient avoir une plus grande résilience physiologique au vieillissement que les hommes (Gordon et Hubbard, 2020).
 - Scores du Frailty index maximaux plus faibles chez les hommes que chez les femmes
--> les femmes peuvent survivre avec un plus grand nombre de déficits liés à la santé que les hommes (Shi et al., 2014).

Tableau 3: Hypothèses explicatives de la différence de fragilité entre les sexes et du sex-frailty paradox (d'après Kane et Howlett, 2021)

c. Bilan

En bref, l'accumulation de dommages à l'échelle moléculaire et cellulaire, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, entraînent une diminution des réserves physiologiques, qui, avec une sous-nutrition chronique et une diminution de l'activité physique, peut mener à l'expression d'une fragilité clinique à risque de décompensation à la suite d'un stress (Figure 10 ; Clegg et al., 2013).

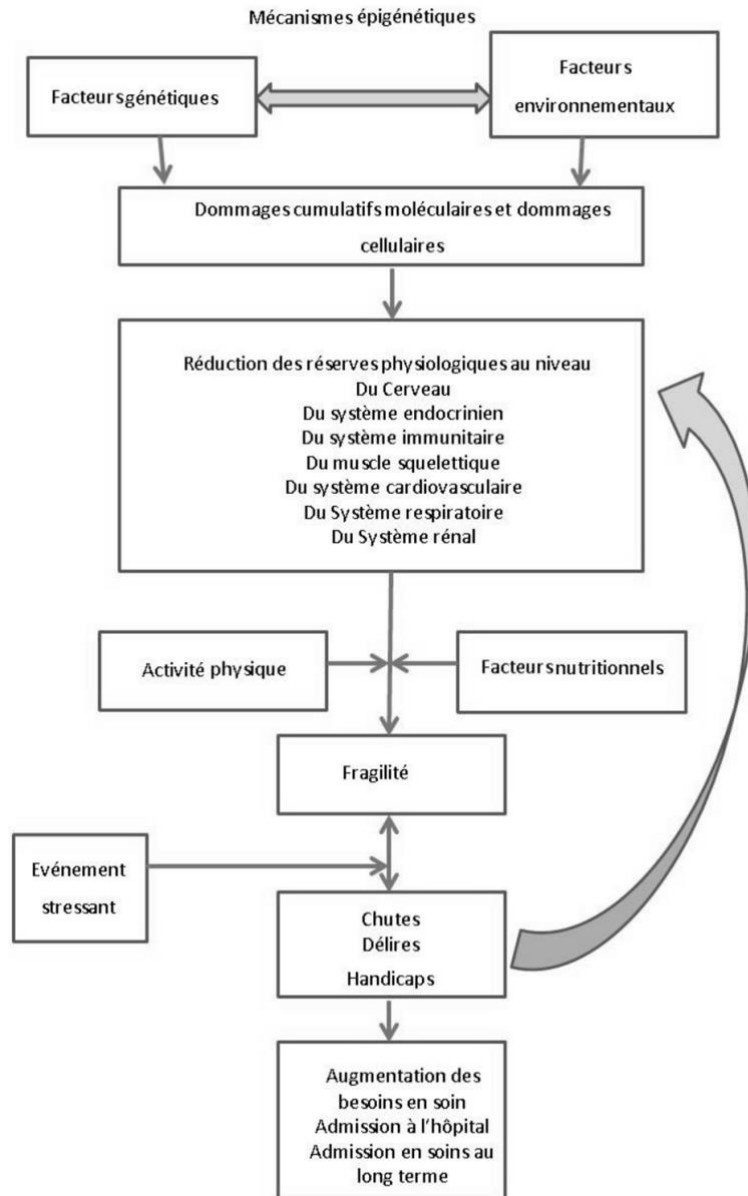


Figure 10: Bilan de la physiopathologie de la fragilité (d'après Clegg et al., 2013)

2. Fragilité canine

L'adaptation du concept de fragilité au chien s'inscrit dans les deux domaines de recherche suivants : l'étude du vieillissement du chien en tant que modèle animal pour l'espèce humaine et l'étude du vieillissement du chien comme base pour le développement d'une gérontologie vétérinaire.

A. Modèles animaux

L'intérêt des modèles animaux pour étudier l'étiologie de la fragilité a très vite été exposé comme perspectives de recherche sur la fragilité (Walston et al., 2006). Plusieurs outils d'évaluation de la fragilité ont déjà été validés sur des modèles animaux et utilisés dans des études plus récentes (Tableau 4 ; Howlett et al., 2021).

Modèle	Phénotype de fragilité	Frailty index
Souris	Liu et al., 2014 4 composantes évaluées par tests physiques (force de préhension, vitesse de marche, activité physique et fatigue)	Parks et al., 2012 Mesures invasives (31 déficits de santé, paramètres hémodynamiques, composition corporelle, métabolisme)
	Gomez-Cabrera et al., 2017 Ajout composante perte de poids involontaire au phénotype de Liu et al, 2014	Whitehead et al., 2014 Mesures non invasives (signes de détérioration dans les différents systèmes : tégument, système musculo-squelettique, respiratoire)
Rat	Miller et al., 2017 Phénotype adapté de Liu et al, 2014	Yorke et al., 2017 Mesures non invasives (27 déficits de santé)
Primate non humain	Yamada et al., 2018 5 composantes évaluées par mesures objectives (perte de poids, faiblesse, activité physique, lenteur et fatigue).	
	Thompson et al., 2020 Mesures non invasives (masse corporelle maigre, masse musculaire et activité physique)	
Chien	Hua et al., 2016* 5 composantes basées sur une grille d'examen gériatrique (sous nutrition chronique, fatigue, activité physique, mobilité et force musculaire)	Banzato et al., 2019** Mesures non invasives (33 déficits de santé)

* Race majoritairement Labrador et Golden retrievers de 9 ans et plus

**Chiens de tout race de 2 ans et plus

Tableau 4: Outils d'évaluation de la fragilité validés dans des modèles animaux

Les modèles animaux sont tout particulièrement intéressants pour étudier la différence de fragilité entre les sexes notamment pour s'affranchir des facteurs socio-comportementaux pouvant contribuer au sex-frailty paradox (Tableau 3 ; Kane et Howlett, 2021).

B. Particularité du modèle canin

Le chien est un modèle unique pour l'Homme à plusieurs égards :

- Il a un grand gabarit par rapport aux rongeurs de laboratoire.
- Il a une durée de vie courte permettant de mener des cohortes vie entière dans des délais raisonnables et d'obtenir des résultats plus rapides au sein d'études longitudinales.
- Il a des maladies liées au vieillissement relativement semblables à l'Homme (voir les comparaisons des densités de causes de décès sur la Figure 11 et la Figure 14 ; Hoffman *et al.*, 2018)
- Il est exposé à des environnements similaires en termes de pathogènes, de mode de vie (malnutrition, sédentarité) et de polluants : le chien est une espèce sentinelle de l'Homme (Roza et Viegas, 2007 ; Wise *et al.*, 2022).
- Il a été bien étudié en termes de physiologie et de génétique.
- La médecine vétérinaire permet des prises en charge de plus en plus proches de la médecine humaine en termes de moyens diagnostiques mis en œuvre et de possibilités de prises en charge complexes (Creevy *et al.*, 2016).
- On observe une population de chiens âgés avec une augmentation de l'espérance de vie (Inoue *et al.*, 2018) et un vieillissement de la population semblable à la population humaine (Figure 12 et Figure 13 ; Nations unies, 2019 ; Creevy *et al.*, 2022).
- La pratique de la stérilisation est une opportunité pour comprendre le rôle des hormones stéroïdes sexuelles, notamment dans la physiopathologie de la fragilité (Kane et Howlett, 2021).

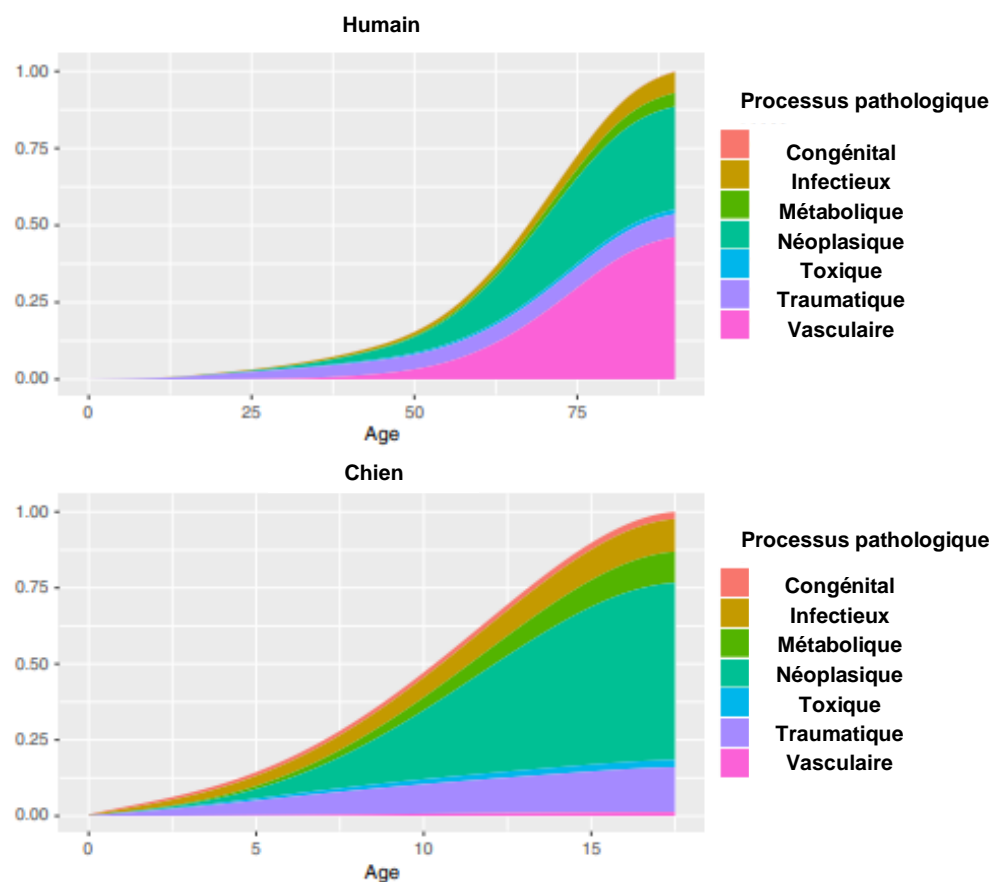


Figure 11: Diagrammes de densité des causes de décès par processus pathologique en fonction de l'âge pour les humains et les chiens (Hoffman *et al.*, 2018)

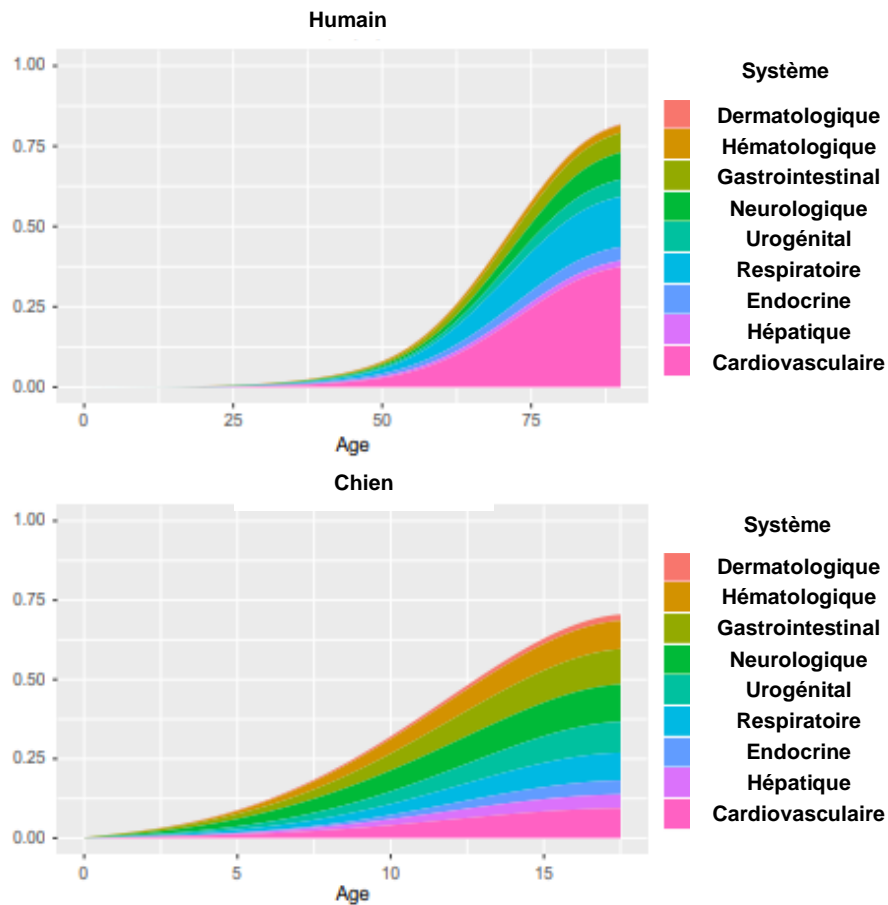


Figure 14: Diagrammes de densité des causes de décès par système en fonction de l'âge pour les humains et les chiens (Hoffman *et al.*, 2018)

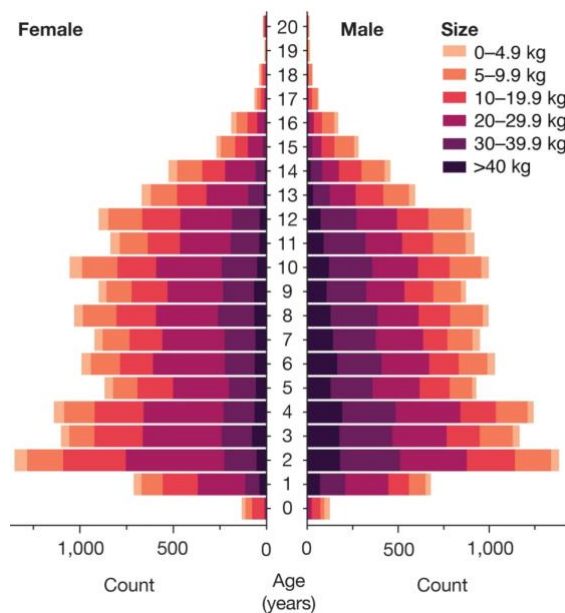


Figure 13: Pyramide des âges des chiens du Dog aging project dont les données ont été collectées en Amérique du nord en 2020 (Creevy *et al.*, 2022)

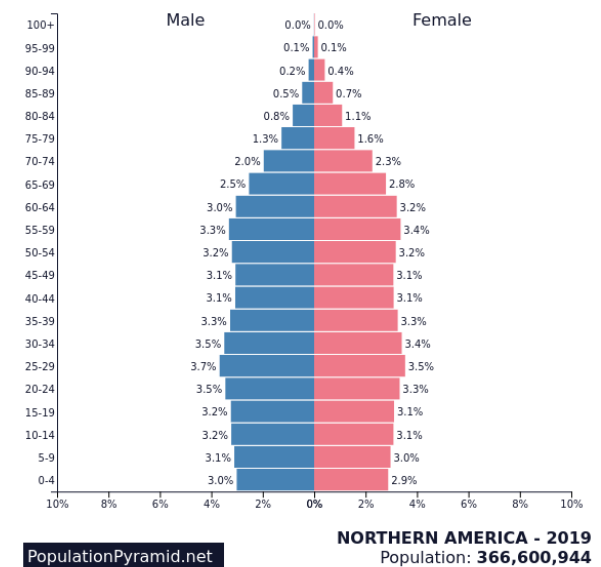


Figure 12: Pyramide des âges de la population humaine d'Amérique du nord en 2019 (Nations unies, 2019)

La principale limite du modèle canin réside dans le fait que la majorité des chiens sont euthanasiés avant d'avoir atteint leur durée de vie naturelle, contrairement aux êtres humains. Une étude sur la longévité des chiens au Royaume-Uni a montré que l'euthanasie représentait 86 % des décès (O'Neill et al. 2013). Ensuite, bien que la majorité des causes de décès chez le chien soit commune à l'Homme, il subsiste quelques différences. La mortalité par maladie cardiovasculaire représente une part beaucoup plus importante des décès chez l'Homme que chez le chien (Figure 14 ; Hoffman *et al.*, 2018). Bien que la mortalité par cancer impacte de la même façon le chien que l'Homme (Hoffman *et al.*, 2018), certains types de cancers sont fréquents chez le chien mais rares chez l'Homme (par exemple, l'hémangiosarcome) (Waters, 2011). Enfin, la réalisation de certains tests nécessite la coopération et la motivation du chien. Il est alors nécessaire de sélectionner des chiens dociles, motivés et facilement manipulables, ce qui n'est pas forcément le cas des chiens de compagnie âgés que les propriétaires n'ont pas entraînés à certaines tâches. Les manipulations dépendent alors de la relation entre le chien et son maître. Pour les chiens de laboratoire, ce problème se pose moins mais on perd l'intérêt de l'étude en vraie vie avec l'environnement commun du chien et de son maître.

C. Adaptation du concept de fragilité chez le chien

Pour que le modèle canin soit un modèle acceptable de fragilité humaine ou pour que le concept de fragilité tel qu'on le définit chez l'Homme soit adaptable au chien, le chien doit exprimer les signes cliniques voire biologiques de fragilité humaine (faiblesse musculaire, faible activité physique, perte de poids non intentionnelle, état inflammatoire, changements musculaires et hormonaux), de façon tardive et non attribuable spécifiquement à une maladie et doivent démontrer une vulnérabilité aux facteurs de stress et présenter des signes de dérèglement sous stress (Walston et al., 2006).

Selon nos connaissances, deux études sur la fragilité canine ont été publiées à ce jour. La première a été réalisée par notre équipe, à l'École nationale vétérinaire d'Alfort, au sein d'une cohorte de 104 chiens guides majoritairement des Labradors et Golden Retrievers où un phénotype de fragilité à 5 composantes a été défini sur la base d'un examen gériatrique (Hua *et al.*, 2016). Indépendamment de l'âge chronologique, de l'état de santé, ou des comorbidités, les chiens ayant au moins deux critères de fragilité mouraient plus rapidement que les chiens ayant une composante ou aucune (Hua *et al.*, 2016). Une équipe italienne a adaptée le Frailty Index de Rockwood au chien au sein d'une cohorte de chiens de toute race de 2 ans et plus. Leur index synthétisant l'accumulation de déficits était associé à la mortalité (Banzato *et al.*, 2019). Ces premiers résultats de l'adaptation de la fragilité chez le chien sont encourageants mais il reste à valider un phénotype de fragilité avec des mesures objectives par des tests physiques.

Des études ont évalué séparément certaines composantes du phénotype de fragilité par tests physiques. Il est à noter que certaines de ces études ont été publiées après le commencement de notre cohorte (en 2015, cf. partie Matériels et méthodes de la Partie 2 « Etude expérimentale »), d'où l'absence de standardisation des protocoles.

Pour l'endurance, le « 6 minutes Walk » issu de la gériatrie humaine (Rikli and Jones, 1998) a déjà été adapté dans plusieurs études chez le chien (Boddy et al., 2004 ; Manens et al., 2014 ; Lilja-Maula et al., 2014). Dans ce test, les chiens doivent marcher à leur vitesse préférentielle pendant 6 minutes. Il est recommandé de standardiser le test pour prendre en compte les différences de morphologie au sein d'une même race ou d'une race à l'autre (Ferreira, 2008). En effet, à mobilité égale, les chiens avec une plus grande hauteur de pattes couvrent une plus grande distance à chaque foulée. La tolérance à l'exercice a également été proposée comme mesure d'endurance (Fleishman et al., 2021). Elle a été évaluée à 0, 6 et 12 mois par la distance parcourue sur tapis et la différence de concentration en lactate avant et après effort (Figure 15 ; Fleishman et al., 2021). Cette épreuve a été réalisée sur tapis car les chiens étaient d'anciens sportifs mais elle ne peut pas être adaptée à n'importe quel chien sénior (Fleishman et al., 2021). Les paramètres de récupération se dégradent avec l'âge : la différence de concentration en lactate avant et après effort augmentait et la distance parcourue diminuait (Figure 15 ; Fleishman et al., 2021). Cette évolution montre une validité et une sensibilité aux changements de ces mesures.

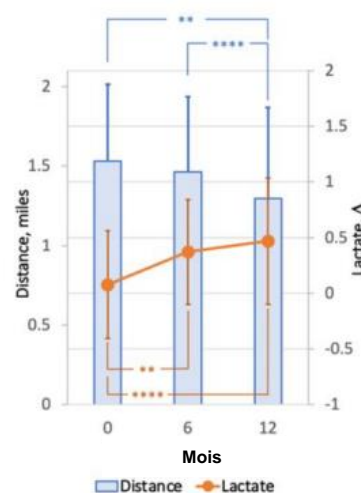


Figure 15: Tolérance à l'effort (Fleishman et al., 2021)

Pour la mobilité, l'équipe du *Dog aging project* a mesuré la vitesse de marche des chiens dans plusieurs conditions (à plat sur 10 m en laisse ou libre) pour évaluer la meilleure condition pour détecter des anomalies de mobilité (Morgan et al., 2019). La comparaison entre ces conditions a montré une diminution plus importante de la vitesse de marche avec l'âge pour les essais sans laisse. Cela suggère que les tests de mobilité dans lesquels le chien se déplace à sa propre vitesse permettraient de mieux détecter les changements subtils de mobilité chez les chiens âgés que les tests où le chien doit suivre son maître en mouvement (Morgan et al., 2019). La longueur de l'avant bras et la taille du chien étaient associées à la performance du chien, ce qui suggère la nécessité de normaliser le résultat du test sur la morphologie du chien (Morgan et al., 2019). La montée des marches a aussi été proposée comme mesure de mobilité (Morgan et al., 2019). Elle était reproductible par le propriétaire à la maison avec peu de matériel (Morgan et al., 2019). Les propriétaires de vieux chiens signalent souvent que leur chien n'utilise plus les escaliers (Morgan et al., 2019). Chez les humains âgés, la capacité et la volonté d'utiliser les escaliers, qui est une épreuve plus difficile physiquement, permettraient de détecter des difficultés ou réticences à se déplacer, de manière plus précoce que sur sol plat (Mayagoitia et al., 2017).

Pour l'activité physique, la locomotion en liberté a été quantifiée en laissant le chien libre dans une salle vide, avec jouets, avec miroirs ou avec une nouvelle personne puis en calculant le nombre de carrés de sol traversés en un temps donné et les temps passés assis / debout / couché ou en mouvement (Fleyshman *et al.*, 2021). La mesure de variation de mouvement du tronc enregistré avec un accéléromètre est une autre mesure de l'activité physique qui a l'avantage de pouvoir mesurer la durée de l'activité physique mais aussi son intensité mais qui nécessite l'utilisation d'un accéléromètre et d'une période de mesure assez longue pour être représentative (Morrison *et al.*, 2013). Cela permet de détecter des comportements sédentaires (absence de mouvement du tronc), des phases d'activité physique d'intensité légère à modérée (déplacement lent à modéré du tronc) et des phases d'activité physique intense (translocation rapide du tronc) (Morrison *et al.*, 2013).

Pour la force physique, un test de traction a été proposé chez le chien en mesurant le temps moyen pour tirer un chariot de 1,5 fois le poids du chien (Fleyshman *et al.*, 2021). Le poids tracté dépend du poids du chien (Figure 16 ; Helton, 2011). La mesure doit donc être standardisée sur le poids du chien.

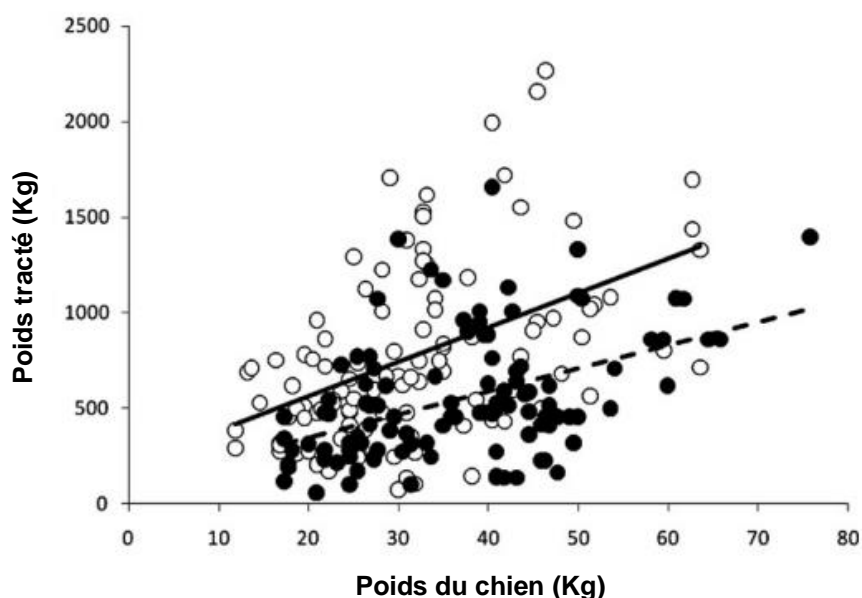


Figure 16: Force de traction en fonction du poids du chien (Helton, 2011)

D. Gériatologie vétérinaire

a. Grande cohorte canine d'étude du vieillissement

En accord avec l'evidence-based medicine, le développement d'une gérontologie vétérinaire doit se baser sur les connaissances acquises par la recherche sur le vieillissement du chien. Il est alors nécessaire de mettre en place des cohortes canines longitudinales qui permettent de caractériser le vieillissement du chien et les facteurs qui lui sont associés. Parmi elles, on peut citer: -Doglife, une cohorte vie entière de Labrador Retrievers britannique qui a pour but d'étudier les facteurs environnementaux et génétiques influençant la santé et le développement des chiens tout au long de leur vie (Clements *et al.*, 2013) -The VetCompass Programme, une large base de données au Royaume-Uni qui a, entre autres, pour but d'étudier les facteurs liés à la longévité (O'Neill *et al.*, 2013) et -The Dog aging project, cohorte étudiant le vieillissement de dizaines de milliers de chiens de compagnie aux États-Unis (Creedy *et al.*, 2022) ayant déjà permis de nombreuses publications (University of Washington, 2022).

b. Prise en charge du chien senior

Similairement au vieillissement de la population en médecine humaine, l'augmentation de l'espérance de vie du chien nécessite une gestion spécifique avec des services de soins adaptés à la prise en charge d'un chien âgé. Les chiens seniors, tout comme les individus humains âgés, sont des patients présentant généralement des polyopathologies (Jin *et al.*, 2016), dont la gestion nécessite généralement l'intervention de plusieurs services (si le propriétaire consulte dans un centre hospitalier vétérinaire) ou de plusieurs vétérinaires (généralistes et spécialistes) et le recours à des polymédications. Cela peut mener à des conflits dans la prise en charge des différentes pathologies, à une complexité d'approche pour le propriétaire et à des difficultés de mise en place d'interventions préventives pluridisciplinaires.

De plus, les chiens âgés sont également exposés à des déficiences sensorielles, motrices et cognitives généralement tout aussi impactantes pour la qualité de vie du chien et pour les propriétaires que les maladies chroniques (Frye *et al.*, 2022).

