

Année 2014

**DÉTERMINATION D'ASSOCIATIONS ENTRE LA
SURVENUE DE TROUBLES NERVEUX
MÉDULLAIRES ET LA PRÉSENCE D'ANOMALIES
VERTÉBRALES THORACIQUES OU DE CERTAINS
PARAMÈTRES DE LEUR ENVIRONNEMENT, DANS
UNE COHORTE DE BOULEDOGUES FRANÇAIS**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 19 juin 2014

par

Tiphaine MORENO

Née le 20 juillet 1988 à Valréas (Vaucluse)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Monsieur Pierre MOISSONNIER

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Monsieur Loïc DESQUILBET

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

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

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

Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard,

CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

- Chef du département par intérim : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane,

Professeur

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

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur <p>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel <p>UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur 	<p>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. REMY Dominique, Maître de conférences* <p>UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur* - M. COURREAU Jean-François, Professeur - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur
--	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

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

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur.....

Professeur de la faculté de médecine de Créteil,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse
Hommage respectueux

Au Professeur Moissonnier

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse
Pour sa bonne humeur et la confiance qu'il a bien voulu m'accorder
Pour sa bienfaisance dans tous mes projets les plus chers
Mes sincères remerciements

À Monsieur Desquilbet

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

qui a accepté de participer à cette thèse en tant qu'assesseur
Pour sa disponibilité, sa patience, sa bonne humeur et ses précieux enseignements
Mes sincères remerciements

Au Docteur-vétérinaire Mailhac

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

qui m'a fait l'honneur d'accepter d'assister à la soutenance de cette thèse
Mes sincères remerciements

REMERCIEMENTS

À mes parents

*Pour leur amour, leur présence, leur confiance, leurs conseils, leur soutien perpétuel.
Je ne serais jamais arrivée là sans vous.*

À mes grands-parents

Partis trop vite

À mes frères et sœur Tristan, Fabrice, Clarisse

À tout le reste de la famille évidemment

À Alain et Sophie

À mes amis de toujours

Piclaniou, Maxime, Armelle, Rémi, Loux, Alexandra, Jeanne, Éléonore, Mika, Julie, Seb
Alix, Louise

À mes amis de la prépa

Milou, Esther, Marie, Henri, Rémi, Thibaut, Yasmine

À mes amis d'Erasmus

Marine, Solène, Andy, Coco, Filippo

Pour tous les bons moments passés ensemble, et pour tous ceux à venir

Je sais maintenant qu'on ne se perdra jamais.

À mes amis de l'école,

Au groupe 8 : Valérie, Marion et Caroline

Pour avoir rendu chaque journée heureuse en clinique ! Je n'aurais pas pu rêver meilleur groupe.

Aux autres papayes : Katharina, Sonia, Nathanaelle et Sophie

Pour notre complicité dans les moments heureux et les moments plus difficiles

À mes A5 : Florence, Mélissa et Mathilde

Pour avoir été non seulement des modèles exemplaires, mais aussi de vraies amies. Que les sommets du G16 durent toujours !

À Mehdi, Adeline, Manue, et à tous les Sulnix, les Polasses, et les Francix

À Sébastien mon Ancien, à Emilie ma poulotte.

Pour avoir passé 4 années géniales. J'espère tous vous revoir

À mes amis vétos pas si français :

Juan, Adri, Claudia, Clarissa, Evi, Once, Eric, Angela, Dani, Masu, Susana, Fran, Magda, Paulo, Rocio, Flavia.

À Christelle Maurey-Guenec, Valérie Freiche, Marie-Blanche, et Anne-Sophie, *pour m'avoir soutenu dans mon projet d'internat à St Hyacinthe. Grâce à vous je vais réaliser un rêve.*

À tous les internes, assistants, chargés de consultation, cliniciens, étudiants, et auxiliaires vétérinaires du CHUVA.

À tous les propriétaires de Bouledogues Français qui ont accepté de participer à cette étude, et à leurs vétérinaires qui ont bien voulu répondre à mes questions.

À tous ceux que j'oublie

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	4
TABLE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
PREMIERE PARTIE - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	11
1 DÉVELOPPEMENT VERTÉBRAL ET ANOMALIES ASSOCIÉES	11
1.1. <i>Embryogenèse de la région vertébrale</i>	11
1.2. <i>La colonne vertébrale normale du Bouledogue Français</i>	12
1.3. <i>Monographie des anomalies vertébrales</i>	14
1.3.1 Bloc vertébral	14
1.3.2 Hémivertèbres.....	15
a) Hémivertèbre stricto sensu	15
b) Vertèbre en ailes de papillon	17
c) Vertèbre cunéiforme.....	18
1.3.3. Vertèbre transitionnelle	19
1.3.4. Spina bifida.....	19
1.3.5. Une conséquence de certaines anomalies vertébrales : la sténose du canal vertébral	20
1.3.6. Classification des anomalies vertébrales.....	20
1.4 <i>Epidémiologie des anomalies vertébrales thoraciques</i>	21
1.5 <i>Conséquences cliniques des anomalies vertébrales</i>	22
1.6 <i>Traitement</i>	23
2 EPIDEMIOLOGIES DE LA HERNIE DISCALE THORACO-LOMBAIRE	25
2.1 <i>Facteurs de risque individuels de hernie discale</i>	25
2.1.1 Influence du sexe du chien sur la survenue de hernies discales	25
2.1.2 Influence de l'âge du chien sur la survenue de hernies discales	25
2.2. <i>Facteurs de risque environnementaux de hernie discale</i>	26
2.2.1. Influence du poids du chien sur la survenue de hernies discales	26
2.2.2. Influence du fait de monter des escaliers sur la survenue de hernies discales	26
2.2.3. Influence de l'exercice physique sur la survenue de hernies discales.....	26
2.3 <i>Etude du site préférentiel de hernies discales</i>	27
2.4 <i>Prévalence de hernie discale globale au cours de la vie</i>	27
DEUXIEME PARTIE - DETERMINATION D'ASSOCIATIONS ENTRE LA SURVENUE DE TROUBLES NERVEUX MEDULLAIRES ET LA PRESENCE D'ANOMALIES VERTEBRALES THORACIQUES OU DE CERTAINS PARAMETRES DE LEUR ENVIRONNEMENT, DANS UNE COHORTE DE BOULEDOGUES FRANÇAIS.....	29
1. MATERIELS ET METHODES	29
1.1. <i>Matériels</i>	29
1.1.1 Sujets et méthode de recrutement	29
1.1.2 Clichés radiographiques	29
1.1.3 Questionnaire de suivi.....	30
1.1.4 Critères d'inclusion	31
1.1.5 Matériels de mesure et logiciels.....	32
1.2. <i>Méthodes</i>	32
1.2.1. Paramètres de l'enquête.....	32
1.2.2. Méthode de mesure.....	33
1.2.3. Définitions	33
1.2.4. Analyse statistique	35

2.	RESULTATS	37
2.1.	Détermination d'un lien entre les anomalies vertébrales thoraciques et survenue d'une myélopathie thoraco-lombaires chez le Bouledogue Français	37
2.1.1.	Description de l'échantillon étudié	37
2.1.2.	Analyse de survie générale	43
2.1.3.	Analyse de survie univariée selon le sexe et/ou le statut stérilisé	45
2.1.4.	Analyse de survie univariée selon la conformation vertébrale	48
a)	Analyse de survie univariée selon la présence de scoliose.....	49
b)	Analyse de survie univariée selon la présence de cyphose	50
c)	Analyse de survie univariée selon la présence de vertèbres transitionnelles	51
d)	Recherche de facteurs de confusion potentiels	52
e)	Analyse de survie multivariée : modèle de Cox.....	54
f)	Comparaison entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné.....	55
2.2.	Analyse de survie univariée selon les expositions environnementales	56
2.2.1.	Analyse de survie univariée selon le poids au moment de la radiographie	57
2.2.2.	Analyse de survie univariée selon la variation de poids depuis la radiographie	57
2.2.3.	Analyse de survie univariée selon le temps d'exercice physique soutenu hebdomadaire.....	58
2.2.4.	Recherche des facteurs de confusion potentiels et modèle de Cox.....	59
2.3.	Survie selon le sexe : Recherche des facteurs de confusion potentiels et modèle de Cox.....	65
3.	DISCUSSION	66
3.1.	Proposition d'amélioration : critique du questionnaire	66
3.2.	Rappel des résultats principaux et leur comparaison à la littérature	67
3.2.1.	Associations significatives ou proches de l'être	68
a)	Survie selon les expositions environnementales.....	68
i-	Le poids au moment de la radiographie	68
ii-	Le sexe et le statut stérilisé.....	69
iii-	Le nombre d'heures par semaine pendant lesquelles le chien fait un exercice physique soutenu (jeu, course)	70
b)	Survie selon la conformation vertébrale	70
i-	Présence d'hémivertèbre	70
3.2.2.	Associations non significatives avec $p>0,20$	71
a)	Survie selon la conformation vertébrale	71
i-	Comparaison entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné.....	72
ii-	Nombre d'anomalies.....	72
iii-	Indemne (d'anomalies vertébrales)	72
iv-	Présence de vertèbre en aile de papillon.....	73
b)	Survie selon les expositions environnementales.....	73
i-	La variation de poids entre la date de la radiographie et la date de remplissage du questionnaire	73
ii-	Le tempérament plutôt hyperactif ou sédentaire/calme du chien	73
iii-	La présence d'escaliers accessibles en permanence au chien dans le logement	74
iv-	La présence d'un jardin accessible en permanence au chien dans le logement	74
v-	Le fait de jouer avec un second chien	75
3.2.3.	Interprétation causale des résultats.....	75
3.2.4.	Tests multiples	75
3.2.5.	Biais d'estimation	76
a)	Biais d'échantillonnage	76
b)	Biais de mesure	76
3.2.6.	Caractéristiques de la myélopathie thoracolombaire du Bouledogue Français	76
a)	Age de survenue des myélopathies.....	76
b)	Incidence de la myélopathie	77
3.3.	Résultats principaux et retentissement clinique et pratique	77

CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	81
<i>Annexe I : Lettre et questionnaire envoyés aux propriétaires.....</i>	<i>83</i>
<i>Annexe II : Courbes de Kaplan-Meier des 4 variables d'intérêt principal décrivant la conformation vertébrale, non associées à myélopathie avec $p < 0,20$.....</i>	<i>86</i>
<i>Annexe III : Courbes de Kaplan-Meier de 4 des 8 variables d'intérêt principal décrivant les paramètres environnementaux, non associées à myélopathie avec $p < 0,20$</i>	<i>88</i>

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Coupe transversale de vertèbre montrant les centres d'ossification primaires.....	11
Figure 2 : Anatomie de la cinquième vertèbre thoracique du chien (Barone, 1986).....	12
Figure 3 : Rachis thoracique d'un Bouledogue Français ne présentant pas d'anomalie vertébrale.....	13
Figure 4: Radiographies dorso-ventrale et latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant un bloc vertébral T10-T11	14
Figure 5 : Radiographie latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une fusion inter-épineuse T4-T5	15
Figure 6: Radiographies dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une hémivertèbre en T7.....	16
Figure 7: Radiographie dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant des vertèbres en ailes de papillon en T9 et en T12	17
Figure 8 : Radiographie latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français (vue générale interprétée) présentant des vertèbres cunéiformes en T8, T9 et T10.....	18
Figure 9: Radiographie dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une spina bifida en T10	19
Figure 10 : Coupe IRM sagittale en pondération T2 de la région thoracique d'un Bouledogue Français. T5, T6 et T7 sont des vertèbres cunéiformes engendrant une cyphose sévère (flèche blanche) avec compression médullaire.....	22
Figure 11 : Méthode de mesure de l'angulation de la principale anomalie.	33
Figure 12 : Organigramme décrivant l'évolution du nombre de chiens inclus dans l'étude à partir des 658 radiographies réalisées entre le 03/11/2006 et le 05/11/2012 pour obtenir les 493 chiens faisant partie de l'étude	38
Figure 13 : Courbe de survie générale des 493 chiens de l'étude.....	44
Figure 14: Courbe de survie des chiens mâles (n=205) vs celle des femelles (n=288).....	45
Figure 15: Courbe de survie des chiens stérilisés (n=97) vs celle des chiens entiers (n=395)	46
Figure 16 : Courbe de survie des femelles entières (n=214), femelles stérilisées (n=74), mâles entiers (n=181), et des mâles castrés (n=23)	47
Figure 17: Courbe de survie des chiens scoliotiques (n=93) vs celle des chiens non scoliotiques (n=352)	49

Figure 18: Courbe de survie des chiens cyphotiques (n=339) vs celle des chiens non cyphotiques (n=137)	50
Figure 19: Courbe de survie des chiens ayant une vertèbre transitionnelle (n=6) vs celle des chiens n'en ayant pas (n=487).....	51
Figure 20: Courbe de survie des chiens selon la classe de poids à laquelle ils appartenaient au moment de la radiographie.....	57
Figure 21: Courbe de survie des chiens en fonction de leur variation de poids depuis la radiographie (n=469).....	58
Figure 22: Courbe de survie des chiens en fonction de leur nombre d'heure hebdomadaire d'exercice physique soutenu (n=388)	59
Figure 23: Courbe de survie des chiens indemnes d'anomalies vertébrales (n=45) vs celle des chiens atteints (n=448).....	86
Figure 24: Courbe de survie des chiens en fonction de leur nombre d'anomalies vertébrales	86
Figure 25 : Courbe de survie des chiens ayant au moins une hémivertèbre (n=375) vs celle des chiens n'en ayant aucune (n=118)	87
Figure 26: Courbe de survie des chiens ayant au moins une VAP (n=362) vs celle des chiens n'en ayant aucune (n=131).....	87
Figure 27: Courbe de survie des chiens plutôt calmes (n=318) vs celle des chiens plutôt hyperactifs (n=146)	88
Figure 28: Courbe de survie des chiens ayant (n=87) vs celle des chiens n'ayant pas (n=277) accès en permanence à des escaliers	88
Figure 29: Courbe de survie des chiens ayant (n=432) vs celle des chiens n'ayant pas (n=47) accès en permanence à un jardin	89
Figure 30: Courbe de survie des chiens jouant (n=427) vs celle des chiens ne jouant pas (n=62) avec un second chien à la maison	89

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des anomalies vertébrales du chien.	20
Tableau 2 : Descriptif de l'échantillon des 493 chiens par les données recueillies avec le questionnaire	38
Tableau 3 : Descriptif de l'échantillon des 493 dossiers radiographiques des chiens inclus dans l'étude	41
Tableau 4 : Descriptif de l'échantillon des 67 chiens ayant présenté au moins un des quatre symptômes compatibles avec une myélopathie (mal de dos, boiterie, paralysie, incontinence urinaire ou fécale)	42
Tableau 5: Liste des expositions qui ont été testées ainsi que le <i>p logrank</i> associé.....	48
Tableau 6: Valeurs de p lors du test des associations entre les 4 variables d'intérêt principal et les 3 variables associées à myélopathie avec $p < 0,20$	52
Tableau 7 : Effectifs des variables binaires facteurs de confusion potentiels dans chacune des deux classes des variables d'intérêt principal	53
Tableau 8: Ajustement des risques relatifs sur les facteurs de confusion potentiels	54
Tableau 9: Site de hernie discale des 6 chiens pour lesquels il est connu	55
Tableau 10: Liste des expositions qui ont été testées ainsi que le <i>p logrank</i> associé.....	56
Tableau 11: Valeurs de p lors du test des associations entre les 8 variables d'intérêt principal et les 3 variables associées à myélopathie avec $p < 0,20$	61
Tableau 12: Ajustement des risques relatifs sur les facteurs de confusion potentiels.....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

RR : Risque relatif

IQR : Interquartile range = écart interquartile (25^e, 75^e percentiles) ;

IC : Intervalle de confiance

FCP : Facteur de confusion potentiel

Kg : Kilogramme

h : Heure

VAP : Vertèbre en aile de papillon

HV : Hémivertèbre

INTRODUCTION

Le Bouledogue Français est une race répandue en France et bien connue dans le monde qui bénéficie d'une cote de popularité faisant augmenter son effectif. Ses origines remontent aux dogues de l'Antiquité. De nombreux croisements, tant au fil des siècles que dans de nombreux pays, ont permis l'obtention de ce molossoïde de petit format. Cette sélection a eu pour but d'obtenir systématiquement des sujets possédant les critères morphologiques recherchés. Elle s'est faite en menant à la reproduction un petit nombre d'individus sélectionnés qui ont ensuite engendré une population conséquente. Mais cette limitation de la diversité, source d'un appauvrissement génétique, peut générer l'apparition de défauts.

Parmi ceux-ci, la littérature vétérinaire insiste sur la fréquence des malformations vertébrales (Krumeich, 2011) qui sont le plus souvent asymptomatiques et diagnostiquées de façon fortuite. La prévalence de ces anomalies vertébrales a été récemment étudiée au sein d'une cohorte de Bouledogues Français (Krumeich, 2011). Certains auteurs (Aikawa *et al.*, 2014 ; Caudal, 2012) cherchent actuellement à prouver l'existence d'un lien causal entre, d'une part, la fréquence plus grande des hernies discales observées dans cette race chondrodystrophique (Hansen, 1952) et, d'autre part, la présence de ces anomalies.

Sachant que les anomalies vertébrales du Bouledogue Français conduisent souvent à une angulation du rachis et à une modification de la répartition des contraintes sur les disques intervertébraux, on pourrait supposer que ces déformations prédisposent aux compressions médullaires, chroniques ou aiguës, telles que les hernies discales.

Aikawa *et al.* (2014) ont comparé rétrospectivement les données de 47 Bouledogues Français et 671 Teckels ayant subi une hémilaminectomie comme traitement chirurgical d'une hernie discale thoraco-lombaire. Ils ont observé que les hernies discales n'étaient pas localisées aux sites des anomalies vertébrales. La fréquence des hernies discales lombaires chez les Bouledogues Français montrant cyphose ou cyphoscoliose était significativement plus grande mais aucun des Bouledogues Français n'a présenté de hernie discale dans le site cyphotique ou cyphoscoliotique.

Dans une autre étude (Caudal, 2012), seuls 15 % des 54 Bouledogues Français ayant présenté une hernie discale présentaient une malformation vertébrale sur une des deux vertèbres impliquées, et aucun lien significatif entre la survenue de hernies discales et l'existence de malformations vertébrales n'a pu être déterminé.

Malgré les hypothèses exprimées dans les publications précédentes, aucune certitude n'existe quant au lien entre la présence d'anomalies vertébrales et la survenue de troubles-neuro médullaires chez le Bouledogue Français. En effet, la première (Aikawa *et al.* 2014), comme la seconde (Caudal, 2012), ne comporte aucun chien indemne d'anomalie vertébrale. De plus, dans l'étude d'Aikawa *et al.* (2014), seuls des chiens opérés ont été étudiés, et aucun témoin indemne de hernie discale ne peut constituer une référence. Dans l'étude de Caudal (2012), seuls 7 chiens sont indemnes de hernie discale et ils ne font pas l'objet d'un suivi à long terme.

La présente thèse a pour objet d'effectuer une étude prospective de cohorte sur une population de Bouledogue Français, s'appuyant sur un suivi de moyen ou long terme, ce qui est probablement la première étude de ce type jamais réalisée. Elle présente l'avantage, par rapport aux études rétrospectives qui composent la majorité des études de la littérature, de garantir objectivement l'antériorité de l'exposition d'intérêt par rapport à la survenue de la maladie.

Les objectifs de cette étude sont :

d'une part, de rechercher une association entre la présence d'anomalies vertébrales thoraco-lombaires et la survenue de troubles neuro-médullaires, et,
d'autre part, d'examiner s'il existe un lien entre les conditions de vie et la survenue de troubles neuro-médullaires.

Ces travaux sont fondés sur l'analyse des caractéristiques des sujets d'une cohorte de 658 Bouledogues Français.

Avant d'aborder l'étude de la cohorte, nous rappellerons tout d'abord quelques notions d'embryogenèse ainsi que l'anatomie normale du rachis thoracique. Puis seront détaillées les différentes anomalies vertébrales observées, leurs conséquences et leur épidémiologie, ainsi que la physiopathologie et l'épidémiologie de la hernie discale qui est le trouble neuro-médullaire le plus fréquemment rencontré.

Cette étude s'inscrit également dans la perspective d'une étude dont l'objectif est une sélection visant à diminuer la prévalence des anomalies vertébrales (et des troubles neurologiquement qui leur sont possiblement liées), qui sera menée à partir des résultats du présent suivi de cohorte.

PREMIERE PARTIE - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1 DÉVELOPPEMENT VERTÉBRAL ET ANOMALIES ASSOCIÉES

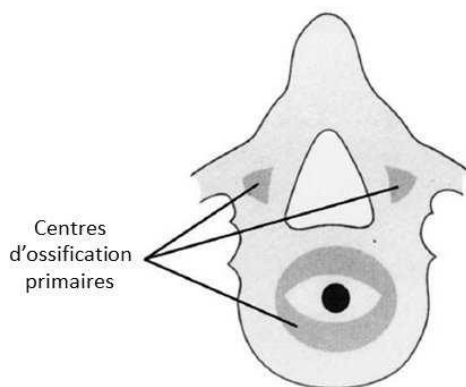
1.1. Embryogenèse de la région vertébrale

Chez les carnivores domestiques, la région vertébrale commence à se former dès le quinzième jour de gestation.

La moelle épinière provient d'une invagination de l'ectoderme appelée tube neural. Les vertèbres proviennent des sclérotomes, issus du mésoderme paraxial (Westworth et Sturges, 2010a). Les disques intervertébraux se forment entre deux segments de sclérotomes, dans une zone initialement acellulaire où migrent des cellules qui forment l'anneau fibreux. Le noyau pulpeux se développe au sein de l'anneau fibreux.

Si un défaut de segmentation se produit entre deux sclérotomes adjacents, alors les vertèbres peuvent présenter des anomalies de conformation (Bailey, 1975; Westworth et Sturges, 2010b). Le corps vertébral et les deux moitiés gauche et droite de l'arc se développent séparément et fusionnent à partir de trois centres d'ossification primaires - visibles sur la figure 1 - jusqu'à la naissance, puis de cinq centres d'ossification secondaire pendant la croissance.

Figure 1: Coupe transversale de vertèbre montrant les centres d'ossification primaires. Adapté de Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. The Spine Journal (2005), 5, 564-576.



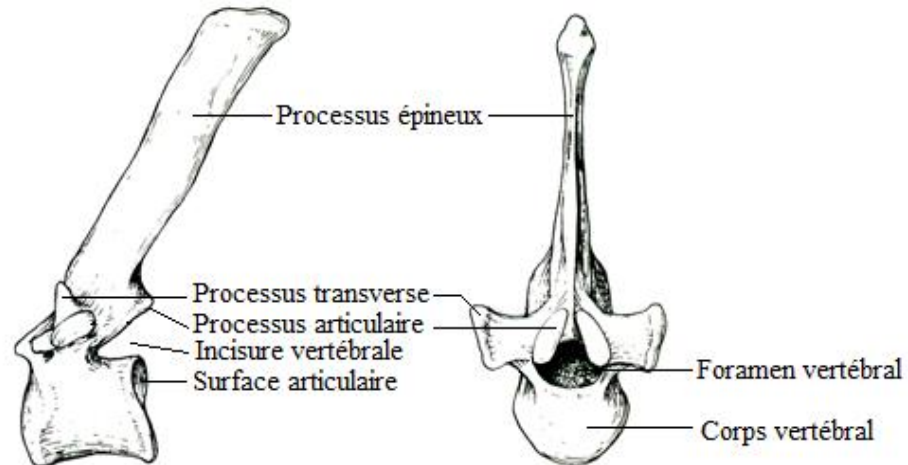
Chez les races chondrodystrophiques, il se produit une fusion osseuse prématurée des centres d'ossification. Les vertèbres sont donc plus courtes crânio-caudalement, et le canal vertébral est plus étroit que chez les autres races. Ce dernier point peut en partie expliquer la gravité des hernies discales observées dans ces races.

1.2. La colonne vertébrale normale du Bouledogue Français

La colonne vertébrale est constituée des vertèbres et des disques intervertébraux. Le canal vertébral abrite la moelle épinière recouverte par les méninges.

L'anatomie d'une vertèbre normale est présentée l'aide de la figure 2 ci-dessous :

Figure 2 : Anatomie de la cinquième vertèbre thoracique du chien (Barone, 1986)

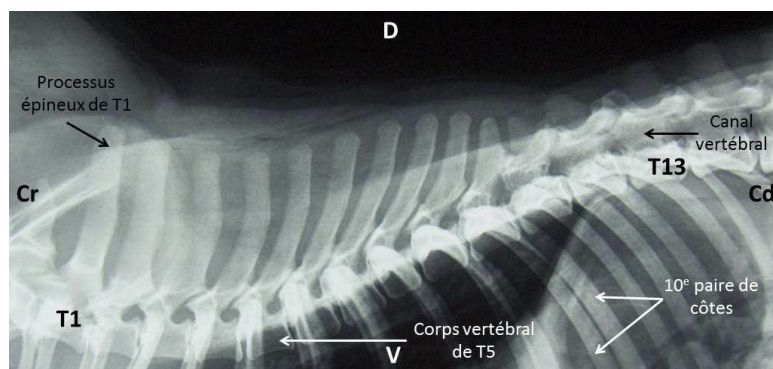
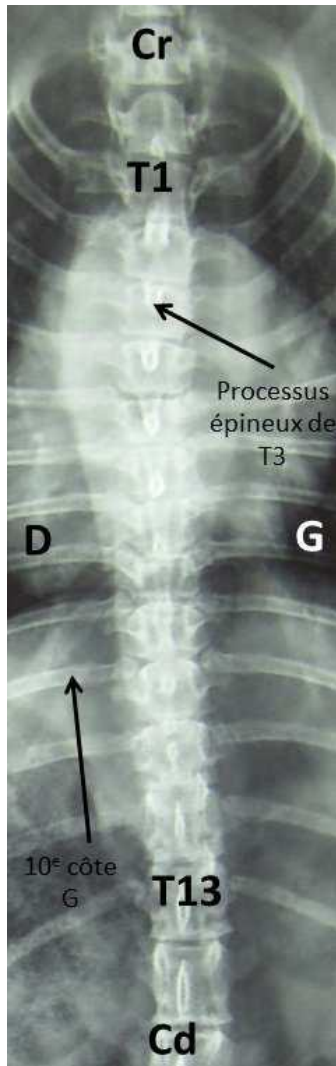


La colonne vertébrale est normalement rectiligne dans le plan horizontal. Si ce n'est pas le cas, on parle de scoliose. En revanche, dans le plan sagittal, on observe une alternance de courbures physiologiques : lordose cervicale, cyphose thoracique puis lordose lombaire. Lordose et cyphose peuvent être pathologiques si elles sont plus marquées que chez l'individu normal (Dickson, 2004).

En vue de comparer avec les images anormales, on rappelle l'aspect d'un rachis thoracique de Bouledogue Français dans la figure 3 ci-dessous :

Figure 3 : Rachis thoracique d'un Bouledogue Français ne présentant pas d'anomalie vertébrale.

Cr : crânial. Cd : caudal. D : droite (face) ou dorsal (profil). G : gauche. T1 : première vertèbre thoracique.



1.3. Monographie des anomalies vertébrales

Les anomalies vertébrales congénitales résultent de perturbations du développement embryonnaire ou fœtal, en particulier (Lavelly, 2006) :

- d'un défaut de développement ou de régression de la notocorde,
- d'un défaut de segmentation du mésoderme en somites,
- d'un défaut de vascularisation ou d'ossification des vertèbres.

L'étiologie exacte de ces phénomènes est encore inconnue à ce jour. On évoque des causes génétiques et/ou environnementales (carence en acide folique par exemple), des médicaments tératogènes, des toxines...

