

Année 2008

**LE CHIEN, SENTINELLE D'EXPOSITION OU D'EFFET
SANITAIRE POUR L'HOMME**

Application aux polluants chimiques de l'environnement

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Charlotte, Philippine, Alice, FOUQUERAY

Née le 28 mai 1983 à Saint-Nazaire (Loire-Atlantique)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Mme Brigitte ENRIQUEZ

Professeur à l'ENVA

Assesseur : M. Jean-Jacques BENET

Professeur à l'ENVA

Organigramme

REMERCIEMENTS

Au jury de thèse

A Monsieur le 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.

A Madame le Professeur Enriquez

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Bénet

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

qui a accepté de participer à cette thèse en tant qu'assesseur. Merci pour votre temps si précieux, vos explications, et vos conseils avisés.

Pour mes parents

Papa, maman, il est extrêmement difficile de remercier ceux sans lesquels je ne serais rien et qui ont fait celle que je suis devenue, alors je me « contenterai » de vous rappeler que je vous aime infiniment.

Pour ma grande sœur adorée Laurence

Parce que tu as toujours été là pour moi et que je sais que tu le seras toujours... A tous tes futurs bonheurs, tu le mérites plus que quiconque.

Pour pépé

Tu me manques. Ton niveau veillera toujours sur moi.

Pour Guillaume

Mon Homme, mon double... en mieux !

Je ne sais pas ni où, ni jusqu'où, la vie nous emmènera, mais j'espère bien que ce sera dans la même maison de retraite !

Merci d'être toi.

Pour Marie-Christine, Jean-Pierre, Julie, et « mamie »

Pour m'avoir « adoptée » et pour tout ce que vous faites pour nous, un énorme merci !

Pour les « camarades » de l'Ecole Vétérinaire

Benjamin mon frère, Elise et Aurélie les alliées de galère, Anne bien sûr, ma poulotte, et quelques autres...

Que nous sachions conserver ce lien unique.

Pour mes animaux

Les trop vite partis qui me manquent tous les jours.

Et ceux qui, je l'espère, nous accompagneront encore très longtemps...

Pour tous les autres qui se reconnaîtront...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES PHOTOGRAPHIES.....	9
INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES ANIMAUX SENTINELLES.....	13
1 DEFINITIONS ET GENERALITES.....	15
1.1 Définitions.....	15
1.1.1 Sentinelle.....	15
1.1.2 Indicateurs d'exposition.....	15
1.1.3 Indicateurs d'effet	16
1.2 Critères de choix d'une espèce sentinelle	16
1.2.1 Critères inhérents à l'espèce	16
1.2.2 Critères inhérents au toxique.....	19
1.3 Etude des sources d'exposition	20
1.4 Types d'études possibles	21
1.5 Hypothèses de validité	22
1.6 Avantages et inconvénients liés à l'utilisation d'animaux sentinelles.....	23
1.6.1 Avantages.....	23
1.6.2 Inconvénients	24
1.7 Cas particulier des animaux de compagnie.....	25
2 LES BIOMARQUEURS DE TOXICITE	26
2.1 Définitions.....	26
2.1.1 Biomarqueurs	26
2.1.2 Classification des biomarqueurs	27
2.1.2.1 Les biomarqueurs d'exposition.....	28
2.1.2.2 Les biomarqueurs d'effet	28
2.1.2.3 Les biomarqueurs de sensibilité individuelle.....	28

2.2 Echantillons prélevés	29
2.3 Intérêts du biomonitoring.....	30
2.3.1 Identification de « points chauds »	30
2.3.2 Mesures légales suite à une contamination	31
2.4 Limites à l'utilisation des biomarqueurs	31
2.4.1 Facteurs de variation des taux d'assimilation, de distribution et d'élimination des contaminants	31
2.4.1.1 Facteurs propres à l'animal	31
2.4.1.2 Facteurs environnementaux	31
2.4.1.3 Facteurs pharmacocinétiques	31
2.4.2 Difficultés d'interprétation des biomarqueurs	32
2.5 Exemple de recherche de biomarqueurs communs à l'Homme et au chien	32
3 HISTORIQUE	33
3.1 Un canari dans la mine... ..	34
3.1.1 Le danger dans les mines	34
3.1.2 Identification du danger	35
3.1.3 Discussion de la validité du canari comme espèce sentinelle pour la détection du CO	36
3.1.3.1 Le canari, sentinelle d'exposition et / ou d'effet ?	36
3.1.3.2 Relation concentrations d'effets et temps de latence des effets.....	36
3.2 Les chats dansants de Minamata.....	37
3.3 Les séminomes des chiens de guerre du Vietnam	38
3.3.1 Exposition à l' « agent Orange ».....	38
3.3.2 Les effets de l' « agent Orange » sur les chiens de guerre.....	39
3.3.3 Comparaison avec l'Homme.....	40
3.4 La catastrophe de Seveso	40
3.4.1 Toxicité immédiate	40
3.4.2 Etudes à long terme.....	41
DEUXIEME PARTIE : LE CHIEN, SENTINELLE DE RISQUE SANITAIRE POUR L'HOMME - ETUDE PAR EFFETS DES POLLUANTS.....	43
1 LE CHIEN, BIOMARQUEUR D'EFFET POUR LA POLLUTION DE L'AIR AMBIANT – REVUE DES EFFETS NON CANCEROGENES.....	45
1.1 La pollution de l'air ambiant.....	45

1.1.1 Sources de pollution atmosphérique	45
1.1.2 Sources de pollution à l'intérieur des habitats	46
1.2 Effets délétères sur la santé de la pollution de l'air	47
1.2.1 Populations à risques.....	47
1.2.2 Effets respiratoires	47
1.2.2.1 Exposition à un environnement très pollué.....	47
1.2.2.2 Les effets d'une exposition prolongée	47
1.2.3 Effets cardiovasculaires	48
1.2.4 Effets nerveux	48
1.3 Le chien face à la pollution atmosphérique	49
1.3.1 Le chien, sentinelle des affections respiratoires.....	49
1.3.2 Le chien, sentinelle des affections cardiovasculaires.....	50
1.3.3 Le chien, sentinelle des affections nerveuses.....	50
1.4 Le chien, sentinelle pour les intoxications aux métaux lourds	51
1.4.1 Intoxication à l'Arsenic ($_{33}\text{As}$).....	51
1.4.1.1 Généralités sur l'exposition à l'arsenic	51
1.4.1.2 L'arsenic inorganique dans l'eau de boisson	53
1.4.1.3 L'arsenic et le chien	54
1.4.2 Intoxication au Plomb ($_{82}\text{Pb}$).....	54
1.4.2.1 Généralités sur l'exposition au plomb	55
1.4.2.2 Le chien, sentinelle du saturnisme chez les enfants.....	57
2 LE CHIEN, SENTINELLE POUR LES POLLUANTS A EFFET CANCEROGENE.....	60
2.1 Le chien, sentinelle pour les cancers de l'appareil respiratoire	60
2.1.1 Les cancers des voies respiratoires supérieures (sinus, cavités nasales, et amygdales)	60
2.1.1.1 Rappels épidémiologiques et exemples d'études.....	61
2.1.1.2 Le cas des chiens dolichocéphales	62
2.1.2 Les cancers du parenchyme pulmonaire	63
2.1.3 Cas particulier de l'exposition à l'amiante	63
2.1.3.1 Données épidémiologiques	63
2.1.3.2 Le chien, sentinelle de l'exposition à l'amiante.....	64
2.2 Le chien, sentinelle pour les cancers de la vessie.....	65
2.2.1 Comparaison épidémiologique entre l'Homme et le chien.....	65

2.2.2 Facteurs de risques	66
2.2.3 Intérêts d'un réseau épidémiologique	66
2.3 <i>Le chien, sentinelle pour les lymphomes</i>	67

TROISIEME PARTIE : RESEAUX D'EPIDEMIOSURVEILLANCE ET PERSPECTIVES D'AVENIR 69

1 QUEL ROLE POUR LE VETERINAIRE ? IMPLICATION DANS DES RESEAUX EPIDEMIOLOGIQUES DE SURVEILLANCE DES ANIMAUX DE COMPAGNIE	71
--	----

1.1 <i>Pourquoi un réseau épidémiologique de surveillance des maladies du chien ?</i>	71
---	----

1.2 <i>Réflexions méthodologiques sur les réseaux d'épidémiosurveillance et leur application aux chiens sentinelles</i>	72
---	----

1.2.1 Définitions et objectifs	72
--------------------------------------	----

1.2.1.1 Epidémiosurveillance et réseaux.....	72
--	----

1.2.1.2 Approche descriptive et représentativité.....	73
---	----

1.2.1.3 Choix de l'indicateur épidémiologique.....	74
--	----

1.2.1.4 Approche analytique	75
-----------------------------------	----

1.2.1.5 Objectifs	76
-------------------------	----

1.2.2 Les différentes étapes d'une action d'épidémiosurveillance	76
--	----

1.2.3 Qualités requises pour constituer un réseau	77
---	----

1.3 <i>Exemples de réseaux</i>	77
--------------------------------------	----

1.3.1 Réseaux humains en France	77
---------------------------------------	----

1.3.1.1 L'institut de Veille Sanitaire (InVS).....	77
--	----

1.3.1.2 Le réseau français « Sentinelles » ou Réseau National Télématic sur les Maladies Transmissibles	78
---	----

1.3.2 Réseaux vétérinaires concernant les animaux de compagnie	79
--	----

1.3.2.1 A l'étranger	79
----------------------------	----

1.3.2.2 Sur le territoire français.....	80
---	----

1.3.3 Réseaux croisés Homme / chien : l'exemple du projet ELFE	81
--	----

2 ETUDE DE LA FAISABILITE D'UN RESEAU DE VETERINAIRES VIGILANTS EN CANCEROLOGIE EN FRANCE.....	82
--	----

2.1 <i>Matériel et méthodes</i>	83
---------------------------------------	----

2.1.1 Récolte des données	83
---------------------------------	----

2.1.2 Traitement des données.....	85
-----------------------------------	----

2.2 <i>Résultats</i>	85
----------------------------	----

2.2.1 Nombre de réponses (question n°1).....	85
2.2.2 Caractéristiques des cliniques interrogées	86
2.2.2.1 Nombre de vétérinaires par structure (question n°3)	86
2.2.2.2 Stockage des informations concernant les patients (question n°5).....	86
2.2.2.3 Moyens diagnostiques employés par la clinique (question n°7).....	87
2.2.3 Caractéristiques des vétérinaires interrogés	88
2.2.3.1 Sexe des vétérinaires (question n°2)	88
2.2.3.2 Durée d'exercice de la médecine vétérinaire (question n°4)	88
2.2.3.3 Expérience du vétérinaire interrogé en cancérologie canine	89
2.2.3.3.1 Nombre de nouveaux cas rencontrés chaque mois (question n°6).....	89
2.2.3.3.2 Localisations des cancers les plus fréquemment rencontrés (question n°8)...	89
2.2.4 Motivation pour rejoindre un réseau d'épidémiosurveillance concernant les cas de cancers chez le chien (question n°9).....	90
2.2.4.1 Réponses des vétérinaires	90
2.2.4.2 Raisons invoquées pour ne pas rejoindre le réseau	91
2.2.5 Influence des autres facteurs sur la motivation des vétérinaires à rejoindre ce réseau d'épidémiosurveillance	91
2.2.5.1 Nombre de vétérinaires par structure	91
2.2.5.2 Mode de stockage des informations.....	91
2.2.5.3 Sexe des vétérinaires	92
2.2.5.4 Expérience professionnelle	92
2.2.5.5 Nombre de cas rencontrés	92
2.3 Discussion	92
2.3.1 Critique de l'étude.....	92
2.3.2 Confrontation des réponses concernant la motivation à rejoindre un tel réseau avec les autres critères.....	93
2.3.2.1 Nombre de vétérinaires par structure	93
2.3.2.2 Mode de stockage des informations.....	93
2.3.2.3 Sexe des vétérinaires	93
2.3.2.4 Expérience professionnelle	94
2.3.2.5 Nombre de cas rencontrés	94
2.3.3 Réflexions en vue de la construction du réseau	94
2.3.3.1 Standardisation des résultats	94

2.3.3.2 Fiche de notification.....	94
2.3.3.3 Modalités du réseau	95
3 ELARGISSEMENT DE LA NOTIONS D’ANIMAUX SENTINELLES FACE AUX DANGERS	96
3.1 <i>Application aux affections zoonotiques</i>	96
3.2 <i>Applications dans le cadre du bioterrorisme</i>	97
3.2.1 Reconnaître un acte de bioterrorisme.....	97
3.2.1.1 Critères épidémiologiques.....	97
3.2.1.2 Critères cliniques.....	98
3.2.1.3 Exemples d’emploi de l’animal, sentinelle du bioterrorisme	99
3.2.2 Rôle de l’épidémiosurveillance.....	99
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	103
ANNEXE	113

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mode de calcul et interprétation du pouvoir de résolution R_s dans l'étape de validation d'une espèce sentinelle.....	17
Figure 2 : Exposition directe et par voie alimentaire aux polluants chimiques de l'environnement pour l'Homme et les animaux de compagnie	21
Figure 3 : Liens entre les études sur les animaux sentinelles et la santé humaine.....	22
Figure 4 : Classification des biomarqueurs de toxicité	27
Figure 5 : Exposition au CO ; effets comparés sur l'Homme et le canari	37
Figure 6 : Raisons invoquées pour justifier le refus de répondre au questionnaire	85
Figure 7 : Nombre de vétérinaires par structure	86
Figure 8 : Mode de stockage des informations	86
Figure 9 : Examens complémentaires couramment employés.....	87
Figure 10 : Sexe des vétérinaires	88
Figure 11 : Durée d'exercice des vétérinaires interrogés.....	88
Figure 12 : Nombre de nouveaux cas de cancers du chien rencontrés chaque mois	89
Figure 13 : Localisations des cancers du chien citées par les vétérinaires	90
Figure 14 : Réponses des vétérinaires quant à leur motivation pour rejoindre le réseau d'épidémiosurveillance	90
Figure 15 : Raisons invoquées pour ne pas rejoindre le réseau	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Espèces animales les plus sensibles à différents toxiques	19
Tableau 2 : Avantages et inconvénients à l'utilisation d'animaux sentinelles pour l'évaluation des risques	24
Tableau 3 : Concept de biomonitoring et de biomarqueur ; exemple de l'exposition au benzène	29
Tableau 4 : Avantages et inconvénients à l'utilisation des prélèvements organiques possibles pour déterminer la concentration d'un agent chimique du vivant de l'animal	30
Tableau 5 : Quelques exemples historiques d'animaux sentinelles pour les polluants environnementaux	34
Tableau 6 : Effets toxiques pour l'Homme de l'arsenic et de ses composés	52
Tableau 7 : Classification des agents biologiques du bioterrorisme	98

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

Photographie 1 : Un mineur et son canari.....	35
Photographie 2 : Les chiens de guerre du Vietnam	39

INTRODUCTION

Les animaux sentinelles, sont, comme leur nom l'indique, des sentinelles, c'est-à-dire qu'ils peuvent surveiller et alerter l'Homme d'un ou de plusieurs dangers. Utilisés depuis très longtemps (l'exemple le plus littéral étant les oies sacrées du Capitole de Rome, qui, selon la légende, auraient donné l'alerte en 390 avant JC, sauvant la ville d'une invasion gauloise), leur rôle d'alerte trouve son application dans des domaines variés, les dangers biologiques (viraux, bactériens, parasitaires, chimiques, etc.) constituant actuellement les risques principaux pour la santé humaine.

L'étude et la prévention des dangers représentés par les polluants chimiques de l'environnement constituent un enjeu important dans le domaine de la santé publique et deviennent une préoccupation politique majeure.

Cependant, les études pour qualifier, voire quantifier, le rôle de ces polluants peuvent être gênées par de nombreux facteurs comme la superposition des effets des polluants, comme la mobilité géographique des humains, ou encore comme la difficulté de détection des effets des produits toxiques lorsque l'exposition est très antérieure à la manifestation de la maladie.

Dans le domaine toxicologique, l'utilisation des animaux sentinelle pour alerter des risques pour la santé humaine prend dès lors tout son sens : en effet, certains animaux exposés aux mêmes polluants chimiques que l'Homme peuvent précocement souffrir des mêmes modifications biologiques.

Les études par observation, ou enquêtes épidémiologiques, se sont développées dans ce contexte, aboutissant au concept de « surveillance », dénommé aujourd'hui « épidémiosurveillance », dont la finalité est principalement d'aider à la gestion des plans de santé, mais qui peut également contribuer à l'élaboration de connaissances nouvelles.

Notre travail, au travers d'une synthèse bibliographique, vise à montrer toutes les perspectives qu'offre l'étude des animaux sentinelles, et du chien en particulier, dans le domaine de la prévention des effets de la pollution de l'environnement ; seul l'aspect toxicologique sera développé.

Dans une première partie, les critères de choix des animaux sentinelles seront définis, ainsi que les outils biologiques dont les chercheurs disposent pour leur étude. Les principaux exemples historiques de l'utilisation des animaux sentinelles seront également évoqués.

Dans un second temps, l'exemple du chien, le « meilleur ami de l'Homme », qui partage le même milieu de vie que lui, sera traité. La prévention des effets toxiques des polluants semble en effet envisageable en étudiant les maladies, cancéreuses ou non, de cette espèce.

Enfin, dans une troisième partie, les modalités du recueil systématisé d'informations concernant les maladies du chien seront abordées : la création d'un réseau épidémiologique des maladies animales est-elle envisageable ? A ce propos, nous présenterons les résultats d'une enquête de faisabilité que nous avons menée auprès de l'ensemble des vétérinaires praticiens parisiens afin de savoir si ils seraient intéressés pour rejoindre un tel réseau. Enfin, nous présenterons les multiples domaines dans lesquels l'emploi des animaux sentinelles serait intéressant, dans un contexte national et international où les dangers de l'environnement, qu'ils soient chimiques, infectieux, naturels, industriels, ou terroristes, sont de plus en plus présents et diversifiés, et pour la plupart encore inconnus.

**PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LES ANIMAUX
SENTINELLES**

1 Définitions et généralités

Le développement qui va suivre portant sur les animaux sentinelles ne traitera que de leur application dans le domaine de la toxicologie, et en particulier de leur rôle face à la pollution de l'environnement.

1.1 Définitions

1.1.1 Sentinelle

« Tout organisme non humain capable de réagir à un contaminant de l'environnement avant que la contamination ne concerne l'Homme » [STAHL et al., 1997]

« Organismes pour lesquels les modifications induites par une contamination environnementale peuvent être mesurées, ces conclusions pouvant être appliquées à la santé humaine mais aussi permettant d'alerter de manière précoce de ces changements » [O'BRIEN et al., 1993]

Suite à une exposition aiguë ou chronique à un ou plusieurs polluants chimiques de l'environnement, les animaux peuvent présenter des modifications biologiques ou des maladies similaires à l'Homme. Les animaux exposés, par la collecte de données précises, peuvent permettre d'identifier une contamination, voire de prévoir les risques pour la santé humaine liés à l'exposition à tel ou tel polluant : en permettant, **de manière indirecte et précoce**, la **mesure de l'exposition humaine**, ces animaux sont des **animaux sentinelles pour la santé humaine**.

Pour certains, le concept de sentinelle est un terme générique se divisant en deux groupes : les espèces indicatrices d'effet et les espèces indicatrices d'exposition.

1.1.2 Indicateurs d'exposition

Les espèces indicatrices d'exposition sont des organismes dont les caractéristiques sont utilisées pour mettre en évidence la présence ou l'absence de certaines conditions environnementales, ces conditions ne pouvant être quantifiées d'aucune autre manière [O'BRIEN et al., 1993].

Les animaux qui indiquent s'il y a ou non contamination sont donc des indicateurs d'exposition.

1.1.3 Indicateurs d'effet

Les espèces indicatrices d'effet sont des organismes pour lesquels les modifications induites par une contamination environnementale peuvent être mesurées, ces conclusions pouvant être extrapolées à d'autres espèces [O'BRIEN *et al.*, 1993].

Ainsi, par exemple, lorsque l'animal contaminé est atteint plus précocement que l'Homme d'une maladie similaire à celle provoquée par le polluant sur l'Homme, il est qualifié de marqueur d'effet. Ces espèces alertent de manière qualitative et quantitative du danger.

1.2 Critères de choix d'une espèce sentinelle

De nombreux auteurs se sont penchés sur les critères de choix d'une espèce sentinelle ; certains auteurs vont même jusqu'à énoncer des critères très précis ; le non-respect de certains de ces critères ne permet néanmoins pas de rejeter l'espèce en tant qu'espèce sentinelle [O'BRIEN *et al.*, 1993].

Une « bonne » sentinelle doit donc répondre à la plupart de ces critères :

1.2.1 Critères inhérents à l'espèce

- **Critères internes :**

- o taille : critère dicté par la nécessité d'obtenir des échantillons tissulaires variés en grande quantité ;
- o physiologie :
 - avoir une réponse mesurable de son organisme envers l'agent chimique étudié [NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1991] ;
 - avoir une physiologie suffisamment proche de celle de l'Homme pour permettre de comparer les effets biologiques et pathologiques entre l'animal et l'Homme (des formules mathématiques d'extrapolation du métabolisme animal sont disponibles, ainsi que des modèles mathématiques d'extrapolation de la pharmacocinétique d'une substance [DAVIDSON *et al.*, 1986]) ;
 - avoir une réponse proportionnelle à la concentration de l'agent chimique dans le milieu étudié [BEEBY, 2001] en calculant le pouvoir de résolution R_s qui caractérise la cinétique d'un polluant dans l'espèce sentinelle candidate (Figure 1).
- o sensibilité : choisir un animal plus sensible que l'Homme à un toxique est un bon moyen de satisfaire à l'exigence de détection précoce des sentinelles [O'BRIEN *et al.*, 1993] ;

Figure 1 : Mode de calcul et interprétation du pouvoir de résolution R_s dans l'étape de validation d'une espèce sentinelle [BEEBY, 2001]

$$R_s = \frac{[\text{site A}]_{\text{sentinelle}} - [\text{site B}]_{\text{sentinelle}}}{[\text{site A}]_{\text{milieu}} - [\text{site B}]_{\text{milieu}}} \quad \text{ou} \quad R_s = \frac{[\text{moment A}]_{\text{sentinelle}} - [\text{moment B}]_{\text{sentinelle}}}{[\text{moment A}]_{\text{milieu}} - [\text{moment B}]_{\text{milieu}}}$$

Avec :

$[\text{site x}]_{\text{sentinelle}}$ = taux du contaminant dans les tissus de l'espèce sentinelle prélevés au site x

$[\text{site x}]_{\text{milieu}}$ = taux du contaminant dans le milieu (échantillon prélevé au site x)

$[\text{moment y}]_{\text{sentinelle}}$ = taux du contaminant dans les tissus de l'espèce sentinelle prélevés au moment y

$[\text{moment y}]_{\text{milieu}}$ = taux du contaminant dans le milieu (échantillon prélevé au moment y)

Il s'agit donc de la dérivée de la fonction reliant le taux de contamination des tissus avec le taux de contamination du site étudié.

Interprétation des résultats :

- si $R_s < 1$: ce résultat indique une insensibilité, parce que les taux d'assimilation sont faibles et / ou l'équilibration est lente

Cette espèce n'est donc pas recommandée en tant qu'animal sentinelle.

- si $R_s > 1$:
 - o la vitesse d'élimination du polluant par l'organisme de l'animal est faible et / ou l'animal n'a pas équilibré son taux de contamination dans ses tissus (déséquilibre entre assimilation et élimination) ;
 - o éventuellement, les taux d'assimilation sont variables d'une population à l'autre.

Cette espèce n'est donc pas recommandée en tant qu'animal sentinelle.

- si $R_s = 1$:
 - o cas de figure parfait : les taux de contamination tissulaire sont très proches des taux de contamination du milieu ;
 - o ceci peut aussi indiquer une équilibration rapide.

Cette **espèce** est donc **recommandée** en tant qu'animal sentinelle.

- o longévité : une grande longévité garantit une exposition chronique à l'agent chimique étudié et donc le développement de maladies à long terme comme les cancers ; cependant, une longévité trop longue peut empêcher la détection précoce des effets de l'agent étudié ;
 - o période de latence : elle doit être la plus courte possible, ce qui assure la précocité de la détection de l'exposition de l'Homme et / ou de la contamination du milieu.
- **Facteurs externes :**
 - o niveau dans la chaîne alimentaire : idéalement, il faudrait un animal omnivore comme l'Homme qui est en fin de chaîne alimentaire ; ainsi, il y aurait accumulation des contaminants auxquels l'organisme est directement exposé (par l'environnement) et indirectement (par l'ingestion d'aliments contaminés d'origine animale ou végétale). Autrement, étudier un animal habituellement consommé par l'Homme est envisageable [O'BRIEN *et al.*, 1993].
 - o territoire :
 - l'espèce doit vivre sur un territoire incluant la région étudiée (voire se superposant à la région étudiée) ;
 - ceci implique également qu'elle effectue peu ou pas de migrations.
 - o abondance : les individus de l'espèce doivent être facilement quantifiables (ce qui implique une population suffisante pour permettre son énumération) et capturables ;
 - o capacité à se reproduire en captivité : pour les études *in situ* ou les espèces de laboratoire ;
 - o voies d'exposition connues et similaires à l'Homme : la comparabilité à l'Homme est en effet un point clé, qui apparaît dans la définition même de l'espèce sentinelle ;
 - o ne pas appartenir à une espèce menacée, étant donné que des tissus de l'animal étudié devront être prélevés en vue d'analyse *pre-* et *post-mortem*, avec des sacrifices d'animaux parfois nécessaires.

Si ces exigences sont remplies, il peut s'agir d'une espèce vertébrée ou invertébrée, mammifère ou non, terrestre ou aquatique : tous les groupes zoologiques ou presque ont été étudiés.

Les rongeurs, animaux ubiquistes ayant un territoire limité et vivant à la fois dans des zones urbaines, périurbaines ou rurales, ont une durée de vie moyenne (environ 3 ans) et sont présents en grande quantité : ce sont donc des espèces très utilisées en tant qu'animal sentinelle.

Quant aux animaux de compagnie, et plus particulièrement le chien, il vit en moyenne une quinzaine d'années. Il partage son lieu et son mode de vie avec l'Homme, étant ainsi exposé aux mêmes agents chimiques que lui : cet environnement et ce mode de vie similaires en font une espèce de choix dans l'étude des effets sanitaires des toxiques.

1.2.2 Critères inhérents au toxique

Le choix de l'espèce sentinelle peut aussi se faire en fonction de l'agent toxique étudié, de par la sensibilité d'espèce vis-à-vis du toxique identifié (Tableau 1) :

Tableau 1 : Espèces animales les plus sensibles à différents toxiques [BUCK, 1979]

toxique	espèce
plomb	bovins, chevaux, chien, canard
arsenic	bovins, chevaux, moutons, chien, chat
cuivre	moutons
mercure	porcins, animaux piscivores
molybdène	bovins
fluor	bovins laitiers
cyanures	bovins, la plupart des espèces
nitrate	porcins, bovins, la plupart des espèces
insecticides organochlorés	bovins laitiers, chat, la plupart des espèces
rodenticides (strychnine, fluoroacétate, thallium)	chien, chat, rongeurs
rodenticides anticoagulants	porcins, chien, chat, rongeurs
mycotoxines	caneton, poussin, porcins, bovins, chien
PCB (polychlorobiphényles)	poissons, oiseaux prédateurs, bovins
PBB (polybromodiphényles)	bovins laitiers, autres espèces de bétail, volailles
dioxines	oiseaux, bovins laitiers, chevaux, chien, chat

Le chat est, par exemple, une espèce particulièrement sensible aux toxiques neurotropes.