Des services ou des consultations de gérontologie préventive pour la gestion du chien sénior à priori sain et de gériatrie pour la gestion de chien senior malade, permettraient une gestion intégrative du chien âgé (Frye *et al.*, 2022).

c. Place de la fragilité

L'évaluation de la fragilité en pratique clinique vétérinaire a sa place :

- en gérontologie préventive en permettant de détecter précocement des déclin du statut fonctionnel avant que des incapacités ne surviennent et de mettre en place des interventions préventives ciblées (Frye *et al.*, 2022),
- et en gériatrie, avec une gestion spécifique des chiens fragiles plus à risque d'hospitalisation longue (Kojima, 2016a), complications chirurgicales (Makary *et al.*, 2010), d'institutionnalisation (Kojima, 2018) et de décès (Vermeiren *et al.*, 2016).

Lors de consultations de gérontologie préventive, une évaluation globale du chien est nécessaire pour mettre en place les conditions d'un vieillissement sain en limitant ou en évitant les changements liés à l'âge ou aux maladies (Bellows *et al.*, 2015).

Cette prise en charge globale comprend, entre autres, :

- Une identification puis une amélioration des variables environnementales, pouvant être des facteurs de risque de vieillissement pathologique et en particulier de fragilité (Tableau 5 et Figure 17 ; Creevy et Promislow, 2019 ; Frye *et al.*, 2022) ;
- Une évaluation exhaustive de tous les systèmes et notamment la santé buccale, les organes des sens, le système musculosquelettique, la composition corporelle (Bellows *et al.*, 2015) ;
- Le diagnostic et le traitement des comorbidités permettant d'améliorer la qualité de vie avec un effet direct ou indirect sur les fonctions physiques (Figure 17 ; Creevy et Promislow, 2019 ; Frye *et al.*, 2022) ;
- La prise en charge de grandes morbidités liées au vieillissement : l'obésité, la sarcopénie et la sédentarité qui peuvent mener à la fragilité (Figure 17 ; Creevy et Promislow, 2019 ; Frye *et al.*, 2022) ;
- L'évaluation du statut fonctionnel à l'aide de tests standardisés (Frye *et al.*, 2022) permettant de détecter la fragilité précocement.

Medical care	Social/family support	Healthy lifestyle	Environmental conditions
Financial resources	Value placed on pet	Appropriate nutrition	Climate/ Season
Geographical access to veterinarian or specialist	Motivation to provide rehabilitative or nursing care	Appropriate and regular exercise	Home layout and potential obstacles or risks
Pet insurance	Physical ability to provide rehabilitative or nursing care	Mental stimulation and engagement	Human and animal interactions (positive or negative)
Temporal access (time of work, childcare, etc.) to see veterinarian	Perspectives on defining a pet's quality of life	Duties or hobbies: sporting, working, therapy, etc.	Other physical enrichment (food puzzles, territorial exploration, access to outdoors, access to shelter, etc.)
Awareness of a problem and where to seek help	Access to resources for or having education in pet care	Preventative care (vaccinations, parasite prevention, dental hygiene, etc.)	Exposure to environmental risks (smoking, pollutants, toxins, infectious or parasitic agents etc.)
Annual or biannual wellness exams			

Tableau 5: Variables susceptibles d'affecter le vieillissement sain du chien (Frye *et al.*, 2022)

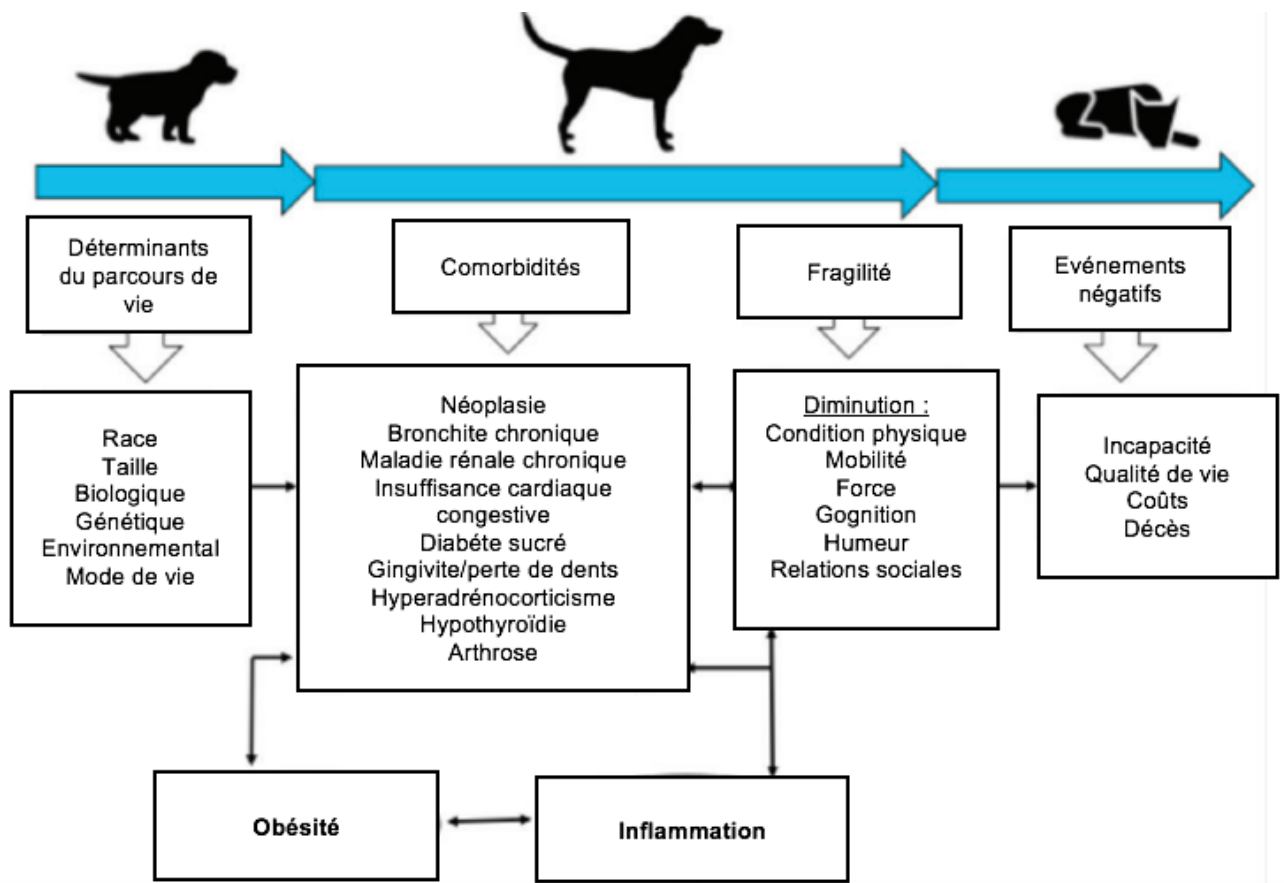


Figure 17: Modèle de vieillissement pathologique chez le chien (Creevy et Promislow, 2019)

Des plans de réhabilitation peuvent être proposés aux propriétaires avec un suivi approprié (Frye *et al.*, 2022). Les principaux leviers sont une alimentation et une activité physique adaptées (Frye *et al.*, 2022). Dans ces centres de réhabilitation, le chien gériatre typique se présente pour un déclin constaté de la mobilité à domicile, pour une physiothérapie post-chirurgicale, ou un déclin de la mobilité constaté par un vétérinaire (Frye *et al.*, 2022).

3. Bilan

Dans cette partie bibliographique, nous avons replacé les principaux éléments contextuels de cette étude. En particulier, nous avons vu que deux études ont déjà adapté le concept de fragilité au chien, une sous la forme d'un phénotype à cinq composantes de L. Fried (Hua *et al.*, 2016) et l'autre sous la forme d'un Frailty Index (Banzato *et al.*, 2019). Pour ce qui est du phénotype à cinq composantes de L. Fried, il manque encore, chez le chien, à valider un phénotype avec des mesures objectives pour les composantes physiques. L'objectif de notre étude expérimentale est donc de caractériser un phénotype de fragilité à cinq composantes chez le chien à l'aide de mesures objectives pour les composantes physiques.

Deuxième partie : étude expérimentale

1. Introduction

Cette introduction est une brève synthèse de la première partie de cette thèse. Elle en rappelle ainsi les éléments principaux introduisant cette partie « expérimentale » de la thèse.

La fragilité est un syndrome gériatrique d'intérêt dans l'étude du vieillissement fonctionnel. Elle permet d'étudier certains déterminants du vieillissement pathologique. L'évaluation de la fragilité en pratique clinique permet d'identifier des individus fragiles à risque d'évènements négatifs de santé. Les deux principales mesures de la fragilité sont le Frailty index de Rockwood (Mitnitski *et al.*, 2001) et le phénotype de fragilité de Fried (Fried *et al.*, 2001). Le phénotype de Fried a l'intérêt d'être très spécifique et d'être basé sur des hypothèses physiopathologiques en évaluant une fragilité physique qui se veut être l'expression clinique d'une dérégulation énergétique à l'échelle moléculaire, cellulaire et physiologique. Il est alors particulièrement intéressant pour étudier l'étiologie de la fragilité et sera alors retenu dans notre étude pour caractériser un modèle canin de fragilité.

Les modèles animaux facilitent l'étude de l'étiologie de la fragilité et la réalisation d'étude interventionnelle. En particulier, le chien de compagnie semble un modèle unique de fragilité humaine parce qu'il partage son environnement, les maladies liées aux vieillissements et un système de santé développé qui permet aujourd'hui d'observer une population de chien âgé. Les premières études sur l'adaptation de la fragilité chez le chien sont prometteuses (Hua *et al.*, 2016 ; Banzato *et al.*, 2019) mais il reste à valider un phénotype de fragilité avec des mesures objectives : des tests de performance physique.

Au-delà d'un modèle pour l'Homme, l'étude de la fragilité chez le chien a un intérêt en gérontologie vétérinaire. La prise en charge des chiens seniors nécessite un service de soin adapté. La détection de la fragilité permet de cibler des chiens gériatres particulièrement à risque d'évènements négatifs de santé et de mettre en place des interventions ciblées.

Notre question de recherche est de savoir si la fragilité est un concept adaptable au chien et si le chien pourrait constituer un bon modèle de fragilité humaine.

L'objectif de cette étude est de caractériser un phénotype de fragilité chez le chien âgé en utilisant des tests de performance physique issus de la gériatrie humaine et de montrer sa valeur prédictive du décès toute chose égale par ailleurs.

La mise en place de la cohorte SeniorDog, les évaluations à J0 (la date d'inclusion dans la cohorte SeniorDog) et le début du suivi ont été réalisés par Sara Hoummady dans le cadre de sa thèse de science (Hoummady, 2016a). Mon travail de thèse a consisté à réaliser les deux dernières années de suivi, l'analyse statistique des données et la rédaction d'un article. L'analyse des données a été réalisée au cours d'un stage de M2 de Santé Publique (Paris-Saclay).

2. Matériels et méthodes

Cette partie synthétise les éléments clés des matériels et méthodes. Les évaluations à J0 (questionnaire proposé aux propriétaires, paramètres sanguins et tests de performances physiques) ont été réalisées par Sara Hoummady dans le cadre de sa thèse universitaire. Pour plus de précisions concernant le protocole et les évaluations à J0, se référer donc au manuscrit de thèse universitaire de Sara Hoummady (Hoummady, 2016a).

A. Echantillon

SeniorDog est une cohorte monocentrique à recrutement volontaire conduit entre mars 2015 et juillet 2020 à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) en région parisienne incluant des chiens de propriétaires vivant dans un contexte familial de race Labrador ou Golden Retrievers de 9 ans ou plus.

Etaient non inclus : les chiens aveugles, les chiens qui avaient eu des signes cliniques compatibles avec une maladie infectieuse dans les deux semaines précédant l'inclusion, les chiens qui n'étaient pas à jour de leur vaccination, les chiens en période de régime, les chiens déclarés comme agressifs par le propriétaire, les chiens non intéressés par la nourriture ou répondant mal au rappel à l'intérieur. Un seul chien était inclus par foyer. Si plusieurs chiens remplissaient les critères d'inclusion dans un même foyer, le propriétaire choisissait le chien qui participerait à la cohorte, sans donner d'explication à l'expérimentateur.

La limite d'âge d'inclusion de 9 ans correspond à l'âge où un chien de race de grande taille (pesant plus de 22,7kg) entre en stade gériatrique (Bellows *et al.*, 2015).

Parmi les races de chien, les Golden et Labrador Retrievers ont été choisis pour plusieurs raisons :

- Ce sont deux races largement répandues¹.
- Les propriétaires de ces races ont des caractéristiques variées en termes de mode de vie, de revenus et d'environnement.
- Ce sont des races qui ont déjà été largement utilisées en recherche et qui sont déjà bien décrites.
- Leur gabarit et leur tempérament facilitent les manipulations.
- Leur espérance de vie est relativement courte.
- Ce sont les deux races principales de la cohorte de chiens guides de l'étude préliminaire de caractérisation du phénotype de fragilité chez le chien (Hua *et al.*, 2016).

Ces deux races ont été incluses dans la même étude pour faciliter le recrutement tout en gardant une faible variabilité de l'échantillon. En effet, le Golden Retriever est une race dérivée du Labrador Retriever et garde donc une proximité génétique et phénotypique importante. Ils présentent une médiane de longévité semblable (O'Neill *et al.*, 2013).

¹ Dans le top 20 des races les plus inscrits au LOF en 2019 d'après la Société Centrale Canine

Les propriétaires ont été recrutés via un site internet dédié à la cohorte, via contact téléphonique récupéré sur la base de données du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA), via une communication écrite dans le magazine « 30 millions d'amis », via des affiches qui ont été distribuées dans les cliniques vétérinaires adjacentes à l'EnvA, via le Retriever Club et via la rencontre de propriétaires directement dans des parcs. Le recrutement des chiens de SeniorDog a eu lieu entre le 1^{er} mars 2015 et le 30 juillet 2015. Plus de 450 propriétaires de chiens de race Labrador Retriever ou Golden Retriever ont été contactés via la base de ChuvA afin de leur proposer de participer à l'étude. Les propriétaires contactés ou sensibilisés par les autres types de recrutement n'ont pas été dénombrés. Le détail des chiens présentant des critères de non inclusion n'était pas disponible et la contribution de chaque type de recrutement n'était pas connue. Nous n'avons donc pas pu établir le début du diagramme de flux pour caractériser la sélection des chiens.

Au total, 80 chiens Golden et Labradors Retrievers âgés de 9 ans et plus ont été recrutés dans la cohorte SeniorDog.

B. Evaluation à J0 (inclusion dans la cohorte SeniorDog)

A J0, des questionnaires ont été proposés aux propriétaires. Les questions concernaient les commémoratifs du chien, son environnement et son alimentation passés et actuels, ses antécédents médicaux et les fonctions physiques et cognitives du chien (questionnaire en Annexe 1)

Les analyses sanguines suivantes étaient réalisées : un examen hématologique, un examen biochimique et le dosage de biomarqueurs spécifiques présentant un intérêt dans l'étude de la fragilité et du vieillissement (Insulin-like growth factor-1 (IGF1), Cortisol, Ratio CD4/CD8, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-Pro-BNP), Protéine C Réactive (CRP), Interleukine-6 (IL6), Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)). Certains de ces paramètres sanguins peuvent jouer un rôle de confusion dans l'association entre la fragilité et le décès et devront être ajoutés en covariable dans le modèle multivarié (cf la partie E. « Survie semi-paramétrique »)

Enfin, des tests de performance ont été réalisés. Ils seront décrits dans la partie de la caractérisation du phénotype de fragilité (notre exposition d'intérêt).

C. Caractérisation de l'exposition d'intérêt à J0

a. Définition de la variable « fragilité »

L'exposition d'intérêt est la fragilité. Elle est évaluée à l'aide d'un phénotype de fragilité à 5 composantes adapté du phénotype de Fried (Fried *et al.*, 2001). Les 5 composantes sont : la faible force physique, la faible mobilité, la faible endurance, la faible activité physique et la perte de poids involontaire. La fragilité a été codée en 3 classes : les « fragiles » qui présentent 3 composantes ou plus parmi les 5, les « pré-fragiles » qui en présentent 1 ou 2, et les « non-fragiles » qui n'en présentent aucune. C'est une variable fixe (c'est-à-dire, non dépendante du temps) évaluée uniquement à J0 dans la cohorte SeniorDog.

b. Seuil de présence des composantes

Les composantes « Mobilité », « Endurance », « Force » et « Activité physique » ont été évaluées de façon quantitative et nécessitent de définir un seuil de présence ou d'absence de la composante (Tableau 6). En l'absence de normes établies pour l'espèce canine et de façon similaire aux premières études sur le phénotype de fragilité en humaine (Fried *et al.*, 2001) et chez les modèles animaux (Gomez-Cabrera *et al.*, 2017 ; Yamada *et al.*, 2018), les critères de présence de chaque composante ont été définis à partir d'un quantile de la distribution de la composante au sein de l'échantillon. Contrairement à L. Fried qui avait utilisé les quintiles, nous avons choisi d'utiliser les quartiles des distributions. Cela permettait d'augmenter le nombre d'individus fragiles pour gagner en puissance statistique sans trop perdre en spécificité. On peut également penser que la prévalence de fragilité au sein de notre cohorte est plus élevée que celle au sein de la cohorte de la « Cardiovascular Health Study » (Fried *et al.*, 2001). En effet, l'âge médian de notre cohorte est plus élevé¹ et on sait que la prévalence de la fragilité augmente avec l'âge. Enfin, les quartiles ont déjà été utilisés dans une étude sur la fragilité chez les primates pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment (Yamada *et al.*, 2018).

Composante	Méthodes d'évaluation	Critère de présence
« Mobilité »	« Timed Rapid Gait » *	≥ dernier quartile
« Endurance »	"6 minutes Walk" *	≤ premier quartile
« Activité physique »	Questionnaire	≤ premier quartile
« Force »	Poids tracté mesuré par un dynamomètre *	≤ premier quartile
« Perte de poids involontaire »	Questionnaire	Perte de poids

*Normalisé sur la hauteur de la patte

Tableau 6: Evaluation des 5 composantes du phénotype de fragilité chez le chien

c. Evaluation des composantes

- Composante « Perte de poids involontaire »

La composante « Perte de poids involontaire » a été évaluée par questionnaire. Le critère de présence était une perte de poids rapportée par le propriétaire.

¹ L'âge médian de notre cohorte en âge humain était de 77 ans (Patronek *et al.*, 1997) alors que l'âge médian dans la cohorte de Fried était entre 71 et 74 ans (Fried *et al.*, 2001).

- Composante « Mobilité »

La composante « Mobilité » a été évaluée par une adaptation du test « Timed Rapid Gait » issu de la gériatrie humaine au chien (Kim et al., 2010). Ce test était le plus performant pour discriminer les individus âgés à haut risque de fragilité des sujets à faible risque dans une étude qui comparait cinq tests de marche différents (Kim et al., 2010). Le temps mis par le chien pour parcourir 6 mètres était mesuré puis normalisé sur la hauteur de la patte (Morgan *et al.*, 2019). Le temps de marche était enregistré sur 10 mètres pour pouvoir exclure du temps final une phase d'accélération de 2 mètres et une phase de décélération de 2 mètres (Figure 18). Le chien était motivé par une récompense proposée par son maître. Le test était réalisé 3 fois et on retenait le temps le plus faible. Le critère de présence était d'avoir un temps normalisé supérieur ou égal au dernier quintile (Figure 19)

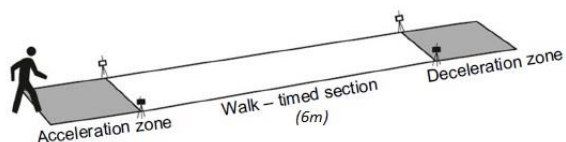


Figure 18: Timed Rapid Gait (Karpman et al., 2014)

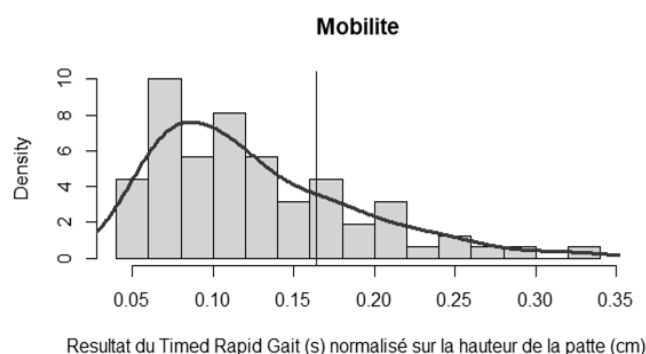


Figure 19: Distribution et seuil de présence de la composante Mobilité

- Composante « Endurance »

La composante « Endurance » a été évaluée par l'adaptation du test « 6 minutes Walk » issu de la gériatrie humaine au chien (Rikli and Jones, 1998) dont il y a déjà eu plusieurs adaptations au chien (Boddy et al., 2004 ; Manens et al., 2014). Les chiens devaient marcher dans un couloir à leur vitesse préférentielle pendant 6 minutes. La distance parcourue sur ces 6 minutes était mesurée puis normalisée sur la hauteur de la patte (Ferreira, 2008). Le critère de présence était d'avoir une distance normalisée inférieure ou égale au premier quartile (Figure 20).

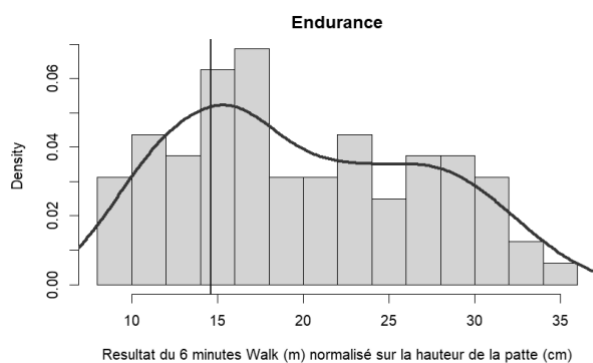


Figure 20: Distribution et seuil de présence de la composante endurance

- *Composante « Activité physique »*

La composante « Activité physique » a été évaluée par questionnaire. Les propriétaires renseignaient le nombre d'heures consacrées (Annexe 2) à chaque type d'activité par semaine (Sallander et al., 2001). Puis, pour prendre en compte l'intensité de chaque activité, un index d'activité métabolique (AMI) total a été calculé selon l'Équation 1 qui est une adaptation du « Minnesota Leisure Time Activity questionnaire » (Taylor et al., 1978). Le critère de présence était d'avoir un index d'activité métabolique inférieur ou égale au premier quartile (Figure 21).

Équation 1

$$AMI(total) = \sum (I \times D)$$

D = durée de l'activité en minutes par semaine

I = score d'intensité de l'activité

I = 6 pour les activités nécessitant 50 % de la V02max (Tableau 7 ; Thatcher *et al.*, 2010)

Intensité de l'activité	Type d'activité	% de V02 max nécessaire
Faible intensité	Marche	Moins de 30 %
Moyenne intensité	Course ou vélo avec le propriétaire Jeu avec objet ou autres chiens Agility / obéissance Chasse	30 à 50 %

Tableau 7: Intensité de l'activité (Thatcher *et al.*, 2010)

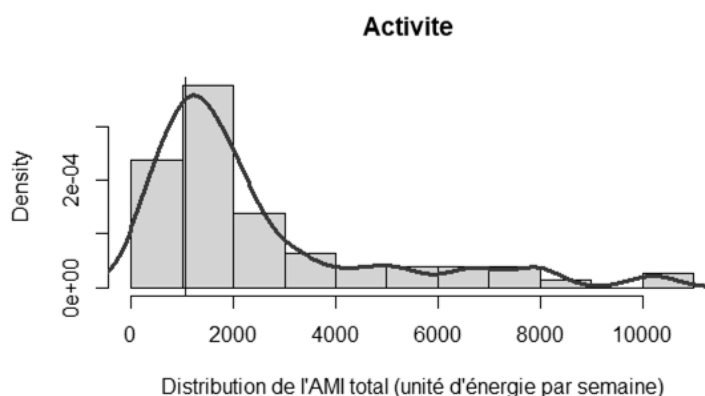


Figure 21: Distribution et seuil de présence de la composante Activité physique

- Composante « Force »

La composante « Force » a été évaluée en mesurant le poids tracté par le chien à l'aide d'un dynamomètre. Le chien était attaché par une laisse puis à un dynamomètre et à un crochet fixé au mur (Figure 22). Le chien était maintenu au collier par l'expérimentateur, puis une fois bien motivé par son propriétaire à l'aide d'une récompense, était lâché. Le pic de force était mesuré par le dynamomètre puis normalisé sur le poids du chien (Helton, 2011). Le critère de présence était d'avoir une force normalisée inférieure ou égale au dernier quartile (Figure 23).



Figure 22: Force de traction mesurée par un dynamomètre (crédit photo : Sara Hoummady)

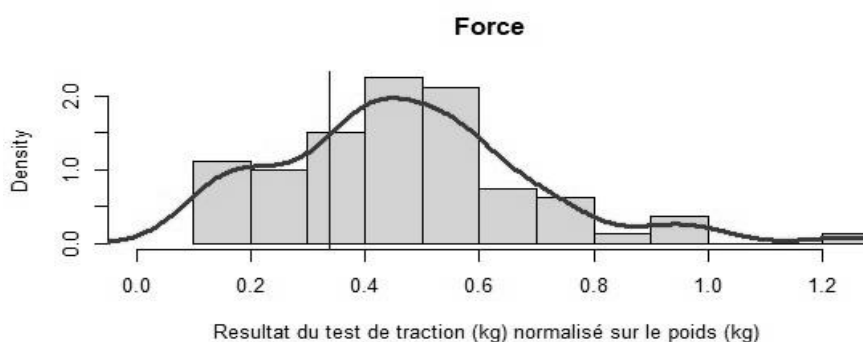


Figure 23: Distribution et seuil de présence de la composante Force

d. Liens entre les composantes

La fréquence de chaque composante et la fréquence du nombre de chiens présentant 0 à 5 composantes sont présentées dans le Tableau 8. La fréquence pour l'échantillon globale était fixée par le quartile de seuil de présence. La fréquence dans chaque sexe n'était pas fixée *a priori* car nous n'avons pas pu établir de seuils spécifiques par sexe comme dans l'étude de Fried (Fried *et al.*, 2001). En effet, au vu de notre petit échantillon, la stratification selon le sexe aurait été trop sensible aux valeurs de l'échantillon. Il restait alors des déséquilibres de la présence des composantes selon les sexes : les femelles stérilisées avaient une plus faible force et une plus faible activité physique, les femelles entières avaient une plus faible mobilité et les mâles entiers et stérilisés avaient une plus faible endurance (Tableau 8). Bien que les chiens mâles aient généralement une masse musculaire plus importante que les femelles (Ponglowhapan *et al.*, 2008) et qu'à ce titre des seuils spécifiques par sexe seraient attendus, une différence de force entre les sexes pourrait aussi participer à ce que les femelles soient plus à risque de fragilité. Dans ce cas, il n'est pas judicieux stratifier sur le sexe si l'on veut pouvoir étudier les différences de fragilité liées au sexe.

