



**HAL**  
open science

# Exposome du chien âgé en milieu urbain et décès toute cause - résultats issus de la cohorte SeniorDog

Giliane Rieder

► **To cite this version:**

Giliane Rieder. Exposome du chien âgé en milieu urbain et décès toute cause - résultats issus de la cohorte SeniorDog. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04660852

**HAL Id: dumas-04660852**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04660852v1>

Submitted on 24 Jul 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2024

# EXPOSOME DU CHIEN ÂGÉ ET DÉCÈS TOUTE CAUSE - RÉSULTATS ISSUS DE LA COHORTE SENIOR DOG

## THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de  
**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**  
présentée et soutenue publiquement devant  
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)  
le 03 juillet 2024

par

**Giliane RIEDER**

sous la direction de

**Loïc DESQUILBET**

### JURY

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Renaud TISSIER</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directeur de thèse :</b>	<b>M. Loïc DESQUILBET</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Examineur :</b>	<b>M. Guillaume CROZET</b>	Maître de conférences à l'EnvA
<b>Membre invité :</b>	<b>Mme Romane LEMARÉCHAL</b>	Dr vétérinaire



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

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Beller	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoux	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Balif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

**Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV**

M	Amé	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Gulbert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Falvre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespouthes-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC



# Remerciements

**Au président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA, M. Renaud TISSIER**, pour l'accompagnement fourni tout au long du cursus et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Sincères remerciements.

**À M. Loïc DESQUILBET, Professeur à l'EnvA**, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail, pour votre rigueur et votre enthousiasme. Merci pour vos enseignements passionnants. Hommages respectueux.

**À M. Guillaume CROZET, Maître de conférences à l'EnvA**, pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse. Sincères remerciements.

**À Mme Romane Lemaréchal, Dr Vétérinaire**, pour ton temps consacré à m'aider, ta gentillesse, tes remarques et ta passion. J'ai été honoré de pouvoir travailler avec toi.



**À mes parents**, merci d'avoir cru en moi depuis toutes ces années, où du haut de mes 6 ans je vous disais que je voulais devenir vétérinaire. Merci de m'avoir soutenu durant ces périodes de tranchées, de la prépa à Paris. Témoins de mes allers-retours incessants, vous avez été et êtes mon point d'ancrage. Je vous aime plus que tout.

**À mon frère**, merci d'avoir été présent. Je crois que je suis enfin arrivée au sommet, alors j'espère que tu es fier de moi comme je le suis de toi.

**À Tatie Natacha, Tonton Stéphane, Charlotte, Arthur, Mamitine, Tonton Pipou**, pour avoir cru en moi et pour vos encouragements. Merci du fond du cœur.

**À Mamie et Papi**, j'espère vous avoir rendu fiers de tout là-haut.

**À Delphine**, pour ces 5 années de collaboration en 712. Tous ces moments resteront gravés dans le marbre de ma mémoire à l'image des normes gravées dans le Codex. Merci pour tout.

**À Manon**, pour avoir grandement contribué à la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour ton soutien infailible.

**À Élise**, pour toutes ces balades rythmant le fil des saisons. Merci pour toutes ces années d'amitié.

**À Gauthier**, pour me rendre moins nostalgique de la fin de mes études et pour tous nos projets à venir. Je t'aime.

**À mes poulottes**, pour tous nos souvenirs lors de ces deux années écoulées. Ma porte restera toujours ouverte.

**À Thinon et Angevin**, pour cette année au ChuvA qui n'aurait pas été la même sans vous.

**À Jeanne, Emily, Yohann, Yann, Nora, Lulu et Camille**, pour tous les souvenirs en commun avec vous.

**À Naska**





# Table des matières

---

<b>Table des matières</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Première partie : étude bibliographique</b> .....	<b>11</b>
1. Intérêt du concept d'exposome dans l'étude du vieillissement .....	11
A. <i>L'influence de l'environnement sur la santé</i> .....	11
a. Influence de l'environnement dans le développement des maladies chroniques .....	11
b. Concept de « healthy aging » .....	12
c. Influence de l'environnement dans les processus de vieillissement .....	14
B. <i>Concept d'exposome</i> .....	16
a. La naissance du concept selon Christopher Wild .....	16
b. Mesurer l'exposome .....	18
c. Ambivalence du concept d'exposome .....	19
C. <i>Le Chien : une sentinelle de l'exposome humain</i> .....	20
a. Partage d'un cadre de vie .....	20
b. Partage d'un mode de vie .....	21
c. Projection anthropomorphique .....	22
2. Exposome et facteurs de risque potentiellement associés au décès .....	23
A. <i>L'activité physique</i> .....	24
a. Activité physique et exposome .....	24
b. Activité physique et décès toute cause .....	24
B. <i>Le régime alimentaire</i> .....	25
a. Régime alimentaire chez l'être humain et décès toute cause .....	25
b. Régime alimentaire et données de santé chez le Chien .....	25
C. <i>L'environnement fumeur</i> .....	26
a. Tabagisme chez l'être humain et décès toute cause .....	26
b. Tabagisme passif et données de santé chez le Chien .....	27
D. <i>La pollution atmosphérique</i> .....	27
a. Pollution atmosphérique et mortalité chez l'être humain .....	27
b. Pollution atmosphérique et données de santé chez le Chien .....	28
3. Bilan .....	28
<b>Deuxième partie : travail personnel</b> .....	<b>31</b>
1. Introduction .....	31
2. Matériels et méthodes .....	31
A. <i>Échantillon</i> .....	31
B. <i>Caractérisation du critère de jugement</i> .....	32
C. <i>Caractérisation des expositions d'intérêt</i> .....	32
a. Activité physique .....	32
b. Régime alimentaire .....	34
c. Environnement fumeur .....	35
d. Environnement géographique .....	36
D. <i>Analyses statistiques</i> .....	36
a. Partie descriptive .....	36
b. Partie analytique .....	37
3. Résultats .....	38
A. <i>Descriptif de l'échantillon</i> .....	38

a. Valeurs manquantes .....	38
b. Comparabilité clinique.....	39
<i>B. Absence et présence du critère de jugement</i> .....	46
<i>C. Cause de décès</i> .....	47
<i>D. Analyse de survie (courbes de Kaplan-Meier)</i> .....	47
a. Survie selon les expositions d'intérêt .....	47
b. Survie selon les principales covariables.....	51
<i>E. Modèle multivarié de Cox</i> .....	53
a. Modèle multivarié de base .....	53
b. Identification des facteurs de confusion potentiels.....	55
c. Ajustements supplémentaires .....	61
d. Hypothèses de validité du modèle .....	62
4. Discussion.....	63
<i>A. Résultats obtenus</i> .....	63
<i>B. Biais d'association</i> .....	64
a. Biais de sélection .....	64
b. Biais de classement .....	65
c. Biais de confusion .....	66
<i>C. Comparaison aux résultats de la littérature</i> .....	66
<i>D. Points forts de l'étude</i> .....	67
<i>E. Points limitants de l'étude</i> .....	67
<b>Conclusion</b> .....	<b>69</b>
<b>Liste des références bibliographiques</b> .....	<b>71</b>
<b>Annexe 1</b> .....	<b>77</b>
<b>Annexe 2</b> .....	<b>89</b>
<b>Annexe 3</b> .....	<b>91</b>
<b>Annexe 4</b> .....	<b>93</b>
<b>Annexe 5</b> .....	<b>95</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 : Répartition mondiale des causes de décès (OMS,2020) .....	11
Figure 2 : Estimation de la contribution de risques environnementaux dans le développement de maladies chroniques (d'après Prüss-Ustün <i>et al.</i> , 2019).....	12
Figure 3 : Les multiples facettes du vieillissement (d'après Marsman <i>et al.</i> , 2018) .....	13
Figure 4 : Facteurs clés définissant un vieillissement sain (d'après Marsman <i>et al.</i> , 2018).....	14
Figure 5 : Phénomènes biologiques du vieillissement favorisés par des facteurs environnementaux (Peters <i>et al.</i> , 2021).....	15
Figure 6 : Illustration du concept d'exposome (Rappaport, 2011) .....	16
Figure 7 : La segmentation de l'exposome en trois catégories (Wild, 2012) .....	17
Figure 8 : Illustration du concept d'exposome et de sa mesure. Les flèches rouges représentent des points temporels de mesures possibles dans le but d'avoir des mesures aux périodes clés de la vie d'un individu (Wild, 2012) .....	19
Figure 9 : Le Chien comme sentinelle d'agents cancérigènes (d'après Hegedus <i>et al.</i> , 2023).....	21
Figure 10 : Distribution de la composante activité physique au sein de la cohorte SeniorDog. L'axe des abscisses représente le score d'activité physique, exprimé en heures.....	34
Figure 11 : Courbes de survie selon l'exposition à l'activité physique .....	48
Figure 12 : Courbes de survie selon l'exposition au régime alimentaire.....	49
Figure 13 : Courbes de survie selon l'exposition à un environnement fumeur .....	50
Figure 14 : Courbes de survie selon l'exposition à la pollution atmosphérique .....	51
Figure 15 : Courbes de survie selon la race .....	52
Figure 16 : Courbes de survie selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation .....	52
Figure 17 : Tracé des résidus de martingale de l'âge .....	62



# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Définition de la variable codant pour l'exposition à un niveau d'activité physique selon les données de la cohorte SeniorDog.....	34
Tableau 2 : Définition de la variable codant pour l'exposition au régime alimentaire selon les données de la cohorte SeniorDog.....	35
Tableau 3 : Définition de la variable codant pour l'exposition à l'environnement fumeur selon les données de la cohorte SeniorDog .....	35
Tableau 4 : Définition de la variable codant pour l'exposition à la pollution atmosphérique selon les données cohorte SeniorDog.....	36
Tableau 5 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à l'activité physique...	39
Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition au régime alimentaire	41
Tableau 7 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à un environnement fumeur.....	43
Tableau 8 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à la pollution atmosphérique .....	45
Tableau 9 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre l'activité physique et le décès toute cause .....	53
Tableau 10 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre le régime alimentaire et le décès toute cause.....	54
Tableau 11 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre l'environnement fumeur et le décès toute cause.....	54
Tableau 12 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre la pollution atmosphérique et le décès toute cause .....	55
Tableau 13 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'activité physique.....	55
Tableau 14 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'alimentation.....	57
Tableau 15 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'environnement fumeur .....	58
Tableau 16 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour la pollution atmosphérique ..	59



# Liste des abréviations

---

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMI : Activity metabolic index (Index d'activité métabolique)

CD4 (CD8) = Cluster de Différenciation 4 (8)

CRP : Protéine C Réactive

HR : Hazards ratio

IC : Intervalle de confiance

IGF-1 : Insulin-like Growth factor-1 (Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline)

MET : Metabolic Equivalent of Task

NEC : Note d'état corporel

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

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatases alcalines

PM<sub>2,5</sub> : Particules fines inférieurs à 2,5 µm

SENECA : Survey in Europe on Nutrition and the Elderly : a Concerted Action (Enquête européenne sur la nutrition et les personnes âgées, une action concertée)

SMD : Standard mean difference (Différence moyenne standardisée)



# Introduction

---

Le nombre de cas de cancer mondial devrait augmenter de 77 % d'ici à 2050, d'après le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du 1<sup>er</sup> février 2024. Malgré tout, la population mondiale est témoin d'une perpétuelle augmentation de sa longévité : selon l'OMS, six ans d'espérance de vie ont été gagnés à l'échelle mondiale entre 2000 et 2019 mais seules cinq de ces années sont vécues en bonne santé en moyenne. Vieillir en bonne santé est un enjeu actuel de santé publique et individuelle, pour lequel l'impact de l'environnement est reconnu. L'environnement désigne au sens très large « tout ce qui n'est pas génétique » (Rappaport, 2011), et englobe l'environnement externe physique, social mais aussi interne avec les composants biologiquement actifs de l'organisme (Giroux, 2021). Dans quelles mesures l'environnement individuel peut se répercuter sur la santé, l'apparition de maladies et in fine, la mortalité ?

La recherche de facteurs environnementaux aggravants, pouvant impacter la qualité et la durée de vie a permis le développement de la notion d'exposome. Cependant, l'étude exhaustive de l'exposome représente un défi : à l'inverse du génome, l'exposome est dynamique et évolutif (Wild, 2005). Les expositions sont multiples, parfois à faibles doses et les effets sont cumulatifs dans le temps. De nouveaux outils et approches sont alors explorés afin d'évaluer au mieux les expositions environnementales auxquelles l'être humain est confronté (Athensuch, 2012). L'étude de l'exposome chez le Chien, en plus de présenter un réel intérêt pour la gérontologie vétérinaire (Schwartz *et al.*, 2023), permettrait également de mieux comprendre parallèlement l'exposome humain.

Ce travail de thèse prend sens dans la continuité de l'étude du vieillissement du Chien. En explorant certaines parties de l'exposome du Chien âgé, nous étudions les répercussions que peuvent avoir divers facteurs environnementaux à un stade de la vie où les effets à long termes sont le plus susceptibles d'être observés.

L'objectif de ce travail est l'étude de l'association causale entre certaines composantes de l'exposome et la survenue du décès toute cause chez le Chien âgé.

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

Dans une première partie, nous replacerons les principaux éléments contextuels de cette étude dans le cadre d'une revue de la littérature. Tout d'abord, nous exposerons l'intérêt du concept d'exposome dans l'étude du vieillissement et la pertinence du Chien en tant que sentinelle de l'exposome humain. Ensuite, nous analyserons certaines expositions de l'exposome potentiellement facteurs de risque associés au décès : l'activité physique, le régime alimentaire, l'environnement fumeur et la pollution atmosphérique. Dans une deuxième partie, nous exposerons les matériels et méthodes, les résultats et la discussion de notre étude expérimentale.



# Première partie : étude bibliographique

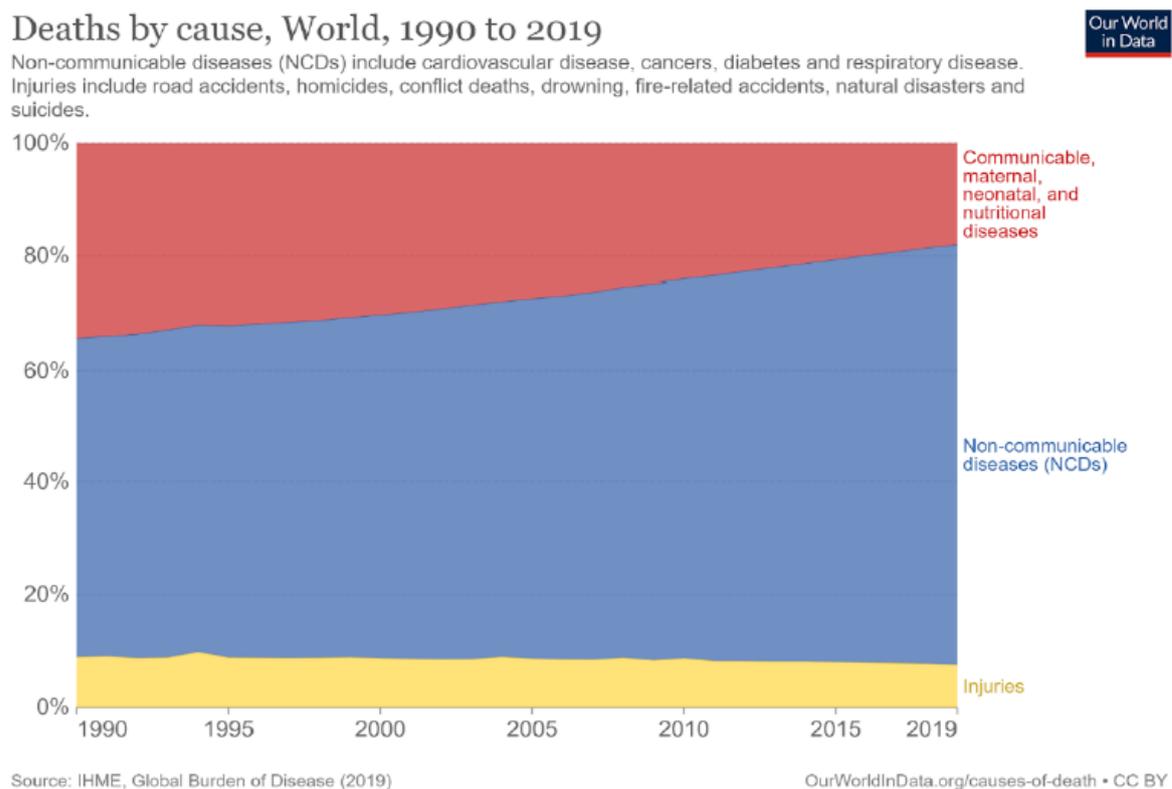
## 1. Intérêt du concept d'exposome dans l'étude du vieillissement

### A. L'influence de l'environnement sur la santé

#### a. Influence de l'environnement dans le développement des maladies chroniques

L'influence de l'environnement sur l'état de santé d'un organisme est aujourd'hui un fait palpable dont l'importance est encore révélée progressivement, notamment dans le domaine de la médecine (Prüss-Ustün *et al.*, 2019 ; Rappaport, 2011). En 2020, 74% des décès humains mondiaux seraient imputables à des maladies non-transmissibles, d'après l'OMS (Figure 1). Les maladies cardiaques représentent la première cause de décès mondiaux et le diabète se place désormais dans le top 10 : le nombre de décès mondiaux causés par le diabète a augmenté de 70 % entre 2000 et 2019 (OMS, 2020)

Figure 1 : Répartition mondiale des causes de décès (OMS,2020)

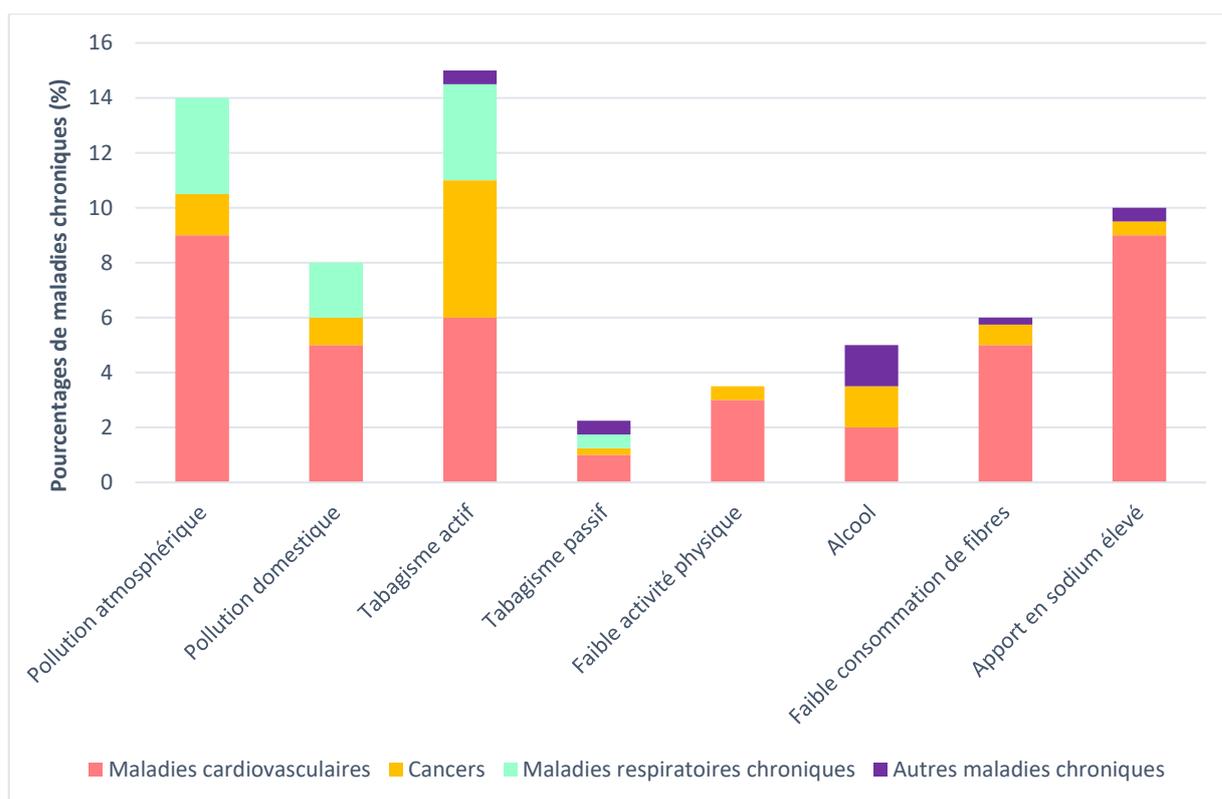


Les maladies non-transmissibles incluent les maladies chroniques, par opposition aux maladies de nature infectieuses qui sont transmissibles entre individus. Les maladies chroniques se distinguent par leur lente évolution et leur persistance au sein de l'organisme. Elles sont aujourd'hui plus volontiers désignées comme maladies « liées à l'environnement », du fait du rôle prépondérant de l'environnement dans leur survenue (Ackland, 2003). Les maladies chroniques incluent les

cancers, les maladies métaboliques, cardiovasculaires, hormonales, neurodégénératives et certains troubles psychiques (Gangemi *et al.*, 2016 ; Lee *et al.*, 2012).

Le développement des maladies chroniques est multifactoriel et résulte de la génétique, de l'environnement et des interactions entre ces facteurs (Guchet, 2019 ; Stolk *et al.*, 2008). Les recherches se sont beaucoup concentrées sur la part de responsabilité de la génomique alors même qu'il apparaît que les facteurs environnementaux contribuent pour 70 à 90 % des risques de développer des maladies chroniques (Rappaport and Smith, 2010 ; Gluckman *et al.*, 2010). L'environnement exerce ses effets en modulant dynamiquement et durablement l'expression des gènes via des modifications épigénétiques, transcriptionnelles, et protéiques (Guchet, 2019 ; Miller et Jones, 2014). Dans les années 1970, une douzaine d'expositions environnementales étaient considérées comme potentiellement cancérigènes par les agences internationales (Clapp *et al.*, 2008). Aujourd'hui, c'est l'impact de nombreux facteurs environnementaux, dont les principales sont présentées sur la figure 2, qui, agissant potentiellement en synergie, peuvent aboutir à l'expression d'une maladie chronique (Egger et Dixon, 2014 ; Parker *et al.*, 2022 ; Poveda *et al.*, 2022) (Figure 2).

**Figure 2 : Estimation de la contribution de risques environnementaux dans le développement de maladies chroniques (d'après Prüss-Ustün *et al.*, 2019).**

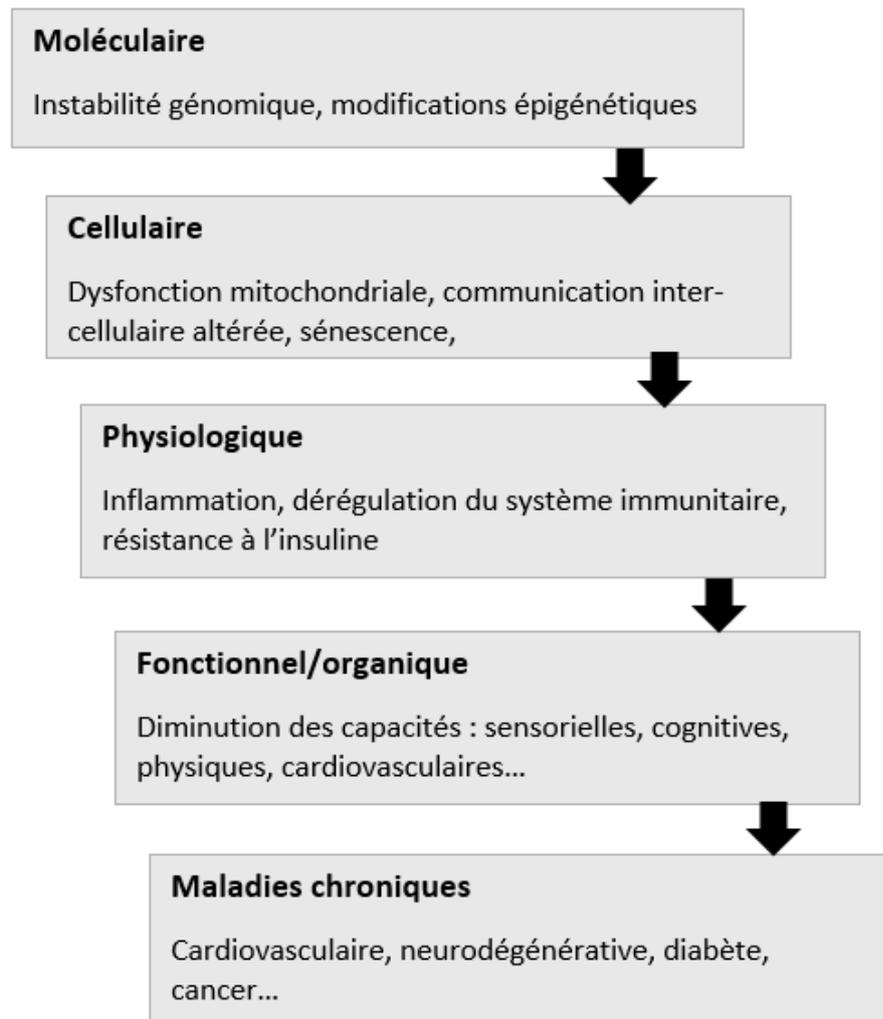


### **b. Concept de « healthy aging »**

Le développement de maladies chroniques est un processus très lié au vieillissement, dont le plus grand facteur de risque est l'âge (Keshavarz *et al.*, 2023; Tian *et al.*, 2023). La notion de vieillissement est complexe à définir car elle est multifactorielle (Lemoine, 2020). C'est un processus biologique se caractérisant par un déclin progressif des fonctionnalités cellulaires, moléculaires et

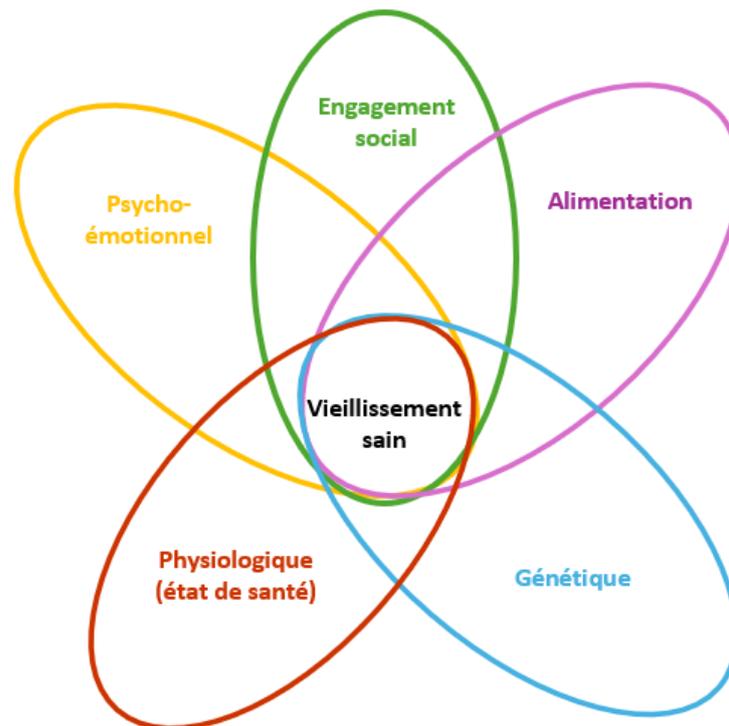
organiques, conduisant à une diminution d'adaptabilité à des facteurs stressants (Lemoine, 2020 ; Sgarbieri et Pacheco, 2017) (Figure 3).

**Figure 3 : Les multiples facettes du vieillissement (d'après Marsman *et al.*, 2018)**



Bien que vieillir soit inéluctable, il est observable que tous les individus ne vieillissent ni au même rythme, ni de la même manière, et cela est aussi vrai pour les chiens (Adams *et al.*, 2018a). Au sein des populations vieillissantes, l'hétérogénéité de l'état de santé nous conduit à distinguer un vieillissement pathologique d'un vieillissement sain en bonne santé (Bellows *et al.*, 2015). La notion de vieillissement sain ou « healthy aging » s'est développée dans les années 1980 à travers les recherches de R. Khan et J. Rowe, qui introduisent l'expression « successful aging » par opposition à celle de « usual aging » (Rowe and Kahn, 1987). Un vieillissement sain peut être défini comme un processus permettant de favoriser et de maintenir les capacités fonctionnelles de l'individu en préservant un bien-être optimal à la fois mental, physique et social (Adams *et al.*, 2018b; Marsman *et al.*, 2018) (Figure 4). Vieillir sainement ne signifie cependant pas être exempt de maladies, car des troubles chroniques bien maîtrisés peuvent ne pas, ou faiblement, impacter la qualité de vie (Martin *et al.*, 2015).