Quant aux animaux de rente, et en particulier les bovins, ce sont des espèces très exposées : en effet, ils sont susceptibles d'être contaminés en consommant un fourrage toxique ou en ingérant accidentellement des produits toxiques. De plus, leur propension à lécher et à ingérer tout ce qui est à leur portée les expose aux contaminations (bâtiments avec des matériaux toxiques, ou contamination par les voies

atmosphérique et hydrique : les éleveurs prélèvent en effet souvent l'eau pour abreuver le bétail dans le cours d'eau voisin et non dans le circuit d'eau courante traitée et contrôlée).

En particulier, la sensibilité des bovins laitiers aux contaminants liposolubles comme les organochlorés ou les dioxines excrétés dans le lait pourrait s'avérer utile dans la détection de ces toxiques.

1.3 Etude des sources d'exposition

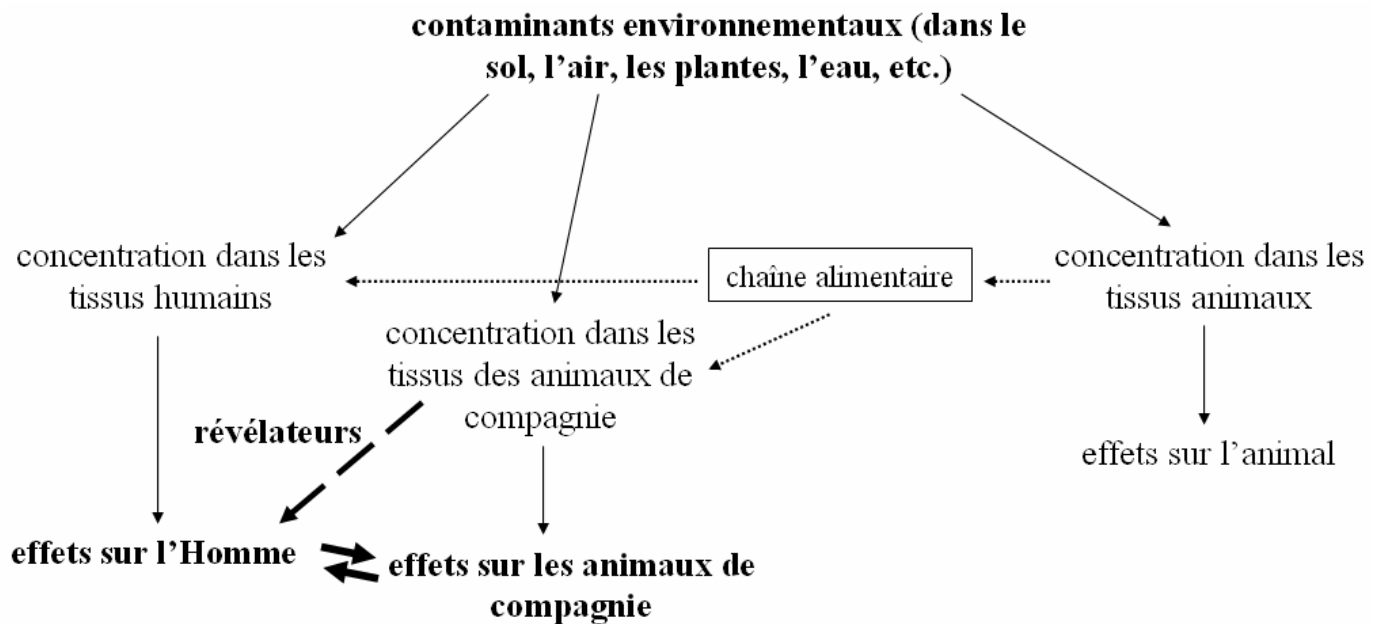
Les sources de produits chimiques à l'origine de la contamination humaine peuvent être d'origine **anthropogénique** (par exemple l'air pollué inspiré lors d'exposition professionnelle à certains métaux lourds), d'origine **industrielle**, d'origine **métabolique** (en effet, le formaldéhyde ou le méthanol sont des produits du métabolisme normal de l'Homme, mais ils peuvent aussi refléter une exposition à, par exemple, des solvants industriels. Il est alors difficile de déterminer la part de la contamination environnementale), ou d'origine **alimentaire**.

Suivant le biotope de l'espèce considérée, l'évaluation de la contamination pour tel ou tel agent chimique est réalisée par l'étude :

- des animaux sauvages (invertébrés ou vertébrés) pour la contamination du sol, de l'air, des plantes ou de l'eau (contamination de l'environnement) ;
- du bétail, du gibier sauvage ou des poissons pour la contamination des aliments ;
- des animaux de compagnie et de loisirs pour la contamination des lieux de travail ou d'habitation de l'Homme (pour faciliter l'évaluation de l'exposition humaine).

Il existe également une interaction entre ces différentes sources d'exposition (Figure 2). Les situations des animaux de compagnie et de l'Homme, tous deux en fin de chaîne alimentaire, parfois partageant la même alimentation, sont donc très comparables.

Figure 2 : Exposition directe et par voie alimentaire aux polluants chimiques de l'environnement pour l'Homme et les animaux de compagnie [NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1991]



La double flèche souligne la grande comparabilité des effets des contaminants environnementaux entre l'Homme et les animaux de compagnie, tous deux en fin de chaîne alimentaire.

1.4 Types d'études possibles

Lors d'étude expérimentale, deux approches sont possibles :

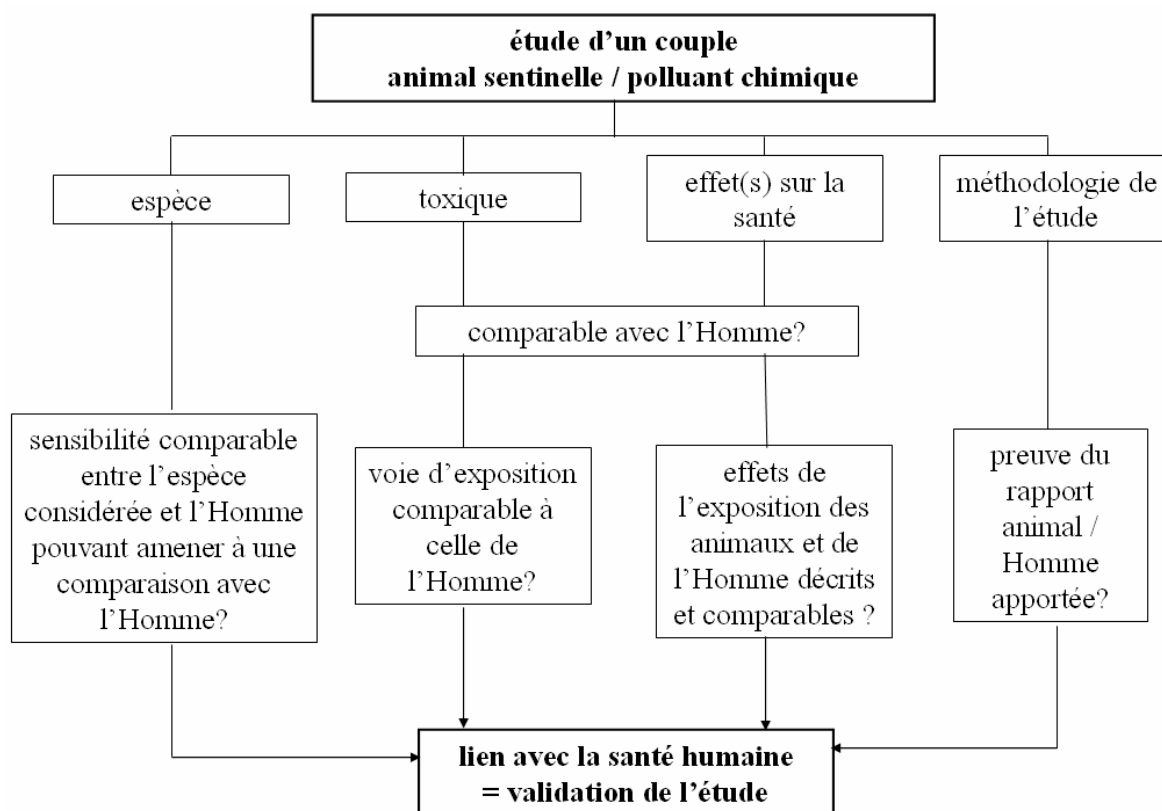
- soit on cherche à déterminer si un milieu est contaminé ou non et dans quelles proportions ; dans ce cas, on s'attachera à :
 - o rechercher une toxicité sur les animaux vivant dans cet environnement de manière naturelle. Ces animaux sont soit sacrifiés sur place pour analyser leurs tissus, soit transportés jusqu'à un laboratoire pour divers prélèvements puis relâchés dans leur milieu naturel ;
 - o introduire volontairement des espèces animales sélectionnées dans la région étudiée (exposition *in situ*). Cependant, le manque fréquent de témoins négatifs dans ces études peut être déploré [SANDHU et LOWER, 1989] ;
- soit on cherche à déterminer l'action sur l'organisme de tel ou tel agent toxique : des études en laboratoire qui reproduisent un milieu contaminé sont alors réalisées.

Ces études expérimentales représentent 38% des études portant sur les animaux sentinelles [RABINOWITZ *et al.*, 2005].

Pour les études basées sur l'observation, 12% des études sont descriptives (basées sur des études de cas) et 50% analytiques (études écologiques, cas / témoins ou par cohortes).

Le point primordial pour la validation de ces études est qu'elles établissent de manière certaine le lien entre les animaux sentinelles et la santé humaine (Figure 3).

Figure 3 : Liens entre les études sur les animaux sentinelles et la santé humaine [d'après RABINOWITZ *et al.*, 2005]



1.5 Hypothèses de validité

Considérer que des animaux qui partagent le même environnement que l'Homme (air, sol, eau, aliments, etc.) peuvent être utilisés comme sentinelles repose sur un certain nombre de postulats :

- la réponse de l'organisme à l'exposition à des agents toxiques est, au moins qualitativement, analogue entre les animaux et l'Homme. Cependant, il existe des différences de métabolisme et de pharmacocinétique qui aboutissent à des différences entre le niveau d'exposition et la

concentration tissulaire en fonction de l'espèce. Des modèles informatiques permettent de traiter ces différences [ANDERSEN, 1989] ;

- l'organisme des animaux répond par des effets indésirables à une plus faible dose que celui de l'Homme [DAVIDSON *et al.*, 1986] ;
- cette réponse est en outre plus rapide chez les animaux du fait d'une latence moindre (liée à la durée de vie inférieure à l'Homme) [SCHILLING et STEHR-GREEN, 1987].

1.6 Avantages et inconvénients liés à l'utilisation d'animaux sentinelles

1.6.1 Avantages

Autant d'un point de vue éthique que de faisabilité, les paramètres permettant de suivre l'exposition sont plus faciles à obtenir et à suivre pour des animaux que pour l'Homme.

En effet, le prélèvement de tissus chez l'Homme et d'autant plus chez l'enfant (pour, par exemple, étudier les taux ambiants de plomb) ne serait pas approprié ni faisable pour des raisons éthiques évidentes, mais ces informations pourraient être obtenues grâce à des animaux sentinelles.

D'un point de vue épidémiologique, les études réalisées sur les animaux sont moins onéreuses, ce qui permet d'augmenter leur fréquence de réalisation. La latence de développement de la maladie est moindre (diminuant de fait la durée des études), et les études anatomopathologiques sont facilitées par une plus grande accessibilité aux tissus et aux données nécropsiques.

De même, en utilisant des animaux sentinelles, les autres facteurs environnementaux peuvent être, suivant les conditions de l'étude, contrôlés : de ce fait, seul le paramètre choisi est mesuré. Ceci évite alors tout facteur de confusion (tabac, alcool, etc.).

Enfin, les sentinelles pourraient permettre d'attirer l'attention, voire d'alerter l'opinion publique, sur les relations entre le respect de l'environnement, et les impacts de la pollution sur la santé animale et la santé humaine.

1.6.2 Inconvénients

En fonction du type d'espèce étudiée (c'est-à-dire s'il s'agit d'un animal sauvage, d'un animal de compagnie ou de laboratoire), divers facteurs peuvent désavantager certains animaux par rapport à d'autres (Tableau 2) :

Tableau 2 : Avantages et inconvénients à l'utilisation d'animaux sentinelles pour l'évaluation des risques
[d'après NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1991]

	animaux sauvages terrestres et maritimes	animaux domestiques	études <i>in situ</i>	études en laboratoire
• disponibilité des animaux	très importante, grande quantité d'espèces	très disponibles, nombre d'espèces limité	Sélection des espèces voulues	
• existence de données sur la prévalence de la maladie	limitée	oui, par les archives vétérinaires	oui pour les animaux utilisés aussi en laboratoire, non pour les autres	oui
• contrôle des autres facteurs environnementaux	aucun	partiel	oui	
• voie d'exposition par rapport à l'Homme	généralement différente	souvent très similaire	variable	l'exposition peut être provoquée
• période de latence par rapport à celle de l'Homme	généralement <	généralement <	généralement < ; sélection d'une espèce à latence courte	
• extrapolation possible d'une espèce à l'autre ?	physiologie et métabolisme souvent mal définis ou très différents par rapport à l'Homme	physiologie et métabolisme souvent bien définis et similaires à l'Homme (en particulier le beagle)	on peut sélectionner des espèces très étudiées et bien connues mais la similarité par rapport à l'Homme est toujours discutable	

En effet, les facteurs limitant à l'utilisation des animaux sentinelles sont :

- la méconnaissance fréquente de la prévalence de la maladie causée par le polluant chimique dans l'espèce considérée,
- l'absence de registres de naissance et de mort,
- des facteurs de risques d'âge et de sexe définis par rapport à la population suivie par un vétérinaire et non par rapport à la population totale,
- un contrôle parfois aléatoire des autres facteurs environnementaux,
- une voie d'exposition pouvant être différente entre l'Homme et les animaux (par exemple, voie alimentaire ou respiratoire),
- **une extrapolation parfois difficile entre l'espèce étudiée et l'Homme compte tenu d'une physiologie et d'un métabolisme différents** (il s'agit en fait du principal point limitant),
- et des effets génétiques souvent méconnus.

Dans le cas des études *in situ* ou de laboratoire, l'espèce sentinelle est étudiée en fonction de la bonne connaissance de sa biologie et dans des conditions très contrôlées, ce qui peut effacer quelques désavantages.

1.7 Cas particulier des animaux de compagnie

Comme déjà évoqué à plusieurs reprises, les animaux de compagnie peuvent présenter de multiples avantages en tant que sentinelles de l'exposition chimique de l'Homme aux polluants chimiques de l'environnement.

L'Homme évolue le plus souvent dans différents milieux : son habitat, son lieu de travail, ses moyens de transport, ses lieux de loisirs, de vacances, etc. Il est donc difficile d'estimer son exposition concernant un environnement particulier.

Les animaux de compagnie comme le chien et le chat qui restent sur le lieu d'habitation en permanence permettent donc de manière fiable de déterminer la contamination d'un milieu donné. Par exemple, Schilling a démontré que, à l'instar de l'Homme, la concentration sanguine de PCB chez des chiens exposés était supérieure à celle de chiens non exposés [SCHILLING et STEHR-GREEN, 1987].

De plus, ils ne sont pas exposés à d'autres facteurs de risque comme la consommation d'alcool ou le tabagisme actif [SANDHU et LOWER, 1989].

Enfin, les chiens sont de bons animaux sentinelles en ce qui concerne les jeunes enfants : les petits enfants ont en effet la même taille qu'un gros chien, la même posture (à quatre pattes), et ont tendance à explorer leur environnement en portant à la bouche leurs doigts ou certains objets.

Cependant, l'environnement est le même mais le niveau d'exposition différent : les animaux ont en effet un contact plus étroit avec la terre, les poussières au sol, ils ingèrent des aliments souillés au sol ou, pour le chat, se toilettent. Leur niveau d'exposition sera donc supérieur à celui de l'Homme. La réponse de l'organisme ne sera quant à elle pas forcément supérieure, ceci dépendant de nombreux facteurs pharmacocinétiques [SCHILLING et STEHR-GREEN, 1987]. De plus, ce niveau d'exposition supérieur peut constituer un atout par rapport à la rapidité d'apparition des effets indésirables des toxiques.

Le concept de l'animal sentinelle à présent défini, il reste une question importante : comment suivre, quantifier, et mesurer l'exposition des animaux, et donc de l'Homme ?

2 Les biomarqueurs de toxicité

2.1 Définitions

2.1.1 Biomarqueurs

Un **biomarqueur** est un indicateur de toute modification morphologique, structurale, ou physiologique au niveau tissulaire, cellulaire, ou moléculaire, d'un organisme.

Des biomarqueurs sont utilisés quotidiennement par le vétérinaire lors d'analyses biochimiques sériques : par exemple, le taux des ALAT (alanines amino-transférases) est un biomarqueur du fonctionnement du parenchyme hépatique.

Dans le contexte **toxicologique**, le biomarqueur est un moyen de quantification objective du niveau d'exposition d'un organisme à une substance chimique toxique.

Le biomarqueur peut alors être :

- le toxique lui-même (par exemple pour l'intoxication au plomb) ou un dérivé du toxique ;

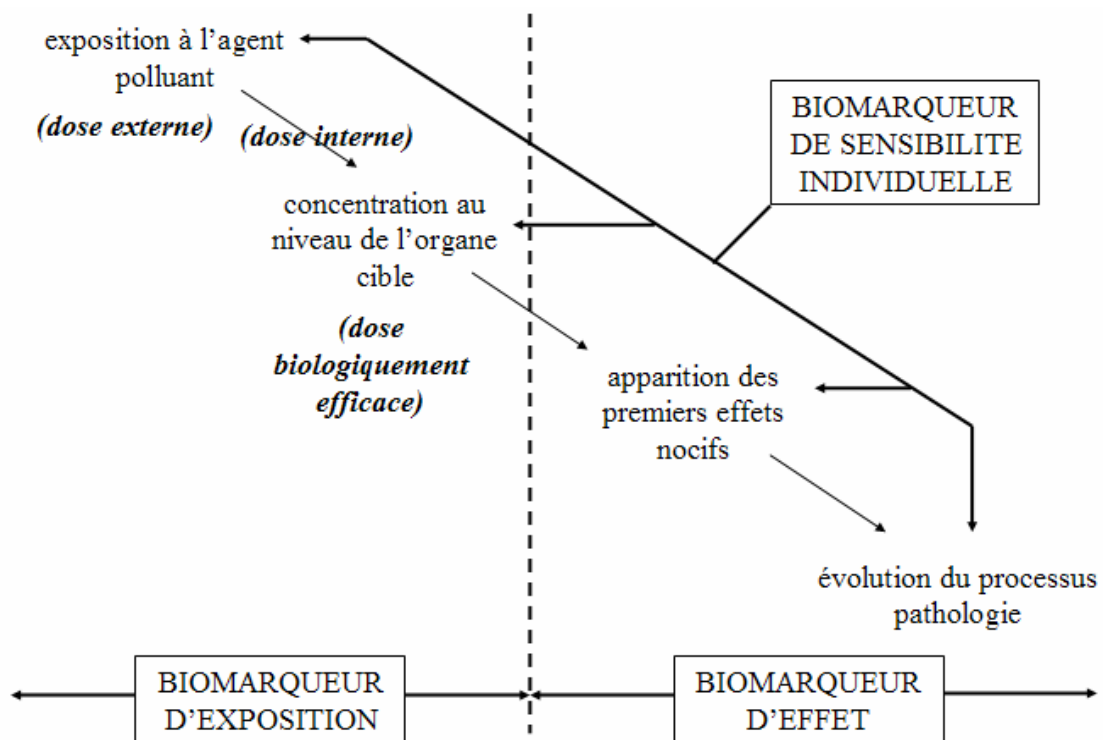
- un témoin de l'activité biologique du toxique :
 - une modification métabolique (par exemple pour le monoxyde de carbone, le dosage de la carboxyhémoglobine est pratiqué) ;
 - une enzyme ;
 - des anticorps révélant l'intoxication (par exemple, lors de suspicion d'intoxication au diisocyanate de toluène ou TDI, les anticorps anti-TDI sont dosés).

L'utilisation des biomarqueurs est appelée **biomonitoring**.

2.1.2 Classification des biomarqueurs

Dans la première partie, le concept d'animaux indicateurs a été défini. Cette notion existe également mais au niveau organique. Ces biomarqueurs sont classés en trois catégories (indicateurs d'exposition, d'effet, ou de sensibilité individuelle) ; ces trois types sont précisés ci-dessous par la schématisation des étapes de la contamination d'un individu ou d'une population, depuis son exposition au développement de la pathologie (Figure 4).

Figure 4 : Classification des biomarqueurs de toxicité [d'après HENDERSON *et al.*, 1989]



2.1.2.1 Les biomarqueurs d'exposition

Etudier les indicateurs d'exposition signifie déterminer s'il y a eu exposition ou non, et à quel niveau. Il s'agit aussi de chercher une corrélation entre la dose externe ou dose d'exposition de la substance toxique (présente dans l'environnement), sa dose interne (concentration dans l'organisme), et sa dose biologiquement active (concentration au niveau du tissu, de la cellule ou de la molécule sur laquelle le toxique va agir) (voir Figure 4).

2.1.2.2 Les biomarqueurs d'effet

Les indicateurs d'effet correspondent à une altération organique qui témoigne précocement d'un processus pathologique en cours.

Par exemple, l'augmentation même limitée de l'urémie et de la créatininémie montre une insuffisance rénale. Des mutations chromosomiques ou génomiques, marqueurs précoces de cancérogénicité, peuvent également être recherchées.

Cependant, n'oublions pas que comme le disait Paracelse, chimiste suisse du seizième siècle, « *Sola dosis fecit venenum* » (« Rien n'est poison, tout est poison... Seule la dose fait le poison » [WIKIMEDIA, (b), en ligne]). En effet, exposition ne signifie pas danger : c'est le niveau d'exposition qui peut être à l'origine du développement de maladies.

2.1.2.3 Les biomarqueurs de sensibilité individuelle

Le seuil de sensibilité de chaque individu dépend de multiples facteurs (statuts génétique, physiologique, immunologique, nutritionnel, hormonal et pathologique). Ces marqueurs peuvent à la fois être des marqueurs d'exposition ou d'effet et reflètent le seuil de réponse d'un individu donné au toxique considéré.

Voici un résumé de ces concepts pour l'exemple du benzène (Tableau 3) :

Tableau 3 : Concept de biomonitoring et de biomarqueur ; exemple de l'exposition au benzène [SCHERER, 2005]

type de biomarqueur	exemple : exposition au benzène
dose externe	• concentration en benzène dans l'air ambiant (fumée de cigarette) ou au travail multipliée par le temps d'exposition
dose interne (dose absorbée)	• concentration en benzène dans le sang, les urines, ou l'air expiré • acide trans-trans-muconique dans les urines • acide S-phénylmercapturique dans les urines
dose biologiquement efficace	• ADN lié au benzène dans les cellules de la moëlle osseuse • hémoglobine ou albumine liée au benzène
effets biologiques précoces	• stress oxydatif • aberrations chromosomiques, micronucléi
effets sur la santé à long terme	• leucémie • autres cancers

2.2 Echantillons prélevés

Afin de suivre les concentrations d'agents chimiques dans l'organisme (ou dose interne), divers prélèvements sont utilisables, tout en ayant conscience des limites de chacun d'eux (Tableau 4).

Le cas particulier des enfants est ici à signaler : en effet, quand cela est possible, des techniques de prélèvements non invasives et indolores sont recherchées. Dès lors, les biomarqueurs vont être recherchés dans les urines, la salive, l'air expiré, ou les cheveux. Le sang du cordon ombilical à la naissance de l'enfant peut être prélevé pour des recherches *in utero* [WEAVER *et al.*, 1998].

Tableau 4 : Avantages et inconvénients à l'utilisation des prélèvements organiques possibles pour déterminer la concentration d'un agent chimique du vivant de l'animal [PAUSTENBACH et GALBRAITH, 2006]

prélèvement	avantages	inconvénients
sang	• facile à prélever • présence de la plupart des toxiques et de leurs métabolites	• durée de vie des cellules sanguines de 120 jours maximum : si interaction du toxique avec les cellules sanguines, sous-estimation possible de la contamination • invasif pour les études portant sur les enfants
urine	• prélèvement non invasif • applicable à grande échelle	• peu de composants excrétés dans l'urine • nécessiterait pour obtenir des données fiables un recueil des urines sur 24 heures • difficultés de prélèvement sur les femelles
poils	• utile pour les intoxications chroniques aux métaux lourds (mercure, arsenic, manganèse)	• attention à bien distinguer la contamination sur le poil (contamination du milieu dans lequel le prélèvement a été effectué) et dans le poil
lait	• permet d'évaluer la contamination par les toxiques liposolubles	• nécessite que l'animal à prélever soit une femelle en lactation
air expiré	• pour la détection des toxiques volatils • méthode non invasive et coût limité	• nécessite que le toxique soit excrété dans l'air expiré

2.3 Intérêts du biomonitoring

2.3.1 Identification de « points chauds »

La mesure de taux organiques très élevés chez l'animal sentinelle (et donc chez l'Homme) dans une région ou un milieu amène à rechercher les facteurs de risques de la région considérée : y'a-t-il une contamination alimentaire anormale ? Sinon, une source industrielle passée ou actuelle est recherchée.

2.3.2 Mesures légales suite à une contamination

Par le chiffrage de la contamination de la population humaine, les études épidémiologiques gagnent en crédibilité et peuvent amener les autorités à retirer de la consommation humaine les aliments incriminés ou à condamner les sites industriels responsables de la contamination environnementale, qu'elle soit animale et / ou humaine.

2.4 Limites à l'utilisation des biomarqueurs

2.4.1 Facteurs de variation des taux d'assimilation, de distribution et d'élimination des contaminants

2.4.1.1 Facteurs propres à l'animal

Doivent être considérés l'espèce, l'âge, le sexe, le poids corporel, le régime et les habitudes alimentaires des animaux étudiés [BEEBY, 2001].

2.4.1.2 Facteurs environnementaux

La saison, l'étendue du territoire sur lequel les animaux vivent, la durée et le taux d'exposition, et les interactions avec les autres espèces sont également à considérer car influent sur le niveau d'exposition et donc sur la quantité de toxique potentiellement assimilable par l'organisme.

2.4.1.3 Facteurs pharmacocinétiques

Dans l'étude de l'élimination, il est primordial de prendre en considération les caractéristiques de la substance toxique étudiée :

- sa rémanence dans le milieu extérieur ;
- sa pureté (autres contaminants, excipients, etc.) ;
- sa pharmacocinétique dictée par ses propriétés chimiques (taille, pH, solubilité) : en effet, la demi-vie des dioxines, liposolubles et résistantes à la dégradation, se mesure en années comme celle de la plupart des métaux lourds, alors que celle des composés organiques et hydrosolubles éliminés rapidement de l'organisme se mesure en jours voire en heures [PAUSTENBACH et GALBRAITH, 2006]. Ainsi, si l'exposition à un composé rapidement éliminé par l'organisme

est intermittente, leur mise en évidence dans l'organisme sera difficile avec de plus des concentrations non interprétables.

2.4.2 Difficultés d'interprétation des biomarqueurs

La mise en évidence d'un biomarqueur dans un fluide biologique (Tableau 4) ne révèle ni l'origine ni la voie d'exposition au toxique étudié.

Dans le cadre d'une interprétation des concentrations en biomarqueurs pour la validation d'une espèce sentinelle, il ne faut pas oublier que les taux pour un même niveau d'exposition peuvent être différents chez l'animal et chez l'Homme [SCHILLING *et al.*, 1988] : la comparaison des valeurs obtenues avec les groupes témoins pour mettre en évidence des différences significatives est indispensable.

De ce fait, fixer un taux au-delà duquel les effets néfastes sur la santé humaine sont objectivés est très complexe (mis à part quelques expositions à des toxiques très étudiés comme le plomb ou les dioxines). La connaissance de ces taux chez l'animal et chez l'Homme permet néanmoins d'alerter l'opinion publique et les autorités, avec pour conséquence le retrait de la consommation humaine des aliments les plus contaminés ou la mise en place de périmètres pour la gestion des mouvements d'animaux et la recherche des sources de contamination.