	Total N=80	Femelle entière N=7	Femelle stérilisée N=30	Mâle entier N=28	Mâle stérilisé N=15
Fréquence de chaque composante					
Faible force	25 % (20/80)	14 % (1/7)	37 % (11/30)	18 % (5/28)	20 % (3/15)
Faible mobilité	25 % (20/80)	43 % (3/7)	20 % (6/30)	29 % (8/28)	20 % (3/15)
Faible endurance	25 % (20/80)	14 % (1/7)	13 % (4/30)	36 % (10/28)	33 % (5/15)
Faible activité physique	25 % (20/80)	29 % (2/7)	40 % (12/30)	11 % (3/28)	20 % (3/15)
Perte de poids involontaire	15 % (12/80)	14 % (1/7)	10 % (3/30)	21 % (6/28)	13 % (2/15)
Nombre de composantes présentes					
0	36 % (29/80)	29 % (2/7)	30 % (9/30)	43 % (12/28)	40 % (6/15)
1	31 % (25/80)	43 % (3/7)	40 % (12/30)	14 % (4/28)	40 % (6/15)
2	19 % (15/80)	14 % (1/7)	17 % (5/30)	29 % (8/28)	7 % (1/15)
3	10 % (8/80)	14 % (1/7)	6 % (2/30)	14 % (4/28)	7 % (1/15)
4	3 % (2/80)	0 % (0/7)	6 % (2/30)	0 % (0/28)	0 % (0/15)
5	1 % (1/80)	0 % (0/7)	0 % (0/30)	0 % (0/28)	7 % (1/15)

Tableau 8: Fréquence de chaque composante et nombre de composantes présentes

Selon la matrice de corrélation (Figure 24), les composantes « Mobilité » et « Endurance » ont une corrélation positive moyenne entre elles ($r^1=0,53$, $p < 0,01$), les composantes « Mobilité » et « Force » une corrélation positive faible ($r=0,40$, $p < 0,01$) et les composantes « Force » et « Endurance » ont une corrélation positive faible ($r=0,38$, $p < 0,01$).

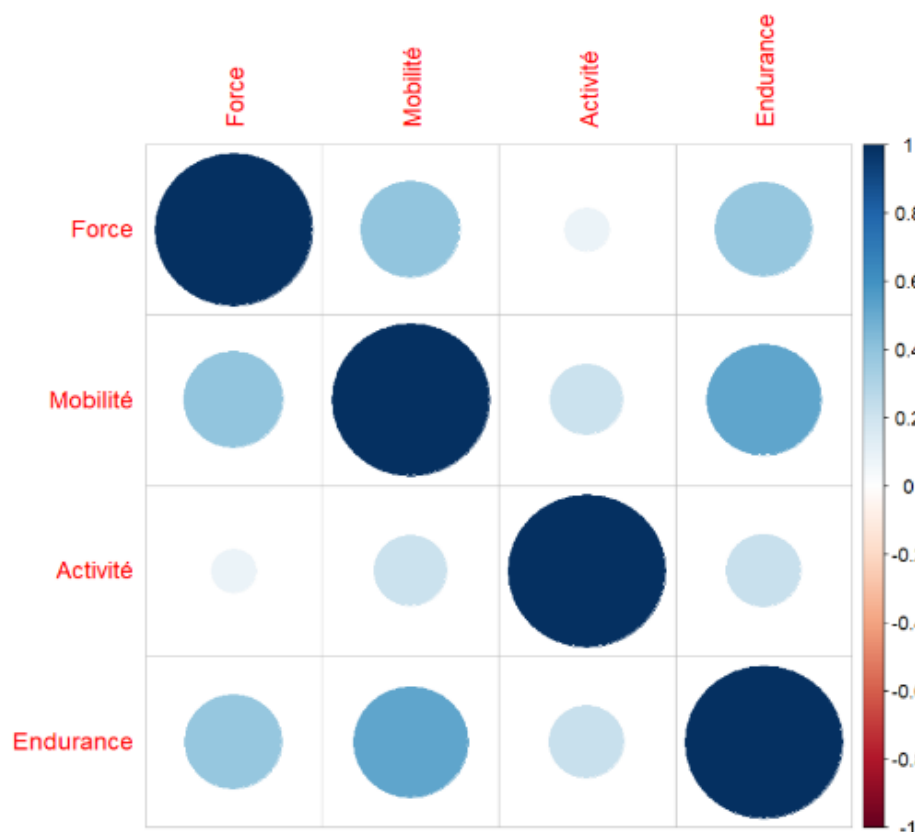


Figure 24: Corrélations entre les différentes composantes quantitatives

¹ Coefficient de corrélation de Pearson

D. Caractérisation du critère de jugement principal et suivi

Le critère de jugement principal était la mort toute cause, dont l'euthanasie, rapportée lors du suivi par le propriétaire. Le suivi a été réalisé entre mars 2015 et juillet 2020. Les propriétaires étaient contactés par téléphone ou par mail tous les 3 mois la première année, puis tous les ans ensuite (questionnaire en Annexe 3).

E. Analyses statistiques

a. Partie descriptive

Le tableau des caractéristiques de l'échantillon d'analyse a été présenté selon la fragilité à J0 (la date de recrutement dans la cohorte), avec les caractéristiques générales, les antécédents médicaux, l'examen clinique et les analyses sanguines. Pour les variables quantitatives, les médianes, les premiers et troisièmes quartiles ont été indiqués et pour les variables binaires, le pourcentage et le nombre de sujets. Aucun test statistique formel n'a été réalisé pour comparer les chiens à J0 selon leur statut de fragilité car cette comparaison sur différences caractéristiques à J0 n'aurait été envisagée que dans le cas où notre phénotype de fragilité aurait été validé. Le but de ce tableau était d'apprécier le déséquilibre (absence de comparabilité clinique) entre les groupes de fragilité pour envisager certaines variables, également facteur de risque de décès, comme facteur de confusion potentiel dans l'association entre la fragilité et le décès. Ces déséquilibres étaient évalués selon notre bon sens clinique et épidémiologique pour retenir les différences qui nous semblaient pertinentes.

Les causes de mortalité ont été décrites selon les circonstances du décès (mort naturelle ou euthanasie), puis selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation.

Les taux de survie selon la fragilité à J0 ont été décrits à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier univariées en indiquant les intervalles de confiance à 95%¹ ponctuels et les bandes de confiance pour apprécier l'incertitude sur l'ensemble de la courbe. Les courbes de Kaplan-Meier stratifiées sur le sexe, la stérilisation et la race ont été tracées pour vérifier l'absence d'interaction entre ces variables et la fragilité, c'est-à-dire pour vérifier que l'association entre la fragilité et le décès était la même dans chaque strate de sexe et de race.

Le tracé des courbes de survie de Kaplan-Meier avec l'âge en échelle de temps a été envisagé mais n'était pas satisfaisant. En effet, au vu de la faible taille d'échantillon ($n = 80$) et de l'étendue de la variable âge, il y avait très peu d'individus par classe d'âge et donc un ensemble à risque trop petit pour certains événements. L'étude de la survie non paramétrique avec l'âge en échelle de temps nous a néanmoins permis d'estimer la longévité médiane des chiens de la cohorte selon la race, le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation.

Les associations entre les principales covariables d'intérêt (sexe, statut vis-à-vis de la stérilisation et race) et le décès ont été étudiées plus précisément pour attester de la validité interne de notre étude et pour aider à l'interprétation du modèle multivarié. Les taux de survie selon le sexe, la stérilisation et la race ont donc été décrits à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance ponctuels.

¹ Tous les intervalles de confiance dans le manuscrit seront des intervalles de confiance à 95%.

b. Partie analytique

Les courbes de Kaplan-Meier ont ensuite été comparées à l'aide du test de Log-Rank. Pour décrire les différences entre les courbes, plusieurs mesures absolues de comparaison ont été présentées. Premièrement, les taux de survie à 12, 24 et 48 mois ont été estimés avec les intervalles de confiance calculés par la méthode de Rothman, qui est la plus robuste pour calculer des intervalles de confiance dans le cadre d'une analyse de Kaplan-Meier. Ensuite, les temps médians de survie pour chaque groupe de fragilité ont été présentés avec leur intervalle de confiance calculé asymptotiquement selon la méthode de Brookmeyer et Crowley (1982). Enfin, la différence de moyenne restreinte de la distribution de survie (Hasegawa *et al.*, 2020) sur les 64 mois a été estimée pour les fragiles et pré-fragiles par rapport aux non-fragiles avec leur intervalle de confiance.

Un modèle multivarié de Cox a été utilisé pour estimer les « hazards ratios » quantifiant l'association entre la présence d'un phenotype de fragilité à J0 et le décès. L'ensemble des « hazards ratios » seront présentés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les analyses ont été systématiquement ajustées sur l'âge, le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation, et la race, et elles introduisaient systématiquement l'interaction entre le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation (modèle 1). Bien que le gabarit du chien soit une caractéristique de base liée à la longévité (Greer *et al.*, 2007), il a été décidé de ne pas inclure la variable « hauteur des pattes » dans notre modèle de base car non seulement la hauteur des pattes présentait une très faible variabilité au sein de notre cohorte exclusivement de race Retriever, et surtout car les tests physiques ont déjà été normalisés sur cette variable.

Des ajustements supplémentaires ont été réalisés sur d'autres variables candidates, variables dont l'association avec le décès était documentée dans la littérature ou était retrouvée après ajustement sur l'âge au seuil de 0,20 dans nos données.

Les covariables ont été classées en 4 grands groupes :

- Les covariables des caractéristiques de base dont l'ajustement a été systématique ;
- Les covariables potentiellement davantage « facteurs de confusion » que « facteurs intermédiaires » dont l'ajustement a été nécessaire ;
- Les covariables potentiellement davantage « facteurs intermédiaires » que « facteurs de confusion » dont un ajustement prudent a tout de même été réalisé, afin d'être le plus conservateur possible dans l'étude de l'association entre la fragilité et le décès et afin d'apprécier la part de l'association expliquée par la covariable. L'étiologie de la fragilité étant multifactorielle, l'ajustement sur ces variables devaient *a priori* conserver l'association entre la fragilité et le décès.
- Les covariables très liées aux composantes du phenotype de fragilité dont aucun ajustement a été envisagé.

L'affectation de chaque covariable dans l'un des quatre groupes précédemment cités est détaillée dans la partie E. « Survie semi-paramétrique ».

Des modèles multivariés de Cox ont également été réalisés pour étudier l'association entre les principales covariables d'intérêt (sexe, stérilisation et race) et le décès.

L'hypothèse de proportionnalité des risques pour chaque variable incluse dans le modèle de Cox a été vérifiée visuellement par le tracé des résidus de Schoenfeld (Schoenfeld, 1982) et par le test de Therneau (Grambsch et Therneau, 1994).

L'hypothèse de la log-linéarité de l'association pour chaque variable quantitative incluse dans le modèle de Cox a été vérifiée visuellement par le tracé des résidus de la déviance et par la comparaison des AIC (Critère d'Information d'Akaike (Roberts et Martin, 2006)) entre un modèle incluant la variable quantitative initiale (sans recodage), un modèle avec cette variable recodée en variables indicatrices et un modèle avec des fonctions spline (Perperoglou *et al.*, 2019). Un modèle multivarié ajusté sur la variable en utilisant une fonction spline a été réalisé pour s'assurer que l'association entre la fragilité et le décès ne changeait pas par rapport à un modèle ajusté sur la variable incluse sans recodage, lorsque l'hypothèse de la log-linéarité était vérifiée.

L'absence d'interaction entre chaque variable ajoutée et la fragilité a été vérifiée par un test de rapport de vraisemblance entre un modèle avec un terme d'interaction entre la fragilité et la variable ajoutée et un modèle avec un simple ajustement sur la variable ajoutée. Le niveau de significativité a été fixé à 0,20, pour se protéger du manque de puissance d'un tel test.

Une première analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les 6 mois premiers mois de suivi pour s'affranchir d'un biais de causalité inverse où l'animal serait dans un état pré-mortem, par exemple en fin d'évolution d'une maladie chronique.

Une seconde analyse de sensibilité a été réalisée en estimant des « hazards ratios » cause spécifique de mort par cause naturelle ou par euthanasie pour cause rapidement mortelle, censurant alors les euthanasies pour incapacité qui sont non rapidement mortelles. L'hypothèse de censure non informative (mécanisme de censure indépendant du critère de jugement) de l'évènement concurrent a été discutée. L'approche de prise en compte des risques compétitifs proposée par Fine and Gray's n'a pas été envisagée car elle ne permet pas de faire de l'inférence causale nécessaire à la validation de notre phénotype de fragilité (P. Allison, 2018).

L'ensemble des analyses a été réalisé avec R version 4.1.2.

3. Résultats

A. Caractéristiques de l'échantillon

a. Valeurs manquantes

Il n'y avait aucune valeur manquante sur la fragilité, l'âge, la race, le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation. La plupart des valeurs manquantes étaient aléatoires. Pour un chien, les informations concernant la qualité de l'alimentation passée et actuelle, l'accès à l'extérieur, le lieu de vie, la santé ressentie par le propriétaire, la présence de souffle et la présence de dents en moins étaient manquantes. Pour 3 chiens, les paramètres hématologiques manquaient pour cause de mauvaises conditions pré-analytiques (caillot dans le tube de prélèvement). Pour un chien, l'ensemble des analyses sanguines manquaient de façon non aléatoire car le chien était trop vieux pour réaliser un prélèvement sanguin de 20 ml.

b. Caractéristiques socio-démographiques

L'échantillon d'analyse se composait de 80 chiens ayant eu une évaluation de la fragilité à J0. L'âge médian était de 11,3 ans (10,4 ; 12,3), l'échantillon comprenait 43 chiens mâles (54 %), 45 chiens stérilisés (56 %), 35 Golden Retrievers (44 %) et 53 chiens de pure race (66 %) dont 28 chiens confirmés au Livre des Origines Français (LOF) et 25 chiens non confirmés.

Par rapport aux chiens non fragiles, les chiens fragiles étaient plus fréquemment des Golden Retrievers, étaient plus fréquemment de pure race, étaient moins fréquemment des mâles, avaient un âge médian plus élevé et un poids médian plus faible. Ils vivaient moins fréquemment dans un environnement fumeur, avaient moins fréquemment une mauvaise qualité de l'alimentation passée, étaient plus fréquemment des chiens qui dormaient dehors, avaient moins fréquemment une absence d'accès à l'extérieur et leurs propriétaires avaient plus fréquemment un revenu mensuel inférieur à 1000 euros (Tableau 9).

Caractéristique	Fragilité à J0			Total, N = 80 [†]
	Non fragile, N = 29 [†]	Pré-fragile, N = 40 [†]	Fragile, N = 11 [†]	
Golden (vs Labrador)	7 (24%)	21 (52%)	7 (64%)	35 (44%)
Pure race (vs Croisé)	19 (66%)	26 (65%)	8 (73%)	53 (66%)
Mâle (vs Femelle)	18 (62%)	19 (48%)	6 (55%)	43 (54%)
Stérilisé (vs Non stérilisé)	15 (52%)	24 (60%)	6 (55%)	45 (56%)
Age à J0 (Années)	11,1 (9,8 – 11,6)	11,5 (10,5 – 12,7)	13,3 (11,0 – 14,7)	11,3 (10,4 – 12,3)
Poids (Kg)	34,8 (31,0 – 38,0)	32,8 (30,0 – 36,0)	32,0 (29,9 – 33,9)	33,0 (30,0 – 36,2)
NEC (de 1 à 5)	3,5 (3,5 – 4,0)	3,5 (3,0 – 4,0)	3,5 (3,0 – 3,5)	3,5 (3,0 – 4,0)
Hauteur des pattes (cm)	30,0 (28,0 – 31,0)	29,2 (28,0 – 30,0)	30,0 (29,0 – 30,5)	30,0 (28,0 – 31,0)
Environnement fumeur (vs Environnement non fumeur)	15 (52%)	19 (48%)	1 (9%)	35 (44%)
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs Bonne qualité)	7 (24%)	8 (21%)	1 (9%)	16 (20%)
Vivre dans un appartement (vs Dans une maison)	9 (32%)	12 (30%)	2 (18%)	23 (29%)
Dormir dehors (vs Dormir à l'intérieur)	2 (7%)	3 (8%)	2 (18%)	7 (9%)
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs Avoir accès)	3 (11%)	7 (18%)	0 (0%)	10 (13%)
Revenus < 1000 euros (vs Revenus >=1000 euros)	4 (14%)	4 (10%)	2 (18%)	10 (12%)

[†] n (%); Médiane (EI)

Tableau 9: Caractéristiques socio-démographiques de la population selon la fragilité à J0

c. Caractéristiques médicales

Concernant l'historique médical, par rapport aux chiens non fragiles, les chiens fragiles avaient plus fréquemment un historique de maladie chronique (hors cardiaque et ostéoarticulaire), plus fréquemment un historique de maladie cardiaque, plus fréquemment de l'arthrose, plus fréquemment une mauvaise santé perçue par le propriétaire, plus fréquemment de la douleur à la locomotion, plus fréquemment des troubles de la vision et de l'audition et prenaient plus fréquemment des médicaments de façon régulière.

A l'examen clinique à J0, par rapport aux chiens non fragiles, les chiens fragiles avaient plus fréquemment des boiteries, des anomalies de démarche, la présence d'un souffle cardiaque, une fréquence cardiaque médiane plus élevée au repos, la présence de nodule cutané, une mauvaise santé buccale avec plus fréquemment du tartre et des dents manquantes mais avaient moins fréquemment de gingivite.

Caractéristique	Fragilité à J0			Total, N = 80
	Non fragile, N = 29 [†]	Pré-fragile, N = 40 [†]	Fragile, N = 11 [†]	
Antécédents médicaux sauf cardiaque ou ostéoarticulaire (Oui vs Non)	6 (21%)	11 (28%)	6 (55%)	23 (29%)
Antécédent cardiaque (Oui vs Non)	4 (14%)	3 (8%)	4 (36%)	11 (14%)
Dysplasie (Oui vs Non)	5 (17%)	4 (10%)	1 (9%)	10 (12%)
Arthrose (Oui vs Non)	12 (41%)	30 (75%)	9 (82%)	51 (64%)
Santé perçue par le propriétaire (Mauvaise vs Bonne)	2 (7%)	7 (18%)	5 (45%)	14 (18%)
Prise de médicaments (Oui vs Non)	8 (28%)	16 (40%)	5 (45%)	29 (36%)
Douleur à la locomotion (Oui vs Non)	13 (45%)	21 (52%)	7 (64%)	41 (51%)
Trouble de la vue (Oui vs Non)	9 (31%)	18 (45%)	8 (73%)	35 (44%)
Trouble de l'audition (oui vs Non)	2 (7%)	6 (15%)	7 (64%)	15 (19%)
Boiterie (Oui vs Non)	8 (28%)	21 (52%)	7 (64%)	36 (45%)
Démarche anormale (Oui vs Non)	8 (28%)	15 (38%)	9 (82%)	32 (40%)
Souffle (Oui vs Non)	8 (29%)	13 (33%)	8 (73%)	29 (37%)
Fréquence cardiaque au repos (Battements par minute)	96,0 (90,0 – 114,0)	99,0 (84,0 – 115,5)	120,0 (96,0 – 126,0)	96,0 (88,5 – 120,0)
Nodule cutané (Oui vs Non)	6 (21%)	22 (55%)	4 (36%)	32 (40%)
Gingivite (Oui vs Non)	8 (28%)	10 (25%)	2 (18%)	20 (25%)
Tartre (Oui vs Non)	17 (59%)	28 (70%)	9 (82%)	54 (68%)
Perte de dents (Oui vs Non)	2 (7%)	6 (15%)	2 (18%)	10 (13%)
Mauvaise santé buccale (Oui vs Non)	20 (69%)	31 (79%)	9 (82%)	60 (76%)

[†] n (%)

Tableau 10: Caractéristiques médicales de la population selon la fragilité à J0

d. Caractéristiques biologiques

Concernant les analyses sanguines, par rapport aux chiens non fragiles, les chiens fragiles avaient un taux d'hématocrite médian plus bas, une concentration médiane en leucocyte plus basse expliquée par une concentration médiane en lymphocyte plus basse, une concentration médiane en urée plus élevée, une albuminémie médiane plus basse, une cholestérolémie médiane plus élevée, une bilirubinémie médiane plus faible, une concentration médiane d'IGF1 plus élevée, une concentration en NT pro BNP médiane nettement plus élevée et un ratio CD4/CD8 médian plus bas.

Caractéristique	Fragilité à J0			Total, N = 80 [†]
	Non fragile, N = 29 [†]	Pré-fragile, N = 40 [†]	Fragile, N = 11 [†]	
Hématocrite (%)	47 (45 – 50)	45 (40 – 50)	40 (36 – 47)	46 (41 – 50)
Leucocyte (/mm ³)	8 440 (6 510 – 9 480)	8 490 (7 750 – 10 370)	7 210 (6 902 – 11 548)	8 460 (7 080 – 10 465)
Granulocyte (/mm ³)	5 180 (4 260 – 6 280)	5 495 (5 010 – 6 495)	5 330 (4 282 – 6 828)	5 460 (4 620 – 6 515)
Eosinophile (/mm ³)	460 (310 – 730)	482 (300 – 795)	590 (418 – 927)	473 (310 – 800)
Basophile (/mm ³)	10 (0 – 10)	10 (0 – 10)	10 (0 – 10)	10 (0 – 10)
Lymphocyte (/mm ³)	2 040 (1 580 – 2 350)	2 245 (1 498 – 2 892)	1 990 (1 548 – 2 520)	2 070 (1 520 – 2 600)
Monocyte (/mm ³)	320 (230 – 470)	256 (200 – 372)	335 (232 – 430)	310 (213 – 400)
Urée (g/L)	0,30 (0,23 – 0,33)	0,30 (0,26 – 0,47)	0,44 (0,27 – 0,66)	0,30 (0,26 – 0,46)
Créatinine (g/L)	9 (8 – 11)	9 (8 – 11)	8 (8 – 12)	9 (8 – 11)
Protéines totales (g/L)	68 (65 – 71)	68 (65 – 74)	67 (64 – 72)	68 (65 – 74)
Albumine (g/L)	34 (33 – 35)	34 (33 – 36)	32 (31 – 34)	34 (33 – 36)
ALAT (UI/L)	63 (50 – 78)	54 (40 – 72)	67 (53 – 94)	61 (47 – 78)
PAL (UI/L)	148 (80 – 211)	116 (84 – 207)	182 (120 – 301)	135 (83 – 242)
Glycémie (g/L)	0,91 (0,88 – 1,00)	0,91 (0,83 – 1,00)	0,84 (0,82 – 1,04)	0,91 (0,83 – 1,00)
Cholestérol (g/L)	2,37 (1,98 – 2,97)	2,66 (1,96 – 3,21)	2,94 (2,01 – 3,33)	2,50 (1,96 – 3,18)
Triglycéride (g/L)	0,74 (0,52 – 1,01)	0,67 (0,54 – 1,07)	0,72 (0,63 – 1,41)	0,71 (0,52 – 1,06)
Bilirubine totale (mg/L)	2,90 (2,30 – 3,40)	2,70 (2,15 – 3,05)	2,45 (2,10 – 2,80)	2,70 (2,25 – 3,30)
IGF1 (ng/mL)	378 (319 – 426)	376 (326 – 410)	445 (384 – 460)	382 (323 – 437)
Cortisol (nmol/L)	82 (51 – 155)	85 (52 – 152)	93 (73 – 109)	90 (55 – 151)
NT-pro-BNP (pmol/L)	620 (470 – 775)	761 (562 – 990)	1 018 (832 – 1 909)	759 (524 – 982)
CRP (mg/L)	11,9 (5,0 – 15,7)	10,6 (5,0 – 13,0)	8,0 (5,0 – 21,2)	10,9 (5,0 – 14,5)
Ratio CD4/CD8	1,04 (0,70 – 1,17)	0,85 (0,64 – 1,08)	0,73 (0,66 – 1,38)	0,86 (0,65 – 1,17)

[†] Médiane (EI)

Tableau 11: Caractéristiques biologiques de la population selon la fragilité à J0

B. Suivi

Au terme des 5 ans de suivi, 75 chiens étaient décédés (93,8 %), 3 étaient encore en vie (3,8 %) et 2 étaient perdus de vue (2,5 %). Concernant les perdus de vue, la censure était non informative : un chien avait changé de propriétaire et un propriétaire avait changé de numéro de téléphone et n'était plus joignable.

C. Causes et circonstances de décès

Parmi les 75 décès, 85 % faisaient suite à une euthanasie, 15 % à une mort naturelle et pour 3 décès, les circonstances n'étaient pas renseignées (Tableau 12).

Les fréquences des causes de décès selon qu'il fasse suite à une euthanasie ou à une mort naturelle sont décrites dans le Tableau 12. Les causes d'euthanasie pour incapacité¹ étaient des paralysies/parésies de l'arrière-train, des difficultés à s'alimenter, des incontinences urinaires, des faiblesses non spécifiques et de la désorientation. Les insuffisances organiques étaient des insuffisances rénales, hépatiques ou cardiaques. Les troubles neurologiques étaient des crises convulsives, des accidents vasculaires cérébraux. Les accidents étaient des corps étrangers perforants, des fractures.

Décès de circonstances connues : n=72 (Inconnues : n=3)						
Euthanasie : 84 % (61/72)						
dont	Incapacité	Cancer	Insuffisance organique	Problème neurologique	Accident	Inconnue
	36 % (22/61)	36 % (22/61)	11 % (7/61)	10 % (6/61)	7 % (4/61)	n=0
Mort naturelle : 15 % (11/72)						
dont	Incapacité	Cancer	Insuffisance organique	Problème neurologique	Accident	Inconnue
	0 % (0/8)	38 % (3/8)	25 % (2/8)	38 % (3/8)	0 % (0/8)	n=3

Tableau 12: Circonstances et causes connues de décès

Les femelles stérilisées étaient moins souvent euthanasiées que les femelles entières, les mâles entiers et les mâles stérilisés (Tableau 13). Les cancers étaient la cause la plus fréquente de décès chez les mâles entiers. L'euthanasie pour incapacité était la cause la plus fréquente de décès chez les mâles stérilisés et les femelles entières. Les cancers ou les autres causes de décès que les cancers et les incapacités (insuffisance organique, problème neurologique, accident) étaient les causes les plus fréquentes de décès chez les femelles stérilisées (Tableau 13).

	Total (n=72)	Mâle entier (n=27)	Femelle entière (n=7)	Mâle stérilisé (n=12)	Femelle stérilisée (n=26)
Circonstances du décès					
Euthanasie (n=61)	84 % (61/72)	89 % (24/27)	86 % (6/7)	83 % (10/12)	81 % (21/26)
Mort naturelle (n=11)	15 % (11/72)	11 % (3/27)	14 % (1/7)	17 % (2/12)	19 % (5/26)
	Total (n=69)	Mâle entier (n=26)	Femelle entière (n=6)	Mâle stérilisé (n=12)	Femelle stérilisée (n=25)
Causes du décès					
Cancer		46 % (12/26)	17 % (1/6)	25 % (3/12)	36 % (9/25)
Incapacité		35 % (9/26)	50 % (3/6)	42 % (5/12)	20 % (5/25)
Autres		19 % (5/26)	33 % (2/6)	33 % (4/12)	44 % (11/25)

Tableau 13: Circonstances et causes connues de décès selon le sexe et la stérilisation

¹ L'OMS définit l'incapacité comme toute réduction partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité d'une façon ou dans les limites considérées comme normales pour un être humain (aspect fonctionnel)

D. Analyse de survie non paramétrique (courbes de Kaplan-Meier)

a. Survie selon la fragilité à J0

Les courbes de survie de Kaplan-Meier estimées au cours des 5 ans de suivi selon la fragilité à J0 sont présentées chacune avec leur intervalle de confiance ponctuel (Figure 25).

