



HAL
open science

Étude bibliographique des tests cognitifs canins afin de proposer un protocole réalisable en clinique pour le diagnostic du Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC)

Océane Taix

► To cite this version:

Océane Taix. Étude bibliographique des tests cognitifs canins afin de proposer un protocole réalisable en clinique pour le diagnostic du Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC). Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-04317290

HAL Id: dumas-04317290

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04317290>

Submitted on 1 Dec 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.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES TESTS COGNITIFS CANINS AFIN DE PROPOSER UN PROTOCOLE REALISABLE EN CLINIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN (SDCC)

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

TAIX Océane, Géraldine, Simone

Directeur de thèse : M. Giovanni MOGICATO

JURY

PRESIDENTE :
Madame Isabelle BERRY

Professeure à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Giovanni MOGICATO
Mme Catherine LAYSSOL-LAMOUR

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Ingénieure de recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
 M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
 M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
 M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
 M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
 Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
 Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
 Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
 Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
 Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
 Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
 M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

Remerciements

À Madame la Professeure Isabelle BERRY

Professeur des Universités

Université Paul Sabatier de Toulouse

Praticien Hospitalier

Biophysique, Imagerie médicale

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

Hommages respectueux.

À Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie et Imagerie médicale

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

Sincères remerciements.

À Madame Catherine LAYSSOL-LAMOUR

Ingénieure de recherche à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Imagerie médicale

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

Sincères remerciements.

À ma famille et mes amis pour m'avoir soutenue toutes ces années, un grand merci.

Liste des figures

<i>Figure 1 Image des divisions lobaires cérébrales créée en utilisant FSLeves (version 2.1) ITKsnap (version 3.8.0), Affinity designer (version 1.8) et Microsoft Powerpoint (version 16.16.19) (Johnson et al. 2020).</i>	19
Figure 2 Représentations schématiques des voies A visuelle, B auditive et C somato-sensorielle. Les structures : CC : Corps calleux ; CS : corps striés ; F. ret : Formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique ; Mot : cortex moteur ; n. GC : noyaux gracilis et cuneatus ou colonnes dorsales ; n. GP : noyaux du groupe postérieur ; Th.n.sp : noyaux thalamiques non spécifiques ; VP : noyaux ventral du thalamus. (Vibert, Willer 2019)	20
Figure 3 : Schéma des voies et centres nerveux de l'olfaction (Vibert, Willer 2019).....	21
<i>Figure 4 Schéma du lobe temporal et des structures limbiques (Vibert, Willer 2019)</i>	24
Figure 5 Connexions synaptiques au sein de l'hippocampe (Richard 2013)	25
Figure 6 schéma des connexions directes (D) et indirectes (I) entre les noyaux gris de la base, le thalamus et le cortex cérébral + : synapse glutamatergique ; - : synapse GABAergique ; ± : synapse dopaminergique (Richard 2013).....	27
Figure 7 Schéma des trois réseaux neuroanatomiques de l'attention : l'alerte, l'orientation et le contrôle exécutif (Posner, Rothbart 2007).....	28
Figure 8 : Images IRM provenant de chiens âgés de 4ans (A), 9ans (B), 15 ans (C) prise des localisations du thalamus et de l'hippocampe. Le vieux chien montre une augmentation marquée dans le volume ventriculaire associée à une atrophie corticale avec des gyri profonds et des sulci élargis). Un chien d'âge moyen (6ans) montre des ventricules anormalement larges ainsi que des dysfonctionnements de la barrière hémato-méningée et une accumulation précoce de plaques β -amyloïde (Su et al. 1998)	31
Figure 9 : 1. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe d'un homme âgé de 61 ans montrant des plaques B-Amyloïdes et des neurofibrilles entortillées. 2. et 3. Plaques amyloïdes au niveau du cortex cérébral d'une chienne stérilisée de 14 ans qui présentait des signes de dysfonctionnement cognitif. Dense (flèche) et diffuse (tête de flèche). 4 Angiopathie amyloïde cérébro-vasculaire dans un cerveau de chien castré de 12 ans. Large vaisseau sanguin méningé montrant une biréfringence vert-rouge dans la paroi du vaisseau. 5. Angiopathie amyloïde cérébro-vasculaire chez une chienne stérilisée de 14 ans. Large vaisseau sanguin méningé présentant une réponse positive à la coloration immunohistochimique pour la protéine AB-amyloïde. (Youssef et al. 2016).....	39
Figure 10 : Schéma explicatif de la réponse du système immunitaire cérébral suite à de micro-lésions cérébrales liées à l'âge (Scuderi, Golini 2021).....	40
Figure 11 : Neuroinflammation (courbe rouge) est la réponse réparatrice physiologique aux micro-lésions cérébrales dues à l'âge (courbe grise). Si la réponse n'est pas correctement régulée, alors une neuroinflammation non-résolutive peut avoir lieu entraînant un dysfonctionnement des réponses cérébrales adaptatives, une résilience réduite. (Scuderi, Golini 2021)	41
Figure 12 : Images de cerveau de deux chiens âgés atteints (A) ou non (B) du SDCC acquises avec la technique d'imagerie de Résonance Magnétique Tesla 3 (3T IRM). (A) Coupe sagittale T1 weighted image (T1WI). On peut noter la taille réduite de l'adhésion interthalamique (flèche) ainsi que	

l'augmentation de la taille des sulci (tête de flèche). (B) Coupe sagittale T2 weighted image (T2WI) d'un cerveau de chien contrôle. (Scuderi, Golini 2021)	42
Figure 13 : Coupes IRM montrant l'atrophie corticale et la dégénération de la myéline. (A) Image sagittale moyenne en T2 W du cerveau démontrant l'atrophie de l'adhésion interthalamique. (B) Image transverse T2 W au niveau des lobes temporaux démontrant l'atrophie corticale avec un élargissement de l'espace sous-arachnoïdien (flèche verte) et un élargissement des ventricules latéraux (flèche orange). (C) Image FLAIR transverse au niveau des lobes temporaux et (D) image transverse FLAIR au niveau des lobes occipitaux et du cerveau moyen démontrant l'hyperintensité de la substance blanche (flèche bleue). (Rusbridge et al. 2018)	50
Figure 14 schéma du dispositif utiliser pour le test DNMP, DNMS (Heckler et al. 2014)	59
Figure 15 : (A) Schéma de l'appareillage pour la réalisation de test cognitifs. (a) la boîte test où le chien entre ; (b) le devant de la boîte qui consistait en des bars en métal ajustable permettant l'accès aux objets ; (c) un écran en plastic entre l'expérimentateur et l'animal avec un miroir sans tain et une porte caché qui était relevée pour présenter le plateau avec les objets au chien ; (d) un plateau en plexiglas noir avec trois trous, deux en latéral et un en médial (B) Le déroulement du test du non-appariement différé à la position (DNMP) (Gruen et al. 2019)	59
Figure 16 : Image du dispositif utilisé pour le test DNMP (a) La phase de mise en place du test le chien doit déplacer l'objet situé sur l'une des 3 positions pour obtenir la récompense (b) Le test DNMP, suivant la phase de mise en place du test, le chien doit sélectionner l'objet présent sur la nouvelle position pour obtenir la récompense (Landsberg, Mađari, Žilka 2017).....	60
Figure 17 : Schéma explicatif des phases du test DNMP modifié. Chaque tentative est composée de séries de trois phases (Tapp, Siwak, Estrada, Holowachuk, et al. 2003).....	61
Figure 18 : Graphique représentant la capacité moyenne maximale de mémoire spatial à court terme chez le jeune chien et le chien âgé au test DNMP. Les jeunes chiens atteignent un intervalle de délai maximal bien plus important comparé à celui des chiens âgés (Adams 2000).	62
Figure 19 : Graphique présentant l'augmentation âge-dépendante des scores d'erreur au test DNMP chez les chiens. Les groupes significativement différents sont indiqués par des astérisques (*p<0.05). MA = middle-aged (Studzinski et al. 2006).....	63
Figure 20 : Image du dispositif utilisé pour le test DNMS ainsi que pour l'apprentissage par discrimination. Le choix entre deux objets dont seulement un est récompensé (celui choisi par l'examineur) (Landsberg, Mađari, Žilka 2017).	65
Figure 21 : (a) dessin schématique du dispositif. (b) Photographie d'un chien en train de réaliser le test d'apprentissage (Wallis et al. 2016).	69
Figure 22 : Explication du test de discrimination entre les photos sous-marine et les dessins. Le groupe associé au dessins reçoit une récompense positive quand il sélectionne un dessin, l'inverse se déroule pour le groupe associé au photos sous-marines (Wallis et al. 2016).....	70
Figure 23 : Image du dispositif pour le test de la résolution de problème. Une boîte transparente est placée au centre de la pièce, celle-ci est ouverte sur l'une de ses faces et de la nourriture est installée au centre (Brucks et al. 2017).....	77

Figure 24 : Schéma montrant le dispositif mis en place pour la réalisation du test cognitif de lieu (Nagasawa et al. 2012) 80

Figure 25 : Image montrant le dispositif et l'exercice mis en place pour mesurer la capacité d'attention du chien âgé. Les triangles bleus sont des stimuli perturbateurs qui au cours de l'exercice peuvent être au nombre de 2 ou 3. Le rectangle rouge est l'objet associé au stimuli positif, il est associé à la récompense (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017)..... 82

Figure 26 : Graphiques représentant la corrélation entre le score CADES et la durée en second du regard soutenu. (A) Relation significative entre le score CADES et la durée du regard soutenu ($r^2 : 0,16$; $p = 0,0026$). (B) Lors que les valeurs des chiens sévèrement atteint de SDCC sont exclues, il y a une corrélation significative entre le score CADES et la durée du regard soutenu ($r^2 : 0,21$; $p = 0,0005$)(Hoel et al. 2021)..... 85

Liste des tableaux

Tableau 1 Lésions cérébrales pathologiques identifiées à la fois chez les patients atteints d'Alzheimer et les chiens atteints de SDCC (Dewey et al. 2019)	37
Tableau 2 : Signes cliniques du SDCC pouvant être classés suivant l'acronyme DISHA et associés à d'autres maladies (Seisdedos Benzal, Galán Rodríguez 2016).....	44
Tableau 3 : Synthèse des affections causant des signes comportementaux similaires au dysfonctionnement cognitif canin (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017).....	48
Tableau 4 : Liste de lésions cérébrales responsables du SDCC observable par IRM (Dewey et al. 2019)	50
Tableau 5 : Tableau associant le résultat du score CADES au stade du SDCC, d'après Madari et al. (2015)	54
Tableau 6 : Signes cliniques principaux associés au Syndrome de dysfonctionnement Cognitive Canin. Le comportement et la catégorie clinique sont montré en gras.....	96
Tableau 7 Signes comportementaux associés au vieillissement chez le chien (Golini et al. 2009)	97

Table des matières

Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	9
Table des matières.....	10
Introduction :.....	12
PREMIERE PARTIE	14
La Cognition et son vieillissement naturel chez le chien.	14
1. Définition de la cognition, des éléments la composant et la difficulté à prouver son existence chez l'animal autre que l'Homme.	14
1.1. <i>Qu'entend-t-on par cognition ?</i>	14
1.2. <i>Les différents éléments composant la cognition</i>	15
2. Les zones cérébrales majoritairement utilisées par la cognition	19
2.1. <i>Les voies sensorielles</i>	20
2.2. <i>Le cerveau et la mémoire</i>	22
2.3. <i>L'attention</i>	27
2.4. <i>Le cerveau et la cognition sociale</i>	29
3. Le vieillissement cognitif naturel	30
DEUXIEME PARTIE	35
Le Syndrome de Dysfonctionnement cognitif canin : signes cliniques, pathogénie et méthode de diagnostic	35
1. Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC) : signes cliniques et pathogénie	35
1.1. <i>Signes cliniques</i>	35
1.2. <i>La pathogénie du SDCC</i>	37
2. Les signes cliniques du SDCC peuvent être associés à d'autres maladies dont souffres le chien âgé.	43
2.1. <i>Le déclin sensoriel</i>	44
2.2. <i>Les affections douloureuses</i>	45
2.3. <i>Les cardiopathies</i>	45
2.4. <i>Les endocrinopathies</i>	46
2.5. <i>Les Gastroentéropathies</i>	47
2.6. <i>Les maladies du système urinaire</i>	47
3. Les méthodes de références permettant un diagnostic de certitude du SDCC ..	49
3.1. <i>L'imagerie médicale, méthode de diagnostic sur l'analyse des lésions cérébrales</i> 49	
3.2. <i>Les Biomarqueurs</i>	52
3.3. <i>L'histopathologie</i>	53

4. Les questionnaires cognitifs, une technique de diagnostic moins invasive mais moins précise.....	54
TROISIEME PARTIE	57
Les tests cognitifs, une aide au diagnostic et à la caractérisation du SDCC non-invasive fiable ?	57
1. Les tests cognitifs réalisés en laboratoire, la base de l'étude du SDCC.....	57
1.1. Le test de non-appariement différé à une position ou « Delay non-match to position » (DNMP)	58
1.2. Le test de non-appariement différé à un échantillon ou « Delay non-match to sample » (DNMS)	64
1.3. L'apprentissage par discrimination.....	67
1.4. L'apprentissage inverse ou « reversal learning »	72
2. L'évolution des tests pour une mise en place en consultation	75
2.1. La recherche de nourriture	75
2.2. La résolution de problème	77
2.3. Le test de cognition du lieu ou « place-cognitive test »	79
2.4. Les tests de maintien de l'attention.....	82
2.5. L'apprentissage par discrimination et inversion	86
3. Protocole réalisable en clinique	89
3.1. Synthèse de la comparaison et des limites des tests cognitifs présents dans la bibliographie	89
3.2. Le projet Dognition : une étude sur la cognition canine à grande échelle	91
Discussion :	92
Conclusion :	95
Annexes	96

Introduction :

Le Syndrome de dysfonctionnement cognitif canine (SDCC) est un dysfonctionnement cognitif pathologique dont les lésions cérébrales entraînent une modification du comportement de l'animal associée à une désorientation plus ou moins marquée en fonction du degré de sévérité de la maladie.

Cette maladie a été longtemps négligée par les scientifiques, les vétérinaires et les propriétaires, puisque considérée comme la manifestation normale et naturelle du vieillissement cérébrale canin. Elle est aujourd'hui très étudiée pour sa similitude avec une maladie humaine bien connue : la maladie d'Alzheimer. En effet de nombreuses études ont montré les similitudes lésionnelles et de déclin cognitif entre ces deux maladies chez le chien et l'Homme. Depuis, les scientifiques étudient le SDCC afin de pouvoir mettre en place un modèle canin pour l'étude de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme.

Ces études passent par l'utilisation de cohortes canines atteintes de SDCC nécessitant donc la mise en place de méthodes diagnostiques.

Pour l'instant cette maladie n'est pas curable, seul un traitement palliatif permettant de diminuer la progression de la maladie est possible. Ce traitement se base sur l'alimentation, des compléments alimentaires et des neuroprotecteurs. Les méthodes diagnostiques actuellement disponibles sont coûteuses et peuvent entraîner des risques, notamment anesthésiques, chez le chien âgé.

C'est pourquoi il est intéressant de trouver des moyens diagnostiques moins onéreux entraînant moins de risque dans leur application pour l'animal tout en permettant un diagnostic fiable de la maladie et le suivi de son évolution.

Le projet de ce travail est la réalisation d'un protocole de tests cognitifs dont la mise en place en clinique est possible lors d'un bilan cognitif chez le chien âgé en réalisant une étude bibliographique la plus exhaustive possible des tests cognitifs existant.

Mon travail est structuré en trois parties :

- La première partie définit la cognition et ses structures neuroanatomiques ainsi que son vieillissement naturel ;
- La deuxième partie présente le vieillissement pathologique de la cognition canine et les méthodes diagnostiques ;

- La troisième et dernière partie a pour objet de réaliser une synthèse bibliographique des tests cognitifs existants et de mettre en place un protocole réalisable en clinique.

PREMIERE PARTIE

La Cognition et son vieillissement naturel chez le chien.

1. Définition de la cognition, des éléments la composant et la difficulté à prouver son existence chez l'animal autre que l'Homme.

1.1. *Qu'entend-t-on par cognition ?*

La cognition est une notion facile à mettre en évidence pour l'Homme, et pendant de nombreuses années il était même convenu que cela était une aptitude dont seul l'Homme était doté (Breed, Moore 2012). Sa définition n'en est pas pour autant plus simple. M. James Nichols et William T. Newsome (1999) décrivent la cognition comme un ensemble de processus mentaux variés tels que la perception de l'environnement et de soi, l'apprentissage, la mémoire, la capacité d'attention, la prise de décision, le langage et l'action motrice. Cette dernière, la réalisation d'une action, est également influencée par l'émotion et la motivation (Nichols, Newsome 1999).

Pour aller plus loin, la cognition est un ensemble de capacités qu'un individu possède pour lui permettre de s'intégrer et d'interagir dans son environnement, une communauté ainsi qu'utiliser ses expériences passées pour prédire le devenir d'une situation donnée et agir en conséquence.

La cognition, comme montrée précédemment, est un terme relativement vague puisque nous ne pouvons pas la voir, la toucher ni même la quantifier cependant chez l'Homme le langage permet de décrire le cheminement des pensées et les actions qu'il désire effectuer. Or le langage est une caractéristique considérée pour le moment comme propre à l'espèce humaine. Celle-ci est capable en utilisant le langage de décrire avec précision la réflexion qu'il a eu pour résoudre un problème, ce qui facilite grandement la mise en évidence de la cognition dans l'espèce humaine.

Pendant de nombreux siècles la cognition était considérée comme une caractéristique propre à l'Homme. Cependant assez rapidement deux pensées se sont affrontées dans le milieu scientifique.

La première partait du principe que si l'être humain est doué de cognition alors l'animal l'était forcément. La seconde pensée s'oppose celle de C. Lloyd Morgan qui voyait cet anthropomorphisme comme tendancieux et sans rigueur scientifique attribuant sans preuves de leur existence des émotions ou capacités intellectuelles aux animaux (in Adkins 2017). Cette façon de penser restera prédominante pendant des décennies et ce n'est qu'à partir des années 60 que les mentalités ont commencé à changer et la question de la cognition animale a pu être réellement explorée. Voyant les animaux comme étant, d'après Donal O. Hebb, des « *agents à la recherche d'objectifs qui acquièrent, stockent, récupèrent et traitent en interne des informations à de nombreux niveaux de complexité cognitive* » (in Adkins 2017).

1.2. Les différents éléments composant la cognition

Nous avons tenté de définir ce qu'est la cognition mais quels sont les éléments qui la constituent ? En effet, la cognition n'est qu'une notion, elle est composée de plusieurs éléments distincts dont l'individu va se servir afin de pouvoir interagir avec autrui, avec son environnement ou pour résoudre des problèmes voire anticiper une situation future et agir en conséquence. Ces éléments sont les suivants :

- La notion de soi, de conscience de soi ;
- L'utilisation des sens pour percevoir le monde ;
- La pensée, les cheminements effectués pour prévoir et résoudre des problèmes ;
- Les mémoires ;
- L'attention et la capacité d'inhibition ;
- La cognition sociale.

La notion de soi et de conscience de soi (Richard 2013; Breed, Moore 2012)

La notion de soi c'est la capacité de l'individu à se reconnaître comme faisant partie d'un groupe tout en ayant conscience d'être un individu unique dans ce même groupe. Cette notion est assez simple à mettre en évidence chez l'homme puisqu'il est capable de verbaliser ce qu'il ressent et comment il compte interagir avec autrui et ce qui le rend unique.

Cette capacité reste évidemment plus complexe pour un animal. Il est très difficile de mettre en évidence cette conscience de soi chez un animal pour une raison déjà expliquée précédemment : le risque important d'anthropomorphisme. En effet,

l'un des arguments apportés en faveur de la conscience de soi chez l'animal est sa capacité à exprimer des comportements en réponse à son interaction avec l'Homme. On peut tout de même se demander si ces comportements ne sont pas seulement une surinterprétation de l'Homme.

L'utilisation des sens pour percevoir le monde

Les sens sont d'une importance capitale pour notre perception de l'environnement mais également pour interagir avec celui-ci ou bien interagir avec autrui. En effet, même si nos cinq sens ne sont pas tous nécessaires, ce sont eux qui nous permettent de nous repérer dans l'espace, de différencier un objet d'un autre et de pouvoir lire les émotions et intentions d'autrui. Les informations qu'ils apportent permettent à l'individu d'appréhender au mieux une situation ou un problème auxquels non seulement il sera confronté mais également d'adapter sa réaction motrice à cette situation.

La pensée, son cheminement effectués pour prévoir et résoudre des problèmes

Cette notion nécessite de comprendre le concept de voyage temporel mental, c'est-à-dire d'arriver dans son esprit à aller rechercher des souvenirs précis dans le passé afin de les comparer à une situation présente pour en prévoir les aboutissants et agir en conséquence. Le terme définissant ce phénomène intellectuel est appelé *Chronesthésie* (la conscience du passé et du futur, et l'utilisation de ces informations dans le présent) (Breed, Moore 2012). Malheureusement il est très difficile de tester cette hypothèse chez les animaux puisqu'il nous est impossible de décrypter leurs pensées contrairement à l'homme.

Dans la nature on peut trouver quelques indices comportementaux en faveur de l'existence d'une possible chronesthésie chez l'animal. Par exemple : le Geai buissonnier qui est un oiseau voleur choisi les endroits où cacher son butin en prenant en compte que les autres Geai sont aussi des voleurs (Breed, Moore 2012).

Les mémoires : sémantique, procédurale, épisodique et de travail (Laroche 2008)

La mémoire est considérée comme l'enregistrement d'informations plus ou moins précises puis leur restitution grâce au langage, la motricité et la représentation mentale. Il n'existe pas une seule mémoire mais bien plusieurs dont les fonctions ne sont pas similaires mais plutôt complémentaires (Vibert, Willer 2019; Richard 2013).

On distingue :

- La mémoire à court terme ou la mémoire de travail qui permet de retenir une quantité limitée d'informations dans le but de réaliser une tâche donnée.
- La mémoire à long terme qui peut se diviser en trois types de mémoires :
 - La **mémoire sémantique** correspond à une représentation mentale abstraite de quelque chose de concret ou d'un concept. Elle sert notamment à l'apprentissage de la langue et à l'acquisition de connaissances (par exemple un chien peut retenir plusieurs mots différents et les associer à une action).
 - La **mémoire procédurale** correspond principalement à la mémorisation de la réalisation d'une tâche ou bien de la méthode utilisée pour la réaliser. Cependant cette dernière fait plutôt référence à des automatismes qui ne nécessitent pas par la suite l'utilisation d'une quelconque réflexion.
 - La **mémoire épisodique** est utilisée par l'individu pour garder en mémoire des lieux ou des périodes de sa vie. C'est cette dernière mémoire qui, s'il l'on regarde la définition de la cognition, correspond le mieux à ce que l'on entend par cognition. En effet, un individu peut utiliser ses souvenirs stockés dans sa mémoire épisodique afin de s'en servir pour aller de l'avant et pour prévoir le futur (Breed, Moore 2012; Richard 2013; Vibert, Willer 2019; Laroche 2008).

L'attention et la capacité d'inhibition (Petersen, Posner 2012)

Le cerveau est constamment soumis à de nombreux stimuli que ce soit par les sens ou bien par la prise de décision ou la réalisation d'une action. Cependant sa capacité de gestion de ces stimuli à un instant donné est très limitée. Il est donc nécessaire d'avoir une fonction permettant maintenir une ligne d'action ou de trier les stimuli en se focalisant sur ceux intéressants pour la situation dans laquelle se trouve l'individu à cet instant.

Cette fonction, c'est *l'attention*. Elle peut être définie selon deux caractères : le caractère intensif ou le caractère sélectif (Richard 2013; Petersen, Posner 2012; Posner, Rothbart 2007).

- **Le caractère intensif de l'attention.** Il la structure deux catégories : l'*alerte* qui utilise l'*état d'éveil* du système nerveux central et la *concentration* qui correspond à la capacité d'un individu à maintenir son attention dans une tâche durant un temps donné (Richard 2013). L'état d'éveil est le niveau de conscience allant du sommeil profond à la veille attentive (Vibert, Willer 2019). Celui permet de rester sur le qui-vive et de pouvoir réagir rapidement en cas d'alerte ou d'élément nouveau. Lorsque cette alarme est précédée d'un stimulus d'alerte, la réponse est appelée alerte phasique (Richard 2013).

Bien qu'un désordre de l'état d'éveil perturbe également l'attention, l'inverse n'est pas vrai ce qui montre qu'il y a seulement un lien entre les deux.

- **Le caractère sélectif de l'attention.** Il l'organise en deux catégories : l'*attention sélective/focalisée*, qui permet à l'individu de rester concentré sur un seul type de stimuli d'intérêt, et l'*attention partagée/divisée*, qui correspond à la capacité d'un individu à se focaliser sur plusieurs types de stimuli en même temps (Richard 2013; Posner, Rothbart 2007).

La cognition sociale : l'importance des émotions dans la cognition

Tous les animaux ne sont pas des individus sociaux. Néanmoins les liens sociaux et la vie en communauté permettent le développement de la Cognition puisque celle-ci, comme décrit dans la définition, repose sur la capacité à interagir avec l'environnement mais aussi avec les individus qui nous entourent.

De cette interaction découle une mémorisation de réaction de chaque individu et se développer une forme de cheminement mental dans lequel des émotions ou des individus seront rattachés à une conséquence. L'individu peut alors par la suite prédire les actions futures d'autres individus en fonction de l'interaction qu'il aura eus avec eux.

Le chien est un animal social qui depuis plusieurs siècles a appris avec la domestication à faire partie intégrante des groupes humains. Il semblerait qu'autant les canidés domestiques que les canidés sauvages partagent l'expression de processus fondamentaux de conditionnement ainsi que des traits sociaux et biologiques. Néanmoins chez les individus qui ont été domestiqués et socialisés à l'homme, ces processus conduisent à des niveaux élevés de sensibilité aux actions

humaines (Udell et al. 2014). Par exemple le chien est capable de déchiffrer plusieurs émotions humaines et de réagir en conséquence afin de prédire de futures actions. (Range, Virányi 2016 ; Kujala 2017).

2. Les zones cérébrales majoritairement utilisées par la cognition

À la vue de la complexité du cerveau, celui-ci outre le fait d'être le centre de nos réflexions et le lieu où toutes les informations perçues par nos sens, notre corps, nos mouvements sont traités soit pour être assimilées et stockées, soit pour effectuer une réponse appropriée à une situation. Tout le cerveau ne sert pas à la cognition, celui est très compartimenté avec des zones spécifiquement dédiées à des tâches précises (Figure 1). Nous allons nous pencher de plus près à ces zones puisqu'elles seront intéressantes pour la détection de lésions lors de maladie affectant les capacités cognitives d'un individu.

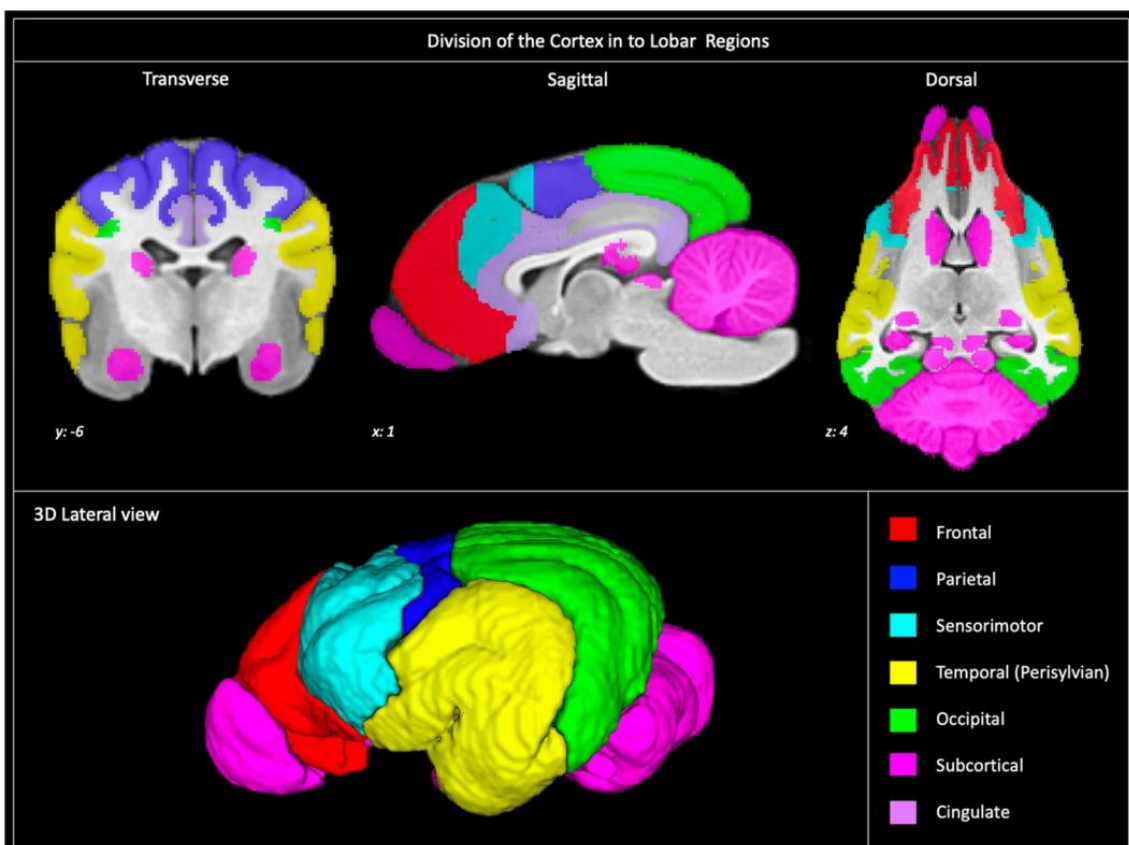


Figure 1 Image des divisions lobaires cérébrales créée en utilisant FSleyes (version 2.1) ITKsnap (version 3.8.0), Affinity designer (version 1.8) et Microsoft Powerpoint (version 16.16.19) (Johnson et al. 2020).

2.1. Les voies sensorielles

Dans un premier temps nous allons aborder les capacités sensorielles puisque ce sont elles qui nous permettent d'appréhender notre environnement en percevant les différentes informations qu'il nous fournit. Nous avons 5 sens : la vue, l'ouïe, le goût, l'odorat et le toucher (le goût n'étant pas le sens le plus primordiale dans la perception de l'environnement nous ne l'aborderont pas ici). Chacun de ces sens a des voies sensorielles qui lui sont propres se terminant dans une zone précise du cerveau (Figure 2).

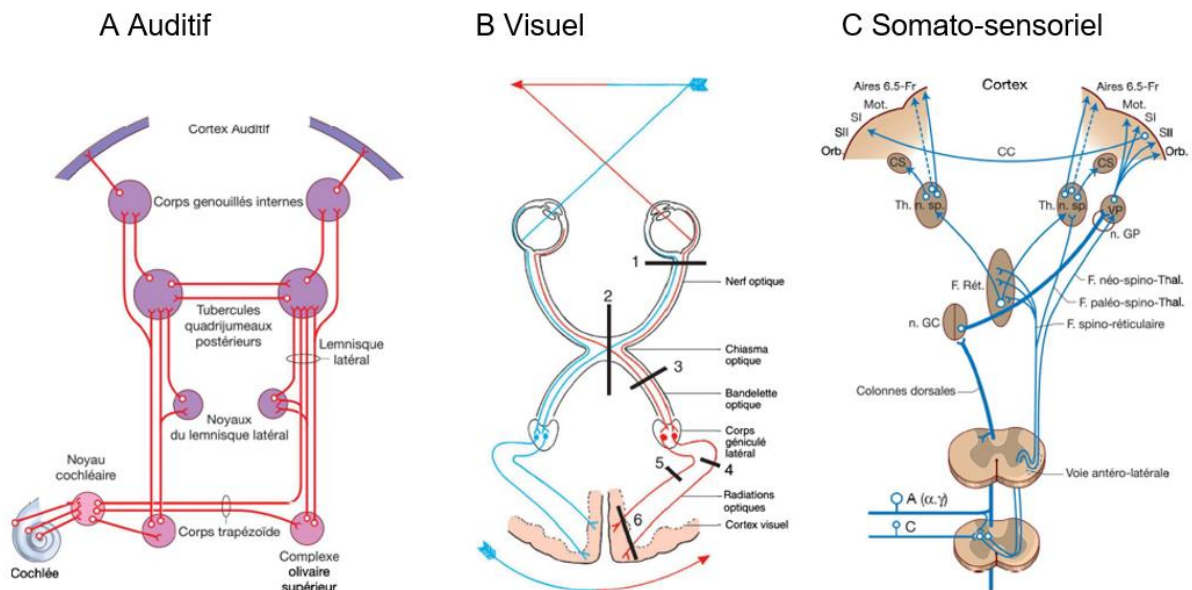


Figure 2 Représentations schématiques des voies A visuelle, B auditive et C somato-sensorielle. Les structures : CC : Corps calleux ; CS : corps striés ; F. rét. : Formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique ; Mot : cortex moteur ; n. GC : noyaux gracilis et cuneatus ou colonnes dorsales ; n. GP : noyaux du groupe postérieur ; Th.n.sp : noyaux thalamiques non spécifiques ; VP : noyaux ventral du thalamus. (Vibert, Willer 2019)

La perception visuelle et auditive : des sens primordiaux dans notre perception de l'environnement.