2.5 Exemple de recherche de biomarqueurs communs à l'Homme et au chien

Une étude exposés – non exposés portant sur des chiens issus de sites industriels de Caroline du Nord visait à trouver des biomarqueurs de l'exposition ambiante aux polluants rejetés par certaines usines (pesticides organochlorés tels le lindane, du dichlorodiphényldichloroéthane ou DDE, ou du dichlorodiphényltrichloroéthane ou DDT). Des polluants dans l'air ambiant, le sol, les eaux souterraines et de surface (incluant un lac de loisirs) et les poissons ont été retrouvés [BACKER *et al.*, 2001].

Les chiens résidant à moins de 2,4 km des sites industriels ont été considérés comme exposés. Un panel d'examens sanguins a été mené (numération de la formule sanguine, examens biochimiques, comptage des types de lymphocytes, nombre de micronucléi binucléés dans les lymphocytes circulants).

La seule variation statistiquement significative entre les chiens exposés et les non exposés concernait une augmentation du nombre de micronucléi binucléés (qui signent une exposition à des agents chimiques déstructurant l'ADN comme les agents chimiques présents sur le site) : 11 pour 1 000 chez les non exposés contre 24 pour 1 000 chez les exposés.

Une évaluation de la validité de ce biomarqueur a été menée : une sensibilité de 70% et une spécificité de 95% ont été calculées, ce qui en fait un test de bonne qualité, dans l'optique où il puisse être appliqué à l'Homme.

Les mêmes examens sanguins ont donc été réalisés chez des personnes exposées et non exposées ; des résultats similaires ont été obtenus, il s'agit d'une augmentation significative du nombre de micronucléi binucléés chez les sujets exposés.

On peut ainsi conclure que la mesure du taux de micronucléi binucléés dans les lymphocytes circulants est un biomarqueur de qualité pour l'exposition à des agents chimiques interférant avec l'ADN (c'est-à-dire potentiellement mutagènes et cancérogènes). Ce test étant de bonne qualité et applicable au chien, il pourrait être judicieux de l'employer à grande échelle.

De nombreux outils plus ou moins modernes sont disponibles pour le choix et l'étude des espèces sentinelles.

Les exemples historiques les plus marquants et qui ont donné naissance au concept d'animal sentinelle vont à présent être développés. Ces exemples pourront servir de support à une réflexion élargie.

3 Historique

En retraçant l'historique de l'utilisation des animaux comme sentinelles de la pollution environnementale, les animaux ont été utilisés de nombreuses fois, de manière volontaire ou non, de manière anticipée ou *a posteriori*. Le tableau 5 retrace ces exemples les plus flagrants, dont certains (en caractère gras) seront développés dans cette partie.

Tableau 5 : Quelques exemples historiques d'animaux sentinelles pour les polluants environnementaux

[d'après NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1991]

décennie	espèces concernées	polluant	pays
1870	canari	monoxyde de carbone	Angleterre
	bétail	« smog »	Angleterre
1910	bétail	fluor	Angleterre
		TCE (trichloroéthylène)	Ecosse
	chevaux	plomb	USA
1950	chats	Mercure	Japon
	oiseaux	DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)	USA
	bétail	« smog »	Angleterre
1960	volailles	PCB (polychlorobiphényles)	Japon
	moutons	agent OP	USA
1970	chiens de guerre	2,4-D et 2,4,5-T	Vietnam
	bovins laitiers	PBB (polybromodiphényles)	USA
	chevaux	dioxines (2,3,7,8-TCDD)	USA
	animaux sauvages et domestiques	dioxines (2,3,7,8-TCDD)	Italie
1980	moutons	zinc	Pérou
1990	volailles	DDT, dicofol	USA

3.1 Un canari dans la mine...

3.1.1 Le danger dans les mines

Des gaz incolores, sans odeur et sans goût comme le méthane (CH₄) ou le monoxyde de carbone (CO) peuvent se former ou atteindre des concentrations très élevées dans les mines suite à des explosions, des départs de feu, ou s'accumuler consécutivement à un défaut de ventilation.

Or, le méthane est un gaz hautement inflammable à des concentrations comprises entre 5 et 15% ; le CO et le CO₂ ont des effets nocifs sur la santé humaine, pouvant même s'avérer mortels. Enfin, plus les mines sont profondes, plus le manque de ventilation devient problématique.

Ainsi, avant l'apparition de systèmes modernes de détection, comment les mineurs pouvaient-ils détecter la présence de ces gaz toxiques ?

3.1.2 Identification du danger

Les mineurs descendaient dans la mine en transportant dans des petites cages en bois ou métalliques des canaris jaunes, espèce beaucoup plus sensible que l'Homme aux effets nocifs du CO (Photographie 1). Il s'agit de l'exemple le plus ancien et le plus connu de l'utilisation d'un animal comme indicateur précoce d'un danger.

Le principe était simple : le canari dans sa boîte commençait à tanguer sur son perchoir et arrêta de chanter aux premiers signes de danger (c'est-à-dire lorsque les concentrations en CO atteignaient entre 500 et 1250 ppm [SPENCER, 1961]) ; il devenait somnolent, voire tombait de son perchoir, lors d'exposition à des taux compris entre 1250 et 1750 ppm [SPENCER, 1961] ; au-delà, le canari tombait de son perchoir, inconscient, voire mort, et les mineurs évacuaient la mine.

Après quelques minutes à l'air frais, le canari reprenait conscience et pouvait être « réutilisé » à volonté...

Des souris ont aussi été utilisées mais les effets avant-coureurs étaient beaucoup plus rapides et pour des taux en gaz nocifs beaucoup plus élevés que pour le canari. De plus, leur pelage sombre ne facilitait pas leur surveillance dans l'obscurité des mines.

Photographie 1 : Un mineur et son canari [Mc DONALD, en ligne]



Le canari a été utilisé de 1911 à 1987 en Angleterre, date à laquelle il fut remplacé par les gauges électroniques plus économiques et plus fiables [BBC, en ligne]. Le canari fut cependant utilisé en 1995

par la police japonaise à la recherche de gaz sarin dans un lieu de culte de la secte « Aum, vérité suprême » [O'ROURKE, 2003].

Quoi qu'il en soit, l'emploi du canari a tellement marqué les esprits que de nombreuses expressions anglo-saxonnes font aujourd'hui encore référence à cet usage historique : « *to be a yellow canary* » (être un canari jaune) ou « *to be a canary in the mineshaft* » (être un canari dans la mine) signifient que l'on avertit précocément de quelque chose. Ce terme peut être autant employé en politique, en économie, en écologie, qu'en toxicologie pour désigner une espèce sentinelle.

3.1.3 Discussion de la validité du canari comme espèce sentinelle pour la détection du CO

L'utilisation du canari est basée dans les mines sur l'observation et non sur l'expérimentation. Spencer a réalisé une étude comparative des effets du CO sur l'Homme par rapport au canari [SPENCER, 1961].

3.1.3.1 Le canari, sentinelle d'exposition et / ou d'effet ?

Le canari développe des symptômes lors d'exposition au CO (pouvant aller jusqu'à la mort) mais ceux-ci sont difficilement comparables à ceux exprimés par l'Homme : en effet, on ne visualise que la somnolence, puis la perte de conscience, et enfin la mort chez le canari, tandis que l'Homme ressent d'abord des palpitations et des céphalées, puis une faiblesse généralisée associée à des nausées, et enfin la perte de conscience et la mort.

Le canari est donc sentinelle d'exposition pour le CO mais le canari n'est pas sentinelle d'effet pour l'Homme.

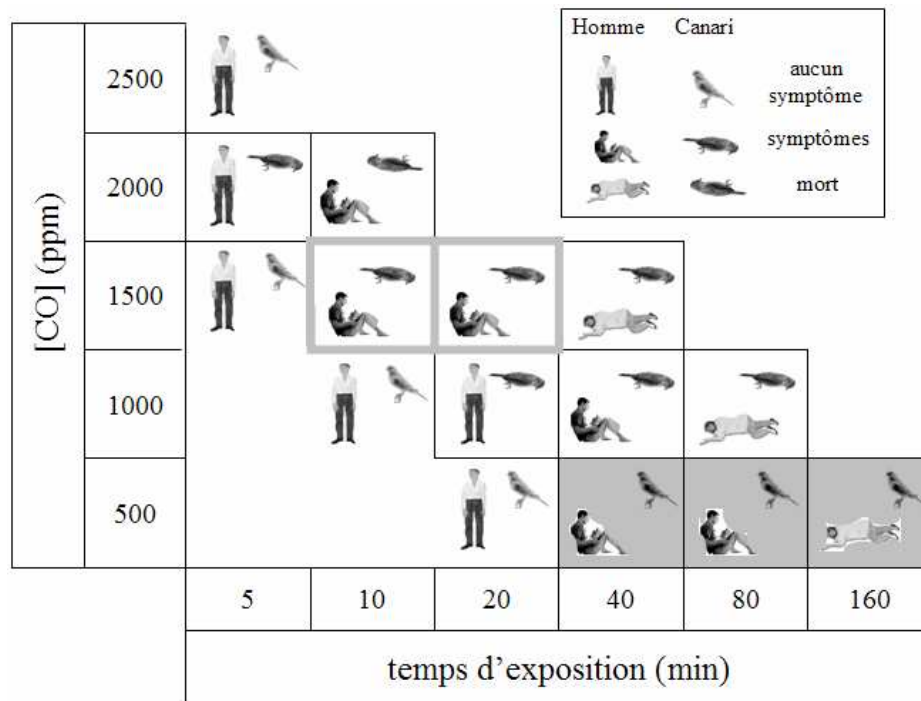
3.1.3.2 Relation concentrations d'effets et temps de latence des effets

Le canari réagit à des concentrations inférieures à celles de l'Homme. De plus, le canari ayant une fréquence respiratoire largement supérieure à celle de l'Homme, l'air alvéolaire est bien plus rapidement saturé pour le canari. Ainsi, le canari met 20 minutes exposé à 2 000 ppm pour saturer son air alvéolaire, tandis que ce temps pourra être amené à 4 ou 5 heures pour l'Homme.

La figure 5 résume cette différence d'effets ; dans la plupart des cas (cases blanches encadrées de noir), le canari réagit avant l'Homme : il est donc dans ce cas une très bonne espèce sentinelle. Les premiers effets peuvent aussi être concomitants (cases blanches encadrées de gris).

Par contre, l'Homme pourra mourir sans que le canari n'ait montré le moindre signe d'intoxication : il s'agit donc d'une très mauvaise sentinelle dans le cas d'expositions prolongées à de faibles concentrations de CO.

Figure 5 : Exposition au CO ; effets comparés sur l'Homme et le canari [SPENCER, 1961]



3.2 Les chats dansants de Minamata...

En 1953, au Sud-Ouest du Japon, des troubles neurologiques ont commencé à être observés sur les chats habitant dans une région précise : la baie de Minamata. Les chats présentaient en effet des crises convulsives, la légende narrant que certains se jetaient dans la mer et s'y noyaient. De ce comportement anormal est issu le qualificatif donné à ces chats : « les chats dansants de Minamata ».

A partir de 1956, les nouveau-nés humains de la région ont commencé à être affectés de malformations orthopédiques et neurologiques, tandis que des adultes souffraient également de troubles neurologiques, les plus fréquents étant des troubles de la sensibilité, une ataxie, voire de légers troubles mentaux [FUJIKI, 1991]. Ces troubles n'étaient pas contagieux mais touchaient principalement les familles de pêcheurs.

Des études (en particulier celle du Dr. Hajime Hosokawa en 1959) ont cherché à faire le lien entre les affections animales et humaines et leur localisation géographique restreinte. Le lien fut fait avec les activités pétrochimiques de la Compagnie Chisso : celle-ci, dans le cadre de sa production d'engrais,

utilisait depuis 1932 comme catalyseur du mercure inorganique (oxyde de Mercure), peu biodisponible et très toxique. Le mercure était ensuite rejeté dans la baie, où il était, sous l'action de méthylations par les microorganismes marins, transformé en mercure organique [WIKIMEDIA, (a), en ligne]. La toxicité du mercure organique est de type neurologique. Le mercure organique contaminait les poissons, aliment principal des pêcheurs... et de leurs chats !

De plus, il a été déterminé qu'un taux de 0,5 ppm de mercure (soit environ 0,3 mg/kg d'aliment) dans l'alimentation est dangereuse pour la santé humaine [CHANG *et al.*, 1974] ; or, les taux relevés dans la baie de Minamata étaient compris entre 0,4 et 23,0 mg/kg de 1961 à 1972.

Cependant, devant les enjeux politiques et économiques dans le Japon affaibli par sa défaite de la Seconde Guerre Mondiale, les résultats du Dr. Hosokawa ne furent pas publiés ni révélés au grand public et les déversements de mercure continuèrent jusqu'en 1966. Les boues contaminées ne furent traitées qu'à partir de 1977.

Il s'agissait donc d'une contamination alimentaire avec une source commune entre l'Homme et l'animal sentinelle qui était ici le chat. La nature et les sources des toxiques ayant pu être identifiées, si des études plus poussées avaient été réalisées lorsque les premiers chats ont commencé à montrer ces signes neurologiques et que les préoccupations de santé publique avaient été aussi importantes qu'aujourd'hui, peut-être que le nombre de malades (2 200) imputés à la contamination aurait pu être moins important.

3.3 Les séminomes des chiens de guerre du Vietnam

3.3.1 Exposition à l' « agent Orange »

L'Administration des Vétérans Américains reçut plus de 40 000 plaintes de vétérans du Vietnam concernant les conséquences de leur exposition à l' « agent Orange » lors de leur service au Vietnam. L' « agent Orange », un herbicide constitué d'acide 2,4-para-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et d'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) fut en effet largement utilisé (42 millions de litres) entre 1965 et 1970 comme défoliant dans la jungle vietnamienne [CALESNICK, 1984]. Les dioxines sont un des sous-produits de la fabrication de l' « agent Orange ».

Les principaux symptômes observés chez les vétérans du Vietnam ayant servi dans des régions traitées à l' « agent Orange » étaient entre autres une augmentation du taux de cancers, une chloracné (signes d'une exposition aux dioxines) et une oligospermie [CALESNICK, 1984]. Ce dernier point a attiré l'attention de Hayes qui s'est alors intéressé au taux élevé d'atteintes testiculaires chez les chiens de guerre du Vietnam [HAYES *et al.*, 1995].

3.3.2 Les effets de l' « agent Orange » sur les chiens de guerre

En effet, lors de la guerre du Vietnam menée par les Etats-Unis de 1964 à 1975, des chiens de guerre furent employés (à 99%, il s'agissait de bergers allemands pure race ou croisés). Ces chiens de guerre du Vietnam, au nombre de 3895 [HAYES *et al.*, 1995], vivaient en binôme avec leur maître chien et vivaient dans les mêmes conditions que les combattants (Photographie 2).

Photographie 2 : Les chiens de guerre du Vietnam [DRAB, en ligne]



Seuls 199 chiens ont survécu (les autres étant morts au combat ou euthanasiés) et furent réaffectés dans des bases américaines dans le monde entier.

Afin de déterminer une dominante pathologique chez les chiens exposés à l' « agent Orange », des autopsies avec prélèvements anatomopathologiques ont été réalisées sur 1663 chiens exposés et décédés au Vietnam ou sur la base américaine d'Okinawa (Japon), et sur les chiens de guerre non exposés décédés dans d'autres pays asiatiques et sur le sol américain. Dix-huit chiens vétérans exposés décédés entre 1971 et 1973 et 96 chiens vétérans exposés décédés entre 1974 et 1978 furent également inclus dans l'étude [HAYES *et al.*, 1990].

Il apparaît très nettement que le risque de tumeur testiculaire, et en particulier les séminomes (la plupart du temps bénins chez le chien), est plus élevé chez les chiens exposés à l' « agent Orange » (Odds Ratio ou OR de 1.9 pour les chiens du Vietnam, de 2,6 pour les chiens d'Okinawa [HAYES *et al.*, 1990], et de 2,3 pour les chiens décédés sur le sol américain [HAYES *et al.*, 1995]). De plus, ce taux est le plus élevé pour les chiens ayant servi près de la base aérienne de Da Nang par laquelle transitaient les barils d' « agent Orange ».

Des expositions chimiques à d'autres substances que l' « agent Orange » sont également rapportées : des dioxines, d'autres herbicides comme l' « agent Blanc » (sels de tri-isopropanolamine et acide 4-amino-3,5,6-trichloropicolinique) ou l' « agent Bleu » (acide cacodylique) et des doses massives de tétracyclines curatives ou prophylactiques pour l'ehrlichiose. Cependant, il ne semble pas y avoir dans la littérature d'incidence augmentée de tumeurs testiculaires suite à l'exposition à ces agents chimiques.

3.3.3 Comparaison avec l'Homme

Une étude interne à l'armée américaine sur les cancers chez les vétérans du Vietnam citée par Hayes en 1990 rapporte 3 cas de cancers testiculaires (toujours malins chez l'Homme) sur 995 vétérans ayant été exposés à l' « agent Orange » contre aucun dans le groupe témoin (1295 vétérans non exposés), la moyenne nationale pour tous les hommes étant de 0,6 cas pour 1 000 [HAYES *et al.*, 1990].

Ainsi, les chiens auraient pu être ici des indicateurs utiles des risques cancérogènes envers les combattants vétérans de guerre du Vietnam. En effet, les résultats des autopsies étaient disponibles dès le début des années 1970 pour certains, cependant, il a fallu attendre 20 ans pour qu'une synthèse soit réalisée, soit plus de dix ans après que les premiers cas aient été diagnostiqués chez l'Homme.

3.4 La catastrophe de Seveso

3.4.1 Toxicité immédiate

Le 10 juillet 1976, un nuage chimique s'échappe de l'usine Icmesa (Nord de l'Italie) et se répand sur la région alentour (à laquelle appartient la commune de Seveso). Les autorités n'ont été averties que le lendemain, et ce n'est que le 16 juillet que les premiers prélèvements ont été réalisés, soit le lendemain du signalement de la première victime humaine (un enfant présentant des lésions caractéristiques de chloracné) et de mortalités soudaines d'animaux [HERITIER, 1991].

Le 19 juillet, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (2,3,7,8-TCDD) est mise en évidence ; le 22, des mesures médicales sont prises et l'évacuation n'est achevée que le 26 juillet, soit deux semaines après la catastrophe. En tout, 193 personnes, soit « seulement » 0,6% de la population exposée, ont été atteintes de chloracné ou de troubles mineurs.

Ainsi, alors qu'une mortalité soudaine et inexplicée de milliers d'animaux sauvages avait eu lieu, les autorités sanitaires ont mis un temps considérable pour réagir. La mortalité des animaux sauvages et domestiques a été imputée à l'alimentation (les dioxines s'étant déposées sur les végétaux consommés ensuite). Le décès de 3 300 animaux domestiques a été enregistré. De plus, 70 000 têtes de bétail ont été

abattues préventivement. Des travaux de décontamination des habitations et des sols ont pris plusieurs années.

3.4.2 Etudes à long terme

Ces études épidémiologiques ont révélé que l'impact pour la santé humaine avait été assez limité, avec des conséquences tératogènes et cancérogènes non décelables [KECK, 1993] bien que très fréquentes lors d'exposition aux dioxines.

Dans le même temps, des études chez les animaux sauvages ont également été conduites dans le but de prévoir à plus long terme les effets sanitaires pour l'Homme qui peuvent avoir un temps de latence extrêmement long (en décennies). Les scientifiques n'ont pas noté une incidence augmentée du taux de malformations fœtales ni de cancers, mais l'équipe du Professeur Redi a découvert une variété mutante de *Mus musculus domesticus* [ARTE TV, en ligne]. Il s'agit d'une variante géographique par mutation chromosomique apparue après la catastrophe de Seveso dans la région. Ainsi, la surveillance des animaux pour aider l'Homme peut donc parfois amener à des conclusions aussi surprenantes qu'intéressantes pour la recherche sur l'évolution génétique...

Dans une deuxième partie, l'étude d'une espèce sentinelle en particulier va être menée : le chien. Cette espèce, comme déjà explicité, est une espèce de choix pour étudier l'exposition humaine ménagère aux polluants chimiques de l'environnement ou de l'alimentation quand les modalités d'exposition sont communes.

L'étude de l'utilisation du chien sera abordée selon les effets des polluants : dans un premier temps, les polluants non cancérogènes de l'air atmosphérique regroupant les affections cardio-respiratoires et les troubles causés par l'exposition aux métaux lourds ; les polluants à effet cancérogènes seront étudiés en second lieu.

DEUXIEME PARTIE :
LE CHIEN, SENTINELLE DE RISQUE
SANITAIRE POUR L'HOMME
- ETUDE PAR EFFETS DES POLLUANTS

1 Le chien, biomarqueur d'effet pour la pollution de l'air ambiant – revue des effets non cancérogènes

Un rapport de l'OMS a évalué que 24% des maladies (et 33% pour les enfants de moins de 5 ans) dans le monde sont causées par des expositions environnementales d'origine infectieuse, parasitaire, ou chimique. Un classement des maladies causant le plus de décès a été établi : les maladies cardiovasculaires et les affections du tractus respiratoire inférieur sont respectivement au premier et au troisième rang. Les polluants chimiques de l'environnement seraient à l'origine de 20% des affections respiratoires dans les pays développés et 42% dans les pays en voie de développement [PRÜSS-ÜSTÜN, 2006]. En France, presque 10 000 décès par an sont liés aux affections respiratoires directement liées à la pollution. L'importance sanitaire de ces maladies justifie une surveillance épidémiologique qui pourrait être menée grâce aux chiens. En effet, de multiples études réalisées sur les chiens montrent une grande ressemblance entre les maladies rencontrées dans les espèces humaine et canine suite à l'exposition à des agents polluants.

Les affections respiratoires sont la plupart du temps une réponse locale de l'organisme à une exposition à un air pollué. Des effets cardiovasculaires et nerveux sont également décrits. Ainsi, l'étude de la pollution de l'air ambiant précèdera l'exposé sur l'utilisation du chien comme sentinelle des affections liées à la pollution atmosphérique, avec l'exemple des métaux lourds.

1.1 La pollution de l'air ambiant

1.1.1 Sources de pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique provient de sources naturelles (lors d'éruptions volcaniques par exemple, une grande quantité de soufre est libérée) ou humaines (origine industrielle ou combustion dans les moyens de transport de combustibles fossiles). Elle peut également être le résultat de réactions chimiques entre polluants déjà présents dans l'atmosphère.

Il peut s'agir de gaz (dioxyde de carbone, ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, etc.), de produits chimiques (hydrocarbures comme le benzène, composés organiques), ou encore des composés particuliers (classés selon leur taille : par exemple, le sigle PM_{10} désigne les particules de diamètre inférieur à 10 μm).

1.1.2 Sources de pollution à l'intérieur des habitats

Outre les polluants atmosphériques qui peuvent pénétrer à l'intérieur des habitations, d'autres sources de pollution de l'air intérieur sont présentes :

- la fumée de tabac (polluant le plus répandu) est composée de plus de 4 000 produits chimiques dont 50 sont reconnus cancérigènes. La fumée se décompose en deux phases [INSERM, en ligne] :
 - une phase vapeur (monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, sulfure d'hydrogène, mercure, composés organiques volatils comme l'acétone, l'ammoniaque, ou le formaldéhyde),
 - une phase particulaire (composée de métaux comme le cadmium, le mercure, le plomb, le nickel, l'arsenic, de radicaux libres, de substances irritantes comme l'acroléine, d'hydrocarbures comme le benzène, etc.) ;
- des polluants chimiques liés à la **combustion** lors de la cuisson, pour les appareils de chauffage ou de production d'eau chaude (monoxyde de carbone) ;
- des **polluants organiques** présents dans :
 - les produits de nettoyage,
 - les produits de toilette (comme les bombes aérosols de déodorant),
 - les tapis (on trouve dans les tapis neufs du 4-phénylcyclohexène, du styrène, du toluène, du formaldéhyde, divers benzènes et de nombreux autres agents ; les tapis servent en outre d'accumulateurs de polluants en les piégeant dans leurs fibres),
 - les enduits, laques, ou poussières, des nouveaux meubles,
 - les herbicides et insecticides,
 - les matériaux de construction, certaines peintures,
 - le matériel d'isolation (amiante).

1.2 Effets délétères sur la santé de la pollution de l'air

1.2.1 Populations à risques

Certains groupes de personnes sont plus sensibles aux polluants atmosphériques : les jeunes enfants, les personnes âgées, les personnes immunodéprimées.

Concernant les effets respiratoires, les personnes à risques sont celles qui souffrent d'allergie, d'asthme, ou d'une autre maladie pulmonaire chronique.

Pour les maladies cardiaques, les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive sont les plus sensibles.

Les personnes exposées professionnellement, de par la fréquence et la durée de l'exposition, sont également à considérer.

1.2.2 Effets respiratoires

1.2.2.1 Exposition à un environnement très pollué

Le « smog » est un terme qui désigne la brume jaune brunâtre que l'on peut observer sur certaines villes : il s'agit en fait d'un mélange de polluants atmosphériques et de brouillard (respectivement fumée, ou smoke en anglais, et brouillard, ou fog en anglais, d'où le terme « smog »).

Une exposition brève peut causer une simple irritation des yeux et de la sphère oro-rhino-laryngée, voire de l'appareil respiratoire profond, mais également une altération de la fonction respiratoire. Une aggravation des maladies cardiovasculaires ou respiratoires déjà présentes comme l'asthme ou est également possible. La mort peut également survenir.

1.2.2.2 Les effets d'une exposition prolongée

Les études ont montré un risque accru de cancers du poumon, de bronchites chroniques, d'anthracose, d'emphysème, de maladies pulmonaires obstructives chroniques. Les sujets fumeurs seraient en outre plus sensibles à l'action des autres polluants.

De plus, une étude a démontré des anomalies sur des radiographies pulmonaires d'enfants en bonne santé vivant à Mexico City [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, (b), 2000]. Mexico City est une ville très polluée avec des taux d'ozone et d'autres gaz toxiques très élevés, et des taux de PM_{2,5} et de PM₁₀

supérieurs de 50% aux recommandations américaines (respectivement 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vs 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vs 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2002].

1.2.3 Effets cardiovasculaires

On suspecte de multiples effets des polluants chimiques et des particules fines sont suspectées sur le fonctionnement cardiaque : arythmie, troubles de la coagulation et des réactions vasoactives [DALES, 2002].

Il a été déterminé que l'augmentation des niveaux de $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} , et de dioxyde d'azote, est associée à des excès de risque relatif (compris entre 1,1 et 3,0%) pour la population générale quant aux maladies cardiaques et cardiopathies ischémiques (risque mesuré par le nombre journalier d'hospitalisations en France pour ces motifs rapporté à la pollution quotidienne) [HOST *et al.*, 2006]. Ces excès de risque relatif montent jusqu'à 4,3% pour les personnes âgées de plus de 65 ans [HOST *et al.*, 2006]. Par contre, il n'y pas d'excès de risque pour le développement de telles maladies pour des niveaux d'ozone élevés [FABRE *et al.*, 2005].

1.2.4 Effets nerveux

Le benzène et ses dérivés (comme le toluène, les xylènes, ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques) peuvent engendrer des troubles nerveux comme une dégénérescence neuronale.

Calderón-Garcidueñas a montré qu'un amincissement de l'épithélium nasal est retrouvé dès l'âge de 8 mois chez les chiens très exposés à la pollution. Ces troubles s'aggravent chez le chien vieillissant avec un remplacement de l'épithélium neurosensoriel par un épithélium squameux et une démyélinisation des axones des nerfs olfactifs [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2002].