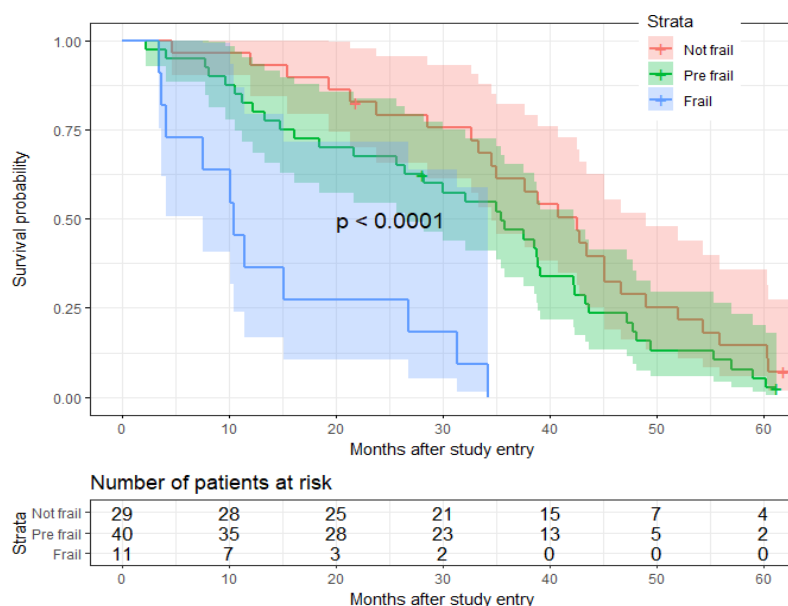


Figure 25: Courbes de survie selon la fragilité à J0 et leurs intervalles de confiance ponctuels

Les courbes de survie estimées au cours des 5 ans de suivi selon la fragilité à J0 sont significativement différentes (p log rank < 0,01, Figure 25). La fragilité était globalement significativement associée au décès. Dans l'échantillon, nous observons que les fragiles mouraient plus vite que les pré-fragiles, eux-mêmes plus vite que les non fragiles avec un temps de survie médian [IC_{95%}] respectivement de 10,5 mois [7,56 ; --¹], 35,4 mois [26,45 ; 42,3] et 42,5 mois [34,53 ; 49,0] (Tableau 14). D'après l'estimation de la différence de moyenne restreinte de la distribution de survie sur les 64 mois (Tableau 14), les chiens pré-fragiles avaient 7,2 mois d'espérance de vie perdue sur 64 mois par rapport aux chiens non fragiles et les chiens fragiles avaient 25,2 mois d'espérance de vie perdue sur 64 mois par rapport aux chiens non fragiles (Tableau 14). A 12 mois de suivi, 24 et 48 mois, les taux de survie des chiens fragiles étaient nettement plus faibles que les chiens pré-fragiles et non fragiles (Tableau 14).

Les courbes de survie restaient différentes après stratification sur le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation et la race (Annexe 4).

¹ Non calculable par la méthode de Brookmeyer et Crowley (1982) à cause d'un trop faible nombre d'individus

	Temps médian de survie (mois)	Taux de survie à 12 mois	Taux de survie à 24 mois	Taux de survie à 48 mois	Survie moyenne (mois)	Différence de moyenne restreinte de la distribution de survie (mois)
Non fragile	42,5 [34,5 ; 49,0] ¹	0,93 [0,78 ; 0,98] ²	0,79 [0,61 ; 0,90] ²	0,20 [0,15 ; 0,47] ²	39,6 [34,0 ; 45,2] ³	Référence
Pré-fragile	35,4 [26,4 ; 42,3] ¹	0,75 [0,09 ; 1] ²	0,68 [0,07 ; 1,00] ²	0,18 [0,06 ; 0,98] ²	32,4 [27,1 ; 37,7] ³	7,2
Fragile	10,5 [7,6 ; --] ¹	0,36 [0,03 ; 0,90] ²	0,13 [0,03 ; 0,84] ²	–	14,4 [8,1 ; 20,7] ³	25,2

Tableau 14: Mesures absolues de comparaison entre les courbes selon la fragilité à J0

¹ IC calculés asymptotiquement selon la méthode de Brookmeyer et Crowley (1982). Le nombre d'individus par groupe ne peut pas être considéré comme grand, l'imprécision de ces temps médians de survie est vraisemblablement sous-estimée.

² IC calculés par la méthode de Rothman

³ IC

b. Survie selon les principales covariables d'intérêt

Les courbes de survie de Kaplan-Meier estimées parmi les 80 chiens au cours des 5 ans de suivi selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation puis selon la race sont présentées chacune avec leur intervalles de confiance ponctuel (Figure 26 et Figure 27).

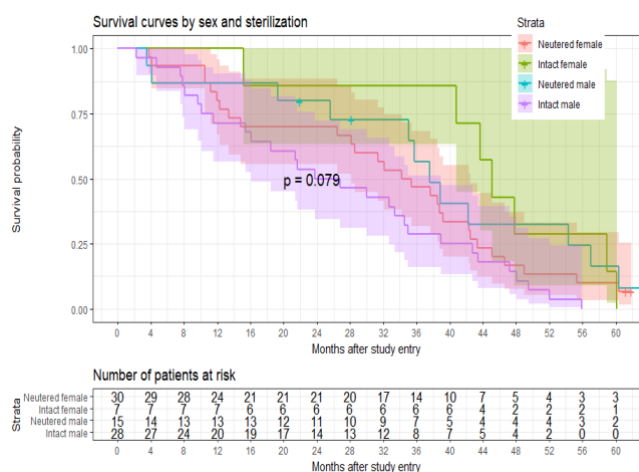


Figure 26: Courbes de survie selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation et leurs intervalles de confiance ponctuels

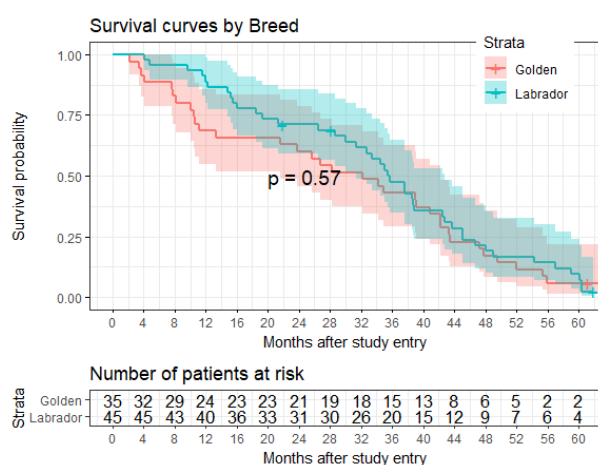


Figure 27: Courbes de survie selon la race et leurs intervalles de confiance ponctuels

Les courbes de survie estimées au cours des 5 ans de suivi selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation n'étaient pas significativement différentes (p log-rank = 0,08, Figure 26). Néanmoins, le test de log-rank est à la limite de la significativité. Les mâles entiers semblaient mourir plus rapidement que les femelles stérilisées puis que les mâles stérilisés et que les femelles entières avec un temps de survie médian [IC_{95%}] respectivement de 25,3 mois [16,1 ; 38,9], 34,8 mois [28,2 ; 42,5], 37,6 mois [35,1 ; --¹] et 40,1 mois [40,8 ; --].

Les courbes de survie selon la race n'étaient pas significativement différentes (p log-rank = 0,57, Figure 27) avec un temps médian [IC_{95%}] de survie de 32,1 mois [21,7 ; 42,3] pour les Golden Retrievers et de 35,4 mois [31,3 ; 42,7] pour les Labradors Retrievers.

¹ Non calculable par la méthode de Brookmeyer et Crowley (1982) à cause d'un trop faible nombre d'individus

c. Age en échelle de temps dans l'analyse de survie

Au sein de la cohorte, c'est-à-dire pour des chiens au stade gériatrique suivis à partir de 9 ans ou plus, la longévité globale médiane [IC] était de 13,8 ans [13,3 ; 14,6]. Et en particulier, elle était de 14,3 ans [13,2 ; 14,8] ans chez les Labradors Retrievers (allant de 10,3 à 17,4) et de 13,3 ans [13,0 ; 14,4] chez les Golden Retrievers (allant de 10,9 à 20,6). Les Golden Retrievers et les Labradors Retrievers ont une longévité médiane qui semble similaire.

Au sein de la cohorte, la longévité médiane [IC] était de 13,3 ans [12,7 ; 14,6] chez les mâles entiers, de 13,6 ans [11,9 ; 14,5] chez les femelles stérilisées, de 14,9 ans [13,6 ; 16,6] chez les mâles stérilisés et de 15,6 ans [14,8 ; --¹] chez les femelles entières.

E. Survie semi-paramétrique (modèle de Cox)

a. Association entre la fragilité à J0 et le décès

- *Identification des covariables*

L'identification des covariables est détaillée dans le Tableau 15 (cf partie « Matériels et méthodes » pour l'affectation des covariables dans chacun des quatre groupes). Premièrement, toutes les covariables documentées comme facteur de risque de décès dans la littérature ou associées au seuil inférieur à 0,20 après ajustement sur l'âge dans nos données ont été retenues (Annexe 5). Deuxièmement, le déséquilibre sur ces variables entre les fragiles et les non fragiles a été indiqué pour appuyer un potentiel rôle de confusion dans la relation entre la fragilité et le décès. Ensuite, les variables pouvant être facteurs intermédiaires dans la relation entre la fragilité et le décès ont été identifiées.

Enfin, des problèmes de définition des variables ont été identifiés. La variable « stérilisation » ne différencie pas les stérilisations précoces des stérilisations tardives alors que les stérilisations tardives font généralement suite à une indication médicale. Il aurait été judicieux de collecter le nombre d'années sous influence hormonale ou l'âge à la stérilisation et la raison de la stérilisation.

La note d'état corporel (NEC) n'est connue qu'à J0. Un biais de causalité inverse peut alors intervenir. L'exposition à une faible note d'état corporel est causée par un mauvais état de santé lui-même associé à une moins bonne survie et non l'inverse. Ce biais de causalité inverse pourrait nous laisser croire, à tort, que le surpoids est associé à une meilleure survie. Un chien a pu être exposé au surpoids une bonne partie de sa vie puis maigrir à cause d'une maladie chronique liée à son obésité et enfin être inclus dans l'étude avec une faible note d'état corporel. Dans ce cas, l'exposition causalement associée à une mauvaise survie n'est pas une faible note d'état corporel mais l'obésité. La note d'état corporel à J0 est également très liée au phénotype de fragilité qui inclut la perte de poids involontaire dans ses composantes. Pour contrôler correctement cette variable et éviter ainsi le biais de confusion que sa non prise en compte induirait, il aurait fallu collecter la note d'état corporelle du chien à l'âge adulte, et non, comme dans SeniorDog, au stade gériatrique.

¹ Non calculable par la méthode de Brookmeyer et Crowley (1982) à cause d'un trop faible nombre d'individus

Variables candidates	Facteurs de risque de décès documentés ou suspectés dans la littérature	Variables associées au décès seuil 0,20	Déséquilibre entre les fragiles et non fragiles	Facteurs intermédiaires potentiels	Problème dans la définition de la variable	Bilan
----------------------	---	---	---	------------------------------------	--	-------

Variables de base

Age	(Inoue <i>et al.</i> , 2018)	Oui	Fragiles : âge médian plus élevé	Non	Non	Ajustement systématique
Sexe	(Urfer <i>et al.</i> , 2019) (Waters <i>et al.</i> , 2009)	Oui	Fragiles : plus souvent des femelles	Non	Non	Ajustement systématique
Stérilisation	(Urfer <i>et al.</i> , 2019) (McGreevy <i>et al.</i> , 2018)	Oui	Non	Non	Age et raison de la stérilisation non connus	Ajustement systématique
Sexe*Stérilisation	(Urfer <i>et al.</i> , 2019)	Oui	Oui	Non	Oui	Ajustement systématique
Race	(Hoummady <i>et al.</i> , 2016b)	Non	Fragiles : plus souvent des Golden Retrievers	Non	Non	Ajustement systématique

Variables potentiellement plus facteurs de confusion que facteurs intermédiaires

Antécédents médicaux (hors ostéoarticulaires et cardiaques)	(Cooley <i>et al.</i> , 2003 ; Dobson <i>et al.</i> , 2009 ; Klopfenstein <i>et al.</i> , 2016)	Oui	Fragiles : plus souvent un historique d'antécédents médicaux	Oui	Pas de validation de l'événement (selon les propriétaires)	Ajustement nécessaire
Pure race	(O'Neill <i>et al.</i> , 2013 ; Inoue <i>et al.</i> , 2018 ; Urfer <i>et al.</i> , 2019)	Non	Fragiles : plus souvent de pure race	Non	Non	Ajustement nécessaire
Mauvaise qualité de l'alimentation	(Adams <i>et al.</i> , 2016)	Oui	Fragiles : plus souvent une bonne qualité de l'alimentation	Non	Non	Ajustement nécessaire
Vivre en appartement		Oui	Non	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Environnement fumeur passé ou actuel	(Roza et Viegas, 2007 ; Hawkins <i>et al.</i> , 2010 ; Pinello <i>et al.</i> , 2017)	Non	Fragiles : moins souvent un environnement non-fumeur	Non	Non	Ajustement nécessaire
Revenu mensuel du propriétaire	(Courcier <i>et al.</i> , 2010)	Non	Fragiles : propriétaires plus souvent avec un revenu mensuel < 1000 euros.	Non	Revenu mensuel passé non connu (retraités)	Ajustement nécessaire
Nodule cutané	(Hoummady <i>et al.</i> , 2016b)	Oui	Fragiles : plus souvent de nodule cutané	Non	Non	Ajustement nécessaire
Dysplasie	(Malm <i>et al.</i> , 2010 ; Krontveit <i>et al.</i> , 2012)	Non	Fragiles : moins souvent de dysplasie	Non	Non	Ajustement nécessaire
Arthrose	(Hochberg, 2008)	Non	Fragiles : plus souvent de l'arthrose	Oui	Pas de gradation de la sévérité	Ajustement nécessaire
Boiterie		Oui	Fragiles : avaient plus souvent des boiteries	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Trouble de l'audition	(Ter Haar <i>et al.</i> , 2010)	Oui	Fragiles : plus souvent des troubles de l'audition	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Trouble de la vision		Oui	Fragiles : plus souvent des troubles de la vision	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Mauvaise santé buccale	(An <i>et al.</i> , 2017 ; Urfer <i>et al.</i> , 2019)	Oui	Fragiles : plus souvent une mauvaise santé buccale	Oui	Non	Ajustement nécessaire
ALAT	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990 ; Hoummady <i>et al.</i> , 2016b)	Non	Non	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Urée	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990 ; Klopfenstein <i>et al.</i> , 2016)	Oui	Fragiles : urémie médiane plus élevée	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Créatinine	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990 ; Klopfenstein <i>et al.</i> , 2016)	Non	Non	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Glycémie	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Oui	Non	Oui	Non	Ajustement nécessaire
Triglycéride	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990 ; Usui <i>et al.</i> , 2014)	Oui	Non	Oui	Non	Ajustement nécessaire

Variables candidates	Facteurs de risque de décès documentés ou suspectés dans la littérature	Variables associées au décès seuil 0,20	Déséquilibre entre les fragiles et non fragiles	Facteurs intermédiaires potentiels	Problème dans la définition de la variable	Bilan
----------------------	---	---	---	------------------------------------	--	-------

Variables potentiellement plus facteurs intermédiaires que facteurs de confusion

Antécédents cardiaques	(Martin <i>et al.</i> , 2009 ; Mattin <i>et al.</i> , 2015)	Oui	Fragiles : plus souvent un historique de maladie cardiaque	Oui	Pas de validation de l'évènement	Ajustement prudent ¹
Fréquence cardiaque au repos	(Martin <i>et al.</i> , 2009)	Oui	Fragiles : fréquence cardiaque médiane au repos plus élevée	Oui	Non	Ajustement prudent
Souffle cardiaque	(Martin <i>et al.</i> , 2009 ; Mattin <i>et al.</i> , 2015)	Oui	Fragiles : plus souvent la présence d'un souffle cardiaque	Oui	Non	Ajustement prudent
NT-pro-BNP	(Noszczyk-Nowak, 2011)	Oui	Fragiles : concentration en NT pro BNP médiane nettement plus élevée	Oui	Non	Ajustement prudent
Lymphocyte	(Lawler <i>et al.</i> , 2008 ; Day, 2010)	Non	Non	Oui	Non	Ajustement prudent
Granulocyte	(Day, 2010)	Oui	Non	Oui	Non	Ajustement prudent
Ratio CD4/CD8	(Lawler <i>et al.</i> , 2008 ; Day, 2010)	Non	Non	Oui	Non	Ajustement prudent
CRP	(Gori <i>et al.</i> , 2020)	Oui	Non	Oui	Non	Ajustement prudent
Albumine	(Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Oui	Fragiles : albuminémie médiane plus basse	Oui	Non	Ajustement prudent
Hématocrite	(Ludwik <i>et al.</i> , 2022)	Non	Fragiles : taux d'hématocrite médian plus bas	Oui	Non	Ajustement prudent
IGF1	(Greer <i>et al.</i> , 2011 ; Aguiar-Oliveira et Bartke, 2018)	Oui	Fragiles : concentration médiane d'IGF1 plus élevée	Oui	Non	Ajustement prudent

Variables très liées aux composantes du phénotype de fragilité

Santé perçue par le propriétaire		Oui	Fragiles : plus souvent une mauvaise santé perçue par le propriétaire	Oui	Non	Pas d'ajustement
Prise de médicaments		Oui	Fragiles : plus souvent des médicaments de façon régulière	Oui	Non	Pas d'ajustement
Anomalie de la démarche		Oui	Fragiles : plus souvent d'anomalies de démarche	Oui	Non	Pas d'ajustement
NEC	(Adams <i>et al.</i> , 2016 ; Penell <i>et al.</i> , 2019 ; Salt <i>et al.</i> , 2019)	Oui	Non		NEC à âge adulte non connu	Pas d'ajustement

Tableau 15: Identification des covariables d'ajustement

¹ L'ajustement est dit « prudent » car ce sont des variables qui sont plus facteurs intermédiaires que facteurs de confusion. L'ajustement sur les facteurs intermédiaires n'est pas recommandé car ils ne biaisent pas l'association entre la fragilité et le décès. Néanmoins, comme par ailleurs ces variables sont également facteurs de confusion, un ajustement prudent est réalisé afin d'être le plus conservateur possible.

- *Modèle de base*

Indépendamment de l'âge, du sexe, du statut vis-à-vis de la stérilisation, de l'interaction entre le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation et de la race, la fragilité à J0 était significativement associée au décès (p-value globale < 0,01 ; Tableau 16). En particulier, les chiens fragiles mouraient significativement plus rapidement que les chiens non fragiles ($HR_{ajusté} = 5,86 [2,45 ; 14,0]$, p-value < 0,01 ; Tableau 16) Dans l'échantillon, les chiens pré-fragiles mouraient plus rapidement que les chiens non fragiles mais cette différence n'était pas significative ($HR_{ajusté} = 1,40 [0,80 ; 2,45]$, p-value = 0,24 ; Tableau 16).

Caractéristique	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge			Modèle multivarié de base		
	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Fragilité			<0.01			<0.01			<0.01
Non fragile	—	—		—	—		—	—	
Pré-fragile	1,49	0,90 – 2,47	0.12	1,15	0,67 – 1,96	0.61	1,40	0,80 – 2,45	0.24
Fragile	7,18	3,27 – 15,8	<0.01	5,05	2,19 – 11,7	<0.01	5,86	2,45 – 14,0	<0.01
Age à J0 (x 1 an)				1,27	1,12 – 1,43	<0.01	1,27	1,12 – 1,45	<0.01
Golden (vs Labrador)							0,79	0,47 – 1,31	0.36
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les femelles)							1,74	0,73 – 4,19	0.19
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les mâles)							0,49	0,24 – 1,02	0.05
Mâle (vs Femelle chez les stérilisés)							0,92	0,46 – 1,85	0.82
Mâle (vs Femelle chez les non stérilisés)							3,27	1,31 – 8,12	<0.01

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Tableau 16: Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre la fragilité à J0 et le décès

- *Ajustements supplémentaires*

La fragilité restait significativement associée au décès après ajustement sur les variables potentiellement davantage « facteurs de confusion » que « facteurs intermédiaires » : antécédents médicaux (hors ostéoarticulaires et cardiaques), pure race, qualité de l'alimentation passée, vivre dans une maison ou un appartement, environnement fumeur passé ou actuel, revenu mensuel des propriétaires, mauvaise santé buccale, présence de nodule cutané, de trouble de la vision, de trouble de l'audition, de dysplasie, d'arthrose, de boiterie, ALAT (ALanine AminoTransférase), urée, créatinine, glycémie, triglycérides.

La fragilité restait significativement associée au décès après ajustement sur les variables potentiellement davantage « facteurs intermédiaires » que « facteurs de confusion » : antécédents cardiaques, fréquence cardiaque au repos, présence d'un souffle cardiaque, concentration sanguine en NT-pro-BNP, lymphocyte, granulocyte, albumine, IGF1, ratio CD4/CD8, CRP, hématocrite.

Une interaction significative a été mise en évidence entre la présence d'arthrose et la fragilité. L'association entre la fragilité et le décès n'était pas la même chez les chiens arthrosiques et les chiens non arthrosiques. Chez les chiens non arthrosiques, la fragilité était significativement associée au décès (p global $< 0,01$; Tableau 17) et les « hazards ratios » de décès chez les chiens fragiles ($HR_{ajusté} = 10,5$ [2,17 ; 50,3] et chez les pré-fragiles ($HR_{ajusté} = 3,98$ [1,59 ; 9,94] ; Tableau 17) étaient plus élevés par rapport au modèle de base mais l'incertitude était également beaucoup plus grande. Chez les chiens arthrosiques, la fragilité restait également significativement associée au décès (p global $< 0,01$; Tableau 17) mais le « hazards ratio » de décès chez les chiens fragiles était fortement diminué par rapport au modèle de base ($HR_{ajusté} = 2,90$ [1,08 ; 7,78], $p = 0,03$; Tableau 17). Des hypothèses pour expliquer cette interaction seront développées en discussion.

Caractéristique	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Fragilité (chez les non arthrosiques)			<0.01
Non fragile	—	—	
Pré-fragile	3,98	1,59 – 9,94	<0.01
Fragile	10,5	2,17 – 50,3	<0.01
Fragilité (chez les arthrosiques)			<0.01
Non fragile	—	—	
Pré-fragile	0,57	0,28 – 1,18	0.13
Fragile	2,90	1,08 – 7,78	0.03
Présence d'arthrose (vs Absence d'arthrose chez les non fragiles)	2,88	1,24 – 6,66	0.02
Présence d'arthrose (vs Absence d'arthrose chez les pré-fragiles)	0,41	0,18 – 0,94	0.05
Présence d'arthrose (vs Absence d'arthrose chez les fragiles)	0,80	0,16 – 4,05	0.79
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les femelles)	1,91	0,80 – 4,54	0.13
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les mâles)	0,47	0,23 – 0,96	0.03
Mâle (vs Femelle chez les stérilisés)	0,85	0,42 – 1,73	0.65
Mâle (vs Femelle chez les non stérilisés)	3,42	1,42 – 8,21	<0.01
Age à J0 (x 1 an)	1,29	1,13 – 1,48	<0.01

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Tableau 17: Modèle avec interaction entre la fragilité et présence d'arthrose

- *Facteurs intermédiaires*

L'étude n'a pas été construite pour étudier la présence de facteurs intermédiaires dans la relation entre la fragilité et le décès. Il aurait fallu que les différentes variables soient définies en variables dépendantes du temps et qu'on ait une population plus exposée à certaines variables cibles. L'étude de susceptibles facteurs intermédiaires sera donc uniquement exploratoire. Parmi les variables (évaluées à J0) susceptibles d'être des facteurs intermédiaires, la présence d'un souffle cardiaque et d'une boiterie expliquaient une part de l'association entre la fragilité et le décès en réduisant de plus de 10 % le « hazards ratio » associé au décès chez les chiens fragiles par rapport aux chiens non fragiles.

b. Association entre les principales covariables d'intérêt et le décès

- **Sexe et stérilisation**

Une interaction significative entre le sexe et la stérilisation dans l'étude de la relation avec le décès a été mise en évidence ($p = 0,05$). Le statut vis-à-vis de la stérilisation inverse l'association entre le sexe et le décès. C'est une interaction qualitative qui nécessite de présenter les « hazards ratios » dans chaque strate. Chez les femelles et indépendamment de l'âge et de la race, le fait d'être stérilisée n'était pas associé significativement au décès ($HR_{ajusté} = 1,41$ [0,60 ; 3,32], $p = 0,42$; Tableau 18). Chez les mâles et indépendamment de l'âge et de la race, le fait d'être stérilisé était associé au décès ($HR_{ajusté} = 0,47$ [0,23 ; 0,95] ; $p = 0,03$; Tableau 18). Les chiens mâles stérilisés mouraient moins vite que les chiens mâles entiers (Tableau 18). Chez les chiens stérilisés et indépendamment de l'âge et de la race, le fait d'être un mâle n'était pas significativement associé au décès ($HR_{ajusté} = 0,89$ [0,44 ; 1,78], $p = 0,73$; Tableau 18). Chez les chiens non stérilisés et indépendamment de l'âge et de la race, le fait d'être un mâle était associé au décès ($HR_{ajusté} = 2,68$ [1,12 ; 6,45], $p = 0,02$; Tableau 18). Les chiens entiers mâles mouraient plus vite que les chiens entiers femelles (Tableau 18). Ces résultats étaient inchangés après ajustement sur le statut reproducteur vs non reproducteur, sur le statut pure race *versus* croisé, ou sur les revenus mensuels des propriétaires.