**Figure 4 : Facteurs clés définissant un vieillissement sain (d'après Marsman *et al.*, 2018)**



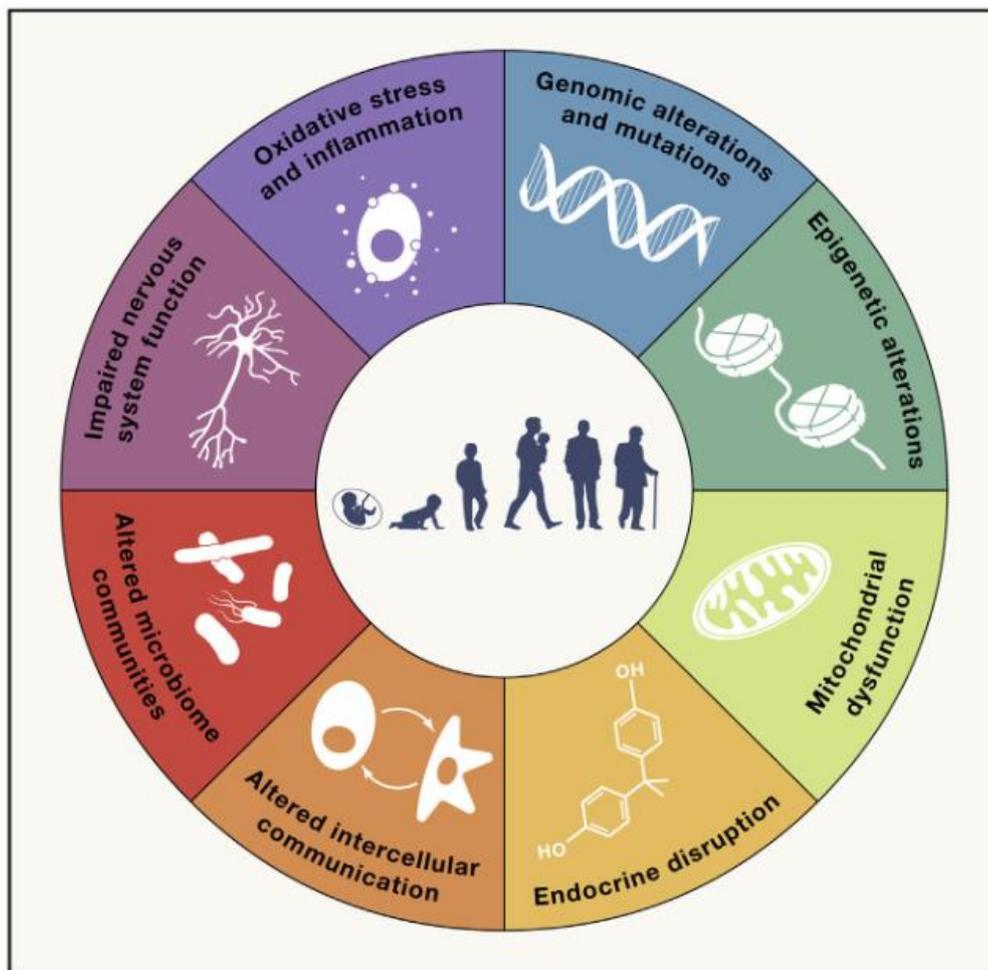
Des cohortes de chiens à grande échelle ont permis l'étude du vieillissement à la fois chez le Chien et chez l'être humain (Kaeberlein *et al.*, 2016 ; Labadie *et al.*, 2022). En effet, par les mécanismes de vieillissement physiologique similaires et par le développement de nombreuses affections semblables à l'être humain, il est reconnu que le Chien représente un excellent modèle dans l'étude du vieillissement de l'être humain (Gilmore et Greer, 2015 ; Sanchez, 2020). Promouvoir un vieillissement sain est l'enjeu actuel de la gérontologie, aussi bien humaine que canine : il ne s'agit plus d'augmenter la durée de vie mais d'en améliorer sa qualité. On s'intéresse donc désormais davantage à l'espérance de vie en bonne santé qu'à l'espérance de vie en tant que telle (Adams *et al.*, 2018a). Chez le Chien, même si la gérontologie canine est un domaine encore peu développé et peu connu, le concept de vieillissement sain a pris son ancrage depuis quelques années (Bellows *et al.*, 2015).

### **c. Influence de l'environnement dans les processus de vieillissement**

Plusieurs facteurs influencent la manière dont un organisme vieillit : des facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux (incluant des facteurs sociaux), et l'état de santé (comme l'occurrence de maladies chroniques) (Adams *et al.*, 2018a). Les facteurs génétiques n'expliquent que 20 à 30 % de la variation de la durée de vie chez les êtres humains (McCune et Promislow, 2021) : au même titre que les maladies chroniques, les facteurs environnementaux ont donc une grande part de responsabilité dans les mécanismes de vieillissement (Adams *et al.*, 2018b; Ruple *et al.*, 2022). Les phénomènes biologiques du vieillissement constituent un réseau interconnecté de mécanismes qui modulent le vieillissement et peuvent être influencés par des facteurs environnementaux (Grande De França *et al.*, 2023). De nombreux facteurs environnementaux ont été mis en évidence comme étant impliqués dans le vieillissement chez l'être humain. Des toxiques métalliques et chimiques, certains médicaments, la pollution atmosphérique, des carences

nutritionnelles, les rayonnements ultraviolets ont, entre autres, été mis en évidence comme favorisant le vieillissement (Peters *et al.*, 2021 ; Ruple *et al.*, 2022). À l'échelle cellulaire, ces facteurs environnementaux agissent comme des événements stressants qui promeuvent différents phénomènes biologiques (Figure 5) et accélèrent le vieillissement en générant des dommages cellulaires et moléculaires et en empêchant la bonne réalisation des processus de réparation de l'ADN (Keshavarz *et al.*, 2023 ; Sgarbieri et Pacheco, 2017). La longueur des télomères est un biomarqueur du vieillissement, fréquemment utilisé pour évaluer l'impact de facteurs extérieurs (Maldonado *et al.*, 2023 ; Navarro-Ibarra *et al.*, 2019). Néanmoins, si la longueur des télomères est impliquée dans le vieillissement cellulaire, les preuves de causalité de son implication dans le vieillissement à l'échelle de l'organisme sont encore peu claires (Keshavarz *et al.*, 2023). Toutefois, la longueur des télomères reste le biomarqueur du vieillissement le plus largement utilisé dans les études à ce jour (Vaiserman et Krasnienkov, 2021).

**Figure 5 : Phénomènes biologiques du vieillissement favorisés par des facteurs environnementaux (Peters *et al.*, 2021)**



Au contraire, d'autres facteurs environnementaux contribueraient à un vieillissement sain. Par exemple, il semble qu'une alimentation riche en anti-oxydants offrirait une protection contre les dommages cellulaires (Sgarbieri and Pacheco, 2017). Chez le Chien âgé, elle permettrait le maintien d'une bonne fonction cognitive (Ruple *et al.*, 2022). De même, une restriction calorique, chez l'être humain et chez le Chien, occasionnerait des modifications épigénétiques qui permettraient de réguler l'expression de certains gènes impliqués dans les processus de vieillissement, et

d'augmenter la longévité (Lawler *et al.*, 2008 ; Sgarbieri et Pacheco, 2017). Cependant contrairement à l'être humain, les effets de l'environnement sur le vieillissement du Chien sont encore peu connus (McCune and Promislow, 2021).

En somme, de nombreux facteurs environnementaux apparaissent jouer un rôle important dans le développement des maladies chroniques et dans le vieillissement. Certains facteurs pourraient contribuer à favoriser le vieillissement. Au contraire, d'autres pourraient promouvoir un vieillissement sain.

## B. Concept d'exposome

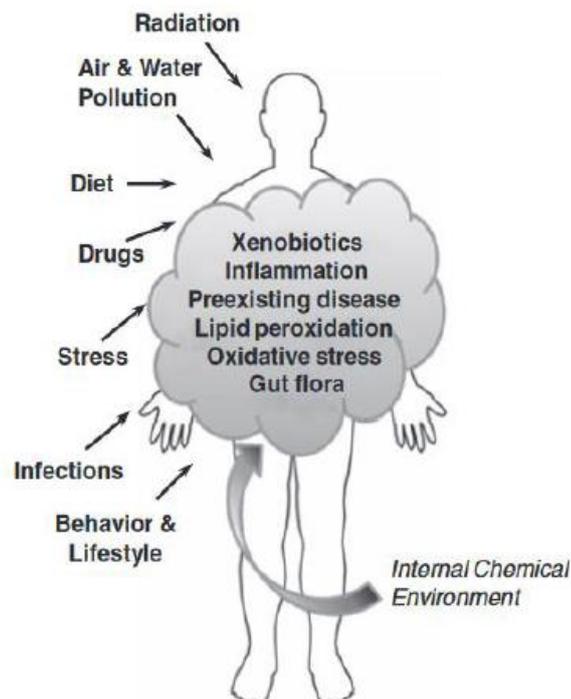
### a. La naissance du concept selon Christopher Wild

Dans ce contexte de nécessité de comprendre les liens entre environnement et santé, le concept d'exposome a été introduit. C'est le Dr Christopher Wild qui théorise en premier ce terme, en l'employant par parallélisme à celui de génome. Il montre que fonder ce concept est fondamental pour fournir des méthodes aussi précises que celles de la génomique, dans le but d'évaluer et de mesurer l'influence des facteurs environnementaux sur la santé des organismes (Wild, 2005).

Wild définit l'exposome comme « l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux (incluant le style de vie) auquel un organisme est soumis tout au long de sa vie depuis la période prénatale jusqu'à sa mort » (Wild, 2005).

L'exposome traite ainsi de l'ensemble des expositions exogènes et endogènes d'un individu (Figure 6) et complète le génome en permettant une compréhension holistique de l'individu (Rappaport, 2011).

**Figure 6 : Illustration du concept d'exposome (Rappaport, 2011)**



Seulement, par opposition au génome qui fixe dès la conception de l'individu, par sa séquence nucléotidique, l'exposome est variable et dynamique car il évolue au cours de la vie d'un individu. Les expositions sont multiples, parfois à faibles doses, et les effets sont cumulatifs dans le temps. Pour évaluer l'exposome, il faut donc prendre en compte à la fois la nature des facteurs environnementaux mais aussi leurs changements et leurs cumuls à travers le temps (Wild, 2012).

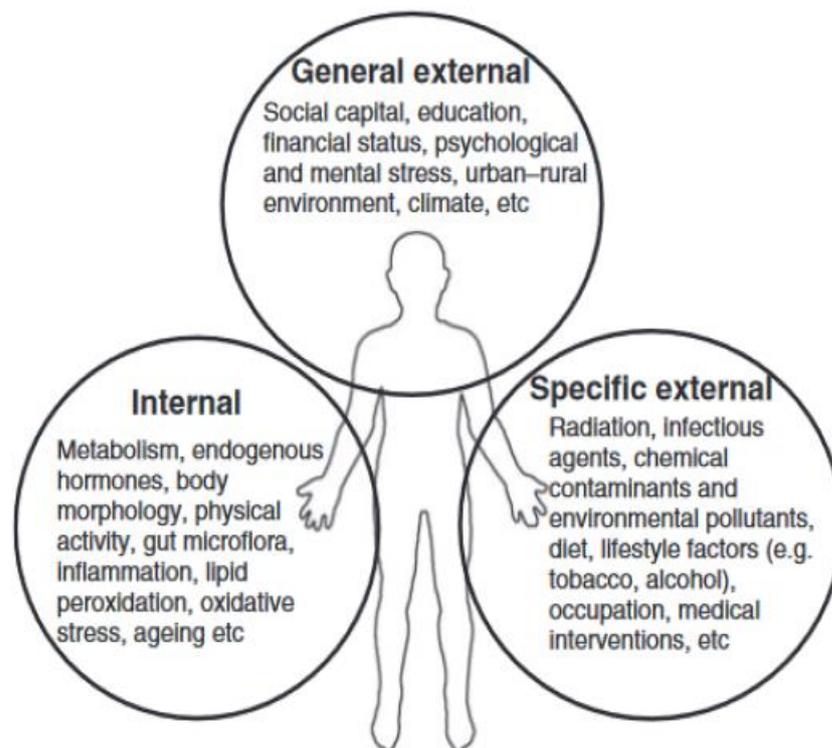
Wild propose une segmentation des facteurs environnementaux en différentes catégories (Figure 7) :

- L'exposome externe général, qui regroupe les domaines psychologique, social, écologique et économique. Il comprend toutes les variables de l'environnement commun dans lequel chaque être vivant évolue, comme la pollution atmosphérique, le climat, le niveau d'éducation ou encore le statut socioéconomique.

- L'exposome externe spécifique, qui traite des éléments de l'environnement externe local propre à l'individu. Il englobe entre autres l'alimentation, l'activité physique, la consommation d'alcool et de tabac, les polluants, la prise de médicaments, les infections contractées.

- L'exposome interne, qui correspond à l'environnement chimique interne d'un individu : il inclut tous les processus internes à l'organisme qui ne sont pas génétiques mais qui reflètent l'environnement cellulaire. Il s'agit entre autres des microbiomes, du stress oxydatif, de l'inflammation, de l'altération des réponses immunitaires et de la régulation hormonale (Peters *et al.*, 2012 ; Rappaport, 2011). Ces caractéristiques incluses dans l'exposome interne sont souvent évaluées au moyen de méthodes moléculaires dites « omiques » comme la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique.

**Figure 7 : La segmentation de l'exposome en trois catégories (Wild, 2012)**



Toutefois, si cette triade constitue une référence pour classer les expositions, elle n'est pas immuable. Elle est en effet représentée par des cloisons fixes juxtaposées, comme indiqué sur la figure 5, alors que des cercles concentriques se chevauchant serait plus appropriés (Giroux, 2021). Ces interactions témoignent de la difficulté de différencier certaines expositions en tant qu'interne ou externe. Par exemple, l'activité physique a été initialement incluse par Wild (Wild, 2012) dans l'environnement interne, mais en tant qu'élément du mode de vie, elle est plus volontiers incluse dans l'environnement externe spécifique par des études plus récentes (Gorman *et al.*, 2021 ; Maitre *et al.*, 2018).

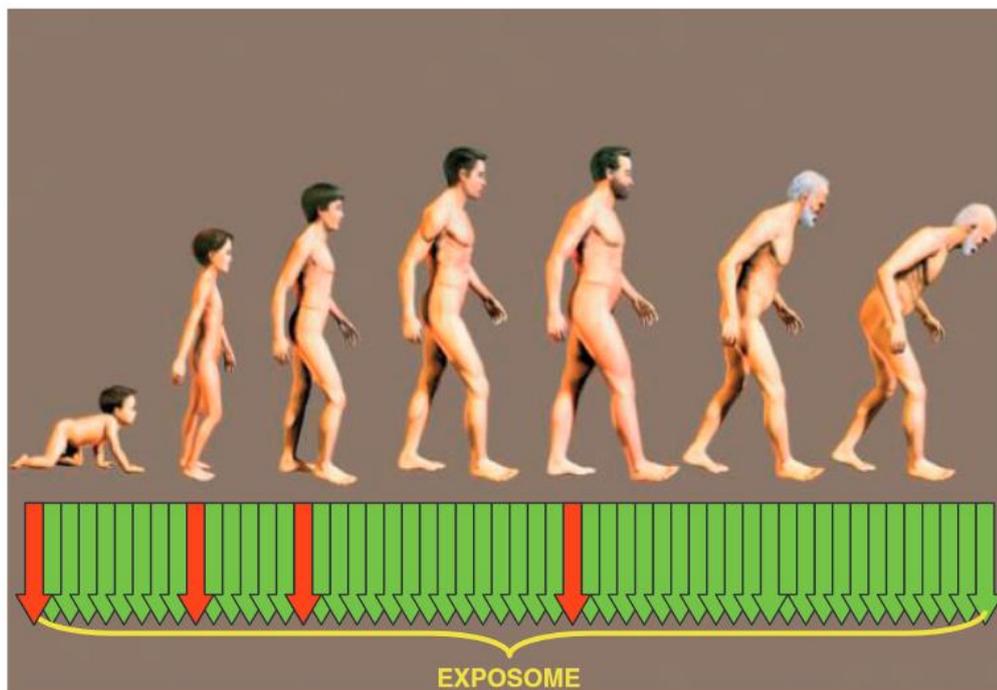
### **b. Mesurer l'exposome**

Si le domaine de la génomique n'a cessé d'être exploité pour rendre les méthodes de mesures les plus précises possible, comme le séquençage, les méthodes utilisées pour mesurer les expositions environnementales restent très peu développées (Peters *et al.*, 2012 ; Poveda *et al.*, 2022; Vineis, 2004).

Caractériser l'entièreté de l'exposome d'un individu est en réalité impossible car il faudrait pouvoir recueillir précisément toutes les expositions environnementales de l'individu ainsi que les interactions chimiques, physiques, biologiques ou encore socio-économiques qui en découlent, et ce tout au long de sa vie incluant la période *in utero* (Athersuch, 2012).

Le concept d'exposome permet l'identification de facteurs de risque au sein des études épidémiologiques. Dans un contexte de santé publique, le but est ainsi d'inférer les observations réalisées sur un échantillon à une population cible étudiée (Giroux, 2021). Dans un contexte de santé individuelle, il s'agit d'étudier comment l'exposome interagit avec les caractéristiques génétiques, épigénétiques et métaboliques et affecte l'état de santé de l'individu étudié (Vineis *et al.*, 2017). L'enjeu est de comprendre quelles peuvent être les répercussions tardives d'une exposition à laquelle est soumis un individu à un instant précis et comment ces expositions exercent leurs effets à long terme. Pour répondre à un tel enjeu, il n'est pas nécessaire d'établir l'exposome exhaustif de l'individu. Un exposome partiel peut être établi par une évaluation plus restreinte mais stratégique, en mesurant des expositions instantanées sur des périodes de vie critiques et représentatives, appelées « fenêtres d'exposition » (Vineis *et al.*, 2017 ; Wild, 2012) (Figure 8). La période *in utero*, la jeune enfance, la puberté, l'âge adulte et la vieillesse constituent ces « fenêtres d'exposition » (Athersuch, 2012).

**Figure 8 : Illustration du concept d'exposome et de sa mesure. Les flèches rouges représentent des points temporels de mesures possibles dans le but d'avoir des mesures aux périodes clés de la vie d'un individu (Wild, 2012)**



Deux stratégies se distinguent pour mesurer l'exposome. La stratégie ascendante, ou « bottom-up », consiste à mesurer les composés chimiques dans des échantillons d'air, d'eau ou d'aliments. Il faut échantillonner les sources d'exposition puis identifier et quantifier les composés chimiques à mesurer. Cette approche permet d'identifier les grandes sources d'exposition. Cependant, les expositions endogènes ne sont alors pas prises en compte (Cortejade, 2015). À l'inverse, la stratégie descendante, ou « top-down », consiste à mesurer des composés chimiques dans des échantillons biologiques tels que le sang, l'urine ou la salive (Rappaport, 2011). Cette méthode permet de réduire l'étude de l'exposome à des mesures précises sur l'individu. Or, en se focalisant sur l'environnement interne, certaines expositions pourraient à tort ne pas être étudiées du fait qu'aucun biomarqueur ne soit identifié, ou bien qu'aucune trace de l'exposition ne soit détectable dans l'environnement interne comme les champs électromagnétiques, la température extérieure ou le bruit (Cortejade, 2015).

### **c. *Ambivalence du concept d'exposome***

Ces deux stratégies de mesures (ascendante et descendante) témoignent en réalité d'interprétations différentes de l'exposome. Pour Wild, l'étude de l'exposome couvre l'ensemble du champ de la santé publique, en ouvrant de nouvelles portes à l'épidémiologie : c'est à l'échelle de la population que des mesures préventives peuvent être mises en place au service de l'individu, comme la régulation de certains polluants (Wild, 2005).

Certains auteurs n'adoptent pas la grille de lecture que propose Wild, et souhaitent plutôt une approche plus réductionniste, centrée sur l'environnement interne et visant plutôt la santé individuelle. Pour ces auteurs, l'étude de l'exposome serait l'étude des réponses biologiques de l'organisme. Il conviendrait alors de n'intégrer à l'exposome que les expositions susceptibles

d'interférer avec l'environnement chimique interne d'un organisme (Miller et Jones, 2014 ; Rappaport et Smith, 2010).

Le concept de l'exposome est ainsi relativement plastique. Il s'agit d'un concept récent, dont les contours ne sont pas encore clairement définis (Giroux, 2021 ; Guchet, 2019). Seulement, ces différentes perspectives constituent en réalité une force : des études récentes intègrent les différentes faces de ce concept. En étudiant à la fois l'exposome externe et l'exposome interne, les auteurs concilient exhaustivité et précision pour évaluer les effets de l'environnement sur les individus (Maitre *et al.*, 2018 ; Vineis *et al.*, 2017).

### **C. Le Chien : une sentinelle de l'exposome humain**

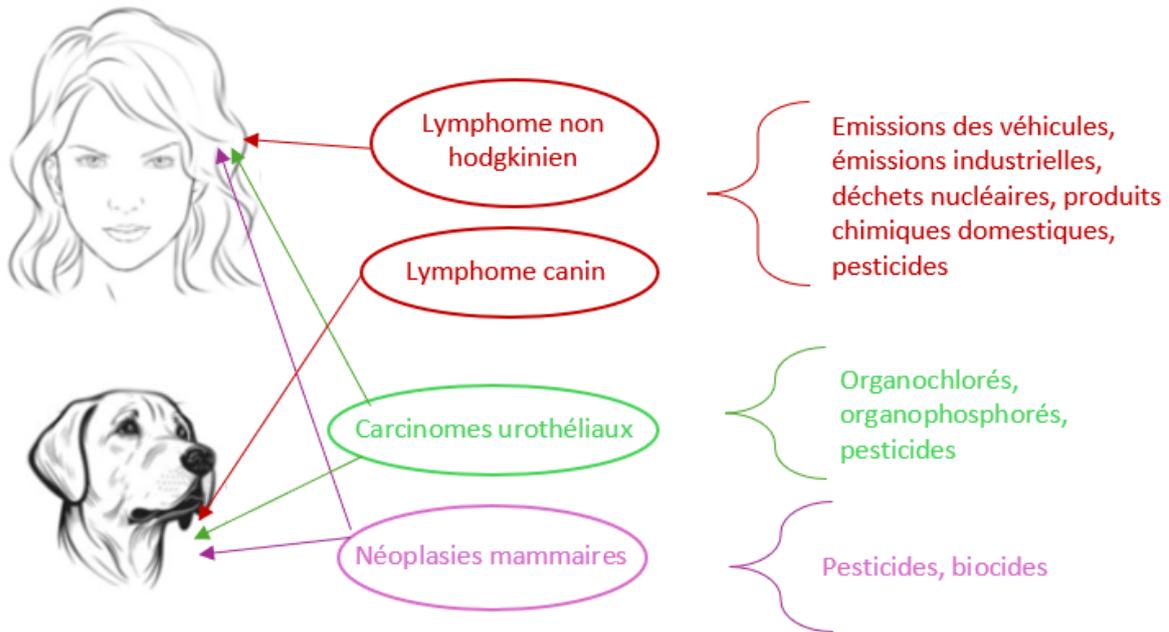
Une espèce peut être caractérisée comme sentinelle dès lors que des pressions environnementales occasionnent des changements évaluables sur l'organisme. Il requiert que cette espèce occupe une vaste zone géographique à proximité des activités humaines. Elle doit présenter un système physiologique et une sensibilité aux toxiques connues et similaires à celles de l'être humain. De même, sa durée de vie doit être suffisamment longue pour exprimer les effets des expositions chroniques, et pour autant les effets cliniques doivent se manifester précocement par rapport à l'être humain (Hegedus *et al.*, 2023).

Comme mentionné plus haut, il est déjà reconnu que le Chien représente un excellent modèle d'intérêt dans l'étude du vieillissement chez l'être humain (Sanchez, 2020). Tout comme les effets liés à l'âge dans l'étude du vieillissement, les effets de l'exposome peuvent être évalués sur une période bien plus courte chez le Chien que chez l'être humain, que ce soit sur des études observationnelles ou interventionnelles. Il est donc plus simple d'étudier l'exposome chez le Chien du fait de son vieillissement plus rapide (Wise *et al.*, 2020) que chez l'être humain.

#### **a. Partage d'un cadre de vie**

Le comportement du Chien vis-à-vis de son environnement et sa place au sein du foyer domestique font de lui une excellente sentinelle de la contamination environnementale intérieure (Poma *et al.*, 2020 ; Wise *et al.*, 2020). En comparant les niveaux d'expositions chimiques entre êtres humains et chiens au sein d'un même foyer, il a été montré des niveaux d'expositions similaires pour 78 % des composants chimiques étudiés (Wise *et al.*, 2020). Au même titre que les êtres humains, les animaux de compagnie sont exposés à un mélange complexe de produits chimiques d'origine industrielle, comme des toxiques chimiques, des métaux lourds, des polluants atmosphériques et aquatiques, par l'ingestion et l'inhalation de poussières, contact cutané ou encore l'alimentation (Poma *et al.*, 2020 ; Ruple *et al.*, 2022). Plusieurs composés chimiques environnementaux se révèlent être cancérigènes et corrélées à l'apparition de néoplasies à la fois chez l'être humain et chez le Chien (Hegedus *et al.*, 2023 ; Pinello *et al.*, 2019), mettant ainsi en lumière que le Chien constitue une sentinelle des agents environnementaux cancérigènes, mais également de certains cancers eux-mêmes (Figure 9). En particulier, il a été démontré la pertinence du Chien comme marqueur d'exposition à l'amiante, source commune de développement de mésothéliome chez l'être humain et le Chien (Bukowski et Wartenberg, 1997).

**Figure 9 : Le Chien comme sentinelle d'agents cancérigènes (d'après Hegedus *et al.*, 2023)**



En outre, certains traits comportementaux des chiens (exploration proche du sol, exploration buccale des objets, se toiletter) expliquent qu'ils sont exposés aux composants chimiques souvent à des concentrations plus élevées que celles observées chez les êtres humains (Ruple *et al.*, 2022). De même, ces comportements peuvent se rapprocher de ceux des enfants en bas-âge : la présence de produits chimiques toxiques chez les chiens peut donc être un signe d'alerte précoce pour la santé des enfants (Poma *et al.*, 2020). En particulier, il a été reconnu que des chiens avec une plombémie élevée constituent de bons prédictors de la plombémie des enfants vivants dans le même foyer (Bukowski et Wartenberg, 1997). De surcroît, des quantités similaires de cotinine, un métabolite de la nicotine, étaient retrouvées dans les poils de chiens et les cheveux d'enfants, suggérant alors la pertinence du Chien comme sentinelle du tabagisme passif pour la santé publique, notamment celle des enfants (Hegedus *et al.*, 2023). Le Chien peut de ce fait être reconnu comme une bio-sentinelle des expositions olfactives et des contaminants chimiques environnementaux.

Le Chien partage aussi étroitement l'environnement extérieur de l'être humain. Il peut ainsi être considéré comme une sentinelle de plusieurs zoonoses, vectorisées ou non, pour lesquelles il présente des facteurs de risque communs avec l'être humain de contracter la maladie. C'est par exemple le cas de maladie de Lyme, de la leptospirose ou encore de la fièvre Q, où l'on observe un chevauchement spatial des cas de séropositivité humaine et canine (Milkovičová *et al.*, 2023 ; Orr *et al.*, 2022 ; Sohn-Hausner *et al.*, 2023). Pour la leptospirose, où le Chien constitue un lien épidémiologique entre les sources environnementales de contamination et l'être humain (par contact direct avec l'urine contaminée), il représenterait une sentinelle fiable même dans des zones de faible prévalence de cas humains (Sohn-Hausner *et al.*, 2023).

### **b. Partage d'un mode de vie**

Au-delà de l'étroit partage de l'environnement local physico-chimique entourant le Chien et son propriétaire, le mode de vie de ce dernier imprègne aussi le Chien de manière systémique.

Les influences culturelles se répercuteraient également sur les chiens. Comme chez les êtres humains, l'incidence de l'obésité chez le Chien augmente et entraîne une diminution de l'espérance de vie. Récemment, le taux de prévalence de l'obésité chez le Chien s'échelonnait entre 25 et 44 % dans les pays développés. Aux États-Unis, près de 56 % des chiens seraient obèses ou en surpoids (Suarez *et al.*, 2022). L'être humain et le Chien partagent certaines caractéristiques de mode de vie obésogènes, tels que les interrelations entre la gestion de l'alimentation, la pratique de l'activité physique et les facteurs sociaux (Chandler *et al.*, 2017). Toutefois, le surpoids des propriétaires s'avère être le facteur de risque le plus important dans l'occurrence de l'obésité chez le Chien (Hoffman *et al.*, 2018 ; Nijland *et al.*, 2010). Selon Suarez *et coll.*, les chiens de propriétaires obèses seraient trois fois plus à risque d'être eux-mêmes obèses (Suarez *et al.*, 2022). Le poids du propriétaire, son état de santé et plus largement ses comportements autour de l'alimentation et de l'activité physique influencent en conséquence l'alimentation de leur chien, son activité physique, son état de santé et sa note d'état (Kienzle *et al.*, 1998 ; Rohlf *et al.*, 2010). Les propriétaires les plus enclins à faire pratiquer une activité physique appropriée à leur chien étaient aussi les plus susceptibles de nourrir correctement leur chien. En outre, plus les propriétaires accordaient de l'importance à leur propre exercice physique, plus ils faisaient pratiquer une activité physique appropriée à leur chien (Rohlf *et al.*, 2010).

Il est important de saisir ici la notion de réciprocité dans l'étude des exposomes humains et canins. En effet, si l'étude de l'exposome du Chien a un fort intérêt pour l'étude de celui de l'être humain, l'inverse est aussi vrai. Dans une étude examinant le lien enfant-chien, il a été montré que les enfants contribuaient à la qualité de vie de leur chien au même titre que les chiens avaient le potentiel d'améliorer la qualité de vie des enfants (Giraudet *et al.*, 2022).