Comme décrit dans le schéma B de la Figure 2, l'information visuelle est captée par la rétine présente dans chaque œil. De là part un influx nerveux qui sera décussé dans le chiasma optique ce qui donnera une image finale inversée avant que le traitement dans les cortex occipitaux ne soit effectué. Chaque cortex visuel (droit et gauche) reçoit une information provenant de chaque œil cela permet la formation d'image en trois dimensions et ainsi évaluer la profondeur de notre environnement mais aussi la taille d'un objet précis. C'est l'ensemble de ces éléments qui permet d'intégrer un objet dans l'espace.

Le cortex auditif est situé dans le lobe temporal (au niveau de la scissure sylvienne). Il est composé de deux aires de projection tonotopique : une aire primaire entourée d'une aire secondaire. Dans l'aire primaire se trouvent des bandes de largeurs égales pour chaque octave perceptible. Il existe également une organisation en colonne de dominance auriculaire, c'est-à-dire que si une oreille est stimulée par un son, cette stimulation sera inhibée si l'autre oreille est également stimulée par le même son. Ce phénomène permet de pouvoir localiser l'origine d'un son et ainsi créer une dimension spatiale de l'audition.

Une partie des axones qui sortent du noyau cochléaire rejoignent la formation réticulée mésencéphalique puis le thalamus non spécifique qui font partie du centre d'éveil. En effet, une partie des sons entendus entraînent une réaction d'éveil et nous maintenir attentif à la nouvelle situation afin que l'on puisse réagir en conséquence. De même que l'attention que l'on porte à quelque chose peut être de courte durée ou au contraire prolongée (la concentration), le lien entre formation réticulée et noyau cochléaire entraîne un blocage de la chaîne des osselets pour que les bruits aux alentours n'interfèrent pas avec la tâche en cours ou à faire.

L'odorat : un complément d'information sur notre environnement.

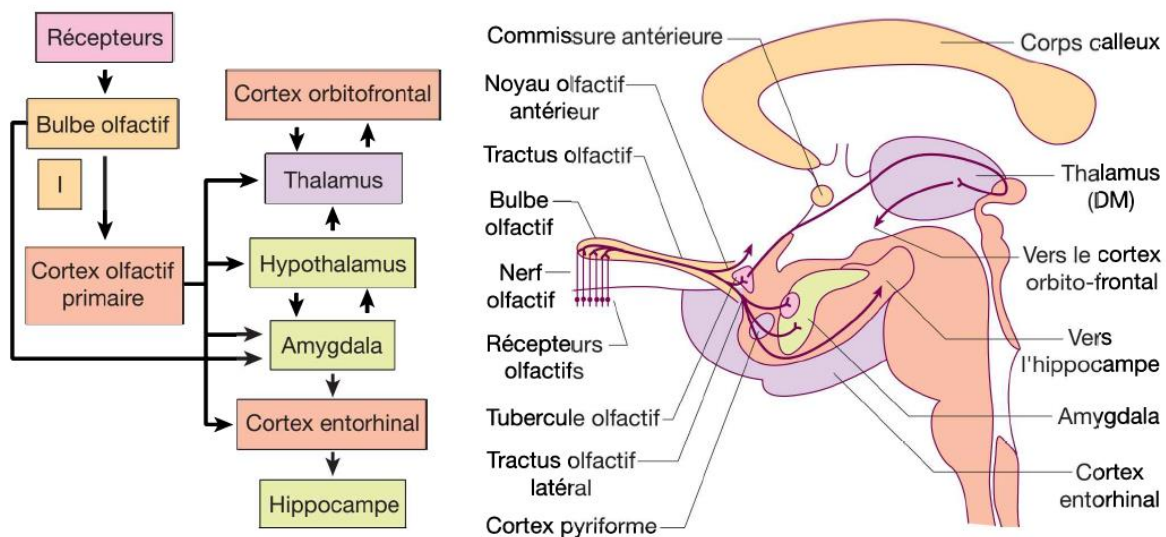


Figure 3 : Schéma des voies et centres nerveux de l'olfaction (Vibert, Willer 2019)

Les récepteurs olfactifs sont situés dans l'épithélium nasal. Les odeurs, selon leur nature et leur composition chimique, activent un ensemble de récepteurs dont les informations sont relayées au bulbe olfactif sans avoir recours à un relais thalamique. Dans la deuxième étape, le cortex olfactif est sollicité, et l'intégration consciente des

informations olfactives est alors réalisée à travers le système limbique (Figure 3). La perception et la discrimination des odeurs ne se produisent qu'après avoir traversé le thalamus (Vibert, Willer 2019).

Les voies somato-sensorielles (Figure 2). Elles ont une grande importance dans la perception de l'individu dans l'environnement. Chaque zone du corps étant reliée à une zone spécifique du cortex pariétal, lorsqu'une partie du corps de l'individu est stimulée par l'environnement celui-ci sait précisément quelle partie est stimulée et comment est la nature de cette stimulation. Associée à ceci la proprioception permet de savoir la position de notre corps dans l'espace et la gestion de son équilibre grâce au cervelet. Néanmoins ces voies somato-sensorielles sont difficilement séparables des voies motrices puis qu'elles vont dans la plupart des cas engendrer une réponse physique au stimuli sensoriel perçu. Par exemple une perte d'équilibre entraîne par le biais du cervelet une réponse motrice pour corriger ou non la position du corps de l'individu. Le cervelet aura d'ailleurs une fonction supplémentaire qui est de permettre un contrôle des mouvements plus précis.

Toutes ces informations sensorielles seront par la suite utilisées dans la réalisation de souvenirs. Ces mêmes souvenirs pourront être stockés dans les différentes mémoires mis à disposition par le cerveau. L'utilisation d'informations sensorielles facilitera grandement le mécanisme de récupération de la mémoire.

2.2. Le cerveau et la mémoire

Nous avons abordé précédemment le fait que la mémoire est en réalité composée de plusieurs types. Chacune de ces mémoires utilise une zone cérébrale spécifique, zones qui en réalité sont reliées les unes aux autres. En effet, la mémoire à court terme principalement située dans l'hippocampe pourra être stockée dans la mémoire à long terme grâce au réseau axonal présent entre l'hippocampe et les différents cortex.

2.2.1. Les zones cérébrales associées à la mémoire à court terme, la mémoire de travail.

Alexandre Luria, neuropsychologue russe s'est beaucoup penché sur le rôle des lobes frontal et préfrontal. Dans son ouvrage *The frontal lobes and the regulation of behavior*, démontre que des lésions du lobe frontal entraînent : des troubles de l'attention, de l'incapacité à commuter d'une activité à l'autre ainsi que des difficultés

d'inhibition des comportements impulsifs et des perturbations de la régulation de l'humeur. Il semblerait également qu'une atteinte du lobe frontal entraîne une diminution de la capacité à exécuter des tâches complexes, élaborer des stratégies et à combiner l'effet ou la conséquence d'une action à l'intention initiale de celle-ci, ce qui est un processus à la base de la capacité d'un individu à modifier une action en cours (Luria 1973). Néanmoins ses travaux ne s'intéressaient pas vraiment à la mémoire en tant que telle, le rôle du lobe frontal dans les opérations de mémoire pure a été démontré plus récemment.

Le cortex préfrontal est impliqué dans plusieurs formes de mémoires actives qui permettent :

- Soit de conserver temporairement une représentation positive de l'information et de l'utiliser immédiatement (Laroche 2008) ;
- Soit d'alterner entre deux tâches de mémoire ;
- Soit d'explorer différentes possibilités avant de faire un choix.

Le type de participation régionale reste encore très débattu. Des études d'imagerie ont montré l'activation du cortex préfrontal au moment du rappel dans la sélection des informations renvoyées. Cette activation est probablement liée aux processus attentionnels nécessaires à la réalisation de la tâche (Richard 2013). Des régions spécifiques du lobe frontal, le sillon frontal supérieur, et du lobe préfrontal gauche sont respectivement activées lorsqu'une information spatiale reste en mémoire active ou lorsqu'un visage est reconnu (Laroche 2008).

Certaines régions du cortex préfrontal jouent également un rôle fondamental dans la planification des actions, utilisation de la mémoire de travail. Grâce à ses connexions avec les aires corticales motrices, le cortex préfrontal agit également comme un centre exécutif qui planifie l'action et régule le comportement avec des informations au fur et à mesure qu'elles surviennent. Cette fonction cognitive basée sur l'analyse de la situation actuelle joue un rôle fondamental dans le développement de la pensée et de la représentation du monde (Laroche 2008).

2.2.2. Les zones cérébrales associées à la mémoire à long terme : épisodique, sémantique, procédurale

L'étude des structures cérébrales impliquées dans les mécanismes de la mémoire s'est souvent faite par l'étude de la conséquence des lésions cérébrales sur

la mémoire et le comportement humain. En effet, l'une des études la plus connue date de 1953. Le patient H. M. chez qui, suite au fait que ses crises épileptiques ne répondaient pas aux traitements, une intervention chirurgicale est tentée. Elle consistant à l'ablation partielle des régions temporales gauche et droite (contenant l'hippocampe et les structures aux alentours). Suivant cette chirurgie, ce patient perdit la capacité à former de nouveaux souvenirs par le biais de la mémoire épisodique ou sémantique. Aucune atteinte de la mémoire à court terme n'a été relevée, la mémoire procédurale quant à elle, a été relativement bien conservée (Milner, Corkin, Teuber 1968). Il en a été conclu que le système limbique associé à certaines parties du lobe temporal permettait la réalisation et la consolidation de souvenir dans la mémoire épisodique et sémantique (Laroche 2008). Ce système limbique a également d'autres fonctions en lien avec les processus mnésiques.

Le système limbique

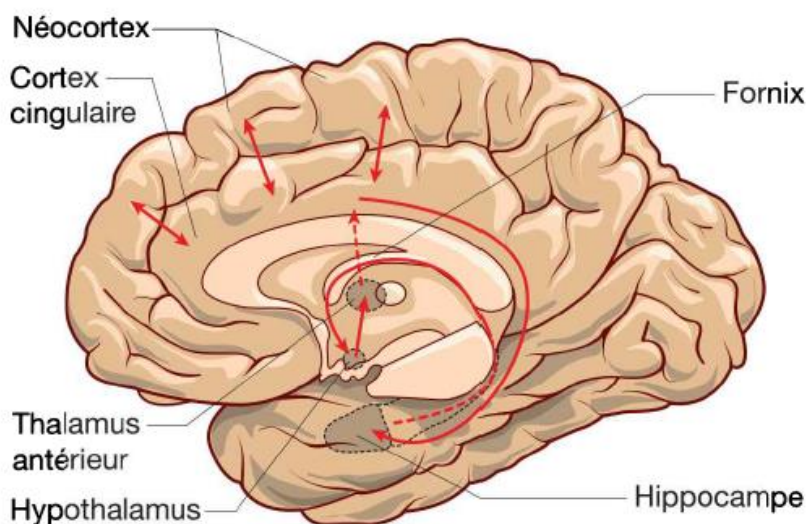


Figure 4 Schéma du lobe temporal et des structures limbiques (Vibert, Willer 2019)

Le système limbique est constitué des corps mamillaires, des noyaux antérieurs du thalamus, de l'hippocampe et du cortex cingulaire (Figures 4 et 5). Ces structures forment ce qu'on appelle le « circuit de Papez » (Richard 2013) dont les fonctions ne se limitent pas qu'aux **processus mnésiques**. En effet les corps mamillaires ont un lien avec la gestion des émotions et la motivation. La formation hippocampique joue un rôle non seulement dans l'indexation des souvenirs mais également dans la détection de la nouveauté, de la gestion des réactions anxiogènes engendrées par

celle-ci et du codage des informations spatiales qui seront utiles pour la mémoire épisodique (Vibert, Willer 2019).

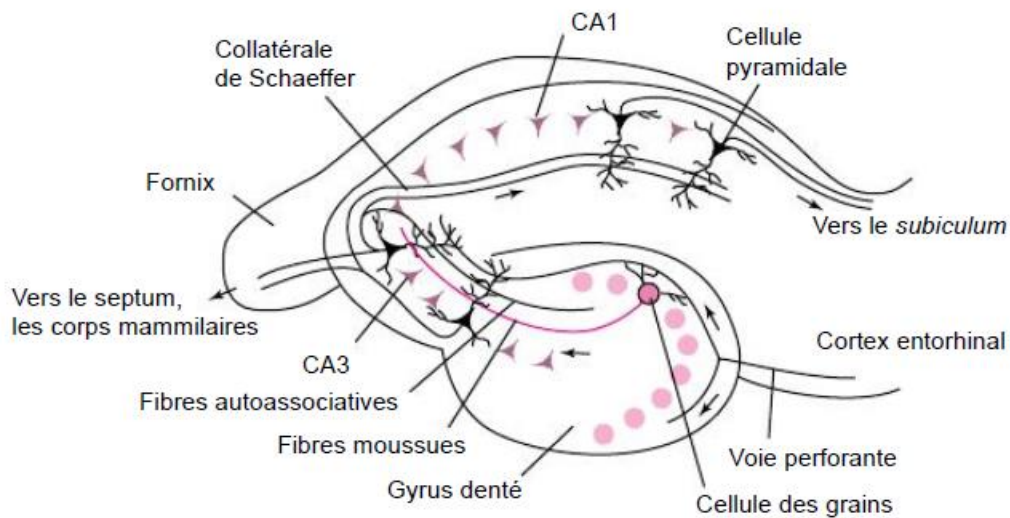


Figure 5 Connexions synaptiques au sein de l'hippocampe (Richard 2013)

L'hippocampe est l'une des structures centrales à toutes les mémoires, en effet grâce aux réseaux axonaux entre le cortex entorhinal et l'hippocampe. Ce dernier reçoit des informations de toutes les aires associatives néocorticales comme les lobes pariétal, temporal et frontal (Figure 5) (Richard 2013). L'hippocampe joue un rôle dans le traitement d'information à la fois pour consolider un souvenir par l'ajout d'une connotation émotionnelle mais également dans l'utilisation d'une information partielle (un son, une odeur, un lieu, un geste...) pour évoquer un souvenir situé dans la mémoire à long terme (Richard 2013).

L'hippocampe comme expliqué précédemment n'est donc pas un lieu de stockage de la mémoire mais permet la construction des souvenirs et leur restitution après consolidation. La zone cérébrale permettant le stockage est le néocortex, en effet certaines études ont montré

- qu'en stimulant électriquement le néocortex de certains lobes (lobe temporal notamment), les patients arrivaient à remobiliser des souvenirs (Penfield, Perot 1963; Jacobs, Lega, Anderson 2012).
- que la zone assurant l'acquisition d'un souvenir, selon un mode de perception précis, est de nouveau activée lors du stockage et de la remobilisation du souvenir (Damasio 1989).

Cependant l'hippocampe n'est pas impliqué dans les processus permettant la mise en place de la mémoire procédurale qui utilise plutôt un processus d'automatisation. C'est pourquoi une lésion du système limbique n'entraînera pas de dégradation de la mémoire procédurale mais seulement une altération de la mémoire épisodique (Laroche 2008).

La mémoire procédurale et les structures associées

La mémoire procédurale implique plutôt la mise en place d'automatisme ou de réactions un peu plus conditionnées. Elle met en jeu l'amygdale, celle-ci permet d'associer des émotions à un souvenir mais joue également un rôle dans le conditionnement émotionnel (Vibert, Willer 2019; Laroche 2008; Richard 2013). Le cervelet aura aussi un rôle important dans la mémorisation motrice, en association avec le cortex moteur (Kaas 2004). Il permet la mémorisation de séquence motrice déjà réalisée ainsi que la régulation des mouvements en leur apportant plus de précision (Laroche 2008; Richard 2013). Associé à ces structures existent les ganglions de la base aussi appelés noyaux gris centraux qui forment un ensemble de boucles sous-cortico-frontales parallèles (cortex-striatum-pallidum-thalamus-cortex) (Figure 6). Ils ont un rôle dans le contrôle moteur mais également dans la mémorisation procédurale et les processus cognitifs et émotionnels.

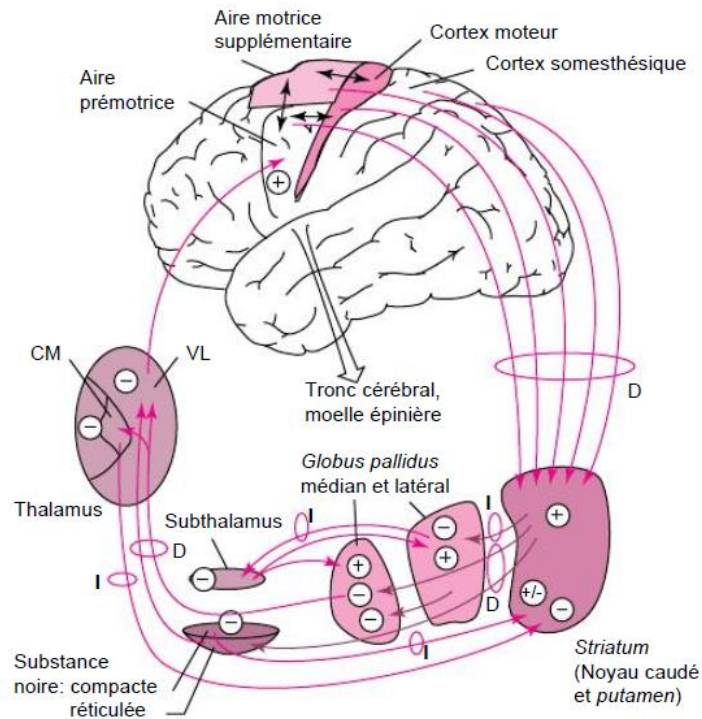


Figure 6 schéma des connexions directes (D) et indirectes (I) entre les noyaux gris de la base, le thalamus et le cortex cérébral + : synapse glutamatergique ; - : synapse GABAergique ; ± : synapse dopaminergique (Richard 2013)

Dans des circonstances normales, ces sous-systèmes permettant la réalisation de mémoires sémantique, épisodique ou procédurale fonctionnent étroitement ensemble, le même événement peut avoir un contenu sémantique et un contenu épisodique, et la même information peut être représentée sous des formes à la fois explicites et implicites (Laroche 2008).

2.3. L'attention

Comme expliquée dans la partie précédente, l'attention peut se diviser en plusieurs catégories : soit en intensité (état d'alerte/concentration) soit en sélectivité (focalisée/partagée). En ce qui concerne la neuroanatomie impliquée dans l'attention on considérera plutôt trois réseaux neuronaux (Posner, Rothbart 2007; Richard 2013; Vibert, Willer 2019; Petersen, Posner 2012) : réseau d'alerte, le réseau d'orientation et le réseau de contrôle exécutif.

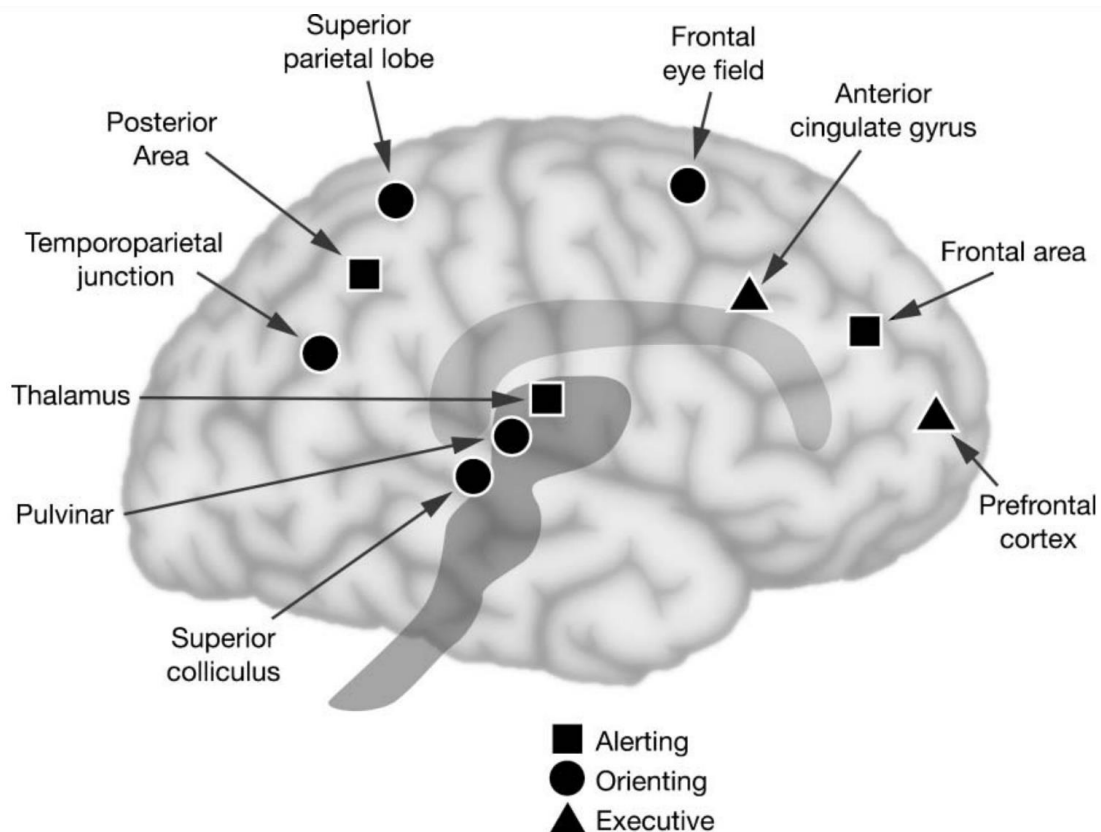


Figure 7 Schéma des trois réseaux neuroanatomiques de l'attention : l'alerte, l'orientation et le contrôle exécutif (Posner, Rothbart 2007)

Chacun de ces réseaux étant étroitement liés les uns aux autres utilisant des neuromédiateurs spécifiques (Figure 7).

- **Alerte** : les structures impliquées sont le thalamus, la formation réticulée (Vibert, Willer 2019; Richard 2013) associées aux voies sensorielles et au cervelet afin de pouvoir établir une réponse motrice ou positionnelle la plus adaptée aux stimuli extérieurs perçus ou à la situation (Posner, Rothbart 2007).
- **Orientation** : Les cortex pariétal et frontal sont utilisés ici afin de permettre de sélectionner, hiérarchiser les stimuli pour focaliser l'attention vers ou sur un élément précis.
- **Contrôle exécutif** : permet de recentrer l'attention sur les fonctions adéquates en régulant les fonctions cognitives et émotionnelles. Les structures utilisées ici sont l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur ainsi que le cortex préfrontal latéral (Carlson et al. 2022 ; Seamans, Floresco 2022)

2.4. Le cerveau et la cognition sociale

Pour pouvoir vivre en société un individu doit être capable de gérer ou non ses émotions, ses pulsions afin de s'adapter au mieux au monde et aux individus qui l'entourent. La régulation des pulsions se fait principalement dans les zones suivantes : le cortex médian, le sillon temporal supérieur/jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale, le cortex fusiforme et le cortex orbitofrontal (Frith, Frith 2006; Yokote, Okano, Toru 2021). L'individu utilise également son lobe frontal, celui-ci joue un rôle crucial dans le contrôle des pulsions surtout celles qui pourraient être néfastes au futur de l'individu ainsi que celui-ci de la société dans laquelle il vit (Luria 1973). Le lobe frontal a également un rôle dans la réalisation du jugement (Luria 1973). Ce sont plus précisément les cortex orbito-frontal et préfrontal ventro-médian qui, grâce aux connexions avec l'amygdale, vont jouer un rôle dans la prise de décision. Ils auront un rôle important dans la mise en place du contrôle cognitif des actions entraînant la rationalisation des choix de l'individu afin d'adapter son comportement aux règles sociales auxquelles il est soumis (Richard 2013).

Lien entre génétique et cognition ?

Une étude récente a tenté de démontrer la possibilité de la génétique cognitive. Grâce au projet Dognition, lié à une base de données des polymorphismes génétiques moyens des races canines, ils ont pu montrer l'implication de 188 gènes dans la cognition, notamment le contrôle inhibiteur, la communication, la mémoire et le raisonnement. Ces gènes sont impliqués dans des fonctions du système nerveux telles que le développement du système nerveux périphérique, la signalisation Wnt, l'assemblage présynaptique et l'exocytose des vésicules synaptiques (Gnanadesikan et al. 2020).

3. Le vieillissement cognitif naturel

Le vieillissement est un processus multifactoriel qui entraîne un déclin de la fonction de la plupart des organes et des tissus (Chapagain et al. 2018 ; 2020 ; 2017). Tout comme les progrès de la médecine humaine ont permis à la population humaine de vivre de plus en plus vieux, les canidés domestiques vivent également de plus en plus vieux grâce aux progrès de la médecine vétérinaire (Scuderi, Golini 2021). Effectivement, l'espérance de vie humaine s'est allongée au cours des dernières décennies entraînant une remise en question du seuil traditionnel d'entrée dans la vieillesse de 65 ans en privilégiant l'utilisation de l'espérance de vie (Scherbov, Sanderson 2020). Concernant les chiens, ils sont considérés comme âgés après avoir atteint le dernier quart de leur espérance de vie et entrent donc dans l'âge gériatrique (Quimby et al. 2021). Cette augmentation de l'espérance de vie entraîne de manière logique une augmentation de la proportion de chiens présentant une détérioration cognitive. Il est cependant important de différencier le vieillissement cognitif naturel d'un vieillissement cognitif pathologique (Chapagain et al. 2020).

3.1. Les modifications du tissu cérébral

Plusieurs théories récentes ont été émises sur les mécanismes biologiques engendrant le vieillissement cérébral animal (da Costa et al. 2016) :

- Les lésions oxydatives causées par les radicaux libres
- Dépôt de plaques amyloïdes
- Perte neuronale, atrophie corticale

Borras et al. (1999) furent les premiers à s'intéresser réellement aux modifications cytologiques et histologiques liées à l'âge chez le chien. En effet, ils ont comparé le cerveau de vieux chiens à ceux de jeunes chiens à l'aide de techniques de coloration histologique de routine et d'autres plus spécialisés (Borràs, Ferrer, Pumarola 1999). Ils ont mis en évidence la présence de dépôts amyloïdes, de corps polyglucosan ainsi que des dépôts de lipofuscine affectant les méninges et les plexus choroïdes ainsi que les vaisseaux sanguins, les neurones et les cellules gliales. Bien que faisant partie du processus naturel du vieillissement cérébral, une accélération des dépôts rentre dans la catégorie du vieillissement pathologique.

Perte neuronale, atrophie corticale lésion du vieillissement cognitif normal chez le chien âgé.

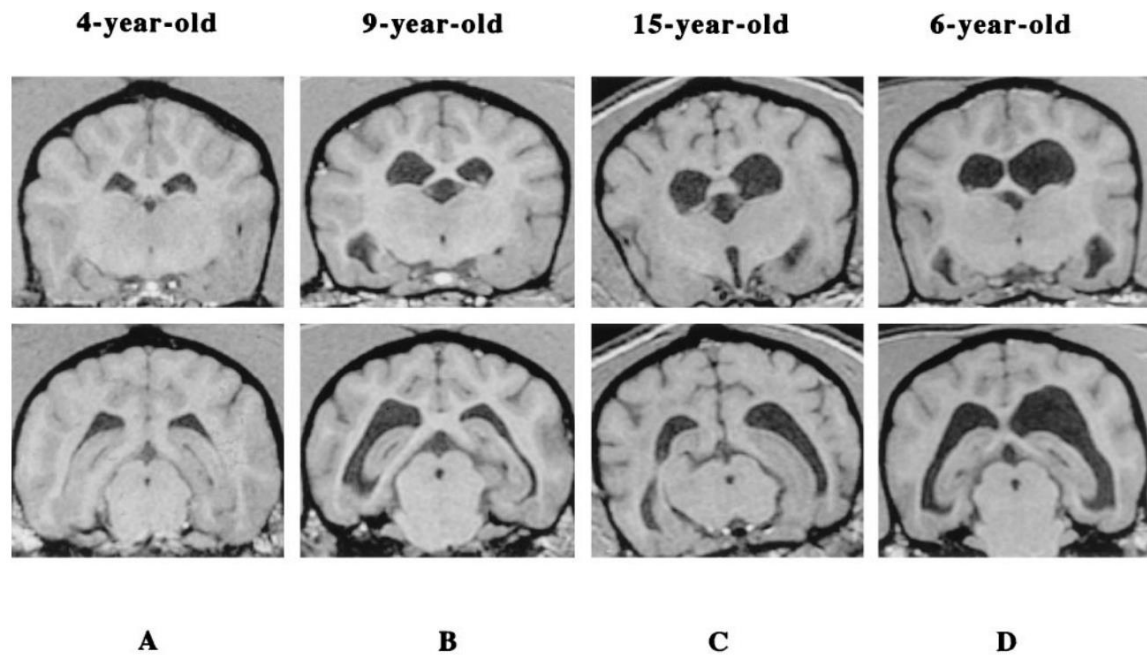


Figure 8 : Images IRM provenant de chiens âgés de 4ans (A), 9ans (B), 15 ans (C) prise des localisations du thalamus et de l'hippocampe. Le vieux chien montre une augmentation marquée dans le volume ventriculaire associée à une atrophie corticale tavec des gyri profond et des sulci élargis). Un chien d'âge moyen (6ans) montre des ventricules anormalement large ainsi que des dysfonctionnements de la barrière hémato-méningée et une accumulation précoce de plaques β -amyloïde (Su et al. 1998)

Le vieillissement normal du cerveau canin est associé à la diminution volumique du cortex frontal, des ganglions de la base et de l'hippocampe (Borràs, Ferrer, Pumarola 1999). Il en résulte une perte progressive de la de la substance blanche et un élargissement du système ventriculaire (Piguet et al. 2009), (Chambers, Uchida, Nakayama 2012), (Vite, Head 2014 ; VanDeVelde, Higgins, Oevermann 2012). Associée à cette perte neuronale, une diminution de la neurogénèse notamment dans l'hippocampe est observée. Siwak-Tapp et ses collègues (2008) ont observé un déclin de 90 à 96% de la neurogénèse dans l'hippocampe de beagles âgés (Siwak-Tapp et al. 2008). Il semblerait que la perte neuronale affecterait en premier le cortex préfrontal chez des chiens âgés d'environ 8 à 11 ans puis l'hippocampe (> 11 ans) (Tapp 2004). De plus l'étude de Hasegawa et al. (2005) démontre une diminution de l'épaisseur des adhérences interthalamiques chez le chien âgé, celle-ci est significativement plus réduite chez le chien atteint de SDCC (Hasegawa et al. 2005).

Dépôt peptides amyloïdes

Ces lésions par dépôts de plaques amyloïdes seront détaillées plus tard dans ce travail puisque ce sont les mêmes que pour le vieillissement cognitif. Néanmoins la différence majeure se trouve dans l'âge d'apparition de ses plaques qui est plus tardif lors du vieillissement cognitif normal. On peut retrouver également chez le chiens âgés sains des atteintes vasculaires plus ou moins importante.

Lésions oxydatives

La théorie des radicaux libres permet l'explication des phénomènes liés au vieillissement. La production de ces radicaux entraînent des dommages oxydatifs **sur** les protéines, les lipides et les nucléotides qui par la suite pourront induire des dysfonctionnements neuronaux allant jusqu'à la mort du neurone (Davis, Head 2014). Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le fonctionnement cérébral (Chakrabarti et al. 2011) Ces lésions causées au cerveau par le stress oxydation sur les molécules va entrainer une vulnérabilité cérébrale qui par la suite est propice au développement de maladies dégénératives comme l'Alzheimer.

3.2. Les modifications comportementales et cognitives liées à l'âge

Modifications comportementales

Les modifications comportementales, en tant que premier indicateur du déclin de la santé et du bien-être de l'animal, pourraient aider à comprendre si l'animal souffre d'un vieillissement normal ou pathologique (Landsberg, Nichol, Araujo 2012). Néanmoins pouvoir différencier le vieillissement normal du vieillissement pathologique reste compliqué par la similitude des lésions cérébrales. L'une des différences se fait sur l'intensité des signes cliniques et leur précocité.

Certaines modifications comportementales sont considérés caractéristiques du vieillissement cognitif normal (Salvin et al. 2011a)-(Turcsán et al. 2020) :

- L'incapacité à répondre aux commandes ;
- La diminution de l'intérêt pour la nouveauté ;
- L'augmentation du temps passé à dormir ;
- La fréquence des phobies ;
- La réduction de la capacité à faire face à de légers défis.