Caractéristique	HR ¹	95% CI ¹	p-valeur
Age à J0 (x 1 an)	1,35	1,19 – 1,53	<0.01
Golden (vs Labrador)	0,91	0,56 – 1,48	0.69
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les femelles)	1,41	0,60 – 3,32	0.42
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les mâles)	0,47	0,23 – 0,95	0.03
Mâle (vs Femelle chez les non stérilisés)	0,89	0,44 – 1,78	0.73
Mâle (vs Femelle chez les stérilisés)	2,68	1,12 – 6,45	0.02

¹ HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Tableau 18: Association entre le sexe, la stérilisation et le décès

- **Race**

Indépendamment de l'âge, du sexe et de la stérilisation, le fait d'être un Golden Retriever par rapport à un Labrador Retriever n'était pas associé significativement au décès ($HR_{ajusté} = 0,91$ [0,56 ; 1,48], $p = 0,69$; Tableau 18). Ces résultats restaient inchangés après ajustement sur le statut reproducteur vs non reproducteur, le statut pure race vs croisé ou les revenus mensuels des propriétaires. Néanmoins, la race a été tout de même incluse systématiquement dans le modèle multivarié car elle est une caractéristique de base qui reflète des différences génétiques et morphologiques. De plus, le fait de ne pas être un Labrador Retriever a été identifié comme un facteur de risque de décès dans une cohorte de chiens guides âgés où il y avait majoritairement des Golden et des Labradors Retrievers (Hoummady et al., 2016b).

c. Hypothèse des risques proportionnels

Le tracé des résidus de Schoenfeld et le test de Therneau ne mettent en évidence d'écart à l'hypothèse de proportionnalité des risques pour l'ensemble des variables testées dans le modèle de Cox : âge, sexe, stérilisation, interaction entre la stérilisation et le sexe, race, antécédents médicaux, cardiaques, qualité de l'alimentation passée, environnement fumeur actuel ou passé, vivre dans une maison ou un appartement, revenu mensuel du propriétaire, présence de souffle cardiaque, fréquence cardiaque au repos, nodule cutané, trouble de la vision, de l'audition, dysplasie, arthrose, NT-pro-BNP, granulocyte, lymphocyte, hématicrite, urée, créatinine, albumine, ALAT, glycémie, triglycéride, IGF1, CRP et ratio CD4/CD8. Les tracés des résidus de Schoenfeld de la fragilité et de l'âge sont présentés en Figure 28. Aucune répartition particulière du nuage de point n'est observée et les résidus sont bien centrés en 0 (Figure 28).

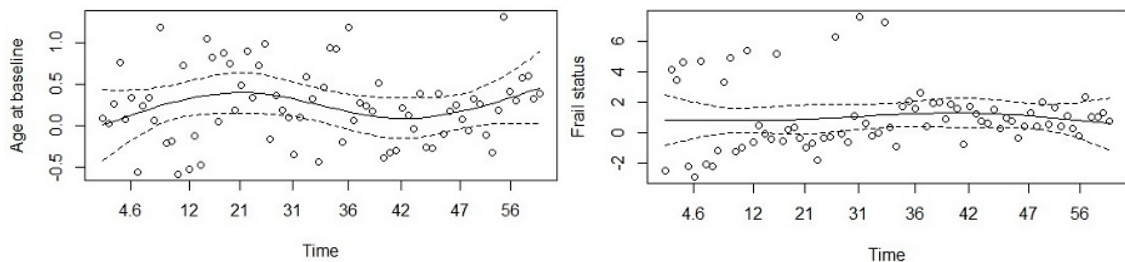


Figure 28: Tracés des résidus de Schoenfeld

d. Hypothèse de la log-linéarité des associations

Pour toutes les variables quantitatives incluses dans le modèle de Cox, la linéarité était acceptée (âge, fréquence cardiaque au repos, NT-pro-BNP, granulocyte, lymphocyte, hématicrite, urée, créatinine, albumine, ALAT, glycémie, triglycéride, IGF1, CRP et ratio CD4/CD8). En particulier, l'hypothèse de log-linéarité l'association entre l'âge et la survenue de décès, qui est un facteur de confusion majeur dans la relation entre la fragilité et le décès, a été acceptée suite aux vérifications suivantes :

- 1) Le tracé des résidus de martingales ne montrait pas de forme particulière du nuage de points et les résidus étaient centrés sur 0 (Figure 29). Un outlier (rouge sur Figure 29) était observé pour un individu qui est rentré à 16 ans dans l'étude et qui a vécu jusqu'à 20 ans (ce qui correspond à une longévité extrême pour un Retriever).

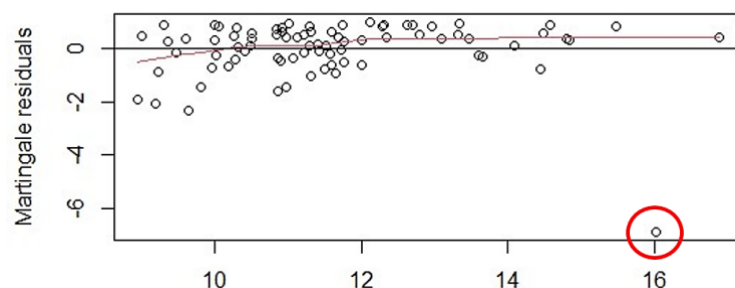


Figure 29: Tracé des résidus de martingale de l'âge

2) Avec les données complètes, la modélisation par spline apparaissait comme le meilleur modèle (Tableau 19). Néanmoins, les splines sont très sensibles aux outliers et peuvent être surajustés aux données. Or ici, le but n'était pas d'étudier finement la forme fonctionnelle de l'âge mais de contrôler correctement cette variable dans l'étude de l'association entre la fragilité et le décès. La modélisation de l'âge en log-linéaire est suffisante pour réaliser cet objectif. De plus, en excluant l'outlier, les AIC étaient semblables, ce qui appuie le fait que la modélisation par spline était trop ajustée aux données avec une forte influence de l'outlier.

Codage de l'âge	Log-linéaire	Variables indicatrices	Spline
Avec les données complètes			
AIC	511,5	506,4	501,2
En excluant l'outlier			
AIC	484,3	488,6	485,8

Tableau 19: Comparaison des AIC

3) Le modèle avec ajustement sur l'âge en log-linéaire et le modèle avec l'âge en spline donnaient des résultats similaires dans l'étude de l'association de la fragilité et du décès (Figure 30).

Caractéristique	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge en log-linéaire			Modèle ajusté sur l'âge en spline*		
	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Fragilité (chez les arthrosiques)			<0.01			<0.01			<0.01
Non fragile	—	—		—	—		1,00	—	
Pré-fragile	1,49	0,90 – 2,47	0.12	1,15	0,67 – 1,96	0.61	1,08	0,64 – 1,82	0.78
Fragile	7,18	3,27 – 15,8	<0.01	5,05	2,19 – 11,7	<0.01	5,42	2,41 – 12,2	<0.01
Age à J0 (x 1 an)				1,27	1,12 – 1,43	<0.01			

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Figure 30: Ajustement sur l'âge en Log-linéaire et en spline

*Spline cubique restreint

e. Analyses de sensibilité

- « Hazards ratios » cause spécifique

Pour étudier la relation causale entre la fragilité et le décès, l'idéal aurait été d'étudier l'association entre la mort *naturelle* et la fragilité. Des « hazards ratios » cause spécifique ont alors été estimés. Néanmoins, il n'a pas été possible de définir l'évènement d'intérêt par les seules morts naturelles car une très grande majorité des chiens étaient euthanasiés (64/75 évènements). Se restreindre aux morts naturelles aurait mené à un biais de sélection majeur, à une puissance insuffisante pour étudier la relation entre la fragilité et le décès et à un biais par censure informative des euthanasies pour raisons rapidement mortelles. Les euthanasies pour des raisons rapidement mortelles (cancer, d'insuffisance organique, d'accident ou de trouble neurologique) ont donc été regroupées avec les morts naturelles. Seules les euthanasies pour incapacité (22/75 évènements) ont alors été considérées comme évènement concurrent. En résumé, le nouvel évènement était la mort naturelle ou l'euthanasie pour raisons rapidement mortelles, et le phénomène de censure comprenait l'euthanasie pour raisons non rapidement mortelles ou le fait que le chien soit encore vivant à la fin de l'étude.

En estimant des « hazards ratios » cause spécifique, la fragilité restait associée au décès par mort naturelle ou par euthanasie pour raisons rapidement mortelles (p global = 0,03). En particulier, les chiens fragiles mouraient plus vite que les chiens non fragiles ($HR_{ajusté} = 4,20$ [1,44 ; 12,2], $p < 0,01$; Tableau 20) et les chiens pré-fragiles mouraient plus vite que les chiens non fragiles avec une différence à la limite de la significativité ($HR_{ajusté} = 1,92$ [0,93 ; 3,93], $p = 0,08$; Tableau 20).

Caractéristique	HR ¹	95% CI ¹	p-valeur
Fragilité			0.03
Non fragile	—	—	
Pré-fragile	1,92	0,93 – 3,93	0.08
Fragile	4,20	1,44 – 12,2	<0.01
Age à J0 (x 1 an)	1,17	1,00 – 1,37	0.06
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les femelles)	3,55	0,98 – 12,9	0.03
Stérilisé (vs Non stérilisé chez les mâles)	0,51	0,20 – 1,28	0.14
Mâle (vs Femelle chez les stérilisés)	0,70	0,29 – 1,69	0.41
Mâle (vs Femelle chez les non stérilisés)	4,85	1,29 – 18,3	<0.01

¹ HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Tableau 20: « Hazards ratios » cause spécifique

La méthode par estimation de « hazards ratios » cause spécifique a comme hypothèse forte que la censure des évènements concurrents soient non informatives, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas de dépendance entre les causes d'évènements. Cette hypothèse est non testable. Dans notre cohorte, indépendamment des comorbidités, les situations d'incapacité qui ont mené à une décision d'euthanasie (paralysie/parésie de l'arrière train, difficulté à s'alimenter, incontinence urinaire, faiblesse, désorientation ...), ne sont, *a priori*, pas fortement associées à un décès précoce par rapport à un individu senior de même âge. Bien que la qualité de vie soit dégradée, les chiens peuvent vivre avec les incapacités décrites dans notre cohorte.

- *Exclusion des temps des suivis < 6 mois*

Après exclusion des temps de suivi < 6 mois, la fragilité restait associée au décès (p global < 0,01) sans modifier la force de l'association entre la fragilité et le décès ($HR_{ajusté} = 1,44$ [0,82 ; 2,56], p = 0,21 pour les pré-fragiles par rapport aux non fragiles et $HR_{ajusté} = 6,11$ [2,37 ; 15,8], p < 0,01 pour les fragiles par rapport aux non fragiles).

4. Discussion

A. Principaux résultats

a. Validation du phénotype de fragilité canine

Notre étude a permis de définir un phénotype de fragilité à 5 composantes chez le Labrador et le Golden Retrievers senior qui était significativement associé à la survenue d'un décès tout cause après ajustement sur l'âge, le sexe, la stérilisation, l'interaction entre la stérilisation et le sexe, la race et sur différents facteurs de risque de décès. C'est à notre connaissance la première cohorte prospective qui caractérise un phénotype de fragilité chez le chien à partir de tests de performances physiques. Une première étude rétrospective, menée chez des chiens guides âgés, majoritairement de race Labradors et Goldens retrievers, avait déjà défini un phénotype de fragilité à 5 composantes, associé à la survenue d'un décès tout cause, en sélectionnant les variables les plus pertinentes dans une grille d'examen gériatrique (Hua *et al.*, 2016). Notre étude confirme ces résultats en évaluant les 5 composantes à l'aide de mesures objectives. Par ailleurs, une équipe italienne a adapté le Frailty Index de Rockwood au chien, au sein d'une cohorte de chiens adultes de tout âge et de tout race (Banzato *et al.*, 2019). Il est difficile de comparer nos résultats avec leur étude qui n'a ni la même population source ni le même cadre conceptuel pour évaluer la fragilité. Néanmoins, elle apporte une preuve supplémentaire de la possibilité d'adapter la fragilité au chien. De plus, il est intéressant de noter que dans l'étude de Banzato *et al.*, après ajustement sur leur Frailty index, l'âge n'était plus associé significativement au décès alors qu'il restait très associé au décès après ajustement sur notre phénotype de fragilité dans notre étude. L'index de fragilité de l'étude de Banzato *et coll.* est donc moins spécifique que notre phénotype car leur Frailty index semble capturer une plus grande partie de l'âge biologique.

Par rapport à l'étude de Hua *et al* qui ne définit que deux groupes de fragilité : les chiens « fragiles » et les chiens « non-fragiles », notre étude a classé la fragilité en trois classes de la même façon que l'étude pionnière de Fried (Fried *et al.*, 2001) : chiens « fragiles », chiens « pré-fragiles » et chiens « non-fragiles ». Nous étions conscients de perdre en puissance statistique en considérant trois groupes de fragilité mais nous souhaitions bien définir notre exposition, en ne mélangeant pas les pré-fragiles avec les fragiles. En effet, la fragilité est définie comme étant multidimensionnelle avec des déficits dans plusieurs grands systèmes. Il nous semblait donc essentiel de définir le groupe « fragile » avec la présence d'au moins trois composantes pour refléter cet aspect multidimensionnel de la fragilité. Les chiens fragiles mouraient beaucoup plus rapidement que les chiens non fragiles, ce qui était attendu avec cette forte spécificité de la définition du groupe « fragile ». Les chiens pré-fragiles ne mouraient pas significativement plus rapidement que les chiens non-fragiles. Cela peut être expliqué par la présence de biais de classement non différentiel détaillé à la partie Biais de classement. Nous pouvons l'expliquer par un probable manque de puissance consécutif à cette définition de la fragilité en trois classes et à plusieurs possibles erreurs de classement sur la fragilité, pouvant mener à un biais de classement non différentiel qui diminuerait la force de l'association (voir partie Biais de classement ci-après).

b. Développement de mesures objectives de fragilité chez le chien

Le travail de thèse de Sara Hoummady (Hoummady, 2016a) a permis de définir des tests de performances physiques chez le chien pour les composantes « Mobilité », « Endurance » et « Force » évalués à J0 dans la cohorte SeniorDog.

Pour l'évaluation de la mobilité, c'est la première fois que le « Timed Rapid Gait » a été adapté au chien. Ce test a l'avantage d'être simple, rapide à mettre en œuvre, fiable et valide chez l'Homme (Kim et al., 2010). Il est proche du test de vitesse de marche sur 10 mètres avec le chien en liberté, développé par l'équipe du *Dog aging project*. Comme cette étude a été publiée après le commencement de notre cohorte, il n'y a pas eu standardisation des protocoles. Leur test ne correspond pas exactement à celui défini dans notre étude car sur les 10 mètres du test, il n'y a pas eu de soustraction d'une phase d'accélération et une phase de décélération et de normalisation du test sur la hauteur des pattes du chien (Morgan et al., 2019). Dans cette étude, le test « chien en liberté » était le plus performant pour détecter les changements de mobilité (Morgan et al., 2019) ce qui appuie la pertinence de l'évaluation de la mobilité « chien en liberté » dans notre étude.

Pour comparer nos résultats à ceux de l'étude du *Dog aging project*, nous avons converti notre distance non normalisée en vitesse. Dans l'étude du *Dog aging project*, la vitesse moyenne (\pm écart-type) était de $2,99 \pm 0,99$ m/s avec un âge médian des chiens de 6 ans (âges allant de 1 à 16 ans) (Morgan et al., 2019) et dans notre cohorte la vitesse moyenne (\pm écart-type) était de $1,99 \pm 0,84$ m/s avec un âge médian de 11,3 ans (âges allant de 9 à 16,9 ans). La vitesse est plus faible dans notre étude car les chiens de notre échantillon étaient plus âgés, mais elle reste dans un même ordre de grandeur. L'âge était faiblement mais significativement inversement proportionnel à la vitesse de marche (dans l'étude du *Dog aging project* : $R^2 = 0,17$, $P < 0,02$ et dans notre étude : $R^2 = 0,15$, $P < 0,01$ voir Figure 31). Ce lien entre âge et vitesse de marche était attendu, ce qui atteste d'une certaine validité de ces méthodes de mesures de la mobilité (Morgan et al., 2019).

Dans notre étude, nos seuils de présence d'une « faible mobilité » sont des seuils de présence intra-étude non généralisable car basés sur la distribution de la composante au sein de notre échantillon. Des études ultérieures sont nécessaires pour l'élaboration de seuil de référence chez le chien.

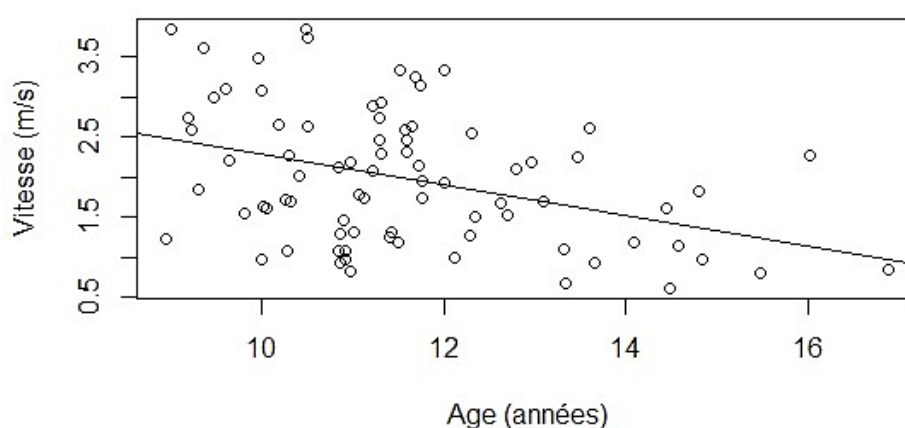


Figure 31 : Relation entre la vitesse au "Timed rapid gait " et l'âge au sein de la cohorte SeniorDog

Pour l'évaluation de la force, c'est la première fois qu'un test de traction avec un harnais a été proposé pour évaluer une force physique. Il est inspiré du sport de traction canine (Helton, 2011). Plus récemment, un test de traction a également été proposé mais en mesurant le temps pour tracter un chariot sur une certaine distance et non par la mesure du poids tracté par un dynamomètre (Fleyshman *et al.*, 2021). Le poids du chien, qui influence le résultat du test (Figure 16 ; Helton, 2011), était pris en compte différemment dans les deux études : par normalisation du résultat du test par le poids du chien dans notre étude et en adaptant la charge à tracter à 1,5 fois le poids du chien dans l'étude de Fleyshman (Fleyshman *et al.*, 2021).

Pour l'évaluation de l'endurance, le « 6 minutes Walk » est le principal test utilisé chez le chien. Il est donc pertinent de le garder dans la suite des études de l'évaluation de l'endurance pour la standardisation des protocoles (Boddy *et al.*, 2004 ; Manens *et al.*, 2014 ; Lilja-Maula *et al.*, 2014). Ce test est simple et assez rapide pour être utilisé en pratique clinique.

Cette étude s'est basée sur un questionnaire pour évaluer l'activité physique et la perte de poids involontaire.

Pour l'évaluation de l'activité physique, l'administration d'un questionnaire permettait de collecter l'information rapidement. Notre questionnaire a été adapté du questionnaire de Sallander, déjà montré comme étant fiable et valide chez le chien (Sallander *et al.*, 2001). Il ne portait que sur les activités du chien réalisées avec le propriétaire et non celles où le chien était seul, les propriétaires n'étant pas été capables de correctement les estimer. Cette mesure de l'activité physique du chien avec le maître est intéressante en soi car elle évalue indirectement l'impact des habitudes des propriétaires sur la sédentarité du chien. Elle permet d'identifier les cas où une réadaptation de l'activité physique avec les propriétaires est nécessaire, notamment en termes de durée, fréquence et intensité des activités (Frye *et al.*, 2022). Cela met également en évidence la nécessité d'une éducation des propriétaires sur le besoin d'exercice physique d'un vieux chien. Par exemple, dans notre cohorte, certains propriétaires ne faisaient pas d'autres sorties avec leur chien que le laisser en liberté dans le jardin.

Il est important de prendre en compte l'intensité de l'activité (Taylor *et al.*, 1978) et pas seulement sa durée comme le propose certains questionnaires (Sallander *et al.*, 2001). Vingt minutes d'activité à faible intensité ne sont pas équivalentes à vingt minutes d'activité intense, surtout pour un vieux chien. L'intensité de chaque activité était définie par le pourcentage de V_{O2max} nécessaire pour réaliser cette activité (Taylor *et al.*, 1978). Dans la littérature, les activités étaient classées par intensité faible (< 30 % la V_{O2max}), intensité modérée (30 à 50 % de la V_{O2max}) et intensité intense (>50% de la V_{O2max}) (Thatcher *et al.*, 2010). Des études supplémentaires sont alors nécessaires pour étudier plus précisément l'intensité de chaque type d'activité au sein de chaque classe d'intensité. Cela serait notamment réalisable par la mesure de variation de mouvement du tronc enregistrée avec un accéléromètre qui permet plus de précision (Morrison *et al.*, 2014). Les mesures par accéléromètre à la maison ont également l'avantage d'évaluer l'activité du chien de façon exhaustive, c'est-à-dire dans tous les moments de la journée et pas seulement durant les activités avec le propriétaire (Morrison *et al.*, 2014). Cette mesure nécessite en revanche l'utilisation de matériel spécialisé et d'une période de mesure assez longue pour être représentative (Morrison *et al.*, 2013), ce qui n'est pas idéal pour une évaluation en pratique clinique.

c. Corrélation entre les composantes

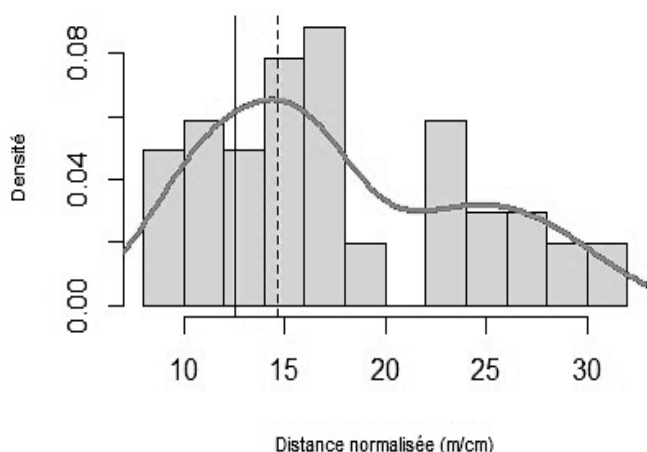
Les corrélations entre les 5 composantes de notre phénotype mises en évidence au sein de nos données étaient attendues (Figure 24). En effet, une même mesure peut évaluer plusieurs aspects du fonctionnement physique sans qu'il ne soit possible d'en séparer les composantes (Bohannon, 2019). Ainsi, la corrélation positive entre l'endurance et la mobilité peut s'expliquer par le fait que les tests utilisés évaluaient plusieurs aspects du fonctionnement physique. Un test de vitesse de marche (durée pour parcourir une distance fixe) évalue la mobilité mais dépend aussi de la force, de l'endurance, de l'équilibre. De même, le test du « 6-minute Walk » (longueur parcourue en un temps fixé assez long pour pouvoir ressentir de l'épuisement) évalue principalement l'endurance mais dépend aussi de la mobilité, de la force et de l'équilibre.

d. Interaction entre fragilité et arthrose

Au sein de notre cohorte, nous avons observé une interaction entre la fragilité et l'arthrose dans l'étude de l'association avec le décès. L'association entre la fragilité et le décès est différente chez les chiens arthrosiques et les chiens non arthrosiques. Une hypothèse pour expliquer cette différence serait que l'arthrose vient mimer un phénotype de fragilité sans résulter d'une dérégulation systémique. En effet, dans l'idée de Fried, les composantes du phénotype de fragilité doivent être l'expression clinique d'une dérégulation multisystémique à l'échelle moléculaire, cellulaire et physiologique pour être pertinentes (Fried *et al*, 2001). L'arthrose dégrade les performances physiques sans que cela ne soit une conséquence d'une dérégulation multisystémique.

A fragilité égale, les chiens arthrosiques sont probablement moins performants aux tests de performance physique que les non arthrosiques, à cause de la gêne que leur provoque l'arthrose. Et donc, à performance physique égale, les non arthrosiques seront certainement plus fragiles que les arthrosiques, n'ayant pas l'arthrose qui explique une partie de leur mauvaise performance. Sachant que les seuils de présence des composantes ont été définis par le premier ou le dernier quartile au sein de l'échantillon de tous les chiens, sans différencier des seuils spécifiques chez les arthrosiques et les non arthrosiques, nous pouvons faire l'hypothèse que les chiens arthrosiques ont été sélectionnés moins sévèrement que les chiens non arthrosiques. Pour tester cette hypothèse, nous avons redéfini, pour chaque composante, des seuils de présence de la composante spécifiques aux chiens non arthrosiques et aux chiens arthrosiques. Pour la composante « Endurance », l'hypothèse était vérifiée : on observait un écart important entre les seuils de présence de cette composante des chiens arthrosiques (12,6 m/cm) et des chiens non-arthrosiques (19,4 m/cm, Figure 32). De ce fait, puisque nous n'avons pas utilisé de seuils spécifiques chez les arthrosiques et les non arthrosiques, mais un seuil global de 14,6 m/cm pour tous les chiens, les chiens arthrosiques ont été sélectionnés moins sévèrement que les non arthrosiques pour la composante « Endurance ». Les chiens non arthrosiques, présentant la composante « faible endurance » sont donc vraisemblablement plus sévèrement fragiles que les chiens arthrosiques présentant cette composante, d'où une force d'association plus importante entre la fragilité et le décès chez les non arthrosiques (Tableau 17).

Endurance des chiens arthrosiques



Endurance des chiens non arthrosiques

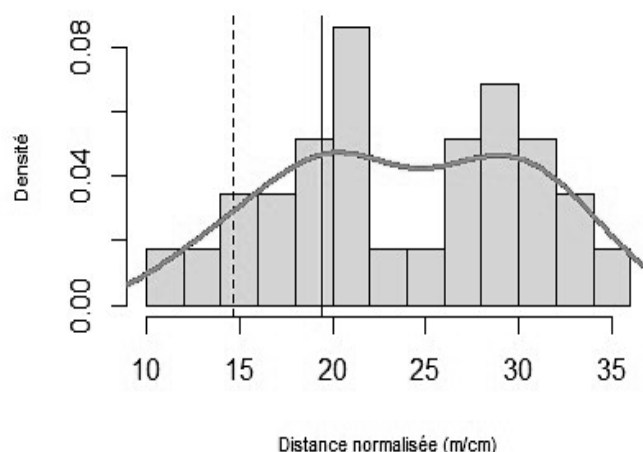


Figure 32: Distribution et seuil de présence de la composante "Endurance" chez les arthrosiques et chez les non-arthrosiques

(barre verticale en trait plein : seuil spécifique, barre verticale en pointillé : seuil global)

L'arthrose a également pu jouer un rôle de confusion dans l'association entre la fragilité et le décès. La mortalité liée à l'arthrose n'est que peu étudiée en humaine et chez le chien (Hochberg, 2008). La mortalité dans un contexte d'arthrose serait expliquée par des niveaux d'activité physique réduits, par la présence d'affections associées (obésité) et par les effets indésirables des médicaments utilisés pour traiter l'arthrose symptomatique, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Hochberg, 2008). Il est possible qu'une partie de la mortalité liée à l'arthrose soit expliquée par la survenue de fragilité par la suite. En effet, l'arthrose serait un facteur de risque de fragilité en diminuant l'activité physique : voie d'entrée dans le cercle vicieux de dérégulation énergétique (Fried *et al*, 2001).