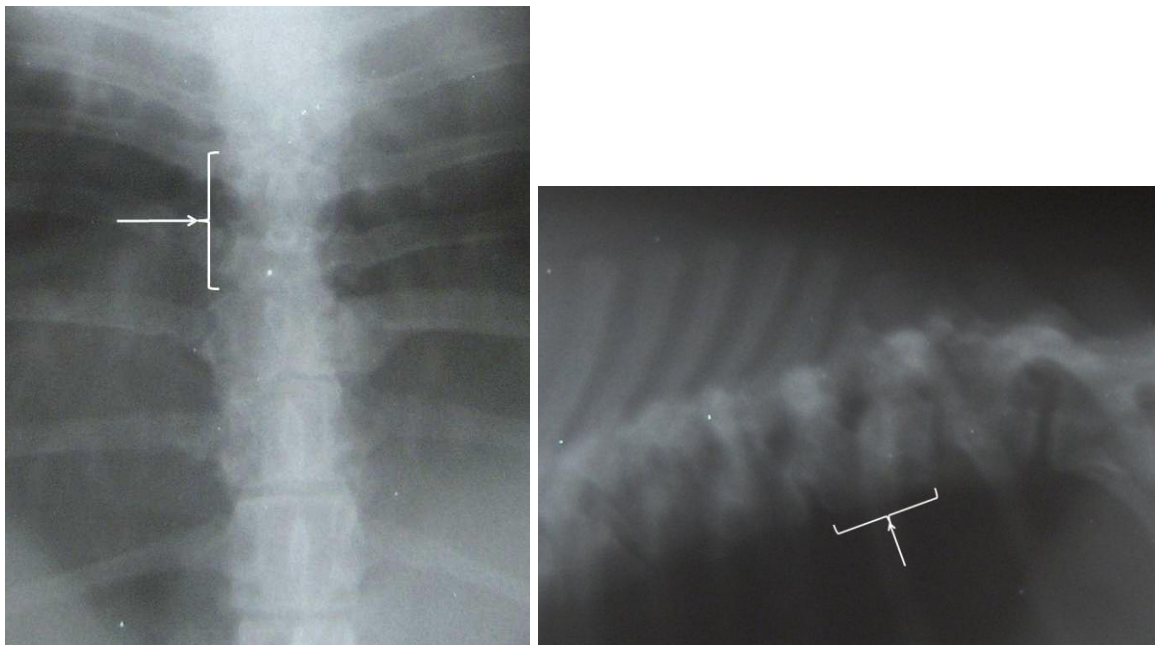
1.3.1 Bloc vertébral

Le bloc vertébral provient d'une anomalie de vascularisation par les artères intersegmentaires engendrant une séparation incomplète de deux vertèbres adjacentes (Bailey et Morgan, 1992).

Il peut se traduire par la fusion des corps vertébraux, des arcs vertébraux ou par un développement incomplet du disque intervertébral.

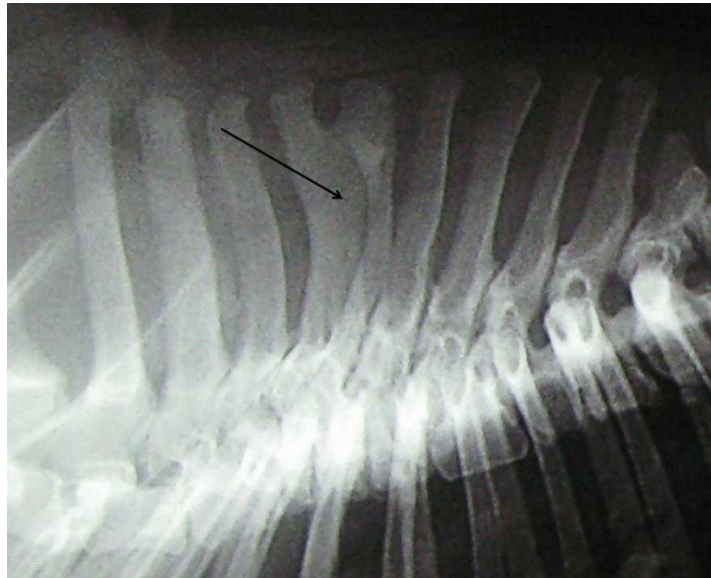
Le bloc vertébral (figure 4) est souvent plus court que les vertèbres normales équivalentes, et peut être responsable d'une angulation du rachis ou d'une sténose du canal vertébral (Bailey et Morgan, 1992; Lavelly, 2006).

Figure 4: Radiographies dorso-ventrale et latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant un bloc vertébral T10-T11 (accolade blanche, centrage sur l'anomalie).



La plupart du temps, les blocs intervertébraux ne concernent que les corps vertébraux. Cependant, la fusion inter-épineuse est une anomalie où la partie concernée est l'arc vertébral. Celle-ci est présentée par la figure 5.

Figure 5 : Radiographie latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une fusion inter-épineuse T4-T5 (flèche noire, centrage sur l'anomalie)



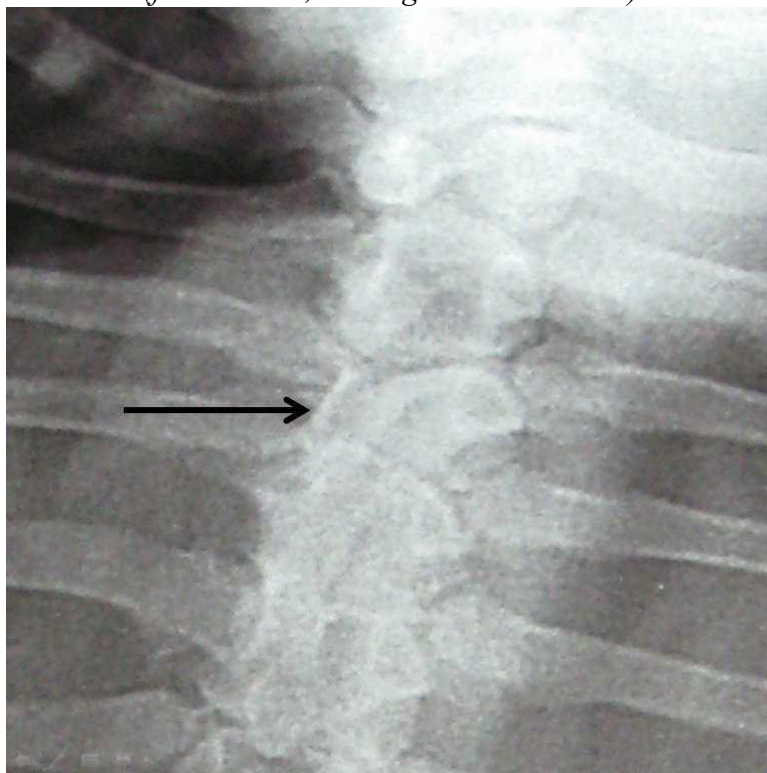
Les blocs vertébraux sont mécaniquement stables et ne sont généralement pas responsables de signes cliniques, sauf lors de sténose du canal vertébral. Toutefois, ils peuvent augmenter les contraintes mécaniques sur les espaces intervertébraux adjacents par « effet domino » et ainsi provoquer la dégénérescence des disques intervertébraux pouvant causer des hernies discales en ces sites (Bailey, 1975).

1.3.2 Hémivertèbres

a) Hémivertèbre stricto sensu

Les hémivertèbres (HV) résultent d'un déficit de formation plus ou moins marqué d'une moitié de la vertèbre (dans le plan sagittal), comprenant le corps et l'arc vertébral, comme le montre la figure 6. L'origine suspectée est un **défaut de vascularisation unilatéral** au cours l'embryogenèse, qui entraînerait alors l'absence de formation d'un centre d'ossification (Westworth et Sturges, 2010b).

Figure 6: Radiographies dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une hémivertèbre en T7 (flèche noire, centrage sur l'anomalie).



L'apparition d'une scoliose est une conséquence possible de leur présence : si plusieurs hémivertèbres sont situées du même côté du rachis, une scoliose importante apparaît, mais si elles se situent de côtés opposés elles peuvent se compenser (Westworth et Sturges, 2010b). De même, lorsque les vertèbres crâniale et caudale à l'hémivertèbre sont conformées de manière à englober celle-ci (hémivertèbre incarcerated), on observe alors peu de scoliose (Westworth et Sturges, 2010b).

Le diagnostic différentiel des hémivertèbres comprend les fractures traumatiques et pathologiques (Bailey et Morgan, 1992).

Une myélodysplasie (kyste arachnoïdien...) peut assez fréquemment être observée en regard de l'hémivertèbre (Bailey, 1975; Bailey et Morgan, 1992). De même, la spondylose intervertébrale peut intéresser les vertèbres adjacentes aux hémivertèbres secondairement à leur présence (Bailey, 1975) mais elle peut aussi être un phénomène dégénératif primaire.

Les hémivertèbres coccygiennes ont été sélectionnées comme phénotype d'intérêt chez les Bouledogues Français depuis près de 150 ans. Kramer *et al.* (1982) ont montré que la transmission de cette anomalie se fait sur un mode autosomique récessif (Kramer *et al.*, 1982).

La nature, anormale ou caractéristique de race, des hémivertèbres peut donc se discuter.

On peut ainsi supposer que la forte prévalence des hémivertèbres thoraciques chez les Bouledogues Français résulte d'une sélection involontaire, concomitante à celle exercée sur les vertèbres coccygiennes.

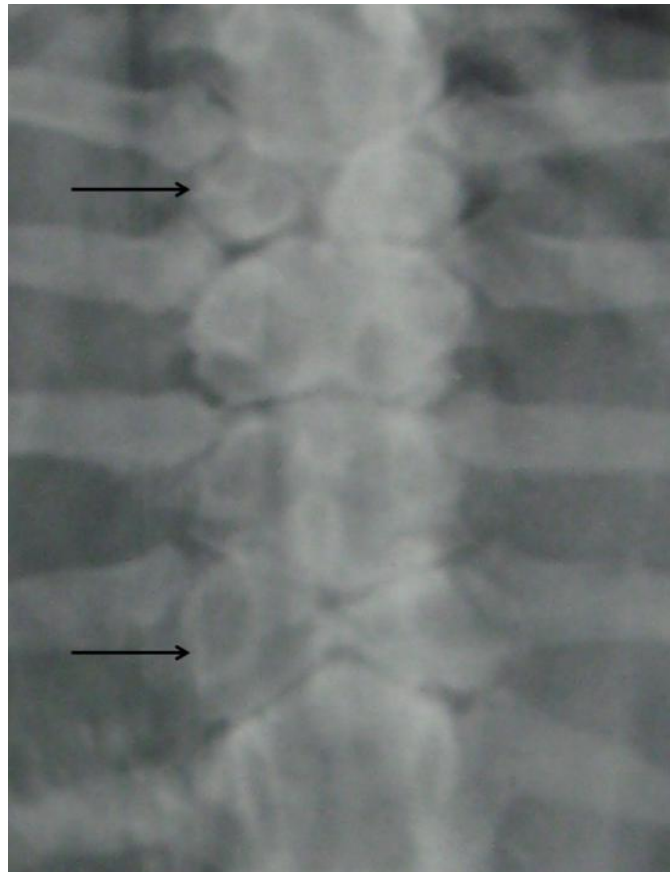
b) Vertèbre en ailes de papillon

La création de **deux centres d'ossification au lieu d'un** dans le corps vertébral conduit à un défaut partiel voire complet de formation des portions centrale et ventrale du corps vertébral. Cette vertèbre, appelée en ailes de papillon de par son aspect en incidence ventro-dorsale, comporte donc deux fragments dorso-latéraux d'os attachés à l'arc vertébral. Les plateaux vertébraux crânial et caudal sont déprimés en leur centre et la taille des corps vertébraux des vertèbres adjacentes peut être augmentée (Sonel *et al.*, 2001) comme le montre la figure 7.

Figure 7: Radiographie dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant des vertèbres en ailes de papillon en T9 et en T12

(flèches noires, centrage sur les anomalies).

Noter l'augmentation de taille compensatoire des corps vertébraux adjacents aux vertèbres en ailes de papillon.



Les vertèbres en ailes de papillon (VAP) augmentent le risque de hernie discale, d'une part car elles engendrent des modifications biomécaniques, et, d'autre part, car les disques intervertébraux adjacents sont pathologiques (Sonel *et al.*, 2001).

Chez l'Homme, les vertèbres en ailes de papillon pourraient être associées à la délétion chromosomique 22q11.2 (Ming *et al.*, 1997).

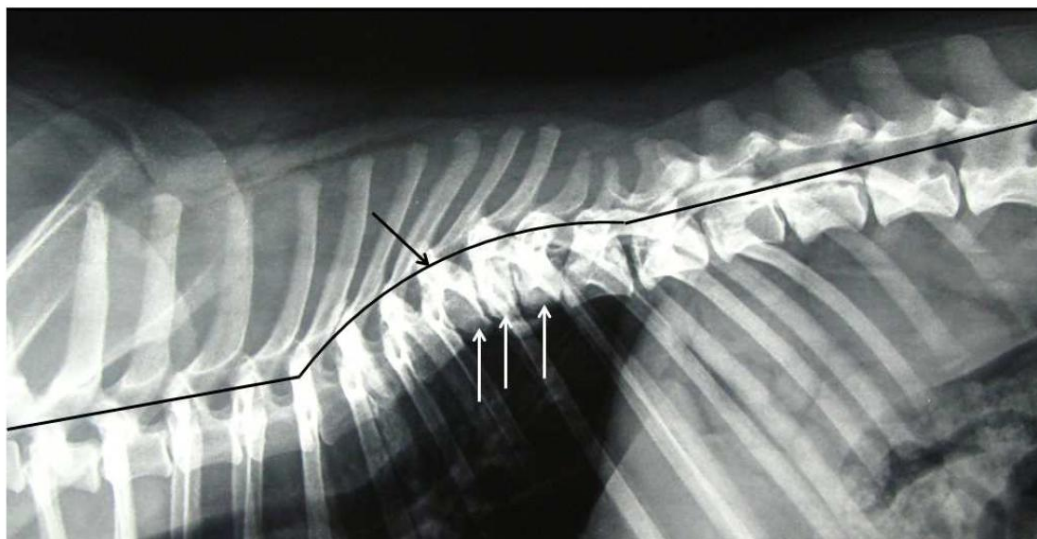
c) Vertèbre cunéiforme

Les vertèbres cunéiformes, résultent d'une **hypoplasie ou d'une aplasie du seul centre d'ossification du corps vertébral**, conduisant au raccourcissement de ce dernier (Westworth et Sturges, 2010b).

La radiographie latéro-latérale (figure 8) montre que l'apex du corps vertébral est dirigé ventralement.

Les vertèbres cunéiformes sont souvent instables et sont à l'origine de déviations angulaires de la colonne vertébrale, en particulier de cyphose (d'intensité souvent proportionnelle au nombre de vertèbres atteintes) comme le montre la figure 8. Notons que cette hypoplasie ou aplasie du centre d'ossification du corps vertébral peut être unilatérale, ce qui conduit le cas échéant à une cyphoscoliose (Westworth et Sturges, 2010b).

Figure 8 : Radiographie latéro-latérale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français (vue générale interprétée) présentant des vertèbres cunéiformes en T8, T9 et T10 (flèches blanches). La courbe noire représente l'incurvation du rachis résultant de ces anomalies. Noter la cyphose intéressant le segment T5-T11.



Bien que l'on n'observe que rarement de symptômes neurologiques liés à cette anomalie, il arrive qu'une vertèbre cunéiforme soit déplacée dorsalement au cours de la croissance de l'animal, provoquant ainsi une compression progressive de la moelle épinière. De plus, la cyphose qui lui est secondaire peut engendrer également des signes cliniques par étirement de la moelle. Ces signes cliniques sont susceptibles de survenir dès 4-10 mois, et tout au long de la vie adulte du chien.

Observer une vertèbre cunéiforme chez un chien présentant une myélopathie compressive ne permet pas d'affirmer que c'est cette anomalie vertébrale qui est à l'origine de la compression médullaire. Seul un examen d'IRM ou une myélographie peuvent confirmer le lien de cause à effet entre l'anomalie vertébrale et les symptômes neurologiques observés.

Pour ce faire, on recherche les signes d'une compression médullaire exercée directement par la vertèbre anormale.

1.3.3. Vertèbre transitionnelle

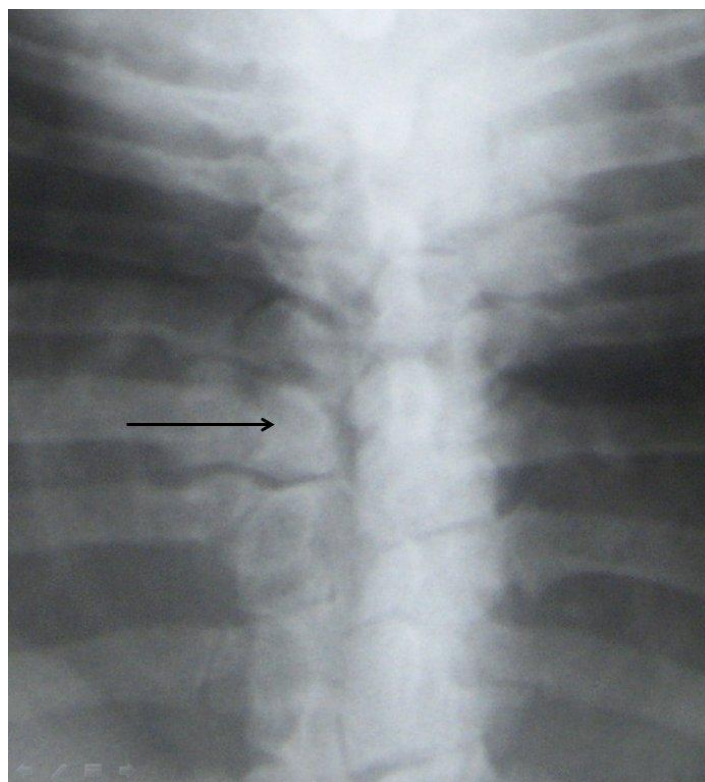
Ces vertèbres présentent les caractéristiques de deux régions adjacentes de la colonne vertébrale de manière unilatérale ou bilatérale et se rencontrent à la jonction entre les deux régions (jonctions atlanto-occipitale, cervico-thoracique, thoraco-lombaire et lombo-sacrée).

Les vertèbres transitionnelles thoraco-lombaires sont assez communes et le plus souvent asymptomatiques. Les vertèbres transitionnelles lombo-sacrées sont la plupart du temps des sacralisations unilatérales, c'est-à-dire la fusion de la moitié de la septième vertèbre lombaire avec le sacrum et/ou l'ilium. Des signes cliniques peuvent y être associés (Bailey, 1975).

1.3.4. Spina bifida

La spina bifida se définit comme l'absence d'une partie des structures dorsales d'une vertèbre (cf. figure 9), non formées lors du développement embryonnaire (Bailey et Morgan, 1992).

Figure 9: Radiographie dorso-ventrale d'un rachis thoracique de Bouledogue Français présentant une spina bifida en T10 (flèche noire, centrage sur l'anomalie).



L'anomalie de développement embryonnaire conduisant à la spina bifida est encore mal connue. On suspecte une transmission génétique, même si certains facteurs environnementaux comme des substances tératogènes ou encore des carences pourraient jouer un rôle dans leur apparition (Bailey et Morgan, 1992).

Cette anomalie est le plus souvent rencontrée chez les races de chiens à queue courte et chez les chats de race Manx.

On distingue plusieurs types de spina bifida (Bailey, 1975; Bailey et Morgan, 1992; Lavelly, 2006): le méningocèle (spina bifida occulta), le myélocèle (spina bifida manifesta), et le méningomyélocèle (spina bifida aperta) ayant un pronostic très sombre (Bailey, 1975).

Le traitement reconstructif des spina bifida manifesta n'est possible que lorsque peu de structures nerveuses sont en contact avec le milieu extérieur. Dans le cas contraire, l'euthanasie est souvent proposée. Les spina bifida occulta ne nécessitent aucun traitement (Bailey et Morgan, 1992).

1.3.5. Une conséquence de certaines anomalies vertébrales : la sténose du canal vertébral

La sténose est un rétrécissement du canal vertébral pouvant être isolée ou bien associée à d'autres anomalies (ex : hémivertèbre, bloc vertébral...). Elle est souvent marquée chez le Basset Hound, le Doberman, les Pinschers et le Grand Danois (Bailey et Morgan, 1992) (Slatter, 2003).

La sténose peut porter sur la partie osseuse (anomalie directement liée à la formation de la vertèbre) ou se localiser entre deux vertèbres et résulter d'une hypertrophie ligamentaire dorsale (ligament jaune) ou ventrale (partie dorsale de l'anneau fibreux en particulier).

La sténose du canal vertébral peut entraîner une compression de la moelle épinière, des racines nerveuses ou des nerfs spinaux et être accompagnée de nombreux symptômes neurologiques (parésie, paralysie, ataxie, incontinence urinaire et/ou fécale...).

Elle peut être focale, segmentaire ou généralisée à l'ensemble de la colonne vertébrale (Bailey et Morgan, 1992).

Le diagnostic de sténose vertébrale se fait de préférence par myélographie ou examen tomodensitométrique.

Moissonnier et al. (2011) ont montré qu'il n'y avait pas de différence de hauteur du canal vertébral entre des chiens présentant ou non des hémivertèbres thoraciques.

1.3.6. Classification des anomalies vertébrales

Différentes classifications des anomalies vertébrales ont été proposées (Westworth et Sturges, 2010b). On peut retenir celle présentée dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1: Classification des anomalies vertébrales du chien.

Anomalies résultant d'une perturbation du développement embryonnaire (Défaut de formation essentiellement)	Anomalies résultant d'une perturbation du développement fœtal (Défaut de segmentation essentiellement)
VAP + diastématomyélie (duplication de la moelle épinière en raison de la présence d'un septum osseux ou cartilagineux)	Bloc vertébral
VAP	Hypoplasie des facettes articulaires
Hémivertèbre	Défaut de segmentation de l'articulation costo-vertébrale
Vertèbre cunéiforme	Vertèbre cunéiforme
Vertèbre transitionnelle	Vertèbre transitionnelle

Le clinicien devra garder à l'esprit que les anomalies vertébrales sont fréquemment associées à d'autres anomalies congénitales. Chez l'Homme, on recherche en particulier des anomalies cardiaques, génito-urinaires ou encore gastro-intestinales (Westworth et Sturges, 2010b). Il serait prudent de faire de même chez l'animal.

1.4 Epidémiologie des anomalies vertébrales thoraciques

Il existe à ce jour trois études épidémiologiques descriptives des anomalies vertébrales chez le chien.

L'étude de Done *et al.* (1975) a porté sur 20 chiens de races diverses, dont 18 chiens brachycéphales : Pékinois, Bouledogue Français, Bouledogue Anglais et Carlin, présentés pour paralysie postérieure, et ayant effectué une radiographie du rachis. L'étude de Krumeich (2011) a porté sur 360 Bouledogue Français, dont il a décrit les anomalies radiographiques vertébrales thoraciques. L'étude de Caudal (2012) est une étude tomодensitométrique du rachis du Bouledogue Français réalisée sur 54 chiens ayant eu une hernie discale en comparaison avec 7 chiens n'en ayant pas eu.

Ces études ont mis en évidence les éléments suivants :

- le sexe ne semble pas prédisposer aux anomalies vertébrales engendrant des symptômes neurologiques ou non (Done *et al.*, 1975; Krumeich, 2011) ;

- 86 % des anomalies concernent le segment central T5-T12, alors que les vertèbres thoraciques 1 à 3 et 13 sont souvent épargnées par ces affections (Krumeich, 2011) ; les vertèbres les plus fréquemment atteintes seraient T7, T8 et T9 (Done *et al.*, 1975) avec en plus T6 (Caudal, 2012) et T5 (Krumeich, 2011) selon les auteurs ;

- au total, 91 % des chiens de race Bouledogue Français indemnes de symptômes neurologiques (Krumeich, 2011) et 100 % des 20 chiens atteints de symptômes neurologiques de l'étude de Done *et al.* (1975) sont atteints d'anomalies vertébrales thoraciques ;

- les chiens présentent en moyenne 2,9 (Caudal, 2012) à 3,7 (Krumeich, 2011) anomalies vertébrales thoraciques selon les auteurs ;

- les anomalies les plus fréquentes sont les hémivertèbres (44,7 % (Krumeich, 2011) des anomalies) (Done *et al.*, 1975) et les vertèbres en aile de papillon (39,8 % (Krumeich, 2011) à 48 % (Caudal, 2012) des anomalies). Ces affections ont pour conséquences les spondyloses avec des localisations corrélées à celles des anomalies vertébrales, ainsi que les subluxations qui touchent surtout T11 (Krumeich, 2011). Les fusions inter épineuses représentent 10 % des anomalies et les blocs vertébraux 1,1 % (Krumeich, 2011). On relève une absence totale d'hémivertèbre, spina bifida, et de blocs vertébraux dans l'étude de Caudal *et al.*

- Dans l'étude de Krumeich (2011), 99 % des chiens atteints d'anomalies vertébrales présentaient une cyphose, significativement plus marquée chez les atteints que chez les indemnes d'anomalies vertébrales (Done *et al.*, 1975; Krumeich, 2011). Les proportions de déformations de la colonne ont été différentes selon les deux auteurs. L'étude de Krumeich

(2011) montre 73,5 % des chiens atteints de cyphose contre 26 % dans l'étude de Caudal (2012) ; 34,5 % de scoliose contre 3 % dans l'étude de Caudal et 11,2 % de lordoses contre 3 % dans l'étude de Caudal (2012). Cette sous-estimation dans l'étude de Caudal (2012) s'explique par une mesure de la déformation de façon subjective, sans mesure de l'angle de Cobb.

- Les scolioses, les cyphoses, les spondyloses et sublaxations sont associées au hémivertèbres. Les vertèbres en aile de papillon sont associées aux hémivertèbres et aux spina bifida. La spondylose et les sublaxations sont associées car elles relèvent d'une même cause (Krumeich, 2011).

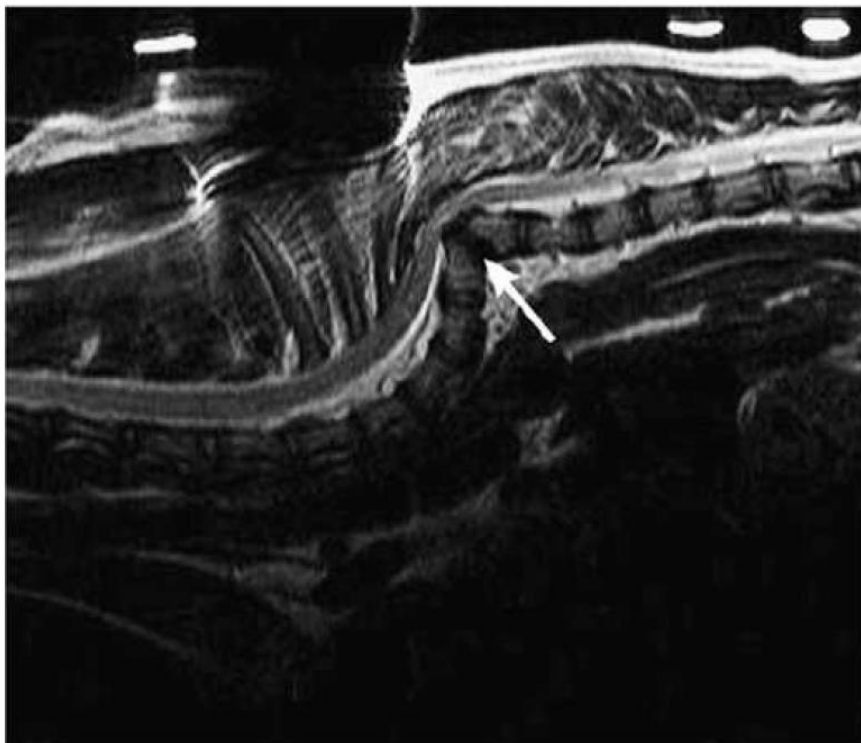
- Grâce à l'absence de recouvrement des gammes d'angulation principale des chiens indemnes et des chiens atteints d'anomalies vertébrales, Krumeich (2011) a pu déterminer qu'un Bouledogue Français présentait une cyphose pathologique si celle-ci dépassait 168°.

1.5 Conséquences cliniques des anomalies vertébrales

Les anomalies vertébrales peuvent être à l'origine de compressions médullaires directes à cause de la sténose du canal vertébral qu'elles engendrent ou à cause des déformations angulaires qui découlent de leur présence, comme le montre l'exemple de la figure 10.