Ces changements sont principalement dus à une détérioration des systèmes sensoriels et moteurs, indépendamment de la fonction cognitive.

Modification des capacités cognitives

En médecine humaine, le succès du vieillissement réussi est une représentation multidimensionnel d'une personne âgée avec une déficience physique et médicale limitée, une vie sociale interactive indépendante et satisfaisante ainsi qu'un fonctionnement cognitif rapide (Urtamo, Jyväkorpi, Strandberg 2019). En médecine vétérinaire, le succès du vieillissement correspond à un animal de compagnie qui ne présente pas de déficiences majeures compromettant leur bien-être dans la vie quotidienne (McCune et al. 2008). Il peut tout de même manifester une lente détérioration de l'activité et du comportement de jeu (Chapagain et al. 2018).

Il a été démontré que tous les chiens ne vieillissent pas à la même vitesse (Szabó, Gee, Miklósi 2016). De plus, le début et la vitesse de déclin chaque fonction cognitive sont différents et semble plutôt être individu dépendant (Adams et al. 2000).

Dans la majorité des cas aucun impact négatif du vieillissement cognitif n'est observé sur la capacité d'apprentissage et la mémoire, même si un ralentissement des capacités cognitives est constaté avec le temps (Van Bourg, Gilchrist, Wynne 2021),(Mongillo et al. 2013). Ces modifications comportementales et cognitives liées à l'âge sont accentuées en présence de comorbidités comme c'est le cas chez l'Homme avec le « syndrome de fragilité » récemment reconnu. (Banzato et al. 2019),(Ray et al. 2021). Ces modifications comportementales sont similaires à celles rencontrées dans le SDCC.

L'apprentissage par inversion est altéré chez les chiens âgés présentant une flexibilité cognitive réduite. Il n'y avait aucune preuve d'une diminution liée à l'âge de la latence d'orientation (capture involontaire) (Wallis et al. 2014). Le temps de regard vers des stimuli non sociaux a diminué avec l'âge, mais il n'y avait pas une telle baisse par rapport aux stimuli sociaux (humains), indiquant une durée d'attention soutenue chez les enfants.

Conclusion de la première partie

Nous avons exposé dans cette partie que la cognition est une notion plus complexe que l'on ne peut le penser surtout lorsque l'on s'intéresse à la cognition animale. En plus d'être une notion complexe, la cognition met également en jeu de nombreuses structures cérébrales qui sont toutes plus ou moins interconnectées. Il est difficile de mettre en évidence l'existence de la cognition chez l'animal étant donné les limites même de nos moyens de détection puisqu'on peut difficilement demander à un animal de nous expliquer sa réflexion.

Il y a un manque notable d'outils fiables permettant de tester toutes les différentes catégories composant la cognition. Cela rend également difficile de pouvoir déterminer si le vieillissement est normal ou pathologique. A l'heure actuelle nous ne pouvons tester qu'une partie de la mémoire, une partie de la cognition sociale, une partie de l'attention et une partie de leur capacité à résolution de problème. De plus, cette absence d'outils engendre un biais non négligeable qui est la surinterprétation des résultats expérimentaux par l'Homme qui a tendance à anthropomorphiser l'animal.

DEUXIEME PARTIE

Le Syndrome de Dysfonctionnement cognitif canin : signes cliniques, pathogénie et méthode de diagnostic

1. Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC) : signes cliniques et pathogénie

Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin est une maladie neurodégénérative progressive du chien âgé. Elle se traduit par un dysfonctionnement cognitif qui se manifeste par des changements dans les schémas comportementaux et les routines quotidiennes. Cette maladie est étudiée depuis plusieurs années.

Dans un premier temps elle a été étudiée uniquement pour les modifications comportementales, de la mémoire ainsi que de la confusion (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017) qu'elle engendre.

Dans un deuxième temps et plus progressivement la communauté scientifique s'est intéressée de plus près à cette maladie pour sa ressemblance lésionnelle avec la maladie d'Alzheimer chez l'Homme. L'absence de signes cliniques spécifiques de la maladie rend son diagnostic plutôt tardif.

1.1. Signes cliniques

Les signes cliniques du SDCC sont très peu spécifiques (Annexe 1) et se caractérisent principalement par des modifications comportementales. Celles-ci sont regroupées en domaine avec l'acronyme **DISHA** signifiant désorientation, altération des interactions sociales, modifications du cycle de veille-sommeil, perte de l'apprentissage de la propreté et une augmentation de l'anxiété (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017 ; Madari et al. 2015 ; Landsberg, Nichol, Araujo 2012 ; Osella et al. 2007 ; Neilson et al. 2001).

Les changements comportementaux décrits précédemment commencent pour les premiers signes vers l'âge de 6-8 ans. Ensuite ils ont tendance à se détériorer d'avantage avec l'âge (Szabó, Miklósi, Kubinyi 2018 ; Studzinski et al. 2006). Dans

leur étude, Szabó et al. (Szabó, Miklósi, Kubinyi 2018) ne semblent pas avoir réussi à démontrer la présence d'une corrélation entre la taille des chiens et les modifications comportementales liées à leur âge. Malheureusement, les propriétaires ne rapportent une détérioration cognitive que vers l'âge de 11ans (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017)

Il existe un large éventail de gravité dans le SDCC et que cela soit dans le nombre de signes présents, le nombre de catégories touchées ou bien l'intensité des signes qui augmentent avec l'âge avec une progression des signes au cours des 6 à 12 mois (Fast et al. 2013 ; Madari et al. 2015 ; Salvin et al. 2011a ; 2011b). Les chiens souffrant de SDCC ne présenteront pas les mêmes modifications comportementales en fonction de la sévérité de la maladie. En effet, Madari et al. (Madari et al. 2015) ont en effet constaté que les chiens sévèrement atteints présentaient des déficits dans plus de 3 catégories du DISHA alors que ceux modérément et légèrement atteints présentaient respectivement des troubles dans seulement dans 2 domaines voire aucun des domaines (Madari et al. 2015). Quatre modifications comportementales clés dominant chez les chiens atteints de SDCC à savoir (Fast et al. 2013 ; Landsberg, DePorter, Araujo 2011) :

- **Une perturbation du cycle de sommeil-activité ;**
- **Une diminution des interactions ;**
- **Une désorientation à la maison ;**
- **L'anxiété.**

La désorientation que ressent l'animal atteint de SDCC est due à une perturbation de sa perception de l'environnement mais également des souvenirs qu'il a de celui-ci, l'empêchant de pouvoir correctement se repérer. Ne pouvant correctement analyser les stimuli, les informations qui l'entourent, le chien rencontrera des difficultés à interagir avec ses semblables ou d'autres espèces, il pourra difficilement appréhender la situation dans laquelle il se trouve et réagir en conséquence ce qui engendrera plus de stress pour lui.

L'anxiété ressenti par cet état de mal-être chez l'individu âgé peut conduire à des déficits de mémoires et d'apprentissage pouvant renforcer l'anxiété déjà ressentie (Landsberg, Araujo 2005). Concernant les troubles des cycles de sommeil-veille, ceux-ci peuvent engendrer une désorientation et un stress très important pour le chien mais également pour le propriétaire puis que cela se manifeste généralement pas des plaintes vocales de l'animal (Landsberg, DePorter, Araujo 2011).

1.2. La pathogénie du SDCC

L'une des principales caractéristiques histologiques du vieillissement cérébral canin a été observé en 1956 et ce fut la mise en évidence de plaques séniles de type Alzheimer chez des chiens âgés (Cummings et al. 1996). Ces plaques ne sont pas les seules responsables du vieillissement pathologique, d'autres processus sont mis en jeu et parfois un chien peut montrer des signes cliniques du SDCC sans avoir la totalité des lésions qui lui sont associées.

Comme décrit dans la partie précédente, le cortex préfrontal ainsi que le cortex temporal, l'hippocampe et le cortex occipital sont des zones cérébrales jouant un rôle très important dans la cognition et plus particulièrement la mémoire. Ce sont également les premières zones affectées par les lésions cérébrales pathologiques du vieillissement (Seisdedos Benzal, Galán Rodríguez 2016). Les types de lésions ayant été identifiées comme responsable du SDCC chez le chien sont très proches de celles de l'Alzheimer chez l'Homme, elles sont décrites dans le Tableau 1.

Tableau 1 Lésions cérébrales pathologiques identifiées à la fois chez les patients atteints d'Alzheimer et les chiens atteints de SDCC (Dewey et al. 2019)

Cerebrovascular disease
A β accumulation
Oxidative brain damage
Neuronal mitochondrial dysfunction
Glutamate-mediated excitotoxic neuronal damage
Impaired neuronal glucose metabolism
Microglial dysfunction
Astrocyte dysfunction

Lésions oxydatives causé par un dysfonctionnement mitochondrial

Le cerveau consomme beaucoup d'oxygène (environ 20% de l'oxygène accessible au corps), il est donc très sensible aux dommages oxydatifs (Cotman, Head 2008). La consommation de l'oxygène est effectuée par les mitochondries pour former de l'énergie sous forme d'ATP.

Lors de ce processus des radicaux libres peuvent être formés en trop grande quantité s'il existe un dysfonctionnement mitochondrial provoquant des dommages oxydatifs aux protéines, aux lipides, à l'ADN et à l'ARN (Cotman, Head 2008). Rofina

et ses collaborateurs (Rofina et al. 2004) ont démontré une augmentation de produits de réactions oxydatives (comme la lipofuscine et ses pigments) dans le cerveau de chiens âgés. Cette augmentation serait corrélée avec la sévérité du SDCC. L'étude de Cotman et Head (Cotman, Head 2008, p. 200) a permis de démontrer, de manière similaire chez des beagles, qu'une association entre la quantité important de radicaux libres associée à une diminution des capacités antioxydantes endogènes entraînaient une diminution des capacités d'apprentissage spatial. Ces différentes études montrent bien l'existence d'un lien entre les lésions oxydatives et le SDCC. Ces mêmes lésions oxydatives peuvent favoriser un dépôt d'A β (Davis, Head 2014, p. 201; Vite, Head 2014).

Plaques amyloïdes et lésions cérébro-vasculaires

La physiopathologie du SDCC, tout comme celle de la maladie d'Alzheimer, implique l'accumulation de peptides A β -amyloïdes (Dewey et al. 2019; González-Martínez et al. 2011 ; Vite, Head 2014). Ces peptides A β sont le produit du clivage séquentiel de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (Selkoe 1996; Murphy, LeVine 2010). Rusbridge et ses associés (Rusbridge et al. 2018) démontrent les effets neurotoxiques puissants de ses protéines sur l'activité thermodynamique et la cinétique d'agrégation des A β -amyloïdes synthétiques humains. Leur accumulation entraîne la formation de plaques dans le parenchyme cérébral, plaques pouvant également s'accumuler autour des vaisseaux sanguin contribuant à la mise en place de maladies cérébro-vasculaires (Angiopathie Amyloïde cérébro-vasculaire) (Dewey et al. 2019 ; Cotman, Head 2008). Cette maladie peut altérer la barrière hémato-méningée, entraîner un dysfonctionnement des fonctions vasculaire (constriction/vasodilatation) causant de microhémorragies.

La distribution des lésions liées à l'angiopathie amyloïde cérébro-vasculaire est similaire entre le SDCC et la maladie d'Alzheimer, elle touche principalement le cortex occipital (Attems, Jellinger, Lintner 2005). Indépendamment de l'emplacement, la quantité et l'étendue des dépôts d'A β sont corrélées avec le degré de déclin cognitif et de dommages oxydatifs (Fast et al. 2013 ; Vite, Head 2014 ; Schmidt et al. 2015).

Il existe tout de même une corrélation entre l'étendue de la maladie cérébro-vasculaire et les signes cliniques associés à la dysfonctionnement cognitif (Colle 2000).

Comme il a été précédemment signalé, l'ampleur du dysfonctionnement cognitif est consécutive à l'accumulation progressive d'A β -amyloïdes dans le parenchyme cérébral, associée à la localisation des plaques amyloïdes (Rusbridge et al. 2018). Ces changements neuropathologiques ont été décrits chez un samoyède de 12 ans (Figure 9) (Youssef et al. 2016).

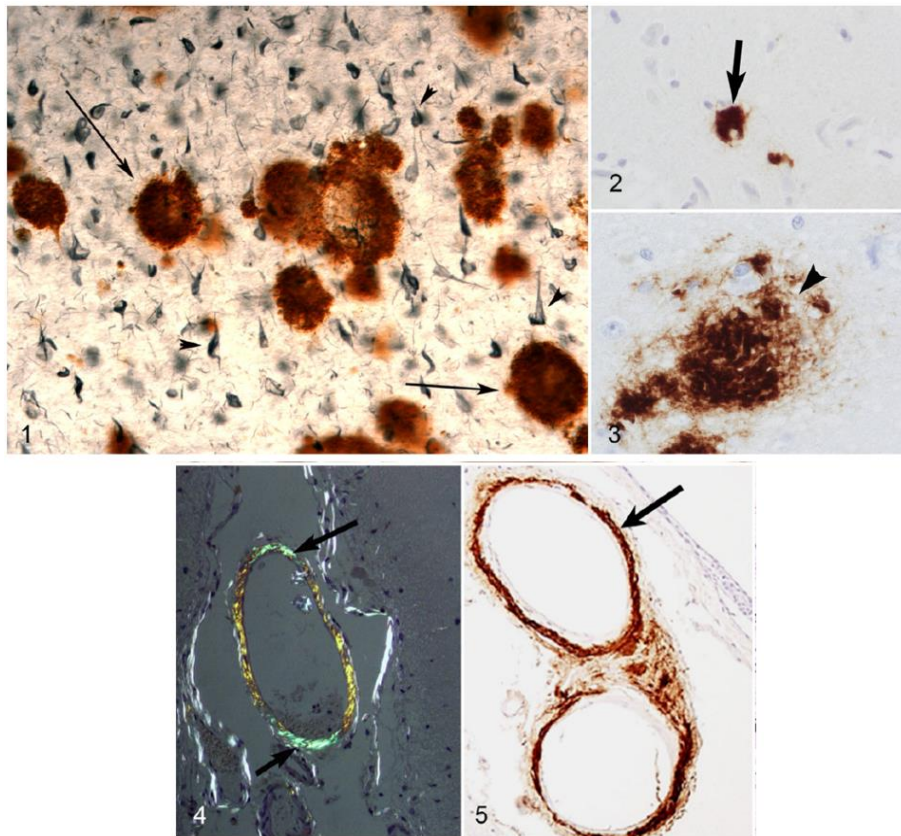


Figure 9 : 1. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe d'un homme âgé de 61 ans montrant des plaques B-Amyloïdes et des neurofibrilles entortillées. 2. et 3. Plaques amyloïdes au niveau du cortex cérébral d'une chienne stérilisée de 14 ans qui présentait des signes de dysfonctionnement cognitif. Dense (flèche) et diffuse (tête de flèche). 4. Angiopathie amyloïde cérébro-vasculaire dans un cerveau de chien castré de 12 ans. Large vaisseau sanguin méningé montrant une biréfringence vert-rouge dans la paroi du vaisseau. 5. Angiopathie amyloïde cérébro-vasculaire chez une chienne stérilisée de 14 ans. Large vaisseau sanguin méningé présentant une réponse positive à la coloration immunohistochimique pour la protéine AB-amyloïde. (Youssef et al. 2016)

Chez ce chien, les dépôts extracellulaires diffus d'A β sont le sous-type prédominant (Vite, Head 2014). Ils ont été retrouvés dans l'ensemble des couches du cortex avec une distribution par étapes typique des chiens souffrant de SDCC (Pugliese et al. 2006). Le dépôt se réalise en premier dans le cortex préfrontal puis dans le cortex temporal et l'hippocampe et enfin dans le cortex occipital (Thal et al. 2002).

Colle et al. ont démontré qu'il y avait une différence entre le parenchyme cérébral et le plasma sanguin en ce qui concerne la représentation des oligomères A β -amyloïdes (Colle et al. 2000) ce qui rend leur utilisation en tant que biomarqueurs intéressants.

Une neuroinflammation excessive

Bien contrôlée, la neuroinflammation est un processus protecteur du tissu cérébral, lorsque celui-ci subit des micro-lésions généralement liées à l'âge. Le système immunitaire cérébral s'active pour réparer les micro-lésions. Il est constitué des astrocytes, de la microglie et des mastocytes (figure 10 et 11), ces cellules vont s'activer et libérer des molécules pro-inflammatoires. Une fois les micro-lésions réparées, le système retourne à son état initial (Bronzuoli et al. 2016). Néanmoins il peut arriver que cette étape ne se fasse pas, alors le cerveau se retrouve dans un état de neuroinflammation continue (Scuderi, Golini 2021; Urtamo, Jyväkorpi, Strandberg 2019). Cette inflammation engendre des changements irréversible qui peuvent entraîner : un dysfonctionnement synaptique, un déséquilibre homéostatique, un dysfonctionnement de l'unité neurovasculaire, une perte de réseaux tridimensionnels et une perte de la barrière hémato-méningée (BHM) (Bronzuoli et al. 2017),(Scuderi et al. 2013).

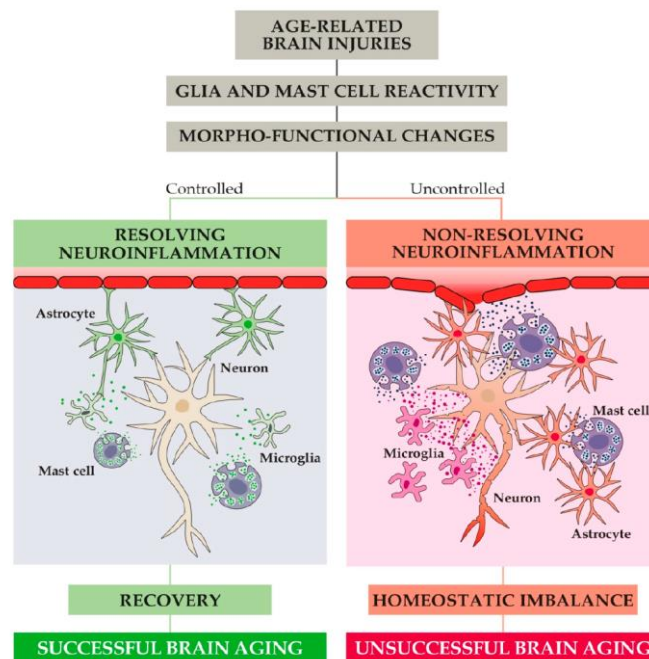


Figure 10 : Schéma explicatif de la réponse du système immunitaire cérébral suite à de micro-lésions cérébrales liées à l'âge (Scuderi, Golini 2021).

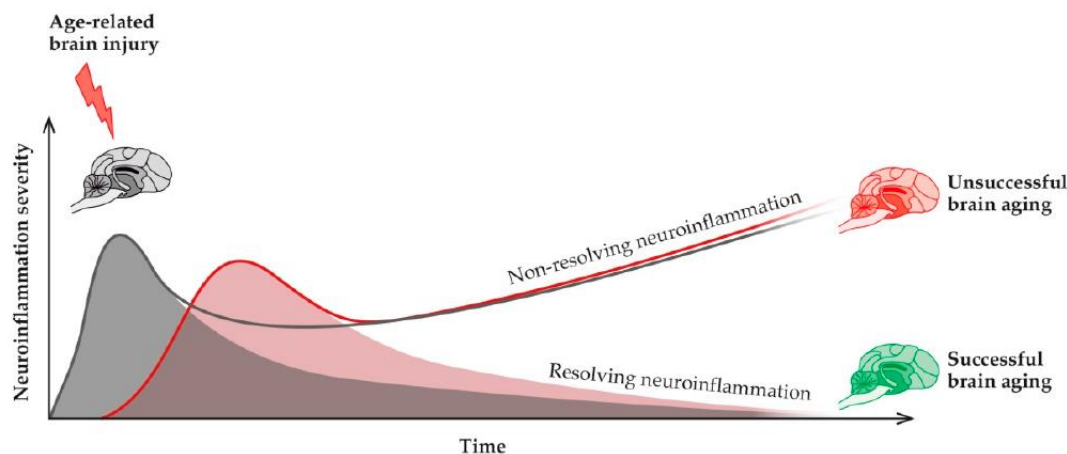


Figure 11 : Neuroinflammation (courbe rouge) est la réponse réparatrice physiologique aux micro-lésions cérébrales dues à l'âge (courbe grise). Si la réponse n'est pas correctement régulée, alors une neuroinflammation non-résolutive peut avoir lieu entraînant un dysfonctionnement des réponses cérébrales adaptatives, une résilience réduite. (Scuderi, Golini 2021)

Ces cellules inflammatoires ont en temps normal un rôle précis et sont en interactions les uns aux autres (Scuderi, Golini 2021):

- Les astrocytes : permettent le maintien de l'homéostasie et le contrôle du micro-environnement du système nerveux central (Paresce, Ghosh, Maxfield 1996),(Koistinaho et al. 2004), ils régulent la communication entre le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Ils permettent également le contrôle des transmissions synaptiques.
- La microglie : permet la restauration de l'homéostasie du SNC, nettoie le micro-environnement des débris, déchets tout en étant l'élément principal permettant la réaction immunitaire du SNC. Elle sécrète les molécules pro- et anti-inflammatoires.
- Les mastocytes : sont les médiateurs des interactions entre le système immunitaire périphérique et le système immunitaire du SNC et libèrent des molécules pro-inflammatoire (Paresce, Ghosh, Maxfield 1996),(Koistinaho et al. 2004). Ils jouent un rôle important dans la protection, la perméabilité et le maintien de la barrière hémato-méningée grâce à l'excrétion de molécules vaso-actives et de protéase.

Une étude récente (2021) sur des chiens de compagnie atteints de SDCC a montré une augmentation statistiquement significative de la microglie (Thomsen et al. 2021). De plus, des signes d'hypertrophie et d'activation microgliales ont également

été observés chez des chiens de compagnie (Thomsen et al. 2021). Durant de nombreuses années, l'hypothèse principale de la mise en place de cette neuroinflammation était une réponse au dépôt amyloïde ou de la neurodégénérescence. Aujourd'hui, il existe de plus en plus de preuves que la gliose réactive et l'inflammation se produisent à des stades très précoces de la maladie et ceux avant les changements histopathologiques (Hoozemans et al. 2011),(King et al. 2018),(Kummer et al. 2014),(Scuderi et al. 2018).

La localisation des mastocytes dans le SNC a élargi l'étude de leurs rôles possibles dans les maladies neuro-inflammatoires et neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Sandhu, Kulka 2021),(Skaper, Facci, Giusti 2014),(Hendriksen et al. 2017). Ces cellules sont connus comme les premières à réagir aux lésions du tissu cérébral, grâce à leur arsenal sécrétoire (Kempuraj et al. 2020),(Gupta 2020). Chez les patients atteints d'Alzheimer, des études post-mortem ont démontré une présence plus importante des mastocytes autour des plaques amyloïdes (Maslinska et al. 2007).

La perte neuronale et atrophie corticale plus marquée résultant des autres processus

La perte neuronale n'est pas spécifique du vieillissement pathologique, comme décrit précédemment, lors du vieillissement normal on a également une diminution de la densité neuronale dans plusieurs zones (hippocampe, cortex, la liaison interthalamique) (Figure 12). Elle est associée à un déclin de 90 à 96% de la neurogénèse. (Siwak-Tapp et al. 2008). Cela suggère que la perte neuronale dans le processus d'atrophie du cerveau pourrait être liée aux performances cognitives des chiens âgés.



Figure 12 : Images de cerveau de deux chiens âgés atteints (A) ou non (B) du SDCC acquises avec la technique d'Imagerie de Résonance Magnétique Telsa 3 (3T IRM). (A) Coupe sagittale T1 weighted image (T1WI). On peut noter la taille réduite de l'adhésion interthalamique (flèche) ainsi que l'augmentation de la taille des sulci (tête de flèche). (B) Coupe sagittale T2 weighted image (T2WI) d'un cerveau de chien contrôle. (Scuderi, Golini 2021)

L'étude de Tapp et al. (2004) montrent une diminution du volume cérébral total uniquement chez les chiens âgés (12 ans et plus), cependant l'atrophie du lobe frontal se développe plus tôt dans le SDCC et apparaît chez les chiens âgés (8 à 11 ans). Ils mettent en évidence une diminution du volume hippocampique avec l'âge, mais pas le volume du lobe occipital semble épargné (Tapp 2004). Ces atrophies cérébrales ont pu être corrélées à des troubles cognitifs, notamment pour lobe frontal. La conséquence est une altération des capacités de contrôle de l'inhibition et du contrôle de l'activité physique (Tapp 2004). Cette atrophie totale ou partielle est également associée à une dilatation des ventricules et une augmentation des sillons corticaux (Pineda et al. 2014). Plus tard, les résultats de Tapp et al. (2006) suggèrent que, même si les deux sexes présentent une atrophie cérébrale, les mâles semblent présenter une étendue de perte neuronale plus importante dans les lobes frontaux et pariétaux. Pour les femelles la place de l'atrophie est plutôt localisée au niveau des lobes temporaux (Tapp et al. 2006).

Plus récemment, des études IRM chez le chien ont confirmé que l'atrophie cérébrale est principalement due à une diminution de la substance blanche (Barry et al. 2021),(Pugliese et al. 2010), à une hypovolémie hypothalamique et une adhérence réduite entre les deux thalamus (Hasegawa et al. 2005),(Dewey et al. 2020) (Figure 12).

2. Les signes cliniques du SDCC peuvent être associés à d'autres maladies dont souffrent le chien âgé.

Le chien âgé, du fait de son organisme vieillissant, est plus susceptible d'être atteint d'affection générale pouvant entraîner des signes cliniques similaires au SDCC comme décrit dans le Tableau 2 et dont la synthèse correspond au tableau 3.

Tableau 2 : Signes cliniques du SDCC pouvant être classés suivant l'acronyme DISHA et associés à d'autres maladies (Seisededos Benzal, Galán Rodríguez 2016)

	Cognitive impairment	Clinical signs	Diseases that cause clinical signs similar to CCD
D	Disorientation in the immediate environment	Vocalizing, fear or phobia, hiding behaviour	Hearing loss, visual loss
I	Altered Interactions with humans and other animals	Stops jumping up during greeting, avoidance of owner, growling, aggressiveness	Arthritis, arthrosis, epilepsy, neuropathic pain
S	Sleep-wake cycle disturbances	Panting, yawning, altered quality of sleep	Renal/hepatic failure
H	House-soiling	Eliminating in new/unusual locations at home	Renal/hepatic failure
A	Changes in Activity levels & anxiety	Decreased play-time with people and other pets. Decreased interest in toys. Fear or phobia, unusual vocalizing	Hypothyroidism, hypoadrenocorticism, dilated/hypertrophic cardiomyopathy, heart blockage or valve heart disease. Behaviour diseases, painful diseases

Pour rappel, les signes cliniques associés au SDCC consistent en une désorientation, une altération des interactions avec l'Homme ou les autres animaux, une perturbation du cycle de sommeil-veille, une perte de la propreté acquise et un changement de l'activité avec une augmentation de l'anxiété (Seisededos Benzal, Galán Rodríguez 2016; Landsberg, Mađari, Žilka 2017; González-Martínez et al. 2013 ; Salvin et al. 2011b). Chacun de ces signes peut être associés à une autre affection que le SDCC et celle-ci doit être écartée avant de suspecter un SDCC (Salvin et al. 2011b; Rosado et al. 2012 ; Landsberg, Nichol, Araujo 2012).

2.1. Le déclin sensoriel

La vision et l'ouïe peuvent être affectées par le vieillissement. Les chiens peuvent être atteints de sclérose du cristallin ainsi que d'autres pathologies comme la cataracte entraînant une diminution progressive partielle ou complète de la vision pouvant aller jusqu'à la perte de cette dernière. Cette diminution ou perte de la vision engendre des modifications dans les interactions avec l'environnement et autrui ainsi que dans la manière de communiquer. Cela n'engendrera pas d'augmentation réelle

de la peur ou l'anxiété chez le chien puisqu'il perçoit plus d'informations par les voies olfactives que par les voies visuelles et auditives (Landsberg and Denenberg 2009).

2.2. Les affections douloureuses

Toute affection entraînant de la douleur qu'elle soit aiguë ou chronique engendre une augmentation de l'irritabilité, de l'évitement, un changement de niveau d'activité associé à une réticence au jeu allant jusqu'à entraîner des comportements agressifs (Camps et al. 2012). La douleur peut également conduire à un état de stress et d'anxiété permanent puisque le chien ne peut se soustraire à la situation qui engendre cette douleur et ne pouvant y échapper il peut devenir agressif.

Si l'on prend l'exemple de l'arthrose, elle entraîne une douleur physique au déplacement de l'animal. Cela conduit à une diminution des interactions entre le propriétaire et le chien puisqu'il ne voudra plus aller se promener ni même jouer. La douleur peut venir de différentes parties du corps et entraîneront des changements comportementaux différents. Par exemple une douleur dentaire ou gastrointestinale engendrera une diminution de l'appétit et possiblement des réactions agressives si le propriétaire essaie de le caresser à la tête (Camps et al. 2012 ; Frank 2014). Les maladies musculosquelettiques conduisent à des douleurs et une faiblesse musculaire empêchant l'animal de correctement se déplacer diminuant également les interactions avec le propriétaire.

2.3. Les cardiopathies

Les cardiopathies engendrent une mauvaise circulation sanguine ainsi que des hypo ou hypertensions artérielles qui peuvent conduire à une hypoxie cérébrale (Ettinger, Feldman, Cote 2017). Le cerveau consommant 20% de l'oxygène total disponible au corps, une privation d'oxygène aura de lourde conséquence comme une diminution de l'attention, des interactions sociales ainsi qu'une réponse altérée aux stimuli. De plus les cardiopathies conduisent à une fatigabilité accrue de l'animal ainsi qu'une diminution de la capacité à produire un effort (Ettinger, Feldman, Cote 2017).

Les animaux atteints de cardiomyopathies, surtout les stades avancés, ont tendance à développer de l'anxiété associée à de la désorientation. Du fait de devoir lutter pour respirer normalement le cycle de sommeil-veille est perturbé. Le manque d'exercice, d'activité normale ainsi qu'un degré d'hypoxie cérébrale plus ou moins important peuvent également causé des troubles cognitifs (Landsberg 2005).

2.4. Les endocrinopathies

Le diabète mellitus : est une affection qui engendre une augmentation de l'appétit et en cas d'hyperglycémie conduit au syndrome de polyuro-polydipsie entraînant de la malpropreté chez le chien (Ettinger, Feldman, Cote 2017). Un animal souffrant de diabète mellitus montre des signes de fatigue voire de léthargie et dans des cas avancés de la maladie, le chien présente une diminution des interactions, de la désorientation et de la confusion. Ces signes cliniques sont également présents dans le cadre du *diabète insipide* (Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

L'hyperadrenocorticisme : est une affection entraînant un niveau de cortisol plasmatique bien plus élevé que la normale (Ettinger, Feldman, Cote 2017). Ce taux de cortisol élevé engendre des signes cliniques associés à un état d'anxiété chronique : irritabilité et agressivité augmentées. Dès le début de la maladie le chien pourra également présenter une augmentation de l'appétit et de la polyuro-polydipsie dont les conséquences seront les mêmes que pour le diabète (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

L'hypoadrenocorticisme : est une affection entraînant un taux de cortisol plus bas que la normale ce qui peut conduire à une léthargie et de l'apathie associée à une possible hypoglycémie et un inversement entre le sodium et le potassium. Il en résulte les changements comportementaux suivant : la mise en retrait de l'animal, des interactions réduites, une diminution d' l'appétit et des changements du cycles de sommeil-veille (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017)

L'hypothyroïdie : est une affection entraînant un ralentissement du métabolisme puisqu'elle engendre un taux d'hormones thyroïdiennes trop bas. Ce ralentissement métabolique conduit à de la léthargie, une modification du cycle de sommeil-veille ainsi qu'une réduction des interactions avec les gens et l'environnement. Il est également possible que les changements physiques liés à la maladie engendrent une augmentation de l'irritabilité (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

L'insulinome : est une tumeur fréquente chez les chiens, elle engendre principalement une hypoglycémie par sursécrétion d'insuline. Cela entraîne un état léthargique chez le chien, une mise en retrait ainsi qu'une réduction des interactions avec autrui (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017). Dans les

cas avancés cela peut conduire à de la confusion, des vocalisations et une désorientation de l'animal.

2.5. Les Gastroentéropathies

Les gastroentéropathies sont souvent accompagnées de nausées, vomissements et diarrhées associés à des douleurs digestives plus ou moins importantes (signe du prieur, inconfort à la manipulation) (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017). Cet inconfort permanent engendre un refus de s'alimenter, des signes d'anxiété avec de l'irritabilité et de la malpropreté. Cela peut également perturber le cycle de sommeil-veille et entraîner des vocalisations excessives surtout si le chien a très bien appris la propreté puisqu'il cherchera à sortir pour ses besoins.