C. Généralisation des résultats

a. Biais de sélection

Dans la littérature, la longévité médiane des Labradors Retrievers (dans une cohorte où l'âge médian à J0 était de 6,5 ans (allant de 5,3 à 8,5 ans)) a été estimée à 13,6 ans (allant de 9,7 à 16,9 ans) par la méthode de Kaplan Meier (Adams *et al.*, 2016). L'étude historique de Michell a estimé la durée de vie médiane des Labradors Retrievers à 12,6 ans et celle des Golden Retrievers à 12 ans (Michell, 1999) mais sans tenir compte des animaux encore vivants dans la base de données, entraînant de la censure à droite et généralement une sous-estimation de la durée de vie (Urfer, 2008). Plus récemment, via la base de données Vetcompass, dont l'âge médian était de 4,9 ans (allant de 0 à 19,8 ans), la durée de vie médiane des Labradors Retrievers a été estimée à 12 ans (allant de 0 à 16 ans) mais encore une fois sans considérer les censures à droite (McGreevy *et al.*, 2018). Dans notre cohorte, l'âge médian à J0 était de 11,3 ans et la longévité médiane [IC] des chiens était de 14,3 ans [13,2 ; 14,8] chez les Labradors Retrievers (allant de 10,3 à 17,4 ans) et de 13,3 ans [13,0 ; 14,4] chez les Golden Retrievers (allant de 10,9 à 20,6 ans) ce qui est légèrement supérieur à la longévité médiane documentée dans la littérature dans des cohortes de chiens adultes. Cette différence s'explique par le fait que nous avons sélectionné des chiens qui sont déjà entrés dans le stade gériatrique, sélection cohérente avec notre question de recherche : pour répondre à l'objectif de notre étude, notre population cible est la population de chiens âgés et non la population générale des chiens, car la fragilité est un syndrome gériatrique principalement observable chez les individus âgés (hors cas d'organisme à vieillissement accéléré). Ainsi, les chiens qui n'ont pas vécu assez longtemps pour être inclus dans notre étude sont morts avant d'être entrés en stade gériatrique où l'on observe les syndromes liés au vieillissement. Un biais de sélection lié à l'âge peut tout de même être présent car nous n'avons pas suivi tous les chiens dès leur entrée en stade gériatrique. L'âge d'entrée dans la cohorte allait de 9 ans à 16,9 ans. Il y a donc vraisemblablement un biais des survivants car les chiens qui sont rentrés tardivement dans la cohorte ont dû vivre jusqu'à ce temps pour être inclus, et ils sont donc potentiellement en meilleure santé (et ainsi, la fragilité de ces chiens là a peut-être un impact moins important sur le décès que la fragilité canine en général).

Notre étude n'a inclus que des chiens de race Golden et Labradors retrievers. Or, l'espèce canine a une diversité génétique et phénotypique très importante liée à la sélection par l'Homme. Les races entre elles diffèrent sur de nombreux points : longévité, prévalence des maladies, capacité physique (Egenvall *et al.*, 2005 ; Fleming *et al.*, 2011). La généralisation des résultats obtenus chez les Retrievers dans notre cohorte (association entre fragilité et décès) aux autres races nécessitent alors des études supplémentaires. Cela dit, nous n'avons pas d'hypothèses qui expliquerait que le phénotype de fragilité tel que nous l'avons défini en utilisant les critères de Fried ne soit associé au décès que chez les chiens Retrievers, et pas chez des chiens de races différentes. Le Frailty Index de l'étude de Banzato a été validé dans un échantillon de toute race (Banzato *et al.*, 2019). La fragilité, évaluée par le Frailty Index, semble donc être associée au décès quelque soit la race. Néanmoins, le fait d'avoir regroupé toutes les races peut masquer ou déformer certaines associations et ne permet pas d'étudier correctement l'influence d'expositions telles que l'obésité, la durée d'exposition aux gonades sur la longévité, l'incidence et l'âge d'apparition de certaines maladies liées aux vieillissements (Waters, 2014).

Avoir l'ensemble de ces vaccinations à jour était également un critère d'inclusion. Les chiens inclus étaient donc des chiens suivis, au minimum annuellement, par leur vétérinaire pour leurs rappels de vaccin. Ils étaient alors vraisemblablement en meilleure santé et mieux suivis médicalement que la population générale des Golden et Labrador Retrievers. Ce critère de sélection ne pose *a priori* pas de problème pour l'objectif de notre travail : il est peu probable que l'association entre la fragilité et le décès soit différente dans une population de chiens en moins bonne santé et moins bien suivie médicalement.

Le recrutement a été assez large. Un des critères de sélection qui pourrait être lié au fait que certains chiens soient référés au CHUVA n'a *a priori* que peu d'impact sur la généralisation de l'association entre la fragilité et le décès, au vu de la diversité des autres sources de recrutement. De plus, ce critère de sélection ne pose *a priori* pas de problème pour l'objectif de notre travail : il est peu probable que l'association entre la fragilité et le décès soit différente dans une population de chiens suivis dans des consultations spécialisées que dans la population générale.

b. Biais de classement

- *Erreurs de classement sur le critère de jugement principal*

Notre critère de jugement « mort toute cause » rend presque impossible les erreurs de classement sur ce critère, qu'elles soient différentielles ou non différentielles. Il est difficilement envisageable qu'un propriétaire se trompe sur le statut vital de son chien au moment de l'appel téléphonique du suivi annuel. La « mort toute cause » a l'inconvénient d'être un critère de jugement composite qui mélange les morts par euthanasie et les morts naturelles. Néanmoins, pour l'objectif de notre étude, l'association de la fragilité et la mort tout cause (dont l'euthanasie) est pertinente en soi. Pour rappel, la fragilité est la diminution de réserve et de résistance face aux stress résultant de déclin cumulatifs dans plusieurs systèmes physiologiques et causant une vulnérabilité aux événements indésirables (Fried *et al.*, 2001). Un outil évaluant la fragilité peut alors être validé en montrant qu'il est prédictif d'évènements négatifs de santé et de dégradation de l'état de santé *quelle qu'en soit l'issue* (Walston *et al.*, 2006). En médecine humaine, les études sur la fragilité ont souvent des critères de jugements multiples : hospitalisation, chutes, incapacités, complications, institutionnalisation, décès etc... (Fried *et al.*, 2001 ; Clegg *et al.*, 2013 ; Yin *et al.*, 2021). Les euthanasies, étant associées à des situations de qualité de vie dégradée dans notre cohorte, sont bien la conséquence d'évènements négatifs de santé qui, en médecine humaine, auraient pu mener à une institutionnalisation ou à une hospitalisation longue. Le modèle canin reste alors pertinent pour la fragilité humaine, avec la pratique de l'euthanasie pour incapacité comme équivalent de l'institutionnalisation.

Malgré certaines exceptions, l'euthanasie peut être considérée comme une mesure plutôt acceptable de dégradation de l'état de santé (Creedy *et al.*, 2016). C'est un acte contrôlé par l'avis du vétérinaire qui est en droit de refuser une euthanasie s'il considère une raison comme inacceptable. L'acte d'euthanasie est généralement justifié par un mauvais état de santé avec une répercussion importante sur la qualité de vie et les activités quotidiennes du chien et avec peu d'espoir d'amélioration (Gates *et al.*, 2017). Dans certains cas, les propriétaires ne peuvent pas continuer les soins pour des raisons financières : cela représentait 25 % des euthanasies dans une étude sur la fin de vie des chiens en Nouvelle Zélande (Gates *et al.*, 2017). Dans ces situations, les difficultés financières ne sont généralement pas la seule raison, la qualité de vie du chien pouvant déjà être très impactée et le pronostic sombre.

De plus, les états de santé menant à une décision d'euthanasie sont tout aussi importants à étudier et à prévenir que les états de santé menant vers la mort. Ils permettent d'identifier des situations délicates éthiquement où le vieillissement est associé à une qualité de vie dégradée sans forcément être associé à une mort précoce. En médecine vétérinaire, la pratique de l'euthanasie engage fortement l'éthique du propriétaire sur sa vision d'une qualité de vie acceptable. Lorsque la possibilité d'une fin de vie est envisageable par le vétérinaire, c'est ensuite aux propriétaires que revient la décision d'euthanasie : ils sont obligés de se positionner sur ce qu'ils considèrent comme acceptable ou non de faire vivre à leur animal. Ils partagent, avec le vétérinaire, le pouvoir et la responsabilité de décider de la vie de l'animal. Par cet intermédiaire, il est possible d'identifier des situations de qualité de vie dégradée particulièrement impactantes moralement pour que le propriétaire envisage une fin de vie. Cela permet de mieux considérer la gestion des troubles spécifiques qui sont associés à une demande d'euthanasie (Pegram *et al.*, 2021).

L'estimation des « hazards ratios » cause spécifique montrait que la fragilité restait associée au décès par mort naturelle et par euthanasie pour raisons rapidement mortelles, toute chose égale par ailleurs. Sous réserve d'absence de biais de confusion non pris en compte, la fragilité semble causalement associée à la mort naturelle, ce qui apporte une validité supplémentaire à notre phénotype.

- *Erreur de classement sur l'exposition principale (le phénotype de fragilité)*

Pour les composantes « Force », « Activité physique », « Mobilité » et « Endurance », le critère de présence a été défini par des seuils arbitraires : un quantile de la distribution. Des erreurs de classement sur ces composantes sont alors possibles et pourraient entraîner un biais de classement non différentiel (ces erreurs ne peuvent en effet pas dépendre de la survenue par la suite d'un décès). Si ce biais existe, il est généralement conservateur et diminuerait la force de l'association entre la fragilité et le décès. Il ne remettrait donc pas en cause la validation de notre phénotype. Ces erreurs de classement sont, *a priori*, limitées pour le groupe « fragile » car il est peu probable qu'un chien soit classé à tort dans les trois composantes.

La fragilité est variable au cours du temps et peut être réversible : des chiens pré-fragiles et fragiles peuvent redevenir non fragiles et des chiens non fragiles ou pré-fragiles peuvent devenir fragiles (Fried *et al.*, 2001). Dans notre étude, en n'évaluant la fragilité qu'à J0 en variable fixe, des erreurs de classement non différentielles sont probables par changement de groupe de fragilité des chiens au cours du suivi. Ces erreurs peuvent mener à un biais de classement non différentiel qui diminuerait la force de l'association entre la fragilité et le décès et pourrait expliquer un manque de puissance statistique pour montrer que les chiens pré-fragiles sont associés au décès par rapport aux chiens non-fragiles.

Des erreurs de classement différentielles sur la fragilité ne sont pas possibles. En effet, la fragilité ayant été évaluée à J0, avant donc la survenue du critère de jugement principal (le décès), les erreurs de classement sur la fragilité ne peuvent pas dépendre du critère de jugement.

c. Biais de confusion

La grande majorité des variables, dont nous suspectons un rôle potentiel de confusion dans l'association entre la fragilité et le décès, a été correctement contrôlée au sein d'un modèle multivarié de Cox. Il persiste probablement du biais de confusion résiduel dû à la note d'état corporel et la stérilisation.

La note d'état corporel et en particulier l'obésité n'ont pas pu être contrôlées. Nous n'avons collecté que la note d'état corporel à J0, déjà modifiée par les maladies et les changements liés aux vieillissements et très liée à la composante « Perte de poids involontaire » de notre phénotype. L'obésité est probablement un facteur de confusion dans l'association entre la fragilité et le décès, étant à la fois facteur de risque de décès chez le chien, en particulier chez les Retrievers (Adams *et al.*, 2016 ; Penell *et al.*, 2019) et très probablement facteur de risque de fragilité (Creevy et Promislow, 2019). Cela entraîne un biais de confusion qui vient remettre en question l'association entre la fragilité et le décès. Néanmoins, au vu de la force de l'association entre la fragilité et le décès, il est peu probable que l'obésité vienne entièrement l'expliquer. De plus, les principaux médiateurs entre l'obésité et la mort ont été contrôlés (comorbidité, inflammation, changement immunitaire et hormonale). Le biais de confusion lié à l'obésité est alors réduit, même s'il reste forcément de la confusion résiduelle.

L'étude de Banzato *et al* a inclus la note d'état corporel évaluée à l'inclusion dans leur modèle, et a conclu à un effet protecteur du surpoids sur la survie globale (Banzato *et al*, 2019). Cette association, *a priori* contre intuitive, n'est probablement pas causale. Elle est généralement la conséquence d'un biais de causalité inverse, d'un biais de classement ou de collider¹ par stratification et est nommée « paradoxe de l'obésité » (Arah, 2008).

La variable stérilisation n'a pas été correctement définie. Les stérilisations précoces n'ont pas été différenciées des stérilisations tardives, alors que les stérilisations tardives font généralement suite à une indication médicale (pyomètre, néoplasie). Nous n'avons donc pas contrôlé correctement l'effet de la stérilisation. Dans de prochaines études sur la fragilité dans le modèle canin, il serait judicieux de définir la variable stérilisation par le nombre d'années sous influence d'hormones sexuelles (Waters *et al.*, 2009 ; Waters *et al.*, 2017), ce qui permettrait de mieux définir la fenêtre d'exposition et de pouvoir étudier la relation entre l'exposition des hormones sexuelles et la fragilité (Kane et Howlett, 2021).

¹ Un collider est une variable conséquence de l'exposition d'intérêt et du critère de jugement. Ajuster sur un collider peut créer une association trompeuse entre l'exposition d'intérêt et le critère de jugement alors qu'en fait il n'en existe aucune.

E. Différence en termes de survie selon le sexe, la stérilisation et la race

a. Selon la stérilisation

La stérilisation n'a pas le même avantage en termes de survie chez les mâles que chez les femelles (Simpson *et al.*, 2019 ; Urfer *et al.*, 2019) et doit donc être étudiée chez la femelle et chez le mâle séparément. Cette interaction entre le sexe et la stérilisation est retrouvée dans nos données.

Les études sur l'intérêt de la stérilisation chez le chien portent le plus souvent sur la modification du risque de maladie suite à la stérilisation et peu sur l'impact sur la durée de vie. L'effet de la stérilisation sur la longévité reste alors encore peu clair. Chez la femelle, les études documentent majoritairement une plus grande longévité des femelles stérilisées (Michell, 1999 ; O'Neill *et al.* 2013 ; Kent *et al.*, 2018 ; Urfer *et al.*, 2019), notamment chez les Labradors Retrievers (McGreevy *et al.*, 2018). Néanmoins, il y a également des études qui ne montrent pas d'effet ou un effet délétère de la stérilisation sur la longévité des femelles stérilisées et notamment dans les grandes races (Waters *et al.*, 2009 ; Waters *et al.*, 2017). Les études de Waters ont l'avantage de mieux définir l'exposition en considérant le nombre d'années sous influence ovarienne.

Chez les femelles, la stérilisation conférerait un avantage par l'élimination des risques liés à la gestation, à la mise bas et par la réduction du risque de tumeurs mammaires et d'infections utérines, mais les études sur le sujet sont peu nombreuses (Beaudu-Lange *et al.*, 2021) ou controversées (Beauvais *et al.*, 2012). De plus, ces affections, tumeurs mammaires ou pyomètres, sont des affections peu ou modérément létales : leur prévention ne pourrait alors apporter qu'un faible avantage en termes de longévité globale (Waters *et al.*, 2017). Par ailleurs, cet avantage pourrait être contrebalancé par d'autres risques associés à la stérilisation précoce : rupture des ligaments croisés (Simpson *et al.*, 2019), surpoids et obésité (Simpson *et al.*, 2019), cancers autres que génitaux (Grüntzig *et al.*, 2016), et incontinence urinaire (Hart *et al.*, 2016 ; Beaudu-Lange *et al.*, 2021) qui sont des facteurs de risque de décès ou des raisons d'euthanasie retrouvées dans notre étude.

Chez les mâles, un avantage de la stérilisation en termes de survie est retrouvé mais de façon plus faible (Urfer *et al.*, 2019) et reste peu documenté.

Dans notre échantillon, on observait que les femelles entières mourraient moins rapidement que les mâles stérilisés, les femelles stérilisées et les mâles entiers. Indépendamment de l'âge et de la race, la stérilisation était bien associée à une meilleure survie chez les mâles mais pas chez les femelles.

Si l'effet protecteur de la stérilisation sur la survie existe, quatre hypothèses peuvent expliquer qu'on ne le retrouve pas chez les femelles dans notre cohorte.

Premièrement, la variable « stérilisation » ne différencie pas les stérilisations précoces des stérilisations tardives. Or, les stérilisations tardives font majoritairement suite à une indication médicale et peuvent alors être associées à un moins bon état de santé de l'animal (pyomètre, dystocie, lactation de pseudo-gestation, tumeur mammaire, ovarienne, diabète sucré) (Beaudu-Lange *et al.*, 2021).

Deuxièmement, le bénéfice de la stérilisation pour la prévention de certaines pathologies (tumeurs mammaires) diminue au fil des chaleurs (Beaudu-Lange *et al.*, 2021), d'où l'intérêt de plutôt considérer l'âge à la stérilisation ou le nombre d'années vécues sous influence des hormones sexuelles (non connu dans notre étude).

Troisièmement, le biais de sélection secondaire au fait de n'inclure que des individus de 9 ans et plus, peut agir différemment sur les femelles stérilisées et les femelles entières. Par exemple, les femelles entières en moins bonne santé ont pu mourir avant d'avoir pu être incluses dans l'étude.

Et quatrièmement, les propriétaires qui ont décidé de ne pas stériliser leur chienne ne sont surement pas comparables aux propriétaires qui ont décidé de les stériliser. Par exemple, les propriétaires avec un revenu mensuel inférieur à 1000 euros ont tous fait stériliser leur animal (5/5) contrairement aux propriétaires avec un revenu mensuel supérieur à 1000 euros dont seulement 78 % d'entre eux ont fait stériliser leur animal (25/32).

Dans plusieurs études, en considérant, cette fois-ci, uniquement les décès par mort naturelle, les femelles entières semblaient vivre légèrement plus longtemps que les femelles stérilisées (Michell, 1999, Urfer *et al.*, 2019). La mort par euthanasie pourrait biaiser l'association causale entre le sexe, la stérilisation et le décès, si un des sexes est plus précocement et/ou plus souvent euthanasié. Dans notre étude, les femelles stérilisées étaient moins souvent euthanasiées que les femelles entières, les mâles entiers et les mâles stérilisés. De plus, les femelles entières étaient le plus souvent euthanasiées pour raison d'incapacité, état de santé non directement mortel, alors que les femelles stérilisées décédaient le plus souvent d'un cancer ou d'une autre cause (insuffisance organique, problème neurologique, accident), qui sont des états beaucoup plus rapidement mortels que l'incapacité. Si la mort naturelle avait été observée pour tout l'échantillon, on peut émettre l'hypothèse que les femelles entières seraient mortes encore moins rapidement par rapport aux femelles stérilisées par rapport à ce que l'on a observé dans notre cohorte. Cette hypothèse n'est pas vérifiable dans nos données car seulement 1 femelle entière et 3 femelles stérilisées sont mortes de mort naturelle (Tableau 13).

b. Selon le sexe

Chez les chiens non stérilisés, le fait d'être un mâle par rapport au fait d'être une femelle était très associé au décès, ce qui est cohérent avec la littérature en canine et ce qui est aussi retrouvé en médecine humaine (Waters *et al.*, 2009). Cela apporte un argument de validation interne à notre étude et nous conforte sur l'adéquation du modèle canin pour l'Homme.

c. Selon la race

Le fait de ne pas être un Labrador Retriever a été identifié comme un facteur de risque de décès dans une cohorte de chiens guides âgés où il y avait majoritairement des Golden et des Labradors Retrievers (Hoummady *et al.*, 2016b). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'association entre le fait d'être un Golden vs un Labrador Retriever et le décès, indépendamment de l'âge, du sexe et de la stérilisation. Au sein de la cohorte, les Golden Retrievers et les Labradors Retrievers ont une longévité médiane qui semble similaire.

G. Points forts de notre étude

En résumé, les points forts de notre étude sont :

- D'avoir mis en place une étude longitudinale avec une collecte prospective de l'exposition et du critère de jugement d'intérêt
- D'avoir constitué un échantillon conséquent de Labrador et Golden Retrievers seniors et non de tout âge (Banzato *et al*, 2019)
- D'avoir travaillé sur un échantillon de deux races très semblables (Waters, 2014) et non de tout race (Banzato *et al*, 2019).
- D'avoir eu un mode de recrutement large
- D'avoir eu un très bon suivi avec très peu de perdus de vue et d'exclus vivants
- D'avoir développé des mesures objectives pour l'évaluation des composantes du phénotype
- D'avoir contrôlé la majorité des facteurs de confusion dans l'association entre la fragilité et le décès au sein d'un modèle multivarié.

H. Limites de notre étude

En résumé, les limites de notre étude sont :

- De ne pas avoir pu définir la fragilité en tant que variable dépendante du temps
- De ne pas avoir pu entièrement contrôler l'effet de confusion potentiel de la note d'état corporel et en particulier de l'obésité dans la relation entre la fragilité et le décès
- De ne pas avoir correctement défini l'exposition à la stérilisation.

Conclusion

Sous réserve d'absence de biais de sélection, de classement différentiel, et de confusion discutés précédemment, la fragilité, évaluée par un phénotype à 5 composantes, semble prédictive du décès chez les Golden Retrievers et Labrador Retrievers seniors vivant dans un contexte familial. Le concept de fragilité semble alors adaptable au chien et semble un syndrome gériatrique d'intérêt dans la gestion du vieillissement fonctionnel du chien au même titre qu'il l'est chez l'Homme. Le chien semble alors un bon modèle pour l'étude de la fragilité humaine.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour généraliser ces résultats à d'autres races de chiens, même si nous n'avons pas d'hypothèses expliquant une absence de lien entre fragilité et de décès dans ces autres races. Il reste à étudier les caractéristiques des chiens fragiles, notamment vis-à-vis de leur profil inflammatoire, immunitaire, hormonal, de leur comorbidités et de leur exposome. D'un point de vue recherche fondamentale, il reste à démontrer que les chiens fragiles présentent une vulnérabilité aux facteurs de stress et des signes de dérégulation sous stress. D'un point de vue recherche clinique, il reste à adapter le phénotype de fragilité en questionnaire pour son évaluation en pratique clinique.

Liste des références bibliographiques

- ABELLAN VAN KAN G., ROLLAND Y., BERGMAN H., *et al.* (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., WATSON P., CARMICHAEL S., *et al.* (2016) Exceptional longevity and potential determinants of successful ageing in a cohort of 39 Labrador retrievers: results of a prospective longitudinal study. *Acta Vet Scand* 58, 29
- AGUIAR-OLIVEIRA M.H., BARTKE A. (2018) Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev* 40(2), 575-601
- ALLISON P. (2018) For Causal Analysis of Competing Risks, Don't Use Fine & Gray's Subdistribution Method. In *Statistical Horizons*. [<https://statisticalhorizons.com/for-causal-analysis-of-competing-risks/>] (consulté le 02/04/2022).
- AN J.Y., DARVEAU R., KAEBERLEIN M. (2017) Oral health in geroscience: animal models and the aging oral cavity. *GeroScience* 40(1), 1-10
- ARAH O.A. (2008) The role of causal reasoning in understanding Simpson's paradox, Lord's paradox, and the suppression effect: covariate selection in the analysis of observational studies. *Emerg Themes Epidemiol* 5, 5. [<https://doi.org/10.1186/1742-7622-5-5>]
- BANZATO T., FRANZO G., DI MAGGIO R., *et al.* (2019) A Frailty Index based on clinical data to quantify mortality risk in dogs. *Sci Rep* 9, 16749
- BARILLOT E., CALZONE L., ZINOVYEV A. (2009) Biologie des systèmes appliqués aux cancers. *Med Sci (Paris)* 25(6-7), 601-607
- BEAUDU-LANGE C., LARRAT S., LANGE E., LECOQ K., NGUYEN F. (2021) Prevalence of Reproductive Disorders including Mammary Tumors and Associated Mortality in Female Dogs. *Vet Sci* 8(9), 184
- BELLOWS J., COLITZ C.M.H., DARISTOTLE L., *et al.* (2015) Defining healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease. *J Am Vet Med Assoc* 246(1), 77-89
- BERGES I.-M., GRAHAM J.E., OSTIR G.V., MARKIDES K.S., OTTENBACHER K.J. (2009) Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans. *J Womens Health (Larchmt)* 18(10), 1647-1651
- BLODGETT J.M., THEOU O., MITNITSKI A., HOWLETT S.E., ROCKWOOD K. (2019) Associations between a laboratory frailty index and adverse health outcomes across age and sex. *Aging Med (Milton)* 2(1), 11-17
- BODDY K.N., ROCHE B.M., SCHWARTZ D.S., NAKAYAMA T., HAMLIN R.L. (2004) Evaluation of the six-minute walk test in dogs. *Am J Vet Res* 65(3), 311-313
- BOHANNON R.W. (2019) Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. *Clin Interv Aging* 14, 1681-1691
- BUTA B.J., WALSTON J.D., GODINO J.G., *et al.* (2016) Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 26, 53-61
- CHENG M.-H., CHANG S.-F. (2017) Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh* 49(5), 529-536
- CLEGG A., YOUNG J., ILIFFE S., RIKKERT M.O., ROCKWOOD K. (2013) Frailty in elderly people. *Lancet* 381(9868), 752-762

- CLEMENTS D.N., HANDEL I.G., ROSE E., *et al.* (2013) Dogslife: A web-based longitudinal study of Labrador Retriever health in the UK. *BMC Vet Res* 9, 13
- COLLARD R.M., BOTER H., SCHOEVEERS R.A., OUDE VOSHAAR R.C. (2012) Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 60(8), 1487-1492
- COMITÉ RÉGIONAL DU PACIFIQUE OCCIDENTAL 071 (2020) Vieillesse et santé. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336915>] (consulté le 23/05/2022).
- COOLEY D.M., SCHLITTLER D.L., GLICKMAN L.T., HAYEK M., WATERS D.J. (2003) Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58(12), B1078-1084
- COURCIER E.A., THOMSON R.M., MELLOR D.J., YAM P.S. (2010) An epidemiological study of environmental factors associated with canine obesity. *J Small Anim Pract* 51(7), 362-367
- COX N.J., IBRAHIM K., SAYER A.A., ROBINSON S.M., ROBERTS H.C. (2019) Assessment and Treatment of the Anorexia of Aging: A Systematic Review. *Nutrients* 11(1). [<https://doi.org/10.3390/nu11010144>]
- CREEVY K.E., AKEY J.M., KAEBERLEIN M., PROMISLOW D.E.L. (2022) An open science study of ageing in companion dogs. *Nature* 602(7895), 51-57
- CREEVY K.E., AUSTAD S.N., HOFFMAN J.M., O'NEILL D.G., PROMISLOW D.E.L. (2016) The Companion Dog as a Model for the Longevity Dividend. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6(1), a026633
- CREEVY K.E., PROMISLOW D.E.L. (2019) The Dog Aging Project: Can Old Dogs Teach Us New Tricks? [<https://www.purinainstitute.com/sites/g/files/auxxlc381/files/2018-05/Promislow%20and%20Creevy%20-%20The%20dog%20aging%20project.pdf>] (consulté le 01/06/2022).
- CRIMMINS E.M., KIM J.K., SOLÉ-AURÓ A. (2011) Gender differences in health: results from SHARE, ELSA and HRS. *Eur J Public Health* 21(1), 81-91
- DAY M.J. (2010) Ageing, immunosenescence and inflammaging in the dog and cat. *J Comp Pathol* 142 Suppl 1, S60-69
- DOBSON J., HOATHER T., MCKINLEY T.J., WOOD J.L.N. (2009) Mortality in a cohort of flat-coated retrievers in the UK. *Vet Comp Oncol* 7(2), 115-121
- EGENVALL A., BONNETT B., HEDHAMMAR Å., OLSON P. (2005) Mortality in over 350,000 Insured Swedish Dogs from 1995–2000: II. Breed-Specific Age and Survival Patterns and Relative Risk for Causes of Death. *Acta Vet Scand* 46(3), 121-136
- ETHUN C.G., BILEN M.A., JANI A.B., *et al.* (2017) Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin* 67(5), 362-377
- FERREIRA, A. C., MELO, *et al* (2010). Six minutes walk test standardization for Dachshund, Poodle and Labrador Retriever dogs. *J Vet Intern* (24(3), 727-728).
- FISCHER K.E., RIDDLE N.C. (2018) Sex Differences in Aging: Genomic Instability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 73(2), 166-174
- FLEMING J.M., CREEVY K.E., PROMISLOW D.E.L. (2011) Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *J Vet Intern Med* 25(2), 187-198
- FRIED L.P. (2016) Interventions for Human Frailty: Physical Activity as a Model. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6(6). [<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025916>]
- FRIED L.P., TANGEN C.M., WALSTON J., *et al.* (2001) Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3), M146-M157

