



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 2894

To cite this document :

Staub, Anne (2009) [Tabagisme passif et animaux de compagnie : bilan des connaissances actuelles](#) Thesis

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr

TABAGISME PASSIF ET ANIMAUX DE COMPAGNIE : BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2009
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Anne, Michèle STAUB

Née le 22 janvier 1985, à STRASBOURG (Bas-Rhin)

Directeur de thèse : **Mme le Professeur Martine CLAUW**

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
Mme Martine CLAUW
Mme Nathalie PRIYMENKO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Réproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHE

M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique Equine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*

M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*

M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*

M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*

Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*

Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*

M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*

M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*

Mle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. DOSSIN Olivier, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du Bétail*

M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*

M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*

Mle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*

M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*

M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*

M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants.*

Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*

M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*

M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*

Mle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*

Mme TROGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*

M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*

M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

Mlle BUCK-ROUCH, *Médecine interne des animaux de compagnie*

M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*

M. DOUET Jean-Yves, *Ophtalmologie*

M. SEGUELA Jérôme, *Médecine interne des animaux de compagnie*

M. VERSET Michaël, *Chirurgie des animaux de compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*

M. GIN Thomas, *Production et pathologie porcine*

M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*

M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction*

M. RABOISSON Didier, *Productions animales*

Mle TREVENNEC Karen, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

Remerciements

A notre jury de thèse :

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Anesthésiologie
qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
hommages respectueux

A Madame le Professeur Martine CLAUW
Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pharmacie-Toxicologie
qui m'a fait l'honneur de me diriger dans l'élaboration et l'accomplissement de ce travail,
pour son aide précieuse, sa disponibilité et ses conseils,
qu'elle trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Alimentation
qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,
qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma famille, qu'aucune distance n'éloignera jamais de moi,

à mes parents, pour leur amour et leur soutien tout au long de ma vie ; pour les naturalistes invétérés qu'ils sont, que j'aime et que j'admire ; pour la passion qu'ils mettent en toutes choses et qu'ils m'ont transmise,

à mes sœurs, Catherine et Frédérique, qui sont aussi mes meilleures amies,
et à leurs familles respectives,

à mes grands-parents,

A Michel, mon amour, parce que tu es celui qu'il me fallait,

et à ta famille, qui m'a accueillie les bras ouverts,

A Selda, qui a participé sans le vouloir à ma vocation,

A Polkwan, Boubou,

et à tous les animaux qui enrichissent quotidiennement notre vie

Sommaire

Introduction	9
--------------------	---

1. Le tabagisme passif : un sujet d'actualité..... 11

1.1. Le tabagisme passif aujourd'hui.....	11
1.1.1. Quelques chiffres et considérations légales.....	12
1.1.1.1. Dans le Monde	12
1.1.1.2. En France.....	12
1.1.2. Rappels et définitions	13
1.1.2.1 Définitions relatives au tabagisme passif et à la santé.....	13
1.1.2.2. Composition d'une cigarette.....	14
1.1.2.3. Différents courants de fumée	14
1.2. Les sentinelles animales dans la démarche d'évaluation du risque sanitaire.15	15
1.2.1. L'évaluation du risque sanitaire	16
1.2.1.1. Etapes successives de l'évaluation du risque	16
1.2.1.2. Application au sujet	17
1.2.2. Pourquoi des sentinelles ?.....	17
1.2.2.1. Définitions et évolution du concept.....	17
1.2.2.2. Intérêt de l'utilisation d'animaux de compagnie comme sentinelles	18
1.3. Apports récents de l'épidémiologie animale	20
1.3.1. Rappels sur l'épidémiologie descriptive	20
1.3.1.1. Définitions et études cas-témoins	20
1.3.1.2. Avantages et inconvénients des études cas-témoins.....	22
1.3.1.3. Confiance à accorder aux questionnaires d'enquêtes.....	24
1.3.1.4. Etudes cas-témoins sur les facteurs de risque de cancer chez le chien ...	25
1.3.2. Cancers du chien et du chat	27
1.3.2.1. Cancer du poumon chez le chien	27
1.3.2.2. Cancer de la cavité nasale et des sinus paranasaux chez le chien	28
1.3.2.3. Lymphome chez le chat	31
1.3.2.4. Carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat	34
1.3.3. Suspensions concernant d'autres effets	38
1.3.3.1. Effets sur le système cardio-vasculaire du chien	38
1.3.3.2. Effets sur l'appareil respiratoire.....	39
1.3.3.2.1. Modifications cytologiques du poumon chez le chien	39
1.3.3.2.2. Asthme félin, bronchite chronique	41
1.3.3.2.3. Collapsus trachéal chez le chien	43
1.3.3.3. Effets sur la muqueuse oculaire	43
1.3.3.4. Effets observés chez l'oiseau de volière	44

2. Toxicité intrinsèque de la fumée de cigarette.. 49

2.1. Toxicité des composants issus de la combustion de la cigarette	49
2.1.1. Rappels sur la combustion de la cigarette	49
2.1.2. Toxicité intrinsèque des produits dégagés.....	49
2.1.2.1. Composition physico-chimique des courants de fumée	50
2.1.2.1.1. Considérations générales.....	50
2.1.2.1.2. Considérations méthodologiques préalables à l'analyse	52
2.1.2.1.3. Courant primaire	52
2.1.2.1.4. Courant secondaire	53
2.1.2.1.5. Fumée de tabac ambiante	55
2.1.2.2. Type de toxicité de ces composants	56
2.2. Toxicité par inhalation de la fumée : études expérimentales	59
2.2.1. Méthodologie de la toxicologie expérimentale par inhalation, application à la fumée.....	60
2.2.2.1. Production et analyse de l'atmosphère contaminée	60
2.2.2.2. Exposition des animaux	61
2.2.2. Préalables à l'établissement d'une relation dose-effet.....	62
2.2.2.1. Notion de « dose » et facteurs la déterminant.....	62
2.2.2.2. Calcul de la dose reçue.....	64
2.2.3. Bilan de ces études	65
2.2.3.1. Systèmes d'exposition et animaux employés.....	65
2.2.3.2. Niveaux d'exposition	65
2.2.3.3. Principaux tissus cibles et lésions observées.....	66
2.2.3.3.1. Atteinte respiratoire.....	66
2.2.3.3.2. Autres observations	67
2.3. Apports de l'épidémiologie humaine.....	69
2.3.1. Effets connus chez l'adulte	70
2.3.1.1. Cancers.....	70
2.3.1.2. Troubles vasculaires	71
2.3.1.3. Troubles respiratoires.....	72
2.3.1.4. Autres troubles	72
2.3.2. Effets connus chez l'enfant.....	72
2.3.2.1. Cancers.....	72
2.3.2.2. Troubles respiratoires et ORL	73
2.3.2.3. Autres troubles	73

3. Exposition des animaux de compagnie en environnement intérieur	76
3.1. Contamination de l'environnement intérieur et marqueurs atmosphériques ..	76
3.1.1. Monoxyde de carbone	77
3.1.2. La Nicotine.....	77
3.1.3. Les particules respirables en suspension (RSP)	78
3.1.4. Evolution dynamique des produits	79
3.3. Voies d'exposition et niveau d'exposition	80
3.3.1. Voies d'exposition	81
3.3.2.1. Inhalation.....	81
3.3.2.2. Ingestion.....	82
3.3.2. Calcul de l'exposition – scénarios.....	83
3.3. Marqueurs biologiques d'exposition	84
3.3.1. Différents marqueurs	85
3.3.1.1. Nicotine et cotinine.....	85
3.3.1.2. Autres.....	86
3.3.2. Marqueurs utilisés pour différentes espèces.....	87
3.3.2.1. Chez le chien	87
3.3.2.2. Chez le chat	87
3.4.2.3. Chez l'oiseau.....	89
 Conclusion.....	 91
 Annexes	 93
 Bibliographie	 99

INDEX DES ILLUSTRATIONS

- Fig. 1 – Différents courants de fumée de cigarette **p.15**
- Fig. 2 –OR relatifs au développement de cancer des fosses nasales après stratification selon le niveau d'exposition **p.30**
- Fig. 3 – RR de présenter un lymphome en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition **p.33**
- Fig. 4 – RR de développer un carcinome épidermoïde buccal en fonction de l'exposition **p.35**
- Fig. 5 – Marquage des noyaux cellulaires présentant une surexpression de p53 **p.37**
- Fig. 6 – Images d'antracose des macrophages issus du LBA chez les chiens exposés au tabac environnemental **p.40**
- Fig. 7 – Image de phagocytose macrophagique dans le fluide issu du LBA chez les chiens exposés au tabac environnemental **p.40**
- Fig. 8 – Différentes approches pour l'évaluation de la toxicité de polluants chimiques **p.47**
- Fig. 9 – Combustion d'une cigarette **p.49**
- Fig. 10 - Système de production d'ADSS -Aged and Diluted Sidestream Smoke- **p.61**

INDEX DES TABLEAUX

- Tab. 1 –Classification des composés issus de la combustion du tabac, illustrée par le nombre de composés appartenant à chaque classe **p.50**
- Tab. 2 –Composition chimique du courant primaire par phase - exprimée en quantité de chaque composant par cigarette **p.53**
- Tab. 3 –Rapport des teneurs en composants des différents courants de fumée **p.54**
- Tab. 4 –Tableau récapitulatif de quelques différences entre les deux courants de fumée **p.55**
- Tab. 5 –Composés appartenant à la phase gazeuse de la fumée de tabac ambiante et responsables d'une toxicité connue **p.57**
- Tab. 6 – Composés appartenant à la phase particulaire de la fumée de tabac ambiante et responsables d'une toxicité connue **p.58**
- Tab. 7 –Tableau récapitulatif sur les relations exposition à la fumée de tabac ambiante – effets sur la santé, établies par la toxicologie expérimentale **p.68**
- Tab. 8 –Concentrations indicatives moyennes en marqueurs atmosphériques selon les milieux **p.80**
- Tab. 9 –Tableau récapitulatif des comportements dynamiques des produits de la combustion du tabac dans un environnement intérieur, joints à une échelle de temps **p.81**
- Tab. 10 –Calcul de l'exposition journalière à la fumée de tabac ambiante d'un animal de compagnie, à partir d'un scénario prédéfini **p.85**
- Tab.11 –Tableau comparatif des concentrations urinaires en marqueurs biologiques entre chats exposés et non-exposés **p.89**

Introduction

Les diverses réactions que j'ai pu rencontrer lors de l'énoncé de mon sujet de thèse se sont rejointes sur les deux remarques suivantes :

« Les risques liés au tabagisme passif, voilà bien un sujet d'actualité » mais également
« On commence seulement à connaître les effets du tabagisme passif chez l'homme, on ne doit donc pas être bien avancés chez les animaux »

Force est de constater en effet que le tabagisme passif est bien un sujet « dans l'air du temps », avec l'entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2008 de l'interdiction de fumer dans tous les lieux publics, y compris les débits de boissons et les restaurants.

D'autre part, malgré la vérité contenue dans la deuxième objection, à savoir que l'association entre tabagisme passif et santé des animaux de compagnie soit encore peu explorée scientifiquement, j'ai constaté que de récentes études sont parues qui laissent espérer un avenir à la recherche dans ce domaine.

C'est ce qui m'a motivée à réaliser cette synthèse des connaissances actuelles sur la toxicité du tabac environnemental, ainsi que sur les suspicions à l'égard de ses effets néfastes sur la santé des animaux de compagnie.

Nous allons dans une première partie traiter du tabagisme passif en tant que thématique actuelle. C'est à cette occasion que nous passerons en revue les différents travaux les plus récents dans lesquels des scientifiques ont recherché une association entre fumée de cigarette et santé chez l'animal de compagnie (principalement le chat, le chien et l'oiseau de volière).

Nous rappellerons ensuite les données qui ont déjà été établies dans le domaine de la toxicité de la fumée de cigarette.

Nous finirons par considérer l'exposition des animaux de compagnie au sein de la maison.

1. Le tabagisme passif : un sujet d'actualité

1.1. Le tabagisme passif aujourd'hui

Selon l'Académie Nationale de Médecine, la fumée de tabac constitue « la source la plus dangereuse de pollution de l'air domestique » [132]. La question de la pollution atmosphérique domestique ou « indoor air pollution » est en effet une préoccupation majeure de santé publique.

L'air intérieur d'une habitation contient un grand nombre de contaminants physiques, chimiques et biologiques. Ils proviennent de sources diverses, et diffèrent dans leur quantité, ainsi que leurs concentrations spatiales et temporelles. Beaucoup des constituants chimiques sont les mêmes que ceux présents dans la fumée de cigarette, ce qui complique considérablement l'interprétation des données issues des études ayant pour objectif de mesurer la fumée de tabac ambiante [53].