Les hépatopathies peuvent également engendrer des troubles similaires aux SDCC notamment dans le cadre d'encéphaloses hépatiques puisqu'elles entraînent une toxémie cérébrale (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017). Cela aura des conséquences directes sur le comportement de l'animal puisqu'il présentera de l'irritabilité, de la confusion ainsi que de la désorientation allant aux convulsions, dans les cas les plus graves. Les Pancréatites qu'elles soient aiguës ou chroniques engendrent de la douleur, des nausées et une mauvaise digestion pouvant entraîner des diarrhées (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017). Ceci peut engendrer de la malpropreté, de l'irritabilité et une diminution des interactions avec le propriétaire.

2.6. Les maladies du système urinaire

La polyuro-polydipsie fait partie des signes cliniques les plus fréquents dans le cadre de l'insuffisance rénale entraînant de la malpropreté. Lors de stade avancé de la maladie une hyperurémie peut être observée conduisant à des nausées, une léthargie et de la douleur. Ces animaux peuvent ainsi paraître anxieux, irritable voire désorienté et présenter également des modifications dans les interactions, une altération du cycle de sommeil-veille et une diminution de l'appétit (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

Les calculs urinaires ainsi que les infections du tractus urinaire entraînent de la douleur, de la malpropreté, un inconfort pour l'animal et donc une augmentation de l'irritabilité et du risque d'agression (Ettinger, Feldman, Cote 2017; Landsberg, Mađari,

Žilka 2017). L'incontinence urinaire est assez fréquente chez les chiens âgés, plus particulièrement les femelles stérilisées à causes d'une incompetence sphinctérienne résultant de la diminution de l'imprégnation hormonale. Il en résulte une augmentation de la malpropreté et de l'anxiété à la suite de la réaction du propriétaire.

Tableau 3 : Synthèse des affections causant des signes comportementaux similaires au dysfonctionnement cognitif canin (Landsberg, Mad'ari, Žilka 2017)

Système	Causes possible	Signes comportementaux possible
Sensoriel	Cataracte/sclérose du cristallin	Peur/anxiété
	Perte de la vision	Désorientation
	Perte de l'ouïe	Diminution de la réponse aux stimuli
		Diminution de la capacité d'apprentissage
		Agression
		Évitement
	Vocalisation	
Douleur	Maladies dégénératives	Évitement
	Arthrose	Réduction de l'intérêt dans l'exercice ou le jeu
	Dystrophie musculaire	Réponse aux stimuli altérée, agression
		Reduction de l'hygiène
		Augmentation des vocalisation
Cardiovasculaire	Insuffisance mitrale	Désorientation
	Hypertension	Fatigue et diminution de l'intérêt au jeu et à l'activité
	Cardiopathie	Évitement
		Irritabilité
		Peur/anxiété
		Changement de l'appétit
	Vocalisation	
Endocrine	Diabète méllitus	Tous les signes du dysfonctionnement cognitif
	Insulinome	Perte de la propreté/marquage urinaire

	Diabète insipide	Appétit augmenté/diminué
	Hypothyroïdisme	Activité augmenté/diminué
	Hyperthyroïdisme	Irritabilité
	Hyperadrenocorticisme	Agression
	Hypoadrenocorticisme	Cycle de sommeil-veille
		Léchage compulsif
		Agitation
		Vocalisation
Digestif	Maladies dentaires	Diminution de l'appétit
	Hépatopathies	Agression/irritabilité
	Infection/inflammatoire	Évitement/retrait
	Constipation	Perte de la propreté
	Déséquilibre nutritionnel	Activité nocturne
	Douleur	Léchage compulsif
Coprophagie		
Urinaire	Maladies rénales	Perte de la propreté/marquage urinaire
	Infection du tractus urinaire	Agression
	Cystite idiopathique	Retrait/évitement
	Urolithiase	Faire les cent pas
	Incontinence urinaire	Changement dans le cycle de sommeil-veille

3. Les méthodes de références permettant un diagnostic de certitude du SDCC

3.1. L'imagerie médicale, méthode de diagnostic sur l'analyse des lésions cérébrales

L'imagerie par résonance magnétique est l'une des méthodes diagnostiques reconnues à ce jour à la fois chez l'Homme et chez le chien. En effet, cet outils diagnostique permet de voir de nombreuses lésions cérébrales (Tableau liées au

SDCC mais également exclure d'autres causes neurologiques possibles expliquant les signes cliniques observés (Scuderi, Golini 2021).

Tableau 4 : Liste de lésions cérébrales responsables du SDCC observable par IRM (Dewey et al. 2019)

Cerebrovascular disease
Infarcts
Microhemorrhages and occasionally macrohemorrhages
Cerebral atrophy
Meningeal thickening
Ventricular dilatation
Gliosis

De récentes études IRM canines ont confirmé que l'atrophie du cerveau antérieur est principalement due à une réduction de la substance blanche (Barry et al. 2021),(Pugliese et al. 2010), une diminution du volume de l'hippocampe et une réduction de l'adhérence interthalamique (Hasegawa et al. 2005),(Dewey et al. 2020) (figure 13). Hasegawa et al. (2005) ont démontré qu'une taille d'adhérence interthalamique inférieure à 5 mm ($3,82 \pm 0,79$ mm) est associée au SDCC (Hasegawa et al. 2005). Une augmentation des microhémorragies (Dewey et al. 2020) et une intensité plus élevée du signal de la substance blanche (Scarpante et al. 2017) ont également été signalés dans les cerveaux d'animaux de compagnie affectés par la SDCC.

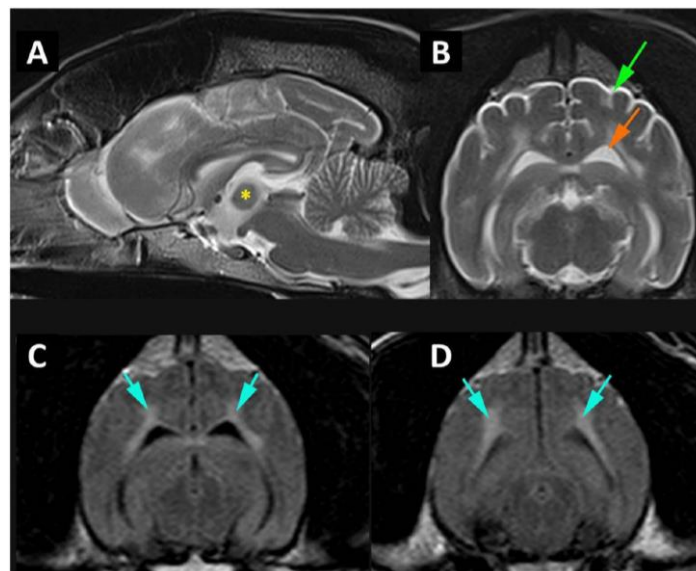


Figure 13 : Coupes IRM montrant l'atrophie corticale et la dégénération de la myéline. (A) Image sagittale moyenne en T2 W du cerveau démontrant l'atrophie de l'adhésion interthalamique. (B) Image transverse T2 W au niveau des lobes temporaux démontrant l'atrophie corticale avec un élargissement de l'espace sous-arachnoïdien (flèche verte) et un élargissement des ventricules latéraux (flèche orange). (C) Image FLAIR transverse au niveau des lobes temporaux et (D) image transverse FLAIR au niveau des lobes occipitaux et du cerveau moyen démontrant l'hyperintensité de la substance blanche (flèche bleue). (Rusbridge et al. 2018)

Dans l'étude de Tapp (Tapp 2004), des images par résonance magnétique ont obtenues afin de comparer les changements volumiques du lobe frontal liés à l'âge avec les changements des fonctions exécutives et la pathologie amyloïde. La diminution du volume cérébral total n'était présente que chez les chiens âgés de 12 ans et plus. L'atrophie du lobe frontal se développe plus tôt, apparaissant chez les chiens âgés de 8 à 11 ans. Le volume hippocampique diminue également avec l'âge, ce qui n'est pas le cas pour le lobe occipital après l'âge adulte.

Ces dernières années, la morphométrie voxels de base (VBM) est apparue comme une technique de choix pour examiner les changements dans les régions du cerveau associées au vieillissement normal et pathologique. Bien que courante dans les études sur le vieillissement humain, l'application de VBM dans des modèles animaux de vieillissement cérébral est rare. Les techniques VBM ont été développées pour confirmer les mesures du vieillissement cérébral chez les chiens précédemment réalisées à l'aide du système ROI. Elles ont également été utilisées pour fournir une analyse plus complète des changements locaux dans les schémas de vieillissement cérébral chez les chiens (Tapp et al. 2006). L'étude de Tapp et al. (2006) utilise les techniques VBM et montre que le modèle de vieillissement cérébral chez les beagles varie selon le sexe de l'animal et les régions cérébrales touchées. En outre, les présents résultats suggèrent que, bien que les deux sexes présentent une atrophie cérébrale dans les lobes frontaux et temporaux, le degré de vieillissement cérébral dans les lobes frontaux est plus élevé chez les chiens mâles. Les chiennes présentent un degré plus élevé de vieillissement cérébral dans les lobes temporaux (Tapp et al. 2006).

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique de recherche qui permet une évaluation quantitative du taux d'utilisation du glucose et de la consommation d'oxygène. La plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont présenté une diminution du métabolisme cérébral par rapport aux témoins du même âge. Ces changements sont en corrélation avec la gravité de la maladie et peuvent être en corrélation avec la performance aux tests neuropsychologiques (Pineda et al. 2014).

L'imagerie est donc une méthode diagnostic utilisant plusieurs techniques, chacune de ces techniques permet d'avoir des informations plus ou moins précises sur des lésions cérébrales causées par le SDCC. Néanmoins ces techniques, dans la

médecine vétérinaire, nécessitent la réalisation d'une anesthésie générale puisque celui-ci doit rester immobile lors de l'examen. Or chez un chien âgé, le risque anesthésique est toujours présent ce qui porte à réflexion l'intérêt de réaliser en routine, pour un suivi de la maladie en clinique. En effet, c'est un examen pouvant engendrer un coût important associé à un risque pour la santé de l'animal pour diagnostiquer une maladie pour laquelle une guérison totale ne sera réalisable.

3.2 Les Biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des étapes importantes pour confirmer ou établir un diagnostic dans de nombreuses maladies. Le SDCC n'est pas seulement important en tant que modèle canin de la maladie d'Alzheimer à des fins de recherche, mais également important d'un point de vue clinique et vétérinaire. C'est pourquoi il existe un réel intérêt de trouver des biomarqueurs fiables capables de détecter le début des processus pathologiques tel que le dépôt de plaques amyloïdes avant que ne survienne une neurodégénérescence irréversible (Pineda et al. 2014).

Les peptides plasmatiques A β 1-42 et A β 1-40 ont été proposés comme biomarqueurs périphériques non invasifs. En effet d'après l'étude de Gonzalez-Martines et al. (González-Martínez et al. 2011), les chiens âgés présentent une diminution de A β 1-42 et de A β 1-40 plasmatique avec un rapport A β 1-42 / A β 1-40 plus bas que chez les chiens jeunes. Cela suggère que les chiens atteints de SDCC, du fait de la formation de plaques amyloïdes dans le cerveau, ont une concentration plasmatique de A β 1-42 et de A β 1-40 plus faible. De manière surprenante, dans cette étude ils ont également détecté une augmentation des taux plasmatiques d'A β 1-42 et du rapport A β 1-42/40 chez les chiens souffrant de SDCC par rapport à des chiens âgés sans déficience cognitifs ou des chiens atteint de SDCC léger. Head et al. (2010) ont également montré que les niveaux d'A β 1-42 diminuent légèrement dans le liquide cérébro-spinal lorsque les dépôts de plaques amyloïdes cérébraux augmentaient avec l'âge ce qui n'était pas le cas pour les A β 1-40 (Head et al. 2010). D'après cette même étude il en ressort que le ratio A β 1-42 / A β 1-40 apparait comme un bon indicateur de la charge amyloïde cérébral. Ainsi la détection et la quantification des oligomères solubles des fragments amyloïdes 1-40 et 1-42, est considérée comme prometteuses, bien que pas encore réellement confirmées comme biomarqueur sanguin (Vikartovska et al. 2021),(Gunn-Moore et al. 2007),(Stylianaki et al. 2020)-(Phochantachinda et al. 2021).

D'autres anomalies sanguines peuvent être retrouvées chez les patients atteints de SDCC comme une légère élévation des enzymes hépatiques (Vikartovska et al. 2021), sans autre anomalie notable confirmée à ce jour. Enfin, l'étude de Pugliese et al. (2005) a comparé les paramètres métaboliques présents dans le LCS entre des chiens atteints de SDCC (léger ou sévère), des chiens âgés sains, et de jeunes chiens. Une augmentation des taux de lactate, de pyruvate et de potassium a été noté chez les chiens sévèrement atteints. Cette augmentation est associée au stade de la démence (Pugliese et al. 2005) et pourra refléter un dysfonctionnement oxydatif compensé chez les chiens légèrement atteints de SDCC puis décompensé lorsque les chiens sont sévèrement touchés.

3.3 L'histopathologie

La méthode de référence est l'histopathologie. Le problème c'est que cela ne peut se réaliser qu'avec une autopsie ou bien des biopsies cérébrales qui ne sont pas une chose aisée à réaliser (Borràs, Ferrer, Pumarola 1999). Elle permet d'observer les lésions histologiques et cytologiques précédemment décrite. Au vu de son caractère très invasif cette méthode n'est plus qu'utilisée pour une étude post-mortem sur des animaux ayant présenté des signes comportementaux pouvant être relié au SDCC.

Comme expliqué dans les deux points précédents, des méthodes moins invasives que l'histopathologie ont été mises au point sur le modèle humain : IRM, biomarqueurs. Ceux-ci sont précis mais restent trop risqués, peu accessible en routine et même coûteux pour détecter une maladie dont aucun traitement actuel (2022) n'existe pour permettre une guérison définitive. Pour permettre de réaliser le diagnostic et un suivi clinique de l'animal diagnostiqué atteint de SDCC, sans prendre de risques anesthésiques ou engendrer des coûts importants, des questionnaires cognitifs ont été développés.

4. Les questionnaires cognitifs, une technique de diagnostic moins invasive mais moins précise.

La communauté scientifique s'est intéressée de plus en plus au développement de questionnaires cognitifs pour diagnostiquer le SDCC afin de faciliter la détection et le suivi clinique des chiens atteints de cette maladie. Pour qu'un questionnaire puisse être utilisé à visée diagnostique il doit être suffisamment sensible pour distinguer l'animal atteints du SDCC de celui qui ne l'est pas.

De nombreux questionnaires ont été développés au cours des 20 dernières années, le plus vieux remontant à 1994 avec les travaux de Ruehl et al. (Szabó, Gee, Miklósi 2016). Ils ont été grandement utilisés dans la plupart des études sur le SDCC ayant nécessité la réalisation au préalable d'une cohorte. En effet, ses questionnaires sont relativement faciles à remplir et exhaustifs. Trois questionnaires sortent du lot :

- CCDR : Canine Cognitive Dysfonction Rating (Salvin et al. 2011b; 2011a) (Annexe 3)
- Le questionnaire de Rofina et al (Rofina et al. 2006)
- CADES : Canine DEmentia Scale (Madari et al. 2015) (Tableau 5)

Ces questionnaires ont été travaillé de manière différente. En effet, Rofina et al. ont rédigé leur questionnaire afin de pouvoir par la suite corrélérer ou non les résultats obtenus avec les lésions cérébrales réellement présentes (Rofina et al. 2006). Ce questionnaire comme celui de Madari et al. (2015) ont montré une corrélation entre les lésions cérébrales présentes dans le cerveau des chiens testés et leur score aux questionnaires (tableau 5) (Madari et al. 2015).

Tableau 5 : Tableau associant le résultat du score CADES au stade du SDCC, d'après Madari et al. (2015)

Score CADES	Stade SDCC
7 points	Vieillessement normal (âge entre 8 et 13 ans)
8 à 23 points	Atteinte légère (âge entre 8 et 14 ans)
24 à 44 points	Atteinte modérée (âge entre 8 et 16,5 ans)
>45 points	Atteinte Sévère (âge entre 9 et 17 ans)

Cependant, les questionnaires qui existent ne sont pas harmonisés. Cette absence d'harmonie est due dans un premier temps à une variation des items inclus dans les questionnaires.

En effet, les questionnaires utilisent tous comme base l'acronyme DISHAA puisqu'il décrit les catégories les plus importantes des troubles comportementaux causés par le SDCC. Néanmoins de nombreux questionnaires choisissent de rajouter ou d'enlever des questions sans forcément justifier ce choix. C'est le cas du questionnaire de Fast et al. (Fast et al. 2013) qui s'inspire de celui de Rofina et al. (Rofina et al. 2006) en y ajoutant 6 questions dans les domaines de l'anxiété et de l'apprentissage et de la mémoire. Ou bien encore certains items ne sont pas disposés dans les mêmes catégories en fonction des questionnaires. Par exemple l'item « diminution de la reconnaissance de/ Ne reconnaît pas un personne familière » est placé respectivement dans la catégorie « désorientation » pour Osella et al. (Osella et al. 2007) et « apprentissage et mémoire : travail, tâches, commandes » pour Golini et al. (Golini et al. 2009).

Dans un deuxième temps, tous ces questionnaires ne présentent pas une méthode similaire de notation. En effet, certains comme Salvin et al. (2011) ou encore Madari et al. (2015) vont attribuer un certain nombre de points à une question alors que d'autres questionnaires ne proposeront que des réponses par oui ou non. De nombreux questionnaires n'ont malheureusement pas été entièrement validés expérimentalement, souvent à cause d'une cohorte expérimentale trop peu importante. De plus, dans certaines de ces études réalisées dans le but de valider ces questionnaires, de jeunes chiens sont ajoutés à la cohorte et faussent les résultats en renforçant l'effet âge ne permettant plus une distinction nette du chien âgé atteint de SDCC de celui sain (Szabó, Gee, Miklósi 2016). Pour finir les questionnaires manquent de précision dans les catégories pouvant être affectées par des dysfonctionnements sensoriels. Par exemple dans l'étude de Salvin et al. (2010), la plupart des chiens de la cohorte (518/957) souffraient d'arthrose, étaient sourds (290/957) et/ou aveugles (226/957). Les auteurs ont conclu à l'augmentation de la prévalence de la perte totale de vision chez les patients souffrant de SDCC sans qu'il n'y ait de moyen de vérifier.

Conclusion de la deuxième partie

Bien que ces questionnaires permettent de différencier de manière non invasive les chiens atteints de SDCC des chiens sains, ils sont insuffisants pour déterminer avec précision la gravité de l'infection et sont, dans la plupart des cas, impartiaux. Pour cette raison, des protocoles de tests cognitifs ont été développés qui peuvent être effectués lors des visites en clinique vétérinaire (Pineda et al. 2014). En revanche, les tests neuropsychologiques peuvent détecter des changements des années plus tôt que les questionnaires comportementaux. Il serait donc intéressant de pouvoir les associés aux questionnaires dans une démarche diagnostic réalisable en clinique. (Landsberg, DePorter, Araujo 2011), (Chapagain et al. 2017).

TROISIEME PARTIE

Les tests cognitifs, une aide au diagnostic et à la caractérisation du SDCC non-invasive fiable ?

Le SDCC est une maladie canine qui, comme expliqué dans la première partie, engendre un dysfonctionnement cognitif et une altération du comportement. Cette dégénérescence est similaire sur de nombreux points avec la maladie d'Alzheimer chez l'Homme que ce soit dans le pattern lésionnel ou bien dans l'expression clinique de la maladie avec de la désorientation, une perte de la reconnaissance des proches et une augmentation de l'anxiété. Étant donné la ressemblance du SDCC avec la maladie d'Alzheimer, le chien âgé a beaucoup été étudié que ce soit d'un point de vue lésionnel avec les méthodes d'imageries et les autres biomarqueurs ou soit d'un point de vue altérations cognitives notamment la mémoire. Ainsi de nombreuses études ont mis en place des tests cognitifs dans le but de démontrer une altération réelle des capacités cognitives chez le chien âgé afin d'approuver l'hypothèse du chien comme modèle d'étude d'Alzheimer (Adams et al. 2000; Adams 2000; Borràs, Ferrer, Pumarola 1999; Cummings et al. 1996; Dewey et al. 2019; Gilmore, Greer 2015; González-Martínez et al. 2013; Head et al. 1998; Head 2013; Landsberg, Nichol, Araujo 2012; Milgram et al. 2002; Nagasawa et al. 2012; Osella et al. 2007; Overall 2000; Prpar Mihevc, Majdič 2019).

1. Les tests cognitifs réalisés en laboratoire, la base de l'étude du SDCC

Les tests cognitifs ont été développés aux cours des années et des avancées scientifiques sur la cognition animal, l'un des premiers test développé ayant donné des résultats fut le test du « delay non-match to position » [DNMP] (Milgram et al. 1994) ou test de non-appariement à une position suivant un délai. D'autres furent développés en s'inspirant de ce test tel que le « delay non-match to sample » [DNMS] ou test de non-appariement à un échantillon suivant un délai, ou bien encore des tests de discrimination avec un repère physique (Milgram et al. 2002). Ces tests sont

principalement réalisés sur des chiens de laboratoires dans un premier temps puis progressivement seront réalisés en laboratoire sur des chiens de compagnies vivant dans un environnement plus riche et varié que ceux de laboratoire.

Tous ses tests vont utiliser un appareillage similaire avec lequel il faudra procéder à une phase d'entraînement. Cette phase d'entraînement consiste dans un premier temps à apprendre au chien à approcher le matériel sans crainte, en le récompensant à chaque fois jusqu'à ce qu'il le touche. Une fois cette étape acquise, le chien apprend qu'il y a une récompense s'il sélectionne un objet. Pour cette étape aucun n'objet spécifique n'est choisi au préalable, le but étant que le chien n'est pas peur de l'appareillage et comprenne qu'il a un intérêt à sélectionner un objet puisqu'il y a une récompense (friandise appétante) à la clé (Milgram et al. 1994; 2002; 2005; Head et al. 1998; Cummings et al. 1996; Tapp, Siwak, Estrada, Head, et al. 2003; Tapp, Siwak, Estrada, Holowachuk, et al. 2003; Adams 2000; Studzinski et al. 2006; Mongillo et al. 2013; Heckler et al. 2014; Nagasawa et al. 2012).

Dans cette partie les tests du DNMP, du DNMS, de l'apprentissage par discrimination ainsi que l'apprentissage inversé seront étudiés en détails afin d'en ressortir leur avantages et inconvénient dans une application clinique.

1.1. Le test de non-appariement différé à une position ou « Delay non-match to position » (DNMP)

Le test du « Delay non-match to position » ou de non-appariement différé d'un objet à une position fu l'un des premiers tests mis en œuvre dans l'étude du SDCC (Milgram et al. 1994). C'est également le test réalisé en laboratoire qui est considéré comme le plus fiable dans la mise en évidence d'altérations cognitives chez le chien âgé (Adams 2000; Cummings et al. 1996). Ces altérations cognitives, comme décrit dans ce travail, ne déclinent pas à la même vitesse et la fonction cognitive visuospatiale semble être celle qui diminue en premier (Adams 2000; Milgram et al. 2005).

- Matériel et méthode

Lors de ce test, l'animal est présenté devant un appareillage qui s'apparente à celui des figures 14 et 15 mais dont les dimensions peuvent différées en fonction des études. Ce dispositif est étudié afin de permettre une séparation entre le chien et le plateau sur lequel se trouve les objets nécessaires aux différents tests. Il se compose

donc d'un plateau, en bois ou en métal, dans lequel des trous sont réalisés au préalable permettant de placer des friandises sous les objets. Ce plateau doit être facilement déplaçable afin de pouvoir le présenter au chien une fois que les friandises sont installées et les objets prêts. En effet cette étape doit se réaliser à l'abri du regard du chien. Le dispositif est donc équipé soit d'un rideau, comme le montre le schéma en figure 14, soit d'un dispositif de trappe (Milgram et al. 1994; 2002; Cummings et al. 1996; Heckler et al. 2014; Gruen et al. 2019).

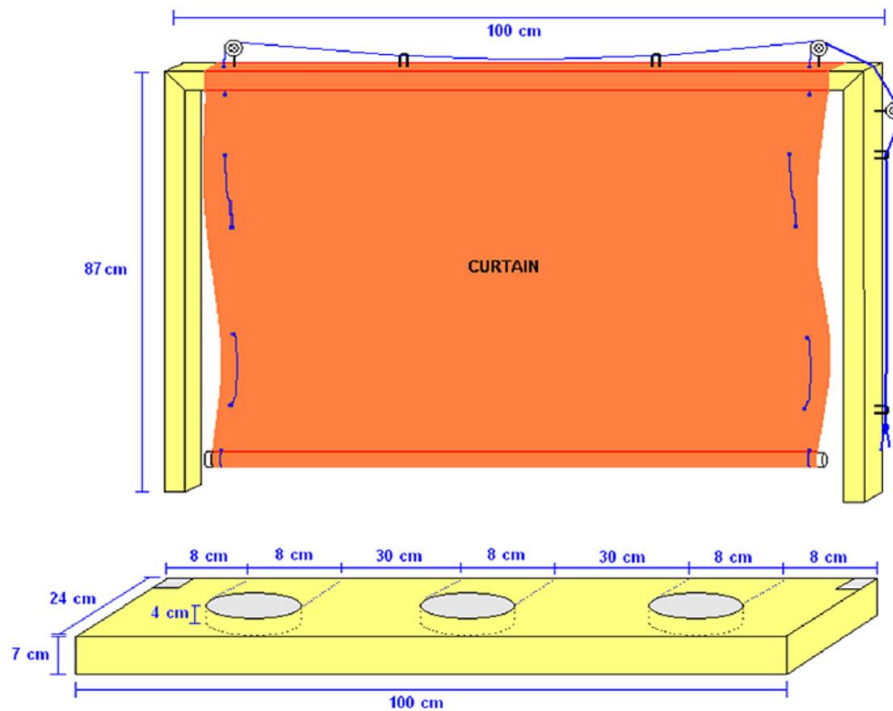


Figure 14 schéma du dispositif utiliser pour le test DNMP, DNMS (Heckler et al. 2014)

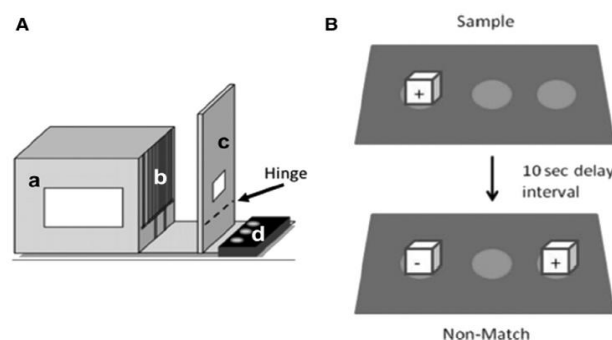


Figure 15 : (A) Schéma de l'appareillage pour la réalisation de test cognitifs. (a) la boîte test où le chien entre ; (b) le devant de la boîte qui consistait en des barres en métal ajustable permettant l'accès aux objets ; (c) un écran en plastique entre l'expérimentateur et l'animal avec un miroir sans tain et une porte caché qui était relevée pour présenter le plateau avec les objets au chien ; (d) un plateau en plexiglas noir avec trois trous, deux en latéral et un en médial (B) Le déroulement du test du non-appariement différé à la position (DNMP) (Gruen et al. 2019)

Le test se déroule en plusieurs étapes. Premièrement, après avoir fait rentrer le chien dans la pièce dédiée à l'exercice, celui-ci peut explorer la pièce pour se calmer pendant une durée de 2 min. Une fois que le chien a bien exploré la pièce, les phases d'entraînements peuvent commencer. Lorsqu'il a maîtrisé les deux étapes de l'entraînement, le test peut commencer. Dans un second temps, l'examineur commence par sélectionner un objet, le chien apprend dans tout d'abord à aller vers cet objet situé dans un endroit fixe. Puis des friandises ou de l'huile de poisson sont placés dans les différents trous du plateau. Il est important que chaque trou ait une friandise ou de l'huile de poisson afin d'éviter que le chien ne se repère avec l'odorat.

L'objet est ensuite placé au-dessus de l'un des trous, le plateau est alors présenté au chien qui doit aller vers l'objet présent pour récupérer la récompense. Une fois qu'il a récupéré la friandise le chien retourne à la position de départ et le plateau est de nouveau caché. Un objet identique au premier est alors placé sur le plateau, les friandises sont également replacées dans les trous et après un délai de 10s à 1 min (en fonction des études) le plateau est présenté de nouveau au chien. En moyen le test se déroulait par session de 12 tentatives par jour. Le chien pour valider le test doit sélectionner le nouvel objet présent à une position différente de celle de l'objet de départ comme le montre les figure 15 et 16.

Dans la plupart des études le test prenait fin lorsque les critères de réussite étaient atteints : soit 11/12 réponses correctes ou mieux, soit 10/12 sur 2 sessions consécutives soit cumulé 80% de bonnes réponses sur 3 sessions consécutives. Cela prend en fonction des études plus ou moins de temps puisque certaines vont jusqu' à 300 essais alors que d'autres s'arrêtent à 40-50 essais.

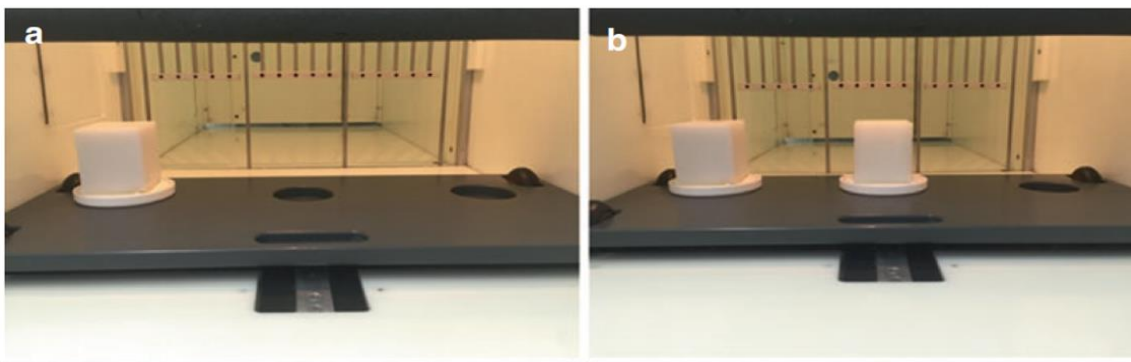


Figure 16 : Image du dispositif utilisé pour le test DNMP (a) La phase de mise en place du test le chien doit déplacer l'objet situé sur l'une des 3 positions pour obtenir la récompense (b) Le test DNMP, suivant la phase de mise en place du test, le chien doit sélectionner l'objet présent sur la nouvelle position pour obtenir la récompense (Landsberg, Mađari, Žilka 2017)

Tapp et al. (2003) ont légèrement modifié le test DNMP dans leur étude (Tapp, Siwak, Estrada, Holowachuk, et al. 2003). En effet ils ont divisé le test en 3 phases (figure 17) :

- Première phase : un récipient rouge est installé sur le plateau et une récompense y est associée. Le chien doit aller vers l'objet ;
- Deuxième phase : un récipient identique est installé sur une des positions restant du plateau, associé à une friandise. Le récipient précédemment présent est enlevé. Le chien doit se diriger vers le récipient dans la nouvelle position pour obtenir la récompense ;
- Troisième phase : un dernier récipient est installé sur la dernière position du plateau, associé à une friandise et les deux autres positions sont également recouvertes par les récipients non récompensés. Le chien doit se diriger vers le récipient installé sur la nouvelle position pour être récompensé.