Le partage d'un environnement extérieur, domestique et d'un mode de vie entre le chien et son propriétaire englobent la définition de l'exposome de manière exhaustive et permet ainsi de conclure à un fort chevauchement entre les exposomes canins et humains. Or, quelques autres espèces domestiques seraient aussi susceptibles de présenter un tel chevauchement. Cela amène donc à se demander quelles sont les raisons expliquant que l'exposome du Chien, plus que n'importe quel autre animal de compagnie, reflète le plus celui de l'être humain.

### **c. Projection anthropomorphique**

La corrélation positive entre la masse pondérale des chiens et celle de leurs propriétaires sous-entend que ces derniers projettent leurs attitudes personnelles et leurs comportements envers leurs chiens. Cette idée est corroborée par la constatation que le degré d'embonpoint des chiens est positivement corrélé à la durée de possession. C'est la durée d'exposition à un mode de vie obésogène, partagée par le propriétaire avec son chien, qui aurait le plus d'impact sur l'état d'obésité du chien (Nijland *et al.*, 2010). De plus, dans une étude publiée en 2022, 86 % des propriétaires obèses possédant un chien obèse estimaient que ce dernier était en bonne santé : l'obésité n'était donc pas perçue comme une maladie (Suarez *et al.*, 2022). Les chiens obèses sont considérés comme des pairs et certains de leurs besoins fondamentaux, comme l'activité physique, se trouvent ignorés (Kienzle *et al.*, 1998). Par ailleurs, un programme de perte de poids simultanément conçu pour chien et propriétaire a montré qu'une perte de poids active sur l'un des deux était reliée à une perte de poids « passive » sur l'autre membre, objectivant la réciprocité de la relation être humain-Chien (Niese *et al.*, 2021). Par ailleurs, l'étude des facteurs décisionnels de l'achat de l'alimentation des propriétaires européens et nord-américains a mis en évidence que des personnes suivant un régime végétarien, végétalien, cétogène ou paléolithique étaient plus susceptibles de nourrir leur chien avec une alimentation labélisée sans céréales. De même, les propriétaires ayant une

alimentation de qualité « premium » (selon la définition du département de l'Agriculture des États-Unis, définie telle que « naturelle » ou « biologique ») sont plus susceptibles de fournir également une alimentation de qualité « premium » pour leur chien (Banton *et al.*, 2021). Ces projections de croyances, d'habitudes et de mode de vie sont des indicateurs d'anthropomorphisme, qui peuvent amener à une erreur de jugement de la part des propriétaires (Elies et Schauder, 2018 ; Kienzle *et al.*, 1998).

Ainsi, certaines composantes de l'exposome partagé relèvent de la construction identitaire du propriétaire. La relation être humain-Chien est soumise à une forte codépendance, qui relève de la coévolution au fil du temps. Au quotidien, le chien dépend de son propriétaire pour la réalisation de ses besoins fondamentaux. Le propriétaire dépend réciproquement de son chien d'un point de vue matériel, mais aussi d'un point de vue affectif. Les frontières interspécifiques entre l'être humain et le Chien deviennent de plus en plus perméables au sein de cette relation (Elies et Schauder, 2018). L'anthropomorphisme du Chien conduit de ce fait à un partage étriqué de l'exposome, bien davantage que le Chat par exemple, où aucune corrélation entre le poids du propriétaire et celui du Chat n'a été retrouvée (Nijland *et al.*, 2010), suggérant ainsi une absence de corrélation entre alimentation et apport calorique chez le Chat et alimentation et apport calorique chez l'être humain. C'est ainsi cette projection anthropomorphique qui est à l'origine du chevauchement si étroit entre les deux exposomes.

En somme, l'espèce canine partage étroitement l'environnement physique et chimique de l'être humain, à bien plus large échelle que d'autres espèces animales, mettant en lumière la coévolution étroite entre Chien et être humain. Une durée de vie plus courte, le partage d'un environnement commun avec l'être humain, un génome proche de celui de l'être humain et le développement de plusieurs maladies similaires à l'être humain, sont les éléments qui font du Chien une excellente sentinelle de l'exposome humain (Wise *et al.*, 2020). Le Chien se voit donc attribuer le rôle d'égérie du concept de *One Health* pour la surveillance et l'étude des exposomes (Hegedus *et al.*, 2023).

L'utilisation du Chien comme modèle d'étude de l'exposome comporte cependant quelques limites. Tout d'abord, dans un contexte d'étude interventionnelle, la coopération de la part du propriétaire pour exposer son chien à la, ou aux expositions étudiées, est non seulement nécessaire, mais est très probablement aussi un facteur très limitant (surtout si ces expositions sont pensées comme délétères pour la santé du chien). Dans un contexte d'étude observationnelle, la coopération du propriétaire afin de collecter les données est là encore nécessaire (Sanchez, 2020). Enfin, bien qu'il existe de nombreuses expositions qui peuvent être étudiées concomitamment chez le Chien et chez l'être humain, il en existe de nombreuses autres propres à l'être humain (la consommation d'alcool, le stress mental et psychologique, certaines infections...).

## **2. Exposome et facteurs de risque potentiellement associés au décès**

Le but de cette thèse n'est pas d'établir une description exhaustive de l'exposome des chiens, mais d'identifier, parmi l'exposome, les expositions étant les plus à même de constituer des facteurs de risque de mortalité toute cause chez les chiens de l'étude. Par souci de complexité et de réalisation pratique, nous nous concentrerons uniquement sur certaines expositions. En effet, il est difficile voire impossible de recueillir l'ensemble de l'exposome d'un chien qui n'a pas été suivi dès la naissance. Nous allons donc essayer d'étoffer l'association entre mortalité et exposome,

représenté ici par le mode de vie (activité physique, alimentation) et le cadre de vie (pollution atmosphérique, fumée de cigarette).

## **A. L'activité physique**

### **a. *Activité physique et exposome***

Il est pertinent de se demander dans quelle mesure l'activité physique appartient à l'exposome d'un individu. Selon Vrijheid, l'activité physique est incluse dans l'exposome externe spécifique en tant qu'habitude de mode de vie qui est propre à chaque individu (Vrijheid, 2014). Pour l'être humain, l'activité physique est un comportement car il choisit d'interagir avec son environnement en pratiquant une activité. Pour le Chien, le concept de choix est davantage discutable car bien souvent il se retrouve exposé à une activité à travers le choix de son propriétaire.

Par ailleurs, il est approprié d'étudier l'activité physique comme variable appartenant à l'exposome pour plusieurs raisons :

- L'activité physique est une variable du mode de vie facilement modifiable à l'échelle individuelle.

- L'activité fait partie des principaux facteurs environnementaux identifiés comme facteurs de risque de mortalité chez les personnes âgées, avec l'alimentation et le tabagisme (Haveman-Nies, 2003).

- De multiples études qui recherchent un lien entre exposome et état de santé chez l'être humain incluent l'activité physique dans leurs données en tant qu'exposition environnementale faisant partie de l'exposome (Maitre *et al.*, 2018 ; Poveda *et al.*, 2022).

- Dans leur récente étude analysant les données environnementales afin de caractériser le vieillissement des chiens de leur cohorte, l'équipe du *Dog Aging Project* décrit l'activité physique comme une exposition environnementale au même titre que les polluants, le tabac ou l'alimentation par exemple (Schwartz *et al.*, 2023).

### **b. *Activité physique et décès toute cause***

L'inactivité physique serait aujourd'hui responsable de 9 % des décès mondiaux (Lee *et al.*, 2012) et plus de 25 % des adultes de la population mondiale peuvent être qualifiés de physiquement inactifs (Tainio *et al.*, 2021). Un mode de vie sédentaire est associé à une augmentation de 20 à 30 % du risque de mortalité (Haileamlak, 2019). Dans une étude publiée en 2014, les personnes âgées qui étaient physiquement inactives survivaient en médiane deux ans de moins que leurs pairs qui étaient actifs (Rizzuto et Fratiglioni, 2014). La sédentarité entrainerait l'activation de réseaux promoteurs de l'inflammation, favorisant la croissance tumorale, l'insulino-résistance, l'athérosclérose, la neurodégénérescence. Ces mécanismes sont à l'origine de l'apparition de maladies appartenant au « *diseasome* » (ensemble de maladies partageant des mécanismes pathogéniques, Brandt et Pedersen, 2010) de la sédentarité : le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, le cancer du côlon, le cancer du sein, et la démence (Brandt et Pedersen, 2010 ; Poveda *et al.*, 2022). Parallèlement, la pratique d'une activité physique chez l'être humain est associée à une réduction du risque de décès toute cause : pratiquer une activité physique pourrait réduire le risque de mortalité toute cause à hauteur de 14 à 35 % selon les études et les intensités d'activité (Brandt et Pedersen, 2010 ; Rizzuto et Fratiglioni, 2014 ; Samitz *et al.*, 2011). Les

réductions de la mortalité correspondant à une pratique d'activité modérée à intense de 150 minutes et 300 minutes par semaine étaient respectivement de 14 et 26 % (Samitz et al., 2011). Plus récemment, l'OMS estime que 150 minutes d'activité physique par semaine suffiraient à réduire la mortalité toute cause de 28 % (World Health Organization, 2023). Les effets protecteurs de la pratique d'une activité physique régulière seraient dus aux myokines, des molécules produites par les muscles lors d'un effort. Ces myokines seraient à l'origine de la médiation d'effets anti-inflammatoires à la fois locaux et systémiques (Brandt et Pedersen, 2010 ; Nishii *et al.*, 2023). En réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, la pratique d'une activité physique modérée à intense est associée à une diminution de l'usure des télomères (Güneşliol *et al.*, 2023 ; Navarro-Ibarra *et al.*, 2019).

Chez le Chien, la pratique d'une activité physique semble associée à une diminution du risque d'obésité (Chandler *et al.*, 2017), mais à notre connaissance, il n'y a pas d'étude ayant objectivé l'association entre activité physique et décès toute cause (McCune et Promislow, 2021).

## **B. Le régime alimentaire**

### **a. Régime alimentaire chez l'être humain et décès toute cause**

De nombreuses études se concentrant sur le régime méditerranéen (forte consommation de légumes, fruits, oléagineux, légumineuses, poisson et faible consommation de viande rouge et transformée) ont observé que les personnes qui suivaient ce régime avaient un risque diminué de mortalité toute cause de près d'un cinquième (Ahmad *et al.*, 2023 ; Knoops *et al.*, 2004). Toutefois, le régime méditerranéen n'illustre qu'un certain type de régime alimentaire sain et plusieurs études démontrent l'intérêt des régimes DASH (« *Diet Approches to Stopping Hypertension* »), végétariens ou encore nordiques (fruits, légumes, grains entiers, légumineuses, produits laitiers faible en gras, poissons gras, crustacés, gibier, volaille). Dans ces régimes alimentaires sains, les aliments communs constituant une alimentation saine étaient les aliments riches en antioxydants (grains complets, fruits, légumes), lipides polyinsaturés (poissons, oléagineux) et oméga-3. Au contraire, les aliments pro-inflammatoires comme les viandes rouges, les viandes transformées, et les sucres raffinés étaient limités dans ces régimes alimentaires sains (Navarro-Ibarra *et al.*, 2019). Ces études ont ainsi montré qu'une plus forte adhésion à des modèles variés d'alimentation saine était associée à une réduction du risque de mortalité toute cause (Jayanama *et al.*, 2021 ; Shan *et al.*, 2023 ; Sotos-Prieto *et al.*, 2017) ; une méta-analyse a quantifié entre 17 et 26 % la réduction de ce risque (Morze *et al.*, 2020). Ces régimes alimentaires seraient associés à une longueur accrue des télomères, au contraire des régimes pro-inflammatoires qui sont associés à un raccourcissement des télomères (Navarro-Ibarra *et al.*, 2019). Une diminution du stress oxydatif et de l'inflammation font partie des mécanismes majeurs par lesquels une alimentation saine pourrait expliquer l'atténuation de l'usure des télomères (Güneşliol *et al.*, 2023 ; Lewis *et al.*, 2023). Un régime alimentaire sain ciblerait globalement l'ensemble des phénomènes biologiques du vieillissement, tout comme une restriction calorique (Grande De França *et al.*, 2023). Ainsi, au-delà de réduire le risque de mortalité, combiner une alimentation saine avec d'autres facteurs de style de vie permettrait d'augmenter la durée de vie en bonne santé de huit à dix ans (Hu, 2023 ; Sotos-Prieto *et al.*, 2017).

### **b. Régime alimentaire et données de santé chez le Chien**

Bien qu'il existe dans la littérature des données concernant les effets de l'alimentation sur la santé du Chien, il n'y a que très peu d'études rigoureuses à grande échelle axées sur le lien entre alimentation et longévité des chiens (McCune et Promislow, 2021). On retrouve beaucoup d'études

analysant l'impact de l'obésité sur la qualité de vie, avec par exemple le développement d'affections arthrosiques, mais selon McCune et Promislow, il serait nécessaire d'étudier davantage l'effet de l'obésité chez le Chien sur d'autres états de santé et sur la manière dont le vieillissement en est impacté (McCune et Promislow, 2021).

Identifier la balance calorique appropriée afin de garder le Chien à une note d'état corporel (NEC) idéale est reconnu comme un objectif important pour permettre une longévité en bonne santé. Le maintien d'un poids de forme adapté, avec une NEC entre deux et quatre sur l'échelle de cinq, pourrait augmenter la durée de vie médiane de deux ans, en même temps que retarder l'apparition de maladies chroniques (Adams *et al.*, 2015 ; Groves, 2019). Il existe de ce fait une bivalence concernant le régime alimentaire chez le Chien : si des données suggèrent qu'une moindre quantité serait favorable à l'augmentation de la longévité (Lawler *et al.*, 2008 ; Sgarbieri et Pacheco, 2017), il manque encore cruellement de ressources concernant la question de la qualité de l'alimentation. De nombreuses études soulignent chez l'être humain l'importance de la qualité des sources de micronutriments : des carences en certains micronutriments sont en effets associés à l'apparition de troubles chroniques fréquents dans une population vieillissante (Marsman *et al.*, 2018 ; Hu, 2023). Cependant, il est intéressant de noter que par rapport à l'être humain, le Chien est généralement, nourri à base de gammes d'alimentation formulées répondant spécialement à ses besoins en termes de macro et micronutriments. La question de la qualité de l'alimentation du Chien – hormis la ration ménagère – relève alors plus d'un choix unique, celui de la gamme achetée. Cela s'oppose drastiquement à l'alimentation de l'être humain, où en vertu d'avoir une alimentation de qualité, celui-ci doit constamment composer avec des choix multiples à partir de nombreuses et diverses sources d'aliments.

## **C. L'environnement fumeur**

### **a. Tabagisme chez l'être humain et décès toute cause**

Plus de 70 composants du tabac ont été identifiés comme cancérigènes sur des animaux de laboratoires et sur l'être humain, et d'autres molécules sont identifiées comme « cocarcinogènes » : elles augmentent la capacité néoplasique des cancérigènes lorsqu'elles y sont associées (Lewandowska *et al.*, 2019). Actuellement, le nombre de décès causé par le tabagisme dans le monde et chez l'être humain est évalué à six millions (Lewandowska *et al.*, 2019) et pourrait atteindre les huit millions d'ici 2030 (McCune et Promislow, 2021). Le tabagisme est probablement associé à une accélération du vieillissement chez l'être humain (Ruple *et al.*, 2022), en provoquant des modifications épigénétiques et un raccourcissement des télomères (Durham *et al.*, 2022 ; Gao *et al.*, 2016). Le tabagisme est un facteur de risque majeur de développement de plusieurs maladies : cardiovasculaires, respiratoires ainsi que différents cancers (Gao *et al.*, 2016 ; Ruple *et al.*, 2022). La Société Américaine du Cancer a mis en évidence une association causale entre le tabagisme et le développement d'au moins 16 types de cancers différents (Lewandowska *et al.*, 2019). On estime que le tabagisme représente le facteur de risque de décès toute cause le plus évitable (Gellert *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2023). Quel que soit l'âge, en retirant cette habitude du mode de vie, l'espérance de vie augmenterait de plusieurs années, et ce d'autant plus que l'arrêt est précoce (Lewandowska *et al.*, 2019 ; Zuhail *et al.*, 2023). Selon les études, le risque de mortalité toute cause serait 1,5 à 2 fois plus élevé pour un fumeur et 1,3 fois plus élevé pour un ancien fumeur (Gellert *et al.*, 2012; Zuhail *et al.*, 2023). *A contrario*, il est intéressant de constater que des études similaires réalisées sur des nonagénaires et sur des centenaires n'ont pas montré d'association entre la longévité et le statut fumeur actuel ou passé (Rizzuto et Fratiglioni, 2014). Ce phénomène peut être

expliqué par le biais du survivant : les fumeurs encore en vie à cet âge-ci bénéficieraient d'un terrain génétique ou d'un exposome protecteur.

Le tabagisme passif consiste en l'inhalation à la fois de la fumée exhalée par les fumeurs actifs et la fumée émise par l'extrémité incandescente de la cigarette (Pinello *et al.*, 2017). Chez l'être humain, le tabagisme passif est également cancérigène car la fumée s'échappant de l'extrémité incandescente est quatre fois plus nocive que celle inhalée par le fumeur. Il a été confirmé que la cotinine constitue un biomarqueur fiable discriminant les chiens exposés au tabagisme passif des chiens non exposés : les chiens vivants avec des propriétaires qui fument ont de plus fortes concentrations de cotinine dans le sérum, dans l'urine, et dans les poils que les chiens non exposés à la fumée (Groppetti *et al.*, 2023). Le tabagisme passif augmente chez l'être humain le risque de cancer du poumon de 25 %, et participe également à l'augmentation du risque d'autres types de cancers (Lewandowska *et al.*, 2019).

#### **b. Tabagisme passif et données de santé chez le Chien**

Peu d'études traitent de l'exposition au tabagisme passif chez le Chien (Roza et Viegas, 2007). Des données récentes suggèrent que le Chien serait une victime sous-estimée du tabagisme passif, notamment car les chiens sont des « renifleurs actifs » et donc plus largement exposés à l'éventail des contaminants exhalés puis déposés sur les surfaces domestiques (Pinello *et al.*, 2017). L'inhalation de fumée de cigarettes occasionne les mêmes changements cytologiques chez le Chien et chez l'être humain, témoignant de l'état inflammatoire des voies respiratoires. On retrouve ainsi des populations accrues de lymphocytes, de macrophages et de l'antracose dans le cytoplasme de ces derniers (Hegedus *et al.*, 2023). Tout comme chez l'être humain, une exposition à la fumée de cigarette au long terme entraîne une fibrose pulmonaire chez le Chien (Roza et Viegas, 2007).

L'exposition au tabac chez le Chien était associée à l'augmentation de la prévalence d'affections de l'appareil respiratoire extra et intrathoracique, des néoplasies pulmonaires, nasales ainsi que des lymphomes (Ruple *et al.*, 2022). De plus, parmi les chiens ayant un lymphome, une association significative était retrouvée entre un tabagisme passif et une prolifération accrue du lymphome, exprimée par l'index Ki-67 (Pinello *et al.*, 2017). Il a par ailleurs été observé une relation selon le morphotype des chiens exposés au tabagisme passif : les dolichocéphales sont plus à risque de néoplasies nasales tandis que les brachycéphales sont plus à risque de néoplasies pulmonaires (Reif *et al.*, 1998). Il semblerait également que le tabagisme passif constitue un facteur de risque essentiel du développement de carcinome urothéliaux chez le Chien (Hegedus *et al.*, 2023 ; Knapp *et al.*, 2024). Le passage transplacentaire de cotinine a récemment été démontré chez les chiennes gestantes (Pizzi *et al.*, 2023) : l'impact du tabagisme passif sur le Chien est de plus en plus connu et révélé. Ainsi, si l'association entre l'exposition à la fumée de cigarette et la longévité n'a pas encore été mise en évidence chez les chiens (Ruple *et al.*, 2022), les auteurs actuels s'accordent pour sensibiliser les propriétaires sur des dommages conséquents que peut induire le tabagisme passif sur les chiens.

### **D. La pollution atmosphérique**

#### **a. Pollution atmosphérique et mortalité chez l'être humain**

La pollution atmosphérique a récemment été classée comme le 6<sup>ème</sup> facteur de risque le plus influent affectant la santé publique, avec 90 % de la population mondiale vivant dans un environnement qui dépasse les valeurs de la qualité de l'air selon l'OMS (Tainio *et al.*, 2021). Une

forte densité de population, un trafic automobile intensif, et la présence d'industries sont responsables de l'augmentation des concentrations en polluants atmosphériques. A l'échelle mondiale, les particules fines inférieures à 2,5 µm (PM2,5) sont liées à 4,2 millions de décès (Durham *et al.*, 2022). En 2019, l'observatoire régional d'Île-de-France a mis en évidence que, dans cette région, la pollution atmosphérique était responsable de près d'un décès sur dix. La perte d'espérance de vie est plus marquée à Paris et dans le reste de la métropole par rapport au reste de la France continentale : l'ensemble de la métropole regroupent les deux tiers des décès évitables si les niveaux de PM2,5 étaient ramenés au seuil fixé par l'OMS (Observatoire régional de santé Île-de-France, 2022). Par ailleurs, une étude menée aux États-Unis a montré que 15 % de l'augmentation globale de l'espérance de vie pouvait être associée à la réduction de la pollution atmosphérique observée entre les années 1980 et 1990 dans les zones métropolitaines étudiées (Pope *et al.*, 2009).

De nombreuses études mettent en évidence que la pollution atmosphérique participe à l'accélération du vieillissement, en impactant plusieurs phénomènes biologiques du vieillissement (Peters *et al.*, 2021 ; Scieszka *et al.*, 2023). La pollution atmosphérique contribuerait à la diminution de la longueur des télomères dans plusieurs types cellulaires incluant les leucocytes, les pneumocytes et les cellules placentaires. De plus, dans une étude publiée en 2022, une exposition prénatale à un air pollué était responsable d'un raccourcissement des télomères leucocytaires à la naissance (Durham *et al.*, 2022). En outre, des modifications épigénétiques induites par la pollution atmosphérique ont été associées au cancer du poumon, à des maladies cardiovasculaires et à la maladie d'Alzheimer, entre autres (Scieszka *et al.*, 2023). La pollution atmosphérique favorise également le stress oxydatif cellulaire, touchant principalement les voies aériennes et les poumons, étant donné que les particules atmosphériques sont inhalées (Scieszka *et al.*, 2023).

#### **b. Pollution atmosphérique et données de santé chez le Chien**

Chez les chiens vivants dans l'État de Washington (États-Unis), un taux de prévalence de carcinome épidermoïde des amygdales plus important a été observé parmi les chiens vivant en milieu urbain, comparé à ceux vivant en milieu rural (Bukowski et Wartenberg, 1997). Plus récemment, il a été mis en évidence un taux d'incidence accru de carcinome urothélial chez les chiens vivant en zone urbaine, corrélée à l'activité industrielle (Smith *et al.*, 2022 ; Wise *et al.*, 2020). Dans l'étude de Smith *et al.*, près de 42 % des chiens atteints de carcinome urothélial vivaient dans une zone excédant la limite d'ozone, comparé à 14 % des chiens non affecté par un tel carcinome. L'ozone n'est pas un facteur carcinogène en tant que tel mais représente un marqueur de la pollution atmosphérique (Smith *et al.*, 2022). Par ailleurs, la pollution aérienne pourrait également être impliquée en tant que facteur de risque dans le développement de lymphome chez le Chien, au même titre que chez l'être humain. Une association significative a été retrouvée chez les chiens entre le fait de vivre ou non à proximité d'axes routiers importants et le développement de lymphome (Wise *et al.*, 2020 ; Zanini *et al.*, 2013). Dans l'étude de Smith *et al.*, 52 % des chiens atteints de lymphomes vivaient dans une zone excédant la limite d'ozone, contre 29 % des chiens témoins non affectés par un lymphome (Smith *et al.*, 2022).

### **3. Bilan**

L'étude de l'exposome se révèle cruciale pour tenter de comprendre les répercussions sanitaires des facteurs environnementaux. Les études épidémiologiques chez l'être humain ne cessent de montrer qu'il est possible de maximiser la durée de vie en bonne santé en maîtrisant certains de ces facteurs environnementaux. En particulier, nous avons vu que chez l'être humain,

avoir une alimentation de bonne qualité, pratiquer une activité physique régulière et ne pas fumer ou ne pas vivre dans un environnement fumeur étaient associés positivement au taux de survie. Une augmentation de l'activité physique dans une population inactive, un retour à un poids physiologique dans une population obèse, ou bien l'arrêt de consommation de tabac dans une population fumeuse entraînaient des augmentations significatives de l'espérance de vie (Lee *et al.*, 2012). En outre, dans l'étude SENECA à échelle européenne, il a été montré qu'une la combinaison de ces facteurs permettait une augmentation significative de l'espérance de vie qui était quantitativement plus importante que lorsque ces facteurs étaient modifiés individuellement (Haveman-Nies, 2003). Il serait alors possible de prévenir la survenue de nombreuses maladies chroniques et de décès en opérant des changements de mode de vie (Czene *et al.*, 2002).

Au sein d'un environnement partagé, le Chien est ainsi reconnu comme une sentinelle involontaire de l'exposome humain. Avec une durée de vie plus courte, la période de latence pour que les effets d'une exposition environnementale chronique se manifeste n'est seulement que de quelques années pour le Chien, alors qu'elle se compte en décennies pour l'être humain. Mais bien que les chiens soient exposés aux mêmes facteurs environnementaux que leurs propriétaires et développent des pathologies comparables, il existe peu d'études analysant comment ces facteurs influencent l'apparition de maladie et la longévité chez les chiens. Les études antérieures se limitent à des échantillons de taille ou de zones géographiques réduites (Schwartz *et al.*, 2023). Par ailleurs, l'étude des facteurs de risque de décès ne s'intéresse généralement pas à des chiens *a priori* sains mais plutôt à des chiens présentant déjà des maladies. L'étude rétrospective de Sara Hoummady et al. était pionnière dans le cadre de la recherche des facteurs de risque de décès toute cause de chiens âgés *a priori* sains (Hoummady *et al.*, 2016). L'objet de la deuxième partie de cette thèse sera d'extraire les informations relatives à l'exposome des chiens de la cohorte SeniorDog, qui sont des chiens âgés et cliniquement en bonne santé. En effet, à notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée sur les facteurs de risque de décès toute cause relatifs à l'exposome chez le Chien âgé *a priori* en bonne santé. Des études sur ces populations devraient se multiplier afin d'améliorer les connaissances en matière de médecine vétérinaire gériatrique.



# Deuxième partie : travail personnel

---

## 1. Introduction

La première partie bibliographique a permis de mettre en lumière le concept d'exposome et d'analyser l'importance de l'environnement sur la santé des individus. Évaluer l'exposome est un enjeu actuel : il s'agit en premier lieu d'identifier les expositions environnementales puis d'étudier les risques que représente chacune des expositions sur l'état de santé, l'apparition de maladie, la longévité en bonne santé et la mortalité.

L'objectif de notre étude expérimentale suit cette logique : nous chercherons à étudier les quatre composantes de l'exposome citées plus haut, l'activité physique, le régime alimentaire, l'environnement fumeur et la pollution atmosphérique, que nous avons identifiées comme facteurs de risque de décès potentiels chez le Chien et qui peuvent avoir des effets chroniques sur l'état de santé. L'étude concerne les chiens de la cohorte SeniorDog, cliniquement en bonne santé, et inclus à partir de neuf ans. Ainsi, les facteurs de risque environnementaux associés à une mort prématurée ne peuvent pas être étudiés avec les données de cette cohorte.

## 2. Matériels et méthodes

### A. Échantillon

Pour répondre à la problématique de notre étude, l'échantillon utilisé est celui de la cohorte SeniorDog. SeniorDog est une cohorte, de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA), dont les recrutements ont débuté en mars 2015 et dont le suivi s'est arrêté en juillet 2020. Elle avait pour but initial d'étudier la fragilité chez le Chien âgé (diminution des réserves et des résistances face aux stress résultant de déclin cumulatifs dans plusieurs systèmes physiologiques et causant une vulnérabilité aux événements indésirables (Fried *et al.*, 2001 ; Lemaréchal, 2022). Au total, 80 chiens de race Golden et Labrador Retrievers âgés de neuf ans et plus et vivant dans un contexte familial ont été recrutés volontairement.

Le recrutement des chiens a été mené grâce à différents moyens de communications : par un site internet conçu pour la cohorte, par appel téléphonique parmi la base de données du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA), par communication écrite dans le magazine « 30 millions d'amis », par des affiches distribuées dans les cliniques vétérinaires proches de l'EnvA, par campagne de vétérinaires auprès de leur patientèle, par le Retriever Club et par rencontre de propriétaires dans des parcs.

Les appels téléphoniques parmi la base de données du ChuvA ont permis de proposer à plus de 450 propriétaires de participer à l'étude. Le nombre de propriétaires contactés par les autres types de recrutement n'est pas connu. La répartition selon le mode de recrutement n'est ainsi pas connue.

L'âge minimum d'inclusion était fixé à neuf ans car c'est l'âge à partir duquel les chiens de grand format (dont le poids dépasse 22,7 kg) entrent en stade gériatrique (Bellows *et al.*, 2015).

Le recrutement de la cohorte s'est centralisé autour de deux races seulement : le Golden Retriever et le Labrador Retriever. Les raisons de ce choix sont les suivantes :

- Ce sont deux races très répandues en France (appartenant au top 10 des races les plus inscrites au LOF d'après la Société Centrale Canine en 2023).
- Leur caractère et leur format facilitent les manipulations.
- Ces races sont fréquemment utilisées dans le domaine de la recherche : leurs valeurs biologiques de référence sont bien connues.
- Le Golden Retriever est une race dérivée du Labrador Retriever, ces deux races présentent une longévité médiane similaire (O'Neill *et al.*, 2013). Cette proximité génétique permet aussi une comparaison clinique aisée.