Plusieurs organismes officiels internationaux et nationaux ont pour mission d'évaluer la nature et la prévalence de ces pollutions dans notre environnement, notamment grâce à de larges campagnes de mesures, ainsi que leurs dangers, et de proposer des mesures de lutte contre ces derniers. Un Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) a été mis en place en 2001 par convention entre les Ministères en charge du Logement, de la Santé, de l'Environnement, ainsi que l'ADEME¹ et le CSTB². Trois objectifs lui ont été assignés, qui sont : l'identification des substances qui, en affectant la qualité de l'air intérieur, présentent un risque pour la santé ; l'évaluation de l'exposition des populations aux polluants identifiés ; et enfin la détermination de moyens pour optimiser les bâtiments du point de vue sanitaire. Ces missions s'inscrivent dans une perspective d'évaluation des risques et/ou de gestion des risques [67]. La fumée de cigarette fait notamment partie de leurs principales préoccupations.

En effet, si l'exposition des personnes -et des animaux- à de fortes doses de polluants dans un environnement intérieur est anecdotique (comme l'intoxication par le monoxyde de carbone), l'exposition continue à de faibles doses de polluants sur de longues périodes est régulièrement mise en cause dans diverses affections.

Un rapport d'expertise collective de l'INSERM³ est notamment paru à la fin de l'année 2008, en réponse à la demande de l'AFSSET⁴. Ce travail a conduit deux groupes d'experts à s'intéresser à l'impact de l'environnement -et en particulier du tabagisme passif- sur certains cancers dont l'incidence a augmenté au cours des vingt dernières années. Il est basé sur des données scientifiques et épidémiologiques récentes, puisque disponibles en date du premier semestre 2007 [67].

1 ADEME = l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie

2 CSTB = Centre Scientifique et Technique du Bâtiment

3 INSERM = Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

4 AFSSET = Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement

1.1.1. Quelques chiffres et considérations légales

1.1.1.1. Dans le Monde

Il n'existe pas de chiffres sur la prévalence de fumeurs passifs dans le monde, mais une estimation du nombre de fumeurs actifs par l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) en 2002, selon laquelle une centaine de millions de personnes fumeraient. Ce chiffre donne une idée de la population exposée qui entoure ces fumeurs [64].

En Europe

Une estimation européenne portant sur la mortalité par cancer du poumon et par maladies cardiaques liées au tabagisme passif -sans prendre en compte les autres risques- fait état de 2000 morts par an de cancers du poumon et de 20000 décès d'origine cardiaque [19].

Chaque Etat membre dispose de mesures législatives ou réglementaires qui affirment la nocivité du tabagisme passif pour la santé et par conséquent imposent des mesures pour réduire l'exposition involontaire. Seule une minorité, dont la France, dispose pour l'instant d'une législation spécifique, mais les législations de chaque pays sont en constante évolution, et prennent le chemin d'une radicalisation des mesures dans la lutte contre le tabagisme passif.

1.1.1.2. En France

[9], [35]

Il n'existe pas aujourd'hui de sources fiables d'estimations de décès pour cause de tabagisme passif en France. Un rapport présidé par le Pr Maurice Tubiana à l'Académie Nationale de médecine en 1997 dénombre par an en France de 2500 à 3000 morts par maladie cardiovasculaire, de plus d'une centaine de morts par cancer du poumon, et de dizaines de milliers de cas d'infections de l'enfant reliées au tabac, dont une centaine environ en sont décédés [132].

En dehors de la mortalité, on associe aujourd'hui au tabagisme passif un taux important de morbidité, ainsi que la manifestation de multiples gênes qu'occasionne cette pratique.

Il n'existe pas non plus d'estimations fiables sur le nombre de français exposés à la fumée de cigarette à leur domicile. On trouve en revanche dans la base européenne Carex une estimation du nombre de travailleurs exposés à des cancérogènes respiratoires en France, où on lit que plus de 1,1 million de français sont exposés plus de 75 % de leur temps de travail au tabagisme passif, ce qui fait de la fumée de tabac le cancérogène respiratoire auquel sont exposés le plus fréquemment des personnes dans le cadre de leur profession en France [18]. L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies fait lui état en 2005 de 12 millions de fumeurs quotidiens de tabac en France.

L'Etat français, par le biais d'une législation en constante évolution, a toutefois entrepris la protection des non-fumeurs:

La loi Evin de 1991 posait le principe de l'interdiction de fumer dans "les lieux affectés à un usage collectif". C'est son décret d'application en 1992 qui en précisait les termes, à savoir qu'il s'agissait de "tous les lieux fermés et couverts accueillant du public ou qui constituent les lieux de travail" [88].

Aujourd'hui, les controverses sur les dénominations de lieux n'ont plus lieu d'être, puisqu'un décret de 2006, entré en vigueur depuis le 1^{er} février 2007, étend l'interdiction de fumer à tous les lieux publics, y compris à partir du 1^{er} janvier 2008 aux débits de boissons et aux restaurants [39].

Dans un rapport en 2008, le Pr Dautzenberg analyse les conséquences de ces lois sur les comportements de consommation des français. Si les premiers résultats révèlent en effet une baisse de la contamination des lieux concernés par la loi, la consommation individuelle des français ne semble pour l'instant pas être affectée par ces dispositions. La problématique du tabagisme passif, et en particulier sur des lieux privés comme la maison d'habitation, reste donc toujours d'actualité [36].

Le recensement de l'INSEE en 1999 faisait état d'une vingtaine de millions de ménages français possédant un animal de compagnie. Les résultats d'une enquête réalisée en 2006 grâce à un accord entre la FACCO¹ et l'institut TNS/SOFRES² corroborent ces données, puisque selon leurs prospectives, 50.6 % des foyers français possédaient alors au moins un animal familier. Ce taux de possession demeure globalement stable depuis plus de dix ans. Près de 60 millions d'animaux de compagnie partagent ainsi la vie des familles françaises, dont environ 10 millions de chats, 8 millions de chiens et 3 millions d'oiseaux. Selon les résultats de cette enquête, 20% des chats et 26% des chiens vivaient en appartement [129].

Il n'existe pas actuellement de chiffres réunissant à la fois des données sur le statut tabagique de la maisonnée et la présence ou non d'un animal domestique, mais la forte prévalence de foyers où vivent un ou plusieurs fumeurs, corrélée à la forte prévalence de foyers possédant un ou plusieurs animaux de compagnie, nous amènent à penser que le tabagisme passif chez l'animal de compagnie n'est pas une situation anecdotique.

1.1.2. Rappels et définitions

[9], [14], [21], [22], [35], [126], [135]

1.1.2.1 Définitions relatives au tabagisme passif et à la santé

Un groupe de travail présidé par le Pr Dautzenberg a été mandaté par le Directeur Général de la Santé pour réaliser un bilan complet des connaissances actuelles sur le tabagisme passif chez l'homme et en rendre compte par un rapport [35].

C'est à l'occasion de ce rapport paru en 2001 qu'il est rappelé un certain nombre de définitions et de postulats :

- le tabagisme passif est l'**exposition involontaire d'un individu à la fumée de tabac dans l'environnement, pouvant être également appelée « fumée des autres », « tabac environnemental » ou « fumée de tabac ambiante »**
- on ne peut raisonnablement parler de tabagisme passif qu'en milieu clos ou semi-clos, car l'exposition en plein air est insuffisante pour créer des effets mesurables sur la santé. Ce postulat sera respecté tout au long de cette thèse, bien que certaines organisations internationales s'occupant de ce problème ne le considèrent plus comme vrai. Pour exemple, aux Etats-Unis, de nombreuses lois municipales sont actuellement en vigueur (et en particulier à San Francisco) qui interdisent de fumer la cigarette dans les parcs publics de la ville [41].
- nous allons traiter dans ce travail des effets du tabac environnemental sur la santé ; rappelons donc que la santé ne se définit plus aujourd'hui comme la simple « absence de maladie », mais comme « un état de bien-être complet sur le plan physique, social et mental » (définition officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé).

¹ FACCO = syndicat des fabricants d'aliments préparés pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers

² institut TNS/SOFRES = société française d'études par sondage

Le tabac présent dans notre environnement peut être produit par diverses sources, dont la pipe, le cigare et la cigarette. Puisque la cigarette est le mode de consommation de tabac le plus courant (elle représente les trois quarts de la consommation mondiale de tabac en termes de poids selon un rapport de l'INSEE en 2007), nous nous intéresserons à ce vecteur en particulier.

1.1.2.2. Composition d'une cigarette

Une cigarette est constituée en partie d'un mélange variable de tabacs.

Le tabac, ou *Nicotiana tabacum* de son nom latin, est une plante herbacée de la famille des Solanacées. Originnaire d'Amérique du Sud, la culture de ce végétal aujourd'hui mondialement répandue est dédiée à la fabrication de produits de consommation régulière tels que les cigarettes ou les cigares. Ce sont ses feuilles qui servent à la fabrication de tabac manufacturé.

Une fois séchées, traitées et découpées, elles sont introduites dans le corps de la cigarette où elles vont être consommées. La manufacture de la cigarette comprend d'autres ingrédients, car la colonne de tabac est entourée au final de papier (partie « blanche » de la cigarette), et pour les cigarettes les plus récentes, munie à son extrémité d'un filtre (partie « brune » de la cigarette, qualifiée de mégot lorsque la combustion est achevée). D'autres composants tels que encre et colle entrent dans sa fabrication.

On utilise actuellement trois types de tabacs (Virginia, Oriental et Burley), qui sont variablement associés selon les goûts et les disponibilités de chaque pays producteur.

Le mélange de tabacs, le papier et les ingrédients utilisés, le type de filtre et son efficacité, le degré de ventilation –volume d'air diluant chaque bouffée-, et pour finir la manière de fumer (temps et nombre des bouffées) déterminent au final la composition chimique de la fumée de cigarette.

Il y a donc par conséquent des variations de cette composition selon la fabrication des cigarettes fumées, les marques et les types de cigarettes (light par exemple). Bien que l'accent soit parfois mis sur ces différences par l'industrie du tabac, dans le cadre du marketing de leurs produits, nous considérerons la fumée de tabac comme le résultat de la combustion d'une cigarette « moyenne ».

1.1.2.3. Différents courants de fumée

Deux principaux « types » de fumée sont émis par une cigarette en combustion :

- Le **courant principal ou primaire** (Mainstream smoke MS): il s'agit de la fumée qu'aspire directement le fumeur lors d'une bouffée, et qui s'échappe de la cigarette du côté de sa bouche. Il s'agit du résultat d'un phénomène actif.
- Le **courant latéral ou secondaire** (Sidestream smoke SS) : il s'agit de la fumée qui s'échappe de l'extrémité en combustion de la cigarette (le bec de pyrolyse) entre les bouffées du fumeur. C'est elle qui est produite par exemple quand une cigarette se consume dans un cendrier. Quand une cigarette est fumée, environ la moitié voire plus du poids de la cigarette est diffusée sous forme de courant secondaire. Il s'agit du résultat d'un phénomène passif. La durée moyenne d'émission de courant secondaire lors de consommation d'une cigarette est de 10 minutes [108].

Il existe un troisième courant qui n'est pas directement émis lors de la combustion de la cigarette, appelé **courant tertiaire**, mais qui consiste en l'exhalation du courant primaire par le fumeur après passage au sein de son système respiratoire. La durée moyenne d'émission de courant tertiaire lors de consommation d'une cigarette est de 20 à 30 secondes [108].

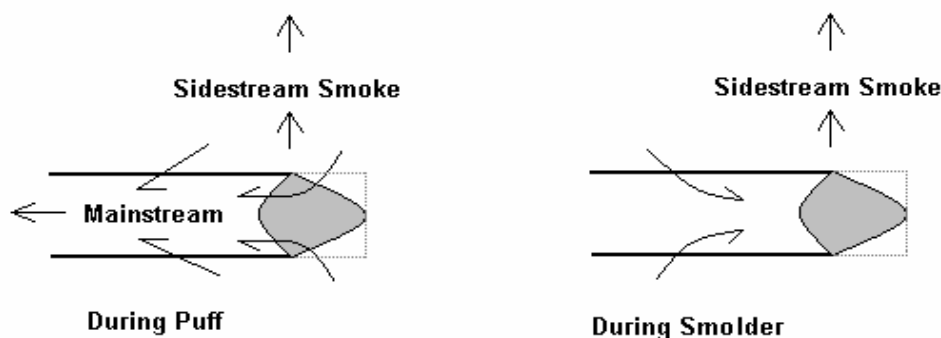


Fig. 1 - Différents courants de fumée de cigarette (selon [4], [22])

- On appelle enfin « **fumée de tabac ambiante** » (Environmental Tobacco Smoke ETS ou Secondhand Smoke SHS) le mélange de la fumée du courant secondaire et du courant tertiaire, qui se dilue dans l'air ambiant et y stagne un temps variable. Cette dilution et stagnation engendre des modifications chimiques et physiques de la composition de ce mélange, ainsi qu'une interaction avec d'autres composés sans relations avec la cigarette mais également présents dans l'air ambiant.

La « fumée de tabac ambiante » est donc l'ensemble des matières présentes dans l'air intérieur qui proviennent de la combustion de tabac.

Certains auteurs considèrent également l'apport des composés diffusés à travers le papier de cigarette pendant la combustion (pendant et entre les bouffées du fumeur) ; nous n'évoquerons pas ici cette participation jugée négligeable par la plupart des scientifiques.