- FRIED L.P., XUE Q.-L., CAPPOLA A.R., *et al.* (2009) Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64A(10), 1049-1057
- FRYE C., CARR B.J., LENFEST M., MILLER A. (2022) Canine Geriatric Rehabilitation: Considerations and Strategies for Assessment, Functional Scoring, and Follow Up. *Front Vet Sci* 9, 842458
- GARCÍA-GONZÁLEZ J.J., GARCÍA-PEÑA C., FRANCO-MARINA F., GUTIÉRREZ-ROBLEDO L.M. (2009) A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr* 9, 47
- GORDON E.H., HUBBARD R.E. (2019) Do sex differences in chronic disease underpin the sex-frailty paradox? *Mech Ageing Dev* 179, 44-50
- GORDON E.H., HUBBARD R.E. (2020) Differences in frailty in older men and women. *Med J Aust* 212(4), 183-188
- GORDON E.H., PEEL N.M., SAMANTA M., *et al.* (2017) Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 89, 30-40
- GORI E., PIERINI A., LIPPI I., *et al.* (2020) Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. *N Z Vet J* 68(6), 345-348
- GRAMBSCH P.M., THERNEAU T.M. (1994) Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81(3), 515-526
- GREER K.A., HUGHES L.M., MASTERNAK M.M. (2011) Connecting serum IGF-1, body size, and age in the domestic dog. *Age (Dordr)* 33(3), 475-483
- GRÜNTZIG K., GRAF R., BOO G., *et al.* (2016) Swiss Canine Cancer Registry 1955-2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J Comp Pathol* 155(2-3), 156-170
- HARDY S.E., STUDENSKI S.A. (2008) Fatigue Predicts Mortality in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 56(10), 1910-1914
- HART B.L., HART L.A., THIGPEN A.P., WILLITS N.H. (2016) Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Vet Med Sci* 2(3), 191-199
- HARVEY C.E., SHOFRER F.S., LASTER L. (1994) Association of age and body weight with periodontal disease in North American dogs. *J Vet Dent* 11(3), 94-105
- HASEGAWA T., MISAWA S., NAKAGAWA S., *et al.* (2020) Restricted mean survival time as a summary measure of time-to-event outcome. *Pharm Stat* 19(4), 436-453
- HAWKINS E.C., CLAY L.D., BRADLEY J.M., DAVIDIAN M. (2010) Demographic and historical findings, including exposure to environmental tobacco smoke, in dogs with chronic cough. *J Vet Intern Med* 24(4), 825-831
- HOCHBERG M.C. (2008) Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51), S120-124
- HOFFMAN J.M., CREEVY K.E., FRANKS A., O'NEILL D.G., PROMISLOW D.E.L. (2018) The companion dog as a model for human aging and mortality. *Ageing Cell* 17(3) [<https://doi.org/10.1111/accel.12737>]
- HOUMMADY S. (2016a) Vieillesse et fragilité chez le chien. Thèse de doctorat en Epidémiologie clinique, physiologie, sciences vétérinaires. Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris
- HOUMMADY S., HUA J., MULLER C., *et al.* (2016b) Investigation of risk factors for mortality in aged guide dogs: A retrospective cohort study. *Prev Vet Med* 132, 125-129

- HUA J., HOUMMADY S., MULLER C., *et al.* (2016) Assessment of frailty in aged dogs. *Am J Vet Res* 77(12), 1357-1365
- INOUE M., KWAN N.C.L., SUGIURA K. (2018) Estimating the life expectancy of companion dogs in Japan using pet cemetery data. *J Vet Med Sci* 80(7), 1153-1158
- IORGA A., CUNNINGHAM C.M., MOAZENI S., *et al.* (2017) The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ* 8(1), 33
- JIN K., HOFFMAN J.M., CREEVY K.E., O'NEILL D.G., PROMISLOW D.E.L. (2016) Multiple morbidities in companion dogs: a novel model for investigating age-related disease. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 6 [https://doi.org/10.3402/pba.v6.33276]
- KANE A.E., BISSET E.S., HEINZE-MILNE S., *et al.* (2021) Maladaptive Changes Associated With Cardiac Aging Are Sex-Specific and Graded by Frailty and Inflammation in C57BL/6 Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 76(2), 233-243
- KANE A.E., BISSET E.S., KELLER K.M., *et al.* (2020) Age, Sex and Overall Health, Measured As Frailty, Modify Myofibrillar Proteins in Hearts From Naturally Aging Mice. *Sci Rep* 10(1), 10052
- KANE A.E., HOWLETT S.E. (2021) Sex differences in frailty: Comparisons between humans and preclinical models. *Mech Ageing Dev* 198, 111546
- KANE A.E., KELLER K.M., HEINZE-MILNE S., GRANDY S.A., HOWLETT S.E. (2019) A Murine Frailty Index Based on Clinical and Laboratory Measurements: Links Between Frailty and Pro-inflammatory Cytokines Differ in a Sex-Specific Manner. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 74(3), 275-282
- KARPMAN C., BENZO R. (2014) Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9(1), 1315-1320
- KENT M.S., BURTON J.H., DANK G., BANNASCH D.L., REBHUN R.B. (2018) Association of cancer-related mortality, age and gonadectomy in golden retriever dogs at a veterinary academic center (1989-2016). *PLoS One* 13(2), e0192578
- KIM M.-J., YABUSHITA N., KIM M.-K., *et al.* (2010) Mobility performance tests for discriminating high risk of frailty in community-dwelling older women. *Arch Gerontol Geriatr* 51(2), 192-198
- KLOPFENSTEIN M., HOWARD J., ROSSETTI M., GEISSBÜHLER U. (2016) Life expectancy and causes of death in Bernese mountain dogs in Switzerland. *BMC Vet Res* 12, 153
- KOJIMA G. (2016a) Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 70(7), 722-729
- KOJIMA G. (2016b) Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 90, 116-122
- KOJIMA G. (2018) Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther* 41(1), 42-48
- KRISTENSEN T.N., LOESCHCKE V., TAN Q., PERTOLDI C., MENGEL-FROM J. (2019) Sex and age specific reduction in stress resistance and mitochondrial DNA copy number in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep* 9(1), 12305
- KRONTVEIT R.I., TRANGERUD C., NØDTVEDT A., *et al.* (2012) The effect of radiological hip dysplasia and breed on survival in a prospective cohort study of four large dog breeds followed over a 10 years period. *Vet J* 193(1), 206-211
- LAWLER D.F., LARSON B.T., BALLAM J.M., *et al.* (2008) Diet restriction and ageing in the dog: major observations over two decades. *Br J Nutr* 99(4), 793-805

- LILJA-MAULA L.I.O., LAURILA H.P., SYRJÄ P., *et al.* (2014) Long-term outcome and use of 6-minute walk test in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Vet Intern Med* 28(2), 379-385
- LOWSETH L.A., GILLETT N.A., GERLACH R.F., MUGGENBURG B.A. (1990) The Effects of Aging on Hematology and Serum Chemistry Values in the Beagle Dog. *Vet Clin Pathol* 19(1), 13-19
- LUDWIK T.M., HEINRICH D.A., RENDAHL A., FRIEDENBERG S.G. (2022) Red cell distribution width is a predictor of all-cause mortality in hospitalized dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 32(1), 9-17
- MAKARY M.A., SEGEV D.L., PRONOVOST P.J., *et al.* (2010) Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 210(6), 901-908
- MALM S., FIKSE F., EGENVALL A., *et al.* (2010) Association between radiographic assessment of hip status and subsequent incidence of veterinary care and mortality related to hip dysplasia in insured Swedish dogs. *Prev Vet Med* 93(2-3), 222-232
- MANENS J., RICCI R., DAMOISEAUX C., *et al.* (2014) Effect of Body Weight Loss on Cardiopulmonary Function Assessed by 6-Minute Walk Test and Arterial Blood Gas Analysis in Obese Dogs. *J Vet Intern Med* 28(2), 371-378
- MARTIN M.W.S., STAFFORD JOHNSON M.J., CELONA B. (2009) Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract* 50(1), 23-29
- MATTIN M.J., BOSWOOD A., CHURCH D.B., *et al.* (2015) Degenerative mitral valve disease: Survival of dogs attending primary-care practice in England. *Prev Vet Med* 122(4), 436-442
- MAYAGOITIA R.E., HARDING J., KITCHEN S. (2017) Identification of stair climbing ability levels in community-dwelling older adults based on the geometric mean of stair ascent and descent speed: The GeMSS classifier. *Appl Ergon* 58, 81-88
- MCGREEVY P.D., WILSON B.J., MANSFIELD C.S., *et al.* (2018) Labrador retrievers under primary veterinary care in the UK: demography, mortality and disorders. *Canine Genet Epidemiol* 5(1) [<https://doi.org/10.1186/s40575-018-0064-x>]
- MICHELL A.R. (1999) Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. *Vet Rec* 145(22), 625-629
- MITNITSKI A.B., MOGILNER A.J., ROCKWOOD K. (2001) Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *ScientificWorldJournal* 1, 323-336
- MOHR B.A., BHASIN S., KUPELIAN V., *et al.* (2007) Testosterone, Sex Hormone–Binding Globulin, and Frailty in Older Men. *J Am Ger S* 55(4), 548-555
- MORGAN E.M., HESELTINE J.C., LEVINE G.J., PROMISLOW D.E.L., CREEVY K.E. (2019) Evaluation of a low-technology system to obtain morphological and mobility trial measurements in dogs and investigation of potential predictors of canine mobility. *Am J Vet Res* 80(7), 670-679
- MORRISON R., PENPRAZE V., BEBER A., REILLY J.J., YAM P.S. (2013) Associations between obesity and physical activity in dogs: a preliminary investigation. *J Small Anim Pract* 54(11), 570-574
- MORRISON R., PENPRAZE V., GREENING R., *et al.* (2014) Correlates of objectively measured physical activity in dogs. *Vet J* 199(2), 263-267
- NATIONS UNIES (2019) Population Pyramids of the World from 1950 to 2100. *In PopulationPyramid.Net*. [<https://www.populationpyramid.net/northern-america/2019/>] (consulté le 18/05/2022).
- NOSZCZYK-NOWAK A. (2011) NT-pro-BNP and troponin I as predictors of mortality in dogs with heart failure. *Pol J Vet Sci* 14(4), 551-556

- 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), 638-643
- OKSUZYAN A., JUEL K., VAUPEL J.W., CHRISTENSEN K. (2008) Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res* 20(2), 91-102
- 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), B171-178
- PEGRAM C., GRAY C., PACKER R.M.A., *et al.* (2021) Proportion and risk factors for death by euthanasia in dogs in the UK. *Sci Rep* 11, 9145
- PENELL J.C., MORGAN D.M., WATSON P., CARMICHAEL S., ADAMS V.J. (2019) Body weight at 10 years of age and change in body composition between 8 and 10 years of age were related to survival in a longitudinal study of 39 Labrador retriever dogs. *Acta Vet Scand* 61. [<https://doi.org/10.1186/s13028-019-0477-x>]
- PERPEROGLU A., SAUERBREI W., ABRAHAMOWICZ M., SCHMID M. (2019) A review of spline function procedures in R. *BMC Med Res Methodol* 19(1), 46
- PHILIP W., TOL ROBERT L., GILLETTE MICHAEL S. (2010) Hand Feeding Working and Sporting Dogs. In HAND M.S., THATCHER C.D., REMILLARD R.L., *et al.*, *Small animal clinical nutrition*, 5 ème ed., Topeka, Mark Morris Institute, p. 321-358
- PINELLO K.C., SANTOS M., LEITE-MARTINS L., NIZA-RIBEIRO J., DE MATOS A.J. (2017) Immunocytochemical study of canine lymphomas and its correlation with exposure to tobacco smoke. *Vet World* 10(11), 1307-1313
- PONGLOWHAPAN S., CHURCH D.B., KHALID M. (2008) Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender. *Theriogenology* 70(9), 1516-1524
- ROBERTS S., MARTIN M.A. (2006) The question of nonlinearity in the dose-response relation between particulate matter air pollution and mortality: can Akaike's Information Criterion be trusted to take the right turn? *Am J Epidemiol* 164(12), 1242-1250
- ROZA M.R., VIEGAS C.A.A. (2007) The dog as a passive smoker: effects of exposure to environmental cigarette smoke on domestic dogs. *Nicotine Tob Res* 9(11), 1171-1176
- RUAN H., HU J., ZHAO J., *et al.* (2020) Menopause and frailty: a scoping review. *Menopause* 27(10), 1185-1195
- SALLANDER M.H., HEDHAMMAR A., RUNDGREN M., LINDBERG J.E. (2001) Repeatability and validity of a combined mail and telephone questionnaire on demographics, diet, exercise and health status in an insured-dog population. *Prev Vet Med* 50(1-2), 35-51
- SALT C., MORRIS P.J., WILSON D., LUND E.M., GERMAN A.J. (2019) Association between life span and body condition in neutered client-owned dogs. *J Vet Intern Med* 33(1), 89-99
- SAMPATHKUMAR N.K., BRAVO J.I., CHEN Y., *et al.* (2020) Widespread sex dimorphism in aging and age-related diseases. *Hum Genet* 139(3), 333-356
- SAMSON L.D., BOOTS A.M.H., FERREIRA J.A., *et al.* (2020) In-depth immune cellular profiling reveals sex-specific associations with frailty. *Immun Ageing* 17(1), 20
- SCHOENFELD D. (1982) Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 69(1), 239-241
- SHI J., YANG Z., SONG X., *et al.* (2014) Sex Differences in the Limit to Deficit Accumulation in Late Middle-Aged and Older Chinese People: Results From the Beijing Longitudinal Study of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69(6), 702-709

- SIMPSON M., ALBRIGHT S., WOLFE B., *et al.* (2019) Age at gonadectomy and risk of overweight/obesity and orthopedic injury in a cohort of Golden Retrievers. *PLoS One* 14(7), e0209131
- SIMPSON M., ALBRIGHT S., WOLFE B., *et al.* (2019) Age at gonadectomy and risk of overweight/obesity and orthopedic injury in a cohort of Golden Retrievers. *PLoS One* 14(7), e0209131
- SWIECICKA A., EENDEBAK R.J.A.H., LUNT M., *et al.* (2018) Reproductive Hormone Levels Predict Changes in Frailty Status in Community-Dwelling Older Men: European Male Ageing Study Prospective Data. *J Clin Endocrinol Metab* 103(2), 701-709
- TAYLOR H.L., JACOBS D.R., SCHUCKER B., *et al.* (1978) A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 31(12), 741-755
- TER HAAR G., MULDER J. j., VENKER-VAN HAAGEN A. j., *et al.* (2010) Treatment of Age-Related Hearing Loss in Dogs with the Vibrant Soundbridge Middle Ear Implant: Short-Term Results in 3 Dogs. *J Vet Intern Med* 24(3), 557-564
- THEOU O., O'CONNELL M.D.L., KING-KALLIMANIS B.L., *et al.* (2015) Measuring frailty using self-report and test-based health measures. *Age Ageing* 44(3), 471-477
- TRIVALLE C. (2016), La gérontologie préventive : pourquoi, pour qui et comment ?. In TRIVALLE C., *Gérontologie Préventive*, 3^{ème} ed., Paris, Elsevier Masson, p. 3-22
- UNIVERSITY OF WASHINGTON (2022) Research - Publications. In *Dog Aging Project*. [<https://dogagingproject.org/research-publications/>] (consulté le 18/05/2022).
- URFER S.R. (2008) Right censored data ('cohort bias') in veterinary life span studies. *Vet Rec* 163(15), 457-458
- URFER S.R., WANG M., YANG M., LUND E.M., LEFEBVRE S.L. (2019) Risk Factors Associated with Lifespan in Pet Dogs Evaluated in Primary Care Veterinary Hospitals. *J Am Anim Hosp Assoc* 55(3), 130-137
- USUI S., MIZOGUCHI Y., YASUDA H., ARAI N., KOKETSU Y. (2014) Dog age and breeds associated with high plasma cholesterol and triglyceride concentrations. *J Vet Med Sci* 76(2), 269-272
- VERMEIREN S., VELLA-AZZOPARDI R., BECKWÉE D., *et al.* (2016) Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 17(12), 1163.e1-1163.e17
- WATERS D.J. (2011) Aging research 2011: exploring the pet dog paradigm. *ILAR J* 52(1), 97-105
- WATERS D.J. (2014) Longevity in pet dogs: understanding what's missing. *Vet J* 200(1), 3-5
- WATERS D.J., KENGERI S.S., CLEVER B., *et al.* (2009) Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs. *Aging Cell* 8(6), 752
- WATERS D.J., KENGERI S.S., MARAS A.H., SUCKOW C.L., CHIANG E.C. (2017) Life course analysis of the impact of mammary cancer and pyometra on age-anchored life expectancy in female Rottweilers: Implications for envisioning ovary conservation as a strategy to promote healthy longevity in pet dogs. *Vet J* 224, 25-37
- WISE C.F., HAMMEL S.C., HERKERT N.J., *et al.* (2022) Comparative Assessment of Pesticide Exposures in Domestic Dogs and Their Owners Using Silicone Passive Samplers and Biomonitoring. *Environ. Sci. Technol.* 56(2), 1149-1161
- YIN Y., JIANG L., XUE L. (2021) Comparison of three frailty measures for 90-day outcomes of elderly patients undergoing elective abdominal surgery. *ANZ J Surg* 91(3), 335-340
- ZARULLI V., SOPINA E., TOFFOLUTTI V., LENART A. (2021) Health care system efficiency and life expectancy: A 140-country study. *PLoS One* 16(7), e0253450

Annexe 1

Questionnaire donné à J0 à la cohorte SeniorDog

IDENTIFICATION :	Date :
Nom du chien :	Nom des propriétaires :
Race :	Date de Naissance :
Adresse :	
.....	
Téléphone :	
Mail :	
Contact préférentiel : <input type="checkbox"/> Mail <input type="checkbox"/> Téléphone	
Heure pour contact si téléphone : <input type="checkbox"/> Matin <input type="checkbox"/> Midi <input type="checkbox"/> Soir	
<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Week-end	
Vétérinaire traitant :	
.....	
Combien avez-vous de chiens à la maison ?	
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 ou +	
Existe-il un animal, autre qu'un chien, dans votre foyer avec lequel le chien interagit ?	
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Précisez :	
Le chien est :	
<input type="checkbox"/> Un mâle entier <input type="checkbox"/> Une femelle entière <input type="checkbox"/> Un mâle stérilisé <input type="checkbox"/> Une femelle stérilisée	
Le chien est : <input type="checkbox"/> LOF <input type="checkbox"/> Non confirmé <input type="checkbox"/> Croisé	
Votre chien a-t-il déjà eu des portées ?	
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Précisez le nombre :	
Le chien est :	
<input type="checkbox"/> Un chien de compagnie n'ayant pas effectué de travail (<i>chien de recherche, chien guide, ...</i>)	
<input type="checkbox"/> Un chien de travail en activité <input type="checkbox"/> Un chien de travail à la retraite	
Le chien a-t-il vécu dans un environnement fumeur lorsqu'il avait 2-5 ans ?	
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
Le chien vit-il dans un environnement fumeur actuellement ?	
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	
Pouvez-vous indiquer approximativement le revenu mensuel de votre foyer ?	
<input type="checkbox"/> Moins de 1000 euros <input type="checkbox"/> Entre 1000 et 3000 euros <input type="checkbox"/> Entre 3000 et 4000 euros	
<input type="checkbox"/> Entre 4000 et 6000 euros <input type="checkbox"/> Plus de 6000 Euros	

Dans la suite de ce questionnaire, il vous sera demandé de ne choisir **qu'une seule réponse** à chaque question.

I- Environnement et habitudes du chien

a. Alimentation

1-Lorsque votre chien était **jeune (2-5 ans)**, quel était l'aliment **PRINCIPAL** de votre chien ?

- Alimentation achetée en supermarché Alimentation achetée en magasin spécialisé
 Alimentation physiologique achetée chez votre vétérinaire
 Alimentation médicale achetée chez votre vétérinaire Alimentation ménagère
 Autre, précisez :

2-Pouvez-vous nous préciser quel était cet aliment principal ?

3-Quel est l'aliment PRINCIPAL de votre chien actuellement ?

- Alimentation achetée en supermarché Alimentation achetée en magasin spécialisé
 Alimentation physiologique achetée chez votre vétérinaire
 Alimentation médicale achetée chez votre vétérinaire Alimentation ménagère
 Autre, précisez :

4-Pouvez-vous nous préciser quel est aliment principal ?

5-Avez-vous dans les 3 derniers mois effectué un changement durable de nourriture ?

- Non
 Oui, par préférence de mon chien pour un autre aliment
 Oui, pour problème de santé de mon animal
 Oui, parce que l'aliment habituel est devenu introuvable
 Oui, pour une autre raison : précisez :

b. Lieu de vie

6-Où vivez-vous ?

- Appartement Maison Autre, précisez :

7-Votre chien a-t-il généralement accès librement à... ?

- Une terrasse Un jardin/cours Les deux Aucun des deux

8-Le lieu de repos principal (lorsque vous n'êtes pas là) de votre chien est :

- Dans la maison/appartement Dans le garage A l'extérieur

c. Antécédents de santé et traitements

9-Comment trouvez-vous, ces temps-ci, la santé de votre animal ?

- Excellente Bonne Moyenne Faible Très faible

Nous allons désormais vous demander si, selon vous, votre chien a souffert ou présenté un problème de santé particulier.

10-Votre chien a-t-il déjà présenté des troubles cardiaque ?

(Souffle, insuffisance cardiaque, arythmie, maladie valvulaire, ...)

- Non Oui

Précisez :

11-Votre chien a-t-il déjà présenté un épisode de syncope ou d'œdème pulmonaire avec présence de toux ?

- Non Oui

12-Votre chien a-t-il déjà souffert d'hypertension ?

- Non Oui

13-Votre chien a-t-il déjà souffert d'insuffisance rénale ?

- Non Oui

14-Votre chien a-t-il déjà souffert d'insuffisance hépato-patigue ? Non Oui

15-Votre chien a-t-il déjà souffert d'arthrose ou d'arthrite ? Non Oui

16-Votre chien a-t-il déjà souffert de dysplasie ? Non Oui

17-Votre chien a-t-il déjà présenté un diabète ? Non Oui

18-Votre chien a-t-il déjà souffert d'un syndrome de Cushing ? Non Oui

19-Votre chien a-t-il déjà souffert d'une maladie d'Addison ? Non Oui

20-Votre chien a-t-il déjà souffert d'un cancer ? Non Oui

21-Votre chien a-t-il déjà souffert d'hypothyroïdie ? Non Oui

Autre maladie dont votre chien est atteint :

22-Votre chien prend-il des médicaments actuellement ? (Autre que complément alimentaire et antiparasitaire)

Non Oui, un seul Oui, 2 Oui, 3 ou 4 Oui, 5 et plus

23-Selon vous, votre chien présente-il des douleurs lorsqu'il se déplace (marche, trot, course) ?

Non, apparemment pas Oui

24-Décrivez l'attitude de votre chien :

Très vif Vif Indifférent Déprimé Très déprimé

25-Votre chien joue :

Très volontiers Volontiers A contrecœur
 Vraiment à contrecœur Il ne joue pas

26-Votre chien marche :

Très volontiers Volontiers A contrecœur
 Vraiment à contrecœur Il ne marche pas

27-Votre chien marche :

Avec beaucoup d'aisance Avec aisance Avec difficultés
 Avec beaucoup de difficultés Il ne marche pas.

28-Votre chien trotte :

Très volontiers Volontiers A contrecœur
 Vraiment à contrecœur Il ne trotte pas

29-Votre chien trotte :

- Avec beaucoup d'aisance Avec aisance Avec difficultés
 Avec beaucoup de difficultés Il ne trotte pas.

30-Votre chien court :

- Très volontiers Volontiers A contrecœur
 Vraiment à contrecœur Il ne court pas

31-Votre chien court rapidement :

- Avec beaucoup d'aisance Avec aisance Avec difficultés
 Avec beaucoup de difficultés Il ne court pas.

32-Votre chien saute (p.ex. dans la voiture, sur le canapé ...) :

- Très volontiers Volontiers A contrecœur
 Vraiment à contrecœur Il ne saute pas

33-Votre chien saute (p.ex. dans la voiture, sur le canapé ...) :

- Avec beaucoup d'aisance Avec aisance Avec difficultés
 Avec beaucoup de difficultés Il ne saute pas.

34-Evaluez comment votre chien se couche :

- Très facilement Facilement Avec quelques difficultés
 Avec difficultés Avec beaucoup de difficultés

35-Evaluez comment votre chien se lève (après avoir été couché) :

- Très facilement Facilement Avec quelques difficultés
 Avec difficultés Avec beaucoup de difficultés

36-Evaluez comment votre chien se déplace après avoir été couché pendant un long moment :

- Très facilement Facilement Avec quelques difficultés
 Avec difficultés Avec beaucoup de difficultés

37-Evaluez comment votre chien se déplace après une longue période d'activité ou un effort important :

- Très facilement Facilement Avec quelques difficultés
 Avec difficultés Avec beaucoup de difficultés

38-Evaluez la fréquence des vocalisations de votre chien dues à la douleur (gémissements ou cris) :

- Jamais A peine Quelquefois Souvent Très souvent

d. Relation avec votre chien

39-Par semaine, combien de temps jouez-vous avec votre chien ?

- Entre 0 et 30 min Entre 31 min et 1h Entre 1h et 2h
 Entre 2h et 3 h Plus de 3h

40-Combien de jouets votre chien possède-t-il à la maison ?

- Aucun Entre 1 et 3 Entre 3 et 5 Entre 6 et 8 Plus de 8

41-Votre chien connaît-il des ordres ?

- Non Oui, entre 1 et 3 Oui, entre 3 et 5 Oui, entre 6 et 8
 Oui, plus de 8

42-Continuez-vous à apprendre à votre chien de nouveaux tours ou ordres ?

- Non Oui, moins d'une fois tous les 3 mois Oui, une fois ou plus tous les 3 mois

II- Etat nutritionnel

43-Par rapport à lorsque votre chien avait entre 2 et 5 ans, aujourd'hui selon vous, le poids de votre chien :

- A augmenté A diminué Est resté le même

III- Niveau d'activité

44-Selon vous, votre chien est-t-il :

- Peu actif Moyennement actif Très actif

45-Selon vous, comment a évolué le niveau d'activité général de votre chien par rapport à lorsqu'il avait entre 2-5 ans ?