Les chiens agressifs, aveugles, malentendants, dont le schéma vaccinal n'était pas à jour, qui présentaient des signes cliniques évocateurs d'une maladie infectieuse deux semaines avant l'inclusion, qui était en restriction alimentaire, peu intéressés par la nourriture ou ne répondant pas au rappel n'ont pas été inclus dans la cohorte. Si les propriétaires vivaient avec plus d'un chien dans leur foyer, il leur a été demandé de choisir un seul chien sans leur demander d'explication.

À la date d'inclusion à J0, un questionnaire a été distribué aux propriétaires. Ce questionnaire s'intéressait à l'environnement du chien, son alimentation, ses activités effectuées sur une semaine, ses antécédents médicaux, ainsi que ses capacités physiques et cognitives. Un examen clinique, des analyses sanguines ainsi que des tests de performance physique ont été en plus réalisés. Ces évaluations à J0 ainsi que le début du suivi ont été menées par Sara Hoummady dans le cadre de sa thèse universitaire (Hoummady, 2016). Les dernières années de suivi ont été analysées par Romane Lemaréchal (Lemaréchal, 2022 ; Lemaréchal *et al.*, 2023).

SeniorDog a inclus des chiens seulement à partir du stade gériatrique : certaines expositions auxquelles le chien a été soumis durant son jeune âge ont pu être recueillies par questionnaire au propriétaire. Or le questionnaire, à l'époque où l'étude a été menée, n'avait pas pour but l'étude de l'exposome des chiens mais l'étude du vieillissement et de l'évaluation de la fragilité des chiens à J0. De ce fait, seule une partie de l'exposome peut être extraite par l'intermédiaire du questionnaire.

## **B. Caractérisation du critère de jugement**

Le critère de jugement étudié est le décès toute cause de l'animal (variable binaire). La date de survenue du décès était rapportée par le propriétaire lors du suivi périodique, par appel téléphonique ou bien par courrier électronique. Le suivi était effectué tous les trois mois au cours de la première année, puis tous les ans jusque juillet 2020 (questionnaire de suivi en Annexe 2).

## **C. Caractérisation des expositions d'intérêt**

### **a. *Activité physique***

La première composante de l'exposome qui constituera une exposition d'intérêt dans le cadre de cette étude est l'activité physique.

L'activité physique des chiens de SeniorDog a pu être évaluée grâce au questionnaire remis aux propriétaires à J0 (Annexe 1).

Le questionnaire de l'étude SeniorDog est une adaptation de celui de l'étude de Sallander qui a montré sa fiabilité et sa validité chez le chien (Sallander *et al.*, 2001). Dans l'étude de Sallander, pour l'activité physique, les propriétaires étaient questionnés sur la durée de différentes activités qu'ils pratiquaient avec leur chien, puis cette évaluation subjective était comparée à un enregistrement monitoré de l'activité physique sur une semaine et les résultats ont montré de très bonnes corrélations. Dans le questionnaire SeniorDog, sept activités étaient renseignées : promenade (avec ou sans laisse), jeu avec objets, jeu avec d'autres chiens, course à pied avec le propriétaire, vélo avec le propriétaire, agility et chasse. Pour chacune de ces activités proposées, le propriétaire indiquait le volume horaire hebdomadaire total consacré par semaine à réaliser l'activité donnée avec son chien (Annexe 1). Seules les activités pratiquées avec le propriétaire étaient renseignées et non celles où le chien était seul, car elles ne peuvent être évaluées rigoureusement. Dans notre cohorte, certains chiens étaient seulement laissés en liberté dans le jardin en guise de sortie.

La composante activité physique a été codée par Romane Lemaréchal dans sa thèse sur la fragilité. La méthode d'obtention de cette variable est rappelée ici. Le détail de cette méthode d'obtention est décrit dans le manuscrit de thèse de Romane Lemaréchal (Lemaréchal, 2022).

Pour obtenir une estimation de la dépense énergétique liée à l'activité physique des chiens de SeniorDog, il a été nécessaire d'obtenir une approximation de l'intensité de chaque activité mentionnée dans le questionnaire. L'intensité de chaque activité était définie par le pourcentage de VO<sub>2</sub>max (volume maximal d'oxygène consommable par unité de temps) nécessaire pour réaliser cette activité (Taylor *et al.*, 1978). Un score d'intensité est ensuite attribué à chaque activité (Annexe 3).

La dépense énergétique peut être approchée mathématiquement par l'index d'activité métabolique (AMI) qui est le produit de la durée de l'activité par son intensité (Taylor *et al.*, 1978). En calculant l'AMI total, on peut alors obtenir un score d'activité physique hebdomadaire pour chaque chien. Par la suite, c'est la valeur de l'AMI qui a été utilisé comme score d'activité physique.

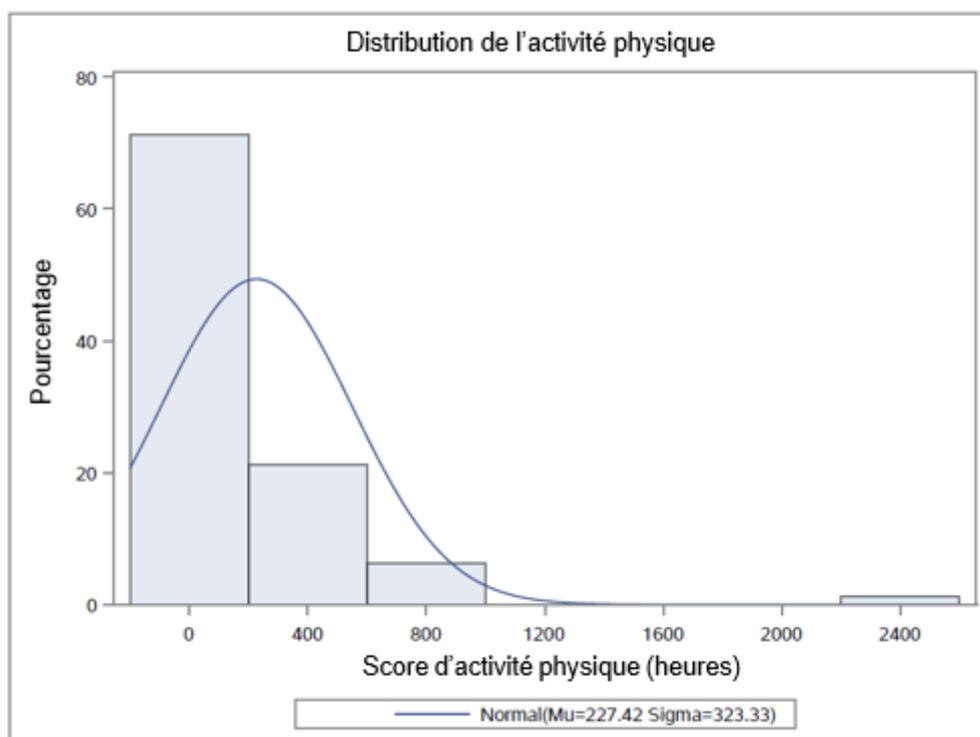
$$\text{AMI (total)} = \sum (I \times D)$$

I= intensité de l'activité (MET)

D= durée hebdomadaire de l'activité

La distribution du score d'activité physique (variable quantitative au sein de la cohorte SeniorDog (Figure 9) permet ensuite de répartir les chiens de l'échantillon en deux classes (variable binaire) à partir du premier quartile. Un score d'activité strictement supérieur au premier quartile est alors le critère qui répartit les chiens en groupes « peu actifs » versus « actifs » (Tableau 1).

**Figure 10 : Distribution de la composante activité physique au sein de la cohorte SeniorDog. L'axe des abscisses représente le score d'activité physique, exprimé en heures**



**Tableau 1 : Définition de la variable codant pour l'exposition à un niveau d'activité physique selon les données de la cohorte SeniorDog**

Caractérisation des chiens exposés à l'activité physique hebdomadaire	Critère de définition	Codage de la variable ACTIVITE
Peu actifs	< 1 <sup>er</sup> quartile	1
Modérée	≥ 1 <sup>er</sup> quartile	0

Nous cherchons à étudier si un maintien d'activité, indépendamment de toute maladie, permet un bon vieillissement et *in fine*, de retarder l'apparition du décès toute cause. L'utilisation d'une variable binaire pour représenter l'activité physique au sein de la cohorte permet d'avoir une vision large de celle-ci, dans le but surtout de discriminer les chiens étant peu actifs des chiens n'étant pas peu actifs. L'activité physique pourrait être sujette à une causalité inverse dans notre cohorte puisque l'état de santé des chiens âgés peut influencer sur leur activité. Il sera ainsi important de prendre en compte les antécédents de santé dans l'analyse.

### **b. Régime alimentaire**

La deuxième composante de l'exposome qui constituera une exposition d'intérêt dans le cadre de cette étude est l'alimentation. L'exposition à une mauvaise alimentation a été transcrite en variable binaire (Tableau 2), d'après les informations recueillies avec le questionnaire de SeniorDog. Dans le questionnaire (Annexe 1), les propriétaires spécifiaient la provenance de l'alimentation de leur chien à son jeune âge et actuellement (alimentation achetée en supermarché, en magasin spécialisé, chez le vétérinaire, ménagée ou autre). Dès lors que celle-ci était achetée en

supermarché, l'alimentation était caractérisée comme mauvaise. S'ils répondaient « autre », la nature de l'alimentation était alors vérifiée afin de déterminer la catégorie dans laquelle la classer.

La composante « régime alimentaire » de notre étude se fonde uniquement sur l'alimentation passée afin d'éviter une potentielle causalité inverse. En effet, l'alimentation donnée aux chiens au moment du recrutement dans SeniorDog pouvait être très liée à leur état de santé, notamment la présence éventuelle de pathologies chroniques.

**Tableau 2 : Définition de la variable codant pour l'exposition au régime alimentaire selon les données de la cohorte SeniorDog**

<b>Caractérisation de l'exposition à une mauvaise alimentation des chiens de SeniorDog</b>	<b>Critère de définition selon les réponses au questionnaire</b>	<b>Codage de la variable ALIMPASSEEBIN</b>
Mauvaise alimentation durant le jeune âge	Mauvaise qualité de l'alimentation passée	1
Bonne alimentation durant le jeune âge	Bonne qualité de l'alimentation passée	0

### **c. Environnement fumeur**

La troisième composante de l'exposome qui constituera une exposition d'intérêt dans le cadre de cette étude est l'environnement fumeur. L'exposition à la fumée de cigarette a été transcrite en variable binaire (Tableau 3), d'après les informations recueillies avec le questionnaire de SeniorDog (Annexe 1).

**Tableau 3 : Définition de la variable codant pour l'exposition à l'environnement fumeur selon les données de la cohorte SeniorDog**

<b>Caractérisation de l'exposition à la fumée de cigarettes des chiens de SeniorDog</b>	<b>Critère de définition</b>	<b>Codage de la variable ENVFUMEUR</b>
A un moment de sa vie	Exposition ente 2 et 5 ans OU au moment du recueil des données	1
Jamais	Ni exposé à un environnement fumeur entre 2 et 5 ans et ni au moment du recueil des données	0

La définition inclusive de la variable binaire décrivant l'environnement fumeur exclut *a priori* une causalité inverse. De plus, il parait peu vraisemblable que l'environnement fumeur du chien ait varié de façon consécutive à son état de santé actuel. En effet, ce comportement humain n'est que rarement suspecté par les propriétaires comme ayant un effet potentiel sur leur animal de compagnie. Le processus addictif du tabagisme rend également une causalité inverse peu probable. Enfin, les affections de type bronchites chroniques ne sont pas spécifiques du chien âgé.

#### **d. Environnement géographique**

Enfin, la dernière composante de l'exposome qui constituera une exposition d'intérêt dans le cadre de cette étude est l'environnement géographique. Pour traiter statistiquement l'exposition à un environnement géographique dont la pollution atmosphérique est importante, une variable binaire a été créée à partir de l'adresse postale renseignée par les propriétaires. Ils ont ainsi été discriminés en deux classes selon s'ils vivaient en Île-De-France ou en dehors (Tableau 4).

Une causalité inverse est a priori exclue car un changement du lieu de vie de façon consécutive en lien avec l'état de santé du chien paraît invraisemblable (tandis que cela est plausible chez l'être humain).

**Tableau 4 : Définition de la variable codant pour l'exposition à la pollution atmosphérique selon les données cohorte SeniorDog**

<b>Caractérisation de l'exposition à la pollution atmosphérique des chiens de SeniorDog</b>	<b>Critère de définition selon l'adresse postale</b>	<b>Codage de la variable POLLUTIONATMO</b>
Environnement avec une forte pollution atmosphérique	Habitant en région Île-de-France	1
Environnement avec une pollution atmosphérique moindre	Habitant hors de la région Île-de-France	0

### **D. Analyses statistiques**

#### **a. Partie descriptive**

Des tableaux des caractéristiques de l'échantillon selon les différentes expositions d'intérêt ont été réalisés afin d'évaluer la comparabilité clinique des chiens pour chacune des expositions d'intérêt. Les caractéristiques socio-démographiques, médicales et biologiques ont été répertoriées. Pour les variables binaires, l'effectif et le pourcentage correspondant sont indiqués et pour les variables quantitatives, la médiane et les valeurs du premier et du troisième quartiles sont indiqués.

Le but de ces tableaux est d'identifier certaines variables comme facteur de confusion potentiel dans l'association entre l'exposition d'intérêt étudiée et le décès toute cause, en jugeant la comparabilité clinique entre les groupes de chiens. Pour ce faire, notre bon sens clinique et épidémiologique a été utilisé : aucun test statistique n'a été réalisé car il s'agit ici uniquement de comparer les chiens de l'échantillon entre eux sur diverses caractéristiques individuelles et non de proposer une inférence statistique. Par ailleurs, en se basant sur l'étude récente de Nguyen et Xie, la différence moyenne standardisée (SMD) constitue un outil pour quantifier le déséquilibre entre les groupes exposés et non-exposés (Nguyen et Xie, 2021). La SMD a été calculée de la façon suivante :

Si X est quantitative

$$SMD = 100 \times |moyenne(X)_{exposés} - moyenne(X)_{non-exposés}| / \sqrt{((variance(X)_{exposés} + variance(X)_{non-exposés}) \times \frac{1}{2})}$$

Si X est binaire

$$SMD = 100 \times |p(X)_{exposés} - p(X)_{non-exposés}| / \sqrt{((p(X)_{exposés} \times (1-p(X)_{exposés}) + p(X)_{non-exposés} \times (1-p(X)_{non-exposés})) \times \frac{1}{2})}$$

Avec p(X) la proportion d'individus

D'après les auteurs, le seuil de 25 % indique généralement des différences suffisamment importantes pour attester de la non-comparabilité clinique. Cependant il convient de préciser que ce seuil ne doit pas être utilisé comme une valeur absolue et universelle. Ils suggèrent ainsi de considérer la différence moyenne standardisée comme une mesure de soutien pour évaluer le déséquilibre entre les groupes. Pour chaque exposition d'intérêt, la comparabilité clinique des chiens a donc été évaluée en premier lieu par notre regard clinique, puis était en deuxième lieu vérifiée par la valeur de la SMD (Annexe 4).

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

Les temps de survie médians selon les différentes expositions d'intérêt ont été décrit à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier univariées avec leurs intervalles de confiance au seuil de 95 %. Les bandes de confiance permettent d'apprécier l'étendue de l'incertitude sur les courbes.

De même, les temps de survie médians selon les principales covariables d'intérêt (sexe, statut vis-à-vis de la stérilisation et race) ont été décrit grâce aux courbes de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance au seuil de 95 %, afin d'étudier les associations entre ces covariables et le décès.

### **b. Partie analytique**

Afin d'évaluer la rapidité avec laquelle le décès toute cause survient et de tester l'association statistique entre les expositions d'intérêt et la rapidité de survenue du décès toute cause, le test du log-Rank a été utilisé pour déterminer si les courbes obtenues étaient significativement différentes. On considère qu'il existait une association significative entre l'exposition d'intérêt étudiée et la survenue du décès toute cause au sein de l'échantillon si le degré de signification du test du log-Rank était inférieur à 0.05.

Les courbes de Kaplan-Meier nous fournissent des associations brutes. Afin d'ajuster les associations sur des facteurs de confusion potentiels, le modèle de régression multivarié de Cox a été utilisé. Les résultats présentent tout d'abord les « *Hazard Ratios* » (HR) bruts issus des modèles univariés, quantifiant les associations brutes entre la survenue du décès et les différentes expositions d'intérêt, puis les HR ajustés issus du modèle multivarié. Tous les HR sont assortis de leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèse. Dans tous nos résultats, « HR » se rapportera à « *Hazard Ratio* ».

Dans le modèle multivarié de base, toutes les analyses ont été systématiquement ajustées sur l'âge, le sexe, la race, et la stérilisation.

Pour chacune des expositions d'intérêt, des ajustements supplémentaires ont été réalisés sur les variables considérées comme jouant un rôle de facteur de confusion potentiel dans l'association entre l'exposition d'intérêt et le décès.

Ces variables étaient celles qui vérifiaient les deux conditions ci-dessous :

1. Variable dont l'association avec le décès était présente dans notre échantillon après ajustement sur l'âge au seuil de 0,20 (Annexe 5).
2. Variable pour laquelle nous jugions d'une non-comparabilité clinique entre les chiens exposés et non-exposés et qui n'était pas une conséquence de l'exposition étudiée ou d'autres variables déjà prises en compte (comme l'âge). Dans notre étude, le déséquilibre a été apprécié à la fois par notre bon sens clinique et par la différence moyenne standardisée.

L'identification de ces variables pour chaque exposition d'intérêt est détaillée dans les Tableaux 14, 15, 16 et 17.

En considérant la taille de l'échantillon, nous avons sélectionné pour chaque exposition d'intérêt au maximum trois variables qui nous paraissaient jouer les plus grands rôles de facteur de confusion dans l'étude de l'association entre l'exposition d'intérêt et le décès (Vittinghoff et McCulloch, 2007). Ces variables étaient celles présentant la plus grande force d'association avec le décès. Les autres variables également identifiées comme susceptibles de pouvoir jouer un rôle de facteur de confusion, mais dont la force de l'association avec le décès était moindre, ont été ajoutées, une à une, dans le modèle multivarié afin de vérifier qu'elles ne jouaient pas de rôle de confusion (analyse de sensibilité, ajustement prudent).

L'hypothèse de la log-linéarité de l'association pour chaque variable quantitative incluse dans le modèle de Cox a été vérifiée. Les tracés des résidus de Martingale a notamment été tracé pour l'âge. L'hypothèse de proportionnalité des risques pour chaque variable incluse dans le modèle de Cox a été vérifiée par méthode statistique décrite par Ng'Andu (Ng'Andu, 1997). Brièvement, cette méthode consiste à introduire un terme d'interaction entre les variables incluses dans le modèle et le temps, puis à vérifier que la valeur du degré de signification de cette interaction n'était pas inférieure à 0,05.

L'intégralité des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® Studio.

### **3. Résultats**

#### **A. Descriptif de l'échantillon**

##### ***a. Valeurs manquantes***

Il n'y avait aucune valeur manquante concernant l'âge, le sexe, le statut de stérilisation, l'activité physique, l'environnement fumeur et la pollution atmosphérique pour les 80 chiens recrutés dans la cohorte SeniorDog. Il y avait une valeur manquante concernant le régime alimentaire passé d'un chien : la qualité de l'alimentation passée était inconnue car ce chien avait été adopté *posteriori*. Pour un autre chien, les renseignements concernant l'accès à l'extérieur, le lieu de repos, de vie, les antécédents médicaux et les antécédents cardiaques étaient manquants. Ces valeurs manquantes étaient supprimées.

## b. Comparabilité clinique

L'échantillon de la cohorte SeniorDog comprenait 80 chiens. À J0, l'âge médian était de 11,3 ans (10,4 ; 12,3), 43 chiens (54 %) étaient des mâles, 45 (56 %) étaient stérilisés, 35 (44 %) étaient des Golden et 53 (66 %) étaient de pure race.

- *Activité physique*

Par rapport aux chiens actifs, les chiens peu actifs, étaient plus fréquemment des femelles, étaient plus fréquemment stérilisés, avaient un poids médian plus faible et vivaient plus fréquemment en appartement. Ils étaient plus fréquemment boiteux, avaient plus fréquemment des troubles de l'audition et leur propriétaire les jugeaient plus fréquemment en mauvaise santé. Ils avaient une urémie médiane plus haute, une concentration médiane en NT-proBNP plus haute, un ratio CD4/CD8 médian plus bas (Tableau 5).

**Tableau 5 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à l'activité physique**

Caractéristiques à l'inclusion	Activité physique		
	Peu actif (n=20)	Actifs (n=60)	Total (n=80)
Age à J0 (années)*	11,7 (11,0-13,7)	11,2 (10,3-12,1)	11,3 (10,4-12,3)
Mâle (vs femelle), n (%)	6 (30 %)	37 (62 %)	43 (54 %)
Stérilisé (vs entier), n (%)	15 (75 %)	30 (50 %)	45 (56 %)
Golden (vs labrador), n (%)	10 (50 %)	25 (42 %)	35 (44 %)
Pure race (vs croisé), n (%)	12 (60 %)	41 (68 %)	53 (66 %)
Poids (kg)*	30,3 (28,5-32,7)	34,3 (31,0-37,0)	33,0 (30-36,2)
NEC (de 1 à 5)*	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-3,8)	3,5 (3,0-4,0)
Revenu < 1000€, n (%)	3 (15 %)	7 (12 %)	10 (13 %)
Chien vivant avec au moins un autre chien, n (%)	8 (40 %)	21 (35 %)	29 (36 %)
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs bonne), n (%)	4 (20 %)	12 (20 %)	16 (20 %)
Environnement fumeur (vs non-fumeur), n (%)	7 (35 %)	28 (47 %)	35 (44 %)
Forte pollution atmosphérique (vs moindre), n (%)	17 (85 %)	50 (83 %)	67 (84 %)
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès), n (%)	3 (15 %)	7 (12 %)	10 (13 %)
Dormir dehors (vs à l'intérieur), n (%)	3 (15 %)	4 (7 %)	7 (9 %)
Vivre en appartement (vs en maison), n (%)	18 (90 %)	38 (64 %)	56 (71 %)
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence), n (%)	7 (35 %)	16 (27 %)	23 (29 %)
Présence d'antécédents cardiaques (vs absence), n (%)	4 (20 %)	7 (12 %)	11 (14 %)
Souffle cardiaque (oui vs non), n (%)	7 (37 %)	22 (37 %)	29 (37 %)

Présence d'arthrose (vs absence), n (%)	13 (65 %)	38 (63 %)	51 (64 %)
Présence de dysplasie (vs absence), n (%)	1 (5 %)	9 (15 %)	10 (12 %)
Présence de boiterie (vs absence), n (%)	12 (60 %)	24 (40 %)	36 (45 %)
Douleur à la locomotion (vs Non), n (%)	9 (45 %)	32 (53 %)	41 (51 %)
Trouble de la vision (vs absence), n (%)	11 (55 %)	24 (40 %)	35 (44 %)
Trouble de l'audition (vs absence), n (%)	6 (30 %)	9 (15 %)	15 (19 %)
Présence de nodules cutanés (vs absence), n (%)	9 (45 %)	23 (38 %)	32 (40 %)
Mauvaise santé buccale (vs bonne), n (%)	16 (80 %)	44 (75 %)	60 (76 %)
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne), n (%)	6 (30 %)	8 (14 %)	14 (18 %)
Prise de médicaments (vs Non), n (%)	8 (40 %)	21 (35 %)	29 (36 %)
Hématocrite (%)*	43 (39-49)	46 (42-50)	46 (41-50)
Leucocyte (/mm3)*	8490 (7165-11 535)	8430 (6940-10 100)	8460 (7080 - 10 465)
Granulocyte (/mm3)*	5440 (4650 - 6650)	5400 (4493 - 6500)	5460 (4620 - 6515)
Eosinophile (/mm3)*	425 (320 - 860)	500 (310 - 780)	473 (310 - 800)
Basophile (/mm3)*	10 (5 - 10)	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)
Lymphocyte (/mm3)*	1990 (1475-2945)	2070 (1580-2530)	2070 (1520 - 2600)
Monocyte (/mm3)*	325 (205 - 435)	290 (213 - 380)	310 (213 - 400)
Urée (g/L)*	0,41 (0,28-0,72)	0,30 (0,25-0,38)	0,30 (0,26-0,46)
Créatinine (g/L)*	10 (8-12)	9 (8-11)	9 (8-11)
Protéines totales (g/L)*	66 (63-77)	68 (65-73)	68 (65-74)
Albumine (g/L)*	33 (31-35)	34 (33-36)	34 (33-36)
ALAT (UI/L)*	67 (49 - 88)	60 (46 - 75)	61 (47 - 78)
PAL (UI/L)*	115 (69 - 211)	148 (87 - 277)	135 (83 - 242)
Glycémie (g/L)*	0,99 (0,83 - 1,00)	0,89 (0,83 - 1,00)	0,91 (0,83 - 1,00)
Cholestérol (g/L)*	2,5 (2,0-3,3)	2,5 (2,0-3,1)	2,50 (1,96-3,18)
Triglycérade (g/L)*	0,59 (0,53 - 1,22)	0,71 (0,52 - 1,06)	0,71 (0,52 - 1,06)
Bilirubine totale (mg/L)*	2,65 (2,20-3,00)	2,70 (2,20-3,30)	2,70 (2,25-3,30)
IGF1 (ng/mL)*	385 (317 - 449)	380 (321 - 431)	382 (323 - 437)
Cortisol (nmol/L)*	78 (54 - 133)	92 (53 - 151)	90 (55 - 151)
NT pro BNP (pmol/L) *	801 (582 - 1200)	759 (478 - 975)	759 (524 - 982)
CRP (mg/L)*	10,1 (5,0 - 14,2)	11,0 (5,0 - 14,6)	10,9 (5,0 - 14,5)
Ratio CD4/CD8*	0,66 (0,61 - 0,95)	1,02 (0,70 - 1,19)	0,86 (0,65 - 1,17)

\* Médiane (1<sup>er</sup> – 3<sup>ème</sup> quartiles).

ALAT = Alanine AminoTransférase

PAL = Phosphatases Alcalines

IGF1 = Insulin-like Growth Factor-1

NT pro BNP = N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

CRP = Protéine C Réactive

CD4(CD8) = Cluster de Différenciation 4 (8)

- *Régime alimentaire*

Par rapport aux chiens recevant une bonne alimentation, ceux nourris avec une mauvaise alimentation étaient moins fréquemment de pure race, plus fréquemment exposés à une forte pollution atmosphérique, dormaient moins fréquemment dehors et vivaient moins fréquemment en appartement. Ils avaient moins fréquemment des antécédents médicaux et cardiaques, présentaient moins fréquemment un souffle cardiaque, étaient moins fréquemment arthrosiques et dysplasiques, présentaient moins de douleur à la locomotion et plus de nodules cutanés. Ils avaient une concentration médiane en leucocytes plus basse par une concentration médiane en lymphocytes plus basse, une concentration médiane en PAL plus élevée, une concentration médiane en IGF1 plus faible et un ratio CD4/CD8 médian plus élevé (Tableau 6).

**Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition au régime alimentaire**

Caractéristiques à l'inclusion	Alimentation passée		
	Mauvaise (n=16)	Bonne (n=63)	Total (n=79)
Age à J0 (années)*	11,5 (10,9-11,0)	11,2 (12,2-11,6)	11,3 (10,4-12,3)
Mâle (vs femelle), n (%)	10 (63 %)	32 (51 %)	42 (53 %)
Stérilisé (vs entier), n (%)	8 (50 %)	36 (57 %)	44 (56 %)
Golden (vs labrador), n (%)	6 (38 %)	28 (44 %)	34 (43 %)
Pure race (vs croisé), n (%)	7 (44 %)	46 (73 %)	53 (67 %)
Poids (kg)*	33,1 (30,3-36,6)	33,0 (30,0-36,5)	33,0 (30-36,2)
NEC (de 1 à 5)*	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)
Revenu < 1000€, n (%)	2 (13 %)	8 (13 %)	10 (13 %)
Chien vivant avec au moins un autre chien, n (%)	5 (31 %)	24 (38 %)	29 (37 %)
Environnement fumeur (vs non-fumeur), n (%)	7 (44 %)	28 (44 %)	35 (44 %)
Peu d'activité physique (vs assez), n (%)	4 (25 %)	16 (25 %)	20 (25 %)
Forte pollution atmosphérique (vs moindre), n (%)	15 (94 %)	51 (81 %)	66 (84 %)
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès), n (%)	3 (19 %)	7 (11 %)	10 (13 %)
Dormir dehors (vs à l'intérieur), n (%)	0 (0 %)	7 (11 %)	7 (9 %)
Vivre en appartement (vs en maison), n (%)	9 (56 %)	46 (74 %)	55 (71 %)
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence), n (%)	1 (6 %)	22 (36 %)	23 (29 %)
Présence d'antécédents cardiaques (vs absence), n (%)	1 (6 %)	10 (16 %)	11 (14 %)
Souffle cardiaque (oui vs non), n (%)	4 (25 %)	25 (41 %)	29 (37 %)
Présence d'arthrose (vs absence), n (%)	7 (44 %)	43 (68 %)	50 (63 %)
Présence de dysplasie (vs absence), n (%)	2 (6 %)	9 (14 %)	10 (13 %)
Présence de boiterie (vs absence), n (%)	6 (38 %)	29 (46 %)	35 (44 %)

Douleur à la locomotion (vs Non), n (%)	6 (38 %)	35 (56 %)	41 (52 %)
Trouble de la vision (vs absence), n (%)	9 (56 %)	25 (40 %)	34 (43 %)
Trouble de l'audition (vs absence), n (%)	2 (13 %)	13 (21 %)	15 (19 %)
Présence de nodules cutanés (vs absence), n (%)	10 (63 %)	22 (35 %)	32 (40 %)
Mauvaise santé buccale (vs bonne), n (%)	12 (75 %)	47 (76 %)	59 (76 %)
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne), n (%)	2 (13 %)	12 (19 %)	14 (18 %)
Prise de médicaments (vs Non), n (%)	5 (31 %)	24 (38 %)	29 (36 %)
Hématocrite (%)*	46 (40-49)	46 (41-50)	46 (41-50)
Leucocyte (/mm3)*	7490 (6210-11 160)	8490 (7200-10 300)	8460 (7080 - 10465)
Granulocyte (/mm3)*	5530 (4620 - 7610)	5470 (4620 - 6500)	5460 (4620 - 6515)
Eosinophile (/mm3)*	400 (290 - 920)	473 (310 - 780)	473 (310 - 800)
Basophile (/mm3)*	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)
Lymphocyte (/mm3)*	1920 (1430-2060)	2210 (1580-2830)	2070 (1520 - 2600)
Monocyte (/mm3)*	260 (180 - 530)	310 (220 - 380)	310 (213 - 400)
Urée (g/L)*	0,28 (0,23-0,35)	0,31 (0,26-0,46)	0,30 (0,26-0,46)
Créatinine (g/L)*	9 (8-12)	9 (8-11)	9 (8-11)
Protéines totales (g/L)*	71 (68-74)	67 (65-74)	68 (65-74)
Albumine (g/L)*	36 (33-36)	34 (32-35)	34 (33-36)
ALAT (UI/L)*	56 (49 - 71)	64 (47 - 80)	61 (47 - 78)
PAL (UI/L)*	202 (115 - 451)	134 (79 - 204)	135 (83 - 242)
Glycémie (g/L)*	0,92 (0,83 - 1,04)	0,89 (0,83 - 1,00)	0,91 (0,83 - 1,00)
Cholestérol (g/L)*	2,66 (1,95 - 3,22)	2,48 (1,96-3,18)	2,50 (1,96-3,18)
Triglycéride (g/L)*	0,75 (0,52 - 1,61)	0,71 (0,52 - 1,06)	0,71 (0,52 - 1,06)
Bilirubine totale (mg/L)*	2,60 (2,00-3,00)	2,70 (2,20-3,40)	2,70 (2,25-3,30)
IGF1 (ng/mL)*	328 (260 - 385)	386 (333 - 451)	382 (323 - 437)
Cortisol (nmol/L)*	109 (60 - 155)	90 (49 - 151)	90 (55 - 151)
NT pro BNP (pmol/L)*	749 (544 - 913)	763 (478 - 990)	759 (524 - 982)
CRP (mg/L)*	11,9 (10,4 - 16,5)	10,9 (5,0 - 13,6)	10,9 (5,0 - 14,5)
Ratio CD4/CD8*	1,00 (0,78 - 1,07)	0,84 (0,63 - 1,19)	0,86 (0,65 - 1,17)

\* Médiane (1<sup>er</sup> – 3<sup>ème</sup> quartiles).

ALAT = Alanine AminoTransférase

PAL = Phosphatases Alcalines

IGF1 = Insulin-like Growth Factor-1

NT pro BNP = N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

CRP = Protéine C Réactive

CD4(CD8) = Cluster de Différenciation 4 (8)

- *Environnement fumeur*

Par rapport aux chiens non exposés à un environnement fumeur, ceux exposés à un moment de leur vie étaient plus fréquemment des mâles, étaient plus fréquemment pure race, avaient plus fréquemment une privation d'accès à l'extérieur. Ils avaient moins fréquemment des antécédents

cardiaques et étaient moins fréquemment arthrosiques. Ils avaient une concentration médiane en PAL plus élevée (Tableau 7).

**Tableau 7 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à un environnement fumeur**

Caractéristiques à l'inclusion	Environnement fumeur		Total (n=80)
	Jamais (n=45)	À un moment donné (n=35)	
Age à J0 (années)*	11,3 (10,5-12,3)	11,4 (10,2-12,3)	11,3 (10,4-12,3)
Mâle (vs femelle), n (%)	21 (47 %)	22 (63 %)	43 (54 %)
Stérilisé (vs entier), n (%)	26 (58 %)	19 (54 %)	45 (56 %)
Golden (vs labrador), n (%)	21 (47 %)	14 (40 %)	35 (44 %)
Pure race (vs croisé), n (%)	33 (73 %)	20 (57 %)	53 (66 %)
Poids (kg)*	33,6 (30,0-37,0)	32,8 (30,0-35,0)	33,0 (30-36,2)
NEC (de 1 à 5)*	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)
Revenu < 1000€, n (%)	7 (16 %)	3 (9 %)	10 (13 %)
Chien vivant avec au moins un autre chien, n (%)	14 (31 %)	15 (43 %)	29 (36 %)
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs bonne), n (%)	9 (20 %)	7 (20 %)	16 (20 %)
Peu d'activité physique (vs assez), n (%)	13 (29 %)	7 (20 %)	20 (25 %)
Forte pollution atmosphérique (vs moindre), n (%)	36 (80 %)	31 (89 %)	67 (84 %)
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès), n (%)	3 (7 %)	7 (21 %)	10 (13 %)
Dormir dehors (vs à l'intérieur), n (%)	4 (9 %)	3 (9 %)	7 (9 %)
Vivre en appartement (vs en maison), n (%)	33 (73 %)	23 (68 %)	56 (71 %)
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence), n (%)	15 (33 %)	8 (24 %)	23 (29 %)
Présence d'antécédents cardiaques (vs absence), n (%)	9 (20 %)	2 (6 %)	11 (14 %)
Souffle cardiaque (oui vs non), n (%)	16 (36 %)	13 (40 %)	29 (37 %)
Présence d'arthrose (vs absence), n (%)	32 (71 %)	19 (54 %)	51 (64 %)
Présence de dysplasie (vs absence), n (%)	6 (13 %)	4 (11 %)	10 (12 %)
Présence de boiterie (vs absence), n (%)	21 (47 %)	15 (43 %)	36 (45 %)
Douleur à la locomotion (vs Non), n (%)	26 (58 %)	15 (43 %)	41 (51 %)
Trouble de la vision (vs absence), n (%)	19 (42 %)	16 (46 %)	35 (44 %)
Trouble de l'audition (vs absence), n (%)	9 (20 %)	6 (17 %)	15 (19 %)
Présence de nodules cutanés (vs absence), n (%)	19 (42 %)	13 (37 %)	32 (40 %)

Mauvaise santé buccale (vs bonne), n (%)	34 (77 %)	26 (74 %)	60 (76 %)
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne), n (%)	9 (20 %)	5 (14 %)	14 (18 %)
Prise de médicaments (vs Non), n (%)	14 (31 %)	15 (43 %)	29 (36 %)
Hématocrite (%)*	45 (40-50)	46 (44-50)	46 (41-50)
Leucocyte (/mm3)*	8540 (7110-10300)	8420 (6830-10970)	8460 (7080 – 10465)
Granulocyte (/mm3)*	5460 (4670 - 6580)	5435 (4492 - 6515)	5460 (4620 - 6515)
Eosinophile (/mm3)*	490 (330 - 800)	472 (300 - 820)	473 (310 - 800)
Basophile (/mm3)*	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)
Lymphocyte (/mm3)*	2060 (1460-2600)	2125 (1580-2640)	2070 (1520 - 2600)
Monocyte (/mm3)*	310 (230 - 420)	300 (210 - 369)	310 (213 - 400)
Urée (g/L)*	0,30 (0,24-0,47)	0,31 (0,26-0,45)	0,30 (0,26-0,46)
Créatinine (g/L)*	9 (8-11)	9 (8-11)	9 (8-11)
Protéines totales (g/L)*	68 (64-74)	68 (65-74)	68 (65-74)
Albumine (g/L)*	33 (32-35)	34 (33-36)	34 (33-36)
ALAT (UI/L)*	61 (46 - 84)	62 (49 - 73)	61 (47 - 78)
PAL (UI/L)*	169 (92 - 307)	115 (79 - 189)	135 (83 - 242)
Glycémie (g/L)*	0,92 (0,82 - 1,03)	0,89 (0,84 - 1,00)	0,91 (0,83 - 1,00)
Cholestérol (g/L)*	2,68 (1,92-3,34)	2,42 (1,96-3,11)	2,50 (1,96-3,18)
Triglycérade (g/L)*	0,75 (0,54 - 1,20)	0,63 (0,44 - 0,95)	0,71 (0,52 - 1,06)
Bilirubine totale (mg/L)	2,70 (2,35-3,10)	2,50 (2,00-3,40)	2,70 (2,25-3,30)
IGF1 (ng/mL)*	380 (322 - 437)	383 (321 - 451)	382 (323 - 437)
Cortisol (nmol/L)*	86 (53 - 151)	92 (53 - 154)	90 (55 - 151)
NT pro BNP (pmol/L)	791 (583 - 1039)	649 (470 - 913)	759 (524 - 982)
CRP (mg/L)*	10,6 (5,0 - 14,0)	11,4 (5,0 - 15,5)	10,9 (5,0 - 14,5)
Ratio CD4/CD8*	0,80 (0,65 - 1,13)	0,86 (0,48 - 1,19)	0,86 (0,65 - 1,17)

\* Médiane (1<sup>er</sup> – 3<sup>ème</sup> quartiles).

ALAT = Alanine AminoTransférase

PAL = Phosphatases Alcalines

IGF1 = Insulin-like Growth Factor-1

NT pro BNP = N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide

CRP = Protéine C Réactive

CD4(CD8) = Cluster de Différenciation 4 (8)

- *Pollution atmosphérique*

Par rapport aux chiens exposés à une moindre pollution atmosphérique, ceux exposés à une forte pollution atmosphérique étaient plus âgés, étaient plus fréquemment des mâles, étaient moins fréquemment de pure race, avaient un poids médian plus élevé, vivaient moins fréquemment avec un autre chien, avaient plus fréquemment une alimentation passée de mauvaise qualité, vivaient moins fréquemment en appartement et leurs propriétaires avaient moins fréquemment un revenu inférieur à 1000 euros. Ils présentaient plus fréquemment une douleur à la locomotion, leur santé

était plus fréquemment perçue comme mauvaise par leurs propriétaires et ils prenaient plus fréquemment des médicaments. Ils avaient une concentration médiane en PAL plus élevée et une concentration médiane en cortisol plus élevée et un ratio CD4/CD8 médian plus faible (Tableau 8).

**Tableau 8 : Caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion selon l'exposition à la pollution atmosphérique**

Caractéristiques à l'inclusion	Pollution atmosphérique		
	Moindre (n=13)	Forte (n=67)	Total (n=80)
Age à J0 (années)*	10,9 (10,3-11,0)	11,4 (10,4-12,7)	11,3 (10,4-12,3)
Mâle (vs femelle), n (%)	4 (31 %)	39 (58 %)	43 (54 %)
Stérilisé (vs entier), n (%)	8 (61 %)	37 (55 %)	45 (56 %)
Golden (vs labrador), n (%)	6 (46 %)	29 (43 %)	35 (44 %)
Pure race (vs croisé), n (%)	13 (100 %)	40 (60 %)	53 (66 %)
Poids (kg)*	31,0 (29,0-33,6)	34,0 (30,0-37,0)	33,0 (30-36,2)
NEC (de 1 à 5)*	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)
Revenu < 1000€, n (%)	5 (38 %)	5 (7 %)	10 (13 %)
Chien vivant avec au moins un autre chien, n (%)	10 (77 %)	19 (28 %)	29 (36 %)
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs Bonne), n (%)	1 (8 %)	15 (23 %)	16 (20 %)
Environnement fumeur (vs non-fumeur), n (%)	4 (31 %)	31 (46 %)	35 (44 %)
Peu d'activité physique (vs assez), n (%)	3 (23 %)	17 (25 %)	20 (25 %)
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès), n (%)	1 (8 %)	9 (14 %)	10 (13 %)
Dormir dehors (vs à l'intérieur), n (%)	2 (15 %)	5 (8 %)	7 (9 %)
Vivre en appartement (vs en maison), n (%)	13 (100 %)	43 (65 %)	56 (71 %)
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence), n (%)	3 (23 %)	20 (30 %)	23 (29 %)
Présence d'antécédents cardiaques (vs absence), n (%)	2 (15 %)	19 (14 %)	11 (14 %)
Souffle cardiaque (oui vs non), n (%)	5 (38 %)	24 (37 %)	29 (37 %)
Présence d'arthrose (vs absence), n (%)	7 (54 %)	44 (66 %)	51 (64 %)
Présence de dysplasie (vs absence), n (%)	2 (15 %)	8 (12 %)	10 (12 %)
Présence de boiterie (vs absence), n (%)	5 (38 %)	31 (46 %)	36 (45 %)
Douleur à la locomotion (vs Non), n (%)	4 (31 %)	37 (55 %)	41 (51 %)
Trouble de la vision (vs absence), n (%)	6 (46 %)	29 (43 %)	35 (44 %)

Trouble de l'audition (vs absence), n (%)	2 (15 %)	13 (19 %)	15 (19 %)
Présence de nodules cutanés (vs absence), n (%)	5 (38 %)	27 (40 %)	32 (40 %)
Mauvaise santé buccale (vs bonne), n (%)	10 (77 %)	50 (76 %)	60 (76 %)
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne), n (%)	1 (8 %)	13 (19 %)	14 (18 %)
Prise de médicaments (vs Non), n (%)	2 (15 %)	27 (40 %)	29 (36 %)
Hématocrite (%)*	43 (40-50)	46 (41-50)	46 (41-50)
Leucocyte (/mm3)*	8660 (6940 - 10 990)	8440 (7110 - 10 100)	8460 (7080 - 10 465)
Granulocyte (/mm3)*	6050 (4860 - 6720)	5380 (4620 - 6434)	5460 (4620 - 6515)
Eosinophile (/mm3)*	480 (340 - 1460)	473 (310 - 780)	473 (310 - 800)
Basophile (/mm3)*	10 (5 - 10)	10 (0 - 10)	10 (0 - 10)
Lymphocyte (/mm3)*	2225 (1200 - 3010)	2070 (1520 - 2600)	2070 (1520 - 2600)
Monocyte (/mm3)*	335 (215 - 460)	290 (213 - 380)	310 (213 - 400)
Urée (g/L)*	0,29 (0,22-0,35)	0,31 (0,26-0,46)	0,30 (0,26-0,46)
Créatinine (g/L)*	9 (7-10)	9 (8-11)	9 (8-11)
Protéines totales (g/L)*	68 (65-71)	69 (65-74)	68 (65-74)
Albumine (g/L)*	33 (32-34)	34 (33-36)	34 (33-36)
ALAT (UI/L)*	58 (50 - 71)	62 (47 - 79)	61 (47 - 78)
PAL (UI/L)*	86 (70 - 135)	153 (92 - 292)	135 (83 - 242)
Glycémie (g/L)*	0,88 (0,81 - 0,91)	0,92 (0,84 - 1,01)	0,91 (0,83 - 1,00)
Cholestérol (g/L)*	2,50 (2,29-3,08)	2,49 (1,96-3,18)	2,50 (1,96-3,18)
Triglycérider (g/L)*	0,63 (0,52 - 0,83)	0,73 (0,57 - 1,03)	0,71 (0,52 - 1,06)
Bilirubine totale (mg/L)*	2,60 (2,00-3,00)	2,70 (2,30-3,30)	2,70 (2,25-3,30)
IGF1 (ng/mL)*	386 (308-422)	380 (326-449)	382 (323 - 437)
Cortisol (nmol/L)*	48 (28-151)	92 (59-151)	90 (55 - 151)
NT pro BNP (pmol/L) *	789 (649-1147)	754 (471-965)	759 (524 - 982)
CRP (mg/L)*	11,9 (5,0-13,4)	10,9 (5,0-14,7)	10,9 (5,0 - 14,5)
Ratio CD4/CD8*	1,02 (0,66 - 1,25)	0,82 (0,64 - 1,09)	0,86 (0,65 - 1,17)
* Médiane (1 <sup>er</sup> – 3 <sup>ème</sup> quartiles).			
ALAT = Alanine AminoTransférase			
PAL = Phosphatases Alcalines			
IGF1 = Insulin-like Growth Factor-1			
NT pro BNP = N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide			
CRP = Protéine C Réactive			
CD4(CD8) = Cluster de Différenciation 4 (8)			

## B. Absence et présence du critère de jugement

Le critère de jugement de notre étude était la survenue d'un décès toute cause. Parmi les 80 chiens de l'échantillon d'analyse, 75 sont effectivement décédés au bout des cinq années de suivi. Au total, les 5 chiens restants ont été censurés : 3 étaient encore en vie à la fin de la conduite de l'étude et 2 ont été perdus de vue. Parmi les chiens perdus de vue, un chien avait changé de propriétaire et un propriétaire avait changé de numéro de téléphone personnel et n'était donc plus joignable. Les motifs de censure sont donc indépendants de la survenue du décès. Par conséquent,

la survie des chiens censurés ne diffère *a priori* pas de celle des chiens non censurés, la censure est donc dite « non informative » et les résultats issus de l'analyse de survie sont donc *a priori* valides.

### **C. Cause de décès**

Les causes de décès ont été réparties en plusieurs catégories (Tableau 9). Les euthanasies étaient la cause la plus fréquente de décès (84 %). Les euthanasies en cause d'une affection à évolution rapidement mortelle incluaient des néoplasies en fin d'évolution, des insuffisances organiques, des troubles neurologiques ou bien des accidents. Les euthanasies en raison d'une incapacité motrice ou fonctionnelle étaient la conséquence d'une paralysie/parésie des membres postérieurs, d'une incontinence urinaire, d'une difficulté à se nourrir ou bien d'une faiblesse généralisée. Pour les décès de cause inconnue (4 %), nous n'avons eu aucune information selon qu'il s'agissait d'une euthanasie ou d'une mort naturelle.

### **D. Analyse de survie (courbes de Kaplan-Meier)**

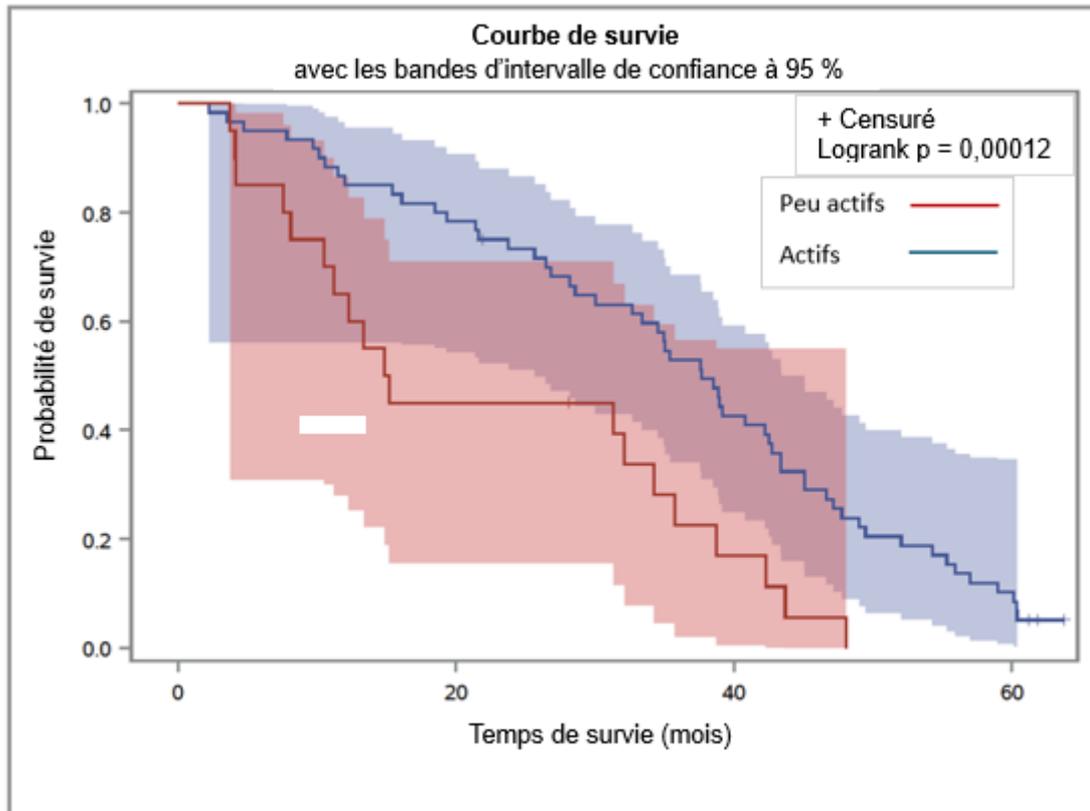
#### **a. Survie selon les expositions d'intérêt**

Les courbes de survie de Kaplan-Meier qui suivent ont été estimées au terme des cinq années de suivi selon les différentes expositions d'intérêt. Elles sont chacune présentées avec leurs intervalles de confiance (Figure 11, 12, 13 et 14).

- *Activité physique*

Au sein de l'échantillon, nous observons que les chiens peu actifs décédaient plus rapidement que les chiens actifs. Le temps de survie médian [IC 95 %] des chiens peu actifs était de 15,0 mois [8,1 – 34,2] tandis que celui des chiens actifs était de 37,7 mois [30,0 – 42,5]. D'après le test du log-Rank, les courbes de survie estimées selon l'activité physique étaient significativement différentes ( $p < 0,01$ , figure 11). Ainsi, dans l'échantillon des chiens de SeniorDog, il existait une association brute significative entre le niveau d'activité physique et la survenue du décès toute cause.

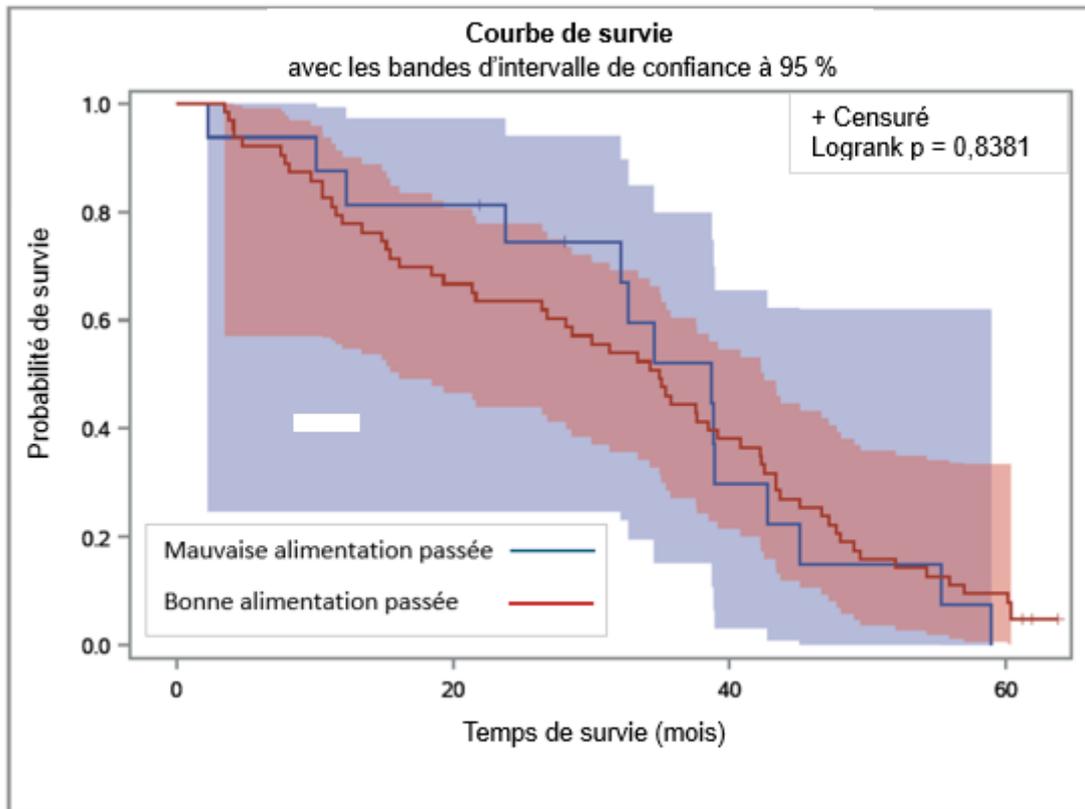
Figure 11 : Courbes de survie selon l'exposition à l'activité physique



- *Régime alimentaire*

Au sein de l'échantillon, nous observons une très faible différence de temps de survie médian selon le régime alimentaire : il était de 35,0 mois [26,4 – 39,1] parmi les chiens qui recevaient une alimentation considérée comme bonne, et de 38,7 mois [23,8 – 42,7] pour les autres chiens ( $p = 0,84$  ; figure 12). Ainsi dans l'échantillon des chiens de la cohorte SeniorDog, il n'existait pas d'association brute significative entre l'exposition à une mauvaise alimentation et la survenue du décès toute cause.

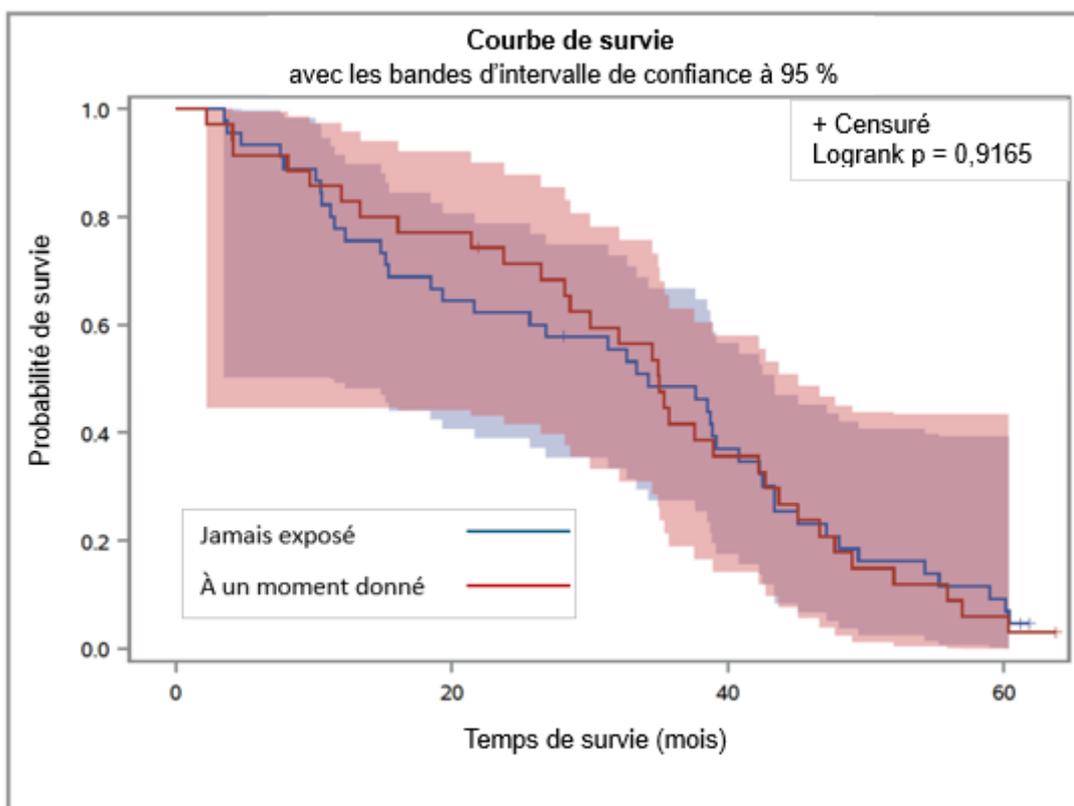
Figure 12 : Courbes de survie selon l'exposition au régime alimentaire



- *Environnement fumeur*

Au sein de l'échantillon, nous observons une très faible différence de temps de survie médian selon l'environnement fumeur : il était de 34,2 mois [19,3 – 40,8] parmi les chiens n'ayant jamais été exposés à un environnement fumeur, et de 35,1 mois [28,2 – 42,3] pour les autres chiens ( $p = 0,92$  ; figure 13). Ainsi dans l'échantillon des chiens de la cohorte SeniorDog, il n'existait pas d'association brute significative entre l'exposition à un environnement fumeur et la survenue du décès toute cause.