Les proportions des courants secondaires et tertiaires composant la fumée de tabac ambiante sont attribuées selon Pieraccini respectivement à **89% de courant secondaire contre seulement 11% de courant tertiaire** [106]. C'est pourquoi le courant secondaire est souvent utilisé comme une approximation de la fumée de tabac ambiante ; encore faut-il qu'il ait subi les phénomènes de dilution et de vieillissement dans l'air ambiant qui sont systématiques avant absorption par le sujet fumeur passif, quel qu'il soit.

1.2. Les sentinelles animales dans la démarche d'évaluation du risque sanitaire

La sécurité sanitaire de la population est devenue aujourd'hui un enjeu politique important. Il apparaît de plus en plus que les consommateurs et citoyens que nous sommes, désirent être prévenus et protégés des dangers potentiels de leur environnement, à plus forte raison si un contact

volontaire ou involontaire avec ces substances les expose à des effets néfastes avérés sur leur santé. La pollution atmosphérique au sein de la maison fait partie de ces dangers environnementaux qui alertent de plus en plus l'opinion publique.

Pour réduire le risque associé à l'exposition à ces substances dangereuses, il convient d'appliquer une démarche appelée « **analyse du risque** ».

Une analyse de risque est un processus comprenant trois éléments :

- l'évaluation du risque (ou risk assessment),
- la gestion du risque (ou risk management),
- la communication sur le risque (ou risk communication).

Une fois le risque défini (par un processus scientifique que nous allons détailler), il revient ensuite aux autorités -nationales ou internationales- de prendre des mesures pour gérer et réduire ce risque ; ces autorités informent dans un troisième temps la population sur ce risque, et lui communiquent les mesures à prendre pour le réduire. Les lois nationales et internationales visant à la protection du non-fumeur -dans les lieux publics notamment- sont un exemple de mesures prises par les autorités pour limiter les risques liés au tabagisme passif.

L'objet de cette thèse se restreignant à la première étape, nous nous intéresserons uniquement à celle-ci.

1.2.1. L'évaluation du risque sanitaire

1.2.1.1. Etapes successives de l'évaluation du risque

[136]

Une évaluation de risque ou « risk assessment », quel que soit son objet, procède d'une démarche systématique illustrée par les 4 étapes successives que voici :

1. Une **identification et une caractérisation du danger** ou « hazard identification and characterization » : les données in vitro et in vivo, animales et humaines disponibles, sont analysées afin d'identifier les effets adverses sur la santé du produit considéré.
2. Une **analyse quantitative de la relation dose-réponse ou dose-effet** ou « dose-response assessment » : on observe de quelle manière les effets (leur gravité et leur fréquence) varient en fonction de la dose (correspondant au degré d'exposition), en tenant compte des variabilités interspécifiques et d'autres facteurs.
3. Une **évaluation de l'exposition** ou « exposure assessment » : une fois que la population étudiée est correctement définie, il s'agit d'évaluer quantitativement et/ou qualitativement le type d'exposition –son intensité- à laquelle elle est soumise, à savoir ses voies, sa durée, sa fréquence, ainsi que les niveaux d'exposition. Cette étape est particulièrement difficile dans le cadre de la toxicologie environnementale, au vu des concentrations fluctuantes et difficilement évaluables des milieux, mais également de la multiplicité des milieux rencontrés.
4. Une **caractérisation du risque** ou « risk characterization » : c'est l'intégration des données précédentes, à savoir le danger connu du produit, associé à l'exposition à ce produit, en prenant en compte les incertitudes et les variables inhérentes aux analyses précédentes. Il

s'agit d'une estimation qualitative et/ou quantitative de la probabilité, de la fréquence et de la gravité des effets adverses susceptibles de se produire dans la population étudiée.

1.2.1.2. Application au sujet

Il est possible, par analogie avec les méthodes d'évaluation du risque pour l'Homme -c'est la généralité-, d'en imaginer une pour l'animal, c'est-à-dire que toutes les données récoltées seront extrapolées à la population cible « animaux de compagnie », ou individuellement au « chat », au « chien » etc.

L'objet de cette thèse s'apparente donc à une évaluation du risque, où :

- le danger considéré est la fumée de cigarette, et plus précisément la fumée de tabac ambiante ou tabac environnemental
- on cherche à connaître la probabilité que des effets néfastes surviennent sur les animaux de compagnie, suite à une exposition à la fumée de tabac ambiante, c'est-à-dire : y a-t-il une augmentation du risque de maladie ? et de quelles maladies ?

Les deuxième et troisième parties de notre plan suivent les étapes de cette démarche.

Si notre première partie nous permet en effet de resituer les enjeux actuels du tabagisme passif, ainsi que les récentes découvertes dans ce domaine, notre deuxième partie consiste en l'identification et la caractérisation du danger « fumée de tabac ambiante » et envisage l'établissement d'une relation dose-effet sur la base de données expérimentales ; notre troisième partie est une évaluation de l'exposition des animaux de compagnie à ce danger.

1.2.2. Pourquoi des sentinelles ?

Pour le Committee on Animals as Monitors of Environmental Hazards, et Van der Schalie, les sentinelles animales peuvent être employées à tous les stades de l'évaluation du risque [99], [136]. Nous allons revoir ici la définition d'une sentinelle et l'intérêt des animaux de compagnie dans la démarche d'évaluation du risque.

1.2.2.1. Définitions et évolution du concept

[15], [62], [93], [99], [136]

Une « sentinelle animale » est définie par Stahl comme « tout organisme non humain capable de réagir à un contaminant environnemental avant que ce contaminant n'ait un effet sur l'homme » [122]. Une sentinelle peut « réagir » avant l'homme soit parce qu'elle exprime des signes plus précocement (latence exposition-effets réduite), soit parce qu'elle exprime des effets à une plus faible dose (plus grande sensibilité à l'exposition).

Les sentinelles animales ont été intéressantes à de nombreux égards dans l'analyse des risques liés à la présence de divers contaminants dans l'environnement sur la santé de l'homme.

Les animaux domestiques servaient déjà de sentinelles avant que l'homme ne décide d'utiliser ce phénomène à son propre escient. La reconnaissance de la toxicité de certains résidus

chimiques a en effet souvent été précédée d'épidémies survenant dans les rangs des animaux domestiques [15].

Aussi, l'utilisation d'animaux domestiques pour détecter la présence de potentiels dangers dans l'environnement n'est pas récente, puisqu'elle a débuté au 19^{ième} siècle avec l'emploi de canaris dans les mines de charbon pour que le décès de ces derniers prévienne les mineurs de la présence d'un taux dangereusement élevé de monoxyde de carbone dans l'air. Cet exemple fort connu n'est pas isolé ; de nombreux autres cas pourraient être cités, comme celui de chats consommant des poissons contaminés au mercure au Japon dans les années 50 ; la manifestation de symptômes nerveux de ces chats, appelés alors « fièvre du chat dansant », prévenait les habitants de la baie de Minamata de consommer ce poisson contaminé.

Au cours de ces vingt dernières années, le chien et le chat ont été utilisés dans un nombre relativement limité d'études épidémiologiques quant à leur susceptibilité face aux pesticides ménagers (herbicides et recrudescence de lymphomes chez le chien, insecticides et cancers de la vessie du chien), aux métaux (intoxication au plomb chez le chat) et même à l'amiante (mésothéliome chez le chien). Plus récemment, une plus forte association entre la présence de champs électromagnétiques et le lymphome chez le chien a été mise en évidence [15].

1.2.2.2. Intérêt de l'utilisation d'animaux de compagnie comme sentinelles

Les méthodes traditionnelles d'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à des dangers environnementaux consistent soit en des études expérimentales animales, soit en des études épidémiologiques humaines.

Bukowski et Wartenberg proposent, dans un article paru en 1997, une « alternative » à ces méthodes traditionnelles, qui permettrait d'évaluer différemment le potentiel carcinogène de diverses pollutions aériennes intérieures [15]. Cette alternative, qui passe par l'utilisation d'animaux de compagnie comme sentinelles animales, permettrait non pas de s'affranchir des circuits classiques indispensables, mais de pallier à certaines limites rencontrées avec ces derniers, à savoir :

- pour les études expérimentales animales : la biologie du rongeur étant plus éloignée de celle de l'homme que d'autres mammifères domestiques comme le chien, les effets observés en sont d'autant moins extrapolables ; il semblerait par exemple que les manifestations cliniques et le caractère histologique de certains cancers comme l'adénocarcinome mammaire et les cancers nasaux soient très proches entre l'homme et le chien ; les plus anciennes études expérimentales sur les effets de la fumée de cigarette sur les poumons du chien révélaient déjà une grande similitude des lésions observées avec celles de l'homme ; d'autre part, les concentrations de toxiques à laquelle sont soumis les animaux de laboratoire sont souvent très élevées, et pas forcément représentatives de ce qu'un homme peut réellement rencontrer ; tandis qu'un animal de compagnie partage à peu de choses près le même quotidien que celui de son maître. Enfin, un dernier argument avancé par Bukowski et Wartenberg est que ces concentrations fortes auxquelles on expose les animaux de laboratoire peuvent engendrer de la souffrance animale. En effet, dans les études expérimentales historiques, de nombreux cas de décès précoces des animaux de laboratoire étaient à déplorer, dont ceux par asphyxie ou infections respiratoires. Une sentinelle animale n'aura pas à supporter des conditions de vie différentes des nôtres.
- pour les études épidémiologiques humaines : le délai entre exposition et effets, du fait de la longue espérance de vie d'un homme, est bien supérieur à celui de sentinelles animales. Une

réduction du délai de cancérisation fait des animaux de compagnie des sentinelles précoces. D'autre part, il existe certains biais qui faussent les conclusions qu'on peut tirer des études épidémiologiques, et la probabilité d'apparition de ces biais est réduite dans l'épidémiologie animale du fait de la relative brièveté de l'espérance de vie d'un animal et de la stabilité de son mode de vie (même maître toute sa vie, moins de conduites « à risque » etc).

En 1991, le National Research Council récapitule les intérêts des sentinelles animales : elles peuvent être utilisées à la fois dans l'évaluation des risques pour l'humain et dans la détermination de la contamination d'un environnement, surtout si le toxique qui fait l'objet de la recherche est un mélange chimique complexe (comme la fumée de tabac ambiante) ou que les expositions sont complexes et difficilement simulables en laboratoire (c'est le cas du tabagisme passif en général) ; enfin, les données obtenues serviront également à connaître les effets néfastes de ces toxiques sur la santé de ces animaux même [99].

Ainsi, bien que la valeur principale des informations fournies par ces sentinelles animales réside dans la caractérisation de dangers associés à l'exposition à certains chimiques environnementaux, il est des situations dans lesquelles les animaux sentinelles peuvent être utiles dans l'évaluation de l'exposition en environnement « réel ». C'est le cas lors de l'utilisation de marqueurs biologiques communs aux deux espèces par exemple, comme nous allons l'envisager dans notre dernière partie.

Les premières utilisations de l'épidémiologie animale pour la caractérisation de certaines pollutions domestiques se servaient d'une méthodologie approximative. Une négligence à l'endroit de l'interrogatoire des propriétaires des animaux de compagnie réduisait notamment la finesse de la détermination de l'exposition de ces derniers. Plus récemment, des questionnaires des maîtres ont été joints aux travaux ; des rectifications dans l'analyse statistique des données (stratification et modèles de régression logistique) ont été prises en compte ; l'objectif final étant d'améliorer constamment cette approche.

S'il faut tenir compte des différences de pharmacocinétique entre l'animal et l'homme, les sentinelles restent de bons marqueurs de l'exposition intérieure à un toxique. Cela a d'abord été décelé avec la bonne corrélation entre les taux de plomb dans le sang du chien d'une famille et celle détectée dans le sang des enfants les plus jeunes appartenant à cette famille [127] ; nous verrons que des recherches plus récentes sur la présence de marqueurs biologiques chez l'animal ont été menées.

Le National Research Council évoque la possibilité d'utilisation de ces sentinelles animales sous les trois formes suivantes [95] :

- l'épidémiologie animale descriptive : un système de surveillance peut être instauré à cet effet, sorte de « mirador » détectant des phénomènes de population inattendus.
- l'épidémiologie animale analytique : mise en place d'études cas-témoins ; le double-emploi d'études épidémiologiques animales sur le tabagisme passif pourrait alors renforcer les motivations nécessaires pour les engager.
- études in situ : des animaux sont introduits dans un milieu « suspect » et surveillés cliniquement et biologiquement pour voir l'apparition des premiers effets.

L'étude menée par l'Environmental Working Group en 2007 naît de la constatation que les animaux de compagnie partagent intimement notre mode de vie et par conséquent tous les polluants chimiques que nous rencontrons, au sein de la maison mais aussi à l'extérieur [97].

A partir de ce fait, les scientifiques ont souhaité évaluer l'exposition des animaux à ces contaminants ; pour cela, ils ont recherché la présence de plus de 70 polluants chimiques dans des échantillons de sang et d'urine de 37 chats et de 20 chiens d'un hôpital vétérinaire de Virginie.