Figure 10 : Coupe IRM sagittale en pondération T2 de la région thoracique d'un Bouledogue Français. T5, T6 et T7 sont des vertèbres cunéiformes engendrant une cyphose sévère (flèche blanche) avec compression médullaire.

(in Westworth D R, Sturges B K. Congenital spinal malformations in small animals. Vet. Clin. Small. Anim. 40 (2010) 951-981).



Sur cette coupe sagittale en pondération T2 chez un Bouledogue Français, on observe un ruban médullaire en gris sombre normal jusqu'en regard de la vertèbre T5 où il subit un rétrécissement par sténose et élongation. Un hypersignal est également observé au centre de la moelle, montrant une souffrance spinale.

Par la modification de la biomécanique du rachis qu'elles provoquent, les anomalies vertébrales congénitales favorisent le développement d'affections dégénératives telles que la dégénérescence des disques intervertébraux. Ces dernières pouvant être suivies d'une hernie discale protrusive ou extrusive, et donc de symptômes neurologiques. Seront également favorisés l'hypertrophie ligamentaire et les remodelages articulaires (Westworth et Sturges, 2010b).

Moissonnier *et al.* (2011) ont trouvé une association importante entre l'existence de signes neurologiques et la présence de cyphose et de surluxation chez le Bouledogue Français présentant une compression médullaire associée à une hémivertèbre thoracique.

La compression médullaire couplée avec une hémivertèbre est associée à une compression chronique, ou à une instabilité avec une angulation anormale ou à une marche entre les vertèbres affectées

Le réalignement vertébral sans ouverture du canal vertébral devrait engendrer une décompression de la moelle épinière chez les chiens présentant des hémivertèbres thoraciques.

1.6 Traitement

En présence de symptômes neurologiques ou d'une douleur rachidienne chronique non soulagée de manière durable par traitement médical, un traitement est indiqué. C'est la compression médullaire, avec ou sans sténose du canal vertébral, ou encore l'instabilité vertébrale, qui est alors traitée en tant que conséquence de l'anomalie vertébrale proprement dite. Un traitement médical analgésique et anti-inflammatoire associé à du repos peut être envisagé lorsque les troubles sont modérés. Mais en cas de compression plus importante et de signes neurologiques graves, une décompression doit être obtenue par une intervention chirurgicale : hémilaminectomie ou laminectomie associées à une facetectomie et à une foraminotomie si nécessaire. Lorsque la sténose découle d'une instabilité vertébrale, une stabilisation intervertébrale peut être envisagée (Aikawa *et al.*, 2007; Bailey et Morgan, 1992).

Lorsque l'instabilité est majeure, le traitement des anomalies vertébrales peut associer une décompression chirurgicale (laminectomie ou hémilaminectomie) et un réalignement vertébral, par exemple au moyen de broches et de polyméthylméthacrylate (PMMA). Cette intervention sera d'autant plus efficace qu'elle intervient avant la fin de la croissance, sur une colonne immature donc plus plastique, même s'il est alors plus délicat d'y fixer les implants (Westworth et Sturges, 2010b).

On observera que, chez l'Homme, lorsque l'angle de Cobb en cyphose est inférieur à 45°, on réalise une arthrodesse des facettes articulaires. La laminectomie n'est jamais envisagée isolément car elle déstabilise le rachis et, la moelle épinière est rarement comprimée postérieurement. De plus, cette intervention ferait risquer une aggravation de la cyphose et une aggravation de la compression antérieure de la moelle épinière. On envisagera par contre une corpectomie au point de cyphose maximale lors de sténose du canal vertébral,

d'anomalie complexe ou d'instabilité vertébrale en prenant garde de bien préserver la vascularisation de la moelle épinière (Westworth et Sturges, 2010b).

Même s'ils ne présentent pas de symptômes neurologiques, la plupart des patients cypho-scoliotiques en médecine humaine, ont vocation à bénéficier du traitement chirurgical soit parce que cette angulation est de nature évolutive ou génère des troubles de la posture, soit pour des raisons esthétiques.

A l'inverse, comme les troubles de la posture liés à cette affection sont rares chez le chien, et les considérations esthétiques inexistantes, l'intervention chirurgicale est alors limitée à la prévention ou au traitement des symptômes neurologiques (Aikawa *et al.*, 2007).

Pour juger de l'efficacité de ce type de traitement chirurgical, Aikawa *et al.* (2007) ont réalisé une étude rétrospective. Neuf chiens (2 Carlins, 2 Bouledogues Français, 1 Yorkshire Terrier, 1 Shi-Tzu, 1 Chihuahua, 1 Maltese et un croisé) avec sténose du canal vertébral et/ou une instabilité vertébrale consécutive à une anomalie vertébrale congénitale intéressant le segment T3-L3 ont été étudiés. Tous les chiens ont été traités par décompression et stabilisation par broches et métacrylate. Les chiens ayant perdu la sensibilité profonde sur les membres postérieurs et la queue depuis une durée indéterminée, ayant un pronostic de récupération fonctionnelle très sombre, sont exclus. Neurologiquement, les 9 chiens se répartissaient de la façon suivante :

- paraparésie modérée, ambulatoire : 4 chiens,
- paraparésie non ambulatoire : 2 chiens,
- paraplégie sans incontinence urinaire, douleur rachidienne thoracique : 2 chiens,
- paraplégie avec sensibilité profonde conservée : 1 chien.

Une myélographie a permis de diagnostiquer la compression. Une laminectomie/hémilaminectomie a été réalisée, suivie de la mise en place de broches dans les corps vertébraux ou les processus transverses. Les broches ont été unies par un ciment chirurgical de PMMA après qu'un greffon de tissu adipeux sous-cutané ait été mis en place sur la moelle épinière.

En post-opératoire immédiat, aucun chien n'était ambulatoire. Au cours de la semaine qui a suivi l'intervention, six chiens sont redevenus ambulatoires, puis deux autres dans le mois qui a suivi l'intervention. Le dernier, qui présentait avant opération une paraparésie non ambulatoire, a présenté une légère amélioration de ses mouvements volontaires mais n'a jamais retrouvé sa faculté à se déplacer.

Parmi les huit chiens redevenus ambulatoires, tous sont redevenus cliniquement normaux excepté le chien initialement paraplégique avec persistance de la sensibilité profonde qui n'a que partiellement récupéré (persistance d'une paraparésie modérée après intervention).

L'objectif principal de ce traitement est la stabilisation vertébrale, bien plus que la décompression. En effet, une intervention décompressive sans stabilisation associée risque de déstabiliser les vertèbres plus encore et d'engendrer une subluxation vertébrale (Aikawa *et al.*, 2007).

2 EPIDEMIOLOGIES DE LA HERNIE DISCALE THORACO-LOMBAIRE

La hernie discale thoraco-lombaire est probablement la maladie neurologique et la myélopathie la plus commune se présentant au généraliste en médecine des petits animaux. Les traitements médicaux et chirurgicaux ont été abondamment décrits. Dès 1950, certains auteurs se sont penchés sur l'épidémiologie de la hernie discale, toutes régions confondues.

Dans le cadre de notre étude, nous nous limitons aux influences de divers paramètres sur la survenue de hernie discale : sexe, âge, paramètres environnementaux tels que le fait d'emprunter des escaliers, de faire un exercice physique, ou le poids. De plus, nous décrivons l'incidence et les sites préférentiels de cette maladie.

2.1 Facteurs de risque individuels de hernie discale

2.1.1 Influence du sexe du chien sur la survenue de hernies discales

Il semble y avoir une prédisposition sexuelle à la hernie discale : les mâles sont légèrement plus touchés que les femelles.

Goggins (1970) a analysé 645 cas de hernies discales et a trouvé 54,3 % de mâles et 45,7 % de femelles. Horlein (1978) a analysé 2395 cas de hernies discales survenues entre 1952 et 1976 et a trouvé 53,4 % de mâles et 46,6 % de femelles. Dans la base de données de 8117 cas de hernies discales du National Cancer Institute, venant des Centres hospitaliers universitaires vétérinaires, il y a 51,8 % de mâles et 48,1 % de femelles (Hoerlein, 1978). Dans leur étude, Bergknut *et al.*, (2012) ont trouvé un ratio mâle sur femelle de 1,5/1 dans les cas de hernie discale thoraco-lombaire qu'il a étudié. Ceci est confirmé par Aikawa *et al.*, (2014) : les mâles Bouledogues Français ont une plus grande prédisposition pour la survenue de hernie discale thoraco-lombaire que les mâles Teckels. Priester (1976) a trouvé une différence significative dans le risque relatif de survenue de hernie discale en fonction du sexe, entre les femelles non stérilisées, d'une part, et les mâles et femelles stérilisées car plus à risque, d'autre part.

Les hormones sexuelles des femelles pourraient offrir une légère protection contre la dégénération discale (Priester, 1976).

2.1.2 Influence de l'âge du chien sur la survenue de hernies discales

La survenue de hernie discale est rare avant l'âge de 2 ans. L'âge moyen d'apparition est compris entre 3 et 6 ans pour les races chondrodystrophiques, et entre 6 et 8 ans pour les races non chondrodystrophiques (Gage, 1975; Priester, 1976; Hoerlein, 1978).

Aikawa (2014) a observé que les 47 Bouledogues Français de son étude présentaient des hernies discales à l'âge de 3 [1 ; 5] ans, plus jeunes que les 671 Teckels qui en présentaient à l'âge de 5 [2 ; 14] ans.

2.2. Facteurs de risque environnementaux de hernie discale

2.2.1. Influence du poids du chien sur la survenue de hernies discales

Le poids, la conformation corporelle, et la note d'état corporelle ne semblent pas associées à la survenue de hernies discales alors qu'on pouvait s'attendre à ce qu'ils soient connectés à la biomécanique du rachis (Jensen et Ersbøll, 2000; Levine *et al.*, 2006).

2.2.2. Influence du fait de monter des escaliers sur la survenue de hernies discales

Une association significative a été trouvée entre le fait de **monter des escaliers** (6 marches, plusieurs fois par jour, ou > 12 marches >2 fois par jour, ou >24 marches, >1 fois par jour) et le nombre de disques calcifiés. Le nombre de disques calcifiés était plus petit chez les chiens qui montaient des escaliers (Jensen et Ersbøll, 2000). Cela suggère un effet inhibiteur sur la calcification dystrophique des disques, donc un retard du processus dégénératif.

Malgré cette découverte, les escaliers devraient pourtant toujours être considérés comme un potentiel facteur de risque de hernie discale chez les chiens qui ont déjà une sévère dégénérescence discale, à cause de l'augmentation des contraintes mécaniques sur le noyau du disque dégénéré (Adams *et al.*, 1996).

2.2.3. Influence de l'exercice physique sur la survenue de hernies discales

Certaines études suggèrent que des facteurs environnementaux, tels que **l'activité physique**, ont une influence que la survenue de hernies discales.

En 1976, Priester avait recommandé que les propriétaires de chiens chondrodystrophiques soient informés des risques de maladie des disques intervertébraux et que tout stress mécanique (jeux violent, encourager son animal à « faire le beau ») devait être évité (Priester, 1976).

D'autre part, en Suède, les Bergers allemand de travail de la police et des militaires ont un pourcentage de retraite précoce (avant 8 ans) à la suite de la survenue de signes cliniques compatibles avec ceux de hernie discale lombaire de 16,5 %. Or une étude avec un suivi de 388 356 années à risques chez des Bergers Allemands avait observé une prévalence de 7 % au cours de la vie avant l'âge de 12 ans. Ce pourcentage supérieur et cet âge inférieur de survenue de signes cliniques compatibles avec ceux de hernie discale lombaire chez des chiens de travail par rapport à des chiens de compagnie, suggère que des facteurs autres que génétiques, tels que l'activité physique, puissent potentiellement augmenter l'incidence de maladies discales (Bergknut *et al.*, 2012).

Cependant, une étude radiographique sur 48 Teckels à poils durs a démontré l'effet bénéfique d'un exercice quotidien jusqu'à 150 minutes par jour sur la calcification des disques intervertébraux (Jensen et Ersbøll, 2000).

2.3 Etude du site préférentiel de hernies discales

Bien que les protrusions des disques cervicaux soient fréquemment rencontrées, celles des disques thoraciques et lombaires crâniiaux sont les plus fréquemment observées (Goggins, 1970 ; Gage, 1975 ; Hoerlein, 1978).

La présence du ligament intercapital ne permet que très rarement au disque de faire protrusion dans le canal médullaire au niveau thoracique moyen (Hansen, 1952; Hoerlein, 1978).

Au total, 63,5 (Hoerlein, 1978) à 65,6 % (Gage, 1975) des hernies discales du chien se produisent **entre T11 et L2**. Les espaces **T12-T13** et **T13-L1** sont les plus fréquemment atteints.

Cependant, les hernies discales des Bouledogues Français ont une distribution plutôt lombaire que thoraco-lombaire, comme on le retrouve habituellement dans d'autres races (Caudal, 2012). Elles seraient moins souvent au niveau T11-L3, qui est le site de prédisposition chez le chien, mais plus souvent à un niveau plus caudal que pour les Teckels (Aikawa *et al.*, 2014).

2.4 Prévalence de hernie discale globale au cours de la vie

Le taux d'incidence de hernies discales quelle que soit sa localisation et quelle que soit la race du chien, a été estimé **entre 2,8** (Bergknut *et al.*, 2012) **et 23** (Priester, 1976) **cas par 1000 chien-années**.

Pour la **hernie discale thoraco-lombaire** uniquement, l'incidence a été estimée à **0,37 cas par 1000 chien-années** toutes races confondues. Pour les deux races ayant la plus grande incidence, les Teckels miniatures et les Teckels standards, elle est respectivement de 4,7 et 2,7 cas par 1000 chien-années (Bergknut *et al.*, 2012).

La prévalence de hernie discale globale, définie comme la proportion de chiens qui vont développer une maladie discale avant l'âge de 12 ans, a été estimée à 3,5 % quelle que soit la race, et à 20 % chez le Teckel miniature (Bergknut *et al.*, 2012).

A l'aide d'une étude prospective, et en travaillant sur une cohorte comportant un plus grand nombre de chiens, notre étude se propose de rechercher les valeurs de ces résultats spécifiques au Bouledogue Français.

DEUXIEME PARTIE - DETERMINATION D'ASSOCIATIONS ENTRE LA SURVENUE DE TROUBLES NERVEUX MEDULLAIRES ET LA PRESENCE D'ANOMALIES VERTEBRALES THORACIQUES OU DE CERTAINS PARAMETRES DE LEUR ENVIRONNEMENT, DANS UNE COHORTE DE BOULEDOGUES FRANÇAIS

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Matériels

1.1.1 Sujets et méthode de recrutement

Cette étude a porté sur un échantillon de 658 chiens de race Bouledogue Français, recrutés sur la base du volontariat de leur propriétaire. Le club de race du Bouledogue Français a réalisé une campagne informant les propriétaires de Bouledogues Français de l'existence de notre étude, leur offrant la possibilité de faire réaliser des clichés radiographiques du rachis thoracique de leur animal par leur vétérinaire traitant, et de nous les communiquer pour interprétation. En contrepartie, le propriétaire reçoit un compte-rendu d'interprétation des clichés mentionnant si le chien est soit « indemne », soit « atteint », soit « atteint à surveiller cliniquement ».

Les clichés radiographiques des sujets inclus dans la présente étude ont été réalisés entre le 03/11/2006 et le 05/11/2012.

1.1.2 Clichés radiographiques

Les propriétaires ont dû faire réaliser des clichés radiographiques sans préparation (incidences latéro-latérale et dorso-ventrale) du rachis thoracique de leurs chiens, puis les faire parvenir au service de chirurgie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Les clichés pouvaient être sur un support argentique (films radiographiques) ou numérique (film radiographique ou CD-ROM). À cette occasion, le vétérinaire attestait avoir vérifié l'identité du chien, et que l'animal était indemne de troubles neurologiques à cet instant.

1.1.3 Questionnaire de suivi

Pour cette étude, un questionnaire a été envoyé par courrier aux propriétaires ayant transmis les radiographies du rachis thoracique de leurs chiens. Il était accompagné d'une enveloppe réponse préalablement affranchie, adressée au Professeur Pierre Moissonnier à l'ENVA.

L'envoi du questionnaire (annexe I) comprenait tout d'abord une lettre de présentation de l'étude aux propriétaires, suivie de questions portant sur :

- l'identité du propriétaire (nom, prénom, téléphone et mail),
- l'identité de l'animal (nom, date de naissance),
- la confirmation par le club de race (le chien a-t-il été confirmé ? Quelles critiques ont été formulées ?) ;
- la reproduction (le chien a-t-il reproduit ? est-il stérilisé ? date de stérilisation ?) ;

et de trois parties plus conséquentes portant sur sa santé, son poids et son activité physique.

Dans la partie sur la santé, il était demandé :

- si le chien était décédé et, le cas échéant, la date et la cause de son décès
- si depuis que la radio avait été réalisée, le chien avait présenté un épisode de mal de dos, de boiterie, de paralysie ou d'incontinence fécale ou urinaire
- le cas échéant, les coordonnées du (des) vétérinaire(s) ayant suivi ces problèmes chez le chien étaient demandées.

Dans la partie concernant le poids, il était demandé :

- le poids du chien au moment du remplissage du questionnaire,
- si ce poids avait varié depuis la date de la radiographie,
- le nombre de repas reçus par le chien chaque jour, et
- s'il recevait de la nourriture en plus de sa ration recommandée.

Dans la partie concernant l'activité physique, il était demandé :

- si le chien était plutôt de tempérament « hyperactif » ou « sédentaire ou calme » ;
- si le logement possédait un jardin ou des escaliers accessibles en permanence au chien ;
- le nombre de sorties quotidiennes et le nombre d'heures hebdomadaire de promenade à l'extérieur (rue, parc, jardins, ...) ;
- une estimation du nombre d'heures hebdomadaire d'exercice physique soutenu (jeu, course, ...) du chien ;
- si le propriétaire avait un second chien et le cas échéant si le second chien jouait avec le Bouledogue.

Les propriétaires pouvaient choisir de répondre par courrier avec l'enveloppe réponse affranchie jointe, ou bien par internet en recopiant le lien fourni qui les connectait à l'adresse du questionnaire en ligne avec GoogleDoc®.

Les enveloppes réponses et les questionnaires en ligne ont été dépouillés. Les propriétaires qui n'avaient pas répondu ont été relancés par email et/ou téléphone, pour les inciter à renvoyer le questionnaire s'ils ne l'avaient pas encore fait ou à répondre en ligne s'ils l'avaient égaré ou s'ils préféraient ce moyen.

Certains numéros de téléphones avaient été renseignés lors de la réalisation des clichés radiographiques. Les autres numéros de téléphone et les adresses email ont été trouvés sur internet, notamment sur le site du Club du Bouledogue Français (<http://www.cbf-asso.org/>).

Lorsque les courriers sont revenus à l'expéditeur comme « inconnus à cette adresse » et/ou lorsque les propriétaires n'avaient aucune coordonnées disponibles sur internet, leurs chiens ont été exclus de cette étude alors qu'ils faisaient partie de *l'étude épidémiologique des anomalies radiographiques des vertébrales thoraciques du Bouledogue Français*.

Lorsque l'un au moins des quatre symptômes « mal de dos », « boiterie », « paralysie » ou « incontinence fécale ou urinaire » avait été décrit par le propriétaire, et que ce dernier n'avait pas indiqué clairement dans le questionnaire le diagnostic posé par le vétérinaire, le vétérinaire traitant ce chien pour ce problème a été appelé pour connaître le diagnostic qu'il avait posé sur ce(s) symptôme(s). Il lui était également demandé de donner, dans la mesure du possible, la date précise de consultation, l'anamnèse, la présence de troubles neurologiques, les résultats des éventuels examens complémentaires, le traitement proposé et l'évolution des symptômes lorsqu'elle était connue. Il a parfois été nécessaire d'appeler plusieurs vétérinaires pour un même chien, par exemple lorsque celui-ci avait été référé vers un autre vétérinaire, ou lorsqu'il avait été examiné par un ostéopathe indépendamment de son vétérinaire traitant.

Cette étude est une **étude de cohorte prospective**. En effet, les radiographies ont été faites et interprétées de façon prospective, c'est-à-dire avant que toute myélopathie ne survienne. Il faut cependant noter que le questionnaire a quant à lui été rempli par le propriétaire après la survenue d'une myélopathie le cas échéant (recueil de données par conséquent rétrospectif). Cependant, certaines questions du questionnaire, telles que celle sur la variation de poids depuis la date de la radiographie, ou celle sur la date de stérilisation, nous ont permis de déterminer les valeurs de ces expositions antérieurement à la survenue de myélopathie, donc prospectivement.

1.1.4 Critères d'inclusion

Les chiens n'ont été inclus dans *l'étude épidémiologique des anomalies radiographiques des vertébrales thoraciques du Bouledogue Français* (Krumeich, 2011) que sous réserve du respect de l'ensemble des conditions suivantes :

- l'animal ne devait pas présenter le moindre symptôme neurologique le jour de la réalisation des clichés radiographiques ni n'en avoir pas présenté antérieurement à cette date ;
- l'animal ne devait pas avoir été sédaté ou anesthésié lors de la réalisation des clichés radiographiques. En effet, des différences de niveaux de contraction musculaire entre animaux vigiles et non vigiles risquent d'induire un biais dans la mesure des angles de déformation du rachis ;
- les clichés radiographiques devaient être identifiés de manière infalsifiable de manière à permettre la production d'un compte-rendu nominatif certifiant la présence ou l'absence d'anomalies vertébrales pour un chien donné. Cette condition est d'autant plus importante à long terme qu'on rappelle que la phase finale de l'étude consiste en une sélection de reproducteurs indemnes d'anomalies vertébrales majeures ;
- les clichés radiographiques devaient être latéralisés et ne pas présenter de rotation rendant l'interprétation difficile.

Les chiens n'ont été inclus dans cette étude que sous réserve du respect des deux conditions suivantes :

- l'animal devait avoir été inclus dans *l'étude épidémiologique des anomalies radiographiques des vertébrales thoraciques du Bouledogue Français* constituée de 360

chiens (Krumeich, 2011) ou répondre aux mêmes exigences que celles de cette étude, ce qui a permis d'ajouter 298 individus supplémentaires aux 360 chiens initiaux ;

- le propriétaire devait avoir renvoyé par la poste ou par Internet le questionnaire (même s'il n'était que partiellement rempli).

Lorsque deux radios ont été réalisées sur un même chien, la plus ancienne a été conservée. Lorsque deux questionnaires ont été remplis pour un même chien, le plus récent a été conservé.

1.1.5 Matériels de mesure et logiciels

Les clichés radiographiques argentiques ou numériques imprimés sur film ont été interprétés sur négatoscope, tandis que les clichés radiographiques numériques ont été interprétés sur écran LCD.

L'angulation de la principale anomalie et les sublaxations ont été mesurées à l'aide d'un rapporteur de marque Synthes® pour les clichés imprimés, et par le logiciel OsiriX® pour les clichés numériques.

Les informations ont été saisies dans une base de données à l'aide du logiciel Epi Data puis converties en un fichier Excel2010®. Les tests et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Epi Info (version 3.5.1) téléchargé gratuitement sur le site internet [http : //www.cdc.gov/epiinfo/](http://www.cdc.gov/epiinfo/).

Le logiciel SAS® a également été utilisé pour la fusion des bases de données issues des radiographies avec celle issue des questionnaires, ainsi que pour l'obtention des courbes de Kaplan-Meier avec un axe des ordonnées allant de 0 à 100 % (ce qui n'était pas possible avec Epi Info).

1.2. Méthodes

1.2.1. Paramètres de l'enquête

Le dossier de chaque cas répertorie les informations suivantes :

- nom, prénom et adresse du propriétaire,
- nom, sexe, date de naissance et numéro d'identification du chien,
- nom, prénom et adresse du vétérinaire qui a réalisé les clichés radiographiques,
- conformité des clichés : identification infalsifiable, latéralisation, absence de rotation, absence de flou cinétique,
- nombre, type et localisation des éventuelles anomalies vertébrales,
- quantification d'une éventuelle sublaxation vertébrale,
- quantification d'une éventuelle sténose du canal vertébral,
- angle de la courbure principale du rachis thoracique,
- classement dans une catégorie : « indemne », « atteint » ou « atteint à surveiller cliniquement »,
- date du cliché pour les 230 clichés réalisés jusqu'au 03/10/2010,
- date probable des clichés pour les 263 clichés réalisés à partir du 03/10/2010 (Pour ces clichés, seule la date d'interprétation de la radio était disponible. Un calcul sur les 230 radios antérieures au 03/10/2010, pour lesquelles la date de cliché et la date de lecture étaient

disponibles, a permis de déterminer un délai moyen d'interprétation de 71 jours entre la réalisation du cliché radiographique et l'interprétation de la radiographie. Les dates probables des clichés ont ainsi été recalculées à partir de la date de lecture à laquelle on a soustrait 71 jours, pour les 263 clichés réalisés à partir du 03/10/2010.) ;

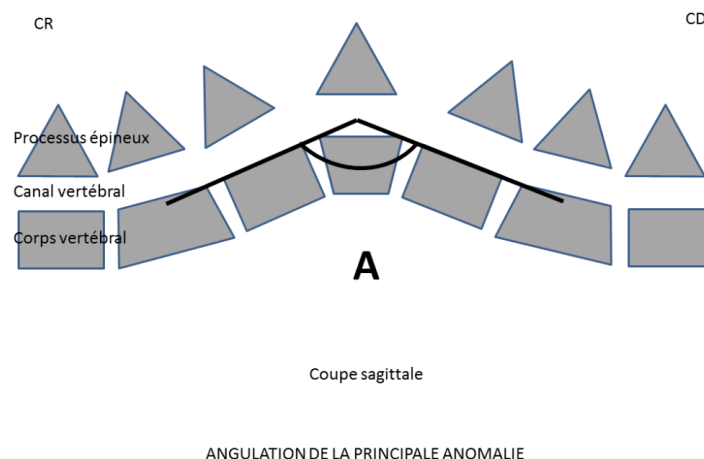
- les réponses au questionnaire, pour les chiens inclus dans la deuxième partie de l'étude (cf. ci-dessus 1.1.3 Questionnaire de suivi),
- lorsque les dates de naissance ou de survenue de myélopathie avaient été données de façon imprécise, avec le mois mais pas le jour, alors le 15^e jour du mois a été choisi par défaut.

1.2.2. Méthode de mesure

Les anomalies vertébrales ont été identifiées, comptabilisées et localisées. Leurs conséquences ont ensuite été envisagées : spondylose, fusion inter-épineuse, subluxation, déformation angulaire du rachis, ...

L'angulation de la colonne vertébrale sur le site de la principale anomalie a ensuite été mesurée selon la méthode indiquée par la figure 11.

Figure 11 : Méthode de mesure de l'angulation de la principale anomalie.



1.2.3. Définitions

Un chien est dit « **indemne** » s'il ne présente aucune anomalie vertébrale thoracique congénitale.

Un chien est dit « **atteint** » s'il présente au moins une anomalie vertébrale thoracique congénitale.

On considère qu'un chien présente une **subluxation vertébrale** si on peut mesurer un déplacement d'au moins 0,5 mm entre 2 vertèbres.

Hémivertèbre : on comprend ce terme au sens large. Il inclut donc les hémivertèbres *stricto sensu* (cf. point 1.3.2.a) et les vertèbres cunéiformes. En revanche, les vertèbres en ailes de papillon feront l'objet d'une comptabilisation spécifique.

Stérilisé : la date de stérilisation permet de garantir l'antériorité de cette exposition lorsqu'est testée sa relation avec la survenue de myélopathie, sachant que la stérilisation doit alors être antérieure à la date de la radiographie (et pas à celle du questionnaire).

On appelle « **dossier radiographique** » l'ensemble des deux radiographies d'incidence ventro-dorsale et latérale de thorax envoyées par le propriétaire pour interprétation.