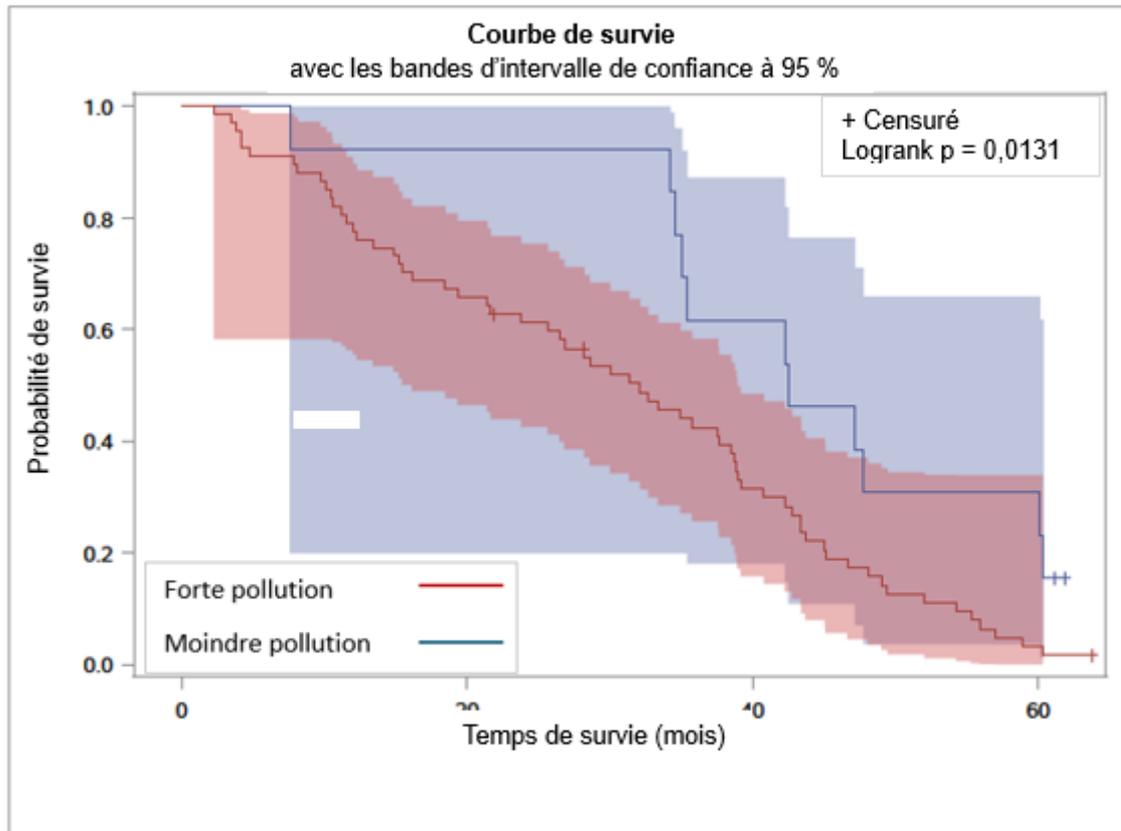
Figure 13 : Courbes de survie selon l'exposition à un environnement fumeur



- *Pollution atmosphérique*

Au sein de l'échantillon, nous observons que les chiens exposés à une forte pollution atmosphérique décédaient plus rapidement que les chiens exposés à une moindre pollution atmosphérique. En effet, le temps de survie médian des chiens exposés à une forte pollution atmosphérique était de 32,1 mois [13,4 – 43,4] tandis que celui des chiens exposés à une moindre pollution atmosphérique était de 42,5 mois [35,1 – 60,2]. D'après le test du log-Rank, les courbes de survie estimées selon la pollution atmosphérique étaient significativement différentes ( $p = 0,01$  ; figure 14). Ainsi dans l'échantillon des chiens de SeniorDog, il existait une association brute significative entre la pollution atmosphérique du chien et la survenue du décès toute cause.

Figure 14 : Courbes de survie selon l'exposition à la pollution atmosphérique



**b. Survie selon les principales covariables**

Le temps de survie médian des Golden était de 32,1 mois [13,4 ; 40,8], tandis que celui des labradors était de 35,4 mois [30,0 ; 38,9] ( $p = 0,57$ , figure 15).

Les courbes de survies estimées selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation n'étaient pas significativement différentes ( $p = 0,08$ , figure 16). Toutefois, le test du log-Rank est à la limite de la significativité. Dans l'échantillon, les mâles entiers mourraient plus vite que les femelles stérilisées, puis que les mâles stérilisés, puis que les femelles entières ; les temps de survie médians étaient respectivement de 25,3 mois [15,4 ; 34,5], 34,8 mois [26,4 ; 42,3], 37,6 [19,3 ; 54,3] et 45,1 [15,2 ; 59,0].

Figure 15 : Courbes de survie selon la race

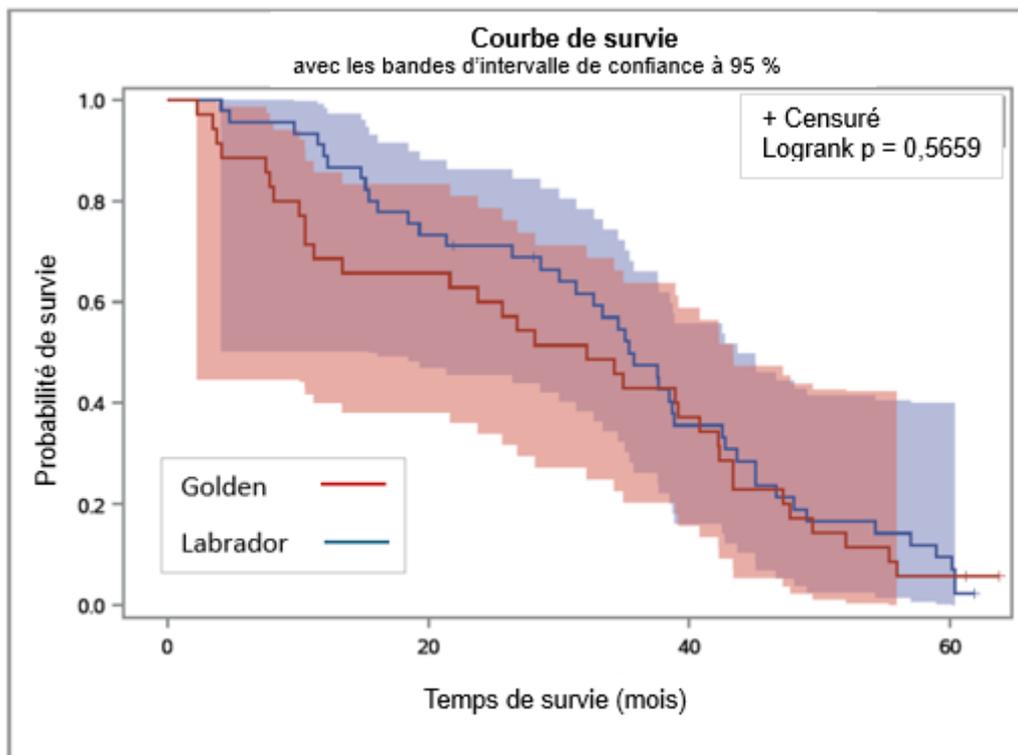
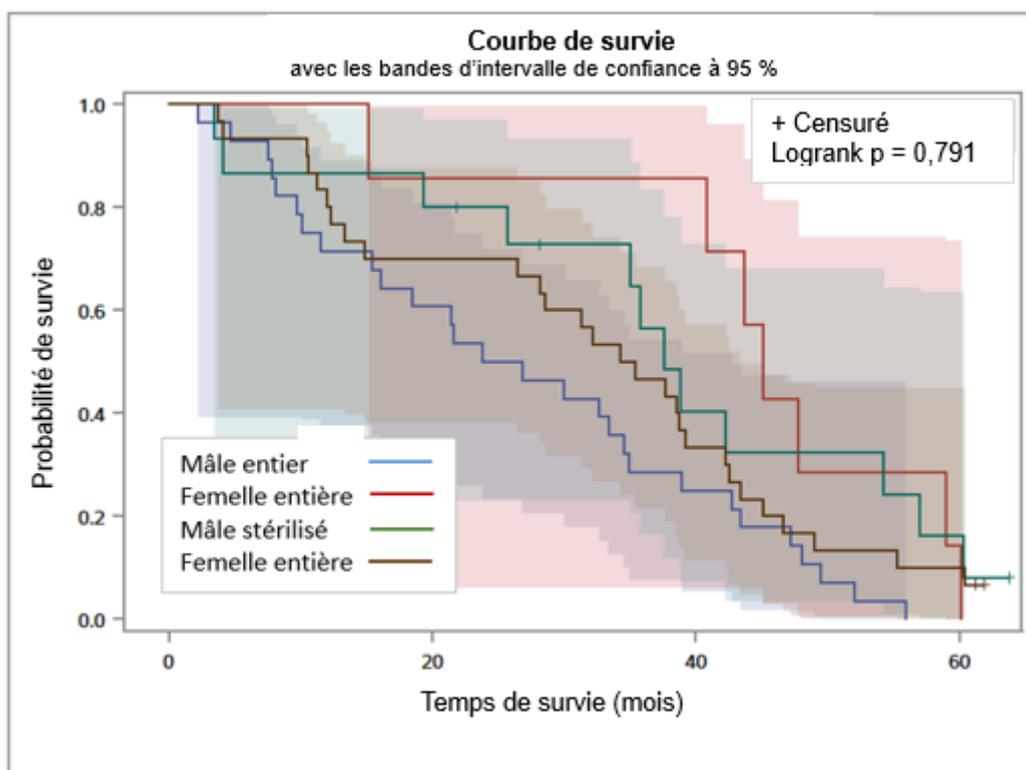


Figure 16 : Courbes de survie selon le sexe et le statut vis-à-vis de la stérilisation



## E. Modèle multivarié de Cox

### a. *Modèle multivarié de base*

L'ajustement a systématiquement été réalisé sur l'âge, le sexe, le statut sur la stérilisation et la race. Ce modèle constitue le modèle de base.

- *Activité physique*

Indépendamment de l'âge, du sexe, du statut vis-à-vis de la stérilisation, et de la race, l'activité physique était significativement associée au décès (valeur de  $p < 0,01$  ; Tableau 9). En particulier, les chiens peu actifs mouraient significativement plus rapidement que les chiens actifs (HR ajusté = 2,13 (1,20 ; 3,76); Tableau 9).

**Tableau 9 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre l'activité physique et le décès toute cause**

Caractéristiques	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge seulement			Modèle multivarié de base		
	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p
Peu actif (vs actif)	2,40	(1,39 - 4,15)	< 0,01	1,95	(1,12 - 3,39)	0,02	2,13	(1,20 - 3,76)	< 0,01
Age à J0 (x 1 an)				1,30	(1,15 - 1,47)	< 0,01	1,33	(1,17 - 1,51)	< 0,01
Golden (vs labrador)							1,19	(0,74 - 1,90)	0,47
Mâle (vs femelle)							1,45	(0,89 - 2,37)	0,13
Stérilisé (vs entier)							0,75	(0,46 - 1,23)	0,25

<sup>1</sup>HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.

- *Régime alimentaire*

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation, et la race, le régime alimentaire n'était pas significativement associé au décès ( $p$ -value = 0,19 ; Tableau 10). Les chiens avec une mauvaise qualité d'alimentation passée ne mouraient pas de manière significativement plus rapidement que les chiens avec une bonne qualité d'alimentation passée (HR ajusté = 1,57 (0,80 ; 3,05) ; Tableau 10).

**Tableau 10 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre le régime alimentaire et le décès toute cause**

Caractéristiques	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge seulement			Modèle multivarié de base		
	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs bonne qualité de l'alimentation passée)	0,94	(0,52 - 1,69)	0,84	1,62	(0,83 - 3,18)	0,16	1,57	(0,80 - 3,05)	0,19
Age à J0 (x 1 an)				1,38	(1,21 - 1,59)	< 0,01	1,4	(1,23 - 1,62)	< 0,01
Golden (vs labrador)							1,06	(0,66 - 1,70)	0,82
Mâle (vs femelle)							1,33	(0,81 - 2,18)	0,26
Stérilisé (vs entier)							0,74	(0,45 - 1,22)	0,23

<sup>1</sup>HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.

- *Environnement fumeur*

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation, et entre le sexe et de la race, l'environnement fumeur n'était pas significativement associé au décès (p-value = 0,12 ; Tableau 11). Les chiens étant exposés à un environnement fumeur à un moment donné de leur vie ne mouraient pas de manière significativement plus rapidement que les chiens jamais exposés à un environnement fumeur (HR ajusté = 1,07 (0,66 ; 1,74) ; Tableau 11).

**Tableau 11 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre l'environnement fumeur et le décès toute cause**

Caractéristiques	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge seulement			Modèle multivarié de base		
	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p
Environnement fumeur (vs environnement non-fumeur)	1,03	(0,65 - 1,62)	0,92	1,17	(0,73 - 1,87)	0,52	1,07	(0,66 - 1,74)	0,78
Age à J0 (x 1 an)				1,33	(1,18 - 1,50)	< 0,01	1,36	(1,20 - 1,54)	< 0,01
Golden (vs labrador)							1,05	(0,66 - 1,68)	0,84
Mâle (vs femelle)							1,37	(0,82 - 2,28)	0,23
Stérilisé (vs entier)							0,75	(0,46 - 1,22)	0,25

<sup>1</sup>HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.

- *Pollution atmosphérique*

Dans le modèle brut, la pollution atmosphérique était significativement associée au décès (HR brut = 2,26 (1,17 ; 4,37) p-value = 0,02 ; Tableau 12). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut vis-à-vis de la stérilisation, et entre le sexe et de la race, la pollution atmosphérique n'était plus significativement associée au décès (p-value = 0,12 ; Tableau 12). Les chiens vivant dans une zone avec forte pollution atmosphérique ne mouraient pas de manière significativement plus rapide que les chiens vivant dans une zone où la pollution géographique était moindre (HR ajusté = 1,75 (0,86 ; 3,53) ; Tableau 12).

**Tableau 12 : Association univariée et ajustée sur les covariables de base entre la pollution atmosphérique et le décès toute cause**

Caractéristiques	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge seulement			Modèle multivarié de base		
	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	Valeur de p	HR <sup>1</sup>	95 % IC	Valeur de p
Forte pollution atmosphérique (vs moindre pollution atmosphérique)	2,26	(1,17 - 4,37)	0,02	1,92	(0,98 - 3,77)	0,06	1,75	(0,86 - 3,53)	0,12
Age à J0 (x 1 an)				1,29	(1,15 - 1,45)	< 0,01	1,30	(1,17 - 1,50)	< 0,01
Golden (vs labrador)							1,05	(0,66 - 1,68)	0,83
Mâle (vs femelle)							1,22	(0,73 - 2,05)	0,45
Stérilisé (vs entier)							0,73	(0,45 - 1,20)	0,21

<sup>1</sup>HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.

**b. Identification des facteurs de confusion potentiels**

Pour chaque exposition d'intérêt, l'identification des facteurs de confusion potentiels est détaillée dans les tableaux 10, 11, 12 et 13 (cf partie « Matériels et méthodes »).

**Tableau 13 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'activité physique**

Variables	Variable associée au décès au seuil de 0,20 dans l'échantillon	Variable connue ou suspectée comme facteur de risque de décès dans la littérature	Déséquilibre entre les peu actifs et actifs	Facteurs de confusion potentiel	Ajustement
<b>Variables potentiellement facteurs de confusion</b>					
NEC	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Nombre de chien	Oui	Non	Non	Non	-

Qualité de l'alimentation	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Pollution atmosphérique	Oui	Oui (Smith <i>et al.</i> , 2022)	Non	Non	-
Vivre en appartement	Oui	Non	Oui : peu actifs vivent plus en appartement	Oui	Nécessaire
Antécédents médicaux	Oui	Oui (Cooley <i>et al.</i> , 2003)	Non	Non	-
Antécédents cardiaques	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Non	Non	-
Souffle cardiaque	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Non	Non	-
Boiterie	Oui	Non	Oui : peu actifs avaient plus de boiteries	Non : potentiellement une conséquence du peu d'activité physique	Non
Trouble de la vision	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de l'audition	Oui	Non	Oui : peu actifs plus de troubles de l'audition	Non : variable conséquence de l'âge	Non
Nodules cutanés	Oui	Oui (Hoummady <i>et al.</i> , 2016)	Non	Non	-
Perception de la santé par les propriétaires	Oui	Non	Oui : peu actifs plus perçus en mauvaise santé	Non : potentiellement une conséquence du peu d'activité physique	Non
Prise de médicaments	Oui	Non	Non	Non	-
Urée	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Oui : peu actifs urémie médiane plus élevée	Oui	Nécessaire
Créatinine	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Glycémie	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Triglycérides	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-

**Tableau 14 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'alimentation**

Variables	Variable associée au décès au seuil de 0,20 dans l'échantillon	Variable connue ou suspectée comme facteur de risque de décès dans la littérature	Déséquilibre entre les peu actifs et actifs	Facteurs de confusion potentiel	Ajustement
<b>Variables potentiellement facteurs de confusion</b>					
NEC	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Nombre de chien	Oui	Non	Non	Non	-
Qualité de l'alimentation	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Activité physique	Oui	Oui (McCune et Promislow, 2021)	Non	Non	-
Pollution atmosphérique	Oui	Oui (Smith <i>et al.</i> , 2022)	Oui : exposés à une mauvaise alimentation plus souvent exposés à une forte pollution atmosphérique	Oui	Nécessaire
Vivre en appartement	Oui	Non	Oui : exposés à une mauvaise alimentation moins souvent en appartement	Oui	Prudent
Antécédents médicaux	Oui	Oui (Cooley <i>et al.</i> , 2003)	Oui : exposés à une mauvaise alimentation moins souvent des antécédents médicaux	Oui	Nécessaire
Antécédents cardiaques	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Oui : exposés à une mauvaise alimentation moins souvent des antécédents cardiaques	Oui	Nécessaire
Souffle cardiaque	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Oui : exposés à une mauvaise alimentation moins souvent un souffle cardiaque	Oui	Prudent
Boiterie	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de la vision	Oui	Non	Oui : exposés à une mauvaise alimentation plus souvent des troubles de la vision	Non : variable conséquence de l'âge	Non

Trouble de l'audition	Oui	Non	Non	Non	-
Nodules cutanés	Oui	Oui (Hoummady <i>et al.</i> , 2016)	Oui : exposés à une mauvaise alimentation plus souvent des nodules cutanés	Oui	Prudent
Perception de la santé par les propriétaires	Oui	Non	Non	Non	-
Prise de médicaments	Oui	Non	Non	Non	-
Urée	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Oui	-
Créatinine	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Glycémie	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Triglycérides	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-

**Tableau 15 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour l'environnement fumeur**

Variables	Variable associée au décès au seuil de 0,20 dans l'échantillon	Variable connue ou suspectée comme facteur de risque de décès dans la littérature	Déséquilibre entre les peu actifs et actifs	Facteurs de confusion potentiel	Ajustement
<b>Variables potentiellement facteurs de confusion</b>					
NEC	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Nombre de chien	Oui	Non	Non	Non	-
Qualité de l'alimentation	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-
Activité physique	Oui	Oui (McCune et Promislow, 2021)	Non	Non	-
Pollution atmosphérique	Oui	Oui (Smith <i>et al.</i> , 2022)	Non	Non	-
Vivre en appartement	Oui	Non	Non	Non	-

Antécédents médicaux	Oui	Oui (Cooley <i>et al.</i> , 2003)	Non	Non	-
Antécédents cardiaques	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Oui : exposés à un environnement fumeur moins souvent des antécédents cardiaques	Oui	Nécessaire
Souffle cardiaque	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Non	Non	-
Boiterie	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de la vision	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de l'audition	Oui	Non	Non	Non	-
Nodules cutanés	Oui	Oui (Hoummady <i>et al.</i> , 2016)	Non	Non	-
Perception de la santé par les propriétaires	Oui	Non	Non	Non	-
Prise de médicaments	Oui	Non	Non	Non	-
Urée	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Oui	-
Créatinine	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Glycémie	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Triglycérides	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-

**Tableau 16 : Identification des facteurs de confusion potentiels pour la pollution atmosphérique**

Variables	Variable associée au décès au seuil de 0,20 dans l'échantillon	Variable connue ou suspectée comme facteur de risque de décès dans la littérature	Déséquilibre entre les peu actifs et actifs	Facteurs de confusion potentiel	Ajustement
<b>Variables potentiellement facteurs de confusion</b>					
NEC	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Non	Non	-

Nombre de chien	Oui	Non	Oui : exposés à une forte pollution vivent moins souvent avec autre chien	Non : variable potentiellement conséquente à la pollution car liée au cadre de vie (environnement urbain)	Non
Qualité de l'alimentation	Oui	Oui (Adams <i>et al.</i> , 2015)	Oui : exposés à une forte pollution plus souvent mauvaise qualité de l'alimentation passée	Oui	Nécessaire
Activité physique	Oui	Oui (McCune et Promislow, 2021)	Non	Non	-
Vivre en appartement	Oui	Non	Oui : exposés à une forte pollution moins souvent en appartement	Non : variable potentiellement conséquente à la pollution atmosphérique (environnement urbain)	Non
Antécédents médicaux	Oui	Oui (Cooley <i>et al.</i> , 2003)	Non	Non	-
Antécédents cardiaques	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Non	Non	-
Souffle cardiaque	Oui	Oui (Martin <i>et al.</i> , 2009)	Non	Non	-
Boiterie	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de la vision	Oui	Non	Non	Non	-
Trouble de l'audition	Oui	Non	Non	Non	-
Nodules cutanés	Oui	Oui (Hoummady <i>et al.</i> , 2016)	Non	Non	-
Perception de la santé par les propriétaires	Oui	Non	Oui : exposés à une forte pollution plus souvent mauvaise santé perçue par les propriétaires	Non : variable conséquence de l'âge	Non
Prise de médicaments	Oui	Non	Oui : exposés à une forte pollution plus souvent prise de médicaments	Non : variable conséquence de l'âge	Non
Urée	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-

Créatinine	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Glycémie	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-
Triglycérides	Oui	Oui (Lowseth <i>et al.</i> , 1990)	Non	Non	-

### c. Ajustements supplémentaires

- *Activité physique*

Après ajustement sur les variables identifiées comme facteurs de confusion potentiels (l'urée et vivre en appartement ou en maison ; Tableau 13), l'activité physique restait significativement associée au décès (HR-ajusté = 2,50 (1,34 ; 4,68), valeur de  $p < 0,01$ ).

- *Régime alimentaire*

Après ajustement sur les variables identifiées comme facteurs de confusion potentiels (être exposés à une forte pollution atmosphérique, avoir des antécédents médicaux et des antécédents cardiaques ; Tableau 14), le régime alimentaire restait non significativement associé au décès (HR-ajusté = 1,53 (0,75 ; 3,12),  $p$ -value = 0,24). Ainsi le HR ajusté ne variait que de 2 % par rapport à la valeur du modèle de base. En prenant en compte individuellement les autres variables identifiées comme facteurs de confusion potentiels mais non incluses dans le modèle multivarié ajusté de base, l'association entre le régime alimentaire et le décès restait non significative. La valeur du HR quantifiant l'association entre le régime alimentaire et la survenue d'un décès toute cause ajusté sur la présence d'un souffle cardiaque (en plus de celles incluses dans le modèle multivarié de base) ne différait pas de plus de 2 % par rapport à la valeur de ce HR non ajusté sur la présence d'un souffle cardiaque. En revanche, pour les variables « avoir des nodules cutanés » et « vivre en appartement ou en maison », l'ajustement sur chacune de ces variables augmentait de plus de 10 % pour la première (HR ajusté = 1,77 (0,88 ; 3,56),  $p$ -value = 0,11) et de plus de 20 % pour la seconde (HR ajusté = 1,88 (0,90 ; 3,94),  $p$ -value = 0,10) la valeur du HR ajusté. Des hypothèses explicatives seront développées en discussion.

- *Environnement fumeur*

Après ajustement sur les antécédents cardiaques, variable identifiée comme facteur de confusion potentiel (Tableau 15), même si la valeur du HR a légèrement augmenté après ajustement, l'environnement fumeur restait non significativement associée au décès (HR-ajusté = 1,13 (0,69 ; 1,86),  $p$ -value = 0,63). Des hypothèses explicatives seront développées en discussion.

- *Pollution atmosphérique*

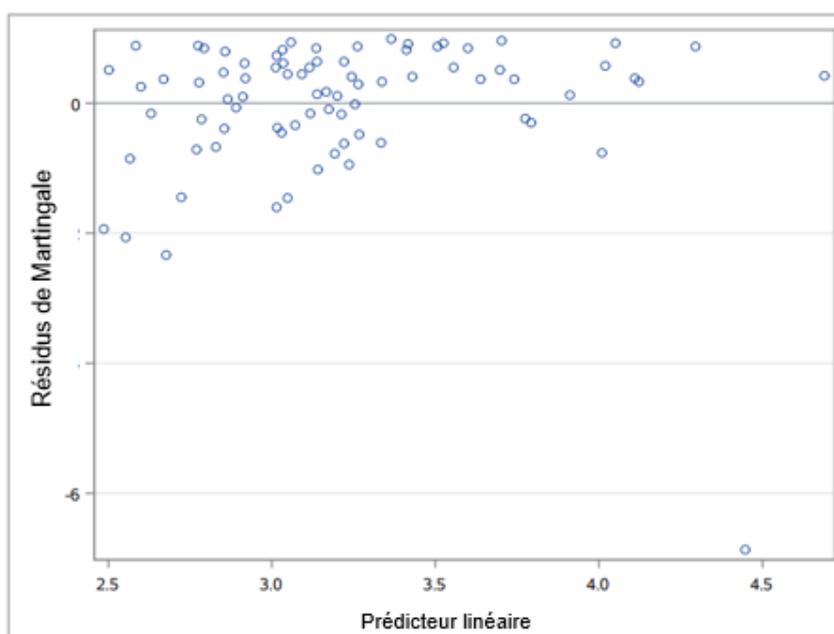
Après ajustement sur le régime alimentaire, variable identifiée comme facteur de confusion potentiel (Tableau 16), la pollution atmosphérique n'était pas significativement associée au décès (HR-ajusté = 1,95 (0,95 ; 4,01),  $p$ -value = 0,07). Néanmoins, la valeur de  $p$  était à la limite de la significativité et la valeur du HR a augmentée par rapport au modèle multivarié de base. La valeur de ce dernier nous indique que les chiens exposés à une forte pollution atmosphérique semblaient mourir plus vite que les chiens exposés à une pollution atmosphérique moindre.

#### d. Hypothèses de validité du modèle

- *Hypothèse de la log-linéarité des associations*

La linéarité était acceptée pour l'âge et l'urée, variables quantitatives incluses dans le modèle de Cox. Le tracé des résidus de martingales de l'âge montrait que les résidus étaient centrés sur 0, sans répartition particulière en nuage de points (Figure 17). L'hypothèse de la log-linéarité de l'association entre l'âge et la survenue de décès est donc vérifiée.

**Figure 17 : Tracé des résidus de martingale de l'âge**



- *Hypothèse des risques proportionnels*

L'hypothèse de proportionnalité des risques était vérifiée et acceptée statistiquement pour quasiment l'intégralité des variables testées dans le modèle de Cox : âge, sexe, stérilisation, race, activité physique, pollution atmosphérique, antécédents cardiaques, qualité de l'alimentation passée, environnement fumeur, vivre dans une maison ou un appartement, nodule cutané et urée. Les antécédents médicaux et la présence de souffle cardiaque ne vérifiaient pas cette hypothèse. Cependant, l'absence de validité de cette hypothèse pourrait s'expliquer par la fluctuation d'échantillonnage puisque nous n'avons en effet aucune raison de croire que les valeurs des HR quantifiant les associations entre ces variables et le décès varient au cours du temps. Ces variables n'exercent *a priori* pas d'effets sur la survenue du décès uniquement à court terme. Concernant la présence de souffle cardiaque, il n'y a pas de raison de penser que sa détection à J0 entraînerait davantage de risque de décès peu de temps après J0 car les souffles cardiaques sont en général d'apparition chronique. Concernant les antécédents médicaux, ils n'entraîneraient pas davantage de risque de décès peu de temps après J0 puisque survenu dans le passé des chiens, par définition.

## 4. Discussion

### A. Résultats obtenus

Nous avons observé dans notre étude que l'activité physique était significativement associée à la survenue d'un décès tout cause chez le Labrador et le Golden Retrievers senior, après ajustement sur l'âge, le sexe, la stérilisation, la race et sur les facteurs de risque de décès identifiés. Elle n'a cependant pas réussi à mettre en évidence de façon significative que les autres composantes de l'exposome étudiées (régime alimentaire, environnement fumeur, et pollution atmosphérique) étaient associées à la survenue d'un décès toute cause. L'association entre la pollution atmosphérique et la survenue de décès toute cause et celle entre le régime alimentaire et la survenue de décès toute cause étaient cependant à la limite de la significativité, suggérant ainsi plutôt une faible puissance statistique plutôt qu'une absence réelle de lien de causalité.

L'absence de lien significatif après ajustement pour ces expositions d'intérêt peut être expliquée par des biais d'associations liés à l'étude. En effet, l'objectif premier de SeniorDog était l'étude de la fragilité et non celle de l'exposome. L'étude n'a donc ni été élaborée ni menée pour nos facteurs de risque étudiés : le questionnaire et la collecte d'information n'étaient pas orientés vers les expositions environnementales et n'offraient pas une connaissance précise et exacte des expositions étudiées. Nous n'avons donc accès qu'à une description sommaire des expositions car les informations sont collectées, dans notre cas et comme dans la majorité des études (Rappaport, 2011), à partir de données issues de questionnaires. Par conséquent, des erreurs de classement sur ces expositions sont forcément intervenues, entraînant du biais de classement. Par ailleurs, nous sommes indéniablement face à une hétérogénéité des expositions d'intérêt du fait du caractère observationnel et non interventionnel de l'étude de cohorte. En effet, les chiens de SeniorDog ne sont pas exposés de la même manière aux différents facteurs environnementaux étudiés, car il n'y a pas eu de standardisation préalable. Les questionnaires représentent une évaluation indirecte et incomplète des expositions. Indirecte, car ce n'est pas le meneur de l'étude qui l'évalue à l'instant où il le souhaite : il ne connaît la nature de l'exposition que par le biais du sujet lui-même. Enfin, cette évaluation est souvent incomplète pour les mêmes raisons. Il apparaît alors inexorable que certains aspects des expositions n'ont pu être pris en compte, par exemple les doses exactes auxquelles étaient exposés les chiens. Pour toute exposition, il existe en réalité un spectre continu : une exposition environnementale n'est jamais réellement binaire, d'où la question de la dose et la complexité de l'évaluer. Dans notre étude, l'activité physique était la seule variable dont le critère de présence était un quantile de distribution, représentant au plus proche l'idée d'une dose d'exposition, par rapport aux autres variables.