Compte tenu de leur durée de vie plus courte que celle des humains et donc de la possibilité de voir apparaître plus vite des maladies associées à une exposition chronique à divers toxiques, ainsi que de leur mobilité géographique restreinte en comparaison de celle de leurs propriétaires (ce qui rend les données moins susceptibles d'être soumises à divers facteurs de confusion), l'intérêt d'une telle étude se place dans le cadre de l'observation des potentiels effets de santé que pourraient avoir ces contaminants sur l'homme.

Les résultats montrent que 48 des 70 polluants chimiques recherchés sont retrouvés dans les fluides biologiques des chats et des chiens, avec des concentrations bien supérieures à celles des humains pour 43 substances.

Les auteurs concluent donc sur l'intérêt majeur représenté par ces animaux, qui se révèlent être d'excellents témoins de l'exposition des humains.

Aussi nous semble-t-il essentiel à cet endroit de citer les données les plus récentes fournies par les dernières études épidémiologiques ayant été menées sur l'animal exposé au tabagisme passif.

1.3. Apports récents de l'épidémiologie animale

Les études épidémiologiques animales explorant les effets du tabagisme passif sont récapitulées ici ; elles sont peu nombreuses mais leurs auteurs pensent qu'elles ouvrent la voie à d'autres travaux dans ce domaine. Nous rappellerons au préalable certaines notions d'épidémiologie qui nous semblent nécessaires à la compréhension des résultats qui vont suivre.

1.3.1. Rappels sur l'épidémiologie descriptive

1.3.1.1. Définitions et études cas-témoins

[9], [21], [22], [108], [114],

- **L'épidémiologie** est l'étude des maladies dans les populations et des facteurs qui déterminent leur apparition.
- Si l'épidémiologie descriptive est la première étape de la démarche épidémiologique (c'est l'étude de la fréquence et de la répartition dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé), nous nous intéresserons ici à **l'épidémiologie analytique** qui a pour objectif de connaître les mécanismes de développement d'une maladie, par l'étude des causes apparentes et des événements directement ou indirectement associés à cette maladie. Si un seul facteur est responsable de la maladie, on emploie l'épidémiologie analytique monofactorielle. Si, comme dans le cas des maladies reliées de près ou de loin au tabagisme passif, plusieurs facteurs de risque sont suspectés d'avoir une influence sur l'apparition de la maladie (c'est le cas le plus fréquent), on emploie l'épidémiologie **plurifactorielle**.
- Dans les études suivantes, le tabagisme passif est recherché chez les animaux comme un **facteur de risque** ; c'est un facteur suspecté d'être associé à l'augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement du phénomène pathologique (liaison statistique).

La relation de cause à effet n'est pas forcément sous-entendue dans la notion de « facteur de risque ». Tout en sachant qu'une conclusion causale n'est pas accessible à partir d'une seule

enquête d'observation, il faut examiner les éléments qui militent en faveur d'une telle conclusion et ceux qui la contredisent.

Voici certains critères qui sont classiquement utilisés pour pencher en faveur d'une **relation causale** :

- L'exposition précède la survenue de la maladie
 - Il existe une relation dose-effet
 - L'association trouvée est forte : en effet, plus elle est forte moins l'association est susceptible d'être expliquée par des phénomènes de confusion.
 - La suppression du facteur entraîne une régression de la maladie.
 - Des résultats analogues sont trouvés par des équipes différentes, dans des populations différentes : c'est la reproductibilité de l'association.
 - Il existe un mécanisme biologique connu susceptible d'expliquer la relation.
- Il existe plusieurs types d'enquêtes en épidémiologie analytique qui ont toutes pour objectif de vérifier l'existence d'une relation entre l'exposition à un facteur de risque et une maladie, grâce à la comparaison de sujets ayant des caractéristiques différentes sur le plan de la maladie ou du facteur de risque (malade/non-malade ; exposé/non exposé), mais des caractéristiques identiques sinon. Les enquêtes épidémiologiques étudiées ici sont du type **longitudinales**, c'est-à-dire qu'elles permettent un suivi dans le temps des animaux inclus au lieu de prendre une tranche de population à un moment donné (enquêtes transversales).

Il existe deux principaux types d'études analytiques longitudinales, procédant chacune d'une démarche différente :

Les études prospectives ou études de cohorte, dont le principe est de comparer l'incidence de la maladie dans deux groupes de sujets comparables (les cohortes) initialement indemnes de la maladie, l'un composé de sujets exposés aux conditions supposées être un facteur de risque, l'autre non exposé. Les sujets sont ainsi suivis durant toute leur vie (étude des effets sur la santé à long terme) avec une attention toute particulière apportée à l'apparition de maladies ou divers troubles de la santé.

Les résultats sont exprimés sous forme d'un **Risque Relatif ou RR** calculé de la manière suivante :

$RR = \frac{\text{taux de maladie dans le groupe exposé}}{\text{taux de maladie dans le groupe non-exposé}}$
--

Il est le facteur par lequel le risque de maladie est multiplié en présence du facteur de risque étudié. Son interprétation peut être résumée ainsi :

- Un risque relatif de 1 indique qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie,
- une valeur supérieure à 1 indique un facteur de risque
- une valeur inférieure à 1 indique un facteur de protection

L'exposition au tabac étant très fréquente et ses caractéristiques très diverses, la constitution de cohortes homogènes selon le critère exposé/non exposé au tabagisme passif suppose des critères très précis qui entraîneraient un biais de recrutement de la population générale.

Les études rétrospectives ou études cas-témoins consistent à comparer la fréquence d'exposition au facteur étudié (statut par rapport à ce facteur) dans deux groupes de sujets comparables, mais dont l'un est constitué de malades et l'autre de sujets indemnes. Elles débutent à l'apparition de la maladie, permettant ainsi de raccourcir la durée effective de l'enquête. La difficulté consiste à reconstituer à posteriori l'échantillon d'enquête. On considère alors deux groupes de sujets : ceux

qui sont actuellement malades, et ceux qui sont sains. On s'intéresse ensuite respectivement à leur passé en termes d'exposition au facteur de risque recherché. Elles sont relativement faciles à faire et apportent des réponses fiables si elles sont correctement menées. Elles ont apporté l'essentiel des informations disponibles dans le domaine des effets du tabagisme passif.

La mesure d'association déduite est exprimée sous forme d'un **rapport de cotes ou Odds-Ratio (OR)**, qui sert à estimer le risque relatif lorsque certaines conditions sont réunies. Il est calculé à partir du rapport suivant :

OR	=	$\frac{\text{malades exposés} / \text{malades non-exposés}}{\text{sains exposés} / \text{sains non exposés}}$
----	---	---

Il n'est pas possible de traduire explicitement la signification de cette valeur sans se référer au calcul.

→ L'étude cas-témoin est l'approche épidémiologique la plus adaptée à l'évaluation de conséquences spécifiques du tabagisme passif.

1.3.1.2. Avantages et inconvénients des études cas-témoins

[21], [22], [108], [114]

Cette méthodologie permet, grâce à l'interrogatoire des sujets et en s'aidant éventuellement d'informations existantes par ailleurs (existence de marqueurs biologiques par exemple), de quantifier de façon à la fois précise et valide le rôle du tabagisme passif dans l'étiologie de diverses pathologies.

Elle peut donner en particulier les informations nécessaires pour séparer l'effet de la dose définie en tant qu'exposition quotidienne au tabagisme passif (nombre de fumeurs et sources dans l'entourage de l'animal) des effets sans doute plus marqués de la durée totale d'exposition, mesurée éventuellement en années. Il faut cependant noter que la plupart de ces études n'ont pu bénéficier du recours à des mesures précises dans l'atmosphère et que l'exposition est estimée et non mesurée.

Ces études sont d'une qualité tout à fait comparable aux études de cohorte, de réalisation relativement rapide et de coût moins élevé. Elles sont d'autre part éthiquement satisfaisantes. Plusieurs expositions peuvent être étudiées dans le cadre de la même étude, ce qui permet de s'intéresser à un panel de facteurs de risque suspectés. Elles sont même plus adaptées à l'évaluation d'expositions changeantes, et leur crédibilité a été renforcée par des investigations méthodologiques de la validité des informations recueillies (cf paragraphe sur la validité des questionnaires d'enquête).

L'indication des études cas-témoins concerne principalement les maladies peu fréquentes (comme le cancer du poumon chez le chien par exemple), ou présentant de longs délais d'incubation (c'est le cas de tous les cancers).

Certains inconvénients sont toutefois plus présents dans ces études que dans les études de cohorte. Ainsi, les biais sont plus probables sur la mesure de l'exposition ; il est en outre difficile de choisir le groupe témoin. De plus, les résultats ne permettent pas d'estimer directement l'augmentation du risque lié au tabagisme passif (par risque relatif), mais il faut se contenter de l'Odds Ratio. Si le risque relatif est facilement interprétable, l'Odds Ratio est moins compréhensible puisqu'il exprime une relation moins directe.

Malgré tout, lorsque certaines conditions sont réunies (la maladie étant assez « rare » comme les cancers) les valeurs numériques de l'OR et du RR sont suffisamment proches pour qu'une

approximation soit autorisée ; la plupart des auteurs dont nous allons détailler les études se sont servi de cette approximation afin d'améliorer la lisibilité de leurs résultats. Ils peuvent être exprimés de la manière suivante :

OR \rightarrow RR = A \rightarrow risque *multiplié par A*
ou RR = 1,A \rightarrow risque *augmenté de A %*

Lors de la présentation des résultats, c'est la force d'association entre facteur de risque et maladie, illustrée par ces rapports, qui est présentée en premier.

Mais la deuxième information est tout aussi importante à lire dans le compte-rendu des études ; il s'agit de la « significativité » des résultats. La recherche du degré de signification par intervalles de confiance mesure la précision de l'estimation de la force de cette association. Le p exprimé est la probabilité que ces résultats soient dus au hasard, c'est pourquoi il est souhaitable qu'il soit le plus faible possible ; son seuil (limite supérieure) est fixé à 0,05 le plus souvent. Une relation « statistiquement significative » a donc beaucoup plus de valeur que si elle le n'est pas. La significativité des résultats est réduite en cas d'échantillons de faible taille.

Dans le domaine de l'évaluation des effets du tabagisme passif sur la santé, la situation est infiniment plus complexe que celle des effets du tabagisme direct, puisqu'il est question de l'exposition à de faibles doses, avec toutes les incertitudes qui y sont liées et le défi méthodologique de la séparation des effets réels de ceux de **biais** éventuels.

Lors d'une enquête épidémiologique, afin d'estimer la relation existant entre une exposition et la maladie, des informations sont relevées sur un échantillon de sujets issus de la population. La valeur observée sur l'échantillon de la mesure d'association entre exposition et maladie peut s'écarter plus ou moins de la réalité pour des raisons qui se répartissent en deux grandes catégories :

- les fluctuations d'échantillonnage ou erreurs aléatoires : elles sont responsables d'imprécisions autour de la valeur réelle qui se réduisent au fur et à mesure que l'échantillon augmente de taille ; elles sont prises en compte lors de l'expression des résultats sous forme d'un intervalle de confiance.
- **les biais ou erreurs systématiques**

Il y a biais lorsque l'estimation d'une association diffère systématiquement, en plus ou en moins, de la vraie valeur de cette association. Les biais sont des erreurs d'exactitude qui se distinguent des erreurs aléatoires qui entraînent un manque de précision.

Trois types de **biais** sont habituellement distingués : de sélection, de classement et de confusion. Nous allons nous intéresser à ces trois types de biais quant à leur intervention dans les enquêtes cas-témoins.

Le biais de sélection

Il résulte de la façon dont l'échantillon est choisi au sein de la population. Il intervient lors de la constitution des groupes étudiés et conduit à ce que l'échantillon n'offre qu'une vue déformée de la population cible. Cela arrive lorsque certains sujets ne peuvent pas faire partie de l'échantillon ou sont sous-représentés, ou quand d'autres sont exclus lors de l'analyse statistique du fait d'informations manquantes. Il peut intervenir au niveau de la sélection des cas comme des témoins. Le problème lié aux non-réponses appartient à ce type de biais, car il est possible que les caractéristiques des gens n'ayant pas souhaité répondre ou n'ayant pas pu être joints diffèrent de celles de la population ayant répondu, biaisant ainsi les résultats.

Le biais de classement

C'est l'erreur commise au moment de l'inclusion d'un individu dans un groupe, par exemple le groupe des individus exposés ou non-exposés (erreur de mesure lors de la détermination de leur exposition). Ils sont appelés aussi biais d'information. Ce biais peut résulter de divers facteurs ; de l'enquêteur lui-même, lorsque les cas sont interrogés avec plus d'insistance que les témoins ; du propriétaire de l'animal, qui fera plus d'efforts pour se souvenir de l'exposition de son animal s'il culpabilise, ou alors qui sous-estimera cette exposition s'il souhaite se défaire de sa responsabilité, c'est le biais de mémoire ; ils peuvent résulter d'autre part d'une insuffisance des renseignements collectés (manque de questions). Ces biais peuvent être tout simplement dus à une mauvaise qualité des instruments de mesure de l'exposition. Ces biais peuvent être différentiels -affectant différemment les malades et les sains- ou non. Ces biais de classement sont minimisés par la standardisation du recueil de l'information et l'évaluation à l'aveugle. L'exposition doit être définie et décrite de manière précise, par des méthodes objectives et reproductibles.