Des anomalies sont également mises en évidence au niveau de l'encéphale : il s'agit d'une augmentation du taux de facteur nucléaire $\kappa\text{-}\beta$ (pro-inflammatoire), d'une diminution du nombre de neurones corticaux, et de remaniements vasculaires qui produisent une modification de la barrière hémato-encéphalique.

Le phénomène dégénératif de l'épithélium nasal associé à la proximité anatomique de la cavité nasale avec le système nerveux central fait suspecter une pénétration des polluants chimiques par la voie nasale.

1.3 Le chien face à la pollution atmosphérique

1.3.1 Le chien, sentinelle des affections respiratoires

Il a été démontré que le chien est une espèce expérimentale de choix pour étudier chez l'Homme les effets pulmonaires à long terme de la pollution atmosphérique, de par la similarité anatomopathologique de leurs parenchymes pulmonaires et la proximité des lésions développées en réponse à l'exposition aux polluants chimiques [HEYDER et TAKENAKA, 1996].

Quelques études ont cherché à démontrer s'il existait une corrélation entre le lieu de vie et l'incidence des affections bronchiques ou pulmonaires chez le chien. L'examen radiographique a été choisi pour étudier la présence et la gravité de ces affections, selon des critères décrits par Reif [REIF *et al.*, (a), 1970]. Une différence significative entre des chiens vivant dans les zones les plus polluées et les zones les moins polluées de la ville de Philadelphie (ville très industrialisée avec peu de circulation d'air, ce qui piège les polluants) ont été trouvées pour les chiens âgés de 7 à 12 ans [REIF et COHEN, (b), 1970] : les chiens les plus atteints vivaient dans les zones les plus polluées.

Ces résultats ont été comparés avec ceux de la ville de Boston (moins polluée que Philadelphie) et la ville d'Ithaca (très peu polluée du fait de l'absence d'installations industrielles), ville considérée ici comme témoin. Le classement de ces villes en fonction de leur pollution a été réalisé par la comparaison des taux ambiants de particules en suspension dans l'air et de dioxyde de soufre. Un risque relatif de 2,6 a été déterminé pour les chiens âgés de 10 à 12 ans pour les chiens résidant à Philadelphie ou à Boston par rapport à Ithaca [REIF et COHEN, 1979].

Le fait qu'il n'y ait pas de différence d'incidence avant l'âge de 7 ans pourrait d'après les auteurs s'expliquer par le délai d'apparition des troubles respiratoires après l'exposition, mais aussi du fait que ces maladies apparaissent suite à une exposition prolongée.

Une autre étude rapporte cependant des modifications histopathologiques (en particulier une inflammation chronique du parenchyme pulmonaire et une hypertrophie des nœuds lymphatiques pulmonaires avec anthracose) chez les chiens de toutes classes d'âges [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, (b), 2000].

Enfin, à Mexico City, on relève une superposition des régions de plus forte fréquence des cancers pulmonaires chez l'Homme et des régions où les anomalies histopathologiques des poumons des chiens sont les plus fréquentes (maladies épithéliales ou endothéliales avec remodelage du parenchyme pulmonaire et fibroses locales) [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, (b), 2000].

Ceci suggère l'utilité du chien pour augmenter la compréhension des effets de la pollution atmosphérique sur le système respiratoire des enfants, et ce à la fois dans les pays développés et les pays en voie de développement.

En outre, le chien est un très bon modèle pour étudier l'asthme de l'Homme et plus particulièrement de l'enfant : les réactions immunitaires locales à l'origine de l'asthme sont très proches chez l'Homme et le chien [BICE et GREEN, 2000]. Il a en outre été démontré que l'asthme peut être aggravé par des polluants de l'environnement tels que les particules solides de diamètre inférieur à 1 μm , la fumée de cigarette, ou les composés organiques volatiles.

Ainsi, la surveillance de l'état des poumons chez les chiens en bonne santé ou atteints de maladies respiratoires par la prise régulière de clichés radiographiques (ou par le prélèvement des poumons sur les animaux morts naturellement ou euthanasiés) pourrait être un bon moyen de surveiller l'atteinte pulmonaire de la population canine dans un environnement donné, et donc d'extrapoler sur l'état pulmonaire des enfants vivant avec ces mêmes chiens.

1.3.2 Le chien, sentinelle des affections cardiovasculaires

Des altérations du myocarde ont été relevées sur des chiens en bonne santé vivant à Mexico City, avec une incidence plus forte pour les chiens issus des zones les plus polluées de la ville. De plus, une relation a été déterminée entre les atteintes du parenchyme pulmonaire et celles du myocarde chez ces mêmes chiens [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, (a), 2000].

Il semblerait donc que le chien puisse dans ce cas servir également de sentinelle d'effet pour l'Homme.

1.3.3 Le chien, sentinelle des affections nerveuses

Les modifications anatomopathologiques retrouvées chez les chiens vivant dans des zones très polluées sont similaires à celles retrouvées primitivement dans le cadre des maladies d'Alzheimer et de Parkinson [CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2002].

L'augmentation de l'incidence de ces affections amène à suspecter le rôle de la pollution atmosphérique dans ces maladies. La surveillance des atteintes comportementales chez les chiens vieillissants semble un bon moyen de prévention. Une analyse anatomopathologique du cerveau des chiens présentant ces troubles et vivant dans des zones polluées serait envisageable, quoi que pouvant être traumatisant pour les propriétaires de l'animal.

Le rôle du chien comme sentinelle des effets néfastes des polluants chimiques de l'environnement a été montré. Deux exemples précis de polluants atmosphériques fréquents vont à présent être étudiés : celui de l'arsenic et celui du plomb. Ces deux composés de la famille des métaux lourds ne sont pas présents que dans l'air et sont donc contaminants par de multiples voies, ce qui élargit le champ d'action potentiel du chien sentinelle.

1.4 Le chien, sentinelle pour les intoxications aux métaux lourds

Les métaux lourds (arsenic, plomb, mercure, cadmium, fluor, etc.) participent à la plupart des procédés industriels et entrent dans la composition de nombreux produits chimiques ; leur rejet dans l'environnement, et en particulier dans l'air ambiant, n'a cessé d'augmenter depuis le début de la révolution industrielle. Ces substances peuvent causer des intoxications aiguës ou chroniques pour les populations locales, animales et humaines. Or, la prise de conscience des autorités et de l'opinion publique ne remonte qu'à quelques décennies. L'étude à grande échelle des populations humaines demandant de gros moyens financiers, humains et matériels, les études prenant comme modèle le chien comme sentinelle se sont multipliées. A travers les exemples de l'arsenic et du plomb, les implications de telles études vont être mises en évidence.

1.4.1 Intoxication à l'Arsenic (^{33}As)

L'arsenic, métalloïde constituant de la croûte terrestre, est utilisé dans divers procédés industriels. Il est surtout connu depuis l'antiquité comme poison : une des multiples thèses entourant la mort mystérieuse de Napoléon 1^{er} spéculait qu'il s'agissait d'un empoisonnement à l'arsenic. De même, il est à l'origine de la superstition des acteurs envers la couleur verte, la couleur du Diable : en effet, certains comédiens du Moyen-Âge sont décédés après avoir porté des costumes verts, teints à l'arsenic.

Aujourd'hui, la toxicité des composés arsenicaux est reconnue et l'intoxication à l'arsenic, ou arsenicisme, est fréquente : un rapport de 2001 de l'Agence de Protection de l'Environnement aux Etats-Unis estime qu'entre 28 et 35 millions d'habitants du Bangladesh et que 13 millions d'Américains sont exposés.

1.4.1.1 Généralités sur l'exposition à l'arsenic

Ses emplois industriels, les voies par lesquelles l'Homme est exposé, et la toxicité pour l'Homme sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effets toxiques pour l'Homme de l'arsenic et de ses composés [d'après INRS, (a), en ligne]

composé de l'arsenic	emploi industriel	voie d'absorption	toxicité pour l'Homme	
			aiguë	chronique
composés minéraux (comme le pentoxyde de diarsenic)	- pour la fabrication d'insecticides, d'herbicides, de fongicides, et de raticides - pour l'industrie des colorants - en métallurgie (pour durcir les alliages de Cu, de Pb, ou d'or) - pour l'emballage des animaux - pour l'épilage des peaux en tannerie	80% digestive (donc alimentaire) - respiratoire - percutanée	- troubles digestifs (vomissements, douleur abdominale aiguë, diarrhée hémorragique) - troubles cardio-vasculaires - troubles de la coagulation - hépatonéphrite - encéphalopathie - état de choc, voire mort - si inhalation, inflammation des voies respiratoires - si exposition cutanée, dermatite de contact et troubles neurologiques	- irritation des surfaces en contact avec l'arsenic - hyperkératose, alopecie - hypertension artérielle - polynévrite sensorielle - anémie, thrombocytopénie - diabète non insulino-dépendant - aberrations chromosomiques des lymphocytes - augmentation des cancers du poulmon, de la vessie, et de la peau - effets embryotoxiques et tératogènes
trioxyde de diarsenic	- matière première des pesticides arsenicaux - synthèse de médicaments humains ou vétérinaires - décoloration ou affinage du verre - traitement du bois - en métallurgie (pour durcir les alliages de Cu, de Pb, ou d'or)	- digestive - respiratoire - percutanée	- cf. ci-dessus - brûlures cutanées et oculaires graves - formes suraiguës fréquentes (avec état de choc et mort)	- risque très élevé pour le cancer du poulmon avec un rôle adjuvant du tabac suspecté - suspicion d'autres cancers systémiques - effets embryotoxiques et tératogènes
trihydrure d'arsenic	- en électronique pour le dopage des semi-conducteurs et en synthèse organique - dégagement accidentel dans la métallurgie ou dans la restauration de peinture à l'arsenic	- respiratoire essentiellement - percutanée	- anémie hémolytique avec lésions rénales - troubles digestifs (vomissements, douleur abdominale aiguë) - céphalée, vertiges	pas d'étude épidémiologique disponible

L'arsenic inorganique est le plus toxique, en particulier le trioxyde de diarsenic, qui peut être obtenu suite à la transformation du pentoxyde de diarsenic.

Une voie d'exposition importante à l'arsenic est l'eau de boisson ; ceci concerne surtout les pays en voie de développement. Dans ce cas, l'arsenic peut avoir deux origines :

- l'arsenic est très répandu dans la croûte terrestre : la dissolution de minerais et de roches dans les zones fortement minéralisées (régions thermales, volcaniques aurifères) libère parfois de grandes quantités d'arsenic d'où des concentrations très importantes dans les eaux souterraines. En France, les régions à risques sont les Vosges, le Massif Central et les Pyrénées ;
- les effluents industriels contribuent aussi à ces concentrations élevées.

L'exposition se fait également par les aliments (moins de 10% des apports) ou par inhalation : les concentrations atmosphériques varient du simple au double en zone rurale ou urbaine (0,2 à 1,5 ng/m³ contre 0,5 à 3,0 ng/m³ ; des concentrations de l'ordre de 50 ng/m³ sont atteintes près de certaines zones industrielles) [RAVAULT *et al.*, 2003].

La voie percutanée est considérée comme négligeable lorsque la peau est saine.

1.4.1.2 L'arsenic inorganique dans l'eau de boisson

Des normes ont été édictées en 1993 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : sur la base de critères sanitaires, elles limitent la concentration acceptable à 10 µg d'arsenic par litre d'eau. La norme nationale de la plupart des pays industrialisés est calquée sur cette recommandation. En France, la limite a été abaissée à 10 µg/L fin 2003.

Cependant, la norme nationale de nombreux pays, industrialisés (comme les Etats-Unis d'Amérique ou l'Australie) ou en voie de développement (comme l'Inde ou le Bangladesh), correspond à la limite recommandée cette fois-ci en 1963 par l'OMS : 50 µg/L [WHO, en ligne].

Or, la Dose Journalière Tolérable (DJT) a été évaluée à 0,3 µg/kg/jour par l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis : ainsi, un adulte de 60 kg consommant 1,5 litre d'eau par jour à 50 µg/L reçoit 1,25 µg/kg/jour, soit plus de quatre fois la DJT. Une surexposition concerne par conséquent potentiellement des milliards d'êtres humains.

En outre, une étude a montré que l'exposition à l'arsenic via l'eau de boisson *in utero* ou dans l'enfance augmente la mortalité des jeunes adultes d'affections pulmonaires bénignes et malignes [SMITH *et al.*, 2006].

Devant les effets très délétères de l'exposition chronique à l'arsenic (en particulier cardiovasculaires et cancéreux), il est donc important de bien mettre en application ces recommandations. Dans le contexte de l'intoxication à l'arsenic, l'emploi d'un animal sentinelle buvant la même eau de boisson et respirant le même air que l'Homme semble particulièrement judicieux.

1.4.1.3 L'arsenic et le chien

Chez les animaux domestiques, 69% des cas d'arsenicisme concernent le chien avec un pic d'exposition pour la période d'âge de 2 à 6 mois. Dans 80% des cas, une exposition ménagère à des pesticides a été rapportée par le propriétaire qui ignorait que ces produits contenaient des composés arsenicaux [SELBY *et al.*, 1977].

De plus, les symptômes causés par l'exposition aiguë ou chronique à l'arsenic sont les mêmes chez le chien que chez l'Homme.

Les biomarqueurs employés pour la détection de l'arsenic sont les différentes formes chimiques de l'arsenic et sont recherchés dans les poils, le sang, ou les urines [RAVAULT *et al.*, 2003] ; ces biomarqueurs sont les différentes formes de l'arsenic. Les urines sont le prélèvement de choix car l'arsenic organique est distinguable de l'arsenic inorganique beaucoup plus toxique.

Ainsi, le chien semble un modèle viable en tant que sentinelle de l'exposition humaine à l'arsenic, surtout pour l'enfant qui est exposé au même environnement. Le prélèvement d'urines est facilement réalisable par le propriétaire et permettrait une détection de l'exposition de cohortes de chiens et donc des enfants en contact avec ces chiens.

1.4.2 Intoxication au Plomb ($_{82}\text{Pb}$)

L'intoxication au plomb, ou saturnisme (par association des alchimistes moyen-âgeux de l'élément avec la planète Saturne), est décrite depuis l'Antiquité, période à laquelle le plomb était largement utilisé dans le domaine de la plomberie. Sa grande malléabilité et de son bas point de fusion en faisaient un matériau de choix. Le plomb a été utilisé dans de très nombreux domaines.

Cependant, la plupart des applications historiques du plomb ont maintenant été proscrites en raison de sa toxicité.

1.4.2.1 Généralités sur l'exposition au plomb

1.4.2.1.1 Emplois

Traditionnellement employé dans l'imprimerie (en alliage avec l'étain et l'antimoine) et la métallurgie (fonderie), il est aujourd'hui principalement utilisé pour la fabrication d'accumulateurs électriques (72% de la consommation mondiale en 2004).

Ses emplois sont cependant toujours très variés et touchent de nombreux secteurs : peintures, fabrication de munitions de guerre ou de chasse, radioprotection, synthèse d'antidétonants pour les carburants automobiles (même si cet emploi est de moins en moins répandu), toiture (plaques de plomb recouvrant des bâtiments industriels, en voie de remplacement pour des plaques zinguées).

1.4.2.1.2 Pharmacocinétique

La principale voie d'absorption est la voie pulmonaire, avec une rétention dans le tractus respiratoire inférieur des particules de plus de 0,5 μm de diamètre. La voie d'absorption digestive est plus annexe et dépend de nombreux facteurs d'âge et du régime alimentaire.

La distribution dans l'organisme se fait grâce au sang ; il s'accumule dans le système nerveux central et périphérique, le foie, les reins, les muscles, et la trame minérale osseuse (dans laquelle sa demi-vie atteint plusieurs décennies chez l'Homme contre quelques semaines dans les autres organes).

Il est éliminé dans les fèces, la bile, les urines, ou encore le lait.

1.4.2.1.3 Toxicité pour l'Homme

Toxicité aiguë

Les intoxications aiguës sont rares et concernent surtout des accidents industriels. Les symptômes sont alors une gastro-entérite hémorragique, une encéphalopathie, une anémie hémolytique, et une insuffisance rénale.

Toxicité chronique

Lors d'intoxication chronique, sont retrouvés des symptômes de type douleurs abdominales, paralysie, crises de gouttes par hyper-uricémie suite à une néphropathie, baisse de la fertilité, mortalité, retards mentaux, voire coma convulsif chez les jeunes enfants. Les examens sanguins révèlent une anémie (le plomb interférant avec la synthèse de l'hème dans la moëlle osseuse) et une insuffisance rénale. Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence à ce jour [INRS, (b), en ligne].

Normes

Du fait de la grande toxicité du plomb, des normes concernant la teneur maximale recommandée en plomb ont été édictées par l'OMS pour l'eau de boisson : la norme est passée de 50 µg/L fin 2003 à 25 µg/L et il est prévu d'arriver à 10 µg/L fin 2013.

De même, la législation du travail en France est très stricte pour la protection des salariés exposés et des visites médicales régulières sont organisées avec mesure de la plombémie. Le travail est interdit pour les femmes enceintes travaillant dans un environnement exposé ; un article du Code du Travail [Code du travail, décret de 2003] indique les conditions pour lesquelles une surveillance particulière, voire un arrêt de travail, sont envisagés : concentration de plomb dans l'air supérieure à 0,05 mg/m³ (moyenne pondérée sur les huit heures quotidiennes de travail) ou plombémie supérieure à 200 µg/L chez l'homme et 100 µg/L chez la femme.

1.4.2.1.4 Surveillance biologique de l'exposition au plomb

On utilise principalement trois biomarqueurs :

- la mesure du taux de plomb dans le sang est un très bon indicateur dans le cadre d'une exposition chronique. La **plombémie** atteint un taux d'équilibre trois mois après le début de l'exposition et diminue un mois après la fin de l'exposition. Dans la population générale, les valeurs de la plombémie sont inférieures à 90 µg/L chez l'homme et 70 µg/L chez la femme. Il existe néanmoins une très grande variabilité individuelle entre la plombémie et l'expression clinique, à la fois chez l'Homme et chez le chien [GHISLENI *et al.*, 2004 ; KOH et BABIDGE, 1986]. L'hypothèse de la variabilité génétique de la sensibilité au plomb a été avancée chez l'Homme [OMALAJA, 2000] et est fortement suspectée chez le chien ;

- la mesure de l'activité de l'**acide delta-aminolévulinique (ALA)** : cette enzyme qui intervient dans la synthèse de l'hème est inhibée par le plomb ; il existe donc une corrélation négative entre l'activité de cette enzyme et la plombémie. Le taux d'ALA sanguin (ALAD) ou urinaire (ALAU) sont mesurables. La mesure de ces taux est très utile lors d'intoxication aiguë car ils s'élèvent dès la deuxième semaine d'exposition et se normalisent très rapidement. Cet indicateur est sensible et révèle des intoxications pour des élévations légères à modérées de la plombémie (dès 59 µg/L d'après Ambrogi bien que les auteurs précisent que ce test est beaucoup plus sensible pour une plombémie supérieure à 100 µg/L [AMBROGI *et al.*, 1996]) ; cependant, une étude a déterminé que la mesure de cette activité n'est pas fiable sur les chiens asymptomatiques [GHISLENI *et al.*, 2004] ;
- le dosage des **protoporphyrines liées au Zinc (PPZ)** : le plomb inhibe l'enzyme (l'hème synthétase) qui permet l'incorporation du Fer dans la molécule d'hème. Le Zinc remplace alors le Fer. Le taux de PPZ est fortement corrélé à la plombémie, mais n'augmente que pour une plombémie de 200 µg/L de sang en atteignant un plafond à 900 µg/L. Par contre, chez le chien, le plomb inhibe davantage la coproporphyrinogène décarboxylase que l'hème synthétase, modifiant l'incorporation du Zinc dans l'hème [MILHAUD *et al.*, 1990]. Il n'y a donc pas de corrélation entre les PPZ et la plombémie pour de faibles valeurs de la plombémie [AMBROGI *et al.*, 1996].
La concentration sanguine en PPZ ne diminue que 2 à 4 mois après la fin de l'exposition, et peut donc être utilisée pour mettre en évidence des intoxications anciennes.

1.4.2.2 Le chien, sentinelle du saturnisme chez les enfants

1.4.2.2.1 Similitudes cliniques et épidémiologiques entre le chien et l'enfant

L'utilisation du chien comme espèce sentinelle pour le saturnisme, en particulier des jeunes enfants, est sans aucun doute l'exemple le plus discuté dans la littérature : la proximité de l'environnement du jeune enfant et du chien (ils partagent le même domicile, vivent en proximité avec le sol, et ont tendance à porter à la bouche de la terre, des objets et leurs doigts sales) permet d'envisager cette possibilité. Bien qu'un mimétisme du comportement du chien soit souvent remarqué chez les enfants vivant avec un chien [THOMAS *et al.*, 1976], il n'y a pas de différence significative entre les enfants vivant avec un chien de ceux vivant sans [BERNY *et al.*, 1995] : il n'y a donc pas d'influence positive du chien sur l'exposition de l'enfant.

Les symptômes causés par l'exposition aiguë ou chronique au plomb sont très proches chez le chien et chez l'Homme : manifestations digestives et nerveuses, avec la quasi-pathognomonique « crise d'hystérie » du chien (peur, excitation, courses sans but, cris).

De plus, les classes d'âge touchées sont les mêmes : il s'agit des enfants de 1 à 3 ans et des chiens de moins de un an. Dans les deux cas, l'origine de l'intoxication est le plus souvent reliée à une rénovation de façade du bâtiment habité ou d'un bâtiment voisin (le plomb est alors issu des peintures utilisées en extérieur et est retrouvé dans l'air ambiant, les poussières, la terre, etc.). De plus, une étude a montré que le taux de contamination du sol en plomb est plus élevé dans les zones industrielles que dans les zones résidentielles [KOMARNICKI, 2004] : les poussières et la terre, terrain de jeu des chiens et des enfants, sont donc des facteurs contaminants non négligeables.

On dose la plombémie et les ALA dans le cas du chien, ce qui nécessite un prélèvement de sang. Les valeurs moyennes de la plombémie sont comparables chez l'enfant et le chien (respectivement de 150 à 400 µg/L et de 80 à 190 µg/L). La valeur seuil de plombémie présentant un danger pour la santé est la même chez l'Homme et le chien (100 µg/L) bien que les plombémies moyennes soient fréquemment plus élevées sans qu'il n'y ait d'expression de signe clinique ou subclinique.

1.4.2.2.2 Le chien, sentinelle de choix pour l'exposition des jeunes enfants au plomb ?

La plus grande sensibilité du chien à l'intoxication au plomb a été évoquée : en effet, le chien présente des symptômes du saturnisme pour des valeurs de plombémie très basses (en-dessous de 180 µg/L) alors qu'il n'y a pas de cas de saturnisme pour des plombémies aussi faibles chez les enfants [KOH et BABIDGE, 1986].

Deux études mettent en évidence une corrélation entre la plombémie des jeunes enfants et celle de leur chien de compagnie [THOMAS *et al.*, 1976 ; BERNY *et al.*, 1995]. Cette corrélation est la plus forte pour des enfants de moins de 6 ans [BERNY *et al.*, 1995].

Plus interpellant, le fait d'obtenir une valeur de plombémie supérieure à 100 µg/L chez un chien multiplie par 5.4 la probabilité d'obtenir une plombémie supérieure à 100 µg/L chez au moins un membre de la famille par rapport à une plombémie du chien inférieure à cette valeur seuil [BERNY *et al.*, 1995]. Plusieurs cas de saturnisme subclinique sont rapportés : ces cas ont été diagnostiqués chez des enfants en bas âge grâce à l'expression clinique du saturnisme de leur

chien qui a motivé une mesure de la plombémie du chien, puis des enfants des familles [DOWSETT et SHANNON, 1994].

La gravité de l'intoxication chez les jeunes enfants (retards mentaux, morts) justifie la recherche précoce d'une plombémie élevée. Cependant, les plombémies ne sont pas toujours corrélées avec les taux ambiants, d'où l'idée d'utiliser le chien pour déterminer si les régions suspectées (ou non) sont réellement à risque.

1.4.2.2.3 L'utilisation du chien pour localiser les zones d'exposition

La mesure de la plombémie du chien est directement corrélée à celle des jeunes enfants. Ainsi, afin d'évaluer l'impact de la pollution environnementale en plomb d'un milieu donné, suivre la plombémie des chiens résidants semble être un bon compromis, menant, le cas échéant, à des analyses portant sur les enfants.

Quelques études ont été menées dans le but de comparer la plombémie des habitants de régions urbaines, rurales, et de zones proches de mines de plomb ou d'industries utilisant du plomb. Les chiens vivant en ville en Inde ont des plombémies élevées (dans 70% des cas, la plombémie est supérieure à 100 µg/L [SWARUP *et al.*, 2000]). Les chiens australiens ont une plombémie moyenne plus élevée dans la ville minière de Broken Hill (217 µg/L) que sur les îles sauvages de Kangaroo (72 µg/L) [KOH et BABIDGE, 1986]. Les chiens vivant près d'une usine recyclant des batteries à Villefranche-Sur-Saône ont une plombémie moyenne de 684 µg/L contre 400 µg/L pour ceux vivant en zone témoin [MANGIN, 2002].

Ainsi, **le chien est un très bon modèle de sentinelle de l'exposition humaine**, et en particulier des **jeunes enfants, au plomb**. Le prélèvement du sang étant moins traumatisant pour les enfants et les parents quand il est réalisé sur le chien que sur le jeune enfant, il serait envisageable de généraliser la recherche des concentrations sanguines en plomb dès que le moindre doute clinique est mis en évidence ou que la zone géographique habitée est suspectée d'être contaminée.

Une dernière famille de polluants peut donc être à présent envisagée : les polluants cancérogènes. En effet, une sentinelle doit montrer les effets à long voire à très long terme des toxiques. Les cancers induits par les polluants chimiques étant des affections pouvant se développer chez l'Homme des décennies après l'exposition, l'étude des chiens pourrait se révéler très utile pour la prévention et la prise en charge précoce des malades.

2 Le chien, sentinelle pour les polluants à effet cancérogène

La pollution de l'air ambiant à l'intérieur des habitations est principalement constituée de la fumée du tabac et des polluants de l'air extérieur qui pénètrent dans les bâtiments. De plus, l'air ambiant pollué est, comme explicité plus haut, un milieu très propice pour l'utilisation du chien comme espèce sentinelle, car cette espèce partage véritablement le même lieu de vie et respire le même air que l'Homme.

La plupart des formes de cancers chez le chien ressemblent aux cancers chez l'Homme tant par leur évolution clinique, leurs expressions anatomopathologiques, que par les facteurs de risques connus.

De nombreuses études portant sur les cancers chez les chiens exposés à des polluants chimiques ont été réalisées. Il s'agissait la plupart du temps d'études Cas / Témoins qui ont montré une corrélation entre les cancers touchant les Hommes et ceux touchant les chiens.

La sphère oro-rhino-laryngée, l'appareil respiratoire, et l'appareil urinaire, sont les sites d'entrée et d'élimination des carcinogènes de l'environnement. Chez l'Homme, ces appareils sont ceux sur lesquels les effets de ces carcinogènes sont les plus remarquables.

2.1 Le chien, sentinelle pour les cancers de l'appareil respiratoire

2.1.1 Les cancers des voies respiratoires supérieures (sinus, cavités nasales, et amygdales)

Le tabagisme passif est le fait d'inhaler de manière involontaire la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs. Si le tabagisme passif concerne l'Homme, il peut évidemment également concerner les animaux de compagnie.

Comme le rapporte Reif, il a été démontré chez l'Homme une augmentation des cancers des sinus et des cavités nasales chez les personnes non fumeuses mais exposées régulièrement à la fumée de cigarette [REIF *et al.*, 1998].

La fumée du tabac inhalée par l'entourage du fumeur (ou courant secondaire) est plus riche en monoxyde de carbone et composés non brûlés que celle inhalée par le fumeur avec le courant primaire de la cigarette : en effet, lorsque la cigarette se consume seule dans un cendrier par

exemple, la température et l'apport en oxygène diminuent, d'où une moins bonne combustion [DAUTZENBERG, 2001].