Par ailleurs, la limite de significativité peut aussi s'expliquer par un manque de puissance statistique. En effet, la cohorte SeniorDog comporte 80 chiens et 75 décès ont été rapportés. Certains résultats auraient potentiellement pu être significatifs si l'échantillon avait été de plus grande taille. En comparaison, les études humaines étudiant l'exposome recrutent plusieurs milliers d'individus : c'est le cas du projet HELIX où plus de 30 000 sujets participent (Maitre *et al.*, 2018). Néanmoins il existe actuellement des cohortes de chiens à plus large échelle, comme le Dog Aging Project regroupant 10 000 chiens, qui étudient l'influence de l'environnement de manière prometteuse (Schwartz *et al.*, 2023).

## B. Biais d'association

### a. *Biais de sélection*

Les associations entre nos expositions d'intérêt et la survenue du décès toute cause sont biaisées par du biais de sélection si ces associations sont très différentes au sein de notre cohorte par rapport à celles existant dans la population cible des chiens âgés, en raison de la méthode de recrutement des individus au moment de la constitution de l'échantillon.

Certains chiens étaient issus de la base de données du CHUVA : ils y avaient donc été référés à un certain moment au cours de leur vie. Il pourrait être envisageable que ce critère ait un impact sur les associations entre les expositions environnementales d'intérêt et la survenue du décès toute cause si les vétérinaires spécialistes du CHUVA ont conduit à modifier les expositions à la suite d'une consultation suivant la période 2-5 ans. Cela dit, concernant la population cible des chiens âgés, ces expositions environnementales sont susceptibles d'être modifiées de la même manière par n'importe quel vétérinaire. On peut ainsi émettre l'hypothèse qu'étant donné la pluralité des modes de recrutement, le fait que certains chiens aient été recrutés à partir de la base de données du CHUVA n'impacte probablement nos estimations des HR.

Les chiens ayant potentiellement présentés une maladie infectieuse deux semaines avant l'inclusion et qui n'étaient pas à jour dans leur schéma vaccinal ne pouvaient pas être inclus dans SeniorDog. Les chiens inclus étaient donc *a priori* en bonne santé et étaient suivis à minima annuellement par leur vétérinaire (puisque'ils étaient à jour dans leur schéma vaccinal, qui se réalise annuellement). Ils étaient donc en meilleure santé et mieux médicalisés que la population générale des Golden et Labradors Retriever. L'accès au soin peut faire partie intégrante de l'exposome d'un individu. De même, l'accès au soin peut constituer un facteur révélateur des connaissances du propriétaire : il paraît envisageable que les associations entre régime alimentaire et décès, environnement fumeur et décès (dans une moindre mesure activité physique et décès) soient différentes dans une population de chiens bien médicalisée par rapport à une population de chiens moins bien médicalisée. Un biais de sélection lié à ce critère de sélection n'est donc pas exclu.

Dans notre étude nous n'avons inclus que des chiens de race Golden Retrievers et Labrador Retriever. Or, les races des chiens constituent des isolats génétiques et sont très différentes tant génétiquement que phénotypiquement (Ruple *et al.*, 2022). En termes de longévité, cette différence est non négligeable puisque l'espérance de vie moyenne est de six ans pour des races comme le Dogue de Bordeaux contre 16 ans pour la Caniche Nain (Gilmore and Greer, 2015). Pour étendre notre conclusion d'étude à toutes les races, il faudrait mener des études supplémentaires. Néanmoins, nous n'avons pas d'hypothèse laissant penser que l'association entre exposome et décès serait différente selon les races de chien. Il serait alors envisageable d'émettre l'hypothèse que notre conclusion d'étude pourrait se généraliser au sein de chaque race.

Par consensus fondé sur plusieurs études, il a été estimé que la durée de vie médiane des Labradors Retrievers était de 12 ans (Adams *et al.*, 2015) et celle des Golden Retrievers de 12,5 ans (O'Neill *et al.*, 2013). Au sein de la cohorte SeniorDog, la longévité médiane des chiens était de 14,3 ans [13,2 ; 14,8] chez les Labradors Retrievers (allant de 10,3 à 17,4 ans) et de 13,3 ans [13,0 ; 14,4] chez les Golden Retrievers (allant de 10,9 à 20,6 ans), ce qui est supérieur à la longévité médiane consensuelle des deux races. L'âge d'entrée dans la cohorte s'échelonnait de 9 ans à 16,9 ans : nous n'avons donc pas commencé à suivre tous les chiens dès leur entrée en stade gériatrique, et le protocole de recrutement excluait de fait les chiens décédés précocement. Il était donc attendu que la longévité médiane des chiens dans SeniorDog soit supérieure à celle en population générale.

Ils étaient donc déjà par définition dans un meilleur état de santé que ceux décédés avant d'être entrés en stade gériatrique : c'est le biais du survivant (Rizzuto et Fratiglioni, 2014). Ils combinaient potentiellement un génome ainsi qu'un exposome plus favorables à une longévité en bonne santé (et ainsi, l'exposome de ces chiens a peut-être un impact moins important sur leur décès contrairement à la population des chiens âgés en général).

#### **b. Biais de classement**

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

Le choix de « décès toute cause » en tant que critère de jugement annule *a priori* les erreurs de classement (différentielles et non différentielles) sur ce critère. En effet, il est improbable que le propriétaire rende par erreur compte du statut mort ou vivant de son chien lors de l'appel téléphonique de suivi. L'inconvénient est que ce critère de jugement englobe à la fois les morts naturelles et celles dues à l'euthanasie. Au sein de notre cohorte, les euthanasies avaient majoritairement pour raisons un pronostic sombre (insuffisance organique, cancer), une incapacité dégradant la qualité de vie, ou une affection neurologique. Dans une population âgée, ces évolutions de l'état général sont susceptibles de mener, *in fine*, à la mort. L'association entre le décès toute cause et l'exposome est ainsi pertinente dans le cadre de notre étude.

- *Erreurs de classement sur les expositions d'intérêt*

Des erreurs de classement différentielles (qui dépendent de la survenue d'un décès) sur chacune des expositions d'intérêt sont exclues puisque les expositions ont été recueillies à J0, antérieurement à la survenue du décès (critère de jugement). Les erreurs de classement sur les quatre expositions d'intérêt ne peuvent pas dépendre du critère de jugement.

Concernant l'activité physique, le critère de présence a été défini à J0 par un seuil arbitraire : un quantile de la distribution. Deux chiens présentant un même score d'activité physique peuvent ainsi ne pas être exposés pour autant de la même manière à l'activité physique : il faudrait ainsi pouvoir standardiser l'intensité, la durée et la fréquence de toutes les activités physiques réalisées. Des erreurs de classement sur l'activité physique sont alors possibles et pourraient entraîner un biais de classement non différentiel (ces erreurs ne dépendent pas de la survenue d'un décès). Si ce biais est réellement présent, il serait conservateur puisqu'il diminuerait la force de l'association. Il ne remettrait donc pas en cause l'association significative observée entre l'activité physique et la survenue du décès.

Concernant le régime alimentaire, des erreurs de classement non différentielles sont très probables. En effet, le choix de réponse était ouvert, engendrant une variabilité possible au sein des réponses, qui n'étaient parfois pas exhaustives : lors de la question où l'on demandait aux propriétaires de préciser l'alimentation, certains répondaient seulement « croquettes ». De même, certains cochaient la ration ménagère alors que leur chien était nourri avec des aliments du commerce. Au sein des catégories distinguant les chiens exposés à une alimentation « bonne » versus « mauvaise », il existe en réalité une pluralité d'expositions : il ne s'agit pas forcément du même type ou de la même gamme d'aliment. La dose donnée est aussi inconnue. Il aurait été préférable d'avoir à disposition des données où le régime alimentaire était standardisé avec une gamme et des doses uniques. Par ailleurs, l'exposition recueillie et étudiée ici était le régime alimentaire principal des chiens durant leur jeune âge (entre deux et cinq ans). Ce biais de classement est aussi fortement lié au biais de mémoire dont peuvent être sujets les propriétaires vis-à-vis de l'alimentation de leur chien. Afin d'éviter ces erreurs, il faudra à l'avenir être plus précis

dans les informations collectées, afin que le propriétaire sache ce qui est attendu de lui. Par ailleurs, nous n'avons aucune connaissance des possibles variations alimentaires ni au cours de cette période, ni entre cinq ans d'âge et le recrutement dans SeniorDog, ni au cours du suivi. Or, le régime alimentaire des chiens a très probablement pu être changé durant au moins une de ces périodes. Un chien ayant reçu une mauvaise alimentation durant son jeune âge peut par la suite avoir été nourri avec une gamme vétérinaire mais sera néanmoins classé dans le groupe des exposés à une mauvaise alimentation d'après nos données. Ce phénomène ne conduit pas, *sensus stricto*, à du biais de classement puisque le changement se produirait ici après J0. Cependant, une amélioration du régime alimentaire après J0 pourrait également contribuer à diminuer la force de l'association entre le régime alimentaire et la survenue du décès toute cause.

Concernant l'environnement fumeur, des erreurs de classement non différentielles sont également possibles. En effet, le questionnaire n'était pas précis quant à la qualification de la notion « d'environnement fumeur », ce qui a pu induire certains propriétaires en erreur, puisqu'il existe une variabilité au sein même des chiens dont les propriétaires sont fumeurs. Certains chiens ont ainsi pu être classés à tort comme vivant dans un environnement fumeur, et inversement. Par exemple, certains propriétaires auraient pu fumer à l'intérieur à proximité de leur chien, tandis que d'autres auraient pu fumer en intérieur mais à la fenêtre ou jamais en présence du chien. De même, le nombre de cigarettes par jour n'est pas connu : nous n'avons pas accès à la dose d'exposition.

Concernant la pollution atmosphérique, des erreurs de classement non différentielles sont potentiellement envisageables, notamment si le chien n'a pas vécu l'entièreté de sa vie à la localisation recueillie à J0. Par ailleurs, les concentrations en particules fines ou autres polluants n'ont pas été recueillies. Les localisations géographiques des propriétaires étaient parfois à la limite d'une forêt ou d'une banlieue, ce qui fait que des différences peuvent être observables au sein même des catégories exposés/non exposés.

Puisque dans notre étude, les expositions d'intérêt sont évaluées de manière fixe, soit à J0, soit à un moment antérieur de la vie du chien, les fenêtres d'exposition n'étaient pas optimalement recueillies : des erreurs de classement non différentielles sont donc probables. Par ailleurs, des changements d'expositions après J0, au cours de la vie et du suivi, ne sont pas exclues. Ces erreurs peuvent ainsi mener à diminuer la force des associations entre le régime alimentaire, l'environnement fumeur, la pollution atmosphérique et le décès et remettent ainsi potentiellement en cause la significativité de ces associations.

### **c. Biais de confusion**

La grande majorité des variables dont nous suspectons qu'elles jouaient un potentiel rôle de facteur de confusion dans les associations des expositions d'intérêt et le décès ont été prises en compte à l'aide d'un modèle multivarié de Cox. Nous estimons ainsi qu'elles ont été contrôlées au sein des associations étudiées, sans pouvoir bien entendu exclure la présence de facteurs de confusion non pris en compte, car non collectés dans SeniorDog.

## **C. Comparaison aux résultats de la littérature**

Rappelons que toutes les expositions d'intérêt de notre étude ont été identifiées dans la littérature comme facteurs de risque de décès toute cause chez l'être humain. Ainsi, en regard de la littérature, nous pouvons affirmer par notre étude que, sous réserve d'absence de biais de sélection et de classement différentiel, l'activité physique était la composante de l'exposome qui semblait la plus prédictive au décès chez les Golden et Labrador Retriever âgés et en bonne santé. Dans

l'hypothèse où les répercussions de l'activité physique ne diffèrent pas entre les races de chiens, nous pourrions étendre cette conclusion à l'ensemble de la population des chiens âgés. Ce résultat est innovant dans la littérature canine : il s'agit d'une composante de l'exposome qui semble la plus prédictive du décès chez le chien âgé dans notre étude. Si ce résultat était confirmé dans d'autres études, il montrerait l'importance de maintenir une activité physique tout au long de la vie du Chien.

Contrairement à ce que suggère la littérature chez l'être humain, notre étude n'a pas permis d'apporter des éléments de preuve, chez le Chien, de l'existence d'associations causales entre régime alimentaire, environnement fumeur, pollution atmosphérique et décès toute cause.

#### **D. Points forts de l'étude**

En résumé, les points forts de l'étude sont :

- Une étude de cohorte longitudinale dont l'antériorité des expositions est vérifiée.
- D'avoir un échantillon de deux races semblables et les mieux connues dans les études.
- Un mode de recrutement varié, améliorant la représentativité de l'échantillon par rapport à la population des Golden et Labrador Retrievers de neuf ans et plus, sains, et *a priori* en bonne santé.
- D'avoir eu très peu de censures.
- Un questionnaire à J0 très exhaustif qui permet de traiter d'autres questions *a posteriori*, comme c'est le cas dans ce travail.
- L'ajustement sur de nombreux facteurs de confusion probables dans les associations entre les expositions d'intérêt et le décès.

#### **E. Points limitants de l'étude**

En résumé, les limites de notre étude sont :

- Un manque de puissance statistique.
- Des biais de sélection possibles lié à l'âge des chiens senior et lié au recrutement de chiens bien médicalisés.
- Des biais de classement non différentiels liés à une collecte des expositions non optimale, diminuant ainsi le force des associations.



# Conclusion

---

Sous réserve d'absence de biais de sélection et de classement différentiel, l'activité physique est la composante de l'exposome qui semble la plus prédictive du décès chez les Golden et Labradors Retrievers âgés en bonne santé.

Concernant les autres composantes de l'exposome étudiées (régime alimentaire, environnement fumeur et pollution atmosphérique), nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'associations significatives, ajustées sur les facteurs de confusion identifiés, avec la survenue du décès toute cause, bien que nous pensions qu'elles existent. L'association entre la pollution atmosphérique et la survenue de décès toute cause et celle entre le régime alimentaire et la survenue de décès toute cause étaient à la limite de la significativité. Une faible puissance statistique plutôt qu'une absence réelle de lien causal nous semble plus à-même d'expliquer les résultats observés.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour préciser et généraliser ces résultats. D'une part, afin de contrôler le mieux possible les expositions temporellement et quantitativement, il serait fondamental de réaliser des études prospectives étudiant l'exposome des chiens de leur naissance à leur décès, à l'image de ce qui est réalisé chez l'être humain. D'autre part, il faudrait pouvoir généraliser ces résultats à d'autres races de chiens, même si nous n'avons pas d'hypothèse laissant penser que l'association entre exposome et décès serait différente selon les races de chien.



# Liste des références bibliographiques

---

- ACKLAND, M. (2003) Rethinking the terms non-communicable disease and chronic disease. *Journal of Epidemiology & Community Health* vol. 57, n° 11, p. 838-839. [https://doi.org/10.1136/jech.57.11.838]
- ADAMS, V.J., MORGAN, D.M., WATSON, P. (2018a) Healthy ageing and the science of longevity in dogs. Part I: is grey the new gold? *Companion Animal* vol. 23, n° 1, p. 12-17. [https://doi.org/10.12968/coan.2018.23.1.12]
- ADAMS, V.J., MORGAN, D.M., WATSON, P. (2018b) Healthy ageing and the science of longevity in dogs. Part II: a life course perspective. *Companion Animal* vol. 23, n° 9, p. 514-522. [https://doi.org/10.12968/coan.2018.23.9.514]
- ADAMS, V.J., WATSON, P., CARMICHAEL, S., *et al.* (2015) Exceptional longevity and potential determinants of successful ageing in a cohort of 39 Labrador retrievers: results of a prospective longitudinal study. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 58, n° 1, p. 29. [https://doi.org/10.1186/s13028-016-0206-7]
- AHMAD, S., MOORTHY, M.V., LEE, I.-M., *et al.* (2023) The Mediterranean Diet, Cardiometabolic Biomarkers, and Risk of All-Cause Mortality: A 25-Year Follow-Up Study of the Women's Health Study. preprint. Nutrition. [https://doi.org/10.1101/2023.10.02.23296458]
- ATHERSUCH, T.J. (2012) The role of metabolomics in characterizing the human exposome. *Bioanalysis* vol. 4, n° 18, p. 2207-2212. [https://doi.org/10.4155/bio.12.211]
- BELLOWS, J., COLITZ, C.M.H., DARISTOTLE, L., *et al.* (2015) Defining healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 246, n° 1, p. 77-89. [https://doi.org/10.2460/javma.246.1.77]
- BRANDT, C., PEDERSEN, B.K. (2010) The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* vol. 2010, p. 1-6. [https://doi.org/10.1155/2010/520258]
- BUKOWSKI, J.A., WARTENBERG, D. (1997) An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. *Environmental Health Perspectives* vol. 105, n° 12, p. 1312-1319. [https://doi.org/10.1289/ehp.971051312]
- CHANDLER, M., CUNNINGHAM, S., LUND, E.M., *et al.* (2017) Obesity and Associated Comorbidities in People and Companion Animals: A One Health Perspective. *Journal of Comparative Pathology* vol. 156, n° 4, p. 296-309. [https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.006]
- COOLEY, D.M., SCHLITTLER, D.L., GLICKMAN, L.T., *et al.* (2003) Exceptional Longevity in Pet Dogs Is Accompanied by Cancer Resistance and Delayed Onset of Major Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* vol. 58, n° 12, p. B1078-B1084. [https://doi.org/10.1093/gerona/58.12.B1078]
- CORTEJADE, A. (2015) Thèse de doctorat. École doctorale de chimie, Université Claude Bernard Lyon I
- CZENE, K., LICHTENSTEIN, P., HEMMINKI, K. (2002) Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish family-cancer database. *International Journal of Cancer* vol. 99, n° 2, p. 260-266. [https://doi.org/10.1002/ijc.10332]
- DURHAM, T., GUO, J., COWELL, W., *et al.* (2022) Prenatal PM2.5 Exposure in Relation to Maternal and Newborn Telomere Length at Delivery. *Toxics* vol. 10, n° 1, p. 13. [https://doi.org/10.3390/toxics10010013]
- EGGER, G., DIXON, J. (2014) Beyond Obesity and Lifestyle: A Review of 21st Century Chronic Disease Determinants. *BioMed Research International* vol. 2014, p. 1-12. [https://doi.org/10.1155/2014/731685]
- ELIES, C., SCHAUDER, S. (2018) La relation de l'homme au chien familial : symptôme de sa dynamique psychique ? : *Topique* vol. n° 142, n° 1, p. 53-67. [https://doi.org/10.3917/top.142.0053]

- FRIED, L.P., TANGEN, C.M., WALSTON, J., *et al.* (2001) Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* vol. 56, n° 3, p. M146-M157. [<https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>]
- GANGEMI, S., MIOZZI, E., TEODORO, M., *et al.* (2016) Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans. *Molecular Medicine Reports* vol. 14, n° 5, p. 4475-4488. [<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5817>]
- GAO, X., ZHANG, Y., BREITLING, L.P., *et al.* (2016) Relationship of tobacco smoking and smoking-related DNA methylation with epigenetic age acceleration. *Oncotarget* vol. 7, n° 30, p. 46878-46889. [<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9795>]
- GELLERT, C., SCHÖTTKER, B., BRENNER, H. (2012) Smoking and All-Cause Mortality in Older People: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* vol. 172, n° 11. [<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1397>]
- GILMORE, K.M., GREER, K.A. (2015) Why is the dog an ideal model for aging research? *Experimental Gerontology* vol. 71, p. 14-20. [<https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.08.008>]
- GIROUX, É. (2021) L'exposome : entre globalité et précision: *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie* vol.28, n° 2, p. 119-148. [<https://doi.org/10.3917/bhesv.282.0119>]
- GORMAN, S., LARCOMBE, A.N., CHRISTIAN, H.E. (2021) Exposomes and metabolic health through a physical activity lens: a narrative review. *Journal of Endocrinology* vol. 249, n° 1, p. R25-R41. [<https://doi.org/10.1530/JOE-20-0487>]
- GRANDE DE FRANÇA, N.A., ROLLAND, Y., GUYONNET, S., *et al.* (2023) The role of dietary strategies in the modulation of hallmarks of aging. *Ageing Research Reviews* vol. 87, p. 101908. [<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101908>]
- GROVES, E. (2019) Nutrition in senior cats and dogs: how does the diet need to change, when and why? *Companion Animal* vol. 24, n° 2, p. 91-101. [<https://doi.org/10.12968/coan.2019.24.2.91>]
- GUCHET, X. (2019) De la médecine personnalisée à l'exposomique. Environnement et santé à l'ère des big data. *Multitudes* vol. 75, n° 2, p. 72-80. [<https://doi.org/10.3917/mult.075.0072>]
- GÜNEŞLIOL, B.E., KARACA, E., AĞAGÜNDÜZ, D., *et al.* (2023) Association of physical activity and nutrition with telomere length, a marker of cellular aging: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* vol. 63, n° 5, p. 674-692. [<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1952402>]
- HEGEDUS, C., ANDRONIE, L., UIUIU, P., *et al.* (2023) Pets, Genuine Tools of Environmental Pollutant Detection. *Animals* vol. 13, n° 18, p. 2923. [<https://doi.org/10.3390/ani13182923>]
- HOFFMAN, J.M., CREEVY, K.E., FRANKS, A., *et al.* (2018) The companion dog as a model for human aging and mortality. *Aging Cell* vol. 17, n° 3, p. e12737. [<https://doi.org/10.1111/accel.12737>]
- HOUMMADY S. (2016) Vieillesse et fragilité chez le chien. Thèse de médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- HOUMMADY, S., HUA, J., MULLER, C., *et al.* (2016) Investigation of risk factors for mortality in aged guide dogs: A retrospective cohort study. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 132, p. 125-129. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.09.002>]
- HU, F.B. (2023) Diet strategies for promoting healthy aging and longevity: An epidemiological perspective. *Journal of Internal Medicine*; vol. 295, n°4, p.508-531 [<https://doi.org/10.1111/joim.13728>]
- JAYANAMA, K., THEOU, O., GODIN, J., *et al.* (2021) Relationship between diet quality scores and the risk of frailty and mortality in adults across a wide age spectrum. *BMC Medicine* vol. 19, n° 1, p. 64. [<https://doi.org/10.1186/s12916-021-01918-5>]
- KAEBERLEIN, M., CREEVY, K.E., PROMISLOW, D.E.L. (2016) The dog aging project: translational geroscience in companion animals. *Mammalian Genome* vol. 27, n° 7-8, p. 279-288. [<https://doi.org/10.1007/s00335-016-9638-7>]
- KESHAVARZ, M., XIE, K., SCHAFF, K., *et al.* (2023) Targeting the “hallmarks of aging” to slow aging and treat age-related disease: fact or fiction? *Molecular Psychiatry* vol. 28, n° 1, p. 242-255. [<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01680-x>]

- KIENZLE, E., BERGLER, R., MANDERNACH, A. (1998) A Comparison of the Feeding Behavior and the Human–Animal Relationship in Owners of Normal and Obese Dogs. *The Journal of Nutrition* vol. 128, n° 12, p. S2779-S2782. [https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2779S]
- KNAPP, D.W., DHAWAN, D., RUPLE, A., *et al.* (2024) Association between cigarette smoke exposure and urinary bladder cancer in Scottish terriers in a cohort study. *The Veterinary Journal* vol. 303, p. 106044. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.106044]
- KNOOPS, GROOT, KROMHOUT, D, *et al.* (2004) Healthy lifestyle and mediterranean diet decreases mortality in the elderly. *Journal of Clinical Outcomes Management* vol. 11, n° 11, p.688-689.
- LABADIE, J., SWAFFORD, B., DEPENA, M., *et al.* (2022) Cohort profile: The Golden Retriever Lifetime Study (GRLS). *PLoS One* vol. 17, n° 6. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269425]
- LAWLER, D.F., LARSON, B.T., BALLAM, J.M., *et al.* (2008) Diet restriction and ageing in the dog: major observations over two decades. *British Journal of Nutrition* vol. 99, n° 4, p. 793-805. [https://doi.org/10.1017/S0007114507871686]
- LEE, I.-M., SHIROMA, E.J., LOBELO, F., *et al.* (2012) Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* vol. 380, n° 9838, p. 219-229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9]
- LEMARÉCHAL, R. (2022) Caractérisation d'un phénotype de fragilité canine. Thèse de médecine vétérinaire. École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- LEMARÉCHAL, R., HOUMMADY, S., BARTHÉLÉMY, I., *et al.* (2023) Canine Model of Human Frailty: Adaptation of a Frailty Phenotype in Older Dogs. *The Journals of Gerontology: Series A* vol. 78, n° 8, p. 1355-1363. [https://doi.org/10.1093/gerona/glad006]
- LEMOINE, M. (2020) Defining aging. *Biology & Philosophy* vol. 35, n° 5, p. 46. [https://doi.org/10.1007/s10539-020-09765-z]
- LEWANDOWSKA, A., RUDZKI, M., RUDZKI, S., *et al.* (2019) Environmental risk factors for cancer – review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* vol. 26, n° 1, p. 1-7. [https://doi.org/10.26444/aaem/94299]
- LEWIS, S., BRITT, W., KOCH, R., *et al.* (2023) Can age be a modifiable risk factor? the impact of dietary patterns on the molecular mechanisms that underlie cardiovascular aging. *The Journal of Cardiovascular Aging*. [https://doi.org/10.20517/jca.2023.1]
- LOWSETH, L.A., GILLET, N.A., GERLACH, R.F., *et al.* (1990) The Effects of Aging on Hematology and Serum Chemistry Values in the Beagle Dog. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 19, n° 1, p. 13-19. [https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.1990.tb00535.x]
- MAITRE, L., DE BONT, J., CASAS, M., *et al.* (2018) Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open* vol. 8, n° 9, p. e021311. [https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021311]
- MALDONADO, E., MORALES-PISON, S., URBINA, F., *et al.* (2023) Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants* vol. 12, n° 3, p. 651. [https://doi.org/10.3390/antiox12030651]
- MARSMAN, D., BELSKY, D.W., GREGORI, D., *et al.* (2018) Healthy ageing: the natural consequences of good nutrition—a conference report. *European Journal of Nutrition* vol. 57, n° S2, p. 15-34. [https://doi.org/10.1007/s00394-018-1723-0]
- MARTIN, M.W.S., STAFFORD JOHNSON, M.J., CELONA, B. (2009) Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 1, p. 23-29. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00659.x]
- MCCUNE, S., PROMISLOW, D. (2021) Healthy, Active Aging for People and Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 655191. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.655191]
- MIHAYLOVA, M.M., CHAIX, A., DELIBEGOVIC, M., *et al.* (2023) When a calorie is not just a calorie: Diet quality and timing as mediators of metabolism and healthy aging. *Cell Metabolism* vol. 35, n° 7, p. 1114-1131. [https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.008]
- MILKOVIČOVÁ, M., ŠIMKOVÁ, J., VALKO-ROKYTOVSKÁ, M., *et al.* (2023) Lyme Borreliosis in Dogs: Background, Epidemiology, Diagnostics, Treatment and Prevention. *Folia Veterinaria* vol. 67, n° 1, p. 75-90. [https://doi.org/10.2478/fv-2023-0009]