A la suite du dépouillement du questionnaire et d'appels aux vétérinaires traitants, les chiens ont été classés en trois catégories : « myélopathie thoraco-lombaire certaine », « dorsalgie » et « indemne de trouble neuro-médullaire » selon les critères suivants :

- Myélopathie thoraco-lombaire certaine

Un chien est classé dans la catégorie « **myélopathie thoraco-lombaire certaine** » si un vétérinaire a pu déceler, lors de l'examen clinique, un ou plusieurs des troubles neurologiques suivants sur les membres pelviens : une ataxie, un déficit postural (déficit proprioceptif), une paraparésie ou une paralysie, des troubles de la sensibilité, une altération de la continence fécale ou urinaire. Pour mémoire, l'encéphale n'étant pas touché, le vétérinaire ne devait pas observer de symptômes tels qu'une baisse de vigilance, des convulsions, ou des troubles du comportement.

De même, si des examens d'imagerie (radiographie, myélographie, scanner, myéloscanner, IRM) ont été pratiqués sur le chien et ont prouvé l'existence de lésions médullaires, alors il a été classé dans les chiens atteints de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire.

- Dorsalgie : suspicion de hernie discale stade I

Un chien est classé dans la catégorie « **dorsalgie** » lorsqu'un épisode de mal de dos a été constaté par le propriétaire ou bien par un vétérinaire.

Une **hernie discale de stade I** est une myélopathie thoraco-lombaire se définissant par une douleur isolée à une zone du dos, sans aucun déficit neurologique. La douleur est le seul signe clinique observable. Il est donc possible que les chiens ayant eu un épisode de mal de dos aient souffert d'une hernie discale de stade I, ou bien d'autres affections « orthopédiques » du rachis qui peuvent engendrer une dorsalgie sans qu'une hernie discale en soit responsable. La catégorie « dorsalgie » pourrait donc aussi s'appeler « myélopathie thoraco-lombaire **probable** ».

Les chiens pour lesquels le propriétaire a déclaré un mal de dos, puis a précisé qu'il était localisé au niveau du cou, n'ont pas été inclus dans cette catégorie : ils ont été inclus dans la catégorie « indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire » sous la catégorie « cervicalgie ».

- Indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire

Dans un premier temps, tous les chiens dont les propriétaires avaient décrit l'absence de « mal de dos », « boiterie », « paralysie » ou « incontinence fécale ou urinaire » ont été classés dans la catégorie « **indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire** ».

Dans un deuxième temps, les chiens qui avaient présenté une boiterie à la suite d'une lésion non rachidienne (telle qu'une entorse, une luxation, une tendinite, une fracture du membre, une rotule luxée, des hanches dysplasiques, des contractures des muscles des membres, ou de l'arthrose), ont été regroupés sous la terminologie « **Pathologie non rachidienne** », tout en restant considérés comme indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire.

Les chiens dont les propriétaires avaient décrit un des symptômes « mal de dos », « boiterie », « paralysie » ou « incontinence fécale ou urinaire » à la suite d'un **traumatisme** (rachidien ou non) ont été classés indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire. En effet, ces symptômes pourraient ne pas être une conséquence directe des anomalies vertébrales. C'est le cas d'un chien sur le dos duquel une grille est tombée, d'un chien ayant eu un accident de la voie publique, d'un chien ayant eu un choc sur le postérieur, et d'un chien ayant eu une fracture au niveau du grasset.

Les cas particuliers suivants ont été considérés comme suit :

Une hernie discale cervicale avait été diagnostiquée et opérée chez deux chiens qui avaient présenté une cervicalgie, ou une paralysie complète. Or, cette étude ne s'intéressant qu'aux anomalies vertébrales thoraciques et aux troubles neuro-médullaires thoraco-lombaires, ces cas ont été regroupés sous la terminologie « **Cervicalgie** » et ont été considérés comme indemnes de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire. Huit chiens ayant présenté une cervicalgie non explorée par l'imagerie médicale ont également été classés dans la catégorie « Cervicalgie ».

Une **tumeur cérébrale** avait été diagnostiquée après un scanner chez un chien ayant présenté une paralysie de la face et du corps. Il a été également considéré comme indemne de trouble neuro-médullaire.

Une **spondylodiscite** avait été diagnostiquée après un examen d'IRM chez un chien ayant présenté une boiterie et une paralysie. Ce chien a également été considéré comme indemne de trouble neuro-médullaire thoraco-lombaire.

Un chien avait présenté une hernie discale cervicale suivie d'une hernie discale thoraco-lombaire. Seul l'événement relatif à la hernie discale thoraco-lombaire a été retenu et il a été classé dans la catégorie « myélopathie thoraco-lombaire certaine ».

Parmi les 67 chiens ayant présenté au moins un des quatre symptômes compatibles avec une myélopathie, 60 (90 %) ont consulté un vétérinaire à la suite de l'apparition de ces symptômes. Les 7 chiens n'ayant pas été examinés par un vétérinaire ont tous présenté un mal de dos, et ont été classés dans la catégorie « dorsalgie ». Deux de ces chiens présentaient des épisodes de boiterie en plus d'une dorsalgie. Or, les propriétaires décrivent parfois la parésie ou l'ataxie sous la terminologie « boiterie ». Cependant, bien que les symptômes présentés aient pu correspondre à ceux d'une myélopathie certaine, ces chiens n'ont pas été classés dans la catégorie myélopathie certaine puisqu'aucun vétérinaire n'avait pu certifier la nature de la pathologie.

1.2.4. Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par des médianes associées aux premier et troisième quartiles, complétées par les bornes de l'intervalle des valeurs observées.

Dans le cas où il existait des données manquantes mais dans une proportion inférieure à 10 %, un astérisque est présent à la ligne correspondante du tableau de description des données. Si plus de 10 % des données sont manquantes, une note de bas de tableau précise le nombre de données manquantes. Les pourcentages dans les tableaux peuvent donc ne pas correspondre aux valeurs qui auraient été obtenues avec 100 % des réponses.

Pour toutes les analyses statistiques, la valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Lorsqu'on souhaitera inférer les pourcentages observés sur l'échantillon des chiens inclus dans l'étude à la population des Bouledogues Français vivant en France métropolitaine, on fournira leur intervalle de confiance à 95 %.

Pour tester l'association **entre deux variables binaires**, nous avons utilisé le **test du Chi-deux non corrigé bilatéral** (tous les effectifs attendus ont été supérieurs à 5, donc le test de Fisher n'a jamais été utilisé).

Pour tester l'association **entre une variable quantitative** (telle que le poids au moment de la radiographie) **et une variable binaire**, nous avons comparé les médianes de la variable quantitative entre les deux classes de la variable binaire par le **test de Mann-Whitney/Wilcoxon** (aussi appelé Kruskal-Wallis H).

Afin d'**identifier les facteurs de risque de survenue de myélopathie**, des analyses de survie ont été conduites, à l'aide de la **méthode de Kaplan-Meier** (pour représenter les courbes de survie brutes, et les tester à l'aide du test du logrank) et du **modèle de Cox** (analyses de survie univariée et multivariée avec ajustement sur diverses expositions).

Le **temps de survie** a été défini comme le délai entre la date de réalisation des clichés radiographique (date d'entrée dans l'étude), et, soit la date de survenue de myélopathie thoraco-lombaire, soit celle de la censure (cf. ci-dessous).

Lorsqu'on a étudié la survenue de *myélopathie thoraco-lombaire certaine*, l'événement considéré était la *myélopathie certaine*. L'événement *myélopathie probable* a été alors considéré comme une censure (tout comme l'absence de survenue de myélopathie au cours du suivi).

Pour les animaux censurés, la **date de censure** a été définie comme étant la date de remplissage du questionnaire, ou bien la date de décès si le propriétaire a répondu au questionnaire de façon post mortem. La **date de point** de l'étude a été arrêtée au 17/11/2013.

Les **facteurs de confusion potentiels** ont été identifiés s'ils répondaient aux trois critères suivants (Desquilbet, 2014) :

- N'être ni une conséquence de l'exposition étudiée, ni une conséquence de la survenue de trouble neuro-médullaires
- Etre associé à l'exposition étudiée dans l'échantillon avec $p < 0,20$
- Etre associé à la survenue de trouble neuro-médullaires dans l'échantillon avec $p < 0,20$

2. RESULTATS

2.1. Détermination d'un lien entre les anomalies vertébrales thoraciques et survenue d'une myélopathie thoracolumbaires chez le Bouledogue Français

2.1.1. Description de l'échantillon étudié

Seuls 493 des 658 chiens qui avaient été radiographiés ont remplis tous les critères d'inclusion dans l'étude.

Cet échantillon de 493 chiens de race Bouledogue Français, comporte 288 femelles et 205 mâles (sex-ratio féminin = 58,4 %). Tous ces chiens vivent en France métropolitaine, et sont âgés au moment des radiographies de 2 ans d'âge médian (min : 10 mois, max : 8 ans et 4 mois), et au moment des réponses au questionnaire, de 5 ans et 2 mois d'âge médian (min : 1 an et 5 mois, max : 14 ans et 7 mois).

Le graphique suivant (Figure 12) est un organigramme qui décrit l'évolution du nombre de chiens inclus dans l'étude.

Pour 3 chiens, nous avons dû sélectionner un seul dossier radiographique parmi deux car les propriétaires avaient fait faire deux fois les radiographies de leur chien et avaient envoyé les deux dossiers à analyser. Le dossier le plus ancien a été sélectionné systématiquement.

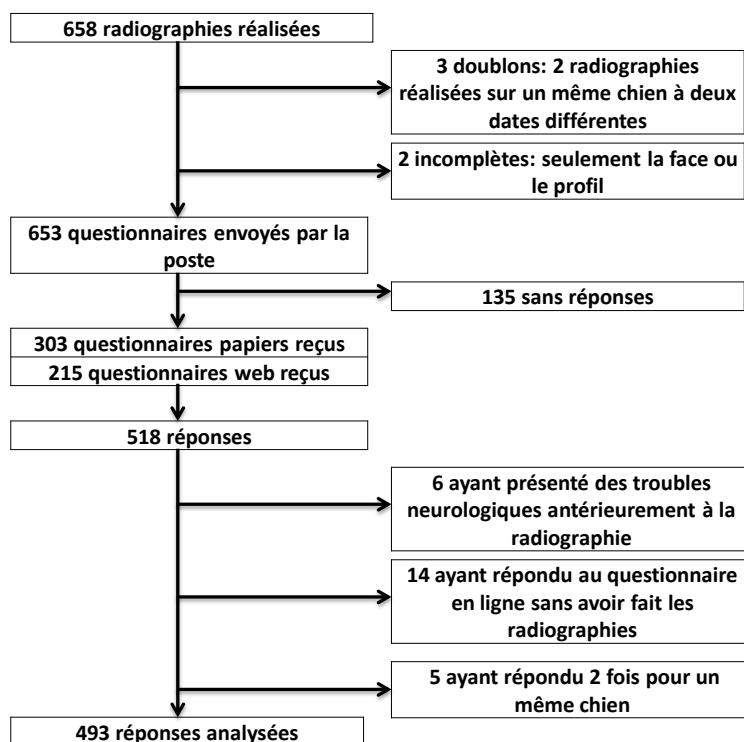
Deux dossiers ont été éliminés car ils étaient incomplets : il manquait la vue ventro-dorsale ou la vue latérale. Sur les 653 questionnaires envoyés par la poste, 135 sont restés sans réponses malgré les relances.

Parmi les questionnaires complétés, 6 propriétaires ont décrit des troubles neurologiques qu'ils ont datés et qui s'avéraient antérieurs à la date de radiographie.

Quatorze propriétaires ont répondu au questionnaire en ligne sans que nous soyons en possession de leur dossier radiographique. Une explication possible est que le questionnaire était en ligne via un lien sur le site internet du Club du Bouledogue Français et que des propriétaires y aient répondu sans que les radiographies de leur chien n'aient été faites auparavant. Il est aussi possible que ces radiographies aient été réalisées postérieurement à la date d'envoi des questionnaires et/ou qu'elles aient été perdues lors des envois postaux.

Deux propriétaires ont répondu deux fois au questionnaire, à des dates différentes, pour un même chien leur appartenant. Seule la réponse la plus récente a été retenue pour chacun des deux chiens.

Figure 12 : Organigramme décrivant l'évolution du nombre de chiens inclus dans l'étude à partir des 658 radiographies réalisées entre le 03/11/2006 et le 05/11/2012 pour obtenir les 493 chiens faisant partie de l'étude



Les 493 chiens inclus dans l'étude se répartissent de la façon suivante (Tableau 3 et 4) :

Tableau 2 : Descriptif de l'échantillon des 493 chiens par les données recueillies avec le questionnaire

Variables	Nombre de chiens (n=493)
Femelle, % (n)	58 (288)
Date de naissance (min, max)	(14/08/1998, 28/10/2011)
Date de remplissage du questionnaire (min, max)	(30/03/2013, 17/11/2013)
Âge médian en années au moment du questionnaire [IQR] (min; max)*	5,0 [3,6 ; 6,8] (1,4; 14,6)
Âge médian en années au moment de la radiographie [IQR] (min; max)	2,0 [1,6 ; 2,6] (0,8; 8,6)
Examiné par le club de race, % (n)*	92 (451)

Confirmé par le club de race, % (n)*	99 (450)
A eu des descendants, % (n)	81 (400)
Stérilisé, % (n)*	20 (97)
Âge médian de stérilisation [IQR] (min; max) (a)	4,7 [3,7 ; 5,6] (1,5 ; 7,7)
Décédé, % (n)	10 (47)
Âge médian au décès [IQR] (min; max) (b)	4,2 [3,1 ; 5,8] (1,6 ; 11,4)
Alimentation quotidienne	
1 repas par jour, % (n)*	51 (242)
2 repas par jour, % (n)*	32 (154)
3 repas par jour, % (n)*	0 (1)
Alimentation à volonté, % (n)*	17 (79)
Reçoit des « à côté » en plus de sa ration, % (n)*	35 (163)
Poids médian au moment de la radiographie [IQR] (min; max)*	12,5 [11,3; 13,5] (6,0 ; 19,0)
Poids médian au moment du questionnaire [IQR] (min; max)*	12,5 [11,2 ; 13,1] (8,0 ; 17,0)
Variation du poids depuis la radiographie	
Stable, % (n)*	78 (366)
Augmenté, % (n)*	20 (93)
Diminué, % (n)*	2 (10)
Médiane de la variation de poids depuis la radiographie [IQR] (min; max)*	0,0 [0,0 ; 0,0] (-3,0 ; 4,0)
Tempérament plutôt sédentaire ou calme (<i>versus</i> plutôt hyperactif), % (n)*	69 (318)
Des escaliers sont accessibles en permanence au chien, % (n)*	87 (427)
Un jardin est accessible en permanence au chien, % (n)*	90 (432)
Le chien joue avec un second chien présent à la maison, % (n)*	90 (427)

Nombre médian d'heures hebdomadaire d'exercice physique soutenu [IQR] (min; max) (c)	3,0 [1,0 ; 7,0] (0,0 ; 50,0)
Le chien a déjà présenté	
Mal de dos, % (n)	7 (35)
Boiterie, % (n)	7 (36)
Paralysie, % (n)	4 (19)
Incontinence urinaire ou fécale, % (n)	1 (6)
Au moins un des quatre symptômes de myélopathie cités ci-dessus, % (n)	13 (66)

IQR= interquartile range (distance interquartile, soit les 1^{er} et 3^{ème} quartiles) ; * plus d'une donnée manquante (mais moins de 10 % de données manquantes) ; (a) 432 données manquantes; (b) 42 données sur 47 ; (c) 155 données manquantes

L'échantillon était donc composé de chiens âgés au moment du questionnaire de 1,4 à 14,6 ans avec 5,2 ans en médiane. Ils ont presque tous été examinés et confirmés par le club de race, et eu des descendant. Un peu moins d'un quart d'entre eux étaient stérilisés, et un dixième étaient décédés au moment du questionnaire.

Concernant leurs habitudes alimentaires, la moitié reçoit un unique repas par jour, et un tiers reçoit deux repas par jour, et le reste des chiens reçoit une alimentation à volonté. Environ un tiers des chiens reçoit des « à côté » en plus de sa ration.

Concernant le poids, au moment de la radiographie les chiens pesaient entre 6 et 19kg avec 12,5kg de médiane. Au moment du questionnaire, un cinquième des chiens avaient pris du poids par rapport au moment de la radiographie.

Deux tiers des chiens étaient de tempérament plutôt sédentaire ou calme. Une grande majorité des chiens avaient accès à des escaliers, à un jardin ou jouaient avec un deuxième chien présent à la maison. Les chiens faisaient en médiane 3h d'exercice physique soutenu hebdomadaire, avec un minimum de 0h et un maximum de 50h hebdomadaire.

Soixante-six questionnaires avaient au moins une des 4 cases correspondant aux symptômes d'une myélopathie cochée : mal de dos, de boiterie, de paralysie ou d'incontinence fécale ou urinaire.

Tableau 3 : Descriptif de l'échantillon des 493 dossiers radiographiques des chiens inclus dans l'étude

Variables	Nombre de dossier radiographique (n=493)
Date de la radiographie (min – max)	09/11/2006 – 05/11/2012
Date médiane de la radiographie	23/06/2010
Age médian au moment du cliché radiographique [IQR] (min; max)	2,0 [1,6 ; 2,6] (0,9 ; 8,4)
Indemne d'anomalies vertébrales, % (n)	9 (45)
Nombre d'anomalies médian [IQR] (min; max)	3,0 [2,0 ; 5,0] (0,0 ; 12,0)
Angle médian de la courbure principale du rachis thoracique [IQR] (min; max)*	164 [158 ; 170] (137 ; 192)
Angle de la courbure principale du rachis thoracique $\leq 168^\circ$, % (n)*	64 (295)
Présence de lordose, % (n) (a)	8 (38)
Présence de cyphose, % (n)* (a)	71 (339)
Présence de scoliose, % (n)*	21 (93)
Présence de subluxation, % (n)	22 (110)
Présence d'hémivertèbre(s), % (n)	76 (375)
Présence de vertèbre(s) en aile de papillon, % (n)	73 (362)
Présence de fusion(s) inter-épineuse(s), % (n)	26 (128)
Présence de spina(s) bifida, % (n)	10 (50)
Présence de spondylose, % (n)	42 (209)
Présence de bloc(s) vertébral (aux), % (n)	2 (12)
Présence de sténose(s) du canal vertébral, % (n)	7 (36)
Présence de vertèbre(s) transitionnelle(s), % (n)	1 (6)

IQR= interquartile range (distance interquartile, soit les 1^{er} et 3^{ème} quartiles) ; * plus d'une donnée manquante (mais moins de 10 % de données manquantes)* ; (a) un chien peut avoir présenté lordose et cyphose.

L'échantillon était donc composé de chiens ayant réalisé la radiographie entre novembre 2006 et novembre 2012 avec une date médiane de radiographie le 23 juin 2010. Ils étaient âgés au moment de la radiographie de 0,9 à 8,4 ans avec 2,0 ans en médiane.

Seulement 9 % des chiens étaient indemnes d'anomalies vertébrales, et les autres avaient en médiane 3 anomalies chacun. Leur rachis présentait un angle de courbure principal

médian de 164°. Plus des deux tiers des chiens présentaient une cyphose, un cinquième présentait une scoliose, et moins d'un dixième une lordose.

Les anomalies vertébrales les plus répandues étaient l'hémivertèbre suivie par la vertèbre en aile de papillon, présentes chez les trois quarts des chiens. Un quart des chiens présentait une fusion inter-épineuse et un dixième une spina bifida. La spondylose était présente chez moins de la moitié des chiens. Les blocs vertébraux et vertèbres transitionnelles étaient très rares (moins de 2 % des chiens). La sténose du canal vertébral était présente chez moins d'un dixième des chiens.

Après dépouillement des questionnaires et appels des vétérinaires, les chiens ont été classés en trois catégories : « myélopathie thoraco-lombaire certaine », « dorsalgie » et « indemne de trouble neuro-médullaire » (Tableau 4).

Tableau 4 : Descriptif de l'échantillon des 67 chiens ayant présenté au moins un des quatre symptômes compatibles avec une myélopathie (mal de dos, boiterie, paralysie, incontinence urinaire ou fécale)

Variabiles	Nombre de chiens (n=67)
Myélopathie thoraco-lombaire certaine, % (n) dont :	22 (15)
Hernie discale thoraco-lombaire, % (n)	21 (14)
Embolie fibro-cartilagineuse, % (n)	2 (1)
Dorsalgie : suspicion de hernie discale stade I, % (n) dont :	25 (17)
Le chien a déjà présenté un mal de dos selon le propriétaire, % (n)	7 (5)
Le mal de dos a été objectivé par le vétérinaire, % (n)	18 (12)
Indemnes de myélopathie thoraco- lombaire ,% (n) dont :	52 (35)
Pathologie non rachidienne, % (n)	28 (19)
Cervicalgie, % (n)	15 (10)
Tumeur cérébrale, % (n)	2 (1)
Spondylodiscite, % (n)	2 (1)
Traumatismes	6 (4)

La myélopathie thoraco-lombaire est considérée comme **certaine** si un vétérinaire a pu déceler, lors de l'examen clinique, un ou plusieurs des troubles neurologiques décrits en partie 1.2.3, ou bien si l'imagerie médicale a montré une lésion affectant la moelle épinière en région thoraco-lombaire. Elle est considérée comme **probable** lorsqu'un épisode de mal de dos a été constaté par le propriétaire ou bien par un vétérinaire. Pour plus de détails, se référer à la partie 1.2.3.

Dans la suite de l'étude, lorsque l'on parlera de « myélopathie », il sera sous-entendu que l'on parle des « myélopathies certaines ». Lorsque l'on parlera des « myélopathies probables », c'est-à-dire des dorsalgies, cela sera précisé.

2.1.2. Analyse de survie générale

La première myélopathie a eu lieu 150 jours après la radiographie (soit 4,9 mois), et le temps de survie maximum a été de 2410 jours (soit 6 ans et 7 mois), temps qui correspond à une censure. A la date de point de l'étude (17/11/2013) :

- **15 chiens** (soit 3% de la cohorte) avaient présenté une **myélopathie de façon certaine**,
- 46 chiens étaient décédés à la suite :
 - o d'une euthanasie ou mort naturelle, principalement liée à un processus néoplasique (10 chiens, 22 %), - Le chien ayant eu une embolie fibrocartilagineuse a été euthanasié à la suite d'un diagnostic par IRM.
 - o d'une chirurgie/anesthésie (n=8 dont 4 césariennes),
 - o d'insuffisance cardiaque (n=3),
 - o d'insuffisance rénale (n=2),
 - o de maladie respiratoire (n=2),
 - o d'autres causes diverses ou non précisées (n=21).

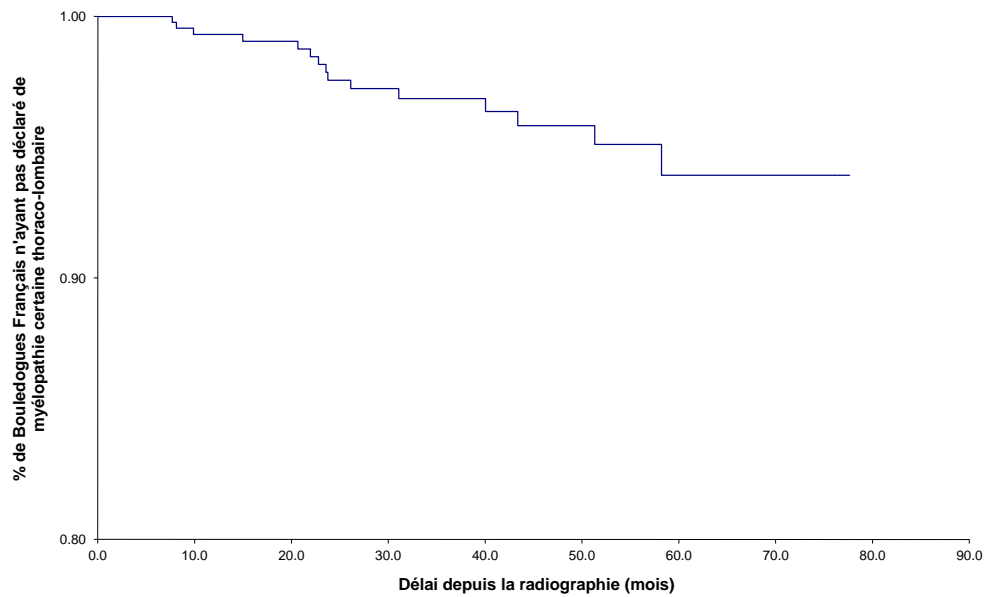
Pour les 15 chiens qui avaient présenté une myélopathie de façon certaine, **l'âge moyen [IQR]** (min; max) de survenue de myélopathie en années est de **4,5 [3,3 ; 5,7] (2,3 ; 7,7)**.

Rappelons que le **taux d'incidence** est défini par le nombre de cas divisé par la somme des temps de survie sur les 493 chiens, soit le nombre de chien-années. Dans notre échantillon, **15 myélopathies** sont survenues durant **1 426 chien-années** (somme des temps de survie), ce qui a conduit à un taux d'incidence de myélopathie à **10,5 cas par 1000 chien-années**. Cela signifie que, par exemple, si 200 bouledogues étaient suivis pendant 5 ans, près de 11 bouledogues auraient déclaré une myélopathie durant cette période là.

La survenue de myélopathie a été un évènement trop rare pour que la médiane de survie des 493 chiens ait pu être calculée, car jusqu'à la date de fin de suivi de cette cohorte, plus de 50 % des chiens n'avaient jamais présenté de myélopathie certaine.

Les pourcentages de chiens n'ayant pas présenté de myélopathie à 1, 2, 3 et 4 ans étaient respectivement de 99,3 %, 97,6 %, 96,9 % et 95,8 % (cf. Figure 13).

Figure 13 : Courbe de survie générale des 493 chiens de l'étude



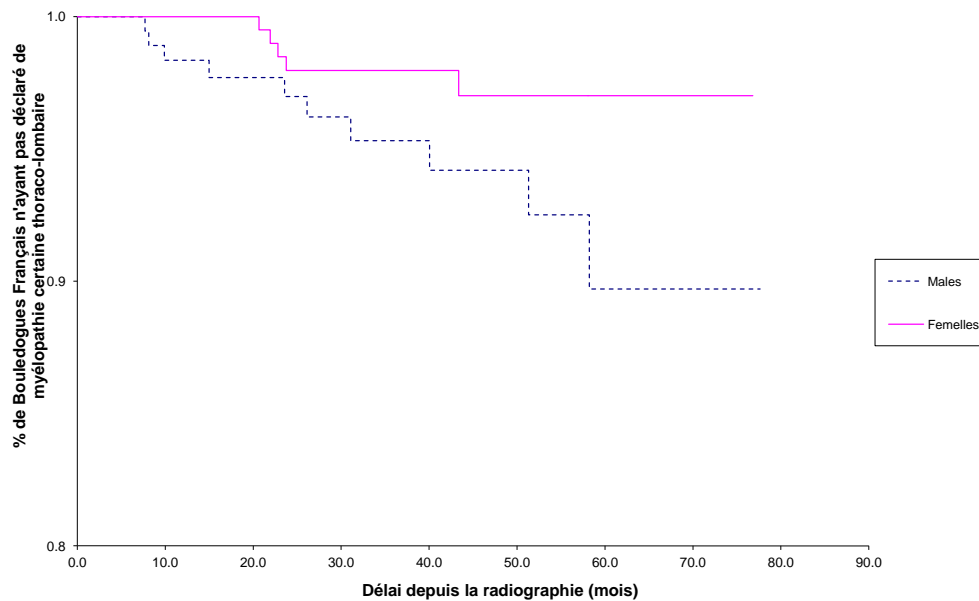
Des facteurs de risque de myélopathie ont été recherchés parmi les variables suivantes : le sexe du chien, puis les variables en rapport avec la conformation des vertèbres, et enfin les paramètres environnementaux.

2.1.3. Analyse de survie univariée selon le sexe et/ou le statut stérilisé

Après 5 ans de suivi (60 mois), 89 % des mâles de l'étude n'avaient pas présenté de myélopathie alors que 97 % des femelles n'en avaient pas présenté. Cette différence est significative ($p \text{ logrank} = 0,05$ cf. Figure 14).