Si le cancer des voies respiratoires supérieures est assez rare chez l'Homme (moins de une fois pour 100 000 cas), il s'agit chez le chien du cancer le plus fréquent de l'appareil respiratoire (5% des cancers), toutes localisations confondues.

2.1.1.1 Rappels épidémiologiques et exemples d'études

L'Odds Ratio est un indicateur de risque qui donne une valeur approximative du risque relatif constitué par telle ou telle exposition : il s'agit d'un rapport de probabilité calculé dans les études Cas / Témoins : un OR égal à 1,0 correspond à une absence de corrélation entre le facteur d'exposition et la maladie. Plus l'OR est élevé, plus l'association entre la maladie et l'exposition est forte.

Une étude portant sur 492 chiens de Pennsylvanie et étudiant l'exposition à de nombreux carcinogènes a montré un Odds Ratio (ou OR) pour ce qui concerne l'exposition domestique aux appareils de chauffage à charbon (4,2), au kérosène (2,2), ou à des produits chimiques stockés dans les zones auxquelles le chien a accès (5,5) [BUKOWSKI *et al.*, 1998]. Ceci signifie, par exemple pour les appareils de chauffage à charbon, que le chien a 4,2 fois plus de risques de développer un cancer du tractus respiratoire supérieur s'il est exposé à un environnement chauffé par un appareil à charbon que par un autre moyen non polluant (par exemple, électrique).

L'exposition aux sprays anti-puces (dont l'excipient alcool d'isopropyle a été reconnu carcinogène chez l'Homme) est également un facteur de risque : l'OR est en effet égal à 2,0 [REIF *et al.*, 1998] ou à 1,6 [BUKOWSKI *et al.*, 1998] suivant les études.

Pour ce qui est des adénocarcinomes des amygdales, premier lieu (chronologique) de drainage lymphatique de la sphère oro-pharyngée, un excès de risque pour les chiens vivant dans un environnement urbain par rapport à un environnement rural a été mis en évidence [REIF et COHEN, 1971].

Une autre étude Cas / Témoins portant sur 481 chiens dans le Colorado a pris en compte l'exposition des chiens à quelques carcinogènes connus du tractus respiratoire chez l'Homme : le tabac (avec le calcul d'un index d'exposition prenant en compte le nombre de cigarettes fumées par le ou les personnes fumeuses vivant avec le chien, depuis combien d'années le chien est exposé, et le temps passé par le chien à l'intérieur de l'habitation), l'amiante, ou les poussières de

bois (des feux de cheminée). Les expositions aux polluants liées à la proximité de sites industriels ont également été prises en considération [REIF *et al.*, 1998]. A chaque fois, plus l'exposition était importante, en temps et / ou en durée, plus le risque de développer une pathologie du tractus respiratoire supérieur était élevé.

2.1.1.2 Le cas des chiens dolichocéphales

Les chiens dolichocéphales sont des chiens au « crâne allongé », c'est-à-dire avec un long nez. L'exemple type est le berger allemand. A l'inverse, les chiens brachycéphales sont des chiens au « crâne court », c'est-à-dire au nez aplati. L'exemple type est le bulldog.

Si l'on considère l'exposition au tabac liée aux caractéristiques anatomiques et morphologiques des chiens, l'excès de risque est significatif (OR = 2,0) pour les chiens dolichocéphales exposés, cet OR montant à 2,5 pour les chiens les plus exposés au tabac. L'OR pour les chiens brachycéphales exposés est égal à 0,5, ce qui montre une corrélation négative [REIF *et al.*, 1998]. L'étude de Bukowski n'a pas montré que l'exposition à la fumée de cigarette augmentait les risques de cancers sino-nasaux, mais un OR de 3,2 pour les chiens dolichocéphales a été calculé [BUKOWSKI *et al.*, 1998].

Le fait que les chiens dolichocéphales soient plus sensibles aux polluants cancérigènes de l'environnement s'explique par la taille des cornets nasaux (plus importante chez les chiens à nez long) qui offrent une surface sur laquelle les carcinogènes peuvent se déposer et exercer leur action localement.

A contrario, un excès de risque liés aux cancers du poumon dans un contexte de tabagisme passif chez les chiens brachycéphales a été clairement mis en évidence (OR de 2,4 contre 0,9 pour les dolichocéphales [REIF *et al.*, 1992]). Ainsi, le nombre de cancers du poumon est moins important chez les dolichocéphales que chez les brachycéphales et chez l'Homme, chez qui le nez est donc un filtre peu efficace, ne piégeant pas les particules et les substances chimiques qui, de fait, arrivent jusqu'aux alvéoles pulmonaires où elles exercent leurs effets cancérigènes.

Ainsi, les chiens, et en particulier les chiens dolichocéphales, semblent constituer une espèce sentinelle intéressante vis-à-vis du risque de cancers des voies respiratoires hautes chez l'Homme. La surveillance des voies respiratoires supérieures des chiens appartenant à des fumeurs pourrait permettre une prise de conscience des propriétaires quant à leur propre santé. De plus, Bukowski a estimé qu'un cancer sino-nasal sur sept était dû à l'exposition au charbon ou au kérosène [BUKOWSKI *et al.*, 1998]. Ainsi, il serait du devoir du vétérinaire après diagnostic d'un tel

cancer de questionner le propriétaire sur ses installations de chauffage et de l'informer d'un éventuel risque lié à celles-ci.

2.1.2 Les cancers du parenchyme pulmonaire

Le cancer du poumon chez le chien est, contrairement aux cancers des sinus ou des cavités nasales, assez rare : 4 cas environ sur 100 000 chiens [DORN *et al.*, 1968].

Une étude cas – témoins portant sur 176 chiens des Universités vétérinaires de l'Illinois et du Colorado a montré un excès de risque du cancer du poumon pour les chiens exposés de manière passive par leur propriétaire à la fumée de cigarette (OR de 1,6, avec un OR de 3,4 pour une consommation journalière de plus de deux paquets [REIF *et al.*, 1992]). Ce chiffre se rapproche de l'excès de risque calculé pour les personnes exposées de manière passive à la fumée de cigarette : 1,35 [REIF *et al.*, 1992].

Une différence significative quant à l'incidence des cancers entre l'exposition au tabac de chiens auxquels on a fait fumer par trachéotomie des cigarettes avec ou sans filtre a été déterminée [AUERBACH *et al.*, 1970]. Cette donnée pourrait être extrapolée à l'Homme, étant donné que les taux de goudron et de nicotine dans la fumée des cigarettes sans filtre sont respectivement deux fois et 1,5 fois supérieurs que pour les cigarettes avec filtre (34,8 mg vs 17,8 mg par cigarette pour le goudron et 1,85 mg vs 1,17 mg pour la nicotine) [AUERBACH *et al.*, 1970].

2.1.3 Cas particulier de l'exposition à l'amiante

2.1.3.1 Données épidémiologiques

Les effets cancérogènes de l'amiante, matériau utilisé pour l'isolation thermique, sont connus depuis des décennies. Sa fabrication, son importation, et sa commercialisation, sont interdites en France depuis 1996.

Des dizaines de milliers de travailleurs ont été exposés dans le cadre de leurs activités professionnelles dans les unités d'extraction (dans les mines), dans les usines de fabrication de matériaux à base d'amiante (fibrociment, textile amianté, etc.), mais aussi pour les travaux d'isolation (dans le bâtiment, dans la confection de fours industriels, dans la fabrication de matériel thermique et frigorifique, dans les chantiers navals). Enfin, l'amiante a aussi été utilisée comme protection contre la chaleur (gants, tabliers, cordons, couvertures...) dans diverses industries : chantiers navals, sidérurgie, fonderie, fabrication de verre, industrie du bâtiment, etc.

Aujourd'hui, le désamiantage des bâtiments constitue une préoccupation majeure chez tous les professionnels du bâtiment.

Une étude portant sur le suivi sanitaire de 17 800 ouvriers américains exposés à l'amiante lors de travaux d'isolation a montré un excès de mortalité de 613 personnes (2271 décès contre 1659 attendus), avec un ratio maximal de 6,1 ($\frac{\text{observés}}{\text{attendus}}$) pour la tranche d'âge 30-34 ans.

Par rapport aux décès liés à des cancers, le ratio $\frac{\text{observés}}{\text{attendus}}$ s'élève à 3,1, avec une augmentation de l'incidence pour tous les types de cancers, le maximum concernant les cancers du poumon (4,6). Les mésothéliomes pleuraux, péritonéaux, et péricardiques, très rares dans la population générale, sont aussi sur-représentés de manière significative.

Ces cancers, pour la plupart, se sont déclarés plus de 30 ans après l'exposition à l'amiante [SELIKOFF *et al.*, 1980].

Enfin, si la plupart des personnes sont exposées à leur travail, des voies d'exposition secondaires existent : en effet, les personnes exposées peuvent ramener à leur insu dans leur domicile des fibres sur leur vêtements, sur leurs cheveux, ou sur leur peau. Les membres de leurs familles et leurs animaux domestiques sont ainsi exposés. Les personnes et les animaux résidant près de sources industrielles d'amiante sont également exposés.

2.1.3.2 Le chien, sentinelle de l'exposition à l'amiante

La forte prévalence des cancers chez les personnes exposées, la gravité des symptômes, le très long délai de latence entre l'exposition et l'apparition des premiers symptômes, ainsi que les différents modes de contamination, expliquent que la recherche d'une espèce sentinelle est une préoccupation sanitaire de grande importance.

Une étude portant sur 16 chiens atteints de mésothéliomes a montré une atteinte de chiens âgés de plus de 5 ans, avec un OR de 8,0 pour les chiens dont les propriétaires sont exposés à l'amiante en dehors du lieu de vie du chien. Une source d'exposition certaine à l'amiante a été mise en évidence pour 12 des 16 chiens (75%) [GLICKMAN *et al.*, 1982].

Un excès de risque a également été déterminé chez les chiens traités aux pesticides en poudre (OR égal à 11,0) dans lesquels ont été observées des fibres d'amiante microscopiques [GLICKMAN *et al.*, 1982].

Enfin, le fait de résider dans un milieu urbain par rapport à un milieu rural montre un OR de 4,0. Le fait que ce chiffre soit significatif pour le premier lieu de vie de l'animal mais non pour sa résidence actuelle ou son lieu de vie le plus long met en exergue le rôle de l'exposition précoce des animaux dans la genèse du mésothéliome [GLICKMAN *et al.*, 1982].

Dans cette étude, le nombre de fibres d'amiante dans les poumons des chiens atteints de mésothéliomes et autopsiés était plus élevé que chez les chiens témoins [GLICKMAN *et al.*, 1982]. Une autre étude portant sur 5 chiens atteints de mésothéliome détermine qu'entre 20 et 70 fibres pour 10 grammes de poumon sont comptées chez les chiens atteints de mésothéliome contre 2,5 fibres pour 10 grammes de poumons chez les chiens témoins [HARBISON et GODLESKI, 1983]. Les fibres d'amiante retrouvées dans les poumons des patients autopsiés constitueraient donc un bon marqueur d'exposition.

Du fait de la très grande similarité entre les mésothéliomes du chien et de l'Homme, le développement d'un registre des cas animaux de mésothéliomes permettrait d'identifier les personnes à risque quant aux maladies liées à l'exposition à l'amiante.

2.2 Le chien, sentinelle pour les cancers de la vessie

2.2.1 Comparaison épidémiologique entre l'Homme et le chien

Les catégories professionnelles à risque pour le cancer de la vessie sont les peintres, les paysans, les personnes chargées de l'épandage des pesticides, les chauffeurs routiers, les ouvriers des industries pétrochimiques et de diverses industries chimiques.

Ce cancer représente 4% des cancers humains contre 1% chez le chien. Chez l'Homme, différentes études ont montré qu'une forte proportion des cancers de la vessie serait associée à une exposition à la fumée de cigarette ou à des produits chimiques carcinogènes tels que les amines aromatiques. La ressemblance histologique entre la vessie du chien et de l'Homme ainsi que la période de latence du cancer de la vessie estimée à au moins vingt ans après la première exposition chez l'Homme contre moins de dix pour le chien nous conduisent à penser qu'utiliser le chien comme espèce sentinelle pourrait permettre une identification précoce des toxiques cancérogènes de l'environnement.

Une étude portant sur 114 chiens atteints de cancers de la vessie a montré une proportion élevée (87/114, soit 76%) des carcinomes des cellules transitionnelles, ce cancer étant considéré chez

l'Homme comme le type histologique de cancer lié à une exposition environnementale à des carcinogènes [HAYES, 1976].

2.2.2 Facteurs de risques

Une étude a cherché à déterminer s'il y avait une corrélation entre certains types de cancers et les activités industrielles existant autour du lieu d'habitation des chiens [HAYES *et al.*, 1981] : 8 760 chiens atteints de cancers et issus de onze états Américains et de deux états Canadiens ont été recensés. Une corrélation forte et statistiquement significative a été trouvée entre les cancers de la vessie et la présence de sites industriels. Une relation entre le nombre de cancers et le taux d'industrialisation a même été déterminée, cette relation étant la même chez les personnes vivant dans les mêmes zones géographiques que les chiens étudiés. Cependant, dans cette étude, aucune identification ni dosage des polluants chimiques n'ont été réalisés, le taux d'industrialisation n'étant mesuré que par la proportion de la population active travaillant dans une usine.

Concernant les prédispositions raciales, il apparaît que le Scottish Terrier et le berger Shetland sont les espèces les plus touchées (OR respectivement de 12,9 et 7,6) [HAYES, 1976]. Une prédisposition génétique des chiens de type Terrier est également suspectée. Une étude cas – témoins (portant sur 166 chiens de race Scottish Terrier) a montré un risque accru d'apparition de cancer de la vessie pour les chiens exposés à des champs ou à un jardin traité avec un ou plusieurs herbicides et insecticides (OR de 7,2), ou avec un ou plusieurs herbicides seulement (OR de 3,6) [GLICKMAN *et al.*, 2004].

Les produits à base d'acides phénoxyacétiques (comme le 2,4-para-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D) multiplient le risque de cancers de la vessie par 4,4 par rapport à l'utilisation d'herbicides ne contenant pas ces produits chimiques [GLICKMAN *et al.*, 2004].

Le risque de cancer de la vessie augmente également avec l'application d'un insecticide local comme les anti-puces en formulation spot-on (OR de 3,5 pour au moins deux applications par an) comprenant de nombreux excipients dérivés des hydrocarbures [GLICKMAN *et al.*, 1989].

2.2.3 Intérêts d'un réseau épidémiologique

Obtenir des informations d'un réseau épidémiologique sentinelle pour les cancers de la vessie pourrait ainsi être considéré comme une urgence étant donné l'augmentation des cas de cancers de la vessie chez l'Homme dans les zones les plus industrialisées des Etats-Unis. L'obésité étant également un problème de santé publique primordial dans les pays développés, il serait intéressant

de surveiller la proportion de cancers de la vessie chez les personnes souffrant d'un surpoids important, l'exemple du chien pouvant laisser présager une corrélation positive.

2.3 Le chien, sentinelle pour les lymphomes

Face à l'augmentation rapide et constante du nombre de cas de lymphomes humains non hodgkiniens, les facteurs de risque pour l'apparition de cette maladie ont été recherchés ; les multiples causes d'immunodéficience (congénitale, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, etc.) ou encore des antécédents familiaux de lymphome, sont les éléments les plus fréquemment retrouvés.

L'exposition des fermiers américains au 2,4-D a, dans plusieurs études, été corrélée à une augmentation du nombre de lymphomes (résultats statistiquement interprétables). Etant donnée la fréquence d'utilisation et le nombre important de personnes exposées à ce produit chimique, il a été recherché si le 2,4-D provoquait également chez l'animal de compagnie une augmentation des lymphomes. Les caractéristiques biologiques, histologiques, et épidémiologiques étant similaires entre le lymphome humain non hodgkinien et le lymphome malin canin, le choix du chien a été logiquement adopté.

Une étude cas – témoins de Hayes portant sur 945 chiens dont 491 atteints de lymphomes malins a déterminé une augmentation de la fréquence des cas pour les chiens vivant à moins de 3,2 km d'usines ou d'équipements connus pour émettre des produits chimiques dans l'atmosphère. En outre, une association (OR de 1,9) a été trouvée entre le développement d'un lymphome malin par un chien et l'emploi par son propriétaire sur son terrain de 2,4-D, avec un risque accru pour quatre applications ou plus par an [HAYES *et al.*, 1991].

L'exemple du 2,4-D est particulièrement intéressant car le chien s'avère une sentinelle de choix pour les divers effets cancérogènes (sur la vessie ou le tissu lymphoïde) de cet herbicide couramment employé.

De plus, les résultats présentés ci-dessus amènent à penser que le lymphome malin du chien peut s'avérer un modèle utile pour l'étude des lymphomes humains non hodgkiniens induits par l'environnement.

Lorsque les effets toxiques des polluants sont, à l'exemple du 2,4-D, connus, à la fois chez l'Homme et chez le chien, la mise en place d'enquêtes sur l'usage de ces produits semble primordiale, avec comme but final un encadrement très strict de leur fabrication et de leur usage, voire une interdiction totale de leur fabrication et de leur emploi, comme ce fut le cas pour l'amiante.

Par contre, il existe de nombreux produits chimiques dont la toxicité aiguë est reconnue mais dont on ne connaît pas encore les effets lors d'exposition chronique à faible dose sur la santé humaine et animale. De même, étant donné les milliers de substances que nous côtoyons chaque jour (dans l'air ambiant, les aliments, les produits ménagers et d'hygiène, etc.), il est envisageable que des molécules *a priori* non toxiques puissent le devenir à la suite d'interactions entre elles, ou avec des produits déjà reconnus comme toxiques.

Dans ce contexte, la mise en place d'études épidémiologiques de surveillance pour déterminer de nouvelles toxicités est essentielle, et les exemples développés dans cette partie ont souligné l'intérêt de la surveillance du chien pour diverses maladies toxico-induites.

Ainsi, le chien apparaît comme un excellent moyen pour révéler, dans des délais plus courts que les études épidémiologiques strictement humaines, les rôles inconnus des substances chimiques de l'environnement qui peuvent intervenir dans le développement des maladies chroniques humaines, et en particulier des cancers.

Cependant, la mise en place de réseaux de surveillance à grande échelle du chien est-elle possible ? Selon quel protocole et en suivant quelles conditions de qualité ? Quel rôle le vétérinaire praticien doit-il jouer dans cette optique ?

TROISIEME PARTIE :
RESEAUX D'EPIDEMIOSURVEILLANCE
ET PERSPECTIVES D'AVENIR

1 Quel rôle pour le vétérinaire ? Implication dans des réseaux épidémiologiques de surveillance des animaux de compagnie

L'identification et le suivi des maladies du chien pourraient apporter une source importante de renseignements pour les maladies induites par des toxiques chimiques de l'environnement chez l'Homme, autant en situation aiguë comme pour la catastrophe de Seveso, que pour les expositions chroniques à de faibles doses de toxiques.

En effet, le vétérinaire tient un rôle relatif à la fois à la santé animale et à la santé publique. La surveillance de l'état sanitaire des animaux de compagnie susceptibles d'avoir été exposés à un toxique lors d'une fuite industrielle importante est primordiale, à la fois pour la santé de ces animaux que pour prévenir les effets possibles sur la santé humaine [HERITIER, 1991].

Comme explicité plus haut, ce sont les cancers liés à l'environnement qui attirent le plus l'attention et préoccupent le plus les autorités sanitaires humaines, les études portant sur ces cancers et utilisant le chien sentinelle étant aussi les plus exploitables.

Le chien pourrait ainsi facilement intervenir dans la prévention des cancers chimio-induits chez l'Homme. Ceci implique la récolte et l'exploitation d'informations précises portant sur les maladies du chien, en lien avec l'environnement ; l'étude des réseaux épidémiologiques de surveillance s'impose donc.

1.1 Pourquoi un réseau épidémiologique de surveillance des maladies du chien ?

Il n'existe pas, au niveau national, de registre des maladies ou des morts des animaux de compagnie, ce qui fait que seule une faible proportion d'affections rejoint les bases de données des épidémiologistes vétérinaires.

En raison du coût élevé des examens complémentaires et des soins vétérinaires non remboursés, la plupart des propriétaires optent pour l'euthanasie plutôt que de faire appel à des examens diagnostiques et des thérapeutiques onéreuses quand leur chien ou chat est atteint d'une maladie chronique à pronostic variable comme le cancer.

Ces cas sont donc rarement présentés dans des structures d'enseignement vétérinaire où ils pourraient être entrés dans des bases de données diagnostiques ou histopathologiques.

Bukowski suggère à ce propos que la généralisation des assurances, par le remboursement des frais médicaux, motiverait les propriétaires à engager les examens complémentaires nécessaires, et ainsi pourrait être intéressante pour le développement des études épidémiologiques menées sur le chien [BUKOWSKI et WARTENBERG, 1997].

En outre, si les cancers, par exemple, étaient des maladies à déclaration obligatoire, une augmentation du nombre de cas pourrait fournir des indices quant à l'identification de dangers émergents liés à l'environnement pour l'Homme.

1.2 Réflexions méthodologiques sur les réseaux d'épidémiosurveillance et leur application aux chiens sentinelles

1.2.1 Définitions et objectifs

1.2.1.1 Epidémiosurveillance et réseaux

L'**épidémiosurveillance** est une « *méthode fondée sur des enregistrements en continu permettant de suivre l'état de santé ou les facteurs de risque d'une population définie, en particulier de déceler l'apparition de processus pathologiques et d'en étudier le développement dans le temps et dans l'espace, en vue de l'adoption de mesures appropriées de lutte* » [TOMA *et al.*, 2001]. Ce système fonctionne donc en continu, contrairement aux enquêtes épidémiologiques classiques, ponctuelles ou limitées dans le temps, et dont les résultats ne sont généralement connus que des mois, voire des années, après la collecte des informations. Les informations dans le cadre de l'épidémiosurveillance sont régulièrement exploitées et les résultats diffusés.

Cette surveillance vise à obtenir des informations et des données sur la morbidité et la mortalité de certaines affections, ainsi que leur répartition géographique et les facteurs de risques mis en évidence [VALLERON *et al.*, 1986].

Un réseau épidémiologique de surveillance, ou réseau d'épidémiosurveillance, est un « *ensemble de personnes et d'organismes, structuré pour assurer la surveillance, sur un territoire donné, d'une ou de plusieurs maladies* » [TOMA *et al.*, 2001].

1.2.1.2 Approche descriptive et représentativité

L'épidémiosurveillance, en décrivant « *les caractéristiques d'un phénomène de santé dans une population, son évolution dans le temps, sa répartition, et son évolution dans l'espace* », constitue une approche de type descriptif [TOMA *et al.*, 2001].

On cherche donc à obtenir des résultats représentatifs. La notion de **représentativité** est cependant complexe : en effet, on peut envisager tout d'abord une représentativité globale de l'échantillon par rapport à l'ensemble de la population (approche descriptive), mais aussi une représentativité de la relation entre la maladie étudiée et les facteurs d'exposition, ce qui correspond à notre situation (approche analytique abordée au paragraphe 1.2.1.4).

Pour assurer une représentativité globale, il faut sélectionner les individus de l'échantillon dans la population générale sur la base de représentativité de la population (par un tirage au sort, ou par la méthode des quotas qui consiste à s'assurer de la représentativité d'un échantillon en lui affectant une structure similaire à celle de la population de base).

Il est impossible d'obtenir un échantillon représentatif de chiens par rapport à la population totale des chiens dans le cadre d'un réseau de chiens sentinelles. En effet, on ne dispose pas de registre des chiens. Il y aura donc forcément un biais dans les résultats des études. On choisit dans ce cas entre deux possibilités :

- assurer une **représentativité des praticiens vétérinaires** impliqués dans le réseau par un échantillonnage rigoureux (en prenant compte des différences de notoriété, des différences d'exercice - cas référés, clientèle essentiellement féline, etc. - entre les praticiens, d'où la nécessité d'en sélectionner le plus grand nombre possible). On étudiera ensuite un échantillon de patients supposé représentatif de la population totale ; il ne faut cependant pas échantillonner au sein de la seule population malade, ce qui serait totalement biaisé. Une mise en place de contrôles *a posteriori* est bien entendu préconisée, afin de déterminer le niveau de biais de l'échantillon constitué.

Dans la plupart des études, cette solution est adoptée car elle est assez facile à mettre en place. Cependant, les niveaux de biais des résultats sont beaucoup plus importants, car on ne choisit que des chiens vus par des vétérinaires, alors que tous les chiens ne sont pas médicalisés.

- assurer d'une **représentativité de la population pour assurer une représentativité des animaux** leur appartenant, en fonction, par exemple, de critères sociologiques, économiques, etc.

Pour s'assurer de la représentativité de la population, on peut suivre un effectif sélectionné pour être représentatif pendant plusieurs années et enregistrer les maladies survenant dans cette population : il s'agit des **cohortes**. Ce sont des enquêtes prospectives (ou longitudinales) pour déterminer les facteurs de risque associés à la survenue d'une pathologie et de quantifier ces associations. Ce type d'approche ne peut être retenu si l'on attend une réponse rapide. Le principe même des études de cohorte implique des résultats à long terme, souvent après plusieurs années ou dizaines d'années. De plus, conserver la motivation de tous les participants est parfois difficile. Enfin, il existe un réel risque de perte d'intérêt de l'étude car la question qui se posait lors du lancement de l'enquête peut avoir été résolue avant la fin du suivi et l'obtention des résultats.

La méthode de sélection qui garantit une représentativité totale est bien évidemment l'absence de sélection, c'est-à-dire de prendre l'ensemble d'une population. Il faut alors suivre un effectif énorme, d'autant plus que la fréquence de la maladie est faible. On ne dispose que d'un seul exemple mondial de cohorte englobant une population totale : la cohorte de Framingham. Dans cette commune voisine de Boston (Etats-Unis d'Amérique), trois cohortes successives ont été suivies (une première cohorte constituée en 1948 de 5 209 individus tirés au sort, puis, en 1971, leurs enfants, soit 5 124 individus, et enfin, en 2002, les 3 500 petits-enfants des membres de la cohorte de 1948) en consultation tous les deux ans pour étudier les risques de maladies cardiovasculaires [NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE, en ligne]. Elle a largement contribué à la connaissance des facteurs de risque cardiovasculaire et à la démonstration de l'étiologie multifactorielle de ces maladies.

1.2.1.3 Choix de l'indicateur épidémiologique

Le comptage du nombre d'individus atteints de telle ou telle maladie peut se faire à un moment donné - il s'agit de la **prévalence instantanée** - (au jour J, il y avait tant de cas de cancers chez le chien), ou sur une période donnée - il s'agit de la **prévalence périodique** - (par exemple, il y a eu tant de cas de cancers chez le chien sur l'année 2007). L'**incidence** est le nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur une période donnée (c'est-à-dire, par exemple, en 2007, le nombre de nouveaux cas de cancers chez le chien). La prévalence est plus facile à mesurer car elle ne nécessite qu'une observation ; cependant, l'incidence offre une vision dynamique de l'évolution d'une maladie. Elle est en outre nécessaire pour décrire l'évolution dans le temps, et elle apporte un critère de qualité très important dans les études analytiques.

Elle exige cependant que tous les individus soient observés au moins deux fois pendant la période définie, la fréquence des visites pouvant, pour des maladies à apparition lente comme les cancers, être abaissée à une seule fois par an.

Pour les cohortes, on mesure l'incidence en réalisant, par exemple, une consultation annuelle pour détecter la maladie étudiée.

1.2.1.4 Approche analytique

La sélection des individus se fait sur la base de représentativité de relation entre la maladie et les facteurs de risques. Il faut donc s'assurer de la représentativité des cas, mais aussi de la comparabilité entre les deux groupes, par une méthode d'appariement sur des bases démographiques, en prenant en compte les facteurs de confusion communs, ou par ajustement statistique. Il faut dans ce second cas disposer de grands effectifs pour que les outils de calculs statistiques soient les plus précis possible.