- Le niveau d'activité général a augmenté Le niveau d'activité général a diminué
 Le niveau d'activité général est resté le même

46- A l'intérieur de la maison/appartement, combien de temps, en moyenne, votre chien passe-t-il sans contact humain, en nombre d'heures par jour ?

..... heures/jour

47-Votre chien est-il majoritairement promené ... ?

- Sans laisse En laisse Il n'est pas promené Autre. Précisez :

48-Votre chien est-il majoritairement laissé en liberté dans une cour/jardin fermé ?

- Non Oui

49-Votre chien joue-t-il avec d'autres chiens ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par semaine :heures/semaine

50-Votre chien joue-t-il à la balle ou au bâton (jeu de lancer) ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par semaine :heures/semaine

51-Votre chien est-il promené les jours où vous travaillez ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

52-Votre chien est-il promené les jours où vous ne travaillez pas (le week-end par exemple) ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

53-Allez-vous courir avec votre chien les jours où vous travaillez ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

54-Allez-vous courir avec votre chien les jours où vous ne travaillez pas (le week-end par exemple) ?

- Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

55-Allez-vous faire du vélo avec votre chien les jours où vous travaillez ?

Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

56-Allez-vous faire du vélo avec votre chien les jours où vous ne travaillez pas (le week-end par exemple) ?

Non Oui Si oui, quelle durée par jour :heures/jour

57-Réalisez-vous des exercices d'obéissance / agility / sport canin avec votre chien ?

Non Oui Si oui, quelle durée par semaine :heures/semaine

58-Allez-vous à la chasse avec votre chien ?

Non Oui Si oui, quelle durée par semaine :heures/semaine

59-Combien de jour par semaine travaillez-vous ?

0 1 2 3 4 5 6 7

IV- Equilibre

60-Avez-vous déjà remarqué des pertes d'équilibre chez votre chien ?

Non Oui

V- Force musculaire

61-Selon vous, la force musculaire de votre chien a-t-elle diminué par rapport à lorsqu'il avait entre 2-5 ans (tire moins en laisse, ...) ?

Non, apparemment pas Oui

VI- Mobilité

62-Selon vous, votre chien présente-t-il des difficultés à se lever ou se déplacer (boiterie, raideur, faiblesse locomotrice, marche plus lente, ...) ?

Non, jamais Oui, rarement Oui, souvent Oui, très souvent

VII- Endurance

63-Selon vous, votre chien se fatigue/s'essouffle-t-il plus vite que lorsqu'il avait entre 2-5 ans ?

Non, apparemment pas Oui

VIII- Cognition

Ce questionnaire concerne des comportements qui sont apparus chez votre chien ou des changements que vous avez notés par rapport à lorsque votre chien était plus jeune (2-5 ans).

Répondez « oui » aux questions suivantes si vous avez observé une ou plusieurs fois le comportement cité, « non » si vous ne l'avez jamais observé.

Est-ce que ces affirmations vous paraissent correctes pour votre chien ?		Oui	Non
Cycles de sommeil	64-Votre chien marche/déambule la nuit		
	65-Votre chien vocalise la nuit (gémir, aboie)		
	66-Votre chien dort moins la nuit		
	67-Votre chien dort plus le jour		
	68-Votre chien alterne entre insomnie et hypersomnie (sommeil excessif)		
Interactions sociales et environnementales	69-Votre chien vient moins souvent faire la fête lorsque vous rentrez à la maison		
	70-Votre chien vous demande moins d'attention actuellement		
	71-Votre chien vous suit plus dans la maison		
	72-Votre chien joue moins avec vous ou d'autres personnes de la famille		
	73-Votre chien joue moins avec les autres chiens		
Apprentissages	74-Votre chien a changé de personnalité (est irritable, a de nouvelles peurs, se désintéresse de son environnement)		
	75-Votre chien urine/défeque dans la maison		
	76-Votre chien demande moins à sortir pour aller faire ses besoins		
	77-Votre chien réalise moins de marquage urinaire (pour les mâles non castrés)		
Désorientation	78-Votre chien répond moins aux apprentissages acquis auparavant (assis, couché, etc.)		
	79-Votre chien regarde dans le vide ou reste bloqué sans raison		
	80-Votre chien se perd dans la maison ou lors des promenades habituelles		
	81-Votre chien erre dans la maison sans but		
	82-Votre chien essaie de passer dans des endroits trop étroits pour lui		
	83-Votre chien attend du mauvais côté de la porte pour sortir		
	84-Votre chien présente des difficultés pour passer à côté ou au-dessus d'obstacles		
85-Votre chien a du mal à reconnaître des personnes familières			

Pour chaque catégorie du tableau précédent, évaluez les changements observés.

Avez-vous observé des changements chez votre chien, par rapport à lorsqu'il était plus jeune (entre 2 à 5 ans) concernant :	Je n'ai observé aucun changement	J'ai observé de légers changements	J'ai déjà pu observer quelques changements	J'ai observé beaucoup de changements	J'ai observé énormément de changements
86-Son cycle de sommeil					
87-Ses interactions sociales (avec les personnes et les autres chiens) et environnementales					
88-Ses apprentissages (assis, couché, propreté)					
89-Sa capacité à s'orienter					

IDENTIFICATION :	Date :
Nom du chien :	Nom des propriétaires :
Race :	Date de Naissance :

Partie réservée au vétérinaire

a. Examen clinique

Difficulté à la démarche :

Oui Non

Poids :

Boiteries :

Oui Non

Souffle audible :

Oui Non Apéxien Basal Systolique Diastolique

Fréquence cardiaque :

Bruits anormaux :

Oui Non

Arythmie audible :

Oui Non

Bruits respiratoires :

Normaux Anormaux

Anomalies respiratoires :

Oui Non **Préciser :**

Note d'état corporel

1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5

Note musculaire :

Amyotrophie généralisée sévère Amyotrophie généralisée modéré Masse musculaire normale

Hydratation :

<5% Entre 5 et 6% Plus de 6%

Nœud lymphatiques :

Normaux Anormaux

Palpation abdominale :

Non douloureuse Douloureuse

Nodules cutanés :

Non Oui

Vue

Vision normale Vision légèrement atteinte Chien aveugle

Audition :

Audition fonctionnelle Audition atteinte mais fonctionnelle Chien sourd

T°C :

Tartre

Oui Non

Dentition complète

Oui Non

Gingivite

Oui Non

Hauteur du chien au garrot :

Hauteur de la patte (jusqu'au coude) :

b. Résultat force physique

N=.....

c. Résultat mobilité

Temps pour parcourir 6 mètres :

1 :

2 :

3 :

d. Résultat endurance

Distance parcourue :

Rythme cardiaque début du test :

Rythme cardiaque fin du test :

Difficulté du chien :

Oui

Non

e. Résultat stabilité

Temps pour parcourir 5 mètres :

Annexe 2

Intensité des activités physiques collectées au sein de la cohorte SeniorDog

Type d'activité	Code d'intensité de l'activité
Marche	2,4
Course avec le propriétaire	4,9
Vélo avec le propriétaire	5,4
Jeu avec objet (balles)	5,4
Jeu avec autres chiens	3,6
Agility / obéissance	3,6
ChasseChasse	6

Annexe 3

Questionnaire de suivi de la cohorte SeniorDog

ID CLOVIS:.....	Date :.....
Nom du chien :.....	Nom des propriétaires :.....
Race :	
Date de Naissance :.....	
Téléphone :.....	
Mail :.....	

Bonjour Madame / Monsieur. Dans le cadre du suivi de votre chien pour l'étude SeniorDog, je me permets, comme convenu de vous contacter afin de vous demander quelques nouvelles de votre chien.

- 1- Tout d'abord, permettez-moi de vous demander, si votre chien est toujours en vie ou s'il est malheureusement décédé ?
 Toujours en vie
 Décédé

- 2- **Si le chien est décédé** : Puis-je vous demander à quelle date est-ce arrivé ? :

.....
.....

- 3- **Si le chien est décédé** : Quelle est la cause de son décès ?

.....
.....

- 4- **Si le chien a été euthanasié**, quelle en a été la raison ?

.....
.....

Si le chien est toujours en vie:

- 5- Votre chien prend-t-il des médicaments ?
 Non Oui, un seul Oui, 2 Oui, 3 ou 4 Oui, 5 et plus

- 6- Comment trouvez-vous, ces temps-ci, la santé de votre animal
 Excellente Bonne Moyenne Faible Très faible

- 7- La santé de votre chien a-t-elle évolué par rapport à lorsque vous êtes venu à l'école vétérinaire pour l'étude SeniorDog / notre dernier entretien?

- Sa santé est restée stable
 Sa santé s'est améliorée
 Sa santé s'est détériorée

Même si le chien est décédé :

- 8- Lui a-t-on diagnostiqué une nouvelle maladie chronique (exemple : diabète, cancer, etc.) ces trois derniers mois?
 Non Oui

9- Si oui, une nouvelle maladie chronique a été diagnostiquée :

Quelle maladie chronique a été diagnostiquée à votre chien ces 3 derniers mois?

.....
.....

10- Si oui, une nouvelle maladie chronique a été diagnostiquée :

A quelle date cette maladie a-t-elle été diagnostiquée?

.....
.....

11- Votre chien a-t-elle été hospitalisé ces 3 dernier mois ?

Non

Oui

12- Si le chien a été hospitalisé ces 3 derniers mois :

Pour quelles raisons votre animal a-t-il été hospitalisé ?

.....
.....

13- Si le chien a été hospitalisé ces 3 derniers mois :

A quelle date votre animal a-t-il été hospitalisé pour la raison la plus grave ? (Si votre animal a été hospitalisé plusieurs fois pour cette raison, ne précisez que la première fois)

.....
.....

14- Si le chien a été hospitalisé ces 3 derniers mois :

Si votre animal a été hospitalisé, combien de jours votre animal a-t-il passé en hospitalisation pour la raison la plus grave?

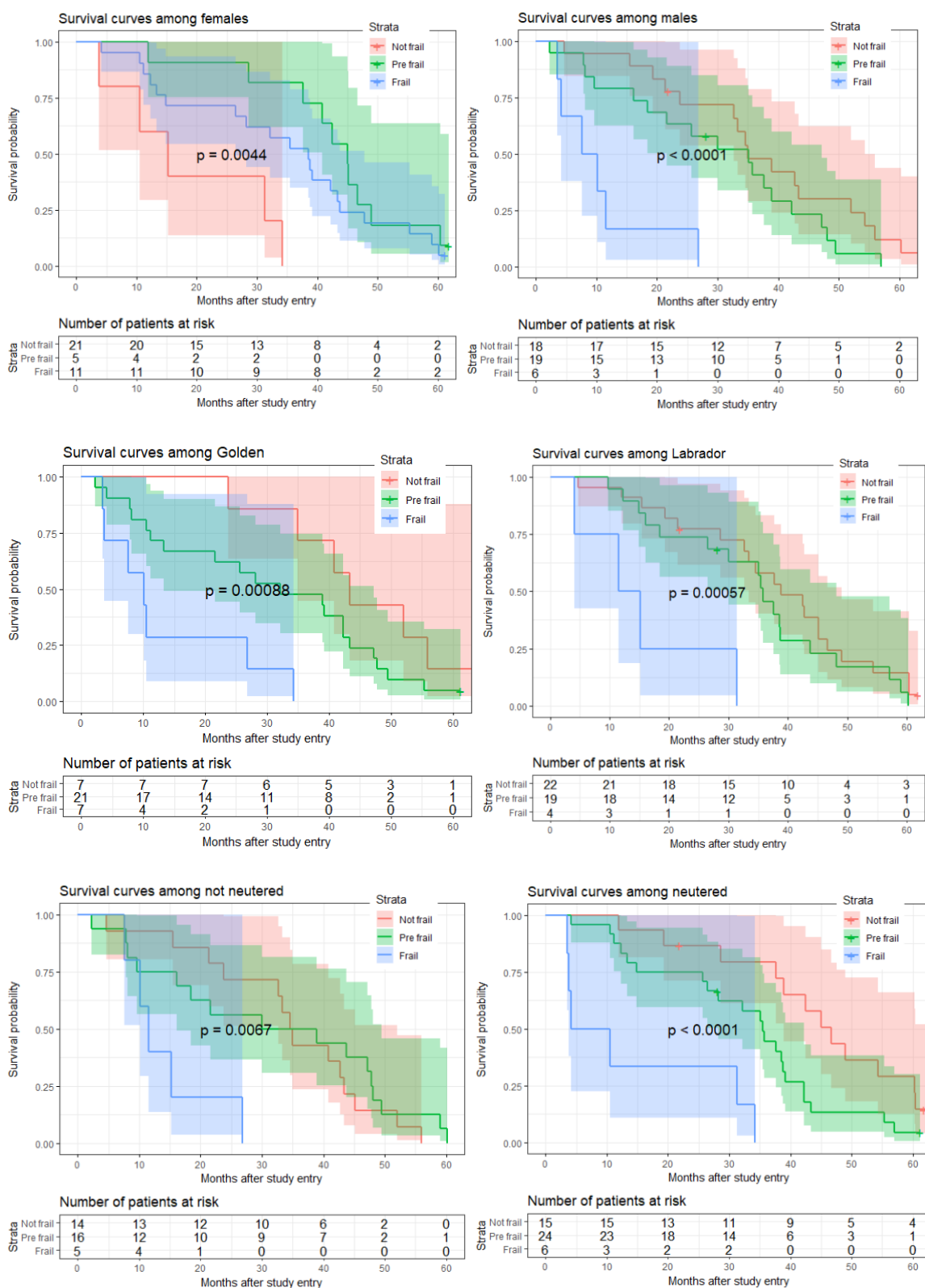
.....
.....

Nous vous remercions pour vos réponses et pour le temps que vous consacré à notre étude. Si vous avez la moindre question n'hésitez pas à nous contacter.

Nous vous recontacterons dans 3 mois afin de continuer à prendre des nouvelles de votre compagnon à 4 pattes.

Annexe 4

Courbes de survie stratifiées sur le sexe, la stérilisation et la race



Annexe 5

Associations univariées et bivariées entre les covariables et le décès

Caractéristique	Modèle brut				Modèle ajusté sur l'âge			
	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Fragilité	80			<0.01	80			<0.01
Non fragile		—	—			—	—	
Pré-fragile		1,49	0,90 – 2,47	0,12		1,15	0,67 – 1,96	0,61
Fragile		7,18	3,27 – 15,8	<0.01		5,05	2,19 – 11,7	<0.01
Golden (vs Labrador)	80	1,14	0,72 – 1,81	0,57	80	1,10	0,69 – 1,75	0,70
Age à J0 (x 1 année)	80	1,32	1,18 – 1,48	<0.01				
Mâle (vs Femelle)	80	1,27	0,81 – 2,01	0,30	80	1,50	0,94 – 2,41	0,09
Stérilisé (vs Non stérilisé)	80	0,76	0,48 – 1,20	0,24	80	0,69	0,43 – 1,10	0,12
Pure race (vs Croisé)	80	1,00	0,62 – 1,62	>0.99	80	1,03	0,63 – 1,67	0,92
Hauteur des pattes (x 1 cm)	80	1,00	0,91 – 1,10	0,99	80	0,99	0,91 – 1,09	0,91
Revenus < 1000 euros (vs Revenus ≥ 1000 euros)	80	1,27	0,62 – 2,58	0,50	80	0,92	0,44 – 1,93	0,83
Poids (x 1 Kg)	80	0,99	0,94 – 1,03	0,60	80	1,01	0,96 – 1,06	0,65
NEC (x 1 unité)	80	0,67	0,46 – 0,97	0,03	80	0,67	0,46 – 0,97	0,04
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs Bonne qualité)	79	0,94	0,52 – 1,69	0,84	79	1,62	0,83 – 3,18	0,14
Environnement fumeur (vs Environnement non fumeur)	80	1,05	0,66 – 1,65	0,85	80	1,23	0,77 – 1,98	0,39
Vivre dans un appartement (vs Dans une maison)	79	1,61	0,97 – 2,66	0,07	79	1,90	1,14 – 3,19	0,02
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs Avoir accès)	79	1,56	0,77 – 3,16	0,25	79	1,58	0,78 – 3,22	0,23

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Caractéristique	Modèle brut				Modèle ajusté sur l'âge			
	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Antécédents médicaux sauf cardiaque ou ostéoarticulaire (Oui vs Non)	79	1,98	1,20 – 3,26	<0.01	79	2,25	1,35 – 3,74	<0.01
Antécédent cardiaque (Oui vs Non)	79	2,08	1,09 – 3,99	0,03	79	2,42	1,25 – 4,70	<0.01
Dysplasie (Oui vs Non)	80	1,07	0,55 – 2,09	0,85	80	1,27	0,64 – 2,51	0,50
Arthrose (Oui vs Non)	80	1,71	1,05 – 2,78	0,03	80	1,20	0,71 – 2,05	0,50
Santé perçue par le propriétaire (Mauvaise vs Bonne)	79	0,32	0,18 – 0,59	<0.01	79	0,39	0,21 – 0,72	<0.01
Prise de médicaments (Oui vs Non)	80	1,91	1,18 – 3,09	<0.01	80	1,89	1,16 – 3,07	0,01
Douleur à la locomotion (Oui vs Non)	80	1,51	0,95 – 2,39	0,08	80	1,13	0,69 – 1,84	0,63
Nodule cutané (Oui vs Non)	80	1,73	1,07 – 2,80	0,03	80	1,77	1,09 – 2,89	0,02
Trouble de la vue (Oui vs Non)	80	1,75	1,09 – 2,81	0,02	80	1,54	0,96 – 2,47	0,07
Trouble de l'audition (oui vs Non)	80	3,90	2,11 – 7,19	<0.01	80	2,61	1,34 – 5,10	<0.01
Souffle (Oui vs Non)	78	1,66	1,03 – 2,67	0,04	78	1,56	0,97 – 2,52	0,07
Boiterie (Oui vs Non)	80	2,43	1,51 – 3,91	<0.01	80	2,10	1,29 – 3,42	<0.01
Démarche anormale (Oui vs Non)	80	2,53	1,58 – 4,05	<0.01	80	2,26	1,40 – 3,64	<0.01
Fréquence cardiaque au repos (Battements par minute)	80	1,00	1,00 – 1,01	0,25	80	1,01	1,00 – 1,01	0,15
Tartre (Oui vs Non)	80	1,44	0,87 – 2,39	0,15	80	1,04	0,61 – 1,79	0,88
Perte de dents (Oui vs Non)	79	1,29	0,66 – 2,53	0,46	79	1,33	0,68 – 2,63	0,41
Gingivite (Oui vs Non)	80	1,66	0,99 – 2,78	0,05	80	1,64	0,98 – 2,76	0,06
Mauvaise santé buccale (Oui vs Non)	79	1,85	1,04 – 3,31	0,04	79	1,38	0,75 – 2,55	0,30

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

Caractéristique	Modèle brut				Modèle ajusté sur l'âge			
	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur	N	HR [†]	95% CI [†]	p-valeur
Hématocrite (%)	77	1,00	0,96 – 1,04	0,95	77	1,00	0,96 – 1,04	0,91
Plaquettes (x100000/mm3)	77	1,12	0,93 – 1,34	0,24	77	1,10	0,91 – 1,32	0,33
Leucocyte (x1000/mm3)	78	1,02	0,95 – 1,10	0,63	78	1,04	0,97 – 1,12	0,29
Granulocyte (x10000/mm3)	77	1,51	0,56 – 4,09	0,42	77	2,03	0,78 – 5,26	0,15
Eosinophile (x100/mm3)	77	1,01	0,96 – 1,05	0,76	77	1,02	0,97 – 1,07	0,52
Basophile (x10/mm3)	77	0,91	0,69 – 1,20	0,50	77	1,00	0,78 – 1,26	0,97
Lymphocyte (x1000/mm3)	77	0,85	0,63 – 1,14	0,27	77	0,87	0,64 – 1,19	0,39
Granulocyte (x10000/mm3)	77	1,00	1,00 – 1,00	0,42	77	1,00	1,00 – 1,00	0,15
Urée (x0.1g/L)	79	1,31	1,13 – 1,52	<0.01	79	1,27	1,09 – 1,47	<0.01
Créatinine (x1g/L)	79	1,12	1,02 – 1,22	0,01	79	1,08	0,98 – 1,18	0,11
Protéines totales (x10g/L)	79	1,29	0,89 – 1,88	0,18	79	1,15	0,77 – 1,71	0,50
Albumine (x1g/L)	79	0,97	0,86 – 1,09	0,62	79	0,93	0,82 – 1,05	0,24
ALAT (x100UI/L)	79	0,89	0,51 – 1,57	0,69	79	0,84	0,46 – 1,53	0,56
PAL (x100UI/L)	79	1,03	0,97 – 1,10	0,36	79	1,04	0,97 – 1,10	0,29
Glycémie (x0.1g/L)	79	1,22	1,01 – 1,48	0,04	79	1,21	0,99 – 1,47	0,07
Cholesterol (x1g/L)	79	1,03	0,77 – 1,38	0,86	79	0,98	0,72 – 1,33	0,89
Triglycérider (x1g/L)	79	1,43	0,93 – 2,18	0,10	79	1,62	1,05 – 2,49	0,03
Bilirubine totale (x1mg/L)	79	1,03	0,96 – 1,10	0,46	79	1,04	0,96 – 1,12	0,37
IGF1 (x100ng/mL)	79	1,18	0,89 – 1,56	0,24	79	1,23	0,93 – 1,62	0,15
Cortisol (x10nmol/L)	79	1,01	0,97 – 1,05	0,75	79	1,00	0,96 – 1,04	0,90
NT-pro-BNP (x1000pmol/L)	79	1,56	1,21 – 2,02	<0.01	79	1,52	1,17 – 1,98	<0.01
NT-pro-BNP > 1500 pmol/L(vs = < 1500 pmol/L)	79	3,58	1,60 – 8,01	<0.01	79	3,55	1,58 – 8,01	<0.01
CRP (x10mg/L)	79	1,63	1,06 – 2,50	0,03	79	1,64	1,07 – 2,53	0,02
IL-6 (x1000pg/mL)	79	1,11	0,91 – 1,36	0,30	79	1,05	0,84 – 1,31	0,69
TNF-alpha (x0.1pg/mL)	79	0,98	0,73 – 1,31	0,88	79	1,08	0,80 – 1,44	0,62
Ratio CD4/CD8	77	1,11	0,69 – 1,78	0,68	77	1,02	0,63 – 1,66	0,94

[†] HR = rapport de risques instantanés, CI = intervalle de confiance

CARACTÉRISATION D'UN PHÉNOTYPE DE FRAGILITÉ CANINE

AUTEUR : Romane LEMARÉCHAL

RÉSUMÉ :

La fragilité est un syndrome gériatrique d'intérêt dans la prévention du vieillissement pathologique. Son évaluation en pratique clinique permet d'identifier des individus à risque d'évènements négatifs de santé.

Le but de ce travail est d'adapter le concept de fragilité, issu de la gériatrie humaine, au chien par la caractérisation d'un phénotype de fragilité, en utilisant des tests de performance physique et en montrant sa valeur prédictive du décès toute chose égale par ailleurs.

SeniorDog est une cohorte prospective conduite entre mars 2015 et juillet 2020 à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort incluant des chiens de propriétaires de race Labrador ou Golden Retrievers de 9 ans ou plus. A l'inclusion dans la cohorte (J0), 80 chiens ont passé des tests de performance physique et de nombreuses variables ont été collectées. Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées selon la fragilité à J0, et des « Hazards ratios » (HR) de décès ont été estimés par un modèle de Cox, à partir des données collectées durant mes 5 années de suivi.

Dans notre échantillon, les chiens fragiles mouraient plus rapidement que les chiens pré-fragiles et que les chiens non fragiles, avec un temps de survie médian respectivement de 10,5 mois, 35,4 mois et 42,5 mois. Indépendamment des caractéristiques de base du chien (âge à J0, sexe, race, et interaction entre sexe et stérilisation), les chiens fragiles à J0 décédaient significativement plus rapidement que les chiens non fragiles à J0 ($HR_{ajusté} = 5,86 [2,45 ; 14,0]$, p -value < 0,01). Cette association persistait après prise en compte d'autres facteurs de confusion potentiels.

La fragilité chez les chiens Goldens et Labradors Retrievers seniors vivant dans un contexte familial, évaluée à l'aide d'un phénotype à 5 composantes issu de la gériatrie humaine, semble ainsi prédictive du décès. C'est à notre connaissance la première cohorte prospective qui caractérise un phénotype de fragilité canin à partir de tests de performances physiques. Le concept de fragilité semble alors adaptable au chien et semble ainsi un syndrome gériatrique d'intérêt dans la gestion du vieillissement fonctionnel du chien au même titre que l'Homme. Des études supplémentaires sont nécessaires pour généraliser ces résultats à d'autres races de chiens.

MOTS CLÉS :

VIEILLISSEMENT / GÉRIATRIE / PHYSIOLOGIE / FRAGILITÉ / SURVIE / PHÉNOTYPE / ANIMAUX ÂGÉS / CARNIVORE / CHIEN ÂGÉ / CHIEN DE COMPAGNIE

JURY :

Présidente : Pr Caroline GILBERT

Directeur de thèse : Pr Loïc DESQUILBET

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

Invitée : Dr Sara HOUMMADY

CHARACTERIZATION OF A CANINE FRAGILITY PHENOTYPE

AUTHOR: Romane LEMARÉCHAL

SUMMARY:

Frailty is a geriatric syndrome of interest in the prevention of pathological aging. Its evaluation in clinical practice allows the identification of individuals at risk of negative health events.

The aim of this study was to adapt the concept of frailty, developed in human geriatrics, to the dog by characterizing a frailty phenotype, using physical performance tests and showing its association with death.

SeniorDog is a prospective cohort conducted between March 2015 and July 2020 at the Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort including dogs of owners, of Labrador or Golden Retrievers breed, aged 9 years or older. At inclusion in the cohort (D0), 80 dogs underwent physical performance tests and numerous variables were collected. Kaplan-Meier survival curves were plotted according to frailty at D0, and hazard ratios (HR) of death were estimated by a Cox model, based on data collected during my 5 years of follow-up.

In our data, frail dogs died faster than pre-frail and no frail dogs, with a median survival time of 10.5 months, 35.4 months, and 42.5 months, respectively. Regardless of baseline dog characteristics (age at D0, sex, breed, and sex-sterilization interaction), frail dogs at D0 died significantly faster than no frail dogs at D0 ($HR_{adjusted} = 5.86 [2.45; 14.0]$, (overall p-value < 0.01). This association persisted after controlling for other potential confounders.

Frailty, assessed by a 5-component phenotype, appears predictive of death, in senior Golden Retrievers and Labrador Retrievers living in a family setting. To our knowledge, this is the first prospective cohort to characterize a canine frailty phenotype based on physical performance tests. The concept of frailty seems to be adaptable to the dog and thus seems to be a geriatric syndrome of interest in the management of functional aging of the dog, in the same way as for humans. Further studies are needed to generalize these results to other breeds of dogs.

KEYWORDS:

AGING / GERIATRICS / PHYSIOLOGY / FRAILITY / SURVIVAL / PHENOTYPE / OLDER ANIMALS / CARNIVORE / SENIOR DOG / COMPANION DOG

JURY:

Chairperson: Pr Caroline GILBERT

Thesis Director: Pr Loïc DESQUILBET

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN

Guest: Dr Sara HOUMMADY