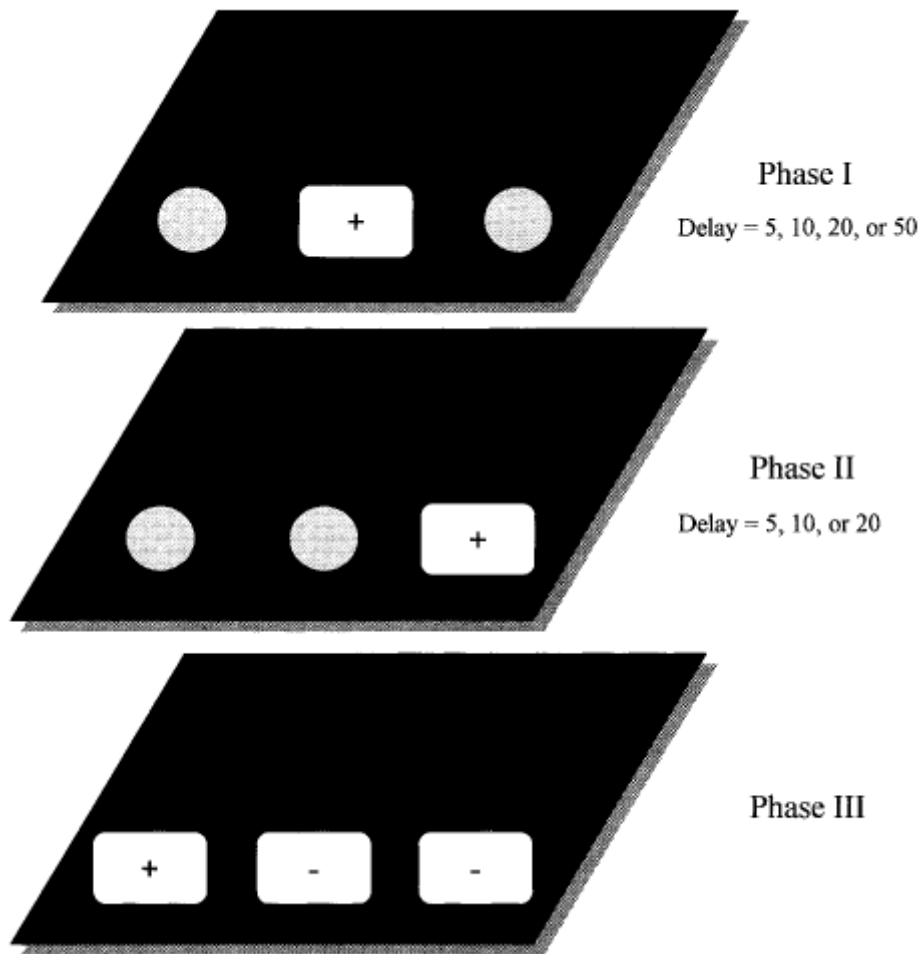


Figure 17 : Schéma explicatif des phases du test DNMP modifié. Chaque tentative est composée de séries de trois phases (Tapp, Siwak, Estrada, Holowachuk, et al. 2003)

Entre chaque phase un délai est présent, ce délai varie du 5s à 50s. Lorsque le chien valide les trois phases avec un certain délai entre les trois phases alors l'examineur passe à la réalisation des trois même phases en augmentant le délai entre deux phases. Dans cette étude, la durée de mise en place du test est de 50 jour avec 12 essais par jour.

- Les résultats

Ainsi, avec ce test cognitif, Adam (2000) a démontré que l'apprentissage spatial était affaibli chez les chiens âgés comparé aux jeunes chiens (figure 17) (Adams 2000). En effet, lors de son étude il a comparé le délai maximal entre deux tentatives du test DNMP chez le chien âgé et le jeune chien pour lequel le test était réussi. Il s'avère que les jeunes chiens ont une capacité moyenne maximale de mémoire spatiale à court terme plus importante que les chiens âgés.

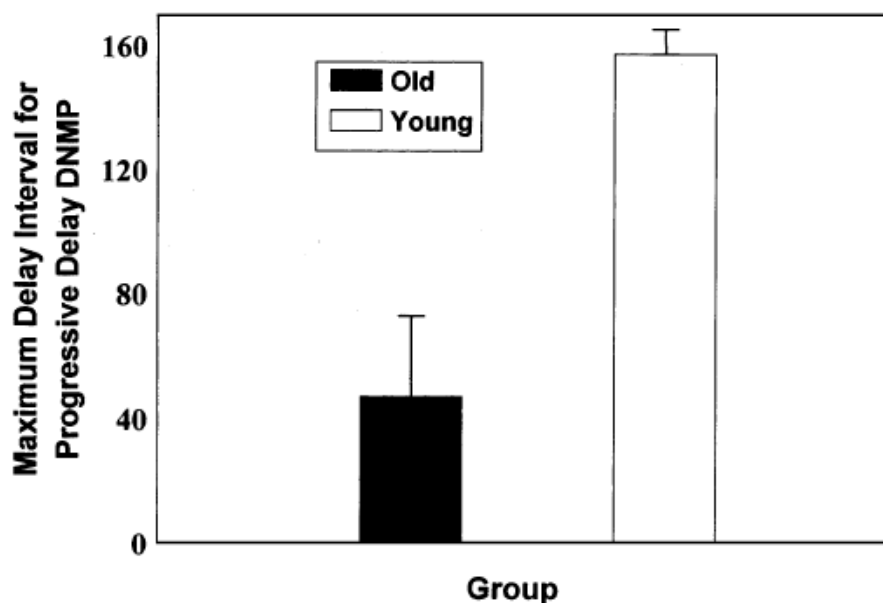


Figure 18 : Graphique représentant la capacité moyenne maximale de mémoire spatiale à court terme chez le jeune chien et le chien âgé au test DNMP. Les jeunes chiens atteignent un intervalle de délai maximal bien plus important comparé à celui des chiens âgés (Adams 2000).

De même quelques années plus tard Studzinski et al. (2006), en mesurant l'augmentation du score d'erreur au test DNMP entre 6 catégories d'âge de chiens [chiot, jeune, adulte, adulte d'âge moyen, vieux et sénior] montrent que les chiens âgés [adulte d'âge moyen, vieux et sénior] réalisent plus d'erreur lors du test que les autres catégories d'âges (figure 18). Ils comparent ces résultats, l'altération des fonctions visuospatiales, à la formation des plaques amyloïdes et montrent que ces dernières se mettent en place après le début de la dégradation des fonctions visuospatiales

(Studzinski et al. 2006). Cela suggère que les tests démontrant l'altération des fonctions visuospatiales serait un bon moyen de diagnostic précoce du SDCC. Ces résultats vont dans le même sens que ceux des différentes études de Milgram et al., résultats également confirmés par l'étude de Hecker et al. (2014) et Gruen et al. (2019) (Milgram et al. 1994; 2002; 2005; Heckler et al. 2014; Gruen et al. 2019)

Studzinski et al. (2006) détermineront également dans leur étude 3 catégories de classification du SDCC : non atteint, modérément atteint et sévèrement atteint.

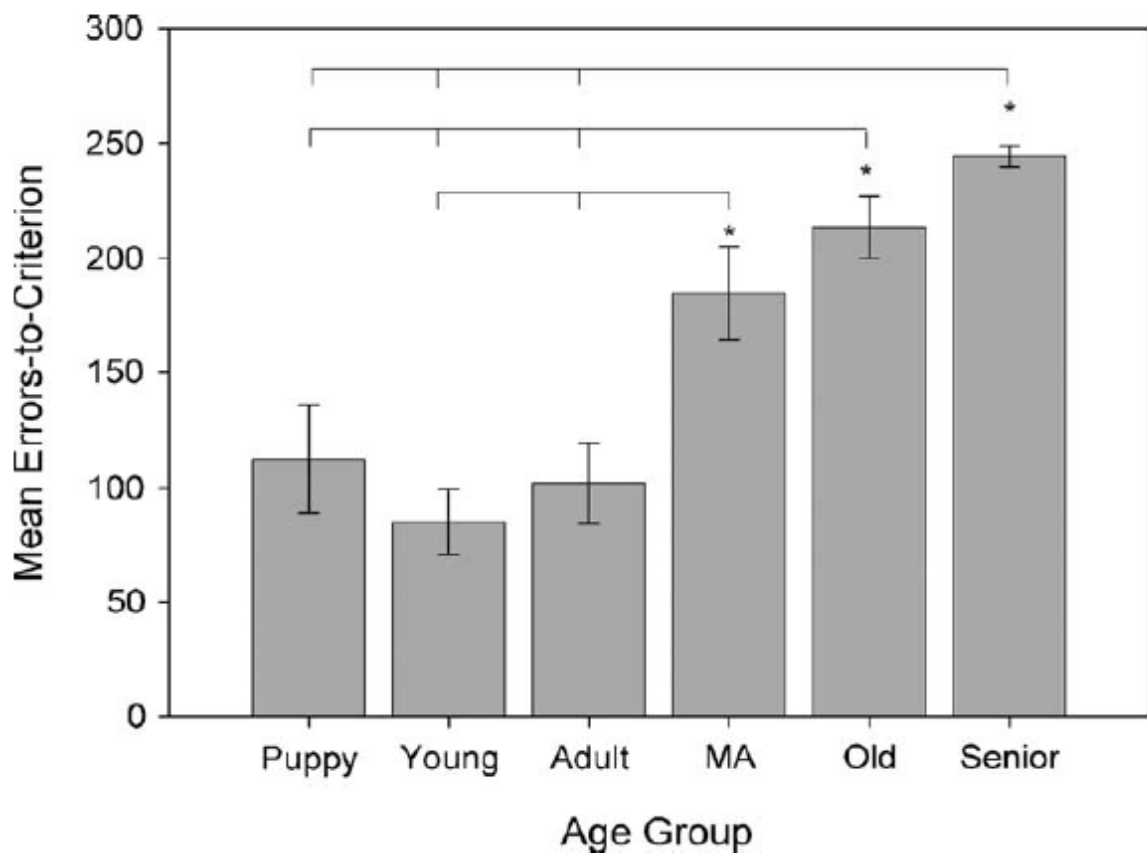


Figure 19 : Graphique présentant l'augmentation âge-dépendante des scores d'erreur au test DNMP chez les chiens. Les groupes significativement différents sont indiqués par des astérisques (* $p < 0.05$). MA = middle-aged (Studzinski et al. 2006)

Tapp et al. (2003) arrivent à des conclusions similaires : les chiens montrent effectivement une altération de la mémoire à court terme visuospatiales avec l'âge. Cette étude suggère que cette altération reflèterait plutôt un déficit dans les fonctions exécutives engagées sans la gestion de tâches complexes de mémoire à court terme et non un déficit dans le maintien des processus utilisés.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ce test

Ce test représente un test de base et l'un des premiers utilisés dans la cognition canine pour mettre en évidence des altérations cognitives. C'est le test pour lequel on a le plus d'étude démontrant son efficacité dans la détection des altérations cognitives visuospatiales. Étant l'un des plus étudiés, c'est également celui qui est le plus associé à la présence de lésions cérébrales responsables du SDCC tel que les plaques amyloïdes ou bien la perte neuronale.

Les inconvénients de ce test

La mise en place du test DNMP nécessite une phase d'entraînement qui peut être plus ou moins longue. De plus il faut un matériel précis et relativement encombrant ainsi que du personnel qualifié. Enfin, c'est un test qui est très chronophage puisqu'il faut au minimum 40-50 jours de test pour avoir des résultats exploitables par la suite. Un autre inconvénient est l'absence de seuil précis permettant de déterminer dans quelle catégorie se trouve un chien une fois qu'il a réalisé le test.

1.2. Le test de non-appariement différé à un échantillon ou « Delay non-match to sample » (DNMS)

Ce test est similaire à celui du DNMP, la différence réside dans le fait que l'approche du nouvel objet et non la nouvelle position est récompensée. Le dispositif utilisé est le même que celui mis en place pour le DNMP (figure 14-15).

- Matériel et méthode

Lors de ce test, l'examineur présente un premier objet à l'animal. Comme pour le test du DNMP une phase d'entraînement est réalisée afin d'habituer le chien au dispositif mais également pour lui apprendre à reconnaître un objet. Une fois cette phase réalisée, un nouvel objet est présenté sur le plateau sur une des positions restantes (figure 20). Le chien est récompensé lorsqu'il se dirige vers le nouvel objet. À chaque nouvelle session, un objet différent est ajouté à un emplacement non utilisé.

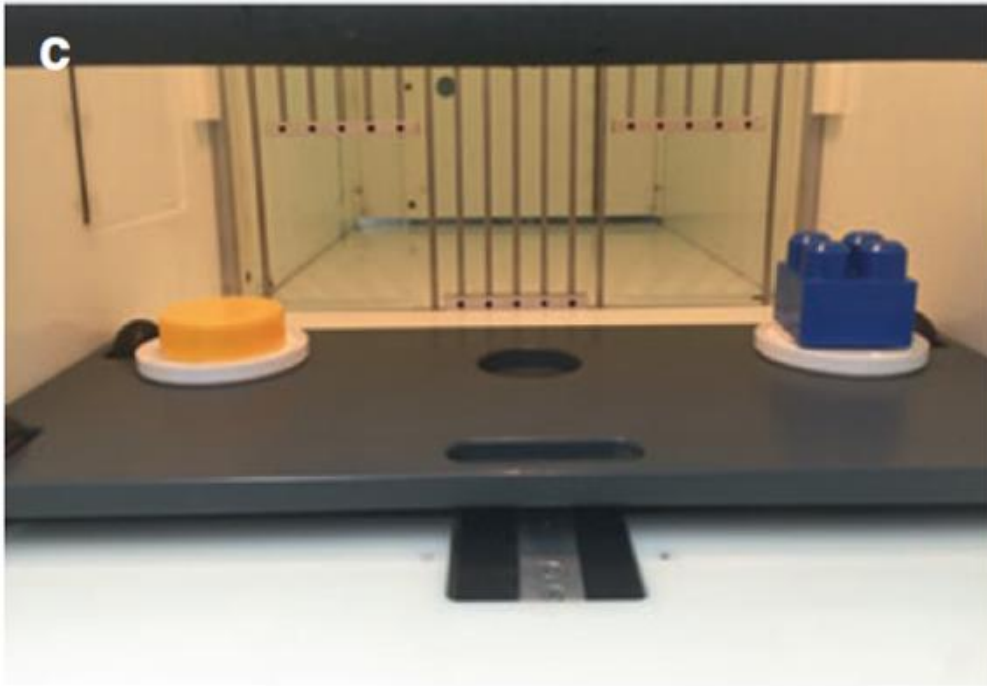


Figure 20 : Image du dispositif utilisé pour le test DNMS ainsi que pour l'apprentissage par discrimination. Le choix entre deux objets dont seulement un est récompensé (celui choisi par l'examineur) (Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

Tout comme le test DNMP, un délai entre les sessions est effectué pour le DNMS. Dans l'étude de Milgram et al. (1994) ce délai est fixé à 10s dans un premier temps. Une fois que le chien est parvenu à maîtriser l'exercice avec cet intervalle de temps entre les sessions, l'exercice passe à un délai variable (10-50s) entre les sessions. Les critères d'acquisition du test DNMS sont les suivants :

- 9 ou plus réponses correctes sur une seule session
- 8 réponses correctes sur deux sessions consécutives
- Si le chien n'atteint pas les critères dans les 40 sessions alors l'intervalle entre les sessions est réduit à 5s et 20 sessions supplémentaires sont allouées pour qu'il atteigne les critères.

Le déroulement de ce test servira également pour la mise en place de test d'apprentissage par discrimination.

- Les résultats

Les études de Milgram et al. (1994 ; 2002 ; 2005) ainsi que celle d'Heckler et al. (2014) nous montrent qu'il n'y a pas de différence entre les résultats obtenus par le test DNMP et ceux obtenus par le test DNMS (Milgram et al. 1994; 2002; 2005; Heckler et al. 2014). Ils montrent dans un premier temps que l'apprentissage est plus rapide

chez les jeunes chiens que chez les chiens âgés. Le test du DNMS démontre également une certaine variabilité interindividuelle au sein d'une même tranche d'âge ce qui suppose que la détérioration des fonctions cognitives n'est pas toujours associée au chien âgé. Enfin, ce test est plus complexe que pour celui du DNMP qui utilisait les fonctions cognitives visuospatiales puisqu'il nécessite de pouvoir faire une discrimination entre les objets et de pouvoir déterminer quel objet est nouveau. En plus de cette discrimination d'objet, une notion de position est également présente puisque les objets ne sont jamais placés à la même position plusieurs fois de suite. Durant ces différentes études, le test du DNMS a servi de base pour la réalisation d'un test plus simple qui est le test l'apprentissage par discrimination qui sera détaillé plus loin.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ce test

Ce test utilise le même dispositif que pour le DNMP ce qui permet de les effectuer les uns après les autres sans changer de matériel. Il semble d'après l'étude de Milgram et al. (1994) presque aussi efficace dans la détection du SDCC que le test du DNMP puisqu'aucune différence significative entre ces deux tests n'a été trouvées. Enfin, la discrimination des objets mis en œuvre dans ce test permettra de développer d'autres tests par la suite comme le test d'apprentissage par discrimination et l'apprentissage inversé qui apporteront un complément d'information sur le statut cognitif de l'animal (Head et al. 1995).

Les inconvénients de ce test

Tout comme pour le test du DNMP, une phase d'entraînement à l'exercice et au matériel est nécessaire. Utilisant le même matériel que le test du DNMP, il faut également un personnel qualifié et entraîné pour effectuer le test dans les meilleures conditions. Ce test est tout aussi chronophage comme le montre l'étude de Milgram et al. (1994) durant laquelle le test DNMS devait être effectuée pendant 40 à 50 jours maximum sans compter les phases d'entraînement. Enfin, l'un des problèmes les plus important reste l'absence de seuil précis qui pourrait permettre de déterminer de manière claire le statut cognitif de l'animal. En effet, la plupart des résultats sont donnés sous forme de graphiques comparant le nombre d'erreurs d'une population de chiens âgés aux nombres d'erreurs réalisées par une population de chiens jeunes ou encore à différentes populations de chiens âgés. Malheureusement il est difficile

d'utiliser ces résultats si ceux-ci ne donnent pas de valeurs fixes ni même d'intervalle de valeur. En effet comment pouvoir comparer les résultats d'un chien âgé vu en consultation si on n'a pas de valeurs auxquelles les comparer.

1.3. L'apprentissage par discrimination

Grâce à la mise en place du test DNMS, de nombreux tests d'apprentissage par discrimination ont été développés. Bien que différent dans leur réalisation, ils se basent tous sur le fait de discriminer un objet ou une image d'un(e) autre. Bien que la plupart des études utilisent le dispositif présenté en figures 14 et 15, d'autres dispositifs peuvent être exploités comme l'utilisation d'un écran tactile par exemple (Wallis et al. 2016)

- Matériel et méthode

Le test de d'apprentissage par discrimination peut être très varié. En effet, une discrimination peut être faite entre des objets différents (Cummings et al. 1996; Milgram et al. 1994; Adams 2000; Adams et al. 2000), sur un même objet mais de taille différente (Head et al. 1998; Milgram et al. 2002) voire même en utilisant un écran tactile et des images différentes (Wallis et al. 2016). Pour chacun de ces tests le matériel utilisé ne sera pas le même.

Lors de la première configuration du test, un dispositif similaire aux figure 14, 15 et 20 peut être utilisé. C'est le cas dans les études de Milgram et al. (1994 ; 2002) ; de Heckler et al. (2014). Lors de ses tests, le chien doit sélectionner un objet différent d'un autre que ce soit par sa taille, sa couleur, sa forme ou bien les trois en même temps. Il n'a pas été rapporté de résultats montrant un impact de l'âge et plus précisément de l'altération cognitive sur le test d'apprentissage par discrimination simple (Landsberg, Mađari, Žilka 2017). Néanmoins, une difficulté croissante du test permettrait de mettre en évidence des troubles cognitifs. Cette difficulté est augmentée par la réalisation du test sur des objets identiques en forme et en couleur mais différents par la taille (Milgram et al. 2002; Tapp, Siwak, Estrada, Head, et al. 2003; Milgram et al. 2005; Head et al. 1998).

L'étude de Head et al. (1998) utilise différents types d'apprentissage par discrimination. Le premier est le même que ci-dessus mais en faisait varier l'objectif du test : la préférence d'objet, la préférence de côté et enfin le choix aléatoire. Associé à ce test un exercice d'apprentissage par discrimination de taille est mis en place. Il

consiste en 2 blocs de même couleur et même forme mais de taille différente, le reste du déroulé de l'exercice est similaire au test précédent. Avant de commencer ces tests, un entraînement en 4 phases est effectué pour habituer le chien au dispositif. En plus de ces tests, des exercices d'apprentissage inversé et de rétention de la mémoire sont réalisés afin d'avoir une évaluation la plus complète du statut cognitif de l'animal.

D'autres appareillages seront développés par la suite comme l'utilisation d'un écran tactile présentant des images différentes aux chiens (figure 21). Ce test a été mis en place dans l'étude de Wallis et al. (2016). Au cours de cette étude, des Border Collies de compagnies âgés de 5 mois à 13 ans sont testés dans quatre exercices différents :

- La discrimination de photo sous-marine et photo de dessin
- La discrimination entre dessins
- La réalisation d'un raisonnement par exclusion
- Un test de rétention de la mémoire

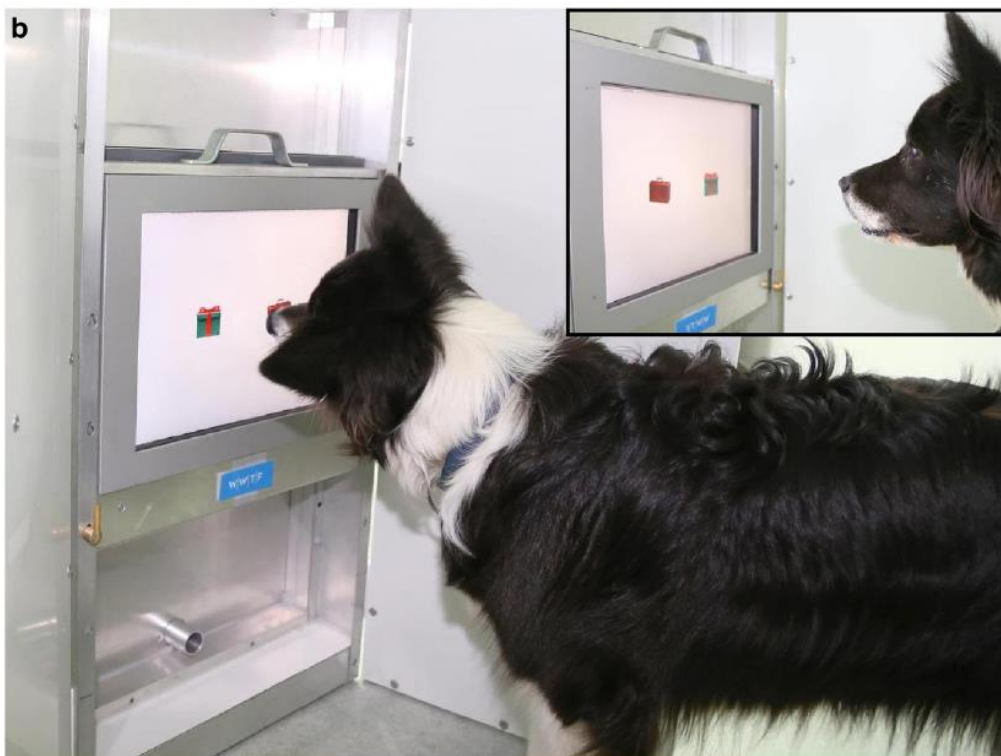
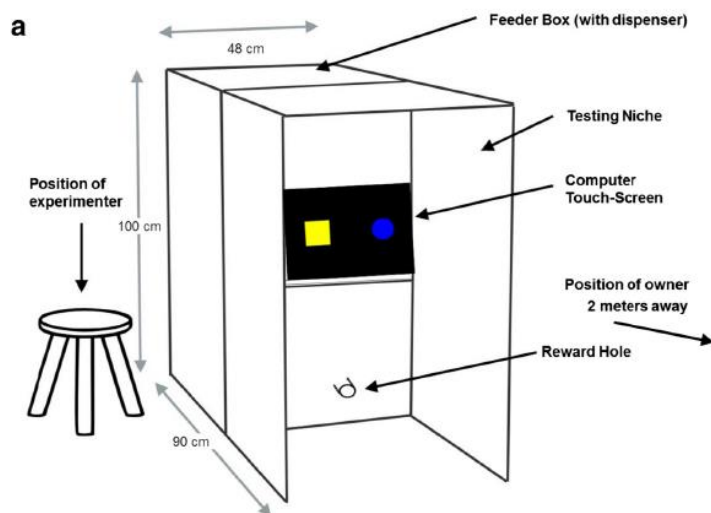


Figure 21 : (a) dessin schématique du dispositif. (b) Photographie d'un chien en train de réaliser le test d'apprentissage (Wallis et al. 2016).

Le test se déroule de la manière suivante, tout d'abord une phase d'entraînement/acclimatation au dispositif pour que le chien comprenne qu'il y a une récompense associée à l'interaction avec l'écran tactile. Puis une fois cette association acquise, l'étape peut commencer (figure 22). Le chien, en fonction du groupe qui lui était attribué, sélectionnait l'une des 2 images proposées. Lorsqu'il sélectionne l'image correspondant au stimulus positif alors les 2 images disparaissent de l'écran et un son est émis avant que la récompense soit donnée. Après 2 secondes d'intervalle une nouvelle tentative est commencée. Pour chacun des 4 exercices 30 tentatives

sont réalisées par sessions. Le critère d'apprentissage a été fixé à ≥ 20 premiers choix corrects dans les 30 tentatives sur 4 ou 5 sessions (Wallis et al. 2016). Lors des premières sessions, et ceux pour chaque exercice, des phases de corrections sont mises en place et consiste en la correction d'une erreur. En effet, lors d'une erreur les deux images disparaissent associées à un son de buzzer et un écran rouge est présenté pendant 3 secondes. Une nouvelle tentative est immédiatement lancée avec les images présentées à dans la même position que la tentative précédente. Une bonne réponse arrête la tentative et amène à une récompense avant de commencer une nouvelle tentative avec d'autres stimuli.

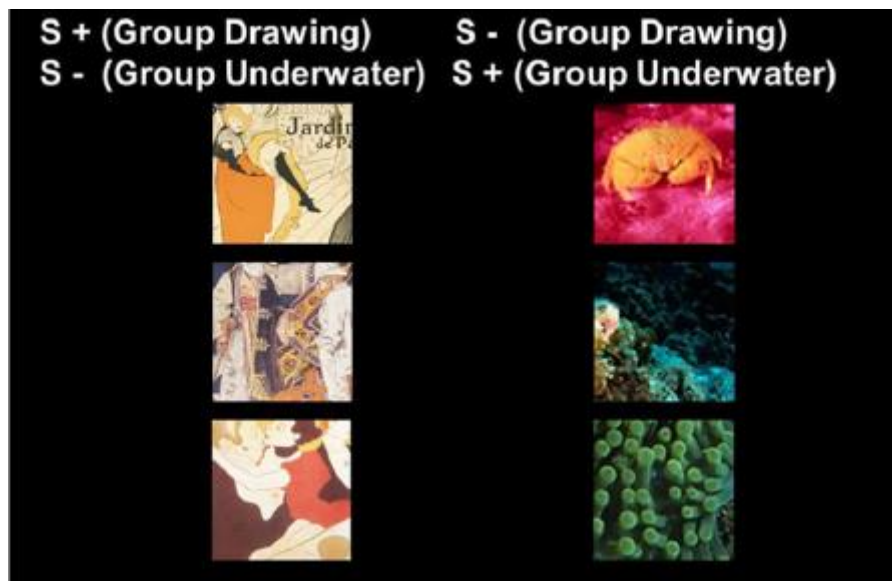


Figure 22 : Explication du test de discrimination entre les photos sous-marine et les dessins. Le groupe associé au dessins reçoit une récompense positive quand il sélectionne un dessin, l'inverse se déroule pour le groupe associé au photos sous-marines (Wallis et al. 2016).

Un principe similaire est utilisé pour le deuxième exercice qui servira de base au test de discrimination par réalisation d'un raisonnement d'exclusion. Ce dernier est lui-même divisé en deux tests :

- Un premier test dans lequel des images du deuxième exercice, associées à un stimulus négatif, sont mise de pair avec de nouvelles images qui seront associées à un stimulus positif.
- Dans un second temps ces nouvelles images, associées au stimulus positif, seront mises de pair avec de nouvelles images non utilisées qui seront associées à un stimulus négatif.

Cette division du test en deux petits tests a été effectuée afin de s'assurer que les résultats soient bien dus à un raisonnement par exclusion et non une simple

réaction à la nouveauté. En effet, si le chien réfléchit bien par exclusion, lors du second test il devrait continuer de sélectionner l'image associée au stimulus positif et non la nouvelle image. Une fois cet exercice terminé un test de rétention de mémoire est réalisé dans un délai de 6 mois minimum. Il consiste en la réalisation du deuxième test du 3^{ème} exercice.

- Les fonctions cognitives mises en jeu

L'étude d'Head et al. (1998) a permis de corréler les difficultés présentées par les chiens âgés, lors de l'exécution des tests d'apprentissage par discrimination, à l'accumulation de plaques β -Amyloïdes. Ils ont également observé une différence entre les types de discriminations testés :

- La discrimination visuelle, représenté par le premier test décrit chez Milgram et al. (1994) et repris dans l'étude d'Head et al. (1998), est corrélée à une accumulation de β -Amyloïdes dans le cortex préfrontal.
- La discrimination de taille, mis en évidence dans l'étude de Milgram et al. (2002) et dans l'étude d'Head et al. (1998), est corrélée à une accumulation de β -Amyloïdes dans le cortex entorhinal.

L'étude de Wallis et al. (2016) utilisant les tests de discrimination sur écran tactile, mesure le nombre total de sessions nécessaire pour atteindre les critères de validation du test ainsi que le nombre de correction réalisées par test. Ces tests ont pour but de vérifier l'intégrité de trois capacités cognitives : l'apprentissage de la discrimination visuelle, le raisonnement logique et la mémoire. Les résultats ont montré une augmentation avec l'âge du temps nécessaire à l'apprentissage de l'exercice mais également du nombre d'erreurs effectuées au cours de celui-ci comparé aux résultats chez les jeunes chiens. Comme décrit dans la première partie de ce travail, les processus cognitifs sont régulés par des fonctions exécutives telles que l'attention sélective, la mémoire à court terme, la flexibilité et l'inhibition. Il a été démontré que certaines personnes sont plus sensibles aux effets de la vieillesse (Wallis et al. 2014).

La persévérance peut être un marqueur de flexibilité cognitive réduite, la flexibilité cognitive permettant d'ajuster un raisonnement en réponse à des changements de situations. L'apprentissage par exclusion, démontré dans l'étude d'Head et al. (1998), permet une approche du raisonnement cognitif puisqu'il consiste en la réalisation d'un

raisonnement logique définit en effectuant un choix correct et en excluant l'autre. Une incapacité à faire un tel choix peut résulter d'une altération cognitive.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ces tests

Ces tests sont relativement rapides à mettre en place. Ils sont également très variés en ce qui concerne leur mise en place permettant d'utiliser différents tests d'apprentissage par discrimination pour évaluer le vieillissement cognitif canin et préciser ces troubles.

Les inconvénients de ces tests

L'inconvénient majeur, notamment pour les tests de l'étude d'Head et al. (1998), est la nécessité d'avoir un matériel particulier qui est imposant : un écran tactile associée à une niche de grande taille. Ceci n'est pas envisageable en clinique. Tous comme les tests précédemment décrits, les tests d'apprentissage par discrimination nécessitent la réalisation d'entraînement plus ou moins long en fonction du test.

1.4. L'apprentissage inverse ou « reversal learning »

Ce test est en général effectué une fois que le test d'apprentissage par discrimination est maîtrisé par le chien. Ces deux tests ont rapidement fait leur preuve dans plusieurs études au cours des années [1994-2021] (Broadway et al. 2017; Chapagain et al. 2020; Dewey et al. 2019; Piotti et al. 2018; Van Bourg, Gunter, Wynne 2021). Ils sont similaires dans la méthode et le matériel utilisé pour l'apprentissage par discrimination, la différence réside dans l'objet qui sera récompensé. En effet lors d'apprentissage inversé le chien âgé doit inhiber une réponse déjà apprise au préalable pour apprendre une nouvelle réponse.

- Matériel et méthodes

Le matériel et les méthodes utilisés lors de tests d'apprentissages par inversion sont identiques à ceux utilisés pour le test d'apprentissage par discrimination. Ils utilisent le même appareillage (figure 14-15) et les mêmes objets (figure 20). Lors de ce test, l'objet qui n'était pas récompensé durant le test d'apprentissage par discrimination est maintenant récompensé. Étant donné leur similitude dans le matériel et les méthodes utilisées ces deux types de tests sont souvent réalisés l'un à la suite

de l'autre dans les études sur le SDCC. Ce test s'est révélé très intéressant pour l'étude des troubles cognitifs canins du fait de sa sensibilité. Ainsi certaines études récentes dont celle de Van Bourg et al. (2021) ont tenté de mettre en place un ensemble d'exercices basé sur les tests d'apprentissage inversé. Ce test sera décrit plus tardivement dans ce travail puisqu'il est étudié pour une réalisation clinique.