- MILLER, G.W., JONES, D.P. (2014) The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicological Sciences* vol. 137, n° 1, p. 1-2. [<https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>]
- NAVARRO-IBARRA, M.J., HERNÁNDEZ, J., CAIRE-JUVERA, G. (2019) Diet, physical activity and telomere length in adults. *Nutrición Hospitalaria*. [<https://doi.org/10.20960/nh.02673>]
- NG'ANDU, N.H. (1997) An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of cox's model. *Statistics in Medicine* vol. 16, n° 6, p. 611-626. [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19970330\)16:6<611::AID-SIM437>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19970330)16:6<611::AID-SIM437>3.0.CO;2-T)]
- NGUYEN, T.-L., XIE, L. (2021) Incomparability of treatment groups is often blindly ignored in randomised controlled trials – a post hoc analysis of baseline characteristic tables. *Journal of Clinical Epidemiology* vol. 130, p. 161-168. [<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.012>]
- NIJLAND, M.L., STAM, F., SEIDELL, J.C. (2010) Overweight in dogs, but not in cats, is related to overweight in their owners. *Public Health Nutrition* vol. 13, n° 1, p. 102-106. [<https://doi.org/10.1017/S136898000999022X>]
- NISHII, K., AIZU, N., YAMADA, K. (2023) Review of the health-promoting effects of exercise and the involvement of myokines. *Fujita Medical Society* [<https://doi.org/10.20407/fmj.2022-020>]
- ORR, B., MALIK, R., WESTMAN, M., *et al.* (2022) Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in pig-hunting dogs from north Queensland, Australia. *Australian Veterinary Journal* vol. 100, n° 6, p. 230-235. [<https://doi.org/10.1111/avj.13151>]
- PARKER, J., O'BRIEN, C., HAWRELAK, J., *et al.* (2022) Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 19, n° 3, p. 1336. [<https://doi.org/10.3390/ijerph19031336>]
- PETERS, A., HOEK, G., KATSOUYANNI, K. (2012) Understanding the link between environmental exposures and health: does the exposome promise too much?: Figure 1. *Journal of Epidemiology and Community Health* vol. 66, n° 2, p. 103-105. [<https://doi.org/10.1136/jech-2011-200643>]
- PETERS, A., NAWROT, T.S., BACCARELLI, A.A. (2021) Hallmarks of environmental insults. *Cell* vol. 184, n° 6, p. 1455-1468. [<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.043>]
- PINELLO, K.C., NIZA-RIBEIRO, J., FONSECA, L., *et al.* (2019) Incidence, characteristics and geographical distributions of canine and human non-Hodgkin's lymphoma in the Porto region (North West Portugal). *The Veterinary Journal* vol. 245, p. 70-76. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.003>]
- POMA, G., MALARVANNAN, G., COVACI, A. (2020) Pets as Sentinels of Indoor Contamination. In Pastorinho, M.R., Sousa, A.C.A. (Éd.), *Pets as Sentinels, Forecasters and Promoters of Human Health*. Cham, Springer International Publishing, p. 3-20. [[https://doi.org/10.1007/978-3-030-30734-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30734-9_1)]
- POVEDA, A., POMARES-MILLAN, H., CHEN, Y., *et al.* (2022) Exposome-wide ranking of modifiable risk factors for cardiometabolic disease traits. *Scientific Reports* vol. 12, n° 1, p. 4088. [<https://doi.org/10.1038/s41598-022-08050-1>]
- PRÜSS-USTÜN, A., VAN DEVENTER, E., MUDU, P., *et al.* (2019) Environmental risks and non-communicable diseases. *BMJ* p. l265. [<https://doi.org/10.1136/bmj.l265>]
- RAPPAPORT, S.M. (2011) Implications of the exposome for exposure science. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* vol. 21, n° 1, p. 5-9. [<https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>]
- RAPPAPORT, S.M., SMITH, M.T. (2010) Environment and Disease Risks. *Science* vol. 330, n° 6003, p. 460-461. [<https://doi.org/10.1126/science.1192603>]
- RIZZUTO, D., FRATIGLIONI, L. (2014) Lifestyle Factors Related to Mortality and Survival: A Mini-Review. *Gerontology* vol. 60, n° 4, p. 327-335. [<https://doi.org/10.1159/000356771>]
- ROHLF, V.I., TOUKHSATI, S., COLEMAN, G.J., *et al.* (2010) Dog Obesity: Can Dog Caregivers' (Owners') Feeding and Exercise Intentions and Behaviors Be Predicted From Attitudes? *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 13, n° 3, p. 213-236. [<https://doi.org/10.1080/10888705.2010.483871>]
- RUPLE, A., MACLEAN, E., SNYDER-MACKLER, N., *et al.* (2022) Dog Models of Aging. *Annual Review of Animal Biosciences* vol. 10, n° 1, p. 419-439. [<https://doi.org/10.1146/annurev-animal-051021-080937>]

- SAMITZ, G., EGGER, M., ZWAHLEN, M. (2011) Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology* vol. 40, n° 5, p. 1382-1400. [<https://doi.org/10.1093/ije/dyr112>]
- SANCHEZ, B. (2020) Le chien de compagnie comme modèle d'étude comparée de la fragilité et du vieillissement chez l'homme : étude bibliographique et élaboration du questionnaire propriétaire de la cohorte canine du projet inspiré. Thèse de médecine vétérinaire. École nationale vétérinaire de Toulouse.
- SCHWARTZ, M., XUE, D., COLLINS, D., *et al.* (2023) Big data from small animals: integrating multi-level environmental data into the Dog Aging Project. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* vol. 42, p. 65-74. [<https://doi.org/10.20506/rst.42.3349>]
- SCIESZKA, D., BOLT, A.M., MCCORMICK, M.A., *et al.* (2023) Aging, longevity, and the role of environmental stressors: a focus on wildfire smoke and air quality. *Frontiers in Toxicology* vol. 5, p. 1267667. [<https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1267667>]
- SGARBIERI, V.C., PACHECO, M.T.B. (2017) Healthy human aging: intrinsic and environmental factors. *Brazilian Journal of Food Technology* vol. 20. [<https://doi.org/10.1590/1981-6723.00717>]
- SHAN, Z., WANG, F., LI, Y., *et al.* (2023) Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Internal Medicine* vol. 183, n° 2, p. 142. [<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6117>]
- SMITH, N., LUETHCKE, K.R., CRAUN, K., *et al.* (2022) Risk of bladder cancer and lymphoma in dogs is associated with pollution indices by county of residence. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 20, n° 1, p. 246-255. [<https://doi.org/10.1111/vco.12771>]
- SOHN-HAUSNER, N., KMETIUK, L.B., DA SILVA, E.C., *et al.* (2023) One Health Approach to Leptospirosis: Dogs as Environmental Sentinels for Identification and Monitoring of Human Risk Areas in Southern Brazil. *Tropical Medicine and Infectious Disease* vol. 8, n° 9, p. 435. [<https://doi.org/10.3390/tropicalmed8090435>]
- SOTOS-PRIETO, M., BHUPATHIRAJU, S.N., MATTEI, J., *et al.* (2017) Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *New England Journal of Medicine* vol. 377, n° 2, p. 143-153. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613502>]
- STOLK, R.P., ROSMALEN, J.G.M., POSTMA, D.S., *et al.* (2008) Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: a three-generation population-based study. *European Journal of Epidemiology* vol. 23, n° 1, p. 67-74. [<https://doi.org/10.1007/s10654-007-9204-4>]
- TIAN, Y.E., CROPLEY, V., MAIER, A.B., *et al.* (2023) Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nature Medicine* vol. 29, n° 5, p. 1221-1231. [<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02296-6>]
- VAISERMAN, A., KRASNIENKOV, D. (2021) Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics* vol. 11, p. 630186. [<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>]
- VINEIS, P. (2004) A self-fulfilling prophecy: are we underestimating the role of the environment in gene-environment interaction research? *International Journal of Epidemiology* vol. 33, n° 5, p. 945-946. [<https://doi.org/10.1093/ije/dyh277>]
- VINEIS, P., CHADEAU-HYAM, M., GMUENDER, H., *et al.* (2017) The exposome in practice: Design of the EXPOSOMICS project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* vol. 220, n° 2, p. 142-151. [<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.001>]
- VITTINGHOFF, E., MCCULLOCH, C.E. (2007) Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *American Journal of Epidemiology* vol. 165, n° 6, p. 710-718. [<https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>]
- VRIJHEID, M. (2014) The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* vol. 69, n° 9, p. 876-878. [<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204949>]
- WILD, C.P. (2012) The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology* vol. 41, n° 1, p. 24-32. [<https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>]
- WILD, C.P. (2005) Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* vol. 14, n° 8, p. 1847-1850. [<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>]

- WISE, C.F., HAMMEL, S.C., HERKERT, N., *et al.* (2020) Comparative Exposure Assessment Using Silicone Passive Samplers Indicates That Domestic Dogs Are Sentinels To Support Human Health Research. *Environmental Science & Technology* vol. 54, n° 12, p. 7409-7419. [<https://doi.org/10.1021/acs.est.9b06605>]
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2023) Promoting physical activity and healthy diets for healthy ageing in the WHO European Region. In WHO [<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373061/WHO-EURO-2023-8002-47770-70520-eng.pdf?sequence=1>] consulté le 29/01/2024
- ZANINI, D.A., KIMURA, K.C., NISHIYA, A.T., *et al.* (2013) Environmental risk factors related to the development of canine non-Hodgkin's lymphoma. *Ciência Rural* vol. 43, n° 7, p. 1302-1308. [<https://doi.org/10.1590/S0103-84782013005000089>]
- ZUHAL, S.H., KIMURA, T., TAMAKOSHI, A. (2023) Association of the age at smoking initiation and cessation on all-cause and cause-specific mortality. The Japan Collaborative Cohort Study. [<https://doi.org/10.18999/nagjms.85.4.691>]

# Annexe 1

## Questionnaire fourni aux propriétaires à J0

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

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

### I- Environnement et habitudes du chien

#### a. Alimentation

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

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

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

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

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

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

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

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

*b. Lieu de vie*

**6- Où vivez-vous ?**

- Appartement       Maison       Autre, précisez : .....

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

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

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

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

*c. Antécédents de santé et traitements*

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

- Excellente     Bonne       Moyenne     Faible       Très faible

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

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

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

- Non     Oui

Précisez : .....

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

- Non     Oui

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

- Non     Oui

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

- Non     Oui

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

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

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

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

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

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

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

Autre maladie dont votre chien est atteint : .....

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

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

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

Non, apparemment pas  Oui

24-Décrivez l'attitude de votre chien :

Très vif  Vif  Indifférent  Déprimé  Très déprimé

25-Votre chien joue :

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

26-Votre chien marche :

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

27-Votre chien marche :

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

28-Votre chien trotte :

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

**29-Votre chien trotte :**

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

**30-Votre chien court :**

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

**31-Votre chien court rapidement :**

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

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

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

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

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

**34-Evaluez comment votre chien se couche :**

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

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

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

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

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

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

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

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

- Jamais       A peine       Quelquefois       Souvent       Très souvent

*d. Relation avec votre chien*

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

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

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

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

**41-Votre chien connaît-il des ordres ?**

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

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

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

**II- Etat nutritionnel**

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

- A augmenté  A diminué  Est resté le même

**III- Niveau d'activité**

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

- Peu actif  Moyennement actif  Très actif

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

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

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

..... heures/jour

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

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

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

- Non  Oui

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

59-Combien de jour par semaine travaillez-vous ?

0  1  2  3  4  5  6  7

#### IV- Equilibre

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

Non  Oui

#### V- Force musculaire

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

Non, apparemment pas  Oui

#### VI- Mobilité

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

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

#### VII- Endurance

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

Non, apparemment pas  Oui

### VIII- Cognition

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

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

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

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

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

<b>IDENTIFICATION :</b> .....	<b>Date :</b> .....
<b>Nom du chien :</b> .....	<b>Nom des propriétaires :</b> .....
<b>Race :</b> .....	<b>Date de Naissance :</b> .....

**Partie réservée au vétérinaire**

*a. Examen clinique*

**Difficulté à la démarche :**

Oui  Non

Poids : .....

**Boiteries :**

Oui  Non

**Souffle audible :**

Oui  Non  Apéxien  Basal  Systolique  Diastolique

**Fréquence cardiaque :** .....

**Bruits anormaux :**

Oui  Non

**Arythmie audible :**

Oui  Non

**Bruits respiratoires :**

Normaux  Anormaux

**Anomalies respiratoires :**

Oui  Non **Préciser :** .....

**Note d'état corporel**

1  1.5  2  2.5  3  3.5  4  4.5  5

**Note musculaire :**

Amyotrophie généralisée sévère  Amyotrophie généralisée modéré  Masse musculaire normale

**Hydratation :**

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

**Nœud lymphatiques :**

Normaux       Anormaux

**Palpation abdominale :**

Non douloureuse       Douloureuse

**Nodules cutanés :**

Non       Oui

**Vue**

Vision normale       Vision légèrement atteinte       Chien aveugle

**Audition :**

Audition fonctionnelle       Audition atteinte mais fonctionnelle       Chien sourd

**T°C :** .....

**Tartre**

Oui       Non

**Dentition complète**

Oui       Non

**Gingivite**

Oui       Non

**Hauteur du chien au garrot :** .....

**Hauteur de la patte (jusqu'au coude) :** .....

*b. Résultat force physique*

**N°** .....

*c. Résultat mobilité*

**Temps pour parcourir 6 mètres :**

**1 :** .....

**2 :** .....

3 : .....

*d. Résultat endurance*

Distance parcourue : .....

Rythme cardiaque début du test : .....

Rythme cardiaque fin du test : .....

Difficulté du chien :

Oui

Non

*e. Résultat stabilité*

Temps pour parcourir 5 mètres : .....



# Annexe 2

---

## Questionnaire de suivi de la cohorte SeniorDog

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

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

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

- Toujours en vie  
 Décédé

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

.....  
.....

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

.....  
.....

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

.....  
.....

### **Si le chien est toujours en vie:**

5- Votre chien prend-t-il des médicaments ?

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

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

- Excellente     Bonne       Moyenne     Faible       Très faible

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

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

### **Même si le chien est décédé :**

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

- Non       Oui

**9- Si oui, une nouvelle maladie chronique a été diagnostiquée :**  
Quelle maladie chronique a été diagnostiquée à votre chien ces 3 derniers mois?

.....  
.....

**10- Si oui, une nouvelle maladie chronique a été diagnostiquée :**  
A quelle date cette maladie a-t-elle été diagnostiquée?

.....  
.....

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

- Non  
 Oui

**12- Si le chien a été hospitalisé ces 3 derniers mois :**  
Pour quelles raisons votre animal a-t-il été hospitalisé ?

.....  
.....

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

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

.....  
.....

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

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

.....  
.....

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

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

# Annexe 3

---

Intensité des activités physiques collectées par le questionnaire

<b>Activité canine étudiée avec SeniorDog</b>	<b>Code d'intensité associé</b>
<b>Marche</b>	2,4
<b>Course avec le propriétaire</b>	2,9
<b>Vélo avec le propriétaire</b>	5,4
<b>Jeu avec objets (balles)</b>	5,4
<b>Jeu avec autre chien</b>	3,6
<b>Agility/obéissance</b>	3,6
<b>Chasse</b>	6



# Annexe 4

## Différence moyenne standardisée (SMD) pour chaque exposition d'intérêt selon les caractéristiques de l'échantillon

Caractéristiques à l'inclusion	Différence moyenne standardisée (SMD)			
	Activité physique	Régime alimentaire	Environnement fumeur	Pollution atmosphérique
Age à J0 (années)	55,92	17,37	12,69	60,36
Mâle (vs femelle)	65,93	23,32	32,55	56,14
Stérilisé (vs entier)	52,61	14,07	6,95	12,54
Golden (vs labrador)	16,50	13,87	13,31	5,64
Pure race (vs croisé)	17,14	60,84	34,05	115,32
Poids (kg)	54,66	5,46	37,39	21,10
NEC (de 1 à 5)	41,35	2,59	8,42	21,14
Revenu < 1000€	9,64	0,59	21,30	76,72
Chien vivant avec au moins un autre chien	10,16	14,14	24,20	108,79
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs Bonne)	0,83	1,37	1,12	42,09
Environnement fumeur (vs Environnement non-fumeur)	23,51	0,90	20,53	31,54
Forte pollution atmosphérique (vs moindre)	4,49	38,66	23,42	5,24
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès)	9,04	20,52	40,87	18,96
Dormir dehors (vs à l'intérieur)	26,09	50,04	0,23	23,98
Vivre en appartement (vs en maison)	63,20	37,53	12,33	102,64
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence)	16,79	76,10	21,58	16,02
Présence d'antécédents cardiaques (vs absence)	21,94	31,24	42,50	4,84
Souffle cardiaque (oui vs non)	0,91	33,85	7,83	3,10
Présence d'arthrose (vs absence)	3,42	49,88	34,87	23,70
Présence de dysplasie (vs absence)	33,36	26,28	5,71	9,79
Présence de boiterie (vs absence)	40,13	17,02	7,57	15,48
Douleur à la locomotion (vs Non)	16,44	36,08	29,79	49,82
Trouble de la vision (vs absence)	29,86	32,95	6,95	5,64
Trouble de l'audition (vs absence)	35,82	21,62	7,26	10,38
Présence de nodules cutanés (vs absence)	13,32	56,24	10,26	3,67
Mauvaise santé buccale (vs bonne)	12,76	1,83	6,89	2,68
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne)	39,86	18,48	13,83	34,83
Prise de médicaments (vs Non)	10,16	14,14	24,20	56,76
Hématocrite (%)	37,48	1,84	13,72	9,23

Leucocyte (/mm <sup>3</sup> )	19,74	28,93	8,94	9,18
Granulocyte (/mm <sup>3</sup> )	10,20	13,02	13,05	16,37
Eosinophile (/mm <sup>3</sup> )	7,51	0,42	11,73	28,53
Basophile (/mm <sup>3</sup> )	54,78	21,31	29,38	26,45
Lymphocyte (/mm <sup>3</sup> )	17,65	78,84	11,82	15,38
Monocyte (/mm <sup>3</sup> )	12,30	0,59	13,87	15,05
Urée (g/L)	85,86	12,56	6,28	46,78
Créatinine (g/L)	55,56	11,744	13,32	31,80
Protéines totales (g/L)	4,75	27,86	17,19	4,77
Albumine (g/L)	45,15	40,57	32,54	29,83
ALAT (UI/L)	34,20	22,98	23,91	16,05
PAL (UI/L)	10,65	54,32	32,78	65,04
Glycémie (g/L)	29,01	15,33	2,52	58,20
Cholestérol (g/L)	8,10	5,25	26,69	12,77
Triglycéride (g/L)	15,92	34,08	21,07	3,76
Bilirubine totale (mg/L)	15,88	28,19	13,91	20,53
IGF1 (ng/mL)	12,40	55,16	11,80	11,92
Cortisol	15,39	21,67	2,62	28,98
NT pro BNP	48,51	37,71	17,93	21,97
CRP	2,56	42,82	2,12	9,36
Ratio CD4/CD8	41,48	13,95	9,93	0,74

# Annexe 5

## Associations univariées et ajustées sur l'âge entre les principales covariables et le décès

Caractéristiques	Modèle brut			Modèle ajusté sur l'âge		
	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	p-value	HR <sup>1</sup>	95 % IC <sup>1</sup>	p-value
Age à J0 (années)	1,32	(1,18-1,48)	<b>&lt; 0,01</b>			
Mâle (vs femelle)	1,28	(0,81-2,01)	<b>0,30</b>	1,51	(0,94-2,41)	<b>0,09</b>
Stérilisé (vs entier)	0,76	(0,48-1,20)	0,24	0,69	(0,43-1,10)	<b>0,12</b>
Golden (vs labrador)	1,14	(0,72-1,81)	0,57	1,10	(0,69-1,75)	0,70
Pure race (vs croisé)	1,00	(0,62-1,62)	> 0,99	1,03	(0,63-1,67)	0,92
Poids (kg)	0,99	(0,94-1,04)	0,60	1,01	(0,96-1,06)	0,65
NEC (de 1 à 5)	0,67	(0,46-0,97)	<b>0,03</b>	0,67	(0,46-0,97)	<b>0,04</b>
Revenu < 1000€	1,27	(0,62-2,58)	0,52	0,92	(0,44-1,93)	0,82
Peu actifs (vs actifs)	2,40	(1,39 - 4,15)	<b>&lt; 0,01</b>	1,95	(1,12-3,39)	0,02
Chien vivant avec au moins un autre chien	0,56	(0,35-0,91)	<b>0,02</b>	0,68	(0,41-1,13)	<b>0,14</b>
Mauvaise qualité de l'alimentation passée (vs Bonne)	0,94	(0,52 -1,69)	0,84	1,62	(0,83 - 3,18)	0,16
Environnement fumeur (vs Environnement non-fumeur)	1,03	(0,65 - 1,62)	0,92	1,17	(0,73 - 1,87)	0,52
Forte pollution atmosphérique (vs moindre)	<b>2,26</b>	<b>(1,17 - 4,37)</b>	<b>0,02</b>	1,92	(0,98 - 3,77)	0,06
Ne pas avoir accès à l'extérieur (vs avoir l'accès)	1,56	(0,77-3,17)	<b>0,20</b>	1,58	(0,78 - 3,22)	0,21
Vivre en appartement (vs en maison)	1,61	(0,97-2,67)	<b>0,06</b>	1,90	(1,14 - 3,19)	<b>0,02</b>
Présence d'antécédents médicaux hors cardiaques et ostéoarticulaires (vs absence)	1,98	(1,20-3,26)	<b>&lt; 0,01</b>	2,25	(1,35 - 3,74)	<b>&lt; 0,01</b>

Présence d'antécédents cardiaques (vs absence)	2,09	(1,09-3,99)	<b>0,03</b>	2,42	(1,35 - 4,70)	<b>&lt; 0,01</b>
Souffle cardiaque (oui vs non)	1,67	(1,03-2,68)	<b>0,04</b>	1,57	(0,97 - 2,52)	<b>0,07</b>
Présence d'arthrose (vs absence)	1,71	(1,05-2,78)	<b>0,03</b>	1,20	(0,71 - 2,05)	0,50
Présence de dysplasie (vs absence)	1,07	(0,55-2,09)	0,80	1,27	(0,64 - 2,51)	0,50
Présence de boiterie (vs absence)	2,40	(1,51-3,91)	<b>&lt; 0,01</b>	2,10	(1,30 - 3,42)	<b>&lt; 0,01</b>
Douleur à la locomotion (vs Non)	1,51	(0,95-2,39)	<b>0,08</b>	1,13	(0,69 - 1,84)	0,63
Trouble de la vision (vs absence)	1,75	(1,09-2,81)	<b>0,02</b>	1,54	(0,96 - 2,47)	<b>0,07</b>
Trouble de l'audition (vs absence)	3,90	(2,11-7,19)	<b>&lt; 0,01</b>	2,61	(1,33 - 5,10)	<b>&lt; 0,01</b>
Présence de nodules cutanés (vs absence)	1,72	(1,07-2,80)	<b>0,03</b>	1,77	(1,09 - 2,89)	<b>0,02</b>
Mauvaise santé buccale (vs bonne)	1,85	(1,04-3,31)	<b>0,04</b>	1,38	(0,75 - 2,55)	0,30
Mauvaise santé perçue par le propriétaire (vs Bonne)	0,32	(0,18-0,59)	<b>&lt; 0,01</b>	0,39	(0,21 - 0,72)	<b>&lt; 0,01</b>
Prise de médicaments (vs Non)	1,91	(1,18-3,09)	<b>&lt; 0,01</b>	1,89	(1,16 - 3,07)	<b>0,01</b>
Hématocrite (%)	1,00	(0,96-1,04)	0,95	1,00	(0,96-1,04)	0,91
Leucocyte (/mm3)	1,00	(1,00-1,00)	0,63	1,00	(1,00-1,00)	0,29
Granulocyte (/mm3)	1,00	(1,00-1,00)	0,42	1,00	(1,00-1,00)	0,15
Eosinophile (/mm3)	1,00	(1,00-1,01)	0,76	1,00	(1,00-1,01)	0,52
Basophile (/mm3)	0,99	(0,96-1,02)	0,50	0,99	(0,96-1,02)	0,97
Lymphocyte (/mm3)	1,00	(1,00-1,00)	0,27	1,00	(1,00-1,00)	0,39
Monocyte (/mm3)	1,00	(0,99-1,00)	0,80	1,00	(0,99-1,00)	0,92
Urée (g/L)	14,89	(3,39-65,45)	<b>&lt; 0,01</b>	10,79	(2,40- 48,38)	<b>&lt; 0,01</b>

Créatinine (g/L)	1,12	(1,03-1,22)	<b>0,01</b>	1,08	(0,98-1,19)	<b>0,11</b>
Protéines totales (g/L)	1,03	(0,99-1,07)	<b>0,20</b>	1,01	(0,97-1,06)	0,50
Albumine (g/L)	0,97	(0,86-1,09)	0,62	0,93	(0,82-1,05)	0,24
ALAT (UI/L)	0,99	(0,99-1,00)	0,69	0,99	(0,99-1,00)	0,56
PAL (UI/L)	1,00	(1,00-1,01)	0,36	1,00	(1,00-1,01)	0,29
Glycémie (g/L)	7,40	(1,10-49,58)	<b>0,04</b>	6,49	(0,87-48,40)	<b>0,07</b>
Cholestérol (g/L)	1,03	(0,77-1,38)	0,86	0,98	(0,72-1,32)	0,89
Triglycéride (g/L)	1,42	(0,93-2,18)	<b>0,10</b>	1,61	(1,05-2,49)	<b>0,03</b>
Bilirubine totale (mg/L)	1,03	(0,96-1,10)	0,46	1,04	(0,96-1,12)	0,37
IGF1 (ng/mL)	1,00	(0,99-1,00)	<b>0,24</b>	1,00	(0,99-1,00)	<b>0,15</b>
Cortisol	1,00	(0,97-1,00)	0,75	1,00	(1,00-1,00)	0,90
NT pro BNP	1,00	(1,00-1,01)	<b>&lt; 0,01</b>	1,00	(1,00-1,01)	<b>&lt; 0,01</b>
CRP	1,05	(1,01-1,10)	<b>0,03</b>	1,05	(1,01-1,10)	<b>0,02</b>
Ratio CD4/CD8	1,10	(0,69-1,79)	0,68	1,02	(0,63-1,66)	0,94
<sup>1</sup> HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.						



# EXPOSOME DU CHIEN ÂGÉ ET DÉCÈS TOUTE CAUSE – RÉSULTATS ISSUS DE LA COHORTE SENIORDOG

---

**AUTEUR : Giliane RIEDER**

## **RÉSUMÉ :**

L'exposome représente l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux (incluant le style de vie) auquel un organisme est soumis tout au long de sa vie depuis la période prénatale jusqu'à sa mort. Le concept d'exposome permet l'identification de facteurs de risque au sein des études épidémiologiques. Son étude chez le Chien, en plus de présenter un réel intérêt pour la gérontologie vétérinaire, permettrait également de mieux comprendre l'exposome humain.

Le but de ce travail est l'étude de l'association causale entre certaines composantes de l'exposome identifiées comme facteurs de risque de décès potentiels chez le Chien - l'activité physique, le régime alimentaire, l'environnement fumeur et la pollution atmosphérique - et la survenue du décès toute cause chez le Chien âgé.

SeniorDog est une cohorte conduite entre mars 2015 et juillet 2020 à l'École nationale vétérinaire d'Alfort incluant 80 chiens de propriétaires de race Labrador ou Golden Retrievers de neuf ans ou plus. Les informations ont été collectées par questionnaire à l'inclusion (J0). Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées selon chacune des composantes de l'exposome étudiée, et des « Hazards ratios » (HR) de décès ont été estimés par un modèle de Cox.

Dans notre échantillon, les chiens peu actifs mouraient plus rapidement que les chiens actifs, avec un temps de survie médian respectivement de 15,0 mois et 37,7 mois. Indépendamment des caractéristiques de base du chien (âge à J0, sexe, race, et stérilisation) et après prise en compte de facteurs de confusion potentiels, les chiens peu actifs à J0 décédaient significativement plus rapidement que les chiens actifs (HR ajusté = 2,50, intervalle de confiance à 95 % : (1,34 ; 4,68), valeur de  $p < 0,01$ ).

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'associations causales avec les autres composantes de l'exposome étudiées et la survenue d'un décès toute cause : ces associations étaient à la limite de la significativité. Une faiblesse méthodologique plutôt qu'une absence réelle de causalité nous semble le plus à-même d'expliquer cela. Des études supplémentaires seraient alors nécessaires afin de préciser ces résultats.

## **MOTS CLÉS :**

EXPOSOME / CHIEN ÂGÉ / SURVIE / VIEILLISSEMENT / GÉRIATRIE / ENVIRONNEMENT

## **JURY :**

Président : Pr Renaud TISSIER

Directeur de thèse : Pr Loïc DESQUILBET

Examineur : Dr Guillaume CROZET

Membre invité : Dr Romane LEMARÉCHAL

# EXPOSOM OF THE SENIOR DOG AND DEATH FROM ANY CAUSE – RESULTS FROM THE SENIORDOG COHORT

---

**AUTHOR:** Giliane RIEDER

## **SUMMARY:**

The exposome represents the totality of exposures to environmental factors (including lifestyle) to which an organism is subjected throughout its life, from the prenatal period until death. The concept of exposome enables the recognition of risk factors in epidemiological studies. As well as being of real interest to veterinary gerontology, studying the exposome in dogs would also provide a better understanding of the human exposome.

The aim of this study was to investigate the causal association between components of the exposome identified as potential risk factors for death in dogs - physical activity, diet, smoking environment and air pollution - and the occurrence of death from any cause in older dogs.

SeniorDog is a cohort conducted between March 2015 and July 2020 at the Ecole nationale vétérinaire d'Alfort including 80 Labrador or Golden Retrievers of owners aged 9 years or more. At inclusion in the cohort (D0), information was collected by a questionnaire. Kaplan-Meier survival curves were traced for each component of the exposome studied, and hazard ratios (HR) for death were estimated by a Cox model.

In our data, dogs with poor activity died faster than active dogs, with a median survival time of 15.0 months and 37.7 months respectively. Independently of the dog's baseline characteristics (age at D0, sex, breed, and neutering) and after controlling for other potential confounders, dogs with poor activity at D0 died significantly faster than active dogs (HR adjusted = 2.50 (1.34; 4.68), p-value < 0.01).

We were unable to establish causal associations with the other components of the exposome studied and the occurrence of death from any cause: these associations were close to being significant. A methodological weakness rather than a real absence of causality seems to us the most likely explanation. Further studies are needed to clarify these results.

## **KEYWORDS:**

EXPOSOM / SENIOR DOG / SURVIVAL / AGING / GERIATRICS / ENVIRONEMENT

## **JURY:**

Chairperson: Pr Renaud TISSIER  
Thesis Director: Pr Loïc DESQUILBET  
Reviewer: Dr Guillaume CROZET  
Guest: Dr Romane LEMARÉCHAL