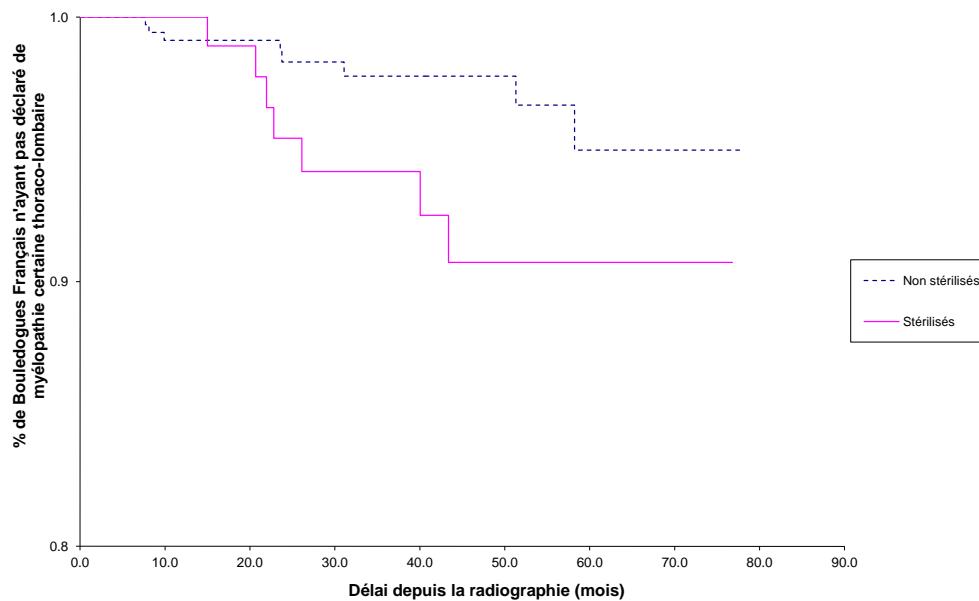
Lors de la lecture de courbes de Kaplan Meier, plus le pourcentage d'individus l'étude n'ayant pas présenté de myélopathie est grand, meilleure est l'association avec le paramètre étudié. Par exemple dans ce cas, la survenue de myélopathie était moins fréquente chez les femelles que chez les mâles.

Figure 14: Courbe de survie des chiens mâles ($n=205$) vs celle des femelles ($n=288$)



Après 5 ans de suivi (60 mois), 90 % des chiens stérilisés de l'étude n'avaient pas présenté de myélopathie alors que 95 % des chiens non stérilisés n'en avaient pas présenté. Cette différence était significative ($p \text{ logrank} = 0,07$ cf. Figure 15).

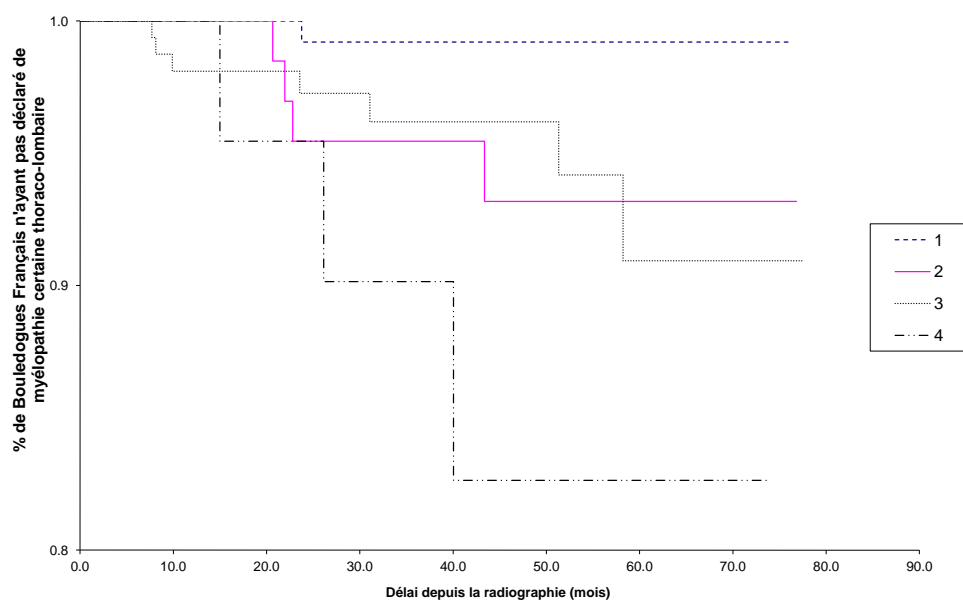
Figure 15: Courbe de survie des chiens stérilisés (n=97) vs celle des chiens entiers (n=395)



En nous inspirant des résultats de Priester ayant trouvé une différence significative dans le risque relatif de survenue de hernie discale en fonction du sexe, entre les femelles non stérilisées, d'une part, et les mâles et femelles stérilisées, d'autre part (Priester, 1976), nous avons créé une variable en 4 classes relative au sexe et à la stérilisation. La classe 1 est celle des femelles entières, la classe 2 celle des femelles stérilisées, la classe 3 celle des mâles entiers et la classe 4 celle des mâles castrés.

Après 5 ans de suivi (60 mois), 83 % des mâles castrés de l'étude n'avaient pas présenté de myélopathie alors que 91 % des mâles entiers, 93 % des femelles stérilisées et 99 % des femelles entières, n'en avaient pas présenté. Cette différence était significative (p *logrank* =0,02 cf. Figure 16).

Figure 16 : Courbe de survie des femelles entières (n=214), femelles stérilisées (n=74), mâles entiers (n=181), et des mâles castrés (n=23)



Classe 1 : femelles entières, classe 2 : femelles stérilisées, classe 3 : mâles entiers ; classe 4 : mâles castrés.

2.1.4. Analyse de survie univariée selon la conformation vertébrale

On s'intéresse ici à la recherche des facteurs de risque de myélopathie dus à la présence d'anomalies vertébrales.

Les quatre variables d'intérêt principal que nous avons étudiées pour déterminer le lien entre la survenue de myélopathie et les anomalies vertébrales sont les suivantes :

- Nombre d'anomalies,
- Indemne (d'anomalies vertébrales),
- Présence d'hémivertèbre,
- Présence de vertèbre en aile de papillon.

Les expositions décrites par le tableau suivant (Tableau 5) sont relatives à la conformation vertébrale des Bouledogues français et ont été testées pour leur association avec la survenue de myélopathie.

Tableau 5: Liste des expositions qui ont été testées ainsi que le *p logrank* associé.

EXPOSITIONS TESTEES	Test du log rank : p
Femelles	0,05
Expositions relatives à la conformation vertébrale	
Indemne d'anomalies vertébrales	0,65
Angle de la courbure principale du rachis thoracique $\leq 168^\circ$	0,91
Angle de la courbure principale du rachis thoracique en classes	0,72
Nombre d'anomalies en classes	0,20
Présence d'hémivertèbre(s)	0,28
Présence de vertèbre(s) en aile de papillon	0,59
Présence de surluxation	0,76
Présence de fusion(s) inter-épineuse(s)	0,22
Présence de spina(s) bifida	0,27
Présence de spondylose	0,54
Présence de bloc(s) vertébral (aux)	0,46
Présence de sténose(s) du canal vertébral	0,53
Présence de vertèbre(s) transitionnelle(s)	0,08
Présence de cyphose	0,19
Présence de lordose	0,89
Présence de scoliose	0,07

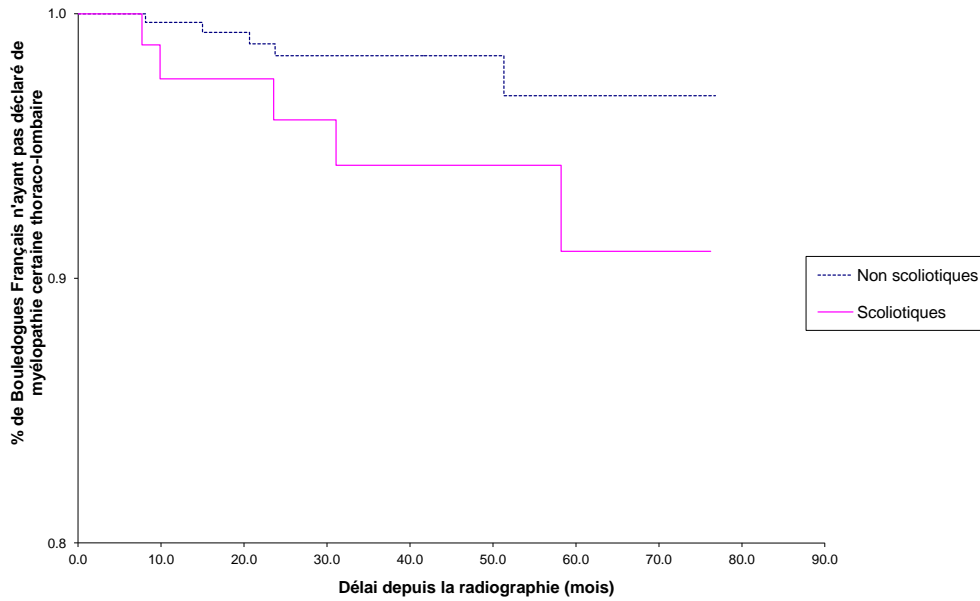
Les courbes de Kaplan-Meier des trois expositions associées à la survenue de myélopathie avec $p < 0,20$, figurent ci après.

Les courbes de Kaplan-Meier des quatre variables d'intérêt principal, pour lesquelles $p > 0,20$, figurent en annexe II.

a) Analyse de survie univariée selon la présence de scoliose

Après 5 ans de suivi (60 mois), 91 % des chiens de l'étude présentant une scoliose n'avaient pas présenté de myélopathie alors que plus de 97 % des chiens non scoliotiques n'en avaient pas présenté. Cette différence était significative ($p \text{ logrank} = 0,07$ cf. Figure 17).

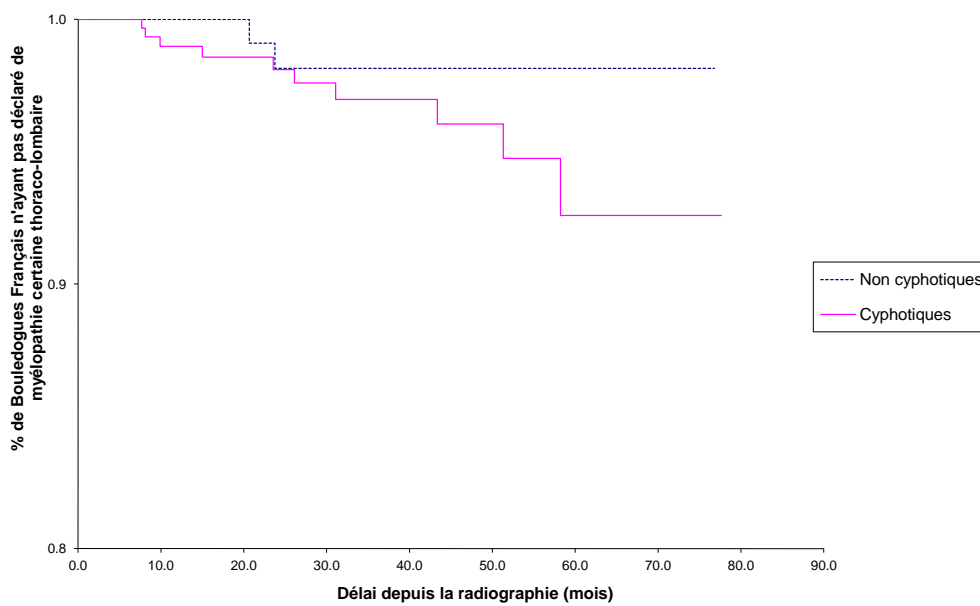
Figure 17: Courbe de survie des chiens scoliotiques (n=93) vs celle des chiens non scoliotiques (n=352)



b) Analyse de survie univariée selon la présence de cyphose

Après 5 ans de suivi (60 mois), 92 % des chiens présentant une cyphose de l'étude n'avaient pas présenté de myélopathie alors que plus de 98 % des chiens non cyphotiques n'en avaient pas présenté. Cette différence n'était pas significative ($p \text{ logrank} = 0,19$ cf. Figure 18).

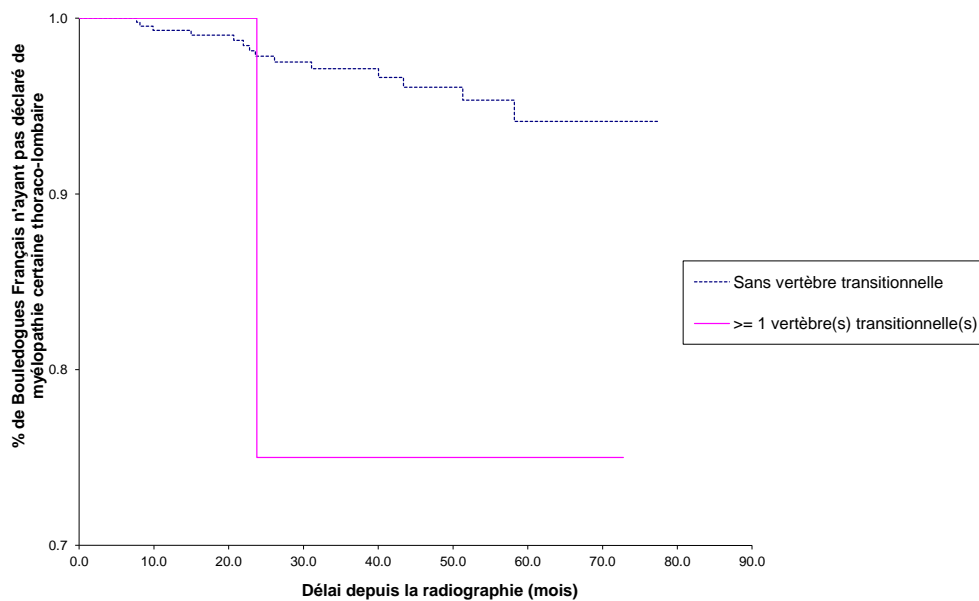
Figure 18: Courbe de survie des chiens cyphotiques (n=339) vs celle des chiens non cyphotiques (n=137)



c) Analyse de survie univariée selon la présence de vertèbres transitionnelles

Après 5 ans de suivi (60 mois), 75 % des chiens de l'étude ayant une vertèbre transitionnelle n'avaient pas présenté de myélopathie alors que plus de 94 % des chiens n'en ayant pas n'en avaient pas présenté. Cette différence n'était pas significative ($p \text{ logrank} = 0,08$ cf. Figure 19).

Figure 19: Courbe de survie des chiens ayant une vertèbre transitionnelle (n=6) vs celle des chiens n'en ayant pas (n=487)



d) Recherche de facteurs de confusion potentiels

On rappelle que les quatre variables d'intérêt principal pour décrire l'association entre les anomalies vertébrales et la survenue de myélopathies sont:

- Nombre d'anomalies,
- Indemne (d'anomalies vertébrales),
- Présence d'hémivertèbre,
- Présence de vertèbre en aile de papillon.

Les variables : *femelle*, *stérilisé* et *poids au moment de la radiographie* sont

- ni conséquence d'une myélopathie, ni conséquence d'anomalies vertébrales
- associées à myélopathie dans l'échantillon avec $p < 0,20$.

Les variables *femelle*, et *stérile* sont binaires. La variable *poids* est quantitative. La variable quantitative *nombre d'anomalies vertébrales* est transformée en variable binaire *nombre d'anomalies vertébrales supérieur ou égal à 3*, car 3 est la médiane de *nombre d'anomalies*.

Parmi les 3 variables précédemment citées, nous devons connaître celles qui vérifiaient le 3^{ème} critère pour être des facteurs de confusion potentiels, à savoir l'association avec la variable d'intérêt principal avec un $p < 0,20$. Les résultats de l'étude de ce 3^{ème} critère apparaissent dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6: Valeurs de p lors du test des associations entre les 4 variables d'intérêt principal et les 3 variables associées à myélopathie avec $p < 0,20$

Variable associée à myélopathie avec $p < 0,20$	Exposition d'intérêt principal			
	<i>Indemne</i>	<i>Nombre d'anomalies supérieur à 3</i>	<i>Présence d'hémivertèbre</i>	<i>Présence de vertèbre en aile de papillon</i>
<i>Femelle</i>	0,16	0,53 non FCP	0,51 non FCP	0,18
<i>Sterilisé</i>	0,50 non FCP	0,05	0,04	0,54 non FCP
<i>Poids</i>	0,01	0,03	<0,01	<0,01

FCP : Facteur de confusion potentiel ; si $p > 0,20$, alors le 3^{ème} critère n'est pas vérifié, et la variable n'est pas FCP : « non FCP »

De ce tableau ressortent les résultats suivants :

Le *poids au moment de la radiographie* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et chacune des 4 expositions d'intérêt principal.

La variable binaire *femelle* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et la variable *indemne* et entre la survenue d'une myélopathie et la variable *présence de vertèbre en aile de papillon*.

La variable binaire *stérilisé* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et la variable *nombre d'anomalies supérieur à 3*, et entre la survenue d'une myélopathie et la variable *présence d'hémivertèbre*.

Pour pouvoir ajuster sur les facteurs de confusion potentiels binaires (*femelle* et *stérilisé*), il faut vérifier qu'il y ait assez d'individus dans chaque catégorie des expositions principales.

Par exemple, comme *femelle* est un facteur de confusion potentiel dans l'association avec la variable *indemne*, il faut vérifier qu'il n'y ait pas de « case vide » dans le tableau croisé des effectifs. Il y avait parmi les 45 chiens indemnes, 31 femelles et 14 mâles, et parmi les 448 atteints 257 femelles et 191 mâles. Comme il n'y a pas eu de « case vide », on a pu ajuster sur ce facteur de confusion potentiel.

Cette vérification a aussi été faite pour les trois autres variables d'intérêt principal et leurs facteurs de confusion potentiels binaires correspondants. Les résultats sont reportés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 : Effectifs des variables binaires facteurs de confusion potentiels dans chacune des deux classes des variables d'intérêt principal

	Femelles	Mâles
Indemnes	31	14
Atteints	257	191
Présence de vertèbre en aile de papillon	218	144
Absence de vertèbre en aile de papillon	70	61
	Stérilisés	Entiers
Nombre d'anomalies supérieur à 3	52	254
Nombre d'anomalies strictement inférieur à 3	45	141
Présence d'hémivertèbre	66	308
Absence d'hémivertèbre	31	87

e) **Analyse de survie multivariée : modèle de Cox**

Le trop faible nombre de survenue de myélopathie nous a empêchés d'ajuster sur tous les facteurs de confusion à la fois. Il a donc fallu utiliser des modèles de Cox séparés, ne contenant au maximum que deux facteurs de confusion potentiels en plus de l'exposition principale.

Pour chaque exposition d'intérêt principal, nous avons calculé le risque relatif brut, puis le risque relatif ajusté sur le poids, qui est facteur de confusion potentiel des 4 expositions d'intérêt principal, et enfin le risque relatif ajusté à la fois sur le poids et sur le deuxième facteur de confusion potentiel (cf Tableau 8).

Tableau 8: Ajustement des risques relatifs sur les facteurs de confusion potentiels

	Exposition d'intérêt principal			
	Indemne	Nombre d'anomalies supérieur à 3	Présence d'hémivertèbre	Présence de vertèbre en aile de papillon
Facteurs de confusions potentiels	femelle	stérilisé	stérilisé	femelle
	poids	poids	poids	poids
RR brut	0,63 [0,08; 4,80] p=0,66	0,88 [0,31; 2,48] p=0,81	2,22 [0,50; 9,84] p=0,29	0,75 [0,25; 2,19] p=0,59
RR ajusté sur le poids	0,51 [0,07; 3,94] p=0,52	1,24 [0,41; 3,74] p=0,70	2,62 [0,58; 11,79] p=0,21	0,84 [0,28; 2,55] p=0,76
RR ajusté sur le poids et le deuxième FCP	0,56 [0,07; 4,39] p=0,59	1,32 [0,43; 4,02] p=0,63	2,79 [0,62; 12,64] p=0,18	0,83 [0,28; 2,51] p=0,74

FCP : Facteur de confusion potentiel ; RR : Risque relatif

On peut remarquer les chiens ayant présenté des hémivertèbres avaient présenté 2,8 (intervalle de confiance à 95 % = 0,62-12,64) fois plus rapidement une myélopathie certaine que les autres chiens (p=0,18), indépendamment de leur poids et du fait d'avoir été stérilisé. Ce RR était non significatif, mais sa valeur était suffisamment élevée pour qu'elle puisse être notée.

f) Comparaison entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné

On s'interroge sur le lien entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné : les myélopathies surviennent-elle à proximité des vertèbres comportant des anomalies du fait de l'instabilité qu'elles entraînent ?

Parmi les 15 chiens ayant eu une myélopathie de façon certaine, nous n'avons pu récolter les données concernant le site de cette myélopathie seulement chez 6 chiens. Ce sont toutes des hernies discales, touchant un (4 chiens) ou plusieurs (2 chiens) disques intervertébraux. Elle apparaissent dans le tableau 9 ci-dessous :

Tableau 9: Site de hernie discale des 6 chiens pour lesquels il est connu

Site de la hernie discale	Effectif (n=6 chiens)
T13-L1	1
L1-L2	1
L2-L3	1
L3-L4	1
L4-L5	1
L5-L6	1
L6-L7	1
L7-S1	2

Ces hernies discales sont toutes lombaires sauf une thoraco-lombaire, et deux lombosacrées. Le chien ayant eu la hernie discale thoraco-lombaire ne présentait pas d'anomalie vertébrale en T13, mais une hémivertèbre en T3 et une vertèbre en aile de papillon en T5.

2.2. Analyse de survie univariée selon les expositions environnementales

On s'intéresse ici à la recherche des facteurs de risque de myélopathie dus à l'environnement dans lequel vit le chien. Le fait de monter et descendre des escaliers à la maison est-il un facteur de risque de myélopathie ? Et le fait de jouer régulièrement avec un second chien à la maison ? Qu'en est-il du fait d'être plus lourd que 75 % des chiens ? Ces activités et conditions physiques entraînent des sollicitations du squelette et il est légitime de se demander dans quelle mesure elles pourraient éventuellement être responsables de la survenue de myélopathies.

Compte tenu des hypothèses selon lesquelles une sollicitation du squelette pourrait engendrer la survenue d'une myélopathie, les huit variables que nous avons étudiées (variables d'intérêt principal) sont:

- le poids au moment de la radiographie,
- la variation de poids entre la date de la radiographie et la date de remplissage du questionnaire,
- le statut stérilisé (un chien stérilisé étant moins actif qu'un chien entier, on peut supposer que les sollicitations de son dos sont moindres),
- le tempérament plutôt hyperactif ou sédentaire/calme du chien,
- la présence d'escaliers accessibles en permanence au chien dans le logement,
- la présence un jardin accessible en permanence au chien dans le logement,
- le fait de jouer avec un second chien,
- le nombre d'heure par semaine pendant lesquelles le chien fait un exercice physique soutenu (jeu, course).

Les expositions décrites par le tableau suivant (Tableau 10) sont relatives aux conditions de vie et à l'environnement des Bouledogues français et ont été testées pour leur association avec la survenue de myélopathie.

Tableau 10: Liste des expositions qui ont été testées ainsi que le *p logrank* associé.

Expositions relatives à l'environnement	Test du log rank : p
Poids au moment de la radiographie (en classes)	0,03
Variation de poids depuis la radiographie	0,09
Stérilisé	0,07
Tempérament plutôt sédentaire ou calme (<i>versus</i> plutôt hyperactif)	0,50
Des escaliers sont accessibles en permanence au chien	0,52
Un jardin est accessible en permanence au chien	0,72
Le chien joue avec un second chien présent à la maison	0,48
Temps d'exercice physique soutenu hebdomadaire (en classes)	0,05

Les courbes de Kaplan-Meier des quatre expositions associées à la survenue de myélopathie avec $p < 0,20$, figurent ci après.

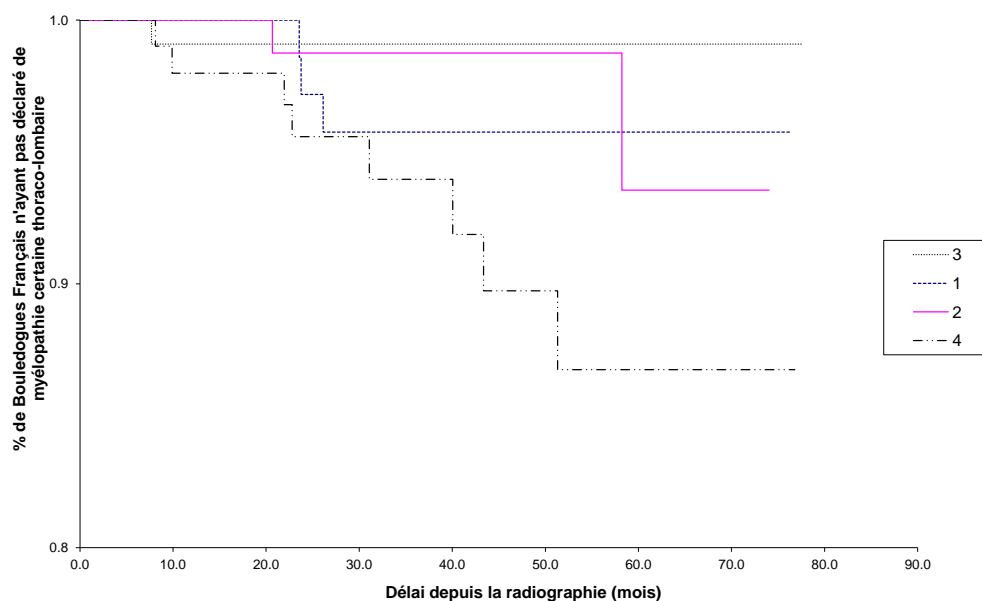
Les courbes de Kaplan-Meier des quatre autres variables d'intérêt principal figurent en annexe.

2.2.1. Analyse de survie univariée selon le poids au moment de la radiographie

L'ensemble des chiens ont été répartis en quatre classes de poids correspondant aux quartiles de la valeur du poids des chiens au moment de la radiographie. La classe 1 est la plus légère et la classe 4 est la plus lourde. On émet l'hypothèse que les chiens de la classe 4 présentaient plus de myélopathies que les chiens des trois autres classes, car les sollicitations de leur rachis seraient supérieures.

Après 5 ans de suivi (60 mois), 85 % des chiens de la classe de poids la plus lourde (chiens de 13,6 à 19kg) n'avaient pas présenté de myélopathie alors que plus de 93 % des chiens des autres classes n'en avaient pas présenté. Cette différence était significative ($p_{\text{logrank}} = 0,03$ cf. Figure 20).