Le biais de confusion

Ce type de biais est dû à la présence d'un troisième facteur nommé facteur de confusion. Un facteur de confusion est associé aussi bien à l'exposition qu'au risque de maladie (par exemple les sujets exposés au tabagisme passif ont une alimentation différente des non-exposés et ce régime est lié au risque de cancer). Il modifie l'estimation de la relation entre l'exposition et la maladie ; un facteur de confusion peut ainsi faire croire à une relation qui n'existe pas ou dissimuler une relation existante. Il est toutefois possible, si les valeurs de ces facteurs ont été enregistrées pour tous les sujets, d'en tenir compte par des méthodes statistiques au moment de l'analyse, par exemple grâce à des méthodes de stratifications sur les facteurs de confusion potentiels, par analyses multivariées.

On peut ajouter à cette liste le biais de publication. La volonté des scientifiques de publier une étude lorsque celle-ci implique une augmentation du risque serait plus grande que lors de résultats négatifs ; le paysage des études épidémiologiques sur le sujet rendrait alors une image de corrélation plus forte qu'elle ne l'est réellement.

Les biais introduits dans la réalisation d'une étude peuvent difficilement être pris en compte au moment de l'analyse. Ils doivent être éliminés à la racine lors du protocole d'enquête. Il faut au final essayer d'en préciser l'importance, lorsqu'ils existent, et indiquer le sens dans lequel ils modifient l'information.

Force est de constater qu'une étude absolument valide n'existera jamais, mais tout doit être fait pour éviter ou du moins minimiser les biais autant que possible. En effet, la recherche de l'idéal ne doit pas être un obstacle à une utilisation pragmatique et rationnelle d'études sérieuses, valables et honnêtes.

Étudions à présent la qualité de la méthode d'évaluation de l'exposition à la fumée de tabac ambiante des études cas-témoins qui constituent la majorité de la base de données sur les effets du tabagisme passif : ce sont les questionnaires d'exposition.

1.3.1.3. Confiance à accorder aux questionnaires d'enquêtes

[21], [35]

La méthode la plus utilisée pour évaluer l'exposition à la fumée de tabac ambiante de l'animal demeure le questionnaire aux propriétaires sur le « statut » du foyer. Les questionnaires

peuvent poser des questions simples (fumeur ou pas) mais nécessitent d'être plus précis si des niveaux d'exposition sont à définir. Il sera nécessaire alors de rentrer dans des détails du type : nombre de fumeurs en contact avec le chien, nombre précis de cigarettes fumées par jour, en présence ou non de l'animal, dans quelle pièce, temps de séjour passé par l'animal au sein de la maison, activité de ce dernier au sein de la maison etc.

Aucune standardisation n'a pu être obtenue en ce qui concerne les questionnaires.

La qualité des réponses constitue le problème majeur de ces questionnaires. Le sujet interrogé doit dans un premier temps se remémorer l'évènement, puis dans un second temps le décrire à l'enquêteur. Ce processus est forcément lié au délai qui s'est écoulé depuis l'évènement, à l'importance et à la nature de cet évènement, et aux caractéristiques des personnes interrogées, conditionnant les oublis, les incompréhensions et les modifications volontaires de la réalité. Les questionnaires d'exposition par courrier (employés dans les études suivantes) sont les moins onéreux mais ne sont pas connus pour induire la meilleure qualité de réponse ; ils permettent d'éviter les biais de classement dus à l'enquêteur mais induisent un biais de sélection quant à la motivation des participants à y répondre.

Ainsi, pour apprécier au mieux l'exposition au tabagisme passif dans l'habitat, il conviendrait de réaliser des études à large échelle de validation d'un questionnaire en comparant les résultats obtenus à ceux de dosages atmosphériques ou biologiques. Par la suite, si un questionnaire a été validé, le tabagisme passif pourrait être uniquement apprécié par ce moyen.

Actuellement toutefois, une bonne corrélation a été trouvée entre les taux de nicotine urinaire (marqueur biologique, cf troisième partie) et l'exposition au tabagisme passif appréciée par questionnaire [28]. Okoli récapitule en 2007 les résultats obtenus à l'occasion des plus récentes études sur l'exposition des fumeurs passifs et la présence atmosphérique ou biologique de nicotine ou de dérivés [100]. L'exposition de la population d'étude (adultes des 2 sexes et enfants) a été évaluée par des questionnaires précis ou par un monitoring de l'air, dans des endroits fréquemment exposés à la fumée de tabac ambiante, type lieu de travail, habitation ou encore transports en commun. La majorité des études ont trouvé un lien significatif entre les taux de marqueurs biologiques chez les fumeurs passifs, et la quantité de tabac évaluée par questionnaire ou par analyse de l'air.

Ces données devraient nous engager à avoir une bonne confiance dans ces procédés rétrospectifs.

Emmons et coll. ont prouvé d'autre part en 1992 une nette tendance à ce que les personnes interrogées par questionnaires sur le nombre d'heures passées à fumer sous-estiment leur consommation réelle. Les biais qui en découlent, s'ils existent, feraient donc tendre vers une réduction de la force d'association entre exposition à la fumée de tabac ambiante et effets délétères sur la santé [46].

1.3.1.4. Etudes cas-témoins sur les facteurs de risque de cancer chez le chien

[15], [77]

Kelsey et Moore reviennent en 1998 sur les considérations méthodologiques inhérentes aux études cas-témoins sur les facteurs de risque de cancer chez le chien [77].

Concernant le choix des cas

Il n'existe pas actuellement de registre de cancer sur la totalité de la population de chiens. D'autre part, la majorité des cas intégrés dans ces études proviennent des hôpitaux universitaires d'écoles vétérinaires, qui leur ont souvent été référés par des vétérinaires praticiens isolés, et dont les propriétaires sont particulièrement motivés, ce qui constitue un échantillon de population bien précis. D'autre part, le peu de propriétaires assurés associé au coût non négligeable du diagnostic et du traitement d'un cancer font souvent que le diagnostic définitif n'est pas poussé jusqu'à la réalisation d'une biopsie, et que de nombreux chiens sont euthanasiés.

Concernant le choix des contrôles

Au regard des particularités des cas élus, il ne serait pas pertinent de choisir les contrôles parmi la population générale qui est bien différente de celle des animaux soignés en milieu hospitalier universitaire, car cela introduirait un biais important dans l'analyse finale. Les contrôles sont donc choisis parmi les patients de ces hôpitaux, atteints d'autres cancers ou d'autres maladies graves. On comprend dès lors qu'on ne peut appliquer les standards des études épidémiologiques sur les cancers des humains à ceux des études épidémiologiques sur les animaux.

Concernant la mesure de l'exposition

Beaucoup de propriétaires ont leurs chiens depuis qu'ils sont nés ou jeunes, et ces derniers sont presque considérés comme des membres à part entière de la famille. De leur durée de vie relativement limitée au sein d'un environnement stable et de la proximité de vie avec leur maître résulte une assez bonne confiance à attribuer aux expositions relevées par questionnaires aux propriétaires. Toutefois, certains animaux possèdent plusieurs gardiens, d'autres circulent librement dans des lieux où l'exposition n'est pas connue, et un certain nombre a été adopté tardivement avec un passé inconnu. Ces derniers, dilués à une information de bonne qualité, peuvent dissimuler la relation entre le cancer et de nombreux facteurs de risque, ou tout au moins la réduire. C'est pourquoi il serait intéressant de stratifier l'analyse en fonction de la précision des connaissances du propriétaire sur le statut de l'animal, en leur posant directement la question par exemple.

Bukowski et Wartenberg veulent minimiser les biais qui suivent. Ils pensent que leur intervention est plus réduite dans l'épidémiologie animale que dans l'épidémiologie humaine [15].

Concernant les facteurs de confusion

Si certains facteurs de confusion sur le cancer tels que le tabagisme actif occasionnel, la consommation d'alcool ou d'autres conduites humaines à risque ne sont pas présents chez l'animal, il n'en reste pas moins que la connaissance sur l'étiologie des cancers chez l'animal est encore tellement réduite qu'il est possible d'en omettre justement parce qu'ils sont encore inconnus. Toutefois la probabilité que de tels facteurs interviennent sur une courte période (espérance de vie du chien) est inférieure à celle sur une longue période (espérance de vie de l'homme).

Concernant les biais de souvenir

Ils interviennent de la même manière lorsqu'on demande par questionnaire aux gens de se souvenir de leur propre exposition. La période d'exposition est simplement réduite pour les animaux de compagnie, ce qui rend la tâche moins difficile au propriétaire que s'il s'agissait de lui demander son exposition au cours de toute sa vie.

Concernant les biais de sélection

La sélection des cas et des contrôles peut se faire de telle sorte que les cas sont plus ou moins exposés au facteur de risque d'intérêt que les contrôles, sans qu'aucune association n'existe vraiment.

Concernant l'analyse statistique des données

Elle est comparable à celle utilisée pour les humains. Les statistiques données sont pour la plupart des statistiques descriptives, utilisant des Odds-Ratios pour estimer les risques relatifs (RR), et les facteurs de confusion sont minimisés par l'utilisation de régression logistique ou par l'analyse successive de sous-groupes. D'autres caractéristiques devraient systématiquement être prises en compte dans la stratification des résultats, à savoir la présence ou non de biopsie confirmant la nature du cancer, et l'exclusion des cas non confirmés, l'âge du chien et sa race, voire sa taille.

1.3.2. Cancers du chien et du chat

1.3.2.1. Cancer du poumon chez le chien

[77], [110]

Le fait que le tabagisme actif augmente fortement le risque de cancer du poumon chez le fumeur n'est plus, depuis longtemps, un fait à démontrer ; un risque moindre mais néanmoins certain est aujourd'hui aussi admis de manière indiscutable pour l'homme fumeur passif (cf Apports de l'épidémiologie humaine en deuxième partie).

Si le chien est physiquement assez proche de l'homme pour partager son milieu de vie et ses habitudes, la question est de savoir s'il est biologiquement suffisamment proche pour partager les affections qui en découlent. C'est sur cette ligne de pensée que de nombreuses études épidémiologiques sont menées sur le chien, ayant pour objet de démontrer une relation entre l'exposition à divers facteurs environnementaux et l'apparition de cancers.

Le but de cette étude cas-témoins était donc de rechercher un éventuel lien entre le tabagisme passif chez le chien et l'apparition de cancer primaire du poumon.

Les néoplasmes pulmonaires primaires sont rares chez le chien. Les tumeurs qu'on y retrouve sont pour la plupart des métastases de tumeurs malignes plus courantes, telles que les adénocarcinomes mammaires. Les tumeurs pulmonaires primaires sont le plus souvent des adénocarcinomes bronchiques et bronchio-alvéolaires, qui débutent en général dans les portions périphériques du poumon avant de s'étendre.

Les chiens sélectionnés étaient des patients de deux hôpitaux vétérinaires universitaires de l'Illinois et du Colorado, qui ont été diagnostiqués entre les années 1985 et 1987.

Les « cas », au nombre de 51, étaient des chiens atteints de cancers primaires des poumons, confirmés histologiquement.

Les « témoins », au nombre de 83, étaient atteints d'autres formes de cancers qui n'ont jamais été reliées au tabagisme chez l'homme et qui sont suspectes de ne pas l'être.

Un questionnaire a été envoyé par courrier aux propriétaires de chaque chien. L'évaluation de l'exposition des cas et des témoins incluait le renseignement des paramètres suivant : nombre de fumeurs vivant dans l'habitation, nombre de paquets de cigarettes fumées par jour par le fumeur le plus actif, et proportion du temps passé à l'intérieur par le chien sur une journée. Un indice I d'exposition a été établi afin de mieux la quantifier, tel que :

$I = \text{nombre de fumeurs dans la maison} \times \text{nombre paquets de cigarettes fumés par jour} \times \text{proportion de temps passé à l'intérieur par le chien.}$

L'estimation du risque était exprimée sous forme d'Odds Ratios (OR).

Plusieurs analyses statistiques ont été stratifiées en fonction de facteurs susceptibles d'entraîner une confusion, notamment sur les caractéristiques physiques du chien et la forme de son crâne en particulier. En effet, de précédentes études suggèrent qu'un museau long serait un facteur favorisant d'apparition de cancers nasaux.

Résultats :

En considérant l'ensemble des chiens, seule une faible association a été mise en évidence entre le tabagisme passif du chien et l'apparition de cancer du poumon, avec un OR de 1,5.

Toutefois, un facteur modifiant de manière importante l'estimation du risque a été décelé ; il s'agissait de la forme du crâne ; les chiens ont donc été séparés en 2 groupes morphologiques, à savoir les chiens à museau plutôt court (brachycéphales et mésocéphales) et les chiens à museau long (dolichocéphales).