- Les fonctions cognitives mise en jeu

Cet exercice, bien que très fortement semblable au test d'apprentissage par discrimination, ne met pas en jeu les mêmes fonctions cognitives. La différence principale réside dans l'utilisation de la capacité d'inhibition de l'animal nécessitant l'utilisation du lobe frontal, de l'hippocampe ainsi que de l'amygdale engendrant une modification de la réponse cognitive. Cette différence de structures utilisées se retrouve dans les résultats entre les 2 tests. Une fois la tâche acquise au préalable, l'animal utilise sa fonction exécutive, afin d'inhiber les actions précédemment récompensées et modifier ses réponses en fonction d'un nouveau stimulus (Tapp, Siwak, Estrada, Head, et al. 2003). L'âge affecte ces fonctions en augmentant la durée nécessaire à la réalisation de cet apprentissage mais également en augmentant la proportion de réponses persévérantes. Pour cette dernière, l'examineur mesure le nombre de fois où l'animal persiste à se diriger vers l'objet qui était récompensé lors du premier test.

- Les points positifs et négatifs

- Les avantages de ces tests

Cet exercice est très sensible à l'âge puisqu'il repose sur la fonction exécutive, utilisant la capacité inhibitrice du chien âgé pour résoudre un problème dans une situation donnée. De plus il fait partie des tests dont une corrélation avec l'accumulation de plaque amyloïdes au niveau du cortex préfrontal a été démontré (Tapp 2004; Tapp, Siwak, Estrada, Head, et al. 2003; Milgram et al. 1994).

De plus tout comme pour les tests d'apprentissage par discrimination, les tests d'apprentissages inversés sont très variés ils permettent d'utiliser un grand choix de test pour mettre en évidence les altérations cognitives chez le chien âgé. De plus il s'avère que leur sensibilité est plus accrue que celle des tests d'apprentissage par

discrimination. Il possède également des avantages que l'on retrouve dans les autres tests de laboratoire avec une facilité de mise en œuvre de nombreuses répétitions.

Les inconvénients de ces tests

L'inconvénient majeur de ce test est identique à celui des tests de discrimination, c'est la nécessité d'avoir un matériel adapté et la nécessité d'avoir un personnel formé tout comme le montre l'étude d'Head et al. (1998). De plus comme tous les tests décrits dans précédemment, l'inconvénients le plus important est la nécessité d'avoir exclu au préalable tout chien possédant des troubles de la vision ainsi que tout chien n'étant pas motivé par la nourriture. En effet, les tests décrits nécessitent, tous, l'utilisation des voies sensorielles visuelles afin de permettre au chien de voir l'objet et de mémoriser l'association de la friandise avec celui-ci.

Dans cette sous-partie, une description détaillée des tests cognitifs développés dans l'étude du SDCC a été réalisée. Ces tests furent les premiers mis en place et ont permis de faire un lien entre les altérations cognitives chez le chiens âgés et les lésions neurologiques associées. Cependant, ces tests présentent une limite en ce qui concerne leur réalisation en routine en clinique : ils sont pensés pour être réalisés dans le cadre de recherche scientifique. Ils demandent beaucoup de matériels mais surtout beaucoup de temps puisque la plupart nécessite entre 40 et 400 tests soit plusieurs jours voire mois de tests. En clinique vétérinaire malheureusement ce temps ne peut être consacré pour la détection du SDCC. De plus les animaux testés sont des animaux de laboratoire dont l'environnement est différent de celui du chien de compagnie vivant dans une famille ou ayant un travail précis (chien policier, chien de berger...).

Au cours des recherches sur le SDCC, des changements de perception de la maladie ont eu lieu. En effet, les propriétaires et les vétérinaires s'intéressent de plus en plus au SDCC non pas comme modèle pour la maladie d'Alzheimer, mais en tant que maladie du chien âgé à part entière. Cette maladie peut entraîner une détérioration plus ou moins importante du lien entre l'animal et son propriétaire. Des tests sont alors élaborés (Nagasawa et al. 2012; González-Martínez et al. 2013; Heckler et al. 2014; Chapagain et al. 2020) de manière à être réalisable en clinique par des vétérinaires praticiens lors de consultation d'une heure à deux heures maximums.

2. L'évolution des tests pour une mise en place en consultation

Des tests sont toujours en cours de développement à l'heure actuelle, mais cette fois-ci en prenant réellement en compte le SDCC comme une maladie canine et non plus comme un modèle de la maladie d'Alzheimer. De ce fait les tests sont développés dans l'optique d'une application clinique ce qui n'était pas le cas avant (Hoel et al. 2021; Vikartovska et al. 2021; Heckler et al. 2014; González-Martínez et al. 2013; Chapagain et al. 2018; 2020).

2.1. La recherche de nourriture

Pour réaliser ce test, le chien doit pouvoir retrouver de la nourriture disposer à un endroit précis dans la pièce. L'étude de Gonzalez-Martinez et al. (2013) fut l'une des premières à essayer de trouver des tests rapides ne nécessitant pas beaucoup de matériel afin d'être réalisable en clinique. Deux tests sont ressortis : la recherche de nourriture et la résolution de problème (González-Martínez et al. 2013).

- Matériel et méthode

En ce qui concerne la réalisation du test sur la recherche de nourriture, le chien est placé dans une petite salle dont le mobilier est positionné de telle sorte à ce qu'il ne puisse gêner les déplacements du chien. L'examineur a de la nourriture appétente avec lui, il s'installe à 60cm du chien en lui montrant la nourriture maintenant le contact visuel avec le chien il va placer celle-ci dans un coin de la pièce. La nourriture est montrée ensuite du doigt par l'examineur pendant 2-3 secondes. Une fois cette étape réalisée, le chien est sorti de la pièce avec le propriétaire pendant 15 secondes. Une fois ce temps écoulé le chien accompagné du propriétaire entre de nouveau dans la pièce en étant attaché en laisse puis le test peut commencer.

Lors du test le chien est positionné assis au centre de la pièce. Il a en tout 1 minute pour trouver la nourriture. Des points sont ensuite attribués en fonction de son comportement :

- 1 point : va directement vers la nourriture ;
- 2 points : trouve la nourriture en 1 minute maximum ;
- 3 points : ne trouve pas la nourriture dans le temps imparti ;
- 4 points : ne cherche même pas à trouver la nourriture.

Le test est répété en tout trois fois ce qui donne à la fin des tests une note sur 12.

- Les fonctions cognitives mises en jeu

Ce test est plutôt complet puisqu'il permet à la fois au chien d'utiliser sa capacité visuospatiale pour repérer l'assiette de nourriture mais également sa mémoire à court terme puisqu'il doit se souvenir de l'endroit où se trouve la nourriture.

Lors de la recherche de nourriture les chiens atteints de SDCC sévère ont eu les plus mauvais résultats que ceux modérément atteints et ceux sains (González-Martínez et al. 2013).

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ce test

Ce test fait partie des tests prometteurs dans la mise en place d'un protocole utilisable en clinique pour le diagnostic que SDCC (Dewey et al. 2019) notamment parce qu'il fait partie des seuls tests à proposer un barème pour évaluer le chien. Il peut effectivement permettre au propriétaire, étant donné sa simplicité d'exécution, d'évaluer leur chien et ainsi suivre l'évolution clinique de la maladie. En effet, il a été démontré que cette tâche diminue avec l'âge (>9 ans) et avec l'augmentation du dysfonctionnement cognitif (González-Martínez et al. 2013).

Les inconvénients de ce test

L'inconvénient majeur de ce test réside dans le postulat que l'animal soit intéressé par la nourriture et qu'il se serve de sa vision en plus de son odorat. De plus bien qu'il permette la mise en place d'un barème, le test de recherche de nourriture ne permet pas de différencier les chiens non atteints d'altérations cognitives des chiens légèrement atteints (scores : sévèrement atteint = 8,65 +/- 4,65 ; modérément atteint = 4,95 +/- 4,77, indemne = 4,29 +/- 4,25) (González-Martínez et al. 2013). Afin de pouvoir bien interpréter ce test il faut, comme pour toutes les méthodes diagnostiques du SDCC, exclure tout autres maladies qui pourraient engendrer des troubles de la vision mais également des troubles de la locomotion.

2.2. La résolution de problème

Ce test de résolution de problème fait partie des deux tests proposés par Gonzalez-Martinez et al. (2013) dans le cadre de l'étude du SDCC (González-Martínez et al. 2013). Il peut aussi être utilisé dans l'évaluation de l'intelligence chez le chien.

- Matériel et méthode



Figure 23 : Image du dispositif pour le test de la résolution de problème. Une boîte transparente est placée au centre de la pièce, celle-ci est ouverte sur l'une de ses faces et de la nourriture est installée au centre (Brucks et al. 2017).

Pour la réalisation de ce test, de la nourriture est installée dans une boîte transparente dont l'une des faces est ouverte. Pour réussir le test, le chien doit arriver à atteindre la nourriture dans les 2 minutes (González-Martínez et al. 2013). L'exercice se réalise dans la même pièce que celle utilisée dans le test de recherche de nourriture (González-Martínez et al. 2013). Des points sont également attribués en fonction du comportement du chien :

- 1 point : atteint la nourriture en 2 minutes ;
- 2 points : essaye d'atteindre la nourriture mais n'y arrive pas ;
- 3 points : renifle la boîte mais n'essaye pas d'atteindre la nourriture ;
- 4 points : ne fait pas l'effort d'aller vers la boîte.

Ce test est également répété trois fois donnant une note globale sur 12. Seulement 35% des chiens atteints de SDCC modéré et sévère ont atteint la nourriture. Contre près de 89% chez les jeunes et adultes et 59 % chez le vieux non atteint de SDCC.

L'étude relativement récente de Brucks et al. (2017) met en place des tests pour mettre en évidence les fonctions inhibitrices du chien lors de la résolution de problème mais également grâce à d'autre test. Ils ont réalisé le « test de la boîte » (figure 23) dont la méthode est similaire au test de résolution de problème de Gonzalez-Martinez et al. (2013). Ce test nécessite au préalable la réalisation d'une phase d'entraînement à l'aide d'une boîte opaque pour apprendre au chien qu'il existe une ouverture dans la boîte permettant d'atteindre la nourriture. Cette phase d'entraînement est rapide puisqu'elle consiste en 6 tentatives montrant de manière aléatoire au chien les différentes ouvertures possibles de la boîte. Une fois l'entraînement maîtrisé, l'exercice commence. Le chien est retenu par le propriétaire pendant que l'examineur place un rideau entre le chien et la boîte puis installe la nourriture dans la boîte transparente. Ensuite le propriétaire fait signe au chien de se diriger vers la boîte. La tentative est terminée lorsque le chien a mangé la récompense ou si les 30 secondes imparties sont terminées. En tout 6 essais sont conduits durant lesquels toutes les combinaisons ont été effectuées (Brucks et al. 2017).

- Les fonctions cognitives mises en jeu

Ce test permet à la fois d'évaluer les capacités d'inhibition du chien. En effet, pour avoir accès à la récompense celui-ci doit inhiber la recherche directe de la nourriture. Cela permet de mettre également en évidence les capacités d'inhibition motrices du chien.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ce test

Ce test est facilement réalisable en clinique, il ne nécessite pas ou peu de matériel. Tous comme les tests précédents (ceux de laboratoire) un entraînement est nécessaire avant la réalisation du test. Néanmoins celui-ci est plus rapide que les tests de laboratoire. De plus comme pour le test de recherche de nourriture, un barème existe ce qui permet de pouvoir utiliser ce test en clinique pour évaluer un chien âgé.

Les inconvénients de ce test

Comme pour la plupart des tests cognitifs, l'inconvénient majeur est le fait qu'il faut que le chien ne souffre pas de trouble de la vision ou bien un défaut de motivation alimentaire. De plus dans l'étude de Gonzalez-Martinez et al. (2013), dans ce test de résolution de problème, les jeunes chiens ont mieux réussi l'exercice que les vieux chiens. Néanmoins aucune différence en terme de résultats chez les chiens atteints de SDCC n'est notée (González-Martínez et al. 2013)

2.3. Le test de cognition du lieu ou « place-cognitive test »

Ce test mis en œuvre dans l'étude de Nagasawa et al. (2012) s'inspire de celui de Milgram et al. (2002) : l'apprentissage de la discrimination du marquage au sol (Milgram et al. 2002; Nagasawa et al. 2012). En effet, lors d'une étude pour développer un traitement associé aux signes cliniques du SDCC, un nouveau test diagnostic étudié pour être réalisable en clinique est mis en place : le test de cognition du lieu.

- Matériel et méthode

L'objectif de l'étude de Nagasawa et al. (2012) est de mettre en œuvre un test cognitif facilement réalisable en clinique ou chez le propriétaire, permettant d'évaluer le statut cognitif de l'animal. Milgram et al. (2012), utilisaient déjà dans leur étude un test de cognition de lieu durant lequel une marque était placée au sol et des objets sont positionnés près de la marque. Le chien doit s'approcher de l'objet qui est le plus près de la marque au sol pour être récompensé. L'exercice de Nagasawa et al. (2012) s'inspire de ce test en le simplifiant et mettant en place un dispositif adapté (figure 24). Ce dispositif consiste en trois bols disposés à 1,5 m du chien et séparés de l'expérimentateur par une cloison lui permettant de relever les couvercles en métal sur les bols uniquement.

Le test se déroule donc de la manière suivante :

- Une phase d'entraînement, consistant en l'apprentissage de l'approche du bol et la compréhension de la présence de nourriture dans celui-ci. Une fois le processus compris et maîtrisé le test commence.
- Le test consistant en :
 - o Une première session durant laquelle de la nourriture est placée dans les trois bols pour qu'il n'y ait pas d'indication olfactive. L'un des trois

est sélectionné aléatoirement par l'expérimentateur comme celui qu'il faudra récompenser. Lorsque le chien va directement vers ce bol il est récompensé, s'il se trompe il retourne en position initiale pendant 20 secondes. Le test est répété jusqu'à ce qu'il y ait quatre tentatives consécutives correctes.

- Une seconde session a lieu 1 heure après la première (le chien ayant attendu en dehors de la salle). Durant cette session le chien doit également se diriger vers le bon bol qui est maintenant celui à gauche du bol de la première session.

Lorsque le chien s'est dirigé vers le bon bol et que la récompense a été obtenue, il est repositionné en position initiale et le propriétaire remplit de nouveau les bols de la droite vers la gauche. Pour qu'il n'y ait pas d'indice auditif, le propriétaire doit taper légèrement le fond de chaque bol même si celui-ci contient toujours la friandise.

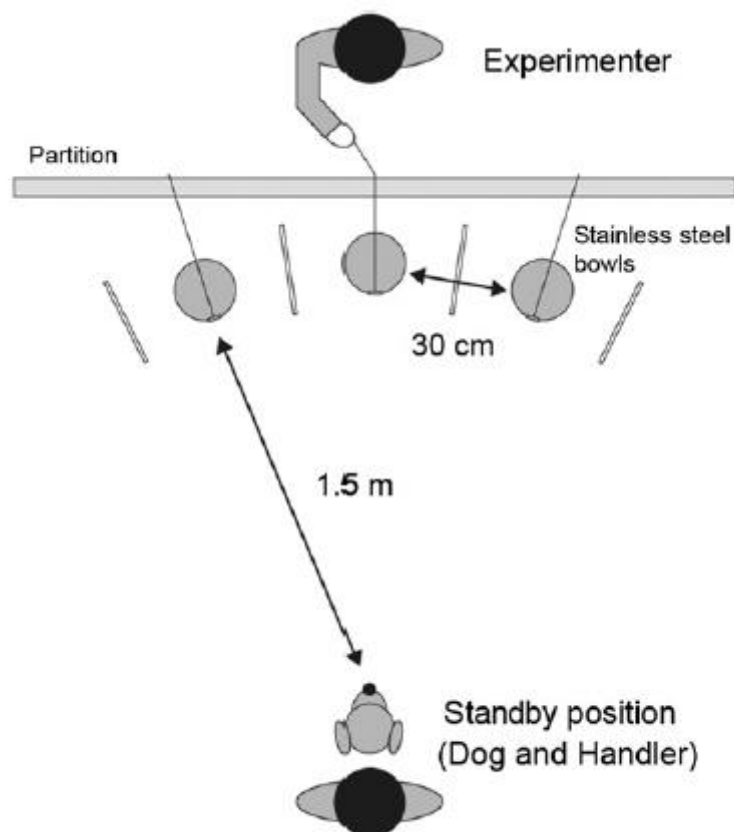


Figure 1 The experimental setup.

Figure 24 : Schéma montrant le dispositif mis en place pour la réalisation du test cognitif de lieu (Nagasawa et al. 2012)

- Les fonctions mises en jeu

Les exercices de cognition de lieu de Milgram et al. (2002) et Nagasawa et al. (2012) ont permis de démontrer plusieurs choses :

- Le test de Milgram et al. a mis en évidence un déficit chez le chien âgé dans l'évaluation des distances. Cette déficience cognitive est également rapportée chez l'Homme.
- Le test de Nagasawa et al. a mis en évidence une corrélation entre l'âge du chien et le nombre d'essais nécessaires pour atteindre les critères de validation du test (quatre tentatives consécutives réussies). Il n'y aurait pas de corrélation entre le degré d'entraînement du chien et le nombre d'erreurs. Ce test met également en évidence, comme les tests d'apprentissage inversé, que les chiens âgés montrent des difficultés à changer une information déjà présente.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ce test

Le dispositif ne demande pas de matériel trop encombrant ni compliqué à installer. Aucun personnel qualifié n'est requis puisque le propriétaire participe à la réalisation du test. Il permet donc une évaluation des fonctions cognitives exécutives telles que l'inhibition, l'attention et la mémoire de lieu. Ces fonctions sont également évaluées lors du test d'apprentissage par inversion, il serait donc intéressant de coupler ces deux tests afin d'avoir une évaluation plus globale de ces fonctions.

Les inconvénients de ce test

Un intervalle d'une heure doit être respecté entre les 2 sessions de test qui dure elles-mêmes plus ou moins longtemps. Ce qui rend cet exercice relativement long à réaliser en clinique. Il serait intéressant de voir si avec un intervalle entre les deux sessions plus courtes, une différence est observée dans le nombre d'erreurs réalisées par le chien. S'il n'y a pas de différence significative du nombre d'erreurs alors ce test pourrait être réalisé en clinique avec un intervalle réduit ce qui rendrait l'ensemble du test plus court.

Lors de ces deux études aucun barème n'a été mis en place lors de l'évaluation permettant de dire à partir de quel nombre d'erreurs nécessaire à atteindre les critères de validation du test, considère-t-on que le chien âgé soit atteint de SDCC.

2.4. Les tests de maintien de l'attention

L'attention joue un rôle important dans la cognition puisqu'elle permet au chien de faire un tri dans les stimuli pour se focaliser sur le ou les stimuli importants pour la situation dans laquelle il est à un moment donné. Cette capacité cognitive, comme les autres évoquées dans ce travail, peut être altérée avec l'âge. Une partie des tests précédemment décrits évalue partiellement l'attention de l'animal mais ne sont pas spécifiquement fait pour cela. Des tests ont donc été pensés pour pouvoir évaluer avec plus de spécificité la capacité d'attention du chien âgé.

- Matériel et méthode

Pour évaluer cette capacité cognitive, différents tests ont été mis en œuvre :

- Un test de discrimination d'objet entouré de plusieurs stimuli perturbateurs (figure 25) (Landsberg, Mađari, Žilka 2017)
- Un test de maintien de l'attention face à différents stimuli (Wallis et al. 2014; Vikartovska et al. 2021)
- Un test du soutien du regard (figure 26) (Wallis et al. 2014; Hoel et al. 2021)

Pour le premier test, un dispositif semblable à celui des figures 14 et 15 est utilisé. Lors de ce test, le chien doit sélectionner un objet défini et apprend dans un premier temps qu'il est associé à une récompense. Une fois ce prérequis maîtrisé, le chien est mis en présence de l'objet récompensé associé à 2 ou 3 objets perturbateurs comme montré dans la figure 25. Le test est terminé lorsque le chien a réalisé 100 tentatives ou lorsqu'il a obtenu 3 choix corrects consécutifs.

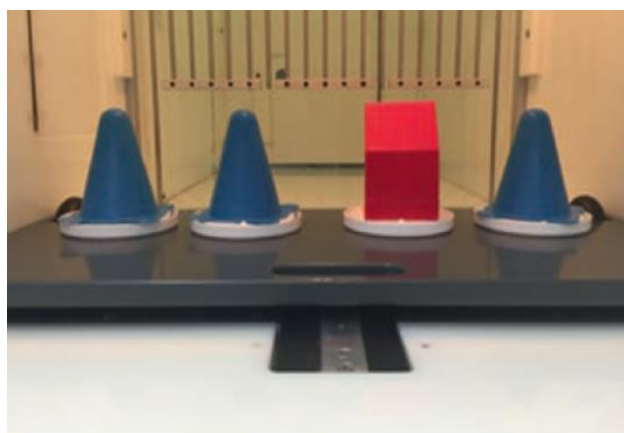


Figure 25 : Image montrant le dispositif et l'exercice mis en place pour mesurer la capacité d'attention du chien âgé. Les triangles bleus sont des stimuli perturbateurs qui au cours de l'exercice peuvent être au nombre de 2 ou 3. Le rectangle rouge est l'objet associé au stimuli positif, il est associé à la récompense (Landsberg, Mađari, Žilka 2017).

Pour le second test, celui-ci se déroule en deux parties (Wallis et al. 2014):

- Pour la première partie, le chien est placé dans une pièce avec son propriétaire. Une fois installé, l'expérimentateur tire un fil de pêche fixé à un jouet, passant par une poulie, afin de le faire monter et descendre. Cette manipulation était effectuée pendant une minute et la réaction du chien était filmée. Une fois la minute écoulée, l'expérimentateur fixait l'objet au plafond et un signal sonore indiquait au propriétaire qu'il devait sortir de la pièce avec son chien.
- Pour la seconde partie, le chien est positionné avec le propriétaire à un endroit précis de la salle. Un questionnaire est donné au propriétaire pour qu'il le remplisse durant l'exercice et ainsi ne pas donner de contact visuel à son chien. Une fois le propriétaire et son chien installés, l'expérimentateur entre le plus silencieusement possible dans la pièce. Il se dirige ensuite vers le mur à l'opposé de là où se trouve le chien, se mettant dos à lui, l'expérimentateur commence à faire semblant de peindre sur le mur durant 1 minute. Une fois la minute terminée il sort de la pièce suivie un peu plus tard du propriétaire et de son chien. La réaction du chien est filmée.

Vikartovska et al. (2021) ont également adapté cet exercice en utilisant un train électrique et un humain qui se déplace dans la pièce. L'objectif était de mesurer la capacité d'attention soutenue chez le chien en fonction des stimuli. Lorsque le train était utilisé, le propriétaire au moyen de la télécommande mettait en marche le train et lorsque le chien détournait le regard de ce dernier il appuyait sur un bouton faisant émettre un son au train. Au bout de 2 minutes l'expérimentateur fait signe au propriétaire d'arrêter le train et de sortir de la pièce avec le chien. Ensuite, la deuxième phase de l'exercice commence lorsque le chien et le propriétaire retourne dans la pièce. Cette fois-ci c'est l'expérimentateur entre dans la pièce et se dirige contre le mur à l'opposé du chien. Une fois le mur atteint, l'expérimentateur opère un demi-tour en se déplaçant lentement et en cercle suivant les tracés effectués par le train. Après deux minutes l'expérimentateur quitte la pièce puis fait signe au propriétaire de quitter également la pièce avec son chien.

Pour le dernier test, test étant utilisé dans le projet Dognition décrit un peu plus loin, le chien apprend dans un premier temps à regarder le propriétaire. Une fois cette étape maîtrisée, le propriétaire peut de chez lui effectuer le test en filmant son chien. Pour cela, le propriétaire doit se placer dans une pièce calme sans distraction possible. Puis il demande à son chien de le regarder (cette étape peut nécessiter l'utilisation d'une friandise) et de soutenir le regard sans émettre de nouvel ordre une fois que le chien à effectuer le premier contact visuel. Le propriétaire doit ensuite arrêter la vidéo lorsque le chien détourne le regard. Cette étape est répétée toutes les semaines et associée à la réalisation du questionnaire CADES. Les vidéos sont envoyées toutes les semaines pour être analysées et une mesure de la durée du regard soutenu est effectuée.

- *Les fonctions mises en jeu*

Ces tests permettent d'évaluer différentes catégories d'attention dont l'attention sélective et la capacité de concentration du chien par exemple. Les paramètres évalués lors du premier test (Wallis et al. 2014) étaient la latence à l'orientation, la capture de l'attention, la durée moyenne du regard et le pourcentage total de regard. Les résultats de l'étude de Wallis et al. (2014), ont mis en évidence une altération de la capacité d'attention soutenue chez le chien âgé comparé au jeune chien. L'exercice consistant à mesurer la capacité d'attention soutenue chez le chien a démontré que le chien âgé ainsi que le très jeune chien rencontraient des difficultés à maintenir une attention soutenue résultant en une altération des capacités de contrôle de l'attention. Ces résultats ont été par la suite complétés par les études suivantes plus récente telle que celle de Vikartovska et al. (2021).

L'étude de Hoel et al. (2021) avait pour objectif de mettre en place un protocole d'exercices de soutien du regard réalisable par le propriétaire chez lui. Cette étude a démontré que non seulement la capacité à soutenir le regard chez le chien était fortement corrélée au score CADES (figure 26) mais aussi que les propriétaires de

chien pouvaient très bien effectuer le test chez eux après avoir reçu l'entraînement adéquat (Hoel et al. 2021).

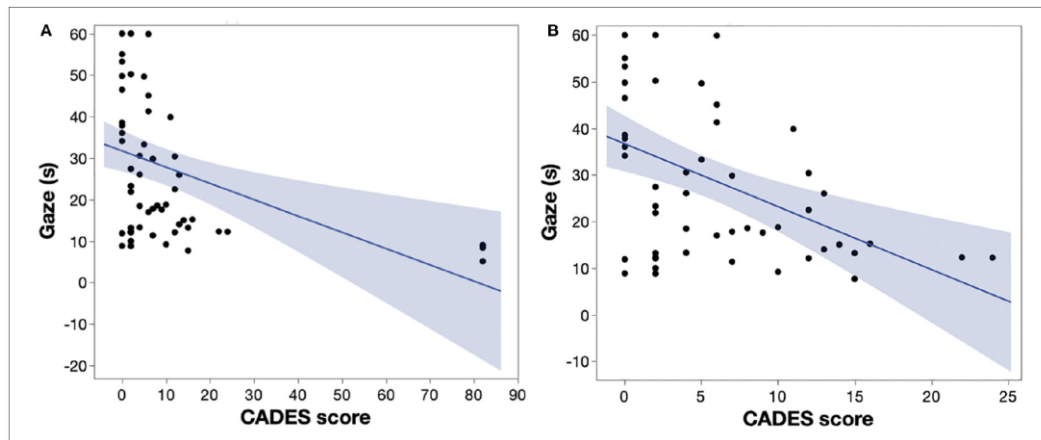


Figure 26 : Graphiques représentant la corrélation entre le score CADES et la durée en second du regard soutenu. (A) Relation significative entre le score CADES et la durée du regard soutenu ($r^2 : 0,16 ; p = 0,0026$). (B) Lors que les valeurs des chiens sévèrement atteint de SDCC sont exclues, il y a une corrélation significative entre le score CADES et la durée du regard soutenu ($r^2 : 0,21 ; p = 0,0005$)(Hoel et al. 2021).

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ces tests

Ces tests ont pour avantage leur facilité d'exécution et leur rapidité. En effet, il nécessite seulement une pièce associée à des objet pouvant être utiliser pour réaliser des stimuli perturbateurs. De plus certains tests comme le test du soutien du regard (Hoel et al. 2021) permettent au propriétaire de pouvoir effectuer lui-même le suivi du statut cognitif de son animal avec un test simple et rapide à effectuer. Les résultats de ces tests sont très prometteurs en ce qui concerne l'évaluation en clinique du statut cognitif du chien âgé. Leur rapidité de réalisation permet également de pouvoir associer ces tests dont la complémentarité permet d'obtenir une meilleure évaluation des capacités d'attention du chien.

Les inconvénients de ces tests

Afin de pouvoir entièrement valider ces tests, il serait intéressant de pouvoir les corréler à des lésions cérébrales associées au SDCC. Dans les études décrites, ces tests ne sont corrélés qu'à des scores que questionnaires cognitifs or il a été expliqué à la fin de la partie précédente que les questionnaires cognitifs n'étaient pour le moment pas une mesure sur du statut cognitif canin. De plus, on est en mesure de se demander pour certains des tests présentés si l'altération locomotrice liée à l'âge n'a

pas influencée les mesures effectuées. Associées à cela pour certains tests d'attention, notamment celui impliquant l'expérimentateur, les chiens âgés semblent ne pas réagir à la présence de nouveau stimuli. L'hypothèse soutenue par Wallis et al. (2014) serait un entraînement du chien âgé au cours de sa vie au triage des informations et stimuli qu'il reçoit diminuant sa réponse au stimuli nouveau n'apportant pas d'intérêt à l'action en cours. Pour permettre une meilleure compréhension de l'altération de l'attention chez le chien âgé plus d'études doivent être réalisées.

2.5. L'apprentissage par discrimination et inversion

Les tests d'apprentissage par discrimination et inversion sont des tests déjà décrits dans l'étude des tests cognitifs réalisés en laboratoire. Néanmoins, ayant montré de très bon résultat en ce qui concerne l'évaluation du statut cognitif chez le chien, une étude de 2021 a essayé de mettre en place un ensemble d'exercices basés sur ces tests et réalisable rapidement. Ainsi l'étude de Van Bourg et al. (2021) a mis en place un ensemble d'exercices d'apprentissage par inversion réalisable avec peu de matériel.

- Matériel et méthode

L'étude de Van Bourg et al. (2021) propose un protocole de test par inversion. Celui-ci consiste en deux boîtes identiques contenant une friandise cachée à l'intérieur. L'examineur place entre chaque tentative une friandise derrière l'une des deux boîtes pendant que le chien patiente avec le deuxième examineur dans une salle à part. Lors de chaque tentative, le deuxième expérimentateur libère le chien pour qu'il puisse se diriger vers les boîtes et en choisir une. Tout mouvement du chien vers l'une des boîtes est compté comme un choix du chien pour cette boîte (avance le museau, se dirige directement vers cette boîte...). Dès que le chien s'éloigne de la boîte en question il est ramené par l'examineur dans la salle d'attente auprès de l'autre examineur. Le chien n'est autorisé à récupérer la friandise que lorsqu'il choisit la boîte prédéterminée comme étant positive. Les examinateurs étaient responsables de la validation du choix effectué par le chien, c'est-à-dire confirmer le choix de la boîte récompensée ou bien le choix de la boîte non récompensée.

Pour la suite de la procédure, le premier examinateur continuait d'appâter la même boîte jusqu'à ce que le chien la choisisse lors de trois essais consécutifs. Chaque fois que le chien validait ce critère, l'examineur 1 répétait le même procédé avec l'autre boîte.

Lorsque le chien ne choisissait pas de boîte ou ne récupérait pas la friandise dans les deux minutes le second examinateur ramenait le chien dans la salle d'attente. La session était déclarée terminée lorsque cela se produisait à quatre reprises ou au bout de 30 minutes de test.

- Les fonctions mise en jeu

Ce test a permis de démontrer qu'après plusieurs sessions il était plus difficile pour le chien de choisir la bonne boîte ce qui suggère que les possibilités de récompenses préalablement apprises interféraient de manière croissante avec la capacité du chien à apprendre de nouvelles possibilités de récompense. Ainsi cet ensemble de tests permet d'évaluer la capacité de contrôle par inhibition du chien âgé. De plus Van Bourg et al. (2021) ont déterminé un paramètre facilement évaluable par le vétérinaire ou le propriétaire : la plus longue série d'erreurs persistantes (figure 27). Pour évaluer ce paramètre, seulement les erreurs réalisées après la première session d'inversion étaient comptées. Cette persistance est également retrouvée chez les jeunes chiens et est expliquée par le manque d'expérience.

D'autres paramètres ont été proposés pour permettre l'évaluation du statut cognitif du chien mais ne se sont pas révélés pertinents (tel que le nombre de tentatives par inversion réalisées).

Les fonctions cognitives évaluées avec ce test sont les mêmes que celles évaluées avec le test d'apprentissage par discrimination et inversion réalisé en laboratoire.