Figure 20: Courbe de survie des chiens selon la classe de poids à laquelle ils appartenaient au moment de la radiographie



Classe 1 : de 6 à 11,3kg ; Classe 2 : de 11,4 à 12,5kg ; Classe 3 : de 12,6 à 13,5kg ; Classe 4 : de 13,6 à 19kg

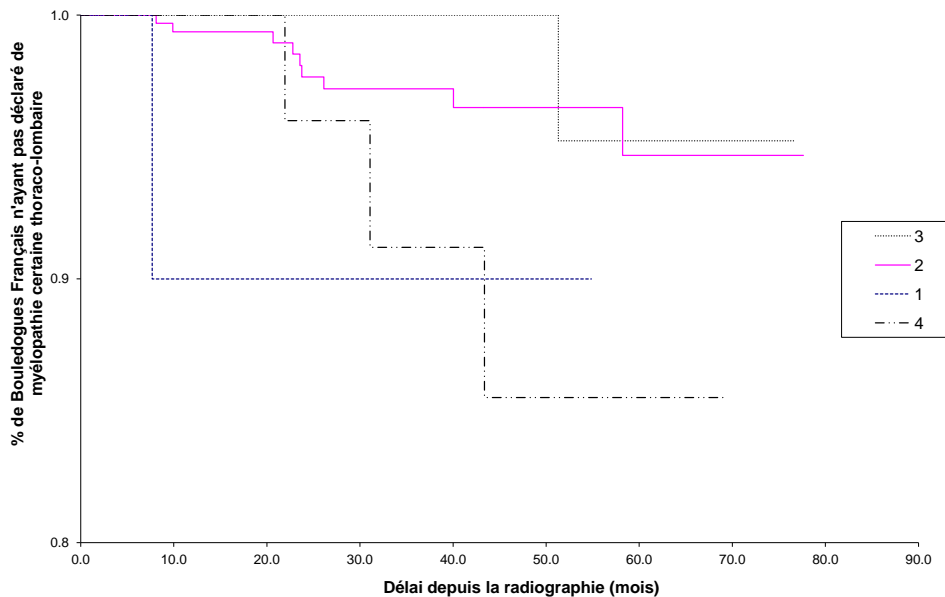
2.2.2. Analyse de survie univariée selon la variation de poids depuis la radiographie

Les chiens ont été classés en quatre classes selon leur variation de poids. La classe 1 comporte les chiens ayant perdu du poids (entre 400 g et 3 kg) depuis leur radiographie (n=10), la classe 2 comporte les chiens ayant eu un poids stable depuis leur radiographie

(n=367), la *classe 3* comporte les chiens ayant pris 1kg (n=65) et la *classe 4* comporte les chiens ayant pris entre 1,2 kg et 4kg (n=27). On émet l'hypothèse que les chiens de la classe 4 présentaient plus de myélopathies que les chiens des trois autres classes.

Après 5 ans de suivi (60 mois), 85 % des chiens de la classe 4 n'avaient pas présenté de myélopathie alors que plus de 93 % des chiens des classes 2 et 3 n'en avaient pas présenté. Cette différence n'était pas significative ($p \text{ logrank} = 0,09$ cf. Figure 21).

Figure 21: Courbe de survie des chiens en fonction de leur variation de poids depuis la radiographie (n=469)



Evolution du poids depuis la radiographie : *classe 1* : chiens ayant perdu du poids (entre 400 g et 3 kg), *classe 2* : chiens ayant eu un poids stable, *classe 3* : chiens ayant pris 1kg, *classe 4* : chiens ayant pris entre 1,2 kg et 4kg.

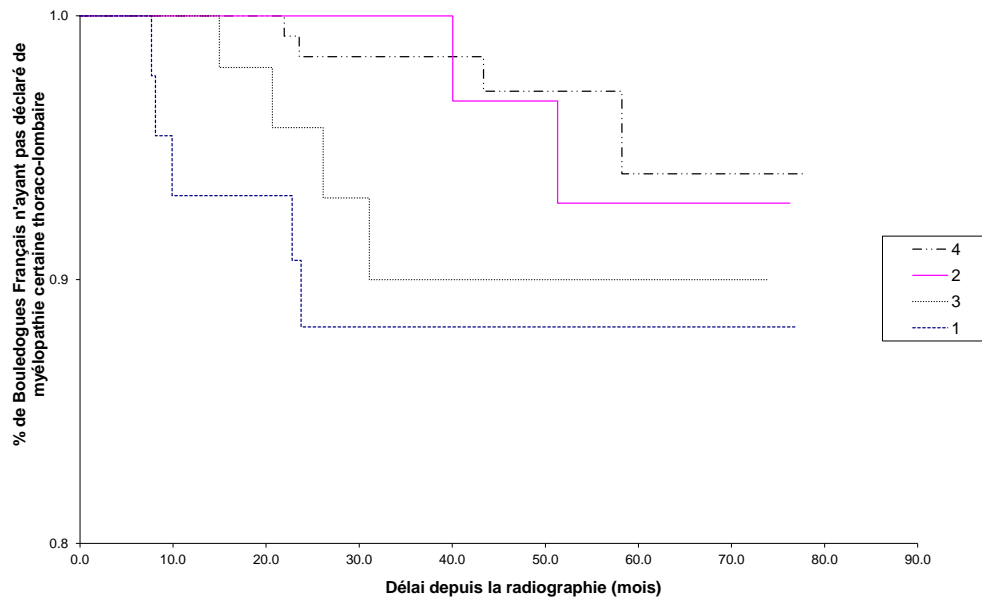
2.2.3. Analyse de survie univariée selon le temps d'exercice physique soutenu hebdomadaire

Les chiens ont été classés en quatre classes selon leur nombre d'heures hebdomadaires d'exercice physique soutenu, de façon à avoir environ autant de chien ayant eu une myélopathie dans chaque classe. La *classe 1* comporte les chiens faisant 0h d'exercice physique soutenu hebdomadaire (n=49), la *classe 2* comporte les chiens en faisant de 0,1h (soit 6 minutes) à 1,25h (soit 1h15) (n=77), la *classe 3* comporte les chiens en faisant 1,5h (soit 1h30) à 3h (n=60) et la *classe 4* comporte les chiens en faisant plus de 3h (n=202).

Après 5 ans de suivi (60 mois), 88 % des chiens faisant 0h d'exercice physique soutenu hebdomadaire n'avaient pas présenté de myélopathie alors que 94 % des chiens

faisant plus de 3h d'exercice physique soutenu hebdomadaire n'en avaient pas présenté. Cette différence était significative ($p \text{ logrank} = 0,05$ cf. Figure 22).

Figure 22: Courbe de survie des chiens en fonction de leur nombre d'heure hebdomadaire d'exercice physique soutenu (n=388)



Nombre d'heures d'exercice physique soutenu hebdomadaire : *classe 1* : 0h ; *classe 2* : de 6 minutes à 1h15 ; *classe 3* : de 1h30 à 3h ; *classe 4* plus de 3h

2.2.4. Recherche des facteurs de confusion potentiels et modèle de Cox

Pour chercher les facteurs de confusion potentiels de l'association entre les expositions environnementales et la survenue de myélopathie, nous avons reproduit la démarche que nous avons utilisée pour chercher les facteurs de confusion potentiels de l'association entre les anomalies vertébrales et la survenue de myélopathie.

On rappelle que les huit variables d'intérêt principal pour décrire l'association entre les paramètres environnementaux et la survenue de myélopathies sont:

- le poids au moment de la radiographie,
- la variation de poids entre la date de la radiographie et la date de remplissage du questionnaire,
- le statut stérilisé (un chien stérilisé étant moins actif qu'un chien entier, on peut supposer que les sollicitations de son dos sont moindres),
- le tempérament plutôt hyperactif ou sédentaire/calme du chien,
- la présence d'escaliers accessibles en permanence au chien dans le logement,
- la présence un jardin accessible en permanence au chien dans le logement,

- le fait de jouer avec un second chien,
- le nombre d'heure par semaine pendant lesquelles le chien fait un exercice physique soutenu (jeu, course).

Les variables *femelle*, *stérilisé* et *poids au moment de la radiographie* vérifient déjà deux critères parmi les trois pour être identifiées en tant que facteur de confusion potentiel :

- elles ne sont ni conséquence d'une myélopathie, ni conséquence des expositions environnementales décrites par six variables d'intérêt principal : *prise de plus d'un kg depuis la radiographie*, *calme*, *escaliers*, *jardin*, *joue avec un second chien*, et *plus de 3h d'exercice physique soutenu hebdomadaire* ;
- elles sont associées à myélopathie dans l'échantillon avec $p < 0,20$.

Par ailleurs, la variable *femelle* n'est pas une conséquence de la septième variable d'intérêt principal, *stérilisé*, mais *poids au moment de la radiographie* en est une.

De même, les variables *stérilisé* et *femelle* ne sont pas une conséquence de la huitième variable d'intérêt principal, *poids au moment de la radiographie*.

Pour l'analyse des risques relatifs, il faut transformer les variables quantitatives en variables binaires.

La variable quantitative *poids* est transformée en variable binaire *poids au moment de la radiographie* $\geq 13,6\text{kg}$, parce que 13,6 kg est la valeur basse de la classe 4 et parce qu'on a émis l'hypothèse que les chiens de la classe 4, plus lourds que 75 % des chiens, présentaient plus de myélopathies que les chiens des trois autres classes. La variable quantitative *variation de poids depuis la radiographie* est transformée en variable binaire *variation de poids depuis la radiographie* $\geq +1\text{kg}$ parce que +1 kg est la valeur basse de la classe 4 et parce qu'on a émis l'hypothèse que les chiens de la classe 4, ayant connu une prise de poids supérieure à 75 % des chiens, présentaient plus de myélopathies que les chiens des trois autres classes. La variable quantitative *nombre d'heures hebdomadaire d'exercice physique soutenu* est transformée en variable binaire *exercice physique soutenu hebdomadaire* $\geq 3\text{h}$, car 3 est la médiane de *nombre d'heures hebdomadaire d'exercice physique soutenu*.

Parmi les 3 variables *femelle*, *stérilisé* et *poids au moment de la radiographie*, nous devons connaître celles qui vérifiaient le 3^{ème} critère, à savoir l'association avec la variable d'intérêt principal avec un $p < 0,20$. Les résultats de l'étude de ce 3^{ème} critère apparaissent dans le tableau 11 ci-dessous :

Tableau 11: Valeurs de p lors du test des associations entre les 8 variables d'intérêt principal et les 3 variables associées à myélopathie avec $p < 0,20$

		Expositions d'intérêt principal									
Variable associées à myélopathie avec $p < 0,20$	Poids au moment de la radiographie $\geq 13,6\text{kg}$	Variation de poids depuis la radiographie $\geq +1\text{kg}$	Stérilisé	Calme	Escaliers accessibles	Jardin accessible	Joue avec un second chien	Exercice physique soutenu hebdomadaire $\geq 3\text{h}$			
Femelle	$<0,01$	0,52 non FCP	$<0,01$	0,88 non FCP	0,96 non FCP	0,93 non FCP	0,05	0,41 non FCP			
Stérilisé	0,27	$<0,01$		0,63 non FCP	0,40 non FCP	0,83 non FCP	0,82 non FCP	0,78 non FCP			
Poids		$<0,01$		0,69 non FCP	0,57 non FCP	0,90 non FCP	$<0,01$	0,26 non FCP			

FCP : Facteur de confusion potentiel ; si $p > 0,20$, alors le 3^{ème} critère n'est pas vérifié, et la variable n'est pas FCP : « non FCP »

De ce tableau ressortent les résultats suivants :

La variable binaire *femelle* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et les variables *poids au moment de la radiographie* $\geq 13,6\text{kg}$, *stérilisé* et de la variable *joue avec un second chien*.

La variable binaire *stérilisé* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et les variables *poids au moment de la radiographie* $\geq 13,6\text{kg}$, et *variation de poids depuis la radiographie* $\geq +1\text{kg}$.

La variable quantitative *poids au moment de la radiographie* est facteur de confusion potentiel pour les associations entre la survenue d'une myélopathie et les variables *variation de poids depuis la radiographie* $\geq +1\text{kg}$, *stérilisé* et de la variable *joue avec un second chien*.

Pour pouvoir ajuster sur les facteurs de confusion potentiels binaires (*femelle* et *stérilisé*), nous avons vérifié qu'il y avait assez d'individus parmi chaque catégorie des exposés des expositions principales.

Ensuite, pour chaque exposition d'intérêt principal, nous avons calculé le risque relatif brut, puis le risque relatif ajusté sur le poids lorsqu'il était facteur de confusion potentiel de l'exposition d'intérêt principal, et enfin le risque relatif ajusté à la fois sur le poids et sur le troisième facteur de confusion potentiel lorsqu'il existait (cf Tableau 12).

Tableau 12: Ajustement des risques relatifs sur les facteurs de confusion potentiels

		Expositions d'intérêt principal									
		Poids au moment de la radiographie $\geq 13,6\text{kg}$	Variation de poids depuis la radiographie $\geq +1\text{kg}$	Stérilisé	Calmé	Escaliers accessibles	Jardin accessible	Joue avec un second chien	Exercice physique soutenu hebdomadaire $\geq 3\text{h}$		
Facteurs de confusions potentiels	Stérilisé			Femelle				Femelle			
	Femelle							Poids			
RR brut		4,05 [1,41; 11,69] p<0,01	1,19 [0,33; 4,28] p=0,79	2,51 [0,91; 6,95] p=0,08	0,69 [0,24; 2,03] p=0,50	1,39 [0,50; 3,84] p=0,52	1,44 [0,19; 10,98] p=0,72	0,63 [0,17; 2,27] p=0,48	0,36 [0,11; 1,13] p=0,08		
RR ajusté sur le ou les facteurs de confusion potentiels		3,17 [1,06; 9,44] p=0,04	0,44 [0,08; 2,34] p=0,34	3,68 [1,28; 10,60] p=0,02				0,83 [0,21; 3,26] p=0,79			

FCP : Facteur de confusion potentiel ; RR : Risque relatif

Les risques relatifs [IC95 %] significativement différents de 1 sont les suivants :

- *poids au moment de la radiographie $\geq 13,6$ kg* ajusté sur *et* sur *stérilisé* : 3,17 [1,06; 9,44] p=0,04 ;
- *stérilisé* ajusté sur *femelle* : 3,68 [1,28; 10,60] p=0,02.

De plus, on peut remarquer que le risque relatif brut [IC95 %] d'*exercice physique soutenu hebdomadaire ≥ 3 h* est de 0,36 [0,11 ; 1,13] p=0,08. Ce risque relatif était non significatif, mais sa valeur était suffisamment élevée pour qu'elle puisse être notée.

2.3. Survie selon le sexe : Recherche des facteurs de confusion potentiels et modèle de Cox

Pour chercher les facteurs de confusion potentiels de l'association entre le sexe et la survenue de myélopathie, nous avons reproduit la démarche que nous avons utilisée pour chercher les facteurs de confusion potentiels de l'association entre les anomalies vertébrales et la survenue de myélopathie.

Les variables *stérilisé* et *poids au moment de la radiographie* ne sont ni conséquence d'une myélopathie, ni conséquence du sexe du chien ; et elles sont associées à myélopathie dans l'échantillon avec $p < 0,20$.

La variable *stérilisé* est binaire. Elle est associée avec femelle avec $p < 0,01$. C'est donc un facteur de confusion potentiel dans l'association entre la survenue de myélopathie et le sexe.

La variable *poids au moment de la radiographie* est quantitative. Elle est associée avec femelle avec $p < 0,01$. C'est donc un facteur de confusion potentiel dans l'association entre la survenue de myélopathie et le sexe.

La variable *poids au moment de la radiographie*, bien qu'elle soit associée à myélopathie dans l'échantillon avec $p < 0,20$, est probablement une conséquence du sexe du chien car les mâles sont plus lourds que les femelles. Cependant elle n'est pas une conséquence directe du sexe, et peut donc être un facteur de confusion potentiel.

Pour pouvoir ajuster sur *stérilisé*, nous avons vérifié qu'il y avait assez d'individus *femelles* dans chaque catégorie de *stérilisé*. Ensuite, nous avons calculé le risque relatif brut, puis le risque relatif de survenue de myélopathie ajusté sur *poids au moment de la radiographie*, puis le risque relatif de survenue de myélopathie ajusté sur *poids au moment de la radiographie* et sur *stérilisé*

Le risque relatif brut [IC95 %] de *femelle* était de 0,35 [0,12 ; 1,04] $p=0,06$.

Le risque relatif [IC95 %] de *femelle* ajusté sur *stérilisé* est de 0,25 [0,08 ; 0,77] $p=0,02$.

Le risque relatif [IC95 %] de *femelle* ajusté sur *poids au moment de la radiographie* et *stérilisé* était de 0,36 [0,11 ; 1,23] $p=0,10$.

3. DISCUSSION

Dans cette discussion, nous commencerons par critiquer la construction du questionnaire, puis nous discuterons de la cohérence des résultats avec la littérature et de la présence de biais. Enfin, nous rappellerons les principaux résultats et les discuterons d'un point de vue clinique et thérapeutique sous la forme de recommandations possibles à formuler tant pour les propriétaires que pour les vétérinaires.

3.1. Proposition d'amélioration : critique du questionnaire

Certaines questions du questionnaire ont posé quelques difficultés aux propriétaires et auraient pu être formulées de façon différente pour être mieux comprises.

Concernant la question sur le mal de dos, nous aurions pu préciser « hors cervicalgie » et créer une case spécifiquement pour la cervicalgie en plus de celle pour le mal de dos. Cependant, il est préférable d'avoir trop d'information et de faire le tri *a posteriori*.

La question « Combien d'heures par semaine promenez-vous votre chien à l'extérieur (rue, parc, jardins...) ? ____ heures/semaine » était ambiguë. Certains propriétaires ne sortent leurs chiens de leur propriété que pour une promenade d'une heure chaque jour, mais ont un grand parc dans lequel leur chien se promène toute la journée à volonté. Ils répondaient alors 7h/semaine à cette question (alors que l'activité physique réelle du chien dépasse dans ces cas là largement ces 7h/semaine). D'autres propriétaires vivant en appartement et sortant leur chien une heure par jour dans la rue donnaient la même réponse à cette question. Pourtant les deux chiens avaient une activité physique très différente. Devant cette ambivalence, cette question a été éliminée de l'étude.

De même, la question « Combien de fois par jour sortez-vous votre chien ? ____ fois/jour » a été éliminée des analyses car de nombreux chiens entrent et sortent à volonté dans le jardin de la maison tout au long de la journée. Il aurait fallu créer une question pour savoir si le chien vivait en appartement ou en maison, et s'il sortait à volonté.

Par la suite, seule la question « Combien de temps diriez-vous qu'il fait un exercice physique soutenu (jeu, course, ...) ? ____ heures/semaine » a été utilisée pour l'analyse statistique puisqu'elle n'était pas ambiguë, même si les propriétaires ont eu quelques difficultés pour estimer le nombre d'heures passées par leur chien à faire un exercice physique soutenu chaque semaine. Cela est d'autant plus vrai que le chien vit dans un espace important en « liberté ».

Une question sur le lieu de vie rural/urbain ou en maison/appartement aurait pu être posée. L'incidence des hernies discales semble supérieure chez les chiens vivant en milieu urbain par rapport au milieu rural (Bergknut *et al.*, 2012).

Cette étude est une **étude de cohorte prospective**. Les radiographies ont été faites et interprétées avant que toute myélopathie ne survienne, de façon prospective. Le questionnaire

est rétrospectif, mais certaines questions telles que celles sur le poids et la variation de poids depuis le moment de la radiographie, ou la stérilisation et sa date nous permettent de déterminer les valeurs de ces variables antérieurement à la survenue de myélopathie.

Certaines variables posent un problème de temporalité car elles ont pu ne pas être constantes au cours de la vie du chien. Les propriétaires ont plutôt répondu en fonction des habitudes qu'avait le chien le jour où ils remplissaient le questionnaire, mais les réponses auraient peut-être été différentes si elles avaient été recueillies au moment de la radiographie, ce qui aurait été idéal.

Ces variations peuvent dépendre des **propriétaires** : certains ont déménagé d'une maison à un appartement, ce qui peut changer le rythme des sorties, l'accès du chien à des escaliers, la durée d'exercice physique hebdomadaire. De même, certains chiens ont été donnés ou cédés et ont changé de propriétaires et de lieu de vie.

D'autre part, ces variations temporelles peuvent aussi dépendre du **chien** lui-même, malgré un environnement stable. On peut penser qu'un chien vieillissant devient plus calme au cours du temps, et que ses propriétaires déclarent alors avoir un chien plutôt calme alors qu'il a été plutôt hyperactif lorsqu'il était plus jeune. De même, un chien initialement plutôt hyperactif, ayant eu une hernie discale pourrait changer de comportement et devenir plus calme. Il aurait donc fallu réfléchir à une façon de poser la question pour pouvoir être sûr que l'exposition telle que recueillie, n'est pas une conséquence de la myélopathie, mais bien une cause éventuelle. Une formulation du type « Dans le cas où votre chien a présenté un trouble neuro-médullaire, répondez en considérant vos habitudes antérieurement à cet épisode » pose une difficulté majeure, car le propriétaire ne se souvient pas toujours du diagnostic exact du vétérinaire, et c'est seulement après appel du vétérinaire que nous savions si le chien avait eu une myélopathie.

Enfin, ces variations peuvent dépendre de la **saison** : par exemple les sorties sont souvent plus fréquentes et plus longues en été qu'en hiver. Il aurait donc fallu faire précéder les questions concernées de « **En moyenne sur l'année, (...)** ».

3.2. Rappel des résultats principaux et leur comparaison à la littérature

Dans cette partie, nous allons discuter des **RR significatifs** ou proches de l'être, et allons chercher à savoir si cette significativité n'a pas été causée par du **biais de classement différentiel**. Nous allons également discuter de la présence potentielle de **biais de sélection**.

Ensuite, nous allons discuter des **RR non significatifs** alors que nous pensions qu'ils le seraient, et allons chercher à savoir si cette absence d'association peut être causée par du **biais de classement non différentiel**.

Dans chaque cas, nous allons également discuter de la présence de **biais de confusion résiduel** lorsque cela semble pertinent.

Enfin, nous rappelons que le **hasard** a tout à fait pu intervenir dans l'obtention des résultats de cette étude, mais la statistique et ses outils prennent justement en compte sa manifestation dans l'interprétation de ces résultats. Nous ne reviendrons pas sur ce point dans la suite de la discussion.

On rappelle qu'un RR quantifiant l'association entre une exposition et la survenue de myélopathie est biaisé par du **biais de sélection** lorsque le processus de sélection des individus est tel qu'il conduit à une non représentativité de l'échantillon vis-à-vis de

l'exposition de façon différentielle entre les individus ayant présenté une myélopathie et les individus n'ayant pas présenté de myélopathie (Desquilbet, 2014).

On rappelle également qu'il existe **deux types de biais de classement** : le biais de classement non différentiel et le biais de classement différentiel.

L'erreur de classement sur l'exposition d'intérêt est **non différentielle** si l'erreur de classement sur cette exposition ne se commet pas de façon différentielle selon que l'individu a eu une myélopathie ou non. Dans le cas contraire, l'erreur de classement est **différentielle**. De même, l'erreur de classement sur le fait que le chien a eu ou non **réellement** une myélopathie est **non différentielle** si l'erreur de classement sur la myélopathie ne se commet pas de façon différentielle selon que l'individu est ou non exposé à l'exposition d'intérêt.

L'impact du biais de classement non différentiel sur le RR est tel qu'il diminue toujours la force de l'association : la valeur du RR estimé biaisé est plus proche de « 1 » que ne l'est la valeur du RR réel correspondant dans la population (Desquilbet, 2014).

3.2.1. Associations significatives ou proches de l'être

a) **Survie selon les expositions environnementales**

i- Le poids au moment de la radiographie

Les chiens pesant plus de 13,6 kg avaient présenté 3,17 fois plus fréquemment une myélopathie certaine que les autres chiens ($p=0,04$), indépendamment de leur sexe et de leur statut stérilisé ou non.

Le poids ayant probablement une influence sur la biomécanique du rachis, Levine *et al.*, (2006) et Jensen *et al.* (2000) avaient fait l'hypothèse de l'existence d'une association entre le poids et la survenue de hernie discale, mais leurs résultats ne leur permettaient pas de trouver une association significative. Leurs études portaient sur 48 (Jensen et Ersbøll, 2000) à 75 (Levine *et al.*, 2006) Teckels. Peut-être est-ce le faible nombre d'animaux étudié, ou bien la différence raciale qui est en cause.

Nos résultats sont en accord avec leurs hypothèses, peut-être grâce à notre grand nombre d'animaux étudié. Cependant, du biais de sélection ou du biais de classement aurait pu conduire au même résultat.

Biais de classement possible :

La mémoire des propriétaires, lorsqu'ils ne prenaient pas la peine d'aller relire le carnet de santé du chien, a pu générer des erreurs de classement sur l'obtention du poids au moment du questionnaire et au moment de la radiographie. Cette erreur de classement pourrait être **non différentielle** s'il s'agit juste d'un défaut de mémoire. Mais si tel était le cas, le biais de classement non différentiel qui en découlerait n'aurait pas pu conduire à cette association significative.

Elle pourrait aussi être **différentielle** : prenons le cas de propriétaires dont le chien a eu une myélopathie et pesait plus de 13,6 kg. Ils auraient pu par ailleurs entendre leur vétérinaire dire que les chiens plus lourds pourraient être plus à risque de déclencher une myélopathie. Alors ils pourraient sous-estimer volontairement le poids de leur animal, pour se donner bonne conscience. Cette situation paraît cependant peu plausible à nos yeux.

Biais de sélection possible :

Ces mêmes propriétaires pourraient aussi choisir de ne pas répondre au questionnaire par peur d'être mal jugés pour avoir été potentiellement responsables de la maladie de leur animal. Là encore, cette situation paraît peu plausible, ou du moins, très minoritaire.

ii- Le sexe et le statut stérilisé

Les femelles avaient présenté **une myélopathie certaine** 0,36 fois plus fréquemment (soit **2,8 fois moins fréquemment**) que les mâles ($p=0,10$), indépendamment de leur poids et de leur statut stérilisé, et **4 fois moins fréquemment** indépendamment de leur statut stérilisé uniquement ($p=0,02$).

Nos résultats sont en accord avec la littérature. De plus nous ne pensons pas que des erreurs de sélection ou de classement sur le sexe aient eu lieu, ce qui conduit à une absence de biais de classement et de sélection.

Les chiens stérilisés avaient présenté **une myélopathie certaine 3,68 fois plus fréquemment** que les autres chiens ($p=0,02$), indépendamment de leur sexe.

Priester (1976) a trouvé une différence significative dans le risque relatif de survenue de hernie discale en fonction du sexe, entre, d'une part, les femelles non stérilisées, et d'autre part, les mâles et femelles stérilisées car plus à risque. Les hormones sexuelles des femelles pourraient offrir une légère protection contre la dégénération discale (Priester, 1976).

Nos résultats sont en accord avec ce qu'a trouvé Priester. Nous ne pensons pas que des erreurs de classement sur la stérilisation aient eu lieu, ce qui conduit à une **absence de biais de classement**. Cependant, du biais de sélection aurait pu conduire au même résultat.

Biais de sélection possible :

Les propriétaires d'un chien non stérilisé voulant continuer la reproduction avec lui ont pu ne pas vouloir répondre au questionnaire parce que leur chien avait présenté une myélopathie, alors que ce phénomène n'a aucune raison de se produire pour les chiens n'ayant pas présenté de myélopathie. En effet, les propriétaires ont pu vouloir rester dans l'ombre pour éviter de se voir reprocher d'avoir fait reproduire un chien ayant eu une myélopathie.

Nous avons également mis en évidence une différence brute significative ($p=0,02$) entre les temps de survies des 4 classes relatives au sexe et à la stérilisation. La classe 1 (femelles entières) est celle qui a été le moins touchée par la survenue de myélopathie certaine, suivie de la classe 2 (femelles stérilisées), puis de la classe 3 (mâles entiers) et enfin de la classe 4 (mâles castrés) qui a été la plus touchée.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Priester (1976) : les femelles entières ont été plus touchées que les mâles et femelles stérilisées.

Cependant, le poids moyen de ces différentes classes (11,7 kg pour les femelles entières, 12,7 kg pour les femelles stérilisées, 13,1 kg pour les mâles entiers, et 13,2 kg pour les mâles castrés) croît de la même façon que le risque de survenue de myélopathie certaine thoraco-lombaire. Le poids est un possible **facteur de confusion** de ces associations. Les deux associations entre le sexe ou le statut stérilisé et la survenue de myélopathie ont été stratifiées sur le poids, mais l'influence du poids n'a pas été testée.

iii- Le nombre d'heures par semaine pendant lesquelles le chien fait un exercice physique soutenu (jeu, course)

Les chiens faisant 3h ou plus d'exercice physique soutenu hebdomadaire depuis la radiographie avaient présenté 0,36 fois plus fréquemment c'est à dire 2,8 fois moins fréquemment une myélopathie certaine que les autres chiens ($p=0,08$).

Une étude radiographique sur 48 Teckels à poils durs a démontré l'effet bénéfique d'un exercice quotidien jusqu'à 150 minutes par jour (soit 17,5h hebdomadaire) sur la calcification des disques intervertébraux, elle-même facteur de risque de myélopathie par hernie discale (Jensen et Ersbøll, 2000). Une explication possible serait l'augmentation de la production de protéoglycanes après stimulation du métabolisme cellulaire.