Les résultats de cette seconde analyse ont montré :

- **pour les brachycéphales et mésocéphales : une augmentation du risque de cancer primaire du poumon chez les chiens exposés à la fumée du tabac avec un OR=2,4.**

- pour les dolichocéphales : ils n'ont pas semblé être affectés par l'exposition.

Une relation dose-réponse n'a toutefois pas non plus été mise en évidence.

Les auteurs considèrent ces résultats comme étant en accord avec les données chiffrées de l'effet du tabagisme passif sur le cancer de poumon de l'homme. Leur étude souffrait selon eux des mêmes défauts que celles auxquelles ils font alors référence : échantillon de faible taille, difficulté de mesurer ou d'estimer la réelle exposition au tabac environnemental.

Dans son bilan sur les études épidémiologiques sur le cancer chez le chien en 1998, Kelsey accorde à ces résultats une valeur encore plus importante que celles du même type réalisées chez l'Homme pour les raisons citées précédemment.

Les observations selon lesquelles ce seraient les chiens à nez court qui présenteraient un lien entre exposition au tabagisme passif et cancer du poumon, associé au fait qu'ils sont connus pour être moins exposés aux cancers nasaux que les dolichocéphales, corrobore l'hypothèse selon laquelle un long nez doté d'une filtration efficace des particules aériennes et donc des carcinogènes issus de la fumée de tabac, serait protecteur vis-à-vis du cancer du poumon. Cette hypothèse avait déjà partiellement pu être explorée lors des expériences historiques de tabagisme actif par trachéostomie chez chiens de laboratoire, où le système mis en place court-circuitait le filtre nasal.

L'observation d'une influence de la forme du crâne allait d'ailleurs être exploitée par cette même équipe quelques années plus tard. C'est à l'occasion d'une recherche sur l'association entre tabagisme passif et cancer des voies nasales chez le chien que Reif et coll. ont à nouveau intégré ce paramètre dans l'analyse des résultats.

1.3.2.2. Cancer de la cavité nasale et des sinus paranasaux chez le chien

[77]

Première étude [109]

Si des études récentes menées aux Etats-Unis et en Chine ont décrit la relation de cause à effet entre le cancer des cavités nasales, des sinus paranasaux, et de la région naso-pharyngée chez l'homme avec la consommation active de tabac, seules deux études japonaises ont aujourd'hui

suggéré la possible implication du tabagisme passif dans l'apparition de tel type de cancer chez l'homme [61] [49]. Les cancers chez l'homme ayant le plus de probabilité d'être ainsi induits sont des carcinomes épidermoïdes.

Bien que ce type de néoplasme soit relativement rare chez l'humain, le cancer nasal est un des cancers du système respiratoire les plus fréquemment diagnostiqués chez le chien. Parmi l'entité « Cancer de la cavité nasale et des sinus paranasaux », ce sont les cancers de la cavité nasale qui représentent la grande majorité des cas avec un taux de 88% contre 12% [77]. Le type histologique le plus fréquent est un adénocarcinome. Les carcinomes épidermoïdes ne représenteraient que 10 à 15% des cas.

Les auteurs justifient le rapprochement qu'ils font entre l'homme et le chien par le fait que de nombreux cancers canins ressemblent à leurs analogues humains dans leur comportement biologiques, leur expression pathologique et les facteurs de risques reconnus.

L'étude cas-témoins que l'équipe de Reif a menée en 1998 a donc pour but savoir si le tabagisme passif chez le chien est un facteur de risque ou non de l'apparition de cancers de la cavité nasale et des sinus paranasaux.

Les chiens sélectionnés étaient tous des patients de l'hôpital vétérinaire universitaire de l'état du Colorado, diagnostiqués sur une période allant de 1986 à 1990.

Les « cas », au nombre de 103, étaient des chiens atteints de cancer nasal ou des sinus paranasaux.

Les « témoins », au nombre de 378, étaient des chiens atteints de divers autres cancers, dont des lymphomes, ostéosarcomes, mélanomes, hémangiosarcomes, adénocarcinomes mammaires et cancers de la bouche.

Un questionnaire téléphonique s'adressait à chaque propriétaire de chien.

L'exposition à la fumée de cigarette a été évaluée en prenant en compte divers paramètres :

le nombre de fumeurs dans l'habitation, le nombre de cigarettes fumées par jour par chaque fumeur, le nombre d'années que chaque personne a fumé durant toute la vie du chien, et la proportion de temps sur une journée que passait le chien au sein de la maison. Un indice d'exposition que nous appellerons I, ayant pour but de la quantifier, a été mis en place tel que :

$I = \text{proportion de temps passé à l'intérieur par le chien} \times \text{nombre de paquets de cigarettes fumées en tout dans la maison durant la vie du chien.}$

Les analyses ont été stratifiées en fonction de la forme du crâne du chien (dolichocéphale, mésocéphale, brachycéphale), pour les raisons précédemment citées.

L'estimation du risque était exprimée sous forme d'Odds Ratios (OR).

Résultats

Aucune relation n'a été mise en évidence sur l'ensemble des chiens entre l'exposition au tabac environnemental et les cancers nasaux et sinusaux.

Après stratification, les auteurs ont trouvé en revanche une relation significative entre l'exposition à la fumée de tabac ambiante chez le chien dolichocéphale et la présence de cancer nasal. Un tel chien (au nombre de 55 dans leur échantillon) vivant dans une maison avec un fumeur présentait un risque supérieur de développer un cancer des voies nasales par rapport au chien non-exposé, se traduisant par un OR de 2. **Une relation dose-effet a également pu être établie, avec un OR pour les chiens les plus exposés (Imax) s'élevant à 2,5.**

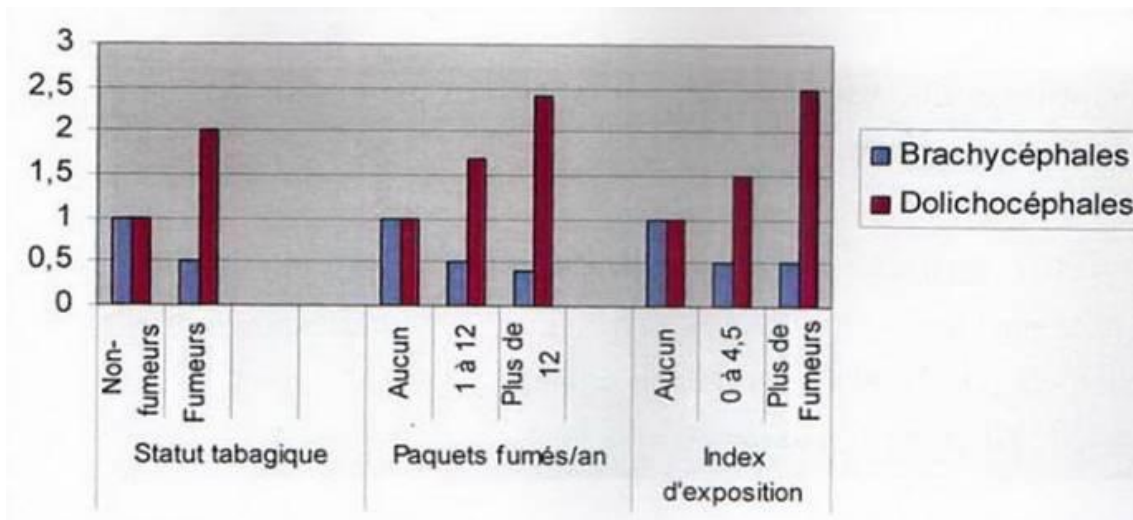


Fig. 2 - OR relatifs au développement de cancer des fosses nasales après stratification selon le niveau d'exposition (selon [101])

Les auteurs appuient la vraisemblance de leur théorie en avançant que expérimentalement, les muqueuses de chiens sont sensibles à des carcinogènes connus, et notamment ceux de la fumée de cigarette (courant principal).

Leur principale conclusion est qu'ici aussi la forme du crâne du chien semble avoir un important rôle à jouer en termes de sensibilité aux toxiques inhalés. Ils expliquent la sensibilité des chiens à long nez par des critères anatomiques et de dynamique des flux d'air. La plus grande surface exposée, la turbulence des flux, serait un facteur favorisant du dépôt des particules de la fumée de tabac ambiante, rendant son action délétère plus aisée.

Deuxième étude [16]

L'équipe de Bukowski et Wartenberg s'est penchée la même année sur les causes environnementales de cancers des fosses nasales chez le chien de compagnie, par l'intermédiaire d'une étude cas-témoins réalisée sur des patients de l'hôpital vétérinaire de Pennsylvanie.

Leur échantillon était composé de 129 chiens atteints de cancer des fosses nasales de façon certaine (avec confirmation histologique). Leurs conditions de vies antérieures à l'apparition de ce cancer ont été renseignées et comparées à celles des 179 contrôles issus du même hôpital. Les contrôles étaient atteints d'autres cancers, n'ayant pour l'instant jamais été reliés au tabagisme passif, à savoir des cancers hépatiques et gastro-intestinaux.

Résultats

Ils entrent en contradiction avec ceux énoncés précédemment ; Bukowski et coll. n'ont trouvé aucune relation significative entre le facteur « fumeur présent au sein du foyer » (critère illustrant l'exposition de l'animal dans leur étude) et la présence de cancer sino-nasal chez le chien (tandis

qu'il existait des corrélations positives avec d'autres facteurs de risque du type « utilisation de poêles à charbon » pour chauffer la maison).

Cancer de la vessie chez le chien [52]

Lors de leur analyse sur l'influence de divers facteurs environnementaux sur l'incidence de cancers transitionnels de la vessie chez le Scottish Terrier, les auteurs citent le tabac comme « facteur de risque connu » afin de justifier son inclusion dans le panel de causes retenues. Aucune association n'a toutefois été décelée au cours de ces travaux.

1.3.2.3. Lymphome chez le chat

[6], [93]

Le lymphome du chat est une hémopathie maligne commune dans l'espèce féline, dont le diagnostic est fréquemment réalisé par les vétérinaires. Il s'agit d'une prolifération tumorale de lymphocytes au sein d'un ou plusieurs organes. Le lymphome multicentrique (atteinte de tout le système lymphatique et des nœuds lymphatiques) est rare chez le chat, chez qui on rencontre principalement les formes médiastinale et digestive.

Les symptômes liés à cette affection varient en fonction des organes atteints : en plus de symptômes généraux liés au cancer, ils sont principalement respiratoires –toux, dyspnée, discordance- pour la forme médiastinale, et digestifs –vomissements, diarrhées- pour la forme gastro-intestinale.

Malgré les possibilités de traitement chirurgical et de chimiothérapie, le pronostic est en général mauvais, avec un taux de survie à 2 ans de 10% pour le lymphome médiastinal [58].

Cette affection a depuis longtemps été attribuée en grande partie à l'infection par le virus leucémogène félin ou FeLV, car la majorité des chats atteints de lymphome étant testés pour la recherche de ce virus se révélaient être positifs. Depuis de nombreuses années, la vaccination régulière d'une grande proportion de chats a nettement diminué la prévalence de l'infection. Toutefois, le lymphome du chat n'a que peu régressé.

C'est pourquoi les scientifiques n'excluent pas aujourd'hui l'intervention d'autres facteurs dans la survenue de lymphome. On recherche entre autre des modes de vie, facteurs environnementaux ou « conduites à risque » qui pourraient être responsables de la maladie.

Si l'étude du lymphome félin présente un intérêt indiscutable pour les vétérinaires, les médecins s'y penchent également en raison de la similitude histologique entre le lymphome félin et le lymphome humain non-Hodgkinien, pour lequel il a servi de modèle.

Les lymphomes non-Hodgkiniens représentent environ 85 % des cas de lymphomes humains, alors que la maladie de Hodgkin (ou lymphome de Hodgkin) est seulement diagnostiquée dans 15 % des cas. De nombreuses études ont d'ores et déjà suspecté le tabagisme d'être responsable d'une augmentation du risque de survenue du lymphome humain non-Hodgkinien, bien que le mécanisme n'en ait pas encore été élucidé. Trois études de cohortes ont ainsi conclu à une augmentation significative du risque de survenue de ce lymphome chez les fumeurs, avec un risque relatif allant de 1,4 à 3,8. Une corrélation positive a également été démontrée dans certaines études cas-témoins. Si peu d'études se sont penchées sur le tabagisme passif comme inducteur de lymphome, d'autres ont déjà suggéré une relation entre un parent fumeur durant la gestation et le lymphome de l'enfant [6].

L'équipe d'ER Bertone s'est penchée en 2002 sur la relation entre le tabagisme passif chez le chat et la présence de lymphome félin, en se basant sur une étude cas-témoins.

Les chats étaient tous des patients de l'hôpital vétérinaire du Massachusetts Tufts University School of Veterinary Medicine (TUSVM).