Les études analytiques comparent, par exemple, les sujets exposés et les sujets non exposés au toxique étudié (enquête prospective, on enregistre les cas qui surviennent au cours de la période d'observation, directement liée au temps nécessaire pour que les symptômes apparaissent), ou les sujets malades et les sujets indemnes (enquêtes Cas / Témoins, rétrospectives, faites *a posteriori*).

Cette démarche d'analyse est employée, dans le domaine de l'épidémiologie, dans un second temps, afin d'étayer une hypothèse amenée par l'étude descriptive sur l'implication, par exemple, d'un polluant dans les mécanismes d'apparition d'un cancer, en écartant les risques de facteurs de confusion.

Enfin, on calcule des relations entre les différents individus, dont on peut mesurer l'intensité par les calculs :

- de Risque Relatif, ou RR, lors d'enquêtes Exposés / Non Exposés : il s'agit du rapport du risque absolu chez les individus exposés et chez les non exposés ;
- d'Odds Ratio, ou OR, lors d'enquêtes Cas / Témoins : il s'agit d'une approximation du risque relatif (voir aussi définition dans la seconde partie).

Contrairement à la démarche rétrospective de l'étude Cas / Témoins, l'étude de cohorte permet le calcul du risque absolu de la maladie dans chacun des groupes de niveau d'exposition. Cela

permet l'estimation directe du risque relatif, alors que l'approche Cas / Témoins n'en donne qu'une approximation par le biais de l'estimation de l'Odds Ratio.

1.2.1.5 Objectifs

Un **réseau d'épidémiosurveillance** est donc un dispositif de collecte de données épidémiologiques visant à **alerter**, en détectant un fait pathologique nouveau, ou en excès par rapport à une fréquence habituelle (approche descriptive) et d'essayer de déterminer des relations afin de trouver le ou les facteurs de risque pour l'apparition de cette maladie (approche analytique).

Ainsi, dans le cadre de l'utilisation des chiens sentinelles pour la détection de cancers toxico-induits, on cherchera à déterminer si, par exemple, la probabilité de l'apparition d'un certain type de cancer est liée à une exposition connue à un toxique de l'environnement.

1.2.2 Les différentes étapes d'une action d'épidémiosurveillance

Toute action d'épidémiosurveillance comporte quatre étapes [TOMA *et al.*, 2001] :

- la **récolte des données** sur la maladie ou le facteur de risque étudié

Il s'agit de l'étude descriptive détaillée d'une maladie en vue de l'élaboration d'hypothèses de facteurs de risque, et de l'analyse des facteurs de risque si ceux-ci sont connus (par exemple, la proximité du lieu de vie avec une usine rejetant des déchets toxiques).

Les acteurs du réseau sont les médecins pour le suivi des cas humains, ou les vétérinaires praticiens pour les cas animaux.

Afin de garantir un suivi régulier, la collecte des données doit être régulière (par exemple une fois par mois), et la quantité des données importante et détaillée ;

- la **transmission des données** au centre de traitement

Cette transmission peut être active lors de sollicitations régulières de la part des responsables du réseau envers les détenteurs de données, ou passive lorsque les informations remontent spontanément vers le centre de traitement des données ;

- le **traitement des données**

Le traitement est basé sur des études statistiques avec comparaison de cas (sujets atteints) et de témoins ;

- la **diffusion des résultats**

Cette diffusion peut être interne (concernant les détenteurs des informations) ou externe (élargissement à tous les vétérinaires, voire publication des résultats pour le grand public sur Internet). La diffusion interne doit être régulière afin de motiver les acteurs du réseau à continuer la transmission des informations, d'autant plus dans le cadre d'une transmission passive des données.

1.2.3 Qualités requises pour constituer un réseau

Le réseau doit être **sensible** (c'est-à-dire capable de détecter au mieux les individus atteints de la maladie étudiée), **représentatif** (avec, comme évoqué plus haut, la prise en compte de tous les cas dans la population étudiée, afin de garantir la plus grande exactitude possible des résultats), avec une **transmission** et un **traitement rapides** et **réguliers** des données.

Les qualités requises pour un réseau trouvent leur application dans le cadre de la recherche des effets néfastes sur la santé animale et humaine des polluants chimiques de l'environnement : **ces réseaux alertent** (par exemple d'un taux anormal de personnes atteintes de saturnisme), il faut donc ensuite mener des **études épidémiologiques sur le terrain** (trouver la source du plomb) qui peuvent mener à des **actions correctives** (la mise en place de filtres ou la fermeture de la structure industrielle impliquée dans les émissions excessives de plomb).

1.3 Exemples de réseaux

1.3.1 Réseaux humains en France

1.3.1.1 L'institut de Veille Sanitaire (InVS)

Les missions de cet établissement public existant depuis 1998 sont résumées par ces trois mots : « **surveiller, alerter, prévenir** ».

En effet, la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population sont possibles grâce au réseau national de santé publique qui regroupe de nombreux acteurs privés et

publiques. Le recueil et le traitement des informations peuvent mener, en cas de menace pour la santé de la population ou de certaines de ses composantes, à une alerte sanitaire.

Le champ d'action de l'InVS peut dépasser les frontières de la France lors d'actions coordonnées avec d'autres membres de l'Union Européenne par exemple.

Les pays industrialisés ont pratiquement tous développé ce genre de réseaux pour la surveillance de la santé de leur population.

Les champs d'action de l'InVS sont larges ; il s'agit :

- des **maladies infectieuses** regroupant les maladies aiguës (comme la grippe clinique) ou chroniques comme les hépatites B ou C, les arboviroses, les maladies tropicales, etc. ;
- des **maladies chroniques** (comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires, etc.) et **traumatiques** (recueil des données sur, par exemple, les accidents de la route, les traumatismes liés à la pratique d'un sport, etc.) ;
- des **risques d'origine professionnelle** comme les effets de l'amiante et plus généralement, les cancers d'origine professionnelle ;
- des **effets de l'environnement sur la santé** [INVS, en ligne].

Un exemple de dispositif de surveillance mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire est le réseau « sentinelles ».

1.3.1.2 Le réseau français « Sentinelles » ou Réseau National Télématique sur les Maladies Transmissibles

Il s'agit d'un système de surveillance nationale permettant, depuis 1984, la récolte, l'analyse, et la redistribution d'informations épidémiologiques.

Ce réseau implique 1 270 médecins généralistes répartis sur l'ensemble du territoire français (année 2006) qui, chaque semaine, transmettent les données se rapportant aux maladies transmissibles fréquentes en médecine humaine : grippe clinique, diarrhée aiguë, rougeole, oreillons, varicelle, urétrite masculine, hépatites A, B, et C. Les données concernent aussi l'asthme, le zona, les tentatives de suicide, les hospitalisations, ou les prescriptions de sérologie pour l'hépatite C. Ce sont donc quatorze indicateurs qui sont surveillés.

L'activité de ces médecins généralistes est volontaire et bénévole, et le recueil des informations se fait aujourd'hui par Internet, ce qui permet un gain de temps important pour les médecins, mais également un suivi des données collectées.

Ainsi, la détection d'épidémies régionale et / ou nationale est quasiment possible en temps réel et des prévisions concernant leur évolution spatio-temporelle sont possibles et rendues publiques via la presse ou une simple connexion sur le site Internet du réseau [INSERM et INVS, en ligne].

1.3.2 Réseaux vétérinaires concernant les animaux de compagnie

1.3.2.1 A l'étranger

Les réseaux épidémiologiques surveillant les animaux de compagnie sont principalement présents dans les pays anglo-saxons. Il y a :

- aux Etats-Unis, un réseau appelé « **Programme National de Surveillance des Animaux de Compagnie** » (National Companion Animal Surveillance Program ou NCASP) a été créé par Larry Glickman de l'Université Vétérinaire de Purdue. Ce réseau recueille les informations de plus de 500 cliniques vétérinaires dans 44 états, suivant plus de 30 000 chiens par semaine, soit plus d'un million de chiens par an. Ces cliniques archivent électroniquement les informations concernant leurs patients [O'ROURKE, 2003].

Ce réseau, qui regroupe plus de 18 000 vétérinaires, fournit des informations spatio-temporelles sur les maladies des chiens, des chats, et des autres animaux de compagnie. Il s'intéresse également aux maladies émergentes ou zoonotiques et aux parasites tels puces et tiques. La surveillance des agents du bioterrorisme est également un des objectifs de ce réseau [GLICKMAN *et al.*, 2006].

Ainsi, si l'analyse de ces informations révèle une prévalence anormale d'une maladie donnée, des études plus poussées peuvent être réalisées sur les cas concernés et alerter le cas échéant les autorités sanitaires humaines de la présence d'un danger.

- il existe également aux Etats-Unis un **programme de surveillance des causes de décès des chiens** grâce à un questionnaire rempli par les vétérinaires canins volontaires par Internet [GOBAR *et al.*, 1998] : 16% des décès seraient liés à des cancers.
- le **programme de récolte des données de médecine vétérinaire** (Veterinary Medical Data Program ou VMDP) a été initié par l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis en

1964 pour étudier les cancers chez les animaux de compagnie. Il est toujours actuellement en cours de fonctionnement.

Un résumé standardisé de chaque cas de cancer (mais aussi des autres maladies) vu dans les structures d'enseignement vétérinaire du nord des Etats-Unis est transmis à l'institut National du Cancer.

Aujourd'hui, vingt-six universités ont rapporté plus de sept millions de cas. Ceci fait du VMDP une ressource fiable pour la recherche sur les maladies animales et sur l'efficacité des traitements [Health Information Database Inc., en ligne].

- un article rapporte un **registre des cancers** des animaux en Californie et dans l'Oklahoma [DORN *et al.*, 1968] ;
- concernant les affections spécifiquement liées aux effets des polluants chimiques, les vétérinaires praticiens d'Australie et de Nouvelle-Zélande sont obligés de déclarer tout cas de saturnisme aux autorités sanitaires [WATSON, 1983]. Il ne s'agit pas véritablement d'un réseau d'épidémiosurveillance, mais cette notion de **déclaration obligatoire** est très intéressante car elle pourrait, en théorie, permettre d'étudier chaque cas d'une maladie.

1.3.2.2 Sur le territoire français

Il existe de nombreux réseaux mais surtout spécialisés dans la détection des maladies infectieuses des animaux de production telles que, par exemple, l'ESB, la brucellose, ou la paratuberculose (réseau VIALINE). Quelques réseaux concernant la faune sauvage terrestre et marine existent également.

Il existe des réseaux d'épidémiosurveillance pour les équidés comme le RESPEC (Réseau d'EpidémioSurveillance des Pathologies Equines).

Aujourd'hui, le seul réseau de surveillance des maladies du chien en France est le RESPaC, Réseau d'Epidémiosurveillance Parasitologique du Chien. Son but est d'améliorer la connaissance des maladies parasitaires, notamment des piroplasmoses canines. Tout cas confirmé par le vétérinaire sentinelle (avec les moyens dont il dispose, soit le plus fréquemment le frottis sanguin) ou par le laboratoire de parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon est rapporté par l'intermédiaire d'un site Internet avec accès réservé aux vétérinaires membres du réseau. La mise à jour des statistiques et des cartes concernant les cas de piroplasmose canine est quasiment possible en temps réel [RESPAC, en ligne].

1.3.3 Réseaux croisés Homme / chien : l'exemple du projet ELFE

Le projet ELFE (ou Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) consiste à suivre une cohorte de 20 000 enfants de leur naissance (en 2008) à l'âge adulte.

Des données seront recueillies régulièrement, permettant l'étude des nombreux facteurs intervenant dans le développement de l'enfant. Les thématiques abordées seront la démographie et la famille ; la socialisation et l'éducation ; l'économie et la précarité ; l'alimentation et la nutrition en rapport avec le métabolisme et la croissance ; la périnatalité ; le développement psychomoteur et la santé mentale ; les accidents et traumatismes ; les expositions physiques ; le recours aux soins ; les **expositions chimiques** ; la **contamination des milieux** (air et eau) ; et les **maladies respiratoires**, l'**asthme** et les **allergies**.

Ces dernières thématiques concernent les expositions environnementales. Cette grande enquête épidémiologique vise à mettre en évidence des facteurs de risque grâce au calcul des expositions cumulées à des toxiques chimiques de l'environnement en rapport avec le géocodage de la position du logement des enfants suivis.

Un suivi des chiens partageant le ménage des enfants étudiés sera également réalisé : le chien est en effet un animal sentinelle pouvant être utilisé pour la caractérisation des effets néfastes, inconnus, à moyen et long terme des toxiques présents dans l'environnement.

La représentativité de l'effectif humain sélectionné par rapport à la population globale est garantie par une représentativité géographique (par des tirages au sort associés à la méthode des quotas). La représentativité n'est cependant valable que pour une seule classe d'âge vu que la sélection est effectuée à la naissance des enfants. De même, la représentativité par rapport aux chiens n'est pas assurée car le choix d'un chien et de la race du chien est variable selon le propriétaire. Un ajustement sur des bases sociologiques et économiques sera donc nécessaire.

L'enquête ELFE est de grande envergure et est donc basée sur une cohorte de naissance. Les avantages de ce type d'enquêtes sont qu'elles permettent un calcul direct du risque relatif, et sont donc bien adaptées pour déterminer des relations de cause à effet. Les enquêtes par cohortes conviennent pour des expositions de risque élevé, à moins de disposer d'effectifs adaptés à des fréquences faibles, ce qui est le cas pour la cohorte ELFE.

Cependant, il faut une durée d'enquête proportionnelle au délai d'apparition de la maladie étudiée, et des effectifs très grands (ici, 20 000 enfants !) : le coût étant proportionnel à la durée d'observation et aux effectifs, celui-ci peut atteindre des niveaux très élevés ! De plus, il faut

prendre en compte le risque que certains sujets sélectionnés abandonnent le réseau, entraînant un biais.

Bien qu'il soit difficile de faire fonctionner un réseau aussi grand et aussi longtemps, avec une grande motivation de tous les acteurs du réseau, on obtient des résultats d'une grande puissance statistique avec de telles enquêtes, mais au prix d'une attente de deux décennies...

Les interconnexions et les échanges d'informations entre les différents réseaux peuvent apporter aux dirigeants les meilleures clés pour prendre les décisions sanitaires en réaction à une situation épidémiologique donnée. De ce fait, les réseaux mettant en relation l'Homme et les animaux, et en particulier le chien, sont d'autant plus intéressants, à l'exemple des cohortes ELFE.

L'attente de vingt ans pour connaître les résultats de l'enquête ELFE est cependant longue. Y combiner une autre enquête descriptive concernant les seuls cas de cancers du chien apparaissant aujourd'hui (enquête Cas / Témoins) en effectuant des comparaisons pour détecter soit les polluants, soit les combinaisons d'expositions susceptibles d'être en relation avec les cancers mis en évidence, permettrait d'obtenir rapidement des résultats (bien que partiels) par rapport au réseau ELFE, et de fournir des éléments statistiques pour affiner les facteurs de confusion lors de l'analyse des résultats du réseau ELFE.

La mise en place d'un réseau d'épidémiosurveillance en France concernant les cancers des chiens constituerait ainsi une grande opportunité sanitaire vis-à-vis des risques encourus suite à l'exposition aux polluants chimiques de l'environnement. Une étude de la faisabilité d'un tel réseau a donc été réalisée.

2 Etude de la faisabilité d'un réseau de vétérinaires vigilants en cancérologie en France

Aucun réseau d'épidémiosurveillance concernant les cas de cancers chez le chien et / ou les effets des polluants chimiques de l'environnement sur les animaux de compagnie n'existe en France. Les cohortes du réseau ELFE visent, entre autres, à établir des liens entre les expositions aux

polluants et le développement de maladies chroniques comme les cancers chez les enfants, en prenant également en compte les cas de cancers chez les chiens suivant avec les enfants suivis.

Cependant, comme évoqué précédemment, il faudra attendre plus de vingt ans avant d'obtenir les résultats de ce réseau. Ainsi, la création d'un réseau de surveillance des cas de cancers chez le chien permettrait d'établir des liens entre apparition des maladies et exposition à certains polluants.

Par conséquent, les objectifs de ce réseau seraient multiples :

- tenir un registre de tous les cas de cancers chez le chien ;
- rechercher un lien entre l'incidence des différents types cancéreux et l'exposition des chiens à certains polluants de l'environnement ;
- corréler les incidences des cas humains et canins pour les mêmes types cancéreux dans une zone géographique définie (en se focalisant sur les cancers dont les mécanismes pathogéniques seraient identiques entre l'Homme et le chien) ;
- obtenir plus rapidement que le réseau ELFE des informations sur les relations entre cancers et toxiques environnementaux, et détecter des effets toxiques jusqu'alors inconnus de certaines substances chimiques ;
- obtenir des informations pour gommer les éléments de confusion pour l'analyse des résultats du réseau ELFE.

A long terme, l'extension de ce réseau de cancéro-vigilance à toutes les maladies chroniques du chien à pathogénie identique entre l'Homme et le chien serait envisageable.

Afin de mettre en évidence si les vétérinaires libéraux seraient motivés pour rejoindre un tel réseau, en recherchant les facteurs qui pourraient influencer leur choix, une étude de faisabilité a été menée.

2.1 Matériel et méthodes

2.1.1 Récolte des données

Les acteurs qui vont intervenir dans la récolte et la transmission des informations dans le cadre d'un réseau concernant les cas cancers chez le chien sont évidemment les vétérinaires praticiens.

Le choix des vétérinaires à interroger s'est porté sur l'ensemble des vétérinaires parisiens *intra-muros* du fait de la proximité géographique de la zone, et du caractère essentiellement canin de l'activité pratique des vétérinaires libéraux et salariés travaillant sur la zone. L'annuaire Roy [Annuaire ROY, 2007] a fourni la liste de tous les vétérinaires exerçant une activité canine sur le département 75 : cent-neuf cliniques ont été recensées.

Il a été choisi de joindre par téléphone l'ensemble de ces structures et d'interroger le vétérinaire qui acceptait de répondre dans chaque structure (pour les cliniques regroupant plusieurs associés ou salariés) sur différents critères, dont la motivation ou non à rejoindre un réseau d'épidémiosurveillance. Les données collectées au cours de l'enquête concernaient :

- les caractéristiques de chaque clinique, c'est-à-dire :
 - le nombre de vétérinaires associés ou employés ;
 - le mode de stockage des informations concernant les patients (informatique ou manuscrit) ;
 - les moyens diagnostiques régulièrement employés par les vétérinaires de la clinique dans le cas des diagnostics des cancers du chien.
- les caractéristiques du vétérinaire interrogé, c'est-à-dire :
 - son sexe ;
 - son expérience de la médecine vétérinaire (nombre d'années d'exercice) ;
 - la fréquence des cas de cancers dans sa clientèle (au début, il s'agissait d'une question ouverte, mais face à l'impossibilité des vétérinaires à donner un chiffre précis, des fourchettes ont ensuite été proposées) et les localisations anatomiques les plus fréquemment rencontrées.

Le but de ces questions était de voir s'il existait un lien entre l'activité de la clinique, l'expérience du vétérinaire, et sa motivation à rejoindre un réseau de surveillance des cancers, voire des maladies chroniques, d'origine environnementale.

Le questionnaire présenté en Annexe a été soumis aux vétérinaires interrogés.

2.1.2 Traitement des données

L'intégralité des réponses fournies par les vétérinaires ont été saisies et exploitées par le logiciel Microsoft Office Excel 2003®.

Le test statistique employé est le χ^2 , avec un risque p_α de 5 %. Compte-tenu du caractère exploratoire de l'étude, nous indiquerons les résultats dont p_α est compris entre 5 et 20 % pour n'écarter aucune piste de réflexion [TOMA *et al.*, 2001].

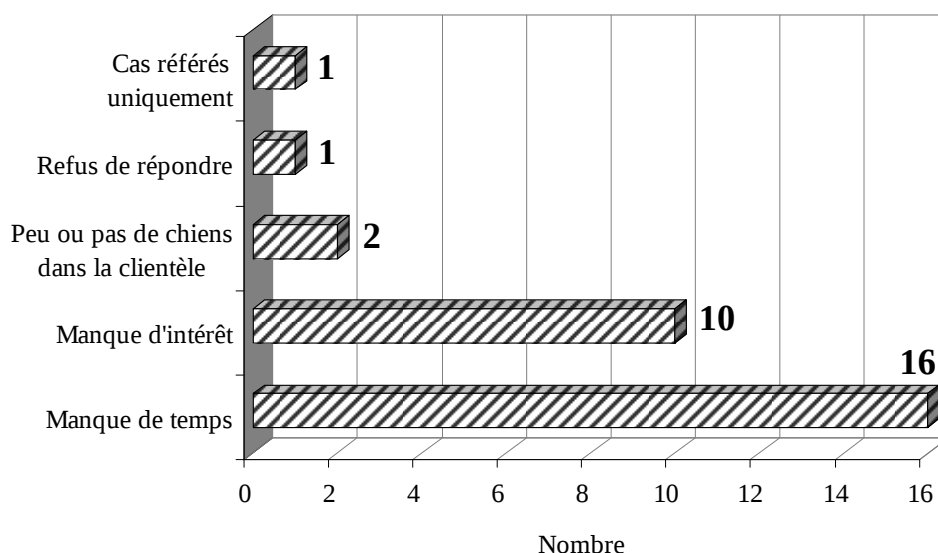
2.2 Résultats

2.2.1 Nombre de réponses (question n°1)

Cent-huit cliniques sur cent-neuf ont été jointes, l'une des structures (code « I ») ayant été dissoute en mars 2007.

Sur les 108 cliniques, 82 ont accepté de répondre au questionnaire, soit 76 %. Concernant les refus, les raisons citées motivant ce refus ont été, de la plus fréquente à la moins fréquente, le manque de temps, le manque d'intérêt, une clientèle comprenant peu ou pas de chiens, le refus systématique de répondre à des questionnaires téléphoniques, et enfin une clientèle formée essentiellement de cas référés d'ophtalmologie (Figure 6).

Figure 6 : Raisons invoquées pour justifier le refus de répondre au questionnaire



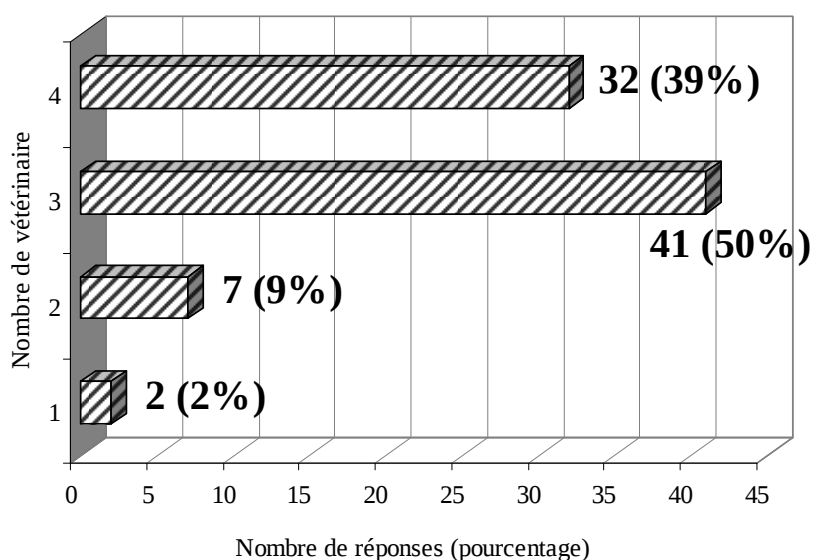
Pour la suite de l'étude statistique ne seront désormais prises en compte que les cliniques vétérinaires ayant accepté de répondre au questionnaire, soit 82.

2.2.2 Caractéristiques des cliniques interrogées

2.2.2.1 Nombre de vétérinaires par structure (question n°3)

Les cliniques étaient majoritairement des structures regroupant au moins deux vétérinaires, associés ou salariés, avec une moyenne de 1,7 vétérinaire par clinique (Figure 7).

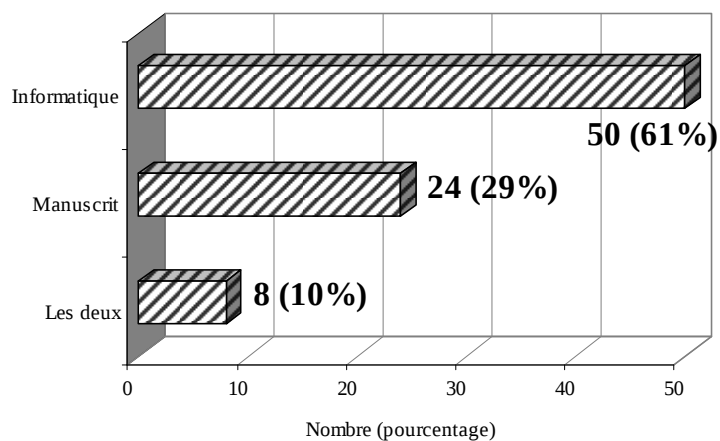
Figure 7 : Nombre de vétérinaires par structure



2.2.2.2 Stockage des informations concernant les patients (question n°5)

Les vétérinaires ont également été interrogés sur le mode de stockage des informations concernant leurs patients (Figure 8). Plus des deux tiers des cliniques interrogées sont informatisées.

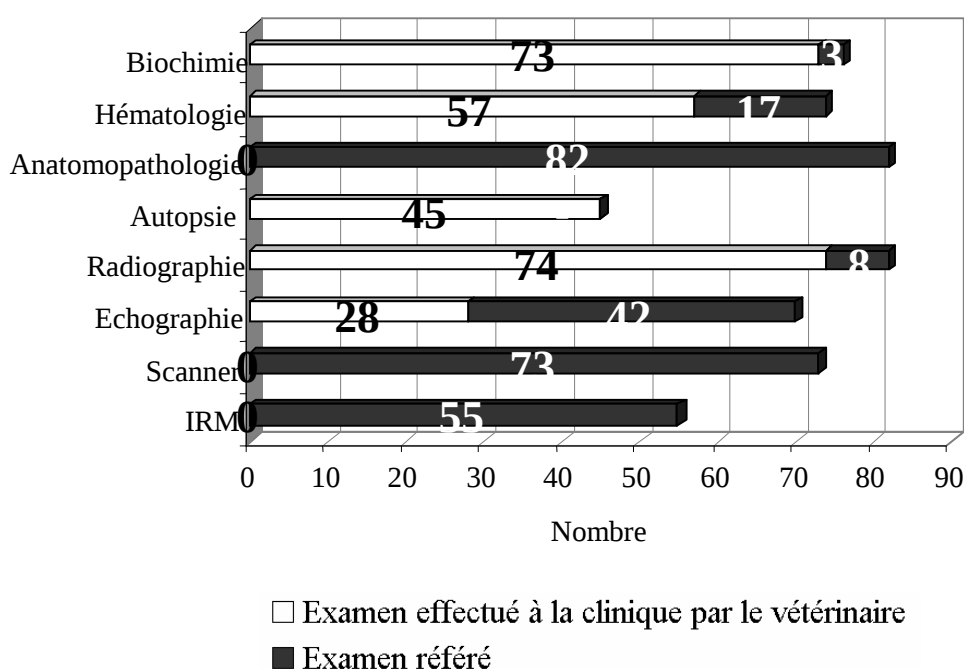
Figure 8 : Mode de stockage des informations



2.2.2.3 Moyens diagnostiques employés par la clinique (question n°7)

Les vétérinaires ont également été interrogés sur les examens complémentaires qu'ils mettent régulièrement en œuvre pour diagnostiquer les cancers du chien, en différenciant les vétérinaires équipés et qui pratiquent eux-mêmes ces examens, et les examens effectués par des vétérinaires itinérants ou référés vers d'autres structures (Figure 9).