Nos résultats sont en accord avec ce qu'ont trouvé Jensen et Ersbøll. Cependant, du biais de sélection ou du biais de classement aurait pu conduire au même résultat.

Biais de classement possible :

Les propriétaires ont eu quelques difficultés pour estimer le nombre d'heures passées par leur chien à faire un exercice physique soutenu chaque semaine. Ils ont pu commettre une erreur dans l'approximation de ce nombre d'heures, et sur la définition d'un « exercice physique soutenu », qui est très subjective. Cette erreur pourrait être **non différentielle** s'il s'agissait juste d'un défaut de mémoire ou d'une difficulté à sommer des heures, ou d'un changement de rythme saisonnier. Auquel cas, là encore, cette erreur n'aurait pas rendu cette association significative.

Cette erreur pourrait aussi être **différentielle** : prenons le cas de propriétaires dont le chien a eu une myélopathie et faisait 3h ou plus d'exercice physique soutenu hebdomadaire. Ils auraient par ailleurs pu entendre leur vétérinaire dire que les chiens plus actifs pourraient être plus à risque de déclencher une myélopathie. Ils pourraient alors sous-estimer le nombre d'heures d'exercice physique soutenu hebdomadaire, pour se donner bonne conscience. Nous pensons cependant que cette situation est peu probable.

Biais de sélection possible :

Ces mêmes propriétaires auraient pu aussi choisir de ne pas répondre au questionnaire ayant peur d'être mal jugés pour avoir été potentiellement responsables de la maladie de leur animal. Cependant, ces comportements sont sans-doute très minoritaires car le jeu, le temps passé avec le chien sont au contraire des critères plutôt bien perçus. Les propriétaires sont fiers de consacrer du temps au bien-être de leur animal.

b) Survie selon la conformation vertébrale

i- Présence d'hémivertèbre

Les **chiens ayant au moins une hémivertèbre** avaient présenté **2,79 fois plus fréquemment une myélopathie certaine** que les chiens qui n'en avaient aucune ($p=0,18$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Morgan (1968) a suspecté que la part de responsabilité des anomalies vertébrales dans les hernies discales était souvent nulle. Nos résultats sont plutôt en désaccord avec lui.

Cependant, du biais de sélection aurait pu conduire au même résultat. En revanche nous ne pensons pas que des erreurs de classement sur la présence d'hémivertèbre aient eu lieu, ce qui conduit à une **absence de biais de classement**.

Biais de sélection possible :

Les propriétaires d'un chien ayant des hémivertèbres et ayant présenté une myélopathie ont pu vouloir particulièrement répondre au questionnaire parce qu'ils voulaient

absolument prévenir la race de cette pathologie et éviter que d'autres cas surviennent, alors que ce phénomène n'a aucune raison de se produire pour les chiens n'ayant pas présenté de myélopathie. Cependant, ces comportements sont sans doute minoritaires.

3.2.2. Associations non significatives avec $p > 0,20$

Rappelons que lorsque l'on ne trouve pas association significative entre une exposition et la survenue de myélopathie certaine, on ne peut cependant pas dire qu'il n'y a pas d'association réelle, et ce, pour trois raisons.

Premièrement, le **hasard** a pu masquer une association qui existe en réalité.

Deuxièmement, du biais de classement non différentiel diminue la force d'une association, donc peut la rendre non significative, alors qu'elle l'aurait été en l'absence de ce biais (Desquilbet, 2014). On peut particulièrement craindre du **biais de classement non différentiel** dans notre étude car, indépendamment de la valeur de leurs expositions, **des chiens ont pu être considérés à tort comme des chiens n'ayant pas présenté une myélopathie** pour les raisons suivantes.

(1) Le propriétaire a déclaré n'avoir observé aucun des quatre symptômes compatibles avec une myélopathie alors qu'au moins un était présent ;

(2) le propriétaire a constaté un de ces quatre symptômes mais n'a pas emmené son chien chez le vétérinaire ;

(3) le vétérinaire a constaté une dorsalgie sans trouble neurologique et n'a pas objectivé de myélopathie par un examen d'imagerie, alors que cette dorsalgie était une hernie discale de stade.

Troisièmement, il reste du **biais de confusion résiduel** malgré tous les facteurs de confusions que nous avons pris en compte. D'autres expositions qui n'ont pas été recueillies dans l'enquête pourraient jouer un rôle de confusion dans l'association entre la présence d'anomalies vertébrales et la survenue de myélopathies, si ces expositions sont associées à la présence d'anomalies vertébrales et à la survenue de myélopathie et si elles ne sont une conséquence ni de l'une, ni de l'autre... Or, dans l'approche observationnelle, on ne peut jamais garantir l'absence totale de biais de confusion lors de la quantification d'une association entre une exposition et une maladie.

a) **Survie selon la conformation vertébrale**

Aucun RR n'est significativement différent de 1, donc dans l'échantillon, il n'y a pas d'association significative entre la survenue de myélopathie et les anomalies vertébrales étudiées, excepté pour l'existence d'hémivertèbre (voir ci-dessus) dont le RR est proche de la significativité.

Les radiographies ont été interprétées de façon objective par un vétérinaire, sans qu'il n'ait connaissance d'aucune information concernant le chien. Des erreurs de lecture peuvent exister, créant du **biais de classement non différentiel** rapprochant les RR de 1, mais elles sont *a priori* peu fréquentes, d'autant plus que le diagnostic radiographique des anomalies est aisé d'un point de vue morphologique.

i- Comparaison entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné

Nous avons observé des hernies discales toutes lombaires, dont une thoraco-lombaire et deux lombo-sacrées. Il semble donc que **les hernies discales du Bouledogue Français aient une répartition plutôt lombaire** et non thoraco-lombaire comme chez les autres races chondrodystrophiques. Ceci est en accord avec les études de Aikawa (2014) et Caudal (2012).

D'autre part, sachant que les malformations vertébrales ne touchent quasiment exclusivement que les vertèbres thoraciques, et que les hernies discales sont survenues au niveau lombaire, il semble que **les hernies discales ne surviennent pas à proximité des vertèbres comportant des anomalies**.

Il a été montré que d'une façon générale chez le chien, la plupart des hernies discales sont observées entre T10 et L2, et que les Bouledogues Français sont particulièrement prédisposés aux anomalies vertébrales et aux hernies discales. Dans notre cohorte de Bouledogues Français, puisque T8 est la vertèbre la plus fréquemment atteinte, on pourrait alors s'attendre à observer des hernies plus craniales par rapport aux autres races de chiens si la présence d'une anomalie influençait leur survenue.

Cependant, la présence d'anomalies vertébrale peut entraîner une instabilité se répercutant à distance en augmentant les contraintes mécaniques sur les espaces intervertébraux adjacents par « effet domino » et ainsi provoquer la dégénérescence des disques intervertébraux pouvant causer des hernies discales en ces sites (Bailey, 1975).

Toutefois, nos données concernant le site de survenue de la hernie discale sont très peu nombreuses, et il est vraisemblable que ces résultats soient dus au hasard. Il serait intéressant d'augmenter le nombre de données concernant le site des hernies discales chez des chiens dont on connaît les anomalies vertébrales thoraciques pour pouvoir réaliser des tests statistiques permettant de rejeter ou non l'existence d'un lien entre le site d'apparition de la myélopathie et le site des anomalies vertébrales pour un chien donné.

ii- Nombre d'anomalies

Les chiens ayant plus de 3 anomalies vertébrales avaient présenté **1,32 fois plus fréquemment une myélopathie certaine** que les chiens qui en avaient 0, 1 ou 2 ($p=0,63$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Morgan (1968) a suspecté que la part de responsabilité des anomalies vertébrales dans les hernies discales était souvent nulle. Notre hypothèse était que les chiens présentant plus de 3 anomalies vertébrales présenteraient plus fréquemment une myélopathie certaine que les autres. Nos résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

Notons également que du biais de sélection ou du biais de classement aurait pu conduire au même résultat.

iii- Indemne (d'anomalies vertébrales)

Les chiens indemnes d'anomalies vertébrales avaient présenté **0,56 fois plus fréquemment (soit 1,79 fois moins fréquemment) une myélopathie certaine** que les chiens qui en avaient au moins une ($p=0,59$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet, car seulement 9 % des Bouledogues Français sont indemnes d'anomalies vertébrales. Notre hypothèse était qu'un

chien indemne anomalies présenterait moins souvent une myélopathie qu'un autre. Bien que la valeur du RR soit cohérente avec cette hypothèse, le degré de signification est tel que nos résultats ne nous permettent pas de confirmer notre hypothèse.

iv- Présence de vertèbre en aile de papillon

Les **chiens ayant au moins une vertèbre** en aile de papillon (VAP) avaient présenté **0,83 fois plus fréquemment (soit 1,20 fois moins fréquemment) une myélopathie certaine** que les chiens qui n'en avaient pas ($p=0,74$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Notre hypothèse initiale était qu'un chien avec au moins une VAP présenterait plus souvent de myélopathie qu'un chien n'en présentant pas. Nos résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse car il n'y a pas du tout d'association entre la présence d'une VAP et la survenue d'une myélopathie. Des erreurs de classement sur la myélopathie dans le sens d'une sous-évaluation de myélopathies dans l'échantillon des chiens avec au moins une VAP pourraient être une raison de cette absence d'association.

b) **Survie selon les expositions environnementales**

i- La variation de poids entre la date de la radiographie et la date de remplissage du questionnaire

Les **chiens ayant augmenté leur poids de plus d'un kg depuis la radiographie** avaient présenté **0,44 fois plus fréquemment (soit 2,27 fois moins fréquemment) une myélopathie certaine** que les chiens qui avaient pris moins de poids ($p=0,34$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Notre hypothèse était qu'un chien dont le poids augmente de plus d'un kg entre la date de sa radiographie et celle de son questionnaire présenterait plus souvent une myélopathie qu'un autre. Nos résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse car il n'y a pas du tout d'association entre la prise de plus d'un kg depuis la radiographie et la survenue d'une myélopathie. Des erreurs de classement sur la myélopathie, dans le sens d'une sous-évaluation globale de myélopathies dans l'échantillon pourraient être une raison de cette absence d'association.

ii- Le tempérament plutôt hyperactif ou sédentaire/calme du chien

Les **chiens calmes** avaient présenté **0,69 fois plus fréquemment (soit 1,45 fois moins fréquemment) une myélopathie certaine** que les chiens plutôt hyperactifs ($p=0,50$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Notre hypothèse était qu'un chien calme présenterait moins souvent une myélopathie qu'un autre, car les myélopathies fréquentes telles que les hernies discales ou les fractures vertébrales se font souvent à la faveur d'un choc. Jensen et Ersbøll, (2000) précisent d'ailleurs dans leur étude sur l'exercice physique, que celui-ci ne doit pas être trop brutal pour avoir un effet bénéfique contre la calcification des disques intervertébraux. Nos résultats semblent en accord avec cette hypothèse, mais ils ne sont pas significatifs.

Cependant, des biais de classement non différentiel et différentiel auraient pu conduire à un résultat non significatif bien que cette hypothèse soit réellement avérée.

Biais de classements possibles :

Il a parfois été difficile pour les propriétaires de déterminer le tempérament de leur chiens, car ce dernier était mixte avec une alternance de phases très actives et de phases très calmes. Ceci donnerait lieu à du **biais de classement non différentiel**.

De plus, on peut suspecter qu'un propriétaire dont le chien plutôt calme a eu une hernie discale, et qui par ailleurs a reçu l'information que cette maladie touchait souvent les chiens au cours d'un choc ou d'un exercice physique, s' imagine alors que son chien est plutôt actif puisqu'il a été touché par la maladie. Ceci donnerait lieu à du **biais de classement différentiel réduisant la force de l'association**.

iii- La présence d'escaliers accessibles en permanence au chien dans le logement

Les **chiens ayant accès à des escaliers** avaient présenté **1,39 fois plus fréquemment une myélopathie certaine** que les chiens n'y ayant pas accès ($p=0,52$).

Jensen et Ersbøll (2000) ont observé que le nombre de disques calcifiés était significativement plus petit chez les chiens qui montaient des escaliers, suggérant un effet inhibiteur sur la calcification dystrophique des disques, donc un retard du processus dégénératif.

Malgré cette observation, les escaliers sont pourtant toujours considérés comme un potentiel facteur de risque de hernie discale chez les chiens qui ont déjà une sévère dégénération discale, à cause de l'augmentation des contraintes mécaniques sur le noyau du disque dégénéré (Adams *et al.*, 1996). Notre hypothèse était qu'un chien ayant accès à des escaliers présenterait plus souvent une myélopathie qu'un chien n'y ayant pas accès. Nos résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

Cependant, des biais de classement non différentiel et différentiel auraient pu conduire à un résultat non significatif bien que cette hypothèse soit réellement avérée.

Biais de classements possibles :

La question sur la présence d'escaliers accessibles en permanence au chien a pu être interprétée de différentes manières par les propriétaires dont le logement comporte quelques marches isolées dans la maison (un petit perron, une marche pour entrer dans la maison...). Pour une même marche, certains ont pu affirmer que le chien avait accès en permanence à des escaliers et d'autres considérer l'inverse. Cette situation conduirait alors à du **biais de classement non différentiel**.

iv- La présence d'un jardin accessible en permanence au chien dans le logement

Les **chiens ayant un jardin accessible en permanence** avaient présenté **1,44 fois plus fréquemment une myélopathie certaine** que les chiens n'en ayant pas ($p=0,72$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Notre hypothèse était qu'un chien **ayant un jardin accessible en permanence** présenterait plus souvent une myélopathie qu'un chien n'y ayant pas accès, car dans un grand espace un chien a plus tendance à courir et sauter beaucoup, donc à soumettre son rachis à des contraintes mécaniques élevées. Nos résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

Cependant, du biais de classement non différentiel aurait pu conduire au même résultat.

Biais de classements possibles :

La question sur la présence d'un jardin accessible en permanence au chien a pu être interprétée de différentes manières par les propriétaires dont le logement comporte un petit jardin voire une petite cour. Pour un même espace, certains ont pu affirmer que le chien avait accès en permanence à un jardin et d'autres considérer l'inverse. Cette situation conduirait alors à du **biais de classement non différentiel**.

v- Le fait de jouer avec un second chien

Les **chiens jouant avec un second chien** avaient présenté **0,63 fois plus fréquemment (soit 1,59 fois moins fréquemment) une myélopathie certaine** que les chiens ne jouant pas avec un second chien ($p=0,79$).

À notre connaissance, la littérature est très pauvre à ce sujet. Notre hypothèse était qu'un chien jouant avec un second chien présenterait plus souvent une myélopathie qu'un chien ne jouant pas avec un second chien, pour des raisons de contraintes mécaniques élevées soumise au rachis lors de jeux entre chiens. Nos résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse car il n'y a pas du tout d'association entre les jeux avec un second chien et la survenue d'une myélopathie.

Des erreurs de classement sur la myélopathie dans le sens d'une sous-évaluation de myélopathies dans l'échantillon des chiens jouant avec un second chien pourraient être une raison de cette absence d'association.

3.2.3. Interprétation causale des résultats

Pour pouvoir interpréter causalement l'ensemble des résultats, il faut en théorie qu'il n'y ait plus aucun biais de confusion résiduel, c'est-à-dire que les facteurs de confusion pris en compte soient les seuls existants, et qu'il n'en reste pas d'autres. La démarche que nous avons suivie nous permet de le penser. Si nous n'avons pas oublié de considérer des variables qui auraient pu être des facteurs de confusion potentiels, et si toutes les variables recueillies qui auraient pu en être ont été testées dans leur rôle de confusion, alors il n'y a *a priori* pas de biais de confusion résiduel.

De plus, la taille de cette cohorte étant très importante en comparaison de toutes celles qui ont été publiées à ce jour, et ayant nécessité un travail de recueil de données non négligeable, il semble difficile d'avoir plus de sujets. En revanche, nous aurions pu attendre plus longtemps avant l'envoi des questionnaires, pour augmenter le temps de suivi.

3.2.4. Tests multiples

Dans la mesure où nous avons une hypothèse pertinente *a priori* pour chacune des associations entre les expositions et la survenue de myélopathie, nous n'avons pas effectué de « tests multiples ». Nous n'avons donc pas utilisé la correction de Bonferroni : le risque d'erreur de première espèce α (fixé 5 %) n'avait pas à être réduit, comme c'est le cas dans la situation de tests multiples.

3.2.5. Biais d'estimation

a) Biais d'échantillonnage

La population cible est l'ensemble des Bouledogues Français vivant en France métropolitaine. On peut considérer que notre échantillon a été prélevé dans une population source très proche de la population cible dans la mesure où la population source est l'ensemble des Bouledogues Français dont les propriétaires ont été informés de l'existence de notre étude par l'intermédiaire du club de la race. En effet, bien que l'on puisse craindre que ces propriétaires soient plus sensibilisés à cette affection que l'ensemble des propriétaires français, les chiens inclus dans l'étude doivent être asymptomatiques, et aucun critère morphologique ne permet de laisser penser au propriétaire que son chien risque d'être atteint. Par conséquent, les chiens « source » ne sont donc *a priori* pas différents des chiens « cible ». Il n'y a donc *a priori* pas de biais d'échantillonnage, et les résultats de l'étude pourront être étendus à l'ensemble des Bouledogues Français vivant en France métropolitaine.

b) Biais de mesure

On néglige la magnification inhérente à la technique radiographique car elle n'aurait d'impact que sur une mesure quantitative de longueur en valeur absolue, et nous n'effectuons pas ici de mesure de longueur. On peut donc négliger le biais de mesure lié à la technique radiographique.

L'interprétation qualitative des clichés radiographiques (nombre, type et localisation des anomalies vertébrales, présence de déformations angulaires, angulation de la principale anomalie et présence d'une subluxation) a été exclusivement réalisée par un vétérinaire enseignant-chercheur expérimenté, Pierre Moissonnier. Ceci exclut *de facto* un biais de mesure inter-opérateur.

L'interprétation quantitative (angles de Cobb et quantifications des subluxations) des clichés radiographiques a en revanche été pratiquée par deux vétérinaires moins expérimentés, Myriem Rebouh et Nicolas Krumeich. Ils ont vérifié l'absence de différence significative dans le résultat des mesures entre Myriem Rebouh et Nicolas Krumeich, ainsi qu'entre le vétérinaire expérimenté d'un côté, et Myriem Rebouh et Nicolas Krumeich de l'autre. Ces conditions étant validées, on peut exclure un biais de mesure lié aux opérateurs. Notons que la mesure des angles de Cobb est relativement simple et peu sujette à interprétation.

3.2.6. Caractéristiques de la myélopathie thoracolombaire du Bouledogue Français

a) Age de survenue des myélopathies

Dans notre échantillon, l'âge moyen [IQR] (min; max) de survenue de myélopathie est de 4,5 ans [3,3 ; 5,7] (2,3 ; 7,7).

Ce résultat est en accord avec la littérature car l'âge moyen d'apparition de hernie discale est compris entre 3 et 6 ans pour les races chondrodystrophiques (Gage, 1975; Hoerlein, 1978; Priester, 1976).

b) Incidence de la myélopathie

Dans notre échantillon, le **taux d'incidence** (défini par le nombre de cas divisé par la somme des temps de survie, soit le nombre de chien-années) de myélopathies certaines est de **10,5 cas par 1000 chien-années**.

Bergknut *et al.*, (2012) avaient estimé l'incidence de **hernie discale thoraco-lombaire** uniquement à **0,37 cas par 1000 chien-années** toutes races confondues. Pour les deux races ayant la plus grande incidence, les Teckels miniatures et les Teckels standards, elle était respectivement estimée à 4,7 et 2,7 cas par 1000 chien-années.

Notre échantillon présente une incidence de myélopathies bien plus élevée que celle de hernies discales estimée par Bergknut qui peut s'expliquer de différentes façons :

Premièrement, il est possible les myélopathies ne soient pas toutes des hernies discales. Cependant, nous avons considéré seulement les myélopathies thoraco-lombaires certaines, laissant les myélopathies probables de côté, ce qui aurait plutôt tendance à sous-estimer l'incidence.

Ensuite, les Bouledogues Français de notre cohorte avaient 2 ans d'âge médian au moment de la radiographie, et 5 ans d'âge médian au moment du questionnaire. Une grande partie des chiens était donc suivie dans une période particulièrement à risque de leurs vies, ce qui a pu conduire à une incidence plus élevée que celle estimée par Bergknut. Cependant, en admettant qu'un Bouledogue Français vive en moyenne 12 ans, et qu'aucune myélopathie supplémentaire ne survienne dans la cohorte jusqu'au décès des chiens, donc avec un temps de suivi 4 fois plus long, on obtiendrait une incidence de $10,5/4 = 2,6$, qui est encore assez élevée.

Enfin, bien qu'au premier abord il semble peu probable que les Bouledogues Français aient une incidence de hernie discale thoraco-lombaire supérieure à celle des Teckels, la rareté des Bouledogues Français a pu jouer un rôle dans cette sous-évaluation. En effet, les études rétrospectives de Goggins, (1970); Gage, (1975); Priester, (1976); Hoerlein, (1978),(USA) Bergknut *et al.*, (2012) (Suède) décrivent toujours les Teckels comme la race la plus fréquemment touchée par les hernies discales. Cependant dans toutes ces études, les Bouledogues Français étaient trop rares pour qu'une incidence puisse être calculée ou comparée à celle d'une autre race. En effet, le boom de la race aux Etats-Unis est postérieur à 1980 (https://www.akc.org/reg/dogreg_stats.cfm), et en Suède la race n'est pas très répandue (Thuillier, 2006). Bergknut *et al.* n'ont calculé les incidence de hernies discales qu'à partir de 12000 chiens-années de suivi, durée qu'ils n'ont pas eu pour les Bouledogues Français assurés médicalement en Suède.

3.3. Résultats principaux et retentissement clinique et pratique

Au terme de cette étude, on peut retenir les informations suivantes qui sont autant de recommandations pour le propriétaire de Bouledogue Français que pour le vétérinaire traitant :

- **Un poids élevé du chien semble un facteur de risque par rapport à la survenue de myélopathie.**

Ce résultat alimente la démarche diététique globale actuelle en médecine canine. Le surpoids est en effet cause de nombreuses affections en tant que facteur de risque.

- **Les animaux stérilisés sont plus souvent atteints de myélopathie.**

Le rapport entre ces deux premiers points est tentant. On sait qu'hors mesures diététiques adaptées, un animal stérilisé a tendance à prendre du poids. Il est donc du conseil du vétérinaire que d'insister sur les deux facteurs essentiels qui préviennent cette prise de poids : la surveillance des quantités et l'exercice. Après toute stérilisation, le vétérinaire peut donc insister sur la prévention des myélopathies comme un argument supplémentaire en vue du contrôle du poids.

- **Le jeu intense apparaît comme un facteur protecteur.**

Cette donnée est assez inhabituelle si l'on considère la hernie discale comme faisant suite à un accident traumatique. Connaissant la physiopathologie des hernies discales canines chez les chondrodystrophiques, on sait que la dégénérescence survient avant le traumatisme (et ce dernier est souvent mineur). Aussi, l'exercice interviendrait-il pour prévenir la dégénérescence et, indirectement donc, sur la prévention de la hernie. On sait par ailleurs, le rôle essentiel joué par l'exercice dans le contrôle du poids.

- **Une femelle semble avoir 3 à 4 fois moins de risque de présenter une myélopathie.**

Cette donnée s'intègre bien aux connaissances de la littérature qui annonce une prépondérance de hernie discale chez le mâle.

- **La présence d'une hémivertèbre semble un facteur de risque pour développer une hernie discale,** sans que le site de la hernie ne soit influencé par la position de l'anomalie vertébrale.

On peut penser qu'en dehors des instabilités générées par les anomalies, ces dernières engendrent plus un effet « domino » ou « rigidifient » le rachis thoracique et que, de ce fait, les hernies interviennent à distance des anomalies. La prévention des myélopathies demeure donc d'actualité si l'on considère que le Bouledogue Français est plus souvent sujet globalement (Aikawa *et al.* 2014) aux myélopathies compressives que les autres races, et cela parce qu'il présente plus d'anomalies vertébrales et une dégénérescence accrue.

- **Le temps de survie des Bouledogues Français présentant cyphose ou cyphoscoliose est inférieur à celui de ceux qui n'en présentent pas.**

- **Le taux d'incidence de myélopathies certaines chez le Bouledogue Français était de 10,5 cas par 1000 chien-années dans notre cohorte.**

- **L'âge moyen de survenue de myélopathie est bien compris entre 3 et 6 ans chez le Bouledogue Français.**

CONCLUSION

Les anomalies vertébrales peuvent conduire à une instabilité du rachis et à une modification de la répartition des contraintes sur les disques intervertébraux.

Cette première étude de cohorte prospective, menée sur 658 Bouledogues Français, apporte plusieurs éléments majeurs dans la détermination d'associations entre la survenue de troubles nerveux médullaires et la présence d'anomalies vertébrales thoraciques.

Bien que les sites de survenue de hernies discales n'aient pas été les mêmes que ceux des anomalies vertébrales thoraciques, avec une localisation exclusivement lombaire des hernies discales, la présence d'une hémivertèbre thoracique semble être un facteur de risque pour la survenue de myélopathie thoraco-lombaire telle que la hernie discale.

Il est probable que les hémivertèbres augmentent les contraintes mécaniques sur les espaces intervertébraux à distance par « effet domino » et provoquent ainsi la dégénérescence des disques intervertébraux pouvant causer des hernies discales en ces sites. Or, nous avons estimé l'incidence des myélopathies chez le Bouledogue Français à 10,5 cas par 1000 chien-années, valeur très élevée qui milite en faveur de la prévention des myélopathies.

Enfin, le temps de survie des Bouledogues Français présentant cyphose ou cyphoscoliose était inférieur à celui de ceux qui n'en présentent pas.

Concernant la détermination d'associations entre la survenue de troubles nerveux médullaires et les conditions de vie, les résultats montrent des associations significatives avec le surpoids, la stérilisation, le sexe masculin, et les jeux intenses pendant moins de 3 heures par semaine. Ces trois dernières variables pouvant être indirectement liées au poids, il semble essentiel que les vétérinaires continuent à prodiguer des conseils diététiques aux propriétaires pour éviter le surpoids chez leurs animaux.

Enfin, l'âge moyen de survenue de myélopathie était compris entre 3 et 6 ans chez le Bouledogue Français, conformément aux données retrouvées dans la littérature pour les races chondrodystrophiques.

Dans une perspective de plus long terme, l'objectif serait une sélection visant à diminuer la prévalence des anomalies vertébrales chez les Bouledogues Français. La prochaine étape consisterait alors à déterminer les caractéristiques génétiques des chiens indemnes d'hémivertèbres et à favoriser leur reproduction.