Les effectifs se répartissaient suivant deux groupes :

- 80 « cas » de chats atteints de lymphome félin dont le diagnostic clinique a été confirmé par histopathologie, entre janvier 1993 et juin 2000.
- 114 « témoins » de chats dont un diagnostic d'insuffisance rénale chronique (IRC) avait été réalisé de janvier 1993 à juin 2000. L'IRC a été choisie comme maladie « témoin » car elle est une affection grave, mais non maligne, n'ayant été reliée d'aucune manière au lymphome félin, qu'il s'agisse de chats ou d'humains. D'autre part, l'auteur considère cette population de chats comme plus représentative que ne le serait celle de chats sains. En effet, des propriétaires amenant leur animal à un hôpital vétérinaire pour une évaluation clinique ainsi qu'une exploration biologique de leur affection sont susceptibles de différer de la population générale de détenteurs de chats. Il paraît normal dans ce cas de les comparer entre eux.

Le questionnaire envoyé renseignait un certain nombre d'informations concernant caractéristiques de l'environnement du chat durant l'année qui précédant de 2 ans le diagnostic du lymphome ou de l'IRC, tels que le toilettage, le temps de présence à l'intérieur par jour et au cours de la nuit, la taille de la maison et des pièces.

Concernant la présence de tabac environnemental, il était demandé si le chat avait ou jamais vécu avec un fumeur ; si oui, le type de présentation en cause (cigarette, pipe, cigares), le nombre d'années vécues en présence d'au moins 1 fumeur, le nombre total de fumeurs dans l'habitation et le nombre de cigarettes fumées au total par jour en additionnant celles de tous les fumeurs étaient renseignés. A partir de ces résultats, un classement en fonction du niveau d'exposition a été effectué (exposé/pas exposé, exposés moins ou plus de 5 ans, à plus ou moins de 20 cigarettes par jour etc). Afin de prendre en compte simultanément les effets de la durée d'exposition à la fumée de tabac ambiante mais également l'intensité de cette exposition, un indice a été mis en place par les auteurs : $I = \text{nombre d'années d'exposition} \times \text{nombre moyen de cigarettes fumées par jour}$.

Les sujets ont ainsi pu être divisés en catégories : $I = 0$; $I = 1-99$; $I > 100$;

Les résultats ont été exprimés sous forme de risques relatifs (RR) déterminés à partir d'Odds Ratios. Les caractéristiques générales des chats cas et témoins étaient les mêmes.

Résultats :

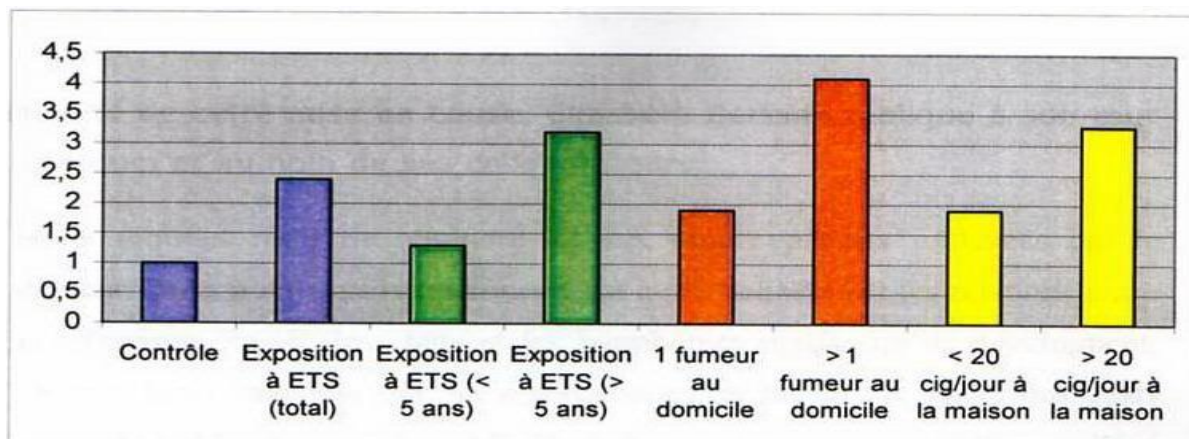
Les chats ayant eu un historique d'exposition à la fumée de tabac ambiante présentaient une élévation significative du risque de lymphome ; le risque relatif présenté était de 2,4.

La **durée d'exposition** à la fumée de tabac ambiante était d'autre part positivement et significativement corrélée à la présence de lymphome ; ainsi, les chats exposés depuis plus de 5 ans présentaient un risque relatif de 3,2 comparé aux non exposés.

L'**intensité de l'exposition** était également linéairement corrélée à la présence de lymphome. Les chats vivant dans une maison où plus d'un paquet de cigarettes était fumé par jour présentaient un risque relatif de 3,3 par rapport aux non exposés.

Pour le nombre de fumeurs vivant dans l'habitation, les chats présentaient un risque relatif de 1,9 pour un seul fumeur contre 4,1 pour plus de 2 fumeurs.

Enfin, les chats dont l'indice I d'exposition était le plus élevé présentaient un risque relatif de 3,8 par rapport aux non exposés.



avec ETS = Environmental Tobacco Smoke (fumée de tabac ambiante)

Fig. 3 - RR de présenter un lymphome en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition
(selon [101])

Il semble donc dans cette étude que les chats exposés à la fumée de cigarette aient présenté un risque de développer un lymphome félin supérieur à celui des chats non-exposés. Il existait en effet une relation significative à la fois pour la durée d'exposition à la fumée de tabac ambiante ainsi que pour l'intensité d'exposition.

D'autre part, les auteurs ont constaté que les cas inclus dans leur étude étaient majoritairement constitués de lymphomes nasal et gastro-intestinal, ce qui correspond à deux voies (inhalation et ingestion) d'exposition courantes à la fumée de tabac ambiante chez le chat exposé. Bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative, Bertone et coll. signalent que la proportion de lymphomes gastro-intestinaux (56%) signalés chez les chats exposés à la fumée de cigarette est sensiblement supérieure à celle des chats malades non exposés (39%).

Discussion [40]

ER Bertone a dû répondre aux remarques faites par Denson concernant les manquements relevés dans la méthodologie de l'étude [40].

Denson lui reprochait de négliger le facteur de confusion « vaccination contre le virus leucémogène félin ». Il lui semblerait que les propriétaires susceptibles d'exposer le plus leur animal à la fumée de cigarette soient issus de milieux sociaux plus modestes, où la prévalence des chats vaccinés est inférieure à celle de milieux plus aisés. Cette proposition suggérerait qu'une partie de la forte corrélation perçue entre tabagisme passif et lymphome par l'équipe de Bertone pourrait être due à cette insuffisance de vaccination chez les chats les plus exposés. Or de précédentes études sur le statut de vaccination des chats traités au sein du TUSVM montraient qu'une majorité de chats étaient vaccinés (de l'ordre de 80%), sans que ce statut de vaccination ne soit relié au statut de tabagisme de la maison.

Concernant la mise en doute du fait que les niveaux d'exposition d'un chat dans la maison étaient suffisants pour être responsable de cancers, Bertone et coll. ont rappelé que les taux de cotinine urinaire décelés dans les urines de chats (de 12,6 à 40 ng/mL selon le nombre de cigarettes

fumées par jour) étaient comparables à ceux des humains exposés au tabagisme passif, à savoir de 11 à 30 ng/mL (cf marqueurs biologiques d'exposition).

1.3.2.4. Carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat

Première étude [7]

Les cancers de la cavité buccale se situent à la 4^{ème} place dans la liste des cancers les plus fréquents du chat. Tout comme chez les humains, le caractère histologique le plus fréquent de ces derniers est un carcinome épidermoïde buccal (Squamous Cell Carcinoma ou SCC).

Il se présente sous forme de tumeurs apparaissant sur la langue, les gencives, les lèvres et l'oropharynx. Leur aspect lors du diagnostic est la plupart du temps déjà ulcéré et compliqué d'infections bactériennes secondaires. L'agressivité locale est importante, mais le potentiel métastatique de la tumeur est faible. L'embolisation se limite souvent aux nœuds lymphatiques régionaux. Les structures osseuses sous-jacentes peuvent subir des modifications de type lytiques.

Les chats atteints peuvent présenter un grand éventail de signes cliniques, incluant bien souvent une douleur buccale associée à une dysphagie, une halitose, une hypersalivation, une dysorexie voire une anorexie, un amaigrissement voire une raréfaction ou perte totale de dents. Malgré différentes options de traitement, à savoir la radiothérapie, la chimiothérapie associées si possible à une chirurgie d'exérèse à marges larges, la moyenne de survie à un an n'est que de 10%. Toutefois sans traitement, les chats sont en général euthanasiés dans les 4 à 6 semaines qui suivent le diagnostic [7] [58].

Peu de choses sont encore aujourd'hui connues sur l'origine de cette tumeur maligne ou sur des quelconques facteurs favorisant chez le chat. Les animaux âgés sont, semble-t-il, plus susceptibles de développer ce type de tumeur.

Les auteurs se sont donc tournés vers la recherche en médecine humaine pour sélectionner un certain nombre de facteurs suspects ; de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré en effet que la prise orale de tabac et la consommation de cigarettes augmentaient le risque de carcinomes épidermoïdes chez l'homme. D'autres études évoquaient un effet du régime alimentaire, de l'hygiène buccale et de l'exposition à des pesticides présents dans l'air ambiant.

La mise en cause de facteurs tels que la prise orale de tabac peut sembler logique au vu de la localisation de ce type de cancer. Le contact local, direct et répété entre certaines substances cancérigènes contenues dans le tabac et les muqueuses buccales pourrait être à l'origine de l'apparition de ces néoplasies (ingestion de particules par léchage, cf troisième partie).

L'équipe de Bertone a donc passé en revue lors d'une étude cas-témoins réalisée en 2003 divers facteurs environnementaux et modes de vie « à risque », qu'ils soient propres au chat ou partagés avec son maître, à savoir le tabagisme passif au sein de l'habitation. C'est ce dernier que nous relèverons en particulier.

Tous les chats échantillonnés étaient des patients de l'hôpital vétérinaire Tufts University School of Veterinary Medicine TUVSM du Massachussets.

- Les « cas », au nombre de 36, étaient des chats dont un diagnostic de carcinome épidermoïde buccal a été réalisé par histopathologie, entre janvier 1994 et juin 2000.
- Les « témoins », au nombre de 112 étaient des chats atteints d'insuffisance rénale chronique, diagnostiqués sur la même période. L'IRC a été choisie comme maladie « témoin » pour les mêmes raisons que celles présentées pour le lymphome.

Un descriptif des caractéristiques du chat et de son mode et milieu de vie (taille de la maison, temps passé à l'intérieur, toilettage) était renseigné par questionnaire écrit, sur une année précédant de 2 ans le diagnostic des 2 affections. Ce délai s'explique par la latence supposée entre des agents étiologiques pertinents et le développement d'une maladie.

Les questions renseignant l'exposition du chat à la fumée de tabac ambiante comprenaient divers critères : si le chat avait déjà vécu avec un fumeur, et dans ce cas, le nombre d'années passées en sa compagnie, le nombre de fumeurs par maison, le type de tabac fumé, le nombre moyen de cigarettes fumées par jour au sein de l'habitation.

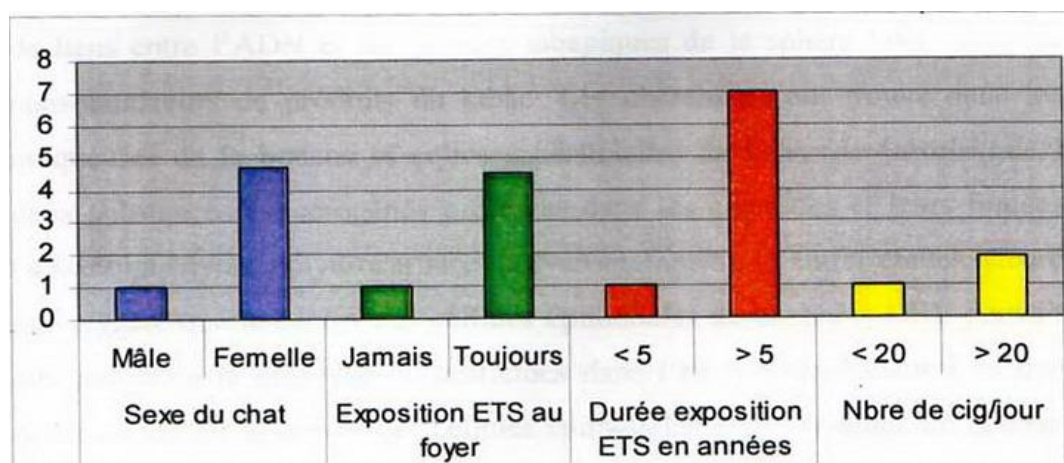
En fonction des réponses obtenues, les chats purent être classés par niveau d'exposition (exposés/non-exposés, exposés plus ou moins de 5 ans, à plus ou moins de 20 cigarettes par jour etc).

L'estimation du risque relatif RR a été faite à partir d'Odds Ratios .

Les « cas » étaient significativement plus âgés que les « témoins », les autres caractéristiques ne différaient pas.