Figure 9 : Examens complémentaires couramment employés



Les examens histologiques ou cytologiques (référence 3) sur pièces d'exérèse chirurgicale ou cytoponctions sont systématiquement pratiqués et envoyés dans des laboratoires spécialisés, IDEXX étant le plus cité (55 fois sur 82 soit 67 %).

Les examens sanguins biochimiques et hématologiques sont très fréquemment pratiqués (dans plus de 90 % des cas) pour la recherche diagnostique et les bilans d'extension lors de cancer du chien, avec un taux d'équipement important des cliniques (respectivement 96 et 77 %).

Les examens d'imagerie, et en particulier la radiographie, sont également très fréquemment employés. L'emploi moins fréquent des examens tomodensitométriques et par résonance magnétique s'explique par leur coût élevé.

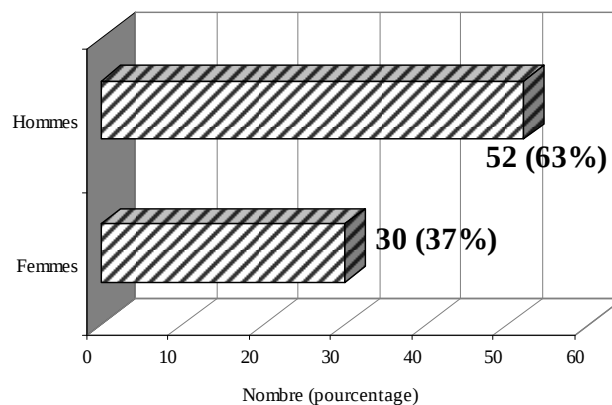
Enfin, des autopsies sont réalisées par plus de la moitié (55 %) des vétérinaires interrogés.

2.2.3 Caractéristiques des vétérinaires interrogés

2.2.3.1 Sexe des vétérinaires (question n°2)

Environ un vétérinaire interrogé sur trois était une femme (Figure 10).

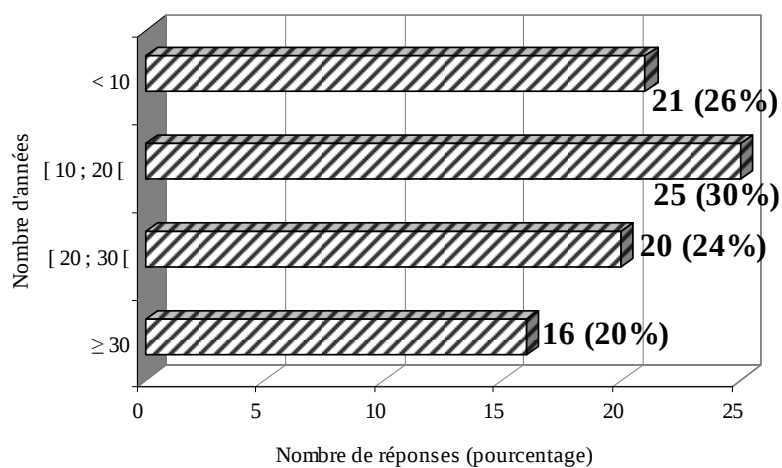
Figure 10 : Sexe des vétérinaires



2.2.3.2 Durée d'exercice de la médecine vétérinaire (question n°4)

Les vétérinaires interrogés exercent depuis en moyenne 18,1 ans, 56 % d'entre eux exerçant depuis moins de vingt ans (Figure 11).

Figure 11 : Durée d'exercice des vétérinaires interrogés

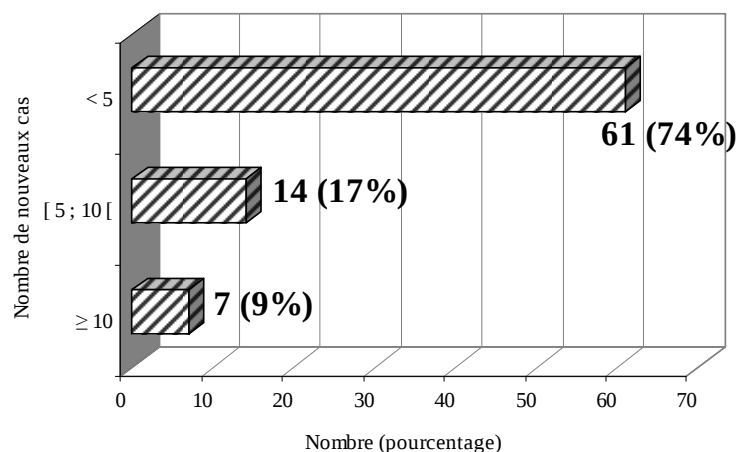


2.2.3.3 Expérience du vétérinaire interrogé en cancérologie canine

2.2.3.3.1 Nombre de nouveaux cas rencontrés chaque mois (question n°6)

Plus des trois quarts des vétérinaires interrogés rencontrent moins de 5 nouveaux cas de cancers du chien chaque mois, soit un ou moins de un cas par semaine (Figure 12).

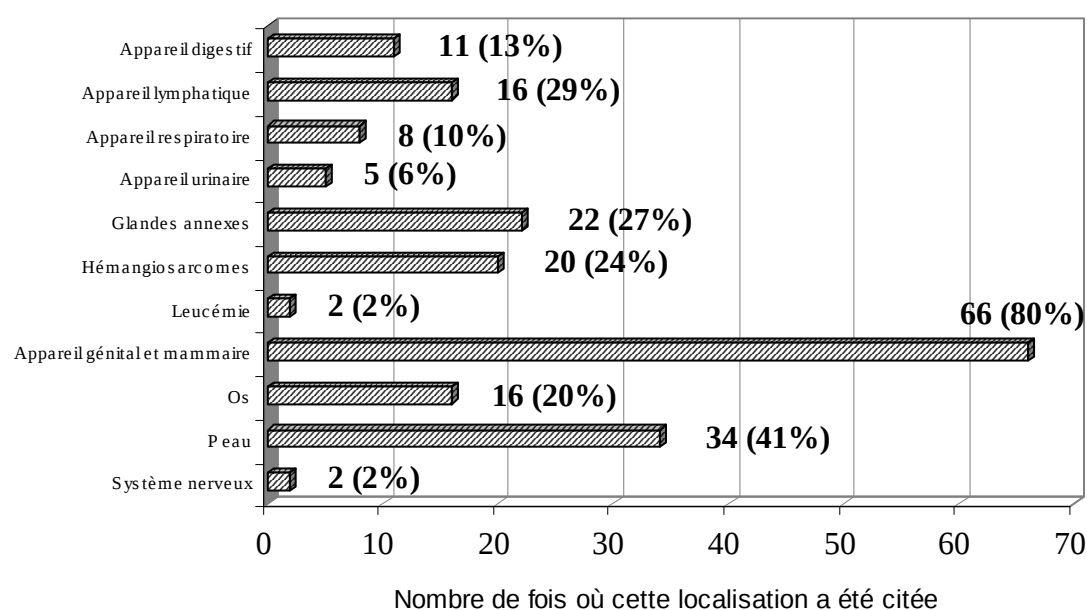
Figure 12 : Nombre de nouveaux cas de cancers du chien rencontrés chaque mois



2.2.3.3.2 Localisations des cancers les plus fréquemment rencontrés (question n°8)

Les deux localisations principales des cancers pour les vétérinaires interrogés sont les cancers de l'appareil génital, en particulier les adénocarcinomes mammaires, et les cancers cutanés (Figure 13).

Figure 13 : Localisations des cancers du chien citées par les vétérinaires

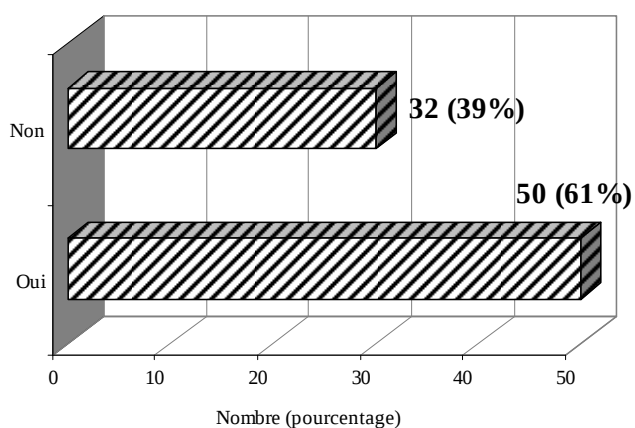


2.2.4 Motivation pour rejoindre un réseau d'épidémiosurveillance concernant les cas de cancers chez le chien (question n°9)

2.2.4.1 Réponses des vétérinaires

Les vétérinaires ont majoritairement (52 sur 82, soit 61 %) été motivés pour rejoindre un réseau d'épidémiosurveillance concernant les cas de cancers chez le chien (Figure 14).

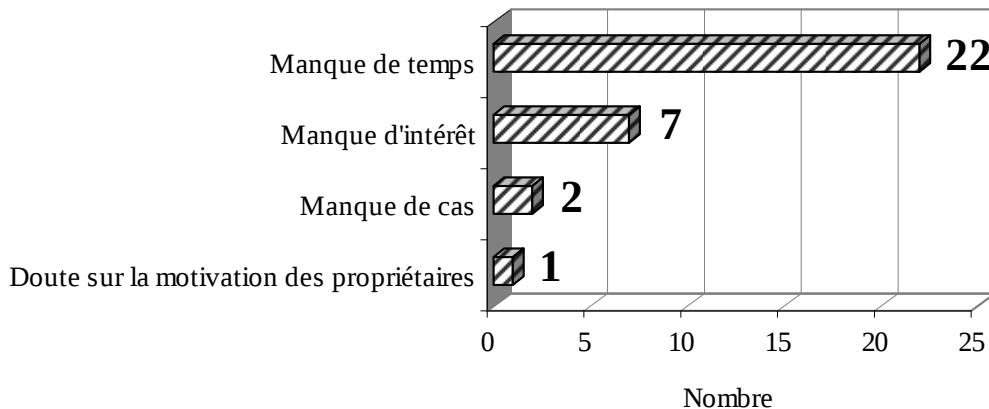
Figure 14 : Réponses des vétérinaires quant à leur motivation pour rejoindre le réseau d'épidémiosurveillance



2.2.4.2 Raisons invoquées pour ne pas rejoindre le réseau

Les raisons citées motivant ce refus ont été, de la plus fréquente à la moins fréquente, le manque de temps, le manque d'intérêt, le manque de cas, et un doute quant à la motivation des propriétaires à adhérer à ce réseau (Figure 15).

Figure 15 : Raisons invoquées pour ne pas rejoindre le réseau



2.2.5 Influence des autres facteurs sur la motivation des vétérinaires à rejoindre ce réseau d'épidémiosurveillance

Une différence statistiquement significative entre les vétérinaires ayant *a priori* été intéressés pour rejoindre le réseau et les autres va à présent être recherchée.

2.2.5.1 Nombre de vétérinaires par structure

La seule différence statistiquement significative (risque α inférieur à 5 %) entre les vétérinaires qui accepteraient ou non de participer au réseau concerne les structures avec un seul vétérinaire dont le vétérinaire unique semble davantage motivé.

2.2.5.2 Mode de stockage des informations

Il n'y a pas de relation significative entre le mode de stockage des informations et la motivation du vétérinaire (risque α compris entre 5 et 20 %).

2.2.5.3 Sexe des vétérinaires

Les femmes ont plus souvent répondu « oui » que « non » pour la participation au réseau (risque α inférieur à 5 %), alors qu'il n'y a pas de différence statistique pour les hommes (risque α compris entre 5 et 20 %).

2.2.5.4 Expérience professionnelle

Les « jeunes » vétérinaires ont davantage accepté de participer au réseau que refusé (risque α inférieur à 5 %).

Il existe également une différence significative pour les vétérinaires en exercice depuis 20 à 30 ans (risque α inférieur à 5 %).

2.2.5.5 Nombre de cas rencontrés

Les vétérinaires rencontrant moins de 10 nouveaux cas de cancers du chien chaque mois sont statistiquement plus motivés pour participer au réseau, avec pour les vétérinaires rencontrant moins de cinq nouveaux cas par mois un risque d'erreur inférieur à 5 %, et pour un nombre de nouveaux cas compris entre 5 et 10, un risque d'erreur compris entre 5 et 10 %.

2.3 Discussion

2.3.1 Critique de l'étude

Avoir proposé aux vétérinaires un questionnaire sans l'avoir testé auparavant a montré ses limites, notamment pour la question n°6 concernant le nombre de nouveaux cas de cancers du chien rencontrés chaque mois dans l'exercice des vétérinaires interrogés. En effet, une réponse numérique précise était demandée dans le questionnaire initial. Il s'est avéré très rapidement, après avoir interrogé quelques vétérinaires seulement, que ceux-ci étaient incapables de donner un chiffre précis, et répondaient eux-mêmes par fourchettes. Ainsi, la question ouverte s'est transformée de « combien de nouveaux cas de cancers du chien rencontrez-vous chaque mois dans votre exercice ? » en « rencontrez-vous moins de 5, entre 5 et 10, ou plus de 10 nouveaux cas chaque mois ? ». On voit ainsi l'importance de tester les questionnaires, mais également que la remise en question permanente de son support de travail est primordiale.

Quant au choix des sujets interrogés, le fait d'avoir arbitrairement choisi les vétérinaires parisiens est justifié par le fait qu'il s'agisse d'une étude test.

Cette étude montre que 61 % des vétérinaires qui ont accepté de répondre au questionnaire seraient prêts à intégrer le réseau, ce qui est très encourageant. Cependant, les vétérinaires qui ont accepté de répondre au questionnaire seraient *a priori* déjà intéressés par le sujet et plus enclins à répondre positivement pour rejoindre le réseau.

Les questions portaient exclusivement sur le chien ; or, l'activité libérale parisienne est essentiellement canine mais la clientèle est de plus en plus féline. Cependant, Paris étant la neuvième agglomération de plus de 100 000 habitants la plus polluée de France (sur 56) [FALGA, en ligne], il serait possible que les vétérinaires soient suffisamment concernés par la pollution.

De plus, les vétérinaires parisiens sont sociologiquement différents des vétérinaires des autres départements d'Ile-de-France ou de province : ils ne partagent pas les mêmes loisirs, n'ont pas le même cadre de vie, n'ont pas les mêmes temps de trajet, et n'ont pas le même temps libre. Il serait envisageable que les vétérinaires de province moins occupés pourraient être davantage intéressés pour rejoindre un tel réseau.

2.3.2 Confrontation des réponses concernant la motivation à rejoindre un tel réseau avec les autres critères

2.3.2.1 Nombre de vétérinaires par structure

Les vétérinaires travaillant seuls semblent davantage motivés ; on aurait pu s'attendre à un résultat différent du fait que étant donné que ces praticiens doivent gérer l'ensemble des cas et auraient pu davantage évoquer un manque de temps.

2.3.2.2 Mode de stockage des informations

Il n'y a aucune relation entre le mode de stockage des informations et la motivation du vétérinaire : néanmoins, il semble que les vétérinaires dont les informations sont stockées sur ordinateur passeraient moins de temps pour le rapport de cas que ceux dont le stockage est manuscrit. Cela n'a pourtant pas affecté le choix des vétérinaires.

2.3.2.3 Sexe des vétérinaires

Les femmes se sont montrées davantage intéressées pour rejoindre un réseau que les hommes.

De plus, d'après un rapport du SNVEL [SNVEL, en ligne], le 24 mai 2005, 3109 sur 6777 vétérinaires exerçant une activité canine étaient des femmes, soit 46 %. L'étude réalisée n'a

interrogé que 37 % de femmes, ce qui pourrait créer un biais étant donné les réponses différentes entre les hommes et les femmes.

2.3.2.4 Expérience professionnelle

Les « jeunes » vétérinaires ont davantage accepté de participer au réseau que refusé, ce fait reflétant une curiosité intellectuelle et une grande disponibilité.

Des vétérinaires en milieu de carrière peuvent être intéressés pour étendre leurs champs de compétence tout en bénéficiant de davantage de temps libre que les vétérinaires ayant entre 10 et 20 ans d'expérience pouvant élever des enfants en bas âge.

2.3.2.5 Nombre de cas rencontrés

Les vétérinaires rencontrant trop de cas étaient moins motivés : cela s'explique par le fait que rapporter un nombre important de cas demanderait trop de travail aux vétérinaires.

Enfin, le fait que les trois quarts des vétérinaires interrogés rencontrent moins de cinq nouveaux cas de cancers du chien par mois est très encourageant car le rapport des cas exigerait ainsi un temps limité.

2.3.3 Réflexions en vue de la construction du réseau

Cette étude a permis de mettre en évidence certains points clés qui devraient être pris en compte lors de la mise en place du réseau de surveillance des cas de cancers du chien.

2.3.3.1 Standardisation des résultats

Tout d'abord, il serait idéal que les vétérinaires entrant dans le réseau soient équipés de moyens de stockage informatique pour un rapport plus facile des cas et mettent en œuvre le plus de moyens diagnostiques possibles. De même, au niveau des moyens diagnostiques employés, pour standardiser les résultats, l'emploi, par exemple, du même laboratoire pour les examens anatomopathologiques serait intéressant.

2.3.3.2 Fiche de notification

La fiche de notification du réseau que les vétérinaires devraient remplir à propos de chaque cas devrait apporter des renseignements à la fois sur l'animal (race, sexe, âge, prédispositions

familiales, date de début des symptômes, examen clinique et examens complémentaires, mode de vie du chien : lieu des promenades, contact avec d'autres animaux, maladies des autres animaux, etc.) et les propriétaires (mode de vie, lieu de vie, proximité d'usines, maladies chroniques, etc.) ; il ne faut cependant pas que les questions puissent être jugées trop indiscrètes pour ne pas « effrayer » les propriétaires.

Il est vraiment primordial que la participation au réseau demande le moins de temps possible aux vétérinaires participants.

Pour ce faire, il faudrait proposer une fiche de notification la plus claire et courte possible, avec peu de questions ouvertes.

2.3.3.3 Modalités du réseau

Le rapport des cas pourrait se faire grâce à un support papier (avec envoi des informations par la Poste) ou électronique (par l'intermédiaire d'un site Internet).

Un site informatique serait le moyen à privilégier : l'interface est attractive, elle exige peu de temps pour remplir les informations demandées (une demi-heure par mois au maximum), surtout si les informations concernant les patients sont informatisées, et ceci permet de centraliser et d'exploiter les données en temps réel, à l'exemple de certains sites existant déjà [RESPAC, en ligne]. L'utilisation de logiciels tels EpiInfoTM est également envisageable. Ce logiciel a été développé par le Centre de Contrôle des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention, ou CDC) d'Atlanta. Il est gratuit et en téléchargement libre sur Internet, et autorise les saisies, les calculs et analyses épidémiologiques et permet également un travail de rapportage [EPICONCEPT, en ligne].

De plus, un site Internet permet de réaliser à la fois le recueil des données par l'intermédiaire d'une connexion sécurisée pour les vétérinaires sentinelles (afin de garantir la confidentialité des données), mais aussi la diffusion des informations aux acteurs du réseau.

Il faut cependant prendre en compte que tous les vétérinaires ne sont pas équipés, bien que le taux d'équipement informatique (71 % des cliniques interrogées) et de connexion Internet soit de plus en plus important, à la fois dans les cliniques et au domicile des vétérinaires.

Il faudrait également que les vétérinaires s'engagent à réaliser un rapport de cas une fois par mois (pour une exploitation régulière des données) pour une période d'au moins cinq ans renouvelable afin de garantir un suivi avec tous les vétérinaires.

Enfin, afin de motiver les vétérinaires pour rejoindre et rester dans le réseau, il semble primordial de garantir régulièrement l'information en retour mais aussi d'organiser régulièrement des réunions d'informations pouvant être validées comme formation continue.

Afin de prendre en charge les coûts liés au site Internet et aux réunions, l'association avec un laboratoire vétérinaire serait très intéressante.

Ce questionnaire a donc permis de mettre en évidence tout l'intérêt que les vétérinaires libéraux parisiens portent envers un réseau d'épidémiosurveillance concernant les cas de cancers du chien. Il serait donc tout à fait envisageable de créer un tel réseau au plan national. Notons que le facteur principal qu'il faudra prendre en compte au moment de créer ce réseau est le manque de temps des vétérinaires.

Ainsi, il serait envisageable de créer un réseau national en parallèle du réseau ELFE, ceci apportant une indication précoce des résultats pouvant être obtenus au bout des vingt années de suivi des enfants et des chiens sélectionnés pour rejoindre la cohorte.

3 Elargissement de la notions d'animaux sentinelles face aux dangers

Dans cet exposé, la notion d'animal sentinelle a été volontairement réduite aux dangers chimiques de l'environnement. Or, de nombreux autres dangers pour la santé humaine pourraient être mis en évidence grâce à l'emploi d'animaux sentinelles.

3.1 Application aux affections zoonotiques

Les maladies zoonotiques d'origine infectieuse, qu'elles soient d'origine virale, bactérienne, ou parasitaire, touchant l'Homme peuvent entraîner des symptômes précoces chez les animaux. Par exemple, pour la grippe aviaire (ou l'orthomyxoviridae de type H5N1), la surveillance des symptômes de type grippaux chez le chat a été accrue chez les vétérinaires. En effet, l'hypothèse de la transmission à l'Homme du virus par l'intermédiaire du chat a été évoquée, d'autant plus que le virus a pu être isolé sur un chat décédé en Allemagne en février 2006.

3.2 Applications dans le cadre du bioterrorisme

Le **bioterrorisme** est « *l'emploi d'un microorganisme, d'une toxine, ou d'un produit dérivé d'un organisme vivant, dans le but d'entraîner la mort ou des maladies chez l'Homme, les animaux, ou les plantes* » [PAVLIN *et al.*, 2002].

La surveillance des animaux trouve essentiellement son implication dans la lutte contre le bioterrorisme, la plupart des agents du bioterrorisme étant des agents de zoonose : en effet, la conduite d'une surveillance en parallèle de l'Homme et des animaux pour caractériser le taux d'infection et de transmission d'une affection donnée pourrait alerter sur l'introduction d'un nouvel agent biologique à travers un processus naturel (par exemple lors de migrations d'oiseaux) ou suite à l'intervention humaine (dans le cadre du bioterrorisme).

Les actions de bioterrorisme peuvent avoir comme cible l'Homme, mais aussi la santé animale, par exemple pour les activités à forte importance économique comme les animaux de rente ou les chevaux de course.

3.2.1 Reconnaître un acte de bioterrorisme

3.2.1.1 Critères épidémiologiques

Reconnaître une action de bioterrorisme repose sur le diagnostic rapide de toute pathologie animale inhabituelle ou suspecte, c'est-à-dire [DAVIS, 2004] :

- une répartition spatiale et / ou temporelle anormale de personnes ou d'animaux présentant des signes cliniques suggérant une maladie infectieuse émergente ;
- une répartition spatiale anormale de personnes ou d'animaux présentant des signes cliniques suggérant une maladie infectieuse habituellement non présente dans la région impliquée ;
- une répartition temporelle anormale de personnes ou d'animaux présentant des signes cliniques suggérant une maladie infectieuse habituellement non présente lors de la saison impliquée ;
- une distribution par âge anormale pour des maladies infectieuses courantes.

Les agents du bioterrorisme sont classés en trois catégories en fonction du risque qu'ils représentent pour la santé humaine (Tableau 7), la catégorie A représentant le risque le plus important :

Tableau 7 : Classification des agents biologiques du bioterrorisme [d'après PAVLIN *et al.*, 2002]

Catégorie	Agent (et maladie associée)
A	• <i>Variola major</i> (variole) • <i>Bacillus anthracis</i> (anthrax) • <i>Yersinia pestis</i> (peste) • toxine de <i>Clostridium botulinum</i> (botulisme) • <i>Francisella tularensis</i> (tularémie) • Filovirus (par exemple, maladie d'Ebola) • Arenavirus (par exemple, Lassa)
B	• <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q) • <i>Brucella</i> spp. (brucellose) • Alphavirus • toxine de <i>Ricinus communis</i> • toxine de <i>Clostridium perfringens</i> • pathogènes transmis par la nourriture ou issus de la mer (comme <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> O157H7, ou <i>Vibrio Cholerae</i>)
C	• Virus Nipah • Hantavirus • virus de la fièvre hémorragique transmise par les tiques • encéphalite transmissible par les tiques • fièvre jaune • tuberculose résistante aux antibiotiques

3.2.1.2 Critères cliniques

Cette surveillance concerne les animaux de compagnie, mais également le bétail : De Groot a déterminé six grands symptômes qui pourraient indiquer un acte de bioterrorisme, une maladie émergente, ou une maladie habituellement non présente sur le territoire. Il invite les vétérinaires de terrain à la surveillance de tels signes cliniques [BURNS, 2006].

A titre d'exemples, voici quelques signes cliniques d'infections zoonotiques et dont l'agent causal pourrait être libéré lors d'une action terroriste [DAVIS, 2004] :

- **avortements** : *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, etc. ;
- **signes respiratoires** : *Yersinia pestis*, virus Nipah, *Chlamydophila psittaci* (agent de la psittacose), etc. ;

- **signes neurologiques** : toxine de *Clostridium botulinum*, toxine ϵ de *Clostridium perfringens* types B et C, virus West Nile, prions associés aux encéphalopathies spongiformes transmissibles, etc ;
- **mort subite** : *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, toxine ϵ de *Clostridium perfringens* types B et C, etc.

3.2.1.3 Exemples d'emploi de l'animal, sentinelle du bioterrorisme

Un exemple précis de l'animal sentinelle lors d'action de bioterrorisme est cité dans une étude de Rabinowitz [RABINOWITZ, 2006] : le **chat**, de par sa faible durée d'incubation (1 à 2 jours contre 1 à 6 jours chez l'Homme), et souffrant de symptômes comparables à ceux de l'Homme, est une très bonne espèce sentinelle pour la peste, et la dissémination terroriste de son agent causal, *Yersinia pestis*.

Le **cheval** est également une espèce pouvant être utilisée pour la surveillance contre le bioterrorisme, par exemple contre le virus des encéphalomyélites équine, le cheval servant d'hôte de multiplication et de dissémination pour l'Homme.

Dans certaines régions, les signes cliniques retrouvés sur les chevaux peuvent même être les seuls signes d'une contamination de la zone par le virus West Nile, ce qui est d'autant plus intéressant dans le cadre de la prévention et de l'alerte d'attaques de bioterrorisme.

Il est également à signaler qu'un acte de bioterrorisme ayant le cheval comme cible ou comme victime collatérale serait une catastrophe économique représentant une perte nette de plusieurs centaines de millions de dollars aux Etats-Unis [PAVLIN *et al.*, 2002].

La surveillance des **animaux sauvages** est également primordiale : par exemple, la prévention du virus West Nile, les animaux sentinelles de choix sont les oiseaux sauvages vivants ou morts (en particulier les corvidés sauvages comme les corbeaux ou les corneilles), ou les mammifères comme le cheval (qui sont des sentinelles efficaces du fait de leur forte exposition aux moustiques, vecteurs de la maladie).

3.2.2 Rôle de l'épidémiosurveillance

On comprend aisément que les vétérinaires praticiens sont des maillons indispensables à la surveillance des agents du bioterrorisme, à l'identification des pathogènes, à l'alerte précoce des

autorités, au contrôle des animaux potentiellement infectés, voire même dans le traitement des maladies.

Les services vétérinaires, les laboratoires de diagnostic par leur action de centralisation, et les structures de recherche et / ou d'enseignement vétérinaire, sont également au premier rang.

La surveillance des animaux est donc primordiale, tant par l'expression précoce de la maladie pouvant être retrouvée chez les animaux, que par leur possible rôle de multiplication et de dissémination des agents infectieux, lors des échanges internationaux par exemple. Ceci renforce d'autant plus la notion de surveillance épidémiologique conjointe entre les autorités sanitaires humaines et vétérinaires, avec la mise en place de déclaration obligatoire pour certaines maladies.