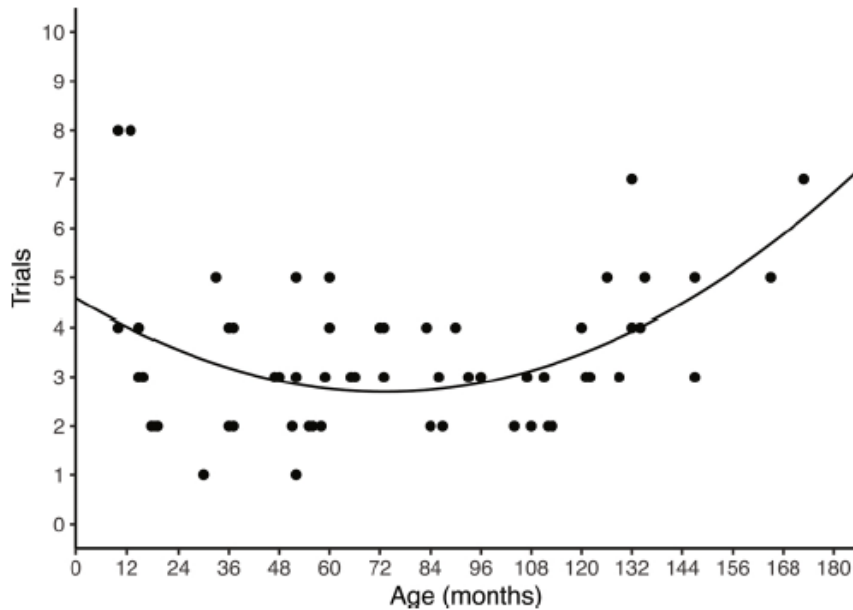


Figure 27 : Graphique mesurant la plus longue chaine d'erreurs persistante corrélée à l'âge.

- Les points positifs et négatifs

Les avantages de ces tests

Ces tests sont rapides à mettre en place, une session est terminée lorsque le chien atteint les critères de validation du test quatre fois ou bien lorsque 30 minutes sont écoulées. De plus, ils ne nécessitent que peu de matériel soit seulement une pièce séparée en 2 ainsi que 2 objets identiques assez gros pour pouvoir contenir de la nourriture.

Les inconvénients de ces tests

Ce test nécessite deux examinateurs et la possibilité d'avoir deux pièces distinctes pour réaliser le test. Aucun barème n'a été pour le moment proposé afin de pouvoir définir à partir de quelle valeur considère-t-on que la chaine d'erreurs persistantes soit la plus longue chez un chien s'il n'est comparé qu'à lui-même.

3. Protocole réalisable en clinique

3.1. Synthèse de la comparaison et des limites des tests cognitifs présents dans la bibliographie

Les tests cognitifs permettent, comme le démontrent de nombreuses études, la réalisation d'une évaluation du statut cognitif d'un animal. Malheureusement, différentes limites existent à l'utilisation de tests cognitifs pour le diagnostic du SDCC.

La première concerne les tests en laboratoire qui sont ceux dont le lien avec le SDCC est correctement documenté. Ces tests sont beaucoup trop longs, demandent trop de matériel et de personnel qualifié pour pouvoir être réalisés en consultation de routine en clinique.

La seconde limite repose sur le fait que l'animal doit être motivé par la nourriture pour pouvoir effectuer correctement l'exercice. En effet la quasi-totalité des tests cognitifs existant dans la littérature utilise de la nourriture pour motiver le chien à réaliser l'exercice.

En plus de la limite liée à la nourriture, il y a la limite associée à l'âge de l'animal. En effet les études sur le SDCC sont réalisées sur des chiens âgés pouvant souffrir d'autres maladies affectant les résultats des tests comme une atteinte des voies visuelles. De plus, malheureusement tous les chiens ne pourront pas effectuer ces différents tests du fait de leur nature trop craintive les empêchant d'approcher les différents dispositifs ou bien du manque de motivation global chez l'animal.

Cette évaluation cognitive réalisée par les tests ne permet pas cependant à elle seule le diagnostic du SDCC. Pour la plupart, ces tests ne sont pas assez précis pour permettre une différenciation entre un chien légèrement atteint d'un chien sain. Ainsi ils doivent toujours être associés à d'autres méthodes de diagnostic non invasives comme les questionnaires cognitifs par exemple (cf. Annexes I et II) dans un premier temps. Les tests les plus récents sont encore en cours de validation, il n'y a pas assez de recul permettant de démontrer avec certitude leur capacité à diagnostiquer de manière précoce le SDCC. Dans un premier temps il serait intéressant de coupler les tests du protocole proposer avec des analyses de biomarqueurs sanguins ou d'imagerie afin de pouvoir corrélérer par la suite les résultats obtenus avec les tests et le statut cognitif de l'animal.

Après avoir étudié les différents tests cognitifs décrit comme réalisables en clinique, il en ressort une absence de preuves par d'autres analyses du lien entre les lésions cérébrales associées au SDCC et les résultats aux tests. Le seul élément utilisé par ces études pour déterminer la capacité du test cognitif réalisé à diagnostiquer le SDCC est la corrélation démontrée entre les résultats du test et le score obtenu à l'aide de questionnaire cognitif.

Si l'on regarde les avantages et inconvénients de chaque test il en ressort dans un premier temps que même si les tests de laboratoire sont ceux permettant le mieux de diagnostiquer le SDCC, ils ne sont pas réalisables en clinique. Vient ensuite les tests étudiés pour être réalisable en clinique. Ceux-ci ont l'avantage d'être relativement simple à mettre en place et d'être plus ou moins rapide à réaliser. Néanmoins, seulement les tests de recherche de nourriture et de résolution de problème proposent une grille de notation permettant à la fin d'évaluer le chien individuellement et non en le comparant qualitativement au résultat d'autres chiens.

Ce qui ressort de ce travail d'étude bibliographique comparative est l'absence de tests cognitifs diagnostics standardisés réalisables en clinique utilisant un barème permettant d'évaluer individuellement un chien.

Néanmoins le protocole suivant peut être proposé :

- Le test de recherche de nourriture ;
- Les tests de l'attention : soutien du regard et test d'attention sélective ;
- Le test de cognition du lieu.

Ces trois tests sont complémentaires puisqu'ils permettent d'évaluer la capacité cognitive de mémoire visuo-spatiale, la capacité d'attention et la flexibilité cognitive. Néanmoins ces différents tests ne possèdent pas tous des barèmes permettant de réaliser un score évaluant le statut cognitif du chien comme on peut le trouver pour les questionnaires cognitifs. Il sera donc nécessaire de réaliser des études sur une cohorte de chiens âgés sur lesquels les tests seront réalisés associés à l'utilisation d'un questionnaire cognitif et l'évaluation des biomarqueurs sanguins et d'imagerie.

3.2. Le projet Dognition : une étude sur la cognition canine à grande échelle

Le projet « Dognition » vise à réaliser une étude à grande échelle sur la cognition canine et plus précisément sur l'intelligence canine. Pour cela, les propriétaires de chiens sont mis à contribution afin d'effectuer des séries de tests réalisable chez soi. Le but de ce projet est de réaliser une analyse de données de grande envergure sur la cognition canine de toutes races confondues. Ce projet est assez récent et est déjà utilisé dans certaines études telles que les études de Watowich et al. (2020) et Gnanadesikan et al. (2020) (Watowich et al. 2020; Gnanadesikan et al. 2020). Il permet de réaliser une base de données sur la cognition chez toutes races de chiens confondues ce qui a permis à Gnanadesikan et al. (2020), par exemple, de démontrer l'existence d'un lien entre la cognition et la génétique. Il est tout de même intéressant de se demander si ce projet correspond aux attentes pour l'études du SDCC puisqu'il se base principalement sur l'intelligence de l'animal. En effet la plupart des exercices proposés sont vendus comme permettant de mesurer l'intelligence du chien or il a été décrit dans la première partie que l'intelligence ne fait pas tout.

Il serait très intéressant de s'inspirer de ce projet pour réaliser une étude à grande échelle utilisant les exercices définis dans le protocole proposé par ce travail bibliographique en les modifiant légèrement pour qu'ils soient plus facilement réalisable chez le propriétaire. Il est également envisageable de proposer aux cliniques vétérinaires un déroulement de consultation filmé durant lequel le chien réalise les exercices du protocole afin de pouvoir établir une base de données centralisées sur l'étude du SDCC.

Discussion :

Le chien, tout comme l'Homme, est affecté par un processus de vieillissement touchant son organisme de manière naturel, irréversible et très individu-dépendant. Cette variabilité individuelle engendre deux types de vieillissement : le vieillissement réussi ou normal et le vieillissement pathologique. De nombreuses recherches ont été réalisées et d'autres sont toujours en cours pour étudier ce vieillissement chez l'Homme afin de permettre le plus possible le bon déroulement de celui-ci. Dans le cadre de ces études le chien a souvent été utilisé comme modèle puisque son processus de vieillissement, naturel ou pathologique, a de nombreuses similitudes avec celui de l'Homme.

De plus en plus d'études commencent à s'intéresser au chien, non pas comme modèle mais bien comme sujet principal d'étude afin de pouvoir améliorer au mieux ses conditions de vieillissement. En effet, les chiens vivent de plus en plus vieux et montrent également de plus en plus de pathologies liées au vieillissement. Celle qui nous intéresse particulièrement dans ce travail est le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC) lié à un vieillissement cognitif pathologique. Il est encore très difficile de diagnostiquer avec certitude ce syndrome chez le chien en 2022. Cette difficulté réside dans la complexité de mise en évidence de la cognition chez le chien mais également dans le peu de moyens de diagnostic fiables à disposition.

En effet, la cognition chez le chien et chez l'animal de manière générale est très difficile à mettre en évidence puisque celui-ci ne peut s'exprimer sur ses actions ou sur sa réflexion dans une situation donnée. Ainsi le risque de surinterprétation de capacités cognitives attribués au chien ne peut jamais être entièrement exclu. La cognition est une notion assez complexe qui en réalité est composée de différentes fonctions cognitives associées à des structures neuroanatomiques plus ou moins reliées les unes aux autres. Ces fonctions comprennent les fonctions sensorielles, les fonctions motrices, les fonctions attentionnelles ainsi que la mémoire.

Ce Syndrome de dysfonctionnement a une prévalence en augmentation dans la population canine. Malheureusement ce syndrome est encore à l'heure actuelle mal défini, surtout dans sa présentation clinique. En effet, le chien âgé est un animal susceptible d'avoir de nombreuses autres maladies dont les signes cliniques sont très proches de ceux du SDCC. Cette absence de définition précise du SDCC rend son

diagnostic difficile et tardif, or cette condition neuropsychologie affecte la qualité de vie de l'animal ainsi que la relation avec le propriétaire. C'est pourquoi de nombreuses études ont essayé de mettre en place des moyens diagnostiques tels que les biomarqueurs en imagerie ou sanguins. Ces marqueurs restent en cours de validation, ils présentent également quelques points négatifs tels que le prix et le risque pour la santé de l'animal comme une anesthésie générale. Pour la cohorte de chiens âgés atteint de SDCC, bons nombres de ces études manquent de spécificités et de sensibilités. En effet, un certain nombre d'entre elles ne prennent pas en compte toutes les autres pathologies pouvant affecter l'animal et engendrer des signes cliniques apparentés à des troubles cognitifs sans qu'il n'y ait de lésions histopathologiques associées.

D'autres méthodes diagnostiques moins invasives ont été étudiées, c'est le cas des questionnaires cognitifs qui sont relativement facile d'utilisation puisque remplis par le propriétaire de l'animal. Certains de ces questionnaires montrent des résultats très encourageants dans la détection du SDCC comme le CADES ou encore le CCDR. Néanmoins des problèmes persistent, notamment le manque de cohérence entre les différents questionnaires réalisés ce qui en limite la sensibilité et la spécificité. De plus, certains questionnaires n'ont pour le moment jamais été validés expérimentalement en étant associés à des lésions histopathologiques. Ce manque de cohérence participe au manque de spécificité et de sensibilité des études portant sur le SDCC chez le chien puisque certains questionnaires peuvent classer le chien comme atteint d'altération de la cognition plus ou moins sévère alors que d'autres non. Pour pallier ce manque de spécificité et de sensibilité, les questionnaires ont été associés à des tests cognitifs.

Ces tests cognitifs peuvent être classés en deux catégories : les tests réalisés en laboratoire et ceux réalisables en clinique. Chacune de ses catégories a ses avantages et ses inconvénients, cependant seul les tests étudiés pour être réalisables en clinique sont réellement intéressant pour l'étude du SDCC comme maladie du chien âgé et non comme modèle pour Alzheimer puisqu'ils permettent un suivi plus régulier et facile à mettre en place au cours de la vie du chien en plus de ne pas engendrer de coût important. L'imperfection de ces tests nécessitent encore de nombreuses études afin de valider leurs résultats.

Il serait donc intéressant d'utiliser le protocole proposé par ce travail d'étude de comparaison bibliographique, dans une étude visant à proposer des barèmes associés à ces tests cognitifs. Ces barèmes permettront de suivre l'évolution du statut cognitif chez un chien diagnostiqué comme atteint de SDCC mais également de pouvoir déterminer à l'aide du score obtenu au test si le chien est atteint mais aussi la sévérité de la maladie.

Conclusion :

Ce travail de revue bibliographique a pour but de faire le point sur les connaissances actuelles portant sur le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin afin d'en faire ressortir un protocole de tests cognitifs réalisables en routine chez le vétérinaire. Ces connaissances, bien que plus importantes à l'heure actuelle qu'elles ne l'étaient il y a encore une vingtaine d'années, ne permettent pas de donner une définition précise du SDCC et de ces symptômes.

Or voyant l'espérance de vie de la population canine augmentant, de plus en plus de propriétaires seront confrontés à cette maladie et chercheront des réponses. La maladie étant incurable, la médecine vétérinaire cherche à développer des moyens de diagnostics non invasifs et peu coûteux pour réaliser un diagnostic précoce de la maladie afin de permettre le ralentissement de celle-ci. Des tests cognitifs sont alors développés pour répondre à cette demande en association avec la mise en place de questionnaires cognitifs.

De nombreux problèmes sont cependant soulevés en ce qui concerne les tests cognitifs existant dans la littérature. Notamment le manque de recul sur certains tests ainsi que l'absence de réalisation de scoring cognitif permettant lors de la réalisation clinique des tests de pouvoir évaluer un chien âgé présenté chez le vétérinaire.

Après avoir étudié et analysé les points positifs et négatifs concernant la réalisation des différents tests cognitifs présent dans la littérature, le protocole suivant est proposé : réalisation d'un test de recherche de nourriture suivi de tests sur l'attention puis du test de cognition de lieu. Ce protocole nécessite néanmoins d'être validé par la mise en place d'une étude sur une cohorte de chiens âgés et comparé aux moyens de diagnostics plus invasifs déjà utilisés en recherche pour l'étude du SDCC en tant que modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer.

Annexe I

Tableau 6 : Signes cliniques principaux associés au Syndrome de dysfonctionnement Cognitive Canin. Le comportement et la catégorie clinique sont montré en gras.

<p>Mental status and spatial orientation (confusional status) Get lost in a known environment Awaiting the door opening on the wrong side Inability to circumnavigate unknown objects Less interested in environmental stimuli</p>
<p>Relationships (social interaction) Less interested in being touched Ignoring the return of the owner Social behavior is disrupted Increased need for physical contact (is “needy”)</p>
<p>Activity (increased—repetitive) Starring at objects or empty space, fly biting Aimless walking Increased licking behavior (on the owner or objects) Increased vocalization</p>
<p>Activity (diminished) Apathetic, less interested in exploring Seems to not be interested anymore in known stimuli</p>
<p>Appetite Eats more than usual Eats less than usual</p>
<p>Toileting behavior Reduced time spent cleaning itself</p>
<p>Anxiety (irritability) Often irritable or anxious Shows signs of separation anxiety that has never had before Easily irritable</p>
<p>Sleep—awake cycle Short period of sleep interrupted by frequent abrupt awakenings Sleeps more than usual during daytime</p>
<p>Learning and memory Loss of housetraining, urinating or defecating in front of the owner Does not request to go out anymore Despite regular daily activity eliminates only when back home Eliminates where it sleepsIt is incontinent</p>
<p>Learned behavior and commands Struggle in performing a previously learned task Struggle to recognize a member of the family or other known people/ animals Struggle to respond to commands Struggle to learn new commands or tasks</p>

Annexe II

Tableau 7 : Signes comportementaux associés au vieillissement chez le chien (Golini et al. 2009)

- A: Confusion, awareness, spatial orientation
 - A1: Gets lost in familiar locations
 - A2: Goes to wrong side of door (e.g., hinge side)
 - A3: Gets stuck, cannot navigate around or over obstacles
 - A4: Decreased responsiveness to stimuli
- B: Relationships, social behavior
 - B1: Decreased interest in petting/contact
 - B2: Decreased greeting behavior
 - B3: Alterations/problems with social hierarchy
 - B4: In need of constant contact, over dependent, clingy
- C: Activity: increased/repetitive
 - C1: Stares/fixation/snaps at objects
 - C2: Pacing/wanders aimlessly
 - C3: Licking owners, household objects
 - C4: Vocalization
 - C5: Increased appetite (eats quicker or more food)
- D: Activity: decreased/apathy
 - D1: Decreased exploration/activity/apathy
 - D2: Decreased responsiveness to stimuli
 - D3: Decreased self-care
 - D4: Decreased appetite
- E: Anxiety: increased irritability
 - E1: Restless/agitation
 - E2: Anxiety about being separated from owners
 - E3: Increased irritability
- F: Sleep-wake cycles: reversed day/night schedule
 - F1: Restless sleep/waking at nights
 - F2: Increased daytime sleep
- G1: Learning and memory: housetraining
 - G1.1: Indoor elimination at random sites or in view of owners
 - G1.2: Decrease/loss of signaling
 - G1.3: Goes outdoors, then returns indoors and eliminates
 - G1.4: Elimination in crate or sleeping area
 - G1.5: Incontinence
- G2: Learning and memory: work, tasks, commands
 - G2.1: Impaired working ability
 - G2.2: Decreased recognition of familiar people/pets
 - G2.3: Decreased responsiveness to known commands and tricks
 - G2.4: Decreased ability to carry out tasks
 - G2.5: Inability/slow to learn new tasks (retrain)

Annexe III

Tableau 8 : Projet Dognition (Watowich et al. 2020)

Table 1 Description of cognitive tasks, cognitive processes the task was designed to test, number of trials conducted per task, number of individuals included in analysis, and number of breeds included in analysis

Task	Description	Cognitive processes	Trials	Total dogs	Total breeds
Eye contact	The owner holds a treat to their face and records if and when the dog breaks eye contact within 90 s	Social engagement	3	4359	65
Arm pointing	The owner places one treat to their right and left, points to one treat location, and records the location the dog first approaches	Social cognition/communication	6	4367	65
Foot pointing	The owner places one treat to their right and left, extends their foot toward one treat location, and records the location the dog first approaches	Social cognition/communication	6	4071	63
Delay of gratification		Inhibition/self-control	6	2826	51
Watching condition	The owner places the treat in front of the dog and verbally commands the dog not to take the treat. The owner records the duration of time until the dog takes the treat, up to 90 s		2	2826	51
Closed eyes condition	Same as above, with the owner closing their eyes		2	2826	51
Turned back condition	Same as above, with the owner turning their back		2	2826	51
Memory vs. pointing	In view of the dog, the owner places a treat under one of two cups, then proceeds to point to the other cup. The owner records which location the dog first approaches	Bias for information from memory vs. communication	6	2346	48
Memory vs. smell	Allowing the dog to see, the owner places a treat under one of two cups, then blocks the dog's view while switching the position of the treat. The owner records which location the dog first approaches	Bias for information from memory vs. olfaction	4	2187	47
Delayed memory	In full view of the dog, the owner places a treat under one of two cups and then waits 60, 90, 120, and 150 s (across four trials) before releasing the dog. Then the owner records which location the dog first approaches	Short-term memory/sustained attention	4	2124	47
Inferential reasoning	The owner appears to place treats under two cups, while only baiting one. The owner raises the empty cup to show it is empty and records which location the dog first approaches	Inferential reasoning/reasoning by exclusion	4	1737	42
Physical reasoning	Blocking the dog's view, the owner places two pieces of folded paper on the floor. The owner places a treat under one paper so that the paper is elevated by the treat while the other paper is flat and records which location the dog first approaches	Physical causality/inferential reasoning	4	1654	40

Bibliographie

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

ADAMS, Beth, CHAN, Alan, CALLAHAN, Heather et MILGRAM, Norton W., 2000. The canine as a model of human cognitive aging: Recent developments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juillet 2000. Vol. 24, n° 5, pp. 675-692. DOI 10.1016/S0278-5846(00)00101-9.

ADKINS, Barrett, 2017. *Animal Behavior*. New York : Larsen & Keller Educ. ISBN 978-1-63549-025-1.

ATTEMS, Johannes, JELLINGER, Kurt A. et LINTNER, Felix, 2005. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*. septembre 2005. Vol. 110, n° 3, pp. 222-231. DOI 10.1007/s00401-005-1064-y.

BANZATO, Tommaso, FRANZO, Giovanni, DI MAGGIO, Roberta, NICOLETTO, Elisa, BURTI, Silvia, CESARI, Matteo et CANEVELLI, Marco, 2019. A Frailty Index based on clinical data to quantify mortality risk in dogs. *Scientific Reports*. 14 novembre 2019. Vol. 9, n° 1, pp. 16749. DOI 10.1038/s41598-019-52585-9.

BARRY, Erica F., LOFTUS, John P., LUH, Wen-Ming, DE LEON, Mony J., NIOGI, Sumit N. et JOHNSON, Philippa J., 2021. Diffusion tensor-based analysis of white matter in the healthy aging canine brain. *Neurobiology of Aging*. septembre 2021. Vol. 105, pp. 129-136. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.021.

BORRÀS, D., FERRER, I. et PUMAROLA, M., 1999. Age-related Changes in the Brain of the Dog. *Veterinary Pathology*. mai 1999. Vol. 36, n° 3, pp. 202-211. DOI 10.1354/vp.36-3-202.

BREED, Michael D. et MOORE, Janice, 2012. Cognition. In : *Animal Behavior* [en ligne]. Elsevier. pp. 151-182. [Consulté le 18 juillet 2021]. ISBN 978-0-12-372581-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123725813000064>

BROADWAY, Megan S., SAMUELSON, Mystera M., CHRISTOPHER, Jennie L., JETT, Stephanie E. et LYN, Heidi, 2017. Does size really matter? Investigating cognitive differences in spatial memory ability based on size in domestic dogs. *Behavioural Processes*. mai 2017. Vol. 138, pp. 7-14. DOI 10.1016/j.beproc.2017.01.012.

BRONZUOLI, Maria R., FACCHINETTI, Roberta, STEARDO, Luca et SCUDERI, Caterina, 2017. Astrocyte: An Innovative Approach for Alzheimer's Disease Therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2017. Vol. 23, n° 33, pp. 4979-4989. DOI 10.2174/1381612823666170710163411.

BRONZUOLI, Maria Rosanna, IACOMINO, Aniello, STEARDO, Luca et SCUDERI, Caterina, 2016. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of Inflammation Research*. 3 novembre 2016. Vol. 9, pp. 199-208. DOI 10.2147/JIR.S86958.

BRUCKS, Désirée, MARSHALL-PESCINI, Sarah, WALLIS, Lisa Jessica, HUBER, Ludwig et RANGE, Friederike, 2017. Measures of Dogs' Inhibitory Control Abilities Do Not Correlate across Tasks. *Frontiers in Psychology*. 24 mai 2017. Vol. 8, pp. 849. DOI 10.3389/fpsyg.2017.00849.

- CAMPS, Tomás, AMAT, Marta, MARIOTTI, Valentina M., LE BRECH, Susana et MANTECA, Xavier, 2012. Pain-related aggression in dogs: 12 clinical cases. *Journal of Veterinary Behavior*. mars 2012. Vol. 7, n° 2, pp. 99-102. DOI 10.1016/j.jveb.2011.08.002.
- CARLSON, Joshua M., FANG, Lin, KOSTER, Ernst H.W., ANDRZEJEWSKI, Jeremy A., GILBERTSON, Hayley, ELWELL, Katherine A. et ZUIDEMA, Taylor R., 2022. Neuroplastic changes in anterior cingulate cortex gray matter volume and functional connectivity following attention bias modification in high trait anxious individuals. *Biological Psychology*. juillet 2022. Vol. 172, pp. 108353. DOI 10.1016/j.biopsycho.2022.108353.
- CHAKRABARTI, Sasanka, MUNSHI, Soumyabrata, BANERJEE, Kalpita, THAKURTA, Ishita Guha, SINHA, Maitrayee et BAGH, Maria Bindu, 2011. Mitochondrial Dysfunction during Brain Aging: Role of Oxidative Stress and Modulation by Antioxidant Supplementation. *Aging and Disease*. 23 mars 2011. Vol. 2, n° 3, pp. 242-256.
- CHAMBERS, James Kenn, UCHIDA, Kazuyuki et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2012. White matter myelin loss in the brains of aged dogs. *Experimental Gerontology*. mars 2012. Vol. 47, n° 3, pp. 263-269. DOI 10.1016/j.exger.2011.12.003.
- CHAPAGAIN, Durga, RANGE, Friederike, HUBER, Ludwig et VIRÁNYI, Zsófia, 2018. Cognitive Aging in Dogs. *Gerontology*. 2018. Vol. 64, n° 2, pp. 165-171. DOI 10.1159/000481621.
- CHAPAGAIN, Durga, VIRÁNYI, Zsófia, WALLIS, Lisa J., HUBER, Ludwig, SERRA, Jessica et RANGE, Friederike, 2017. Aging of Attentiveness in Border Collies and Other Pet Dog Breeds: The Protective Benefits of Lifelong Training. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 20 avril 2017. Vol. 9, pp. 100. DOI 10.3389/fnagi.2017.00100.
- CHAPAGAIN, Durga, WALLIS, Lisa J., RANGE, Friederike, AFFENZELLER, Nadja, SERRA, Jessica et VIRÁNYI, Zsófia, 2020. Behavioural and cognitive changes in aged pet dogs: No effects of an enriched diet and lifelong training. LOOR, Juan J (éd.), *PLOS ONE*. 16 septembre 2020. Vol. 15, n° 9, pp. e0238517. DOI 10.1371/journal.pone.0238517.
- COLLE, M, 2000. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of Aging*. 1 septembre 2000. Vol. 21, n° 5, pp. 695-704. DOI 10.1016/S0197-4580(00)00113-5.
- COTMAN, Carl W. et HEAD, Elizabeth, 2008. The Canine (Dog) Model of Human Aging and Disease: Dietary, Environmental and Immunotherapy Approaches. WOODRUFF-PAK, Diana (éd.), *Journal of Alzheimer's Disease*. 17 décembre 2008. Vol. 15, n° 4, pp. 685-707. DOI 10.3233/JAD-2008-15413.
- CUMMINGS, Brian J., HEAD, Elizabeth, RUEHL, William, MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 1996. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiology of Aging*. mars 1996. Vol. 17, n° 2, pp. 259-268. DOI 10.1016/0197-4580(95)02060-8.
- DA COSTA, João Pinto, VITORINO, Rui, SILVA, Gustavo M., VOGEL, Christine, DUARTE, Armando C. et ROCHA-SANTOS, Teresa, 2016. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*. août 2016. Vol. 29, pp. 90-112. DOI 10.1016/j.arr.2016.06.005.
- DAMASIO, Antonio R., 1989. Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*. novembre 1989. Vol. 33, n° 1-2, pp. 25-62. DOI 10.1016/0010-0277(89)90005-X.

DAVIS, Paulina R. et HEAD, Elizabeth, 2014. Prevention approaches in a preclinical canine model of Alzheimer's disease: benefits and challenges. *Frontiers in Pharmacology*. 21 mars 2014. Vol. 5, pp. 47. DOI 10.3389/fphar.2014.00047.

DEWEY, Curtis W., RISHNIW, Mark, JOHNSON, Philippa J., DAVIES, Emma S., SACKMAN, Joseph J., O'DONNELL, Marissa, PLATT, Simon et ROBINSON, Kelsey, 2020. Interthalamic adhesion size in aging dogs with presumptive spontaneous brain microhemorrhages: a comparative retrospective MRI study of dogs with and without evidence of canine cognitive dysfunction. *PeerJ*. 13 avril 2020. Vol. 8, pp. e9012. DOI 10.7717/peerj.9012.

DEWEY, Curtis Wells, DAVIES, Emma S., XIE, Huisheng et WAKSHLAG, Joseph J., 2019. Canine Cognitive Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2019. Vol. 49, n° 3, pp. 477-499. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.01.013.

ETTINGER, STEPHEN J., FELDMAN, EDWARD C. et COTE, ETIENNE, 2017. Textbook of Veterinary Internal Medicine. . 2017. pp. 5875.

FAST, R., SCHÜTT, T., TOFT, N., MØLLER, A. et BERENDT, M., 2013. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. août 2013. Vol. 27, n° 4, pp. 822-829. DOI 10.1111/jvim.12109.

FRANK, Diane, 2014. Recognizing Behavioral Signs of Pain and Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2014. Vol. 44, n° 3, pp. 507-524. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.01.002.

FRITH, Chris D. et FRITH, Uta, 2006. The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron*. mai 2006. Vol. 50, n° 4, pp. 531-534. DOI 10.1016/j.neuron.2006.05.001.

GILMORE, Keiva M. et GREER, Kimberly A., 2015. Why is the dog an ideal model for aging research? *Experimental Gerontology*. novembre 2015. Vol. 71, pp. 14-20. DOI 10.1016/j.exger.2015.08.008.

GNANADESIKAN, Gitanjali E, HARE, Brian, SNYDER-MACKLER, Noah, CALL, Josep, KAMINSKI, Juliane, MIKLÓSI, Ádám et MACLEAN, Evan L, 2020. Breed Differences in Dog Cognition Associated with Brain-Expressed Genes and Neurological Functions. *Integrative and Comparative Biology*. 1 octobre 2020. Vol. 60, n° 4, pp. 976-990. DOI 10.1093/icb/icaa112.

GOLINI, L., COLANGELI, R., TRANQUILLO, V. et MARISCOLI, M., 2009. Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. *Journal of Veterinary Behavior*. janvier 2009. Vol. 4, n° 1, pp. 25-30. DOI 10.1016/j.jveb.2008.09.033.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á., ROSADO, B., PESINI, P., GARCÍA-BELENQUER, S., PALACIO, J., VILLEGAS, A., SUÁREZ, M.-L., SANTAMARINA, G. et SARASA, M., 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. *The Veterinary Journal*. octobre 2013. Vol. 198, n° 1, pp. 176-181. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.07.004.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Ángela, ROSADO, Belén, PESINI, Pedro, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, GARCÍA-BELENQUER, Sylvia, VILLEGAS, Ainara, MONLEÓN, Inmaculada et SARASA, Manuel, 2011. Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. juillet 2011. Vol. 46, n° 7, pp. 590-596. DOI 10.1016/j.exger.2011.02.013.

GRUEN, Margaret E., FOSTER, Melanie L., LAZAROWSKI, Lucia, JEFFRIES, Amanda, SHERMAN, Barbara L. et DORMAN, David C., 2019. Does the cognitive bias test in dogs depend on spatial learning? *Journal of Veterinary Behavior*. septembre 2019. Vol. 33, pp. 1-6. DOI 10.1016/j.jveb.2019.04.002.

GUNN-MOORE, D., MOFFAT, K., CHRISTIE, L.-A. et HEAD, E., 2007. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice*. 2007. Vol. 48, n° 10, pp. 546-553. DOI 10.1111/j.1748-5827.2007.00386.x.

GUPTA, Pankaj, 2020. Clinical Study on Comparative Evaluation of Diagnostic Modalities in the Diagnosis of Hepatic Affections in Dogs. *Journal of Animal Research* [en ligne]. 25 octobre 2020. Vol. 10, n° 5. [Consulté le 11 novembre 2021]. DOI 10.30954/2277-940X.05.2020.7. Disponible à l'adresse : <https://ndpublisher.in/admin/issues/JARv10n5g.pdf>

HASEGAWA, Daisuke, YAYOSHI, Naoko, FUJITA, Yukihiko, FUJITA, Michio et ORIMA, Hiromitsu, 2005. Measurement of Interthalamic Adhesion Thickness as a Criteria for Brain Atrophy in Dogs with and Without Cognitive Dysfunction (dementia). *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2005. Vol. 46, n° 6, pp. 452-457. DOI 10.1111/j.1740-8261.2005.00083.x.

HEAD, E, CALLAHAN, H, MUGGENBURG, B A, COTMAN, C W et MILGRAM, N W, 1998. Visual-Discrimination Learning Ability and β -Amyloid Accumulation in the Dog. . 1998. pp. 11.

HEAD, E., MEHTA, R., HARTLEY, J., KAMEKA, M., CUMMINGS, B. J., COTMAN, C. W., RUEHL, W. W. et MILGRAM, N. W., 1995. Spatial learning and memory as a function of age in the dog. *Behavioral Neuroscience*. 1995. Vol. 109, n° 5, pp. 851-858. DOI 10.1037/0735-7044.109.5.851.

HEAD, Elizabeth, 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. septembre 2013. Vol. 1832, n° 9, pp. 1384-1389. DOI 10.1016/j.bbadis.2013.03.016.