Rappelons que les hémivertèbres se transmettent sur un mode autosomique récessif dans certaines races de chien (même si cela n'est pas encore démontré chez le Bouledogue Français). Si les anomalies vertébrales découlent d'allèles homozygotes mutés, il pourra alors être envisageable de favoriser la reproduction (après typage génétique) d'un hétérozygote muté avec un homozygote sain, et ce afin de préserver la diversité génétique de la race et d'éviter l'éventuelle sélection d'autres maladies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams, M.A., McNally, D.S., Dolan, P., 1996. “Stress” distributions inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration. *J. Bone Joint Surg. Br.* **78**, 965–972.
2. Aikawa, T., Kanazono, S., Yoshigae, Y., Sharp, N.J.H., Muñana, K.R., 2007. Vertebral stabilization using positively threaded profile pins and polymethylmethacrylate, with or without laminectomy, for spinal canal stenosis and vertebral instability caused by congenital thoracic vertebral anomalies. *Vet. Surg.* **VS 36**, 432–441. doi:10.1111/j.1532-950X.2007.00289.x
3. Aikawa, T., Shibata, M., Asano, M., Hara, Y., Tagawa, M., Orima, H., 2014. A comparison of thoracolumbar intervertebral disc extrusion in French bulldogs and dachshunds and association with congenital vertebral anomalies. *Vet. Surg.* **VS 43**, 301–307. doi:10.1111/j.1532-950X.2014.12102.x
4. American Kennel Club. [en ligne]. (Création le 30/07/2009; Mise à jour le 15/05/14). [https://www.akc.org/reg/dogreg_stats.cfm] (Consulté le 15/05/14)
5. Bailey, C., 1975. An embryological approach to the clinical significance of congenital vertebral and spinal cord abnormalities. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **11**, 426-434.
6. Bailey, C.S., Morgan, J.P., 1992. Congenital spinal malformations. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **22**, 985–1015.
7. Barone, R., 1986. Anatomie comparée des mammifères domestiques, Ostéologie. Vigot, Lyon.
8. Bergknut, N., Egenvall, A., Hagman, R., Gustås, P., Hazewinkel, H.A.W., Meij, B.P., Lagerstedt, A.-S., 2012. Incidence of intervertebral disk degeneration-related diseases and associated mortality rates in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **240**, 1300–1309. doi:10.2460/javma.240.11.1300
9. Caudal, V., 2012. Malformation vertébrale et hernies discales chez le Bouledogue français: étude tomodensitométrique sur 54 cas (Thèse Méd. Vét.). ONIRIS, Nantes.
10. Club du Bouledogue Français. [en ligne]. (Création le 05/01/03; Mise à jour le 28/07/13). [<http://www.cbf-asso.org/txt/eleveurs.htm>] (Consulté le 12/08/13)
11. Desquilbet, L., 2014. Comment établir une relation de cause à effet en médecine? Application à la médecine vétérinaire v2.9 Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d’Alfort, Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques, 102 p.
12. Dickson, R., 2004. Spinal deformity – basic principles. *Curr. Orthop.* 411–425.
13. Done, S.H., Drew, R.A., Robins, G.M., Lane, J.G., 1975. Hemivertebra in the dog: clinical and pathological observations. *Vet. Rec.* **96**, 313–317.
14. Gage, E.D., 1975. Incidence of clinical disk in the dog. *J AM Hosp Ass* 135–138.
15. Goggins, J.E., 1970. Canine intervertebral disc disease; characterization by age, sex, breed, and anatomical site of involvement. *Am J Vet Res.* **9**, 1687-1692.
16. Hansen, H.J., 1952. A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog, with special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* **11**, 1–117.
17. Hoerlein, B.F., 1978. *Canine Neurology, Diagnosis and treatment.* W.B. Saunders Company, pp. 485–491.

18. Jensen, V.F., Ersbøll, A.K., 2000. Mechanical factors affecting the occurrence of intervertebral disc calcification in the dachshund--a population study. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* **47**, 283–296.
19. Kramer, J.W., Schiffer, S.P., Sande, R.D., Rantanen, N.W., Whitener, E.K., 1982. Characterization of heritable thoracic hemivertebra of the German shorthaired pointer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **181**, 814–815.
20. Krumeich, N., 2011. Etude épidémiologique des anomalies radiographiques des vertèbres thoraciques du Bouledogue Français (Thèse Méd. Vét.). ENVA, Alfort.
21. Lavelly, J.A., 2006. Pediatric neurology of the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **36**, 475–501, v. doi:10.1016/j.cvsm.2005.12.009
22. Levine, J.M., Levine, G.J., Kerwin, S.C., Hettlich, B.F., Fosgate, G.T., 2006. Association between various physical factors and acute thoracolumbar intervertebral disk extrusion or protrusion in Dachshunds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **229**, 370–375. doi:10.2460/javma.229.3.370
23. Ming, J.E., McDonald-McGinn, D.M., Megerian, T.E., Driscoll, D.A., Elias, E.R., Russell, B.M., Irons, M., Emanuel, B.S., Markowitz, R.I., Zackai, E.H., 1997. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am. J. Med. Genet.* **72**, 210–215.
24. Moissonnier, P., Gossot, P., Scotti, S., 2011. Thoracic kyphosis associated with hemivertebra. *Vet. Surg. VS* **40**, 1029–1032. doi:10.1111/j.1532-950X.2011.00876.x
25. Morgan, J., 1968. Congenital anomalies of the vertebral column of the dog, a study of the incidence and significance based on a radiographic and morphologic study. *Vet. Radiol.* **9**, 21-29.
26. Priester, W.A., 1976. Canine intervertebral disc disease — Occurrence by age, breed, and sex among 8,117 cases. *Theriogenology, A Festschrift Honoring Oscar W. Schalm* **6**, 293–303. doi:10.1016/0093-691X(76)90021-2
27. Slatter, D.H., 2003. *Textbook of Small Animal Surgery*. Elsevier Health Sciences.
28. Sonel, B., Yalçın, P., Öztürk, E.A., Bökesoy, I., 2001. Butterfly vertebra: A case report. *Clin. Imaging* **25**, 206–208. doi:10.1016/S0899-7071(01)00266-2
29. Thuillier, A., 2006. Le bouledogue français : histoire et importance de la race, standard et anatomie, dominantes pathologiques. (Thèse Méd. Vét.). ONIRIS, Nantes.
30. Westworth, D.R., Sturges, B.K., 2010a. Congenital spinal malformations in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **40**, 951–981. doi:10.1016/j.cvsm.2010.05.009

Annexe I : Lettre et questionnaire envoyés aux propriétaires

Professeur Pierre MOISSONNIER

DMV, MS, Ph.D.

Diplômé de l'European College of Veterinary Surgeons

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

7, Avenue du Général De Gaulle

94704 Maisons Alfort Cedex

tel : 0143967116

email : pmoissonnier@vet-alfort.fr

Madame, Monsieur,

Vous avez bien voulu soumettre votre Bouledogue Français à une détection radiographique des anomalies vertébrales thoraciques et avez reçu une fiche de cotation à ce sujet. Votre chien a été inclus dans notre base de données et nous souhaitons à présent poursuivre nos investigations pour connaître le devenir des chiens en fonction de la gravité des anomalies qu'ils présentaient lors de cette cotation.

Nous vous demandons de nous accorder un peu de votre temps pour répondre à ce questionnaire, rapide (3 à 5 minutes) et simple, puis de nous le retourner au moyen de l'enveloppe timbrée incluse dans cet envoi, ou bien d'y répondre en vous connectant sur internet à l'adresse : goo.gl/FJ82W afin d'y répondre en ligne.

En vous remerciant par avance de votre collaboration, veuillez recevoir nos meilleures salutations.

Pr. Pierre Moissonnier

**QUESTIONNAIRE DE SUIVI DES BOULEDOGUES FRANÇAIS APRES COTATION DES ANOMALIES
VERTÉBRALES THORACIQUES**

1. IDENTITE DU PROPRIETAIRE

Nom : _____ Prénom : _____ Téléphone : _ _ _ _ _

E-mail : _____

2. IDENTITE DE L'ANIMAL

Nom : _____ Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _

3. DATE DE REMPLISSAGE DE CE QUESTIONNAIRE : _ _ / _ _ / 2013

4. CONFIRMATION PAR LE CLUB DE RACE

a) Votre chien a-t-il été examiné dans le cadre d'une confirmation par le club de race ? Oui Non

b) Si oui, a-t-il été confirmé ? Oui Non

c) Quelles critiques ont été formulées ? _____

5. REPRODUCTION

a) Votre chien a-t-il reproduit ? (Sailli si c'est un mâle, ou eu une portée si c'est une femelle) Oui Non

b) Votre chien est-il castré/stérilisé ? Oui Non Si oui, depuis quelle date ? _ _ / _ _ / _____

6. SANTE

a) Votre animal est-il décédé ? Oui Non

(Merci de poursuivre néanmoins le questionnaire même si votre chien est décédé)

b) Si oui, à quelle date ? _ _ / _ _ / _____ et pour quelle raison ?

c) Depuis que la radio de votre chien a été réalisée, a-t-il présenté les signes suivants?

- Mal de dos (plainte lorsque vous le soulevez, réaction lorsque vous le caressez dans cette région) Oui Non
- Boiterie Oui Non
- Paralysie Oui Non
- Incontinence (fécale ou urinaire) Oui Non

d) Si vous avez coché une ou plusieurs cases « oui » à la question précédente, avez-vous conduit votre chien chez le vétérinaire pour cette (ces) anomalie (s) ? Oui Non

e) Si oui, merci de nous rappeler les coordonnées du (des) vétérinaire(s) qui a (ont) suivi ces problèmes chez votre chien : NOM : Dr _____

Adresse: _____

Téléphone : __ _ _ _ _

NOM : Dr _____

Adresse: _____

Téléphone : __ _ _ _ _

7. POIDS

a) Quel est le poids actuel de votre chien ? ____ kg

b) Comment son poids a-t-il évolué depuis la réalisation de la radiographie ?

Stable Augmenté Diminué

c) S'il a varié, de combien de kilogrammes approximativement ? ____ kg

d) Le plus souvent, combien de repas votre chien reçoit-il chaque jour ?

1 2 3 4 ou plus à volonté (gamelle constamment avec des croquettes toute la journée)

e) Donnez-vous à votre chien des « à côté » (de la nourriture en plus de sa ration) ? Oui Non

8. ACTIVITE PHYSIQUE

a) Votre chien est-il plutôt de tempérament : Hyperactif Sédentaire ou calme

b) Votre logement possède-t-il un jardin accessible en permanence à votre chien ? Oui Non

c) Votre logement comporte-t-il des escaliers accessibles en permanence à votre chien ? Oui Non

d) Combien de fois par jour sortez-vous votre chien ? ____ fois/jour

e) Combien d'heures par semaine promenez-vous votre chien à l'extérieur (rue, parc, jardins...) ?
____ heures/semaine

f) Combien de temps diriez-vous qu'il fait un exercice physique soutenu (jeu, course, ...) ?

____ heures/semaine

f) Avez-vous un second chien? Oui Non

Si oui, joue-t-il avec votre Bouledogue ? Oui

Non

Si vous avez la moindre question concernant ce questionnaire (incompréhension, ambiguïté, ...) n'hésitez pas à nous le faire savoir sur questionnairebouledogue@gmail.com

Nous vous informons par ailleurs que les résultats de cette étude seront publiés par le site du club de race.

En vous remerciant de votre collaboration.

Annexe II : Courbes de Kaplan-Meier des 4 variables d'intérêt principal décrivant la conformation vertébrale, non associées à myélopathie avec $p < 0,20$

Figure 23: Courbe de survie des chiens indemnes d'anomalies vertébrales (n=45) vs celle des chiens atteints (n=448)

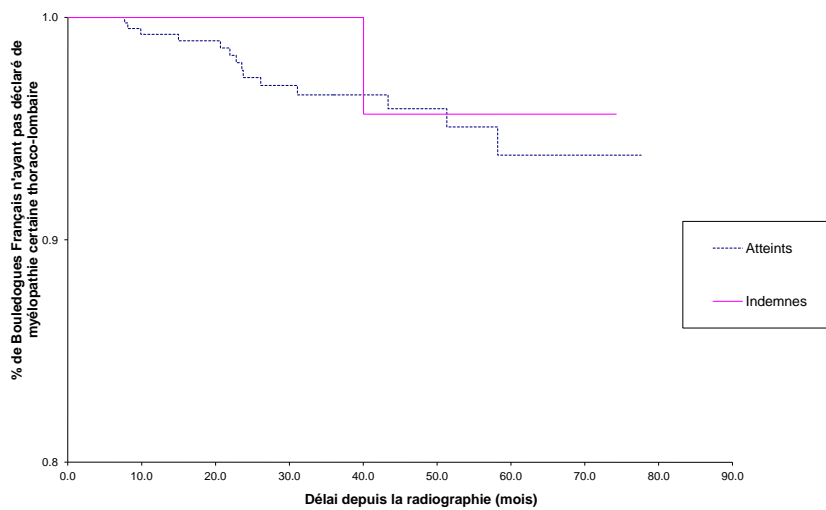
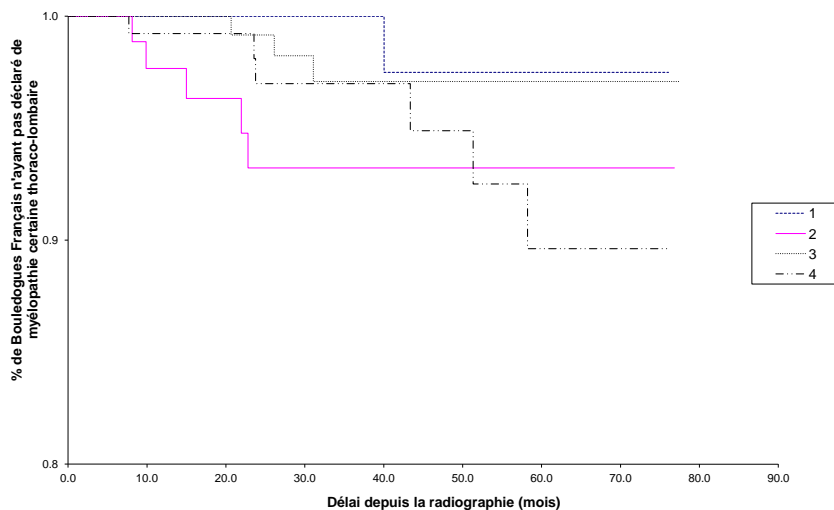


Figure 24: Courbe de survie des chiens en fonction de leur nombre d'anomalies vertébrales



Classe 1 : 0 et 1 anomalie (n=87) ; Classe 2 : 2 anomalies (n= 99) ; Classe 3 : de 3 à 4 anomalies (n=165) ; Classe 4 : de 5 à 12 anomalies (n=142)

Figure 25 : Courbe de survie des chiens ayant au moins une hémivertèbre (n=375) vs celle des chiens n'en ayant aucune (n=118)

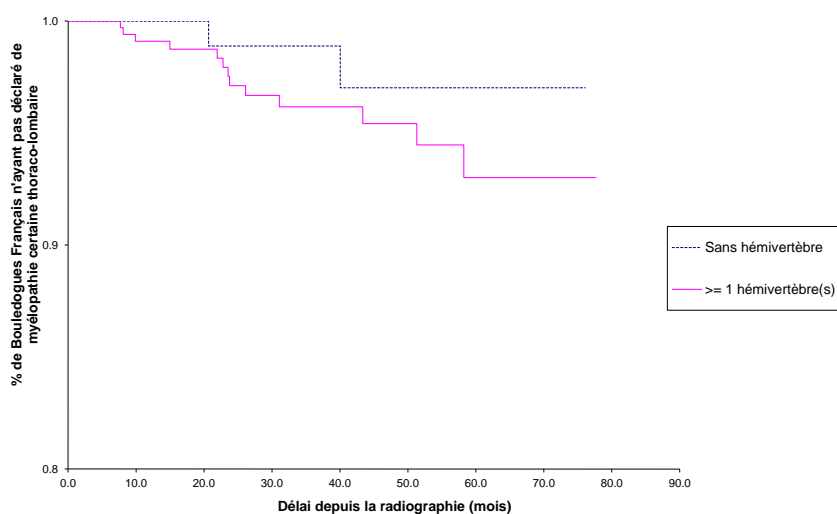
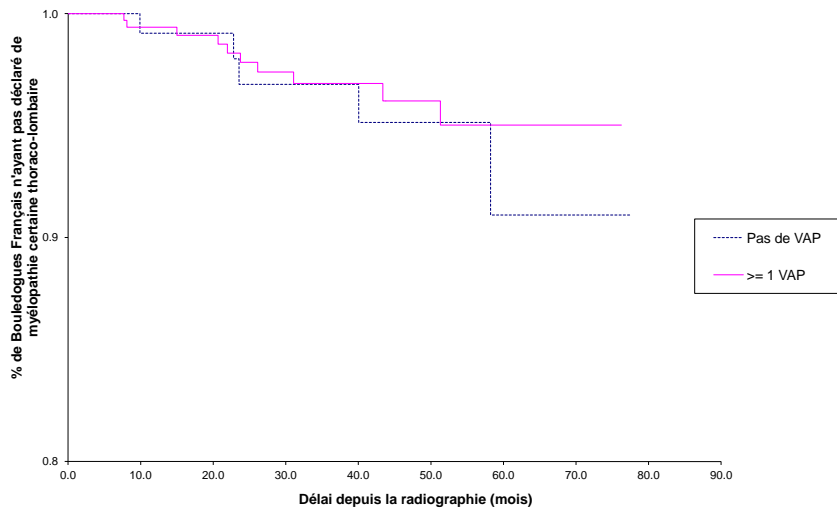


Figure 26: Courbe de survie des chiens ayant au moins une VAP (n=362) vs celle des chiens n'en ayant aucune (n=131)



Annexe III : Courbes de Kaplan-Meier de 4 des 8 variables d'intérêt principal décrivant les paramètres environnementaux, non associées à myélopathie avec $p < 0,20$

Figure 27: Courbe de survie des chiens plutôt calmes ($n=318$) vs celle des chiens plutôt hyperactifs ($n=146$)

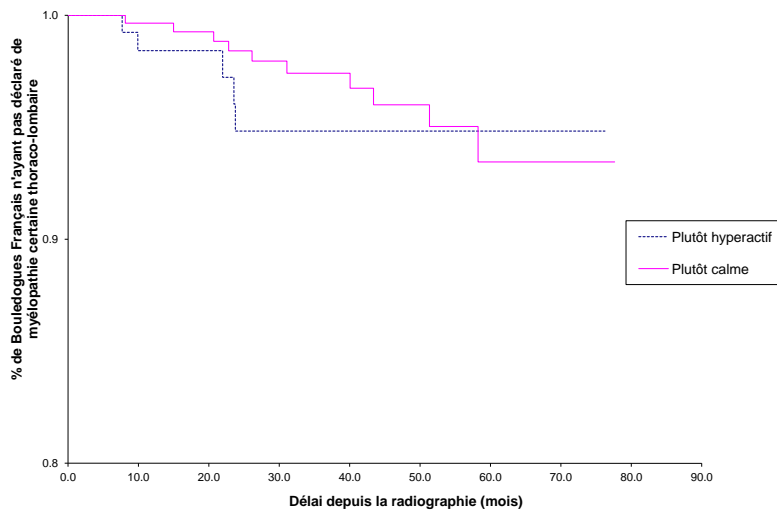


Figure 28: Courbe de survie des chiens ayant ($n=87$) vs celle des chiens n'ayant pas ($n=277$) accès en permanence à des escaliers

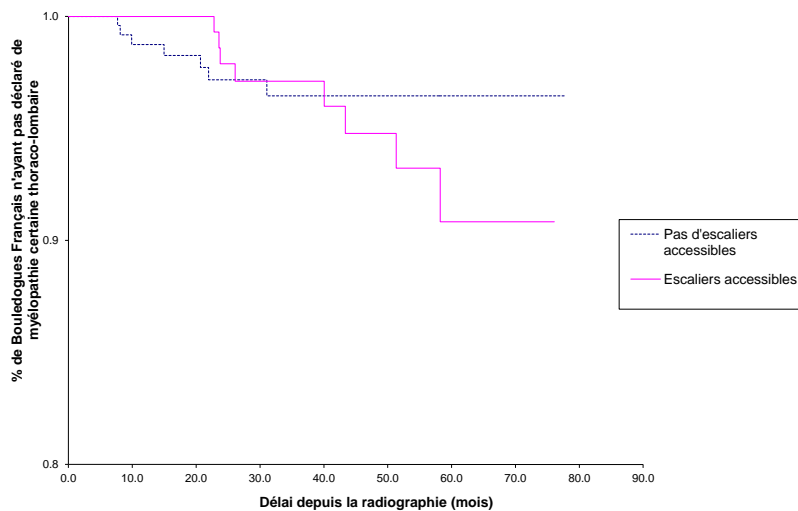


Figure 29: Courbe de survie des chiens ayant (n=432) vs celle des chiens n'ayant pas (n=47) accès en permanence à un jardin

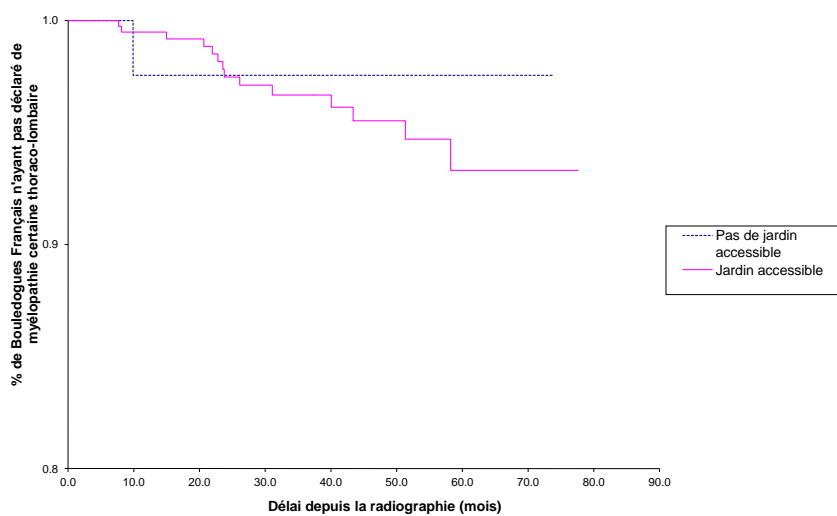
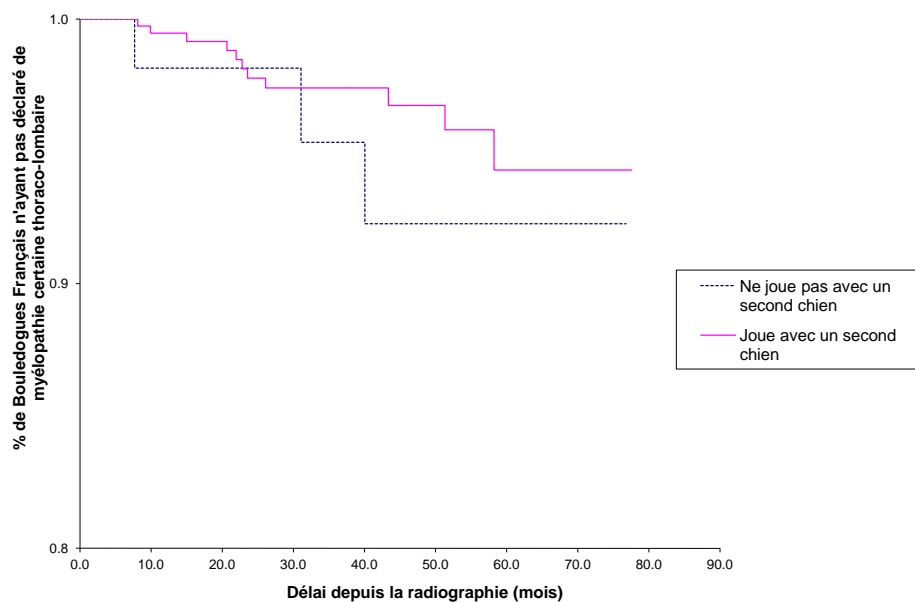


Figure 30: Courbe de survie des chiens jouant (n=427) vs celle des chiens ne jouant pas (n=62) avec un second chien à la maison



DÉTERMINATION D'ASSOCIATIONS ENTRE LA SURVENUE DE TROUBLES NERVEUX MÉDULLAIRES ET LA PRÉSENCE D'ANOMALIES VERTÉBRALES THORACIQUES OU DE CERTAINS PARAMÈTRES DE LEUR ENVIRONNEMENT, DANS UNE COHORTE DE BOULEDOGUES FRANÇAIS

NOM et Prénom : MORENO Tiphaine

Résumé

Quatre-vingt-douze pour cent des Bouledogues Français présentent des anomalies vertébrales qui sont le plus souvent asymptomatiques et diagnostiquées de façon fortuite. Toutefois, on suspecte ces dernières d'être responsables de la survenue de myélopathie chroniques ou aiguës, telles que les hernies discales.

Après un rappel de quelques notions d'embryogenèse ainsi que de l'anatomie normale du rachis thoracique, sont détaillées les différentes anomalies vertébrales observées, leurs conséquences et leur épidémiologie, ainsi que la physiopathologie et l'épidémiologie de la hernie discale qui est le trouble neuro-médullaire le plus fréquemment rencontré.

La partie expérimentale recherche une association entre la survenue de troubles neuro-médullaires et, d'une part, la présence d'anomalies vertébrales thoraco-lombaires, et, d'autre part, les conditions de vie. C'est une étude prospective de cohorte sur une population de 658 Bouledogue Français, ce qui est probablement la première étude de ce type jamais réalisée.

Bien que les sites de survenue de hernies discales n'aient pas été les mêmes que ceux des anomalies vertébrales thoraciques, avec une localisation exclusivement lombaire des hernies discales, la présence d'une hémivertèbre thoracique apparaît comme un facteur de risque pour la survenue de myélopathie thoraco-lombaire telle que la hernie discale. L'incidence des myélopathies chez le Bouledogue Français est estimée à 10,5 cas par 1000 chien-années, valeur très élevée, qui milite en faveur de la prévention des myélopathies.

Le surpoids, la stérilisation, le sexe masculin, et les jeux insuffisants - pendant moins de 3 heures par semaine - sont des facteurs de risque de myélopathie thoraco-lombaire. Il semble essentiel que les vétérinaires continuent à prodiguer des conseils, notamment diététiques, aux propriétaires pour éviter le surpoids chez leurs animaux.

Cette étude montre l'intérêt de poursuivre une étude génétique visant à sélectionner les Bouledogues Français indemnes d'hémivertèbres et de favoriser leur reproduction.

Mots clés : VERTEBRE / RACHIS / ANOMALIE / MALFORMATION CONGÉNITALE / MYELOPATHIE / HERNIE DISCALE / TROUBLE NEUROLOGIQUE MÉDULLAIRE / CONDRODYSTROPHIQUE / COHORTE / PREDISPOSITION RACIALE / RACE CANINE / CARNIVORE / CHIEN / BOULEDOGUE FRANÇAIS

Jury :

Président: Pr.

Directeur: Pr MOISSONNIER

Assesseur: M. DESQUILBET

DETERMINATION OF ASSOCIATIONS BETWEEN THE OCCURRENCE OF NEUROLOGICAL MEDULLAR DISORDERS AND THORACIC VERTEBRAL ABNORMALITIES OR SOME ENVIRONMENTAL PARAMETERS IN A COHORT OF FRENCH BULLDOGS

SURNAME: MORENO

Given name: Tiphaine

Summary

Ninety- two percent of French Bulldogs have vertebral abnormalities that are most of the time asymptomatic and diagnosed incidentally. However, we suspect the latter to be responsible for the occurrence of chronic or acute myelopathy, such as disc disease.

This work begins with a reminder of some basics of embryogenesis and the normal anatomy of the thoracic spine. Then are detailed the various vertebral abnormalities, their consequences and their epidemiology and physiopathology, and finally epidemiology of disc disease which is the neuro-spinal disorder most frequently encountered.

In the experimental part, an association between the occurrence of neuro-spinal disorders is searched: firstly, with the presence of thoraco-lumbar vertebral anomalies, and, secondly, with the conditions of life.

This prospective cohort study, covering a population of 658 French Bulldogs, is probably the first study of its kind ever conducted.

Although the sites of occurrence of disc disease were not the same as those of the thoracic vertebral anomalies, with only lumbar disc herniations, the presence of at least a thoracic hemivertebra seems to be a risk factor for the occurrence of thoracolumbar myelopathy such as disc disease.

The incidence of myelopathy among French Bulldogs is estimated to be of 10.5 cases per 1000 dog-years, a very high value justifying prevention of myelopathy.

Being overweight, spayed, male, or doing intense games for less than 3 hours per week are risk factors for thoraco-lumbar myelopathy. It seems essential that veterinarians continue to provide dietary advice to dog owners so as to avoid overweight in their animals.

This study points out the interest of carrying on with a genetic study to select French Bulldogs free of hemivertebrae and encourage their reproduction.

Keywords: VERTEBRA / SPINE / CONGENITAL ABNORMALITY / NEUROLOGICAL DISORDER / SPINAL DISORDERS / DISC DISEASE / CONDRODYSTROPHIC / COHORT / RACIAL PREDISPOSITION / DOG BREED / CARNIVORE / DOG / FRENCH BULLDOG / BRACHYCEPHALIC

Jury:

President: Pr.

Director: Pr. MOISSONNIER

Assessor: M. DESQUILBET