Etant donné l'intérêt pour la santé publique de la mise en place d'un réseau d'épidémiosurveillance des cancers du chien comme support logistique pour le réseau ELFE, il semblait important de mener une enquête afin de déterminer si la mise en place d'un tel réseau est possible. L'étude a démontré que les vétérinaires praticiens sollicités lors de l'enquête ont été motivés par ce projet.

A terme, l'extension de cette surveillance à toutes les maladies chroniques causées par l'environnement constituerait une grande avancée en toxicologie comparée Homme / animal.

CONCLUSION

A l'issue de ce travail qui avait pour but de faire la synthèse des études publiées sur les animaux sentinelles, le rôle des animaux sentinelles dans l'étude et la prévention des effets néfastes des dangers d'origine chimique ou infectieuse pour la santé humaine apparaît primordial. En effet, ils permettent d'une part d'objectiver l'exposition humaine à un ensemble de contaminants chimiques de l'environnement, mais également de mesurer de manière indirecte et précoce les effets sanitaires d'une exposition chronique, même à faibles doses, d'un toxique ou des interactions chimiques pouvant se produire entre différentes substances chimiques.

Les animaux de compagnie sont, par leurs liens étroits avec l'Homme, de bons candidats pour être sélectionnés comme animaux sentinelles. En particulier, le chien, qui est sensible aux mêmes polluants que l'Homme, est une espèce de choix pour étudier et prévenir les effets délétères des polluants.

De nombreux débats agitent la communauté scientifique quant aux effets des toxiques de l'environnement dans les mécanismes d'apparition de certaines maladies chroniques chez l'Homme. De plus, même si de nombreux toxiques sont déjà connus, on ne connaît pas encore tous les dangers (propres à la substance ou liés à des interactions entre les molécules) représentés par notre exposition chronique aux multiples produits chimiques que nous cotoyons chaque jour. Ainsi, la mise en œuvre d'enquêtes de surveillance à grande échelle des maladies chez l'Homme et chez le chien, à l'exemple du réseau ELFE, permettra d'objectiver des relations épidémiologiques entre pollution et cancers.

Cependant, les résultats de cette grande enquête ne seront connus que d'ici vingt ans. Afin d'obtenir des pistes de résultats rapides, un réseau de surveillance des cas de cancers du chien permettrait de mettre en lumière des relations de cause à effet entre maladies et polluants. Un tel réseau d'épidémiogigilance demanderait la participation active des vétérinaires praticiens. Une enquête a été menée auprès de l'ensemble des vétérinaires praticiens parisiens afin de tester la faisabilité d'un tel réseau : 82 vétérinaires sur 109 ont accepté de répondre au questionnaire et 50 d'entre eux se sont montrés intéressés pour rejoindre ce réseau.

La mise en place d'un réseau national de vétérinaires vigilants pour toutes les maladies chroniques provoquées par la pollution environnementale en prenant exemple sur les réseaux déjà existants constituerait l'aboutissement de ces investigations.

Enfin, afin d'assurer la continuité de notre travail, il serait intéressant de continuer à approfondir les études de cancérologie et d'épidémiologie comparées entre le chien et l'Homme.

BIBLIOGRAPHIE

Support papier :

AMBROGI C, BALDI SB, CINI CC, BUZZIGOLI G, QUINONES-GALVAN A, FERRANNINI E. Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase and Zinc Protoporphyrin in Very Low Lead-Exposed Pets : A Community Study. *Veterinary and Human Toxicology*, 1996, **38** (5), 336-339.

ANDERSEN ME. Tissue dosimetry, physiologically-based pharmacokinetic modeling, and cancer risk assessment. *Cell biology and Toxicology*, 1989, **5** (40), 405-415.

Annuaire Roy 2007, 79^{ème} édition, Les Editions du Point Vétérinaire, 2007, 1408 p.

AUERBACH O, HAMMOND EC, KIRMAN D, GARFINKEL L. Effects of Cigarette Smoking on Dogs. II. Pulmonary Neoplasms. *Archives of Environmental Health*, 1970, **21**, 754-768.

BACKER LC, GRINDEM CB, CORBETT WT, CULLINS L, HUNTER JL. Pet dogs as sentinels for environmental contamination. *The Science of the Total Environment*, 2001, **274**, 161-169.

BEEBY A. What do sentinels stand for? *Environmental Pollution*, 2001, **112**, 285-298.

BERNY PJ, COTE LM, BUCK WB. Can household pets be used as reliable monitors of lead exposure to humans? *The Science of Total Environment*, 1995, **172**, 163-173.

BICE DE, GREEN FHY, Animal Models of Asthma : Potential Usefulness for Studying Health Effects of Inhaled Particles. *Inhalation Toxicology*, 2000, **12**, 829-862.

BUCK WB. Animals as Monitors of Environmental Quality. *Veterinary and Human Toxicology*, 1979, **21** (4), 227-284.

BUKOWSKI JA, WARTENBERG D. An Alternative Approach for Investigating the Carcinogenicity of Indoor Air Pollution : Pets as Sentinels of Environmental Cancer Risk. *Environmental Health Perspectives*, 1997, **105** (12), 1312-1319.

BUKOWSKI JA, WARTENBERG D, GOLDSCHMIDT M. Environmental Causes for Sinonasal Cancers in Pet Dogs, and their Usefulness as Sentinels of Indoor Cancer Risk, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1998, **A.54**, 579-591.

BURNS K. Watching for signs, symptoms of disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, **228** (12), 1846-1848.

CALDERÒN-GARCIDUEÑAS L, GAMBLING TM, ACUÑA H, GARCÍA R, OSNAYA N, MONROY S. Canines as Sentinel Species for Assessing Chronic Exposures to Air Pollutants : Part 2. Cardiac Pathology. *Toxicological Sciences*, 2000, **61**, 356-367. **(a)**

CALDERÒN-GARCIDUEÑAS L, MORA-TISCAREÑO AM, FORDHAM LA, CHUNG CJ, GARCÍA R, OSNAYA N. Canines as Sentinel Species for Assessing Chronic Exposures to Air Pollutants : Part 1. Respiratory Pathology. *Toxicological Sciences*, 2000, **61**, 342-355. **(b)**

CALDERÒN-GARCIDUEÑAS L, AZZARELLI B, ACUÑA H, GARCÍA R, GAMBLING TM, OSNAYA N. *et al.* Air Pollution and Brain Damage. *Toxicologic Pathology*, 2002, **30** (3), 373-389.

CALESNICK B. Dioxin and Agent Orange. *American Family Physician*, 1984, **29** (3), 303-305.

CHANG LW, YAMAGUCHI S, DUDLEY AW. Neurological Changes in Cats Following Long-Term Diet of Mercury Contaminated Tuna. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1974, **27**, 171-176.

Code du travail, article R. 231-58-6, décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003, 1494 p.

DALES R. Influence de la pollution atmosphérique urbaine sur la santé cardiaque. *Rapport pour Santé Canada*, 2002.

DAUTZENBERG B, DELORMAS P, BORGNE A, JOSSERAN L. Le tabagisme passif. *Actualité et Dossier en Santé Publique*, 2001, **36**, 65-68.

DAVIDSON IWF, PARKER JC, BELILES RP. Biological Basis for Extrapolation across Mammalian Species. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1986, **6**, 211-237.

DAVIS RG. The ABCs of bioterrorism for veterinarians, focusing on Category B and C agents. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, **224** (7), 1096-1104.

DORN CR, TAYLOR DON, FRYE FL, HIBBARD HH. Survey of Animal Neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. *Journal of the National Cancer Institute*, 1968, **40**, 295-305.

DOWSETT R, SHANNON M. Lead Poisoning in Households Pets as a Sentinel Event for Childhood Plumbism. *Veterinary and Human Toxicology*, 1994, **36** (4), 339.

FABRE P, BLANCHARD M, CASSADOU S, EILSTEIN D, PASCAL L, LEFRANC A. *et al.* Actualisation des relations exposition / risque entre pollution atmosphérique urbaine et hospitalisations pour pathologies cardiaques : Utilisation du PMSI. In : *Journées de veille Sanitaire*, 2005, 60 p.

FUJIKI M. The Pollution of Minamata Bay by Mercury. In : *Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants in Water*, 1991, 166-173, 360 p.

GHISLENI G, SPAGNOLO V, ROCCABIANCA P, SCANZIANI E, PALTRINIERI S. Blood Lead Levels, Clinico-Pathological Findings and Erythrocytes Metabolism in Dogs from Different Habitats. *Veterinary and Human Toxicology*, 2004, **46** (2), 57-61.

GLICKMAN LT, DOMANSKI LM, MAGUIRE TG, DUBIELZIG RR, CHURG A. Mesothelioma in Pet Dogs Associated with Exposure of Their Owners to Asbestos. *Environmental Research*, 1982, **32**, 305-313.

GLICKMAN LT, SCHOFER FS, McKEE LJ, REIF JS, GOLDSCHMIDT MH. Epidemiologic Study of Insecticide Exposures, Obesity, and Risk of Bladder Cancer in Household Dogs. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1989, **28**, 407-414.

GLICKMAN LT, RAGHAVAN M, KNAPP DW, BONNEY PL, DAWSON MH. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, **224** (8), 1290-1297.

GLICKMAN LT, MOORE GE, GLICKMAN NW, CALDANARO RJ, AUCOIN D, LEWIS HB. Purdue University-Banfield National Companion Animal Surveillance Program for Emerging and Zoonotic Diseases. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2006, **6** (1), 14-23.

GOBAR GM, CASE JT, KASS PH. Program for Surveillance of causes of death of dogs, using the Internet to survey small animal veterinarians. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, **213** (2), 251-256.

HARBISON ML, GODLESKI JJ. Malignant Mesothelioma in Urban Dogs. *Veterinary Pathology*, 1983, **20**, 531-540.

HAYES HM. Canine Bladder Cancer : Epidemiologic Features. *American Journal of Epidemiology*, 1976, **104** (6), 673-677.

HAYES HM, HOOVER R, TARONE RE. Bladder Cancer in Pet Dogs : A Sentinel For Environmental Cancer? *American Journal of Epidemiology*, 1981, **114** (2), 229-233.

HAYES HM, TARONE RE, CASEY HW, HUXSOLL DL. Excess of Seminomas Observed in Vietnam Service U.S. Military Working Dogs. *Journal of the National Cancer Institute*, 1990, **82** (12), 1042-1046.

HAYES HM, TARONE RE, CANTOR KP, JESSEN CR, McCURNIN DM, RICHARDSON RC. Case-Control Study of Canine Malignant Lymphoma : Positive Association With Dog Owner's Use of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Herbicides. *Journal of the National Cancer Institute*, 1991, **83**, 1226-1231.

HAYES HM, TARONE RE, CASEY HW. A Cohort Study of the Effects of Vietnam Service on Testicular Pathology of U.S. Military Working Dogs. *Military Medicine*, 1995, **160** (5), 248-255.

HENDERSON RF, BECHTOLD WE, BOND JA, SUN JD. The use of biological markers in toxicology. *Critical Reviews in Toxicology*, 1989, **20** (2), 65-85.

HERITIER P. *Le vétérinaire face au risque technologique de type chimique*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1991, n°90, 158 p.

HEYDER J, TAKENAKA S. Long-term canine exposure studies with ambient air pollutants. *The European Respiratory Journal*, 1996, **9** (3), 571-584.

HOST S, CHARDON B, LEFRANC A, GREMY I. *Relations à court terme entre les niveaux de pollution atmosphérique et les admissions à l'hôpital : Résultats obtenus dans le cadre du Programme de surveillance air et santé (Psas)*. Rapport de l'Observatoire régional de Santé Île-de-France, 2006, 4 p.

KECK G. Les animaux domestiques révélateurs des risques chimiques. *Le Point Vétérinaire*, 1993, **25** (154), 321-327.

KOH TS, BABIDGE PJ. A comparison of blood levels in dogs from a lead-mining, lead-smelting, urban and rural island environment. *Australian Veterinary Journal*, 1986, **63** (9), 282-285.

KOMARNICKI GJK. Lead and cadmium in indoor air and the urban environment. *Environmental Pollution*, 2004, **136**, 47-61.

MANGIN A. *Le chien indicateur d'une pollution environnementale : cas d'une usine recyclant du Plomb à Villefranche-Sur-Saône*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2002, n°119, 99 p.

MILHAUD G, BOIDOT JP, ENRIQUEZ B, CHARLES E, BALDE D. Intoxication par le plomb dans un chenil. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1990, **166** (10), 881-885.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Animals as Sentinels of Environmental Health*, Washington DC, National Academies Press, 1991. 176 p.

O'BRIEN DJ, KANEENE JB, HOPPENG A RH. The Use of Mammals As Sentinels for Human Exposure to Toxic Contaminants in the Environment. *Environmental Health Perspectives*, 1993, **99**, 351-368.

O'ROURKE K. National pet health surveillance system in the works. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2003, **222** (10), 1335-1336.

OMALAJA. Genetic Susceptibility to Lead Poisoning. *Environmental Health Perspectives*, 2000, **108** (1), 23-28.

PAUSTENBACH D, GALBRAITH D. Biomonitoring and Biomarkers : Assessment will never be the same. *Environmental Health Perspectives*, 2006, **114** (8), 1143-1149.

PAVLIN JA, WITT CJ, NOAH DL, TIMONEY PJ. Bioterrorism and Equids. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2002, **1** (2), 109-115.

PRÜSS-ÜSTÜN A. *Preventing Diseases through Healthy Environments*. Rapport pour l'Organisation Mondiale de la Santé, 2006, 19 p.

RABINOWITZ PM *et al.* Animals as Sentinels of Human Environmental Health Hazards : An Evidence-Based Analysis. *EcoHealth*, 2005, **2**, 26-37.

RABINOWITZ PM *et al.* Animals as Sentinels of Bioterrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, **12** (4), 647-652.

RAVAULT C, FABRES B, LEDRANS M. *Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé*. Rapport de l'Institut de Veille Sanitaire pour le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, 2003, 108 p.

REIF JS, RHODES WH, COHEN D. Canine Pulmonary Disease and the Urban Environment. I. The Validity of Radiographic Examination for Estimating the Prevalence of Pulmonary Disease. *Archives of Environmental Health*, 1970, **20**, 676-683. **(a)**

REIF JS, COHEN D. Canine Pulmonary Disease and the Urban Environment. II. Retrospective Radiographic Analysis of Pulmonary Disease in Rural and Urban Dogs. *Archives of Environmental Health*, 1970, **20**, 684-689. **(b)**

REIF JS, COHEN D. The Environmental Distribution of Canine Respiratory Tract Neoplasms. *Archives of Environmental Health*, 1971, **22**, 136-140.

REIF JS, COHEN D. Canine Pulmonary Disease : A Spontaneous Model for Environmental Epidemiology. In : *Animals as Monitors of Environmental Pollutants*, 1979, 241-250.

REIF JS, DUNN K, OGILVIE GK, HARRIS CK. Passive Smoking and Canine Lung Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*, 1992, **135** (3), 234-239.

REIF JS, BRUNS C, LOWER KS. Cancer of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses and Exposure to Environmental Tobacco Smoke in Pet Dogs, *American Journal of Epidemiology*, 1998, **147** (5), 488-492.

SANDHU SS, LOWER WR. *In Situ* Assessment of Genotoxic Hazards of Environmental Pollution, *Toxicology and Industrial Health*, 1989, **5** (1), 73-83.

SCHERER G. Biomonitoring of inhaled complex mixtures – Ambient air, diesel exhaust and cigarette smoke. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2005, **57**, 75-110.

SCHILLING RJ, STEHR-GREEN PA. Health Effects in Family Pets and 2,3,7,8-TCDD Contamination in Missouri : A Look at Potential Animal Sentinels. *Archives of Environmental Health*, 1987, **42** (2), 137-139.

SCHILLING RJ, STEELE GK, HARRIS AE, DONAHUE JF. Canine Serum Levels of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) : A Pilot Study to Evaluate the Use of Animal Sentinels in Environment Health. *Archives of Environmental Health*, 1988, **43** (3), 218-221

SELBY LA, CASE AA, OSWEILER GD, HAYES HM. Epidemiology and Toxicology of Arsenic Poisoning in Domestic Animals. *Environmental Health Perspectives*, 1977, **19**, 183-189.

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Latency of Asbestos Disease among Insulation Workers in the United States and Canada. *Cancer*, 1980, **46**, 2736-2740.

SMITH AH, MARSHALL G, YUAN Y, FERRECCIO C, LIAW J, VON EHRENSTEIN O. *et al.* Increased Mortality from Lung Cancer and Bronchiectasis in Young Adults after Exposure to Arsenic *in Utero* and in Early Childhood. *Environmental Health Perspectives*, 2006, **114** (8), 1293-1296.

SPENCER TD. Effects of Carbon Monoxide on Man and Canaries. *The Annals of Occupational Hygiene*, 1961, **5**, 231-240.

STAHL BU, VILUKSELA M, BIRNBAUM LS, SCRAMM KW, KETTRUP A, ROZMAN KK. Subchronic / Chronic Toxicity of 1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-*p*-dioxin (HpCDD) in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, **146**, 207-216.

SWARUP D, PATRA RC, DWIVEDI SK, DEY S. Blood Lead and Cadmium from Urban India. *Veterinary and Human Toxicology*, 2000, **42** (2), 232-233.

THOMAS CW, RISING JL, MOORE JK. Blood Lead Concentrations of Children and Dogs from 83 Illinois Families. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1976, **169**, 1237-1240.

TOMA B, DUFOUR B, SANAA M, BENET JJ, SHAW A, MOUTOU F, LOUZA A. *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*, 2^{ème} éd. AEEMA, 2001, 696 p.

VALLERON AJ *et al.* A Computer Network for the Surveillance of Communicable Diseases : the French Experiment. *The American Journal of Public Health*, 1986, **76**, 1289-1292.

WATSON ADJ. Letters to the Editor : Plumbism in pets and people. *The Medical Journal of Australia*, 1983, 254 .

WEAVER VM, BUCKLEY TJ, GROOPMAN JD. Approaches to Environmental Exposure Assessment in Children. *Environmental Health Perspectives*, 1998, **106** (3), 827-831.

Support électronique :

ARTE TV. *Souris mutantes à Seveso* [en ligne]. Créé le 29 février 2000 (consulté le 18 avril 2007). [<http://archives.arte-tv.com/hebdo/archimed/20000229/ftext/sujet2.html>].

BBC. *1986 : Coal mine canaries made redundant* [en ligne]. Mis en ligne en 2005 (consulté le 4 mars 2007.) [http://news.bbc.co.uk/onthisday/hi/dates/stories/december/30/newsid_2547000/2547587.stm].

DRAB O. *War Dogs in Vietnam* [en ligne]. Consulté le 4 mars 2007. [http://www.olive-drab.com/od_wardogs_vietnam.php].

EPICONCEPT. *Epi Info mène l'enquête* [en ligne]. Consulté le 10 janvier 2008. [<http://www.epiconcept.fr/html/epiinfo.html>].

FALGA P. *Le Palmarès des villes vertes* [en ligne]. Mis en ligne le 16 octobre 2003 (consulté le 23 novembre 2007). [<http://www.lexpress.fr/info/sciences/dossier/villespoluees/dossier.asp?ida=408165>].

Health Information Database Inc. *Veterinary Medical Database* [en ligne]. Créé en 2006 (consulté le 7 mai 2007), [<http://ixodes.cvm.uiuc.edu/vmdb.html>].

INRS. *Arsenic et Composés Minéraux* [en ligne]. Mis à jour en 2006 (consulté le 4 avril 2007), [[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-ccesparreference/ft%20192/\\$file/ft192.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-ccesparreference/ft%20192/$file/ft192.pdf)].

(a)

INRS. *Plomb au travail* [en ligne]. Mis à jour le 12 septembre 2005 (consulté le 10 avril 2007). [http://www.inrs.fr/htm/plomb_au_travail.html]. **(b)**

INSERM. *La composition chimique du tabac* [en ligne]. Consulté le 15 avril 2007. [http://ist.inserm.fr/basisrapports/tabac2/tabac2_chap02.pdf].

INSERM et INVS. *Réseau Sentinelle National, Situation Epidémiologique en France Métropolitaine* [en ligne]. Consulté le 10 mai 2007. [<http://www.sentiweb.org>].

INVS. *Institut de Veille Sanitaire* [en ligne]. Consulté le 12 mai 2007. [<http://www.invs.sante.fr>].

Mc DONALD RC. *Pictures of Canaries in the Coal Mines* [en ligne]. Consulté le 2 mars 2007. [<http://petcaretips.net/picture-canary-coal-mine.html>].

NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. *Framingham Heart Study* [en ligne]. Mis à jour le 20 septembre 2007 (consulté le 12 janvier 2008). [<http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/design.htm>].

RESPAC. *Réseau d'Epidémiosurveillance Parasitaire du Chien* [en ligne]. Consulté le 15 novembre 2007. [<http://www.respac.fr>].

SNVEL. Statistiques : Les Secteurs d'Activité [en ligne]. Mis en ligne en 2005 (consulté le 23 novembre 2007). [http://www.veterinaire.fr/presentation-v2/onv_presentationG.htm].

WHO (World Health Organisation). *Arsenic in Drinking-Water* [en ligne],. Consulté le 12 avril 2007. [http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf].

WIKIMEDIA Foundation Inc. *Maladie de Minamata* [en ligne]. Mis à jour en 2006 (consulté le 20 mars 2007). [http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Minamata]. **(a)**

WIKIMEDIA Foundation Inc. *Paracelse* [en ligne]. Mis à jour le 21 décembre 2007 (consulté le 8 janvier 2008). [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Paracelse>]. **(b)**

ANNEXE : QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE

QUESTIONNAIRE

Coordonnées de la clinique (nom, adresse, numéro de téléphone) :

1. Acceptez-vous de répondre à ce questionnaire ?

☐

oui

☐

non

Motif : _____

2. Etes-vous un homme ou une femme ?

3. Nombre de vétérinaires travaillant dans votre structure :

4. Depuis combien d'années exercez-vous ?

5. Stockage des informations concernant les patients (cocher la case correspondante) :

☐

informatique

☐

fiches manuscrites

6. Quelle est la fréquence de nouveaux cas de cancers canins que vous rencontrez dans votre exercice (nombre par mois) ?

7. A quels moyens de diagnostic faites-vous régulièrement appel dans votre clinique (écrire « 0 » pour « non », « 1 » pour « matériel présent sur la clinique » et « 2 » pour la venue d'un itinérant ou les cas référés) ?

- ☐ analyses biochimiques
- ☐ analyses hématologiques
- ☐ histologie / cytologie
- ☐ autopsie

Imagerie :

- ☐ radiographie
- ☐ échographie
- ☐ scanner
- ☐ IRM

Dans le cas de la sollicitation d'un laboratoire extérieur, quelles sont les coordonnées de celui-ci ?

8. Quelles sont les localisations des cancers du chien les plus observées (cocher les cases correspondantes) ?

- | | |
|---|---|
| ☐ appareil digestif (y compris bouche) | ☐ leucémie |
| ☐ appareil lymphatique et ganglions | ☐ appareil génital (mâle et femelle) |
| ☐ appareil respiratoire | ☐ os |
| ☐ appareil urinaire | ☐ peau |
| ☐ glandes annexes (foie, pancréas, glandes salivaires, etc.) | ☐ système nerveux |
| ☐ hémangiosarcomes | |

9. Etant donnée votre expérience en cancérologie, accepteriez-vous de faire bénévolement partie du réseau de vétérinaires

- impliqué dans la prévention des risques pour l'Homme et l'enfant (avec un recensement des maladies servant de signaux d'alerte) ;
- visant à établir un registre des cas de cancers chez le Chien en rapport avec leur race, leur âge, leur habitat (tabagisme passif par exemple), le statut socio-économique de leur maître, etc. ;
- votre mission étant de remplir une fiche par mois (par un biais Internet par exemple) pour une période d'au moins 5 ans ;
- une information en retour vous étant donnée directement, par l'intermédiaire par exemple d'une lettre d'information du réseau de vétérinaires sentinelles, par la presse vétérinaire ou médicale, par la diffusion de la liste des vétérinaires impliqués, par des réunions annuelles ?

- ☐ oui
- ☐ non Motif : _____

LE CHIEN, SENTINELLE D'EXPOSITION OU D'EFFET SANITAIRE POUR L'HOMME

Application aux polluants chimiques de l'environnement

NOM et Prénom : FOUQUERAY Charlotte

RESUME :

Les animaux sentinelles permettent d'une part d'objectiver l'exposition humaine à un ensemble de contaminants chimiques de l'environnement, mais également de mesurer de manière indirecte et précoce les effets sanitaires d'une exposition chronique, même à faibles doses, d'un toxique ou des interactions chimiques pouvant se produire entre différentes substances chimiques.

Le chien, de par son mode de vie (habitat commun) et sa sensibilité aux mêmes polluants que l'Homme, est une espèce de choix pour étudier et prévenir les effets délétères des polluants.

Notre travail avait pour but de faire la synthèse des études publiées sur cette thématique ; nous avons montré l'intérêt d'utiliser le chien comme marqueur des risques cancérogènes.

De ce fait, une enquête a été menée auprès de l'ensemble des vétérinaires praticiens parisiens afin de tester la faisabilité d'un réseau de vétérinaires vigilants en cancérologie : 82 vétérinaires sur 109 ont accepté de répondre au questionnaire et 50 d'entre eux se sont montrés intéressés pour rejoindre ce réseau.

A terme, l'extension de la surveillance basée sur la tenue d'un registre pour toutes les maladies chroniques en relation potentielle avec l'environnement constituerait une grande avancée en toxicologie et épidémiologie comparées Homme / animal.

MOTS CLES :

SENTINELLE ; MARQUEUR D'EXPOSITION ; MARQUEUR D'EFFET ; POLLUANT CHIMIQUE ; BIOMARQUEUR ; CANCER ; RESEAU D'EPIDEMIO-SURVEILLANCE ; BIOTERRORISME ; CARNIVORE ; CHIEN ; HOMME.

JURY :

Président : Pr.

Directeur : Pr. ENRIQUEZ

Assesseur : Pr. BENET

Adresse de l'auteur :

Mlle Charlotte Fouqueray

59 rue Michel-Ange

44 600 Saint-Nazaire

DOGS, EXPOSURE AND SANITARY EFFECT

SENTINELS FOR MAN

Applied to environmental chemical pollutants

SURNAME : FOUQUERAY

Given Name : Charlotte

SUMMARY :

Sentinel animals firstly allow to objectivize human exposure to a substantial body of environmental chemical pollutants and also permit to assess in an indirect and early way the sanitary effects of chronic exposure, even at small doses, to a toxic or to chemical interactions that may occur between different chemical components.

Dogs, due to its way of life - shared habitat - and its sensitivity to the same pollutants than Man, are worth studying in order to prevent the deleterious effects of pollutants.

The goal of our thesis was to make a synthesis of the published studies on this topic. We have put the emphasis on the significance of using dogs as markers of carcinogenic hazard.

All the Parisian practising veterinarians were therefore surveyed in order to evaluate the feasibility of a network of veterinarians keeping close watch over the cases of cancer : 82 veterinarians out of 109 have agreed to answer that questionnaire and 50 of them have taken an interest in joining that network.

Extending that surveillance based on keeping a registry of all the chronic diseases potentially related to the environment would eventually be a significant advance in comparative Man / animal toxicology and epidemiology.

KEY WORDS :

SENTINEL ; INDICATOR ; MONITOR ; CHEMICAL POLLUTANT ; BIOMARKER ;
CANCER ; HEALTH SURVEILLANCE NETWORK ; BIOTERRORISM ; CARNIVORE ;
DOG ; MAN.

JURY :

President : Pr.

Director : Pr. ENRIQUEZ

Assessor : Pr. BENET

Author's Address :

Miss Charlotte Fouqueray

59 rue Michel-Ange

44 600 Saint-Nazaire