HEAD, Elizabeth, POP, Viorela, SARSOZA, Floyd, KAYED, Rakez, BECKETT, Tina L., STUDZINSKI, Christa M., TOMIC, Jennifer L., GLABE, Charles G. et MURPHY, M. Paul, 2010. Amyloid- β Peptide and Oligomers in the Brain and Cerebrospinal Fluid of Aged Canines. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 avril 2010. Vol. 20, n° 2, pp. 637-646. DOI 10.3233/JAD-2010-1397.

HECKLER, Marta C.T., TRANQUILIM, Marcos V., SVICERO, Denis J., BARBOSA, Luciano et AMORIM, Rogério M., 2014. Clinical feasibility of cognitive testing in dogs (*Canis lupus familiaris*). *Journal of Veterinary Behavior*. janvier 2014. Vol. 9, n° 1, pp. 6-12. DOI 10.1016/j.jveb.2013.09.002.

HENDRIKSEN, Erik, VAN BERGEIJK, Doris, OOSTING, Ronald S. et REDEGELD, Frank A., 2017. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. août 2017. Vol. 79, pp. 119-133. DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.05.001.

HOEL, Jane A., TEMPLETON, Ginger B., FEFER, Gilad, CASE, Beth C., SHAH, Anshu, GRUEN, Margaret E. et OLBY, Natasha J., 2021. Sustained Gaze Is a Reliable In-home Test of Attention for Aging Pet Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* [en ligne]. 2021. Vol. 8. [Consulté le 28 mai 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2021.819135>

HOOZEMANS, Jeroen JM, ROZEMULLER, Annemieke JM, VAN HAASSTERT, Elise S., EIKELENBOOM, Piet et VAN GOOL, Willem A., 2011. Neuroinflammation in Alzheimer's disease wanes with age. *Journal of Neuroinflammation*. 7 décembre 2011. Vol. 8, n° 1, pp. 171. DOI 10.1186/1742-2094-8-171.

JACOBS, Joshua, LEGA, Bradley et ANDERSON, Christopher, 2012. Explaining How Brain Stimulation Can Evoke Memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1 mars 2012. Vol. 24, n° 3, pp. 553-563. DOI 10.1162/jocn_a_00170.

JOHNSON, Philippa J., LUH, Wen-Ming, RIVARD, Benjamin C., GRAHAM, Kathleen L., WHITE, Andrew, FITZMAURICE, Marnie, LOFTUS, John P. et BARRY, Erica F., 2020. Stereotactic Cortical Atlas of the Domestic Canine Brain. *Scientific Reports*. 16 mars 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 4781. DOI 10.1038/s41598-020-61665-0.

KAAS, Jon H., 2004. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. *The Anatomical Record*. novembre 2004. Vol. 281A, n° 1, pp. 1148-1156. DOI 10.1002/ar.a.20120.

KEMPURAJ, Duraisamy, AHMED, Mohammad Ejaz, SELVAKUMAR, Govindhasamy Pushpavathi, THANGAVEL, Ramasamy, DHALIWAL, Arshdeep S., DUBOVA, Iuliia, MENTOR, Shireen, PREMKUMAR, Keerthivaas, SAEED, Daniyal, ZAHOR, Haris, RAIKWAR, Sudhanshu P., ZAHEER, Smita, IYER, Shankar S. et ZAHEER, Asgar, 2020. Brain Injury-Mediated Neuroinflammatory Response and Alzheimer's Disease. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. avril 2020. Vol. 26, n° 2, pp. 134-155. DOI 10.1177/1073858419848293.

KING, Eleanor, O'BRIEN, John Tiernan, DONAGHY, Paul, MORRIS, Christopher, BARNETT, Nicola, OLSEN, Kirsty, MARTIN-RUIZ, Carmen, TAYLOR, John-Paul et THOMAS, Alan J., 2018. Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 avril 2018. Vol. 89, n° 4, pp. 339-345. DOI 10.1136/jnnp-2017-317134.

KOISTINAHO, Milla, LIN, Suizhen, WU, Xin, ESTERMAN, Michail, KOGER, Deanna, HANSON, Jeffrey, HIGGS, Richard, LIU, Feng, MALKANI, Seema, BALES, Kelly R. et PAUL, Steven M., 2004. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid- β peptides. *Nature Medicine*. juillet 2004. Vol. 10, n° 7, pp. 719-726. DOI 10.1038/nm1058.

KUJALA, Miiamaaria V., 2017. Canine emotions as seen through human social cognition. *Animal Sentience* [en ligne]. 1 janvier 2017. Vol. 2, n° 14. [Consulté le 28 mai 2022]. DOI 10.51291/2377-7478.1114. Disponible à l'adresse : <https://www.wellbeingintlstudiesrepository.org/animations/vol2/iss14/1>

KUMMER, Markus P., HAMMERSCHMIDT, Thea, MARTINEZ, Ana, TERWEL, Dick, EICHELE, Gregor, WITTEN, Anika, FIGURA, Stefanie, STOLL, Monika, SCHWARTZ, Stephanie, PAPE, Hans-Christian, SCHULTZE, Joachim L., WEINSHENKER, David et HENEKA, Michael T., 2014. Ear2 Deletion Causes Early Memory and Learning Deficits in APP/PS1 Mice. *Journal of Neuroscience*. 25 juin 2014. Vol. 34, n° 26, pp. 8845-8854. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4027-13.2014.

LANDSBERG, Gary, 2005. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, pp. 471-479. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.012.

LANDSBERG, Gary et ARAUJO, Joseph A., 2005. Behavior Problems in Geriatric Pets. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2005. Vol. 35, n° 3, pp. 675-698. DOI 10.1016/j.cvsm.2004.12.008.

LANDSBERG, Gary M., DEPORTER, Theresa et ARAUJO, Joseph A., 2011. Clinical Signs and Management of Anxiety, Sleeplessness, and Cognitive Dysfunction in the Senior Pet. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2011. Vol. 41, n° 3, pp. 565-590. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.03.017.

LANDSBERG, Gary M., NICHOL, Jeff et ARAUJO, Joseph A., 2012. Cognitive Dysfunction Syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. juillet 2012. Vol. 42, n° 4, pp. 749-768. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.

LANDSBERG, Gary, MAĐARI, Aladár et ŽILKA, Norbert (éd.), 2017. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. [Consulté le 28 mai 2022]. ISBN 978-3-319-53218-9. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-53219-6>

LAROCHE, Serge, 2008. De mémoire de neurone. *La revue pour l'histoire du CNRS* [en ligne]. 3 juillet 2008. N° 21. [Consulté le 22 août 2022]. DOI 10.4000/histoire-cnrs.7333. Disponible à l'adresse : <https://journals.openedition.org/histoire-cnrs/7333#tocto1n4>

LURIA, A.R., 1973. THE FRONTAL LOBES AND THE REGULATION OF BEHAVIOR. In : *Psychophysiology of the Frontal Lobes* [en ligne]. Elsevier. pp. 3-26. [Consulté le 23 août 2022]. ISBN 978-0-12-564340-5. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012564340500068>

MADARI, Aladar, FARBAKOVA, Jana, KATINA, Stanislav, SMOLEK, Tomas, NOVAK, Petr, WEISSOVA, Tatiana, NOVAK, Michal et ZILKA, Norbert, 2015. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Applied Animal Behaviour Science*. octobre 2015. Vol. 171, pp. 138-145. DOI 10.1016/j.applanim.2015.08.034.

MASLINSKA, D., LAURE-KAMIONOWSKA, M., MASLINSKI, K. T., GUJSKI, M. et MASLINSKI, S., 2007. Distribution of tryptase-containing mast cells and metallothionein reactive astrocytes in human brains with amyloid deposits. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*. avril 2007. Vol. 56 Suppl 1, pp. S17-18. DOI 10.1007/s00011-006-0508-8.

MCCUNE, Sandra, STEVENSON, Joy, FRETWELL, Laura, THOMPSON, Amy et MILLS, Daniel Simon, 2008. Ageing does not significantly affect performance in a spatial learning task in the domestic cat (*Felis silvestris catus*). *Applied Animal Behaviour Science*. août 2008. Vol. 112, n° 3-4, pp. 345-356. DOI 10.1016/j.applanim.2007.08.013.

MILGRAM, Norton W., HEAD, E., MUGGENBURG, B., HOLOWACHUK, D., MURPHEY, H., ESTRADA, J., IKEDA-DOUGLAS, C.J., ZICKER, S.C. et COTMAN, C.W., 2002. Landmark discrimination learning in the dog: effects of age, an antioxidant fortified food, and cognitive strategy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. octobre 2002. Vol. 26, n° 6, pp. 679-695. DOI 10.1016/S0149-7634(02)00039-8.

MILGRAM, Norton W., HEAD, Elizabeth, WEINER, Earl et THOMAS, Earl, 1994. Cognitive functions and aging in the dog: Acquisition of nonspatial visual tasks. *Behavioral Neuroscience*. février 1994. Vol. 108, n° 1, pp. 57-68. DOI 10.1037/0735-7044.108.1.57.

MILGRAM, N.W., HEAD, E., ZICKER, S.C., IKEDA-DOUGLAS, C.J., MURPHEY, H., MUGGENBURG, B., SIWAK, C., TAPP, D. et COTMAN, C.W., 2005. Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging*. janvier 2005. Vol. 26, n° 1, pp. 77-90. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.014.

MILNER, Brenda, CORKIN, Suzanne et TEUBER, H.-L., 1968. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*. septembre 1968. Vol. 6, n° 3, pp. 215-234. DOI 10.1016/0028-3932(68)90021-3.

- MONGILLO, Paolo, ARAUJO, Joseph A., PITTERI, Elisa, CARNIER, Paolo, ADAMELLI, Serena, REGOLIN, Lucia et MARINELLI, Lieta, 2013. Spatial reversal learning is impaired by age in pet dogs. *AGE*. décembre 2013. Vol. 35, n° 6, pp. 2273-2282. DOI 10.1007/s11357-013-9524-0.
- MURPHY, M. Paul et LEVINE, Harry, 2010. Alzheimer's Disease and the Amyloid- β Peptide. LOVELL, Mark A. (éd.), *Journal of Alzheimer's Disease*. 6 janvier 2010. Vol. 19, n° 1, pp. 311-323. DOI 10.3233/JAD-2010-1221.
- NAGASAWA, Miho, YATSUZUKA, Aiko, MOGI, Kazutaka et KIKUSUI, Takefumi, 2012. A new behavioral test for detecting decline of age-related cognitive ability in dogs. *Journal of Veterinary Behavior*. juillet 2012. Vol. 7, n° 4, pp. 220-224. DOI 10.1016/j.jveb.2011.09.002.
- NEILSON, Jacqueline C., HART, Benjamin L., CLIFF, Kelly D. et RUEHL, William W., 2001. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 2001. Vol. 218, n° 11, pp. 1787-1791. DOI 10.2460/javma.2001.218.1787.
- NICHOLS, M. James et NEWSOME, William T., 1999. The neurobiology of cognition. *Nature*. 2 décembre 1999. Vol. 402, n° 56761, pp. C35-C38. DOI 10.1038/35011531.
- OSELLA, Maria Cristina, RE, Giovanni, ODORE, Rosangela, GIRARDI, Carlo, BADINO, Paola, BARBERO, Raffaella et BERGAMASCO, Luciana, 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*. juillet 2007. Vol. 105, n° 4, pp. 297-310. DOI 10.1016/j.applanim.2006.11.007.
- OVERALL, Karen L., 2000. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juillet 2000. Vol. 24, n° 5, pp. 727-776. DOI 10.1016/S0278-5846(00)00104-4.
- PARESCHE, Donata M., GHOSH, Richik N. et MAXFIELD, Frederick R., 1996. Microglial Cells Internalize Aggregates of the Alzheimer's Disease Amyloid β -Protein Via a Scavenger Receptor. *Neuron*. 1 septembre 1996. Vol. 17, n° 3, pp. 553-565. DOI 10.1016/S0896-6273(00)80187-7.
- PENFIELD, Wilder et PEROT, Phanor, 1963. THE BRAIN'S RECORD OF AUDITORY AND VISUAL EXPERIENCE: A FINAL SUMMARY AND DISCUSSION. *Brain*. 1963. Vol. 86, n° 4, pp. 595-696. DOI 10.1093/brain/86.4.595.
- PETERSEN, Steven E. et POSNER, Michael I., 2012. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*. 21 juillet 2012. Vol. 35, n° 1, pp. 73-89. DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-150525.
- PHOCHANTACHINDA, Sataporn, CHANTONG, Boonrat, REAMTONG, Onrapak et CHATCHAISAK, Duangthip, 2021. Change in the plasma proteome associated with canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS) in Thailand. *BMC Veterinary Research*. 29 janvier 2021. Vol. 17, n° 1, pp. 60. DOI 10.1186/s12917-021-02744-w.
- PIGUET, O., DOUBLE, K.L., KRIL, J.J., HARASTY, J., MACDONALD, V., MCRITCHIE, D.A. et HALLIDAY, G.M., 2009. White matter loss in healthy ageing: A postmortem analysis. *Neurobiology of Aging*. août 2009. Vol. 30, n° 8, pp. 1288-1295. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.015.
- PINEDA, S, OLIVARES, A, MAS, B et IBAÑEZ, M, 2014. Cognitive dysfunction syndrome: updated behavioral and clinical evaluations as a tool to evaluate the well-being of aging dogs. *Archivos de medicina veterinaria*. 2014. Vol. 46, n° 1, pp. 1-12. DOI 10.4067/S0301-732X2014000100002.

PIOTTI, Patrizia, SZABÓ, Dóra, BOGNÁR, Zsófia, EGERER, Anna, HULSBOSCH, Petrouchka, CARSON, Rachel Sophia et KUBINYI, Enikő, 2018. Effect of age on discrimination learning, reversal learning, and cognitive bias in family dogs. *Learning & Behavior*. décembre 2018. Vol. 46, n° 4, pp. 537-553. DOI 10.3758/s13420-018-0357-7.

POSNER, Michael I. et ROTHBART, Mary K., 2007. Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annual Review of Psychology*. 1 janvier 2007. Vol. 58, n° 1, pp. 1-23. DOI 10.1146/annurev.psych.58.110405.085516.

PRPAR MIHEVC, Sonja et MAJDIČ, Gregor, 2019. Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease? *Frontiers in Neuroscience*. 12 juin 2019. Vol. 13, pp. 604. DOI 10.3389/fnins.2019.00604.

PUGLIESE, Marco, CARRASCO, Josep Lluís, ANDRADE, Carmen, MAS, Ernesto, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2005. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mai 2005. Vol. 29, n° 4, pp. 603-610. DOI 10.1016/j.pnpbp.2005.01.017.

PUGLIESE, Marco, CARRASCO, Josep Lluís, GOMEZ-ANSON, Beatriz, ANDRADE, Carmen, ZAMORA, Angels, RODRÍGUEZ, Manuel José, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2010. Magnetic resonance imaging of cerebral involuntional changes in dogs as markers of aging: An innovative tool adapted from a human visual rating scale. *The Veterinary Journal*. novembre 2010. Vol. 186, n° 2, pp. 166-171. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.08.009.

PUGLIESE, Marco, GELOSO, Maria Concetta, CARRASCO, Josep Lluís, MASCORT, Joan, MICHETTI, Fabrizio et MAHY, Nicole, 2006. Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100 β (-) astrocytosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. *Acta Neuropathologica*. juin 2006. Vol. 111, n° 6, pp. 519-528. DOI 10.1007/s00401-006-0052-1.

QUIMBY, Jessica, GOWLAND, Shannon, CARNEY, Hazel C, DEPORTER, Theresa, PLUMMER, Paula et WESTROPP, Jodi, 2021. 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 mars 2021. Vol. 23, n° 3, pp. 211-233. DOI 10.1177/1098612X21993657.

RANGE, Friederike et VIRÁNYI, Zsófia, 2016. Social cognition and emotions underlying dog behavior. In : SERPELL, James (éd.), *The Domestic Dog* [en ligne]. 2. Cambridge University Press. pp. 182-209. [Consulté le 28 mai 2022]. ISBN 978-1-107-02414-4. Disponible à l'adresse : https://www.cambridge.org/core/product/identifiant/CBO9781139161800A050/type/book_part

RAY, Michael, CARNEY, Hazel C, BOYNTON, Beth, QUIMBY, Jessica, ROBERTSON, Sheilah, ST DENIS, Kelly, TUZIO, Helen et WRIGHT, Bonnie, 2021. 2021 AAFP Feline Senior Care Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juillet 2021. Vol. 23, n° 7, pp. 613-638. DOI 10.1177/1098612X211021538.

RICHARD, Daniel, 2013. *Neurosciences*. Paris : Dunod. Tout le cours en fiches. ISBN 978-2-10-058504-5. 612.8

ROFINA, Jaime E, SINGH, Kuldeep, SKOUMALOVA-VESELA, Alice, VAN EDEREN, Anne Marie, VAN ASTEN, Alfonsus JAM, WILHELM, J et GRUYS, Erik, 2004. Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid*. juin 2004. Vol. 11, n° 2, pp. 90-100. DOI 10.1080/13506120412331285779.

ROFINA, J.E., VAN EDEREN, A.M., TOUSSAINT, M.J.M., SECRÈVE, M., VAN DER SPEK, A., VAN DER MEER, I., VAN EERDENBURG, F.J.C.M. et GRUYS, E., 2006. Cognitive disturbances in old dogs

suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*. janvier 2006. Vol. 1069, n° 1, pp. 216-226. DOI 10.1016/j.brainres.2005.11.021.

ROSADO, B., GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á., PESINI, P., GARCÍA-BELENGUER, S., PALACIO, J., VILLEGAS, A., SUÁREZ, M.-L., SANTAMARINA, G. et SARASA, M., 2012. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – Part 2: Social responsiveness. *The Veterinary Journal*. novembre 2012. Vol. 194, n° 2, pp. 196-201. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.03.023.

RUSBRIDGE, Clare, SALGUERO, Francisco J., DAVID, Monique Antoinette, FALLER, Kiterie M. E., BRAS, Jose T., GUERREIRO, Rita J., RICHARD-LONDT, Angela C., GRAINGER, Duncan, HEAD, Elizabeth, BRANDNER, Sebastian G. P., SUMMERS, Brian, HARDY, John et TAYEBI, Mourad, 2018. An Aged Canid with Behavioral Deficits Exhibits Blood and Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Oligomers. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 30 janvier 2018. Vol. 10, pp. 7. DOI 10.3389/fnagi.2018.00007.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2011a. Growing old gracefully—Behavioral changes associated with “successful aging” in the dog, *Canis familiaris*. *Journal of Veterinary Behavior*. novembre 2011. Vol. 6, n° 6, pp. 313-320. DOI 10.1016/j.jveb.2011.04.004.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2011b. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal*. juin 2011. Vol. 188, n° 3, pp. 331-336. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.05.014.

SANDHU, Jagdeep K. et KULKA, Marianna, 2021. Decoding Mast Cell-Microglia Communication in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 janvier 2021. Vol. 22, n° 3, pp. 1093. DOI 10.3390/ijms22031093.

SCARPANTE, Elena, CHERUBINI, Giunio Bruto, DE STEFANI, Alberta et TAEYMANS, Olivier, 2017. Magnetic resonance imaging features of leukoaraiosis in elderly dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2017. Vol. 58, n° 4, pp. 389-398. DOI 10.1111/vru.12489.

SCHERBOV, Sergei et SANDERSON, Warren C., 2020. New Approaches to the Conceptualization and Measurement of Age and Ageing. In : MAZZUCO, Stefano et KEILMAN, Nico (éd.), *Developments in Demographic Forecasting* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. pp. 243-258. The Springer Series on Demographic Methods and Population Analysis. [Consulté le 25 juillet 2022]. ISBN 978-3-030-42472-5. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-3-030-42472-5_12

SCHMIDT, Franziska, BOLTZE, Johannes, JÄGER, Carsten, HOFMANN, Sarah, WILLEMS, Nicole, SEEGER, Johannes, HÄRTIG, Wolfgang et STOLZING, Alexandra, 2015. Detection and Quantification of β -Amyloid, Pyroglutamyl A β , and Tau in Aged Canines. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1 septembre 2015. Vol. 74, n° 9, pp. 912-923. DOI 10.1097/NEN.0000000000000230.

SCUDERI, Caterina, BRONZUOLI, Maria Rosanna, FACCHINETTI, Roberta, PACE, Lorenzo, FERRARO, Luca, BROAD, Kevin Donald, SERVIDDIO, Gaetano, BELLANTI, Francesco, PALOMBELLI, Gianmauro, CARPINELLI, Giulia, CANESE, Rossella, GAETANI, Silvana, STEARDO, Luca, STEARDO, Luca et CASSANO, Tommaso, 2018. Ultramicrosized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects. *Translational Psychiatry*. 31 janvier 2018. Vol. 8, n° 1, pp. 1-19. DOI 10.1038/s41398-017-0076-4.

SCUDERI, Caterina et GOLINI, Lorenzo, 2021. Successful and Unsuccessful Brain Aging in Pets: Pathophysiological Mechanisms behind Clinical Signs and Potential Benefits from

Palmitoylethanolamide Nutritional Intervention. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 3 septembre 2021. Vol. 11, n° 9, pp. 2584. DOI 10.3390/ani11092584.

SCUDERI, Caterina, STECCA, Claudia, IACOMINO, Aniello et STEARDO, Luca, 2013. Role of astrocytes in major neurological disorders: The evidence and implications. *IUBMB Life*. 2013. Vol. 65, n° 12, pp. 957-961. DOI 10.1002/iub.1223.

SEAMANS, Jeremy K et FLORESCO, Stan B, 2022. Event-based control of autonomic and emotional states by the anterior cingulate cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. février 2022. Vol. 133, pp. 104503. DOI 10.1016/j.neubiorev.2021.12.026.

SEISDEDOS BENZAL, Alejandro et GALÁN RODRÍGUEZ, Alba, 2016. Recent developments in Canine Cognitive Dysfunction Syndrome. *Pet Behaviour Science*. 9 avril 2016. N° 1, pp. 47. DOI 10.21071/pbs.v0i1.3996.

SELKOE, Dennis J., 1996. Amyloid β -Protein and the Genetics of Alzheimer's Disease. *Journal of Biological Chemistry*. août 1996. Vol. 271, n° 31, pp. 18295-18298. DOI 10.1074/jbc.271.31.18295.

SIWAK-TAPP, Christina T., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 2008. Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. *Neurobiology of Aging*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, pp. 39-50. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.018.

SKAPER, Stephen D., FACCI, Laura et GIUSTI, Pietro, 2014. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology*. 2014. Vol. 141, n° 3, pp. 314-327. DOI 10.1111/imm.12170.

STUDZINSKI, C, CHRISTIE, L, ARAUJO, J, BURNHAM, W, HEAD, E, COTMAN, C et MILGRAM, N, 2006. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiology of Learning and Memory*. septembre 2006. Vol. 86, n° 2, pp. 197-204. DOI 10.1016/j.nlm.2006.02.005.

STYLIANAKI, Ioanna, POLIZOPOULOU, Zoe S., THEODORIDIS, Alexandros, KOUTOUZIDOU, Georgia, BAKA, Rania et PAPAIOANNOU, Nikolaos G., 2020. Amyloid-beta plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2020. Vol. 34, n° 4, pp. 1532-1540. DOI 10.1111/jvim.15812.

SU, Min-Ying, HEAD, Elizabeth, BROOKS, William M., WANG, Zhiheng, MUGGENBURG, Bruce A., ADAM, Gina E., SUTHERLAND, Robert, COTMAN, Carl W. et NALCIOGLU, Orhan, 1998. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiology of Aging*. septembre 1998. Vol. 19, n° 5, pp. 479-485. DOI 10.1016/S0197-4580(98)00081-5.

SZABÓ, Dóra, GEE, Nancy R. et MIKLÓSI, Ádám, 2016. Natural or pathologic? Discrepancies in the study of behavioral and cognitive signs in aging family dogs. *Journal of Veterinary Behavior*. janvier 2016. Vol. 11, pp. 86-98. DOI 10.1016/j.jveb.2015.08.003.

SZABÓ, Dóra, MIKLÓSI, Ádám et KUBINYI, Enikő, 2018. Owner reported sensory impairments affect behavioural signs associated with cognitive decline in dogs. *Behavioural Processes*. décembre 2018. Vol. 157, pp. 354-360. DOI 10.1016/j.beproc.2018.07.013.

TAPP, P. D., 2004. Frontal Lobe Volume, Function, and β -Amyloid Pathology in a Canine Model of Aging. *Journal of Neuroscience*. 22 septembre 2004. Vol. 24, n° 38, pp. 8205-8213. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1339-04.2004.

- TAPP, P. Dwight, HEAD, Kevin, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, Norton W., MUGGENBURG, Bruce A. et SU, Min-Ying, 2006. Application of an automated voxel-based morphometry technique to assess regional gray and white matter brain atrophy in a canine model of aging. *NeuroImage*. 1 janvier 2006. Vol. 29, n° 1, pp. 234-244. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.07.043.
- TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., ESTRADA, Jimena, HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2003. Size and Reversal Learning in the Beagle Dog as a Measure of Executive Function and Inhibitory Control in Aging. *Learning & Memory*. janvier 2003. Vol. 10, n° 1, pp. 64-73. DOI 10.1101/lm.54403.
- TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., ESTRADA, Jimena, HOLOWACHUK, Daniel et MILGRAM, Norton W., 2003. Effects of Age on Measures of Complex Working Memory Span in the Beagle Dog (*Canis familiaris*) Using Two Versions of a Spatial List Learning Paradigm. *Learning & Memory*. mars 2003. Vol. 10, n° 2, pp. 148-160. DOI 10.1101/lm.56503.
- THAL, Dietmar R., RÜB, Udo, ORANTES, Mario et BRAAK, Heiko, 2002. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25 juin 2002. Vol. 58, n° 12, pp. 1791-1800. DOI 10.1212/WNL.58.12.1791.
- THOMSEN, Barbara Blicher, MADSEN, Cecilie, KROHN, Katrine Tækker, THYGESEN, Camilla, SCHÜTT, Trine, METAXAS, Athanasios, DARVESH, Sultan, AGERHOLM, Jørgen Steen, WIRENFELDT, Martin, BERENDT, Mette et FINSEN, Bente, 2021. Mild Microglial Responses in the Cortex and Perivascular Macrophage Infiltration in Subcortical White Matter in Dogs with Age-Related Dementia Modelling Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janvier 2021. Vol. 82, n° 2, pp. 575-592. DOI 10.3233/JAD-210040.
- TURCSÁN, Borbála, WALLIS, Lisa, BERCZIK, Judit, RANGE, Friederike, KUBINYI, Enikő et VIRÁNYI, Zsófia, 2020. Individual and group level personality change across the lifespan in dogs. *Scientific Reports*. 14 octobre 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 17276. DOI 10.1038/s41598-020-74310-7.
- UDELL, Monique A. R., LORD, Kathryn, FEUERBACHER, Erica N. et WYNNE, Clive D. L., 2014. A Dog's-Eye View of Canine Cognition. In : HOROWITZ, Alexandra (éd.), *Domestic Dog Cognition and Behavior* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 221-240. [Consulté le 28 mai 2022]. ISBN 978-3-642-53993-0. Disponible à l'adresse : http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-53994-7_10
- URTAMO, Annele, JYVÄKORPI, Satu K. et STRANDBERG, Timo E., 2019. Definitions of successful ageing: a brief review of a multidimensional concept. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*. 23 mai 2019. Vol. 90, n° 2, pp. 359-363. DOI 10.23750/abm.v90i2.8376.
- VAN BOURG, Joshua, GILCHRIST, Rachel et WYNNE, Clive D. L., 2021. Adaptive spatial working memory assessments for aging pet dogs. *Animal Cognition*. mai 2021. Vol. 24, n° 3, pp. 511-531. DOI 10.1007/s10071-020-01447-3.
- VAN BOURG, Joshua, GUNTER, Lisa M. et WYNNE, Clive D.L., 2021. A rapid serial reversal learning assessment for age-related cognitive deficits in pet dogs. *Behavioural Processes*. mai 2021. Vol. 186, pp. 104375. DOI 10.1016/j.beproc.2021.104375.
- VANDEVELDE, Marc, HIGGINS, Robert J. et OEVERMANN, Anna Sophie Luise, 2012. *Veterinary neuropathology: essentials of theory and practice*. Oxford : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-470-67056-9.

VIBERT, Jean-François et WILLER, Jean-Claude, 2019. *Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, avec simulateur informatique*. 3e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. Campus illustré. ISBN 978-2-294-76376-2. 612.8

VIKARTOVSKA, Zuzana, FARBAKOVA, Jana, SMOLEK, Tomas, HANES, Jozef, ZILKA, Norbert, HORNAKOVA, Lubica, HUMENIK, Filip, MALOVESKA, Marcela, HUDAKOVA, Nikola et CIZKOVA, Dasa, 2021. Novel Diagnostic Tools for Identifying Cognitive Impairment in Dogs: Behavior, Biomarkers, and Pathology. *Frontiers in Veterinary Science*. 15 janvier 2021. Vol. 7, pp. 551895. DOI 10.3389/fvets.2020.551895.

VITE, Charles H. et HEAD, Elizabeth, 2014. Aging in the Canine and Feline Brain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 2014. Vol. 44, n° 6, pp. 1113-1129. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.07.008.

WALLIS, Lisa J., RANGE, Friederike, MÜLLER, Corsin A., SERISIER, Samuel, HUBER, Ludwig et ZSÓ, Virányi, 2014. Lifespan development of attentiveness in domestic dogs: drawing parallels with humans. *Frontiers in Psychology*. 7 février 2014. Vol. 5, pp. 71. DOI 10.3389/fpsyg.2014.00071.

WALLIS, Lisa J., VIRÁNYI, Zsófia, MÜLLER, Corsin A., SERISIER, Samuel, HUBER, Ludwig et RANGE, Friederike, 2016. Aging effects on discrimination learning, logical reasoning and memory in pet dogs. *AGE*. février 2016. Vol. 38, n° 1, pp. 6. DOI 10.1007/s11357-015-9866-x.

WATOWICH, Marina M., MACLEAN, Evan L., HARE, Brian, CALL, Josep, KAMINSKI, Juliane, MIKLÓSI, Ádám et SNYDER-MACKLER, Noah, 2020. Age influences domestic dog cognitive performance independent of average breed lifespan. *Animal Cognition*. juillet 2020. Vol. 23, n° 4, pp. 795-805. DOI 10.1007/s10071-020-01385-0.

YOKOTE, Hiroaki, OKANO, Kazumi et TORU, Shuta, 2021. Theory of mind and its neuroanatomical correlates in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. octobre 2021. Vol. 55, pp. 103156. DOI 10.1016/j.msard.2021.103156.

YOUSSEF, S. A., CAPUCCHIO, M. T., ROFINA, J. E., CHAMBERS, J. K., UCHIDA, K., NAKAYAMA, H. et HEAD, E., 2016. Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Veterinary Pathology*. 1 mars 2016. Vol. 53, n° 2, pp. 327-348. DOI 10.1177/0300985815623997.

TAIX Océane

Étude bibliographique des tests cognitifs canins afin de proposer un protocole réalisable en clinique pour le diagnostic du Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC).

Résumé :

Le Syndrome de Dysfonctionnement Cognitive Canin est une maladie canine du chien âgé qui, pour sa ressemblance avec la maladie de l'Alzheimer chez l'homme, a très tôt été étudiée dans le but de faire du chien un modèle expérimentale pour l'Homme. Cependant les avancées récentes sur cette maladie et l'impact sur la qualité de vie du chien ainsi que sa relation avec son propriétaire entraîne un changement de perception de celle-ci qui n'est plus seulement considérée comme un moyen de modéliser la maladie d'Alzheimer mais comme une maladie du chien à part entière. Malheureusement les moyens de diagnostic actuels sont trop coûteux pour une maladie incurable. C'est pourquoi des tests cognitifs sont développés en laboratoire pour permettre l'identification des troubles cognitifs exprimés par le chien sans avoir une action invasive sur celui-ci. Avec l'évolution de la pensée scientifique sur cette maladie ces tests ont été modifiés et pensés afin de permettre leur réalisation en consultation chez un vétérinaire.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, test cognitif, Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin, questionnaire, cognition, DISHA

Bibliographical study of canine cognitive tests in order to propose a clinically feasible protocol for the diagnosis of Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CCDS).

Abstract:

Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CCDS) is a canine disease of the older dog which, because of its similarity to Alzheimer's disease in humans, was studied early on with the aim of making the dog an experimental model for humans. However, recent advances in the study of this disease and its impact on the dog's quality of life and relationship with its owner have led to a change in the perception of the disease, which is no longer considered only as a means of modelling Alzheimer's disease but as a disease of the dog. Unfortunately, the current means of diagnosis are too expensive for an incurable disease. Therefore, cognitive tests are developed in the laboratory to allow the identification of cognitive disorders expressed by the dog without having an invasive action on it. With the evolution of scientific thinking on this disease, these tests have been modified and designed to allow them to be carried out in a veterinary consultation.

Key words: Alzheimer's disease, cognitive test, canine cognitive dysfunction syndrome, quizz, cognition, DISHA