Résultats :

Les chats exposés au moins une fois à la fumée d'un de leur propriétaire présentaient un risque relatif de 2,3 de présenter un carcinome épidermoïde buccal par rapport aux chats non-exposés. Ce risque était d'autre part plus élevé pour les chats les plus exposés (c'est-à-dire « exposés plus de 5 ans », ou exposés à « 2 ou plus de 2 fumeurs par maison »). Mais tous ces résultats ne se sont pas révélés statistiquement significatifs. Enfin, ce risque n'était pas linéairement associé à la quantité totale de cigarettes fumées par jour. En effet, un chat exposé à une quantité totale de 1 à 19 cigarettes par jour présentait un RR significatif de 4, tandis que les résultats de ceux exposés à plus de 20 cigarettes par jour présentaient un RR de 1,3, non significatif cette fois.



avec ETS = Environmental Tobacco Smoke (fumée de tabac ambiante)

Fig. 4 - RR de développer un carcinome épidermoïde buccal en fonction de l'exposition (selon [101])

Encouragés par les résultats de leur première étude sur la relation entre le carcinome épidermoïde buccal et le tabagisme passif chez le chat, l'équipe de Bertone renouvelle en 2004 l'analyse de cette relation, en y étudiant cette fois-ci le rôle du gène p53.

Deuxième étude [121]

L'objectif de cette nouvelle étude était de trouver un lien biologique qui expliquerait l'association observée entre tabagisme passif et carcinome épidermoïde buccal du chat, ou qui apporterait un facteur de crédibilité de plus à leurs premiers résultats.

Les deux mécanismes de cancérisation « utilisant » le gène p53 surviennent soit par inactivation du gène (par mutation le plus souvent), soit par interaction inhibitrice avec des produits d'oncogène. Le gène suppresseur de tumeur p53 produit en effet une protéine qui constitue un médiateur essentiel de la réponse cellulaire aux expositions à des agents cancérogènes, car elle est capable d'entraîner l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN ou l'apoptose selon les agressions dont la cellule est victime [67].

Le gène p53 est celui qui est le plus fréquemment affecté lors de cancer humain, c'est également lui qui est le plus souvent muté lors de cancer oral humain. Chez les animaux domestiques aussi ses mutations sont liées aux affections cancéreuses, et plus particulièrement dans les carcinomes épidermoïdes. Il a notamment été prouvé qu'il mutait dans certains carcinomes épidermoïdes conjonctivaux [121].

Il a actuellement déjà été prouvé qu'il existait une surexpression du gène p53 dans les cancers liés aux produits carcinogènes contenus dans la fumée de tabac, et en particulier les carcinomes épidermoïdes oraux de l'homme. D'autres études suggèrent fortement que ces mutations soient directement induites par les produits du tabac. On retrouve par ailleurs un très fort taux de mutation de p53 dans les cellules tumorales pulmonaires d'époux de fumeurs [121].

Dans un premier temps, l'étude menée avait pour objectif de déterminer la prévalence et le niveau de surexpression du gène p53 dans le carcinome épidermoïde oral du chat. Mais elle étudiait également, par le biais d'une étude cas-témoins, le lien entre cette surexpression et l'exposition à la fumée de tabac ambiante.

Les chats inclus dans l'étude étaient tous des patients du TUVSM :

- les « cas », au nombre de 23, ont été diagnostiqués comme carcinome épidermoïde oral entre janvier 1991 et juin 2000. On classe dans « oral » diverses localisations des tumeurs, notamment maxillaire, mandibulaire, gingivale, laryngée, pharyngée et linguale. La certitude de ce diagnostic se basait sur des biopsies. Ces biopsies de tumeurs ont toutes été fixées dans le formol et la paraffine. Les biopsies contaminées par de l'os avaient dues être éliminées du fait de la décalcification pouvant se produire et fausser les résultats.

Les échantillons ont été soumis à l'analyse immunohistochimique établie à l'aide du clone CM-1 p53. L'intensité du marquage a permis de réaliser 3 catégories de biopsies :

- pas ou très peu de marquage : -
- moins de 50% des noyaux marqués intensément : +
- plus de 50% des noyaux marqués intensément : ++

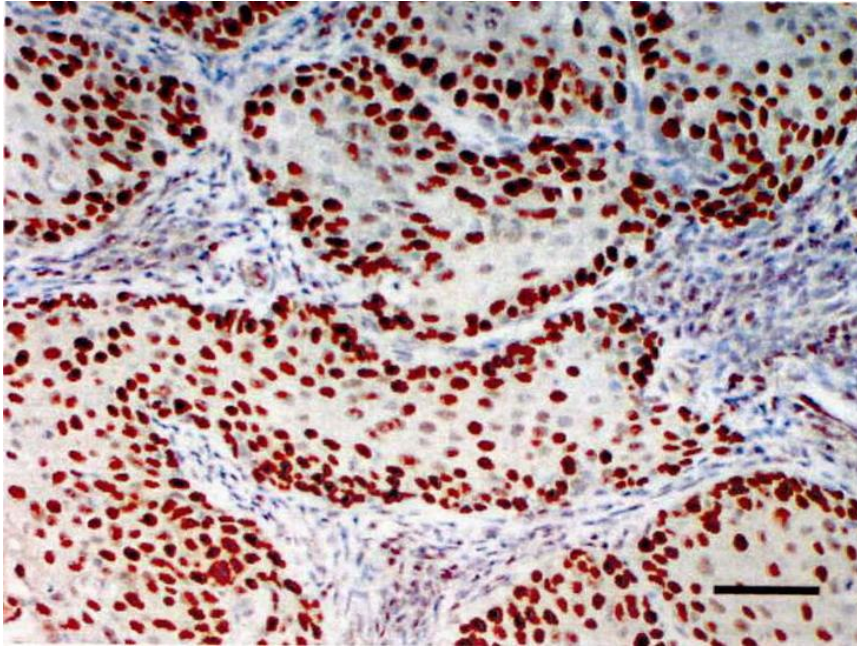


Fig. 5 - Marquage des noyaux cellulaires présentant une surexpression de p53
(selon [121])

Résultats :

La prévalence de la surexpression du gène p53 chez les chats atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux suivait le schéma suivant :

- 43% de ++
- 22% de +
- 35% de -

Il existait donc 65% d'échantillons positifs à l'immunomarquage, c'est-à-dire que la majorité des tumeurs du carcinome épidermoïde présentaient une surexpression du gène p53. Ces constatations pouvaient amener à penser que la dérégulation du fonctionnement normal du gène p53 serait responsable du phénomène de cancérisation de la cellule. Ces résultats étaient en accord avec les autres études menées sur les carcinomes épidermoïdes.

Afin d'évaluer la relation entre les différents facteurs de risque dont l'exposition à la fumée de tabac ambiante, et la surexpression du gène p53, des risques relatifs (RR) ont été établis. **Ainsi, les chats exposés au tabac environnemental étaient 4,5 fois plus susceptibles de présenter une surexpression du gène p53 que les chats non exposés, et cette augmentation du risque se chiffrait à 7 lorsque les chats considérés étaient exposés plus de 5 ans.** Malgré une force d'association importante, les résultats obtenus ne se sont pas avérés statistiquement significatifs.

Les auteurs expliquent le manque de significativité des résultats par la très faible taille de leur échantillonnage, due aux conditions drastiques à réunir pour l'inclusion dans l'étude : diagnostic histologique de la tumeur, conservation d'une biopsie de bonne qualité, non présence d'os dans la pièce, et obtention de réponses complètes au questionnaire d'exposition. Les auteurs ne

concluent pas à une relation simple de cause à effet entre le tabagisme passif chez le chat et le développement d'un tel cancer, mais ils pensent à une exposition « clé » intervenant dans une série de dommages génomiques. Enfin, les scientifiques rappellent que le développement d'une tumeur est le résultat de diverses perturbations, et qu'elle peut avoir lieu sans emprunter la voie du gène p53, ce qui expliquerait le nombre non négligeable (35%) de biopsies de tumeurs dont l'immunomarquage s'était révélé négatif.

1.3.3. Suspensions concernant d'autres effets

La description d'un cas par le Dr Cummins, publiée dans le BMJ en 1994, illustre la volonté de certains vétérinaires de faire part de leurs observations cliniques courantes pouvant les amener à penser à une association entre certaines affections constatées et le tabagisme passif des animaux de compagnie [30].

Cas clinique (selon [30])

Une cliente de la clinique, grande consommatrice de tabac -à hauteur de plus de 40 cigarettes par jour-, était victime d'un carcinome bronchique. Cette dernière possédait deux chiens ; tous les deux sont décédés de cancer des poumons (dont l'un après lobectomie et chimiothérapie intensive). Elle était également la maîtresse d'un chat : ce dernier était atteint d'asthme chronique, dont la majorité des symptômes avaient régressé lors de la diminution de la consommation de tabac par sa propriétaire. Le vétérinaire qui a réalisé ces observations a noté d'autre part que de nombreux confrères auraient constaté des cas similaires dans leur clientèle.

Si ce type d'information reste à considérer comme ce par quoi elle est définie, à savoir comme une observation clinique, elle n'est pas moins évocatrice d'un intérêt grandissant des vétérinaires pour le sujet.

1.3.3.1. Effets sur le système cardio-vasculaire du chien

[140]

Certaines conséquences liées au tabagisme passif sur le système cardio-vasculaire de l'homme sont d'ores et déjà connues (cf Apports de l'épidémiologie humaine, en deuxième partie). Le Dr Lynn Weber, professeur à l'US Western College of Veterinary Medicine et à l'Université du Saskatchewan, effectue actuellement des recherches pour caractériser, si elles existent, les conséquences cardio-vasculaires s'exerçant chez les chiens exposés.

Le Dr Weber et son étudiant Tim German ont ainsi réalisé plusieurs examens (examen clinique complet et complémentaires) sur deux groupes de chiens sains, le premier étant composé de chiens dont les maîtres étaient fumeurs, et le deuxième de chiens non exposés. Si aucune traduction clinique n'y était pour l'instant liée, ils ont constaté lors d'échocardiographies comparatives qu'il existait chez les chiens exposés un épaississement du myocarde (principalement du cœur gauche). Des mesures de la relaxation artérielle ont également été réalisées. Ils ont constaté ici aussi une baisse de cette relaxation artérielle lors de tabagisme passif. La modification de ces deux paramètres (épaississement du myocarde et baisse de l'élasticité artérielle) est évocatrice d'une augmentation causale de la pression artérielle, ce qui a conduit le Dr Weber et son élève à suspecter le tabagisme passif d'être responsable d'hypertension artérielle chez le chien.

Si, au regard du très faible nombre de chiens testés (6 exposés et 8 non exposés), il est aujourd'hui impossible de poser des conclusions, ces résultats ont néanmoins encouragé le professeur et son élève à poursuivre dans cette voie. Les futurs objectifs de l'équipe consistent

notamment en la mesure directe de la pression artérielle des chiens des 2 groupes ; l'idéal serait évidemment d'élargir ces tests à un échantillon plus conséquent de chiens.

1.3.3.2. Effets sur l'appareil respiratoire

1.3.3.2.1. Modifications cytologiques du poumon chez le chien

[112]

Roza et Viegas ont mené une étude épidémiologique dans le but d'objectiver les modifications macro et microscopique des poumons de chiens exposés naturellement, au sein de leur foyer, à la fumée de tabac ambiante produite par leurs propriétaires.

Leur échantillon est constitué de 30 Yorkshire terriers cliniquement sains, partagés en 2 groupes de taille identique, en fonction de leur exposition : exposés à la fumée de cigarette ou non-exposés. Il ne s'agit donc pas ici d'une étude cas-témoin mais d'une étude transversale donnant une image ponctuelle des poumons d'un chien ayant ou non été fumeur passif au cours de sa vie. Le choix de la race est justifié par le fait que la petite taille de ces chiens les expose à une plus grande intimité avec leurs propriétaires et que la longueur intermédiaire de leur museau réduit les possibilités d'influence sur la profondeur d'atteinte du système respiratoire -cf paragraphes précédents-.

Les fumeurs passifs ont été exposés à la fumée d'au moins 20 cigarettes par jour, produite par un ou plusieurs fumeurs du foyer, et ce pendant au moins les 2 années précédant les analyses. La moyenne d'exposition des chiens fumeurs passifs était de 36 mois, pour une quantité moyenne de cigarettes de 24 par jour.

Les autres caractéristiques des animaux des deux groupes étaient similaires.

La cotinine urinaire (marqueur biologique d'exposition à la fumée de cigarette, cf troisième partie) a été testée chez tous les chiens. Sur les 15 chiens exposés, tous présentaient des taux détectables de marqueurs, tandis que la totalité des chiens témoins présentaient des taux indétectables ; la majorité des chiens exposés (10 chiens) présentait d'autre part des concentrations témoignant d'une exposition importante, à savoir des concentrations situées entre 30 et 100 ng/mL. Deux chiens appartenant à un même propriétaire grand fumeur présentaient en outre des taux supérieurs au $\mu\text{g/mL}$.

Les prélèvements suivants ont été réalisés sur chiens anesthésiés.

Analyse cytologique pulmonaire

Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été effectué au niveau des bronches souches. Une cytologie du liquide récolté était alors réalisée.

L'observation de pigments dans le cytoplasme des macrophages caractérise une anthracose. Elle témoigne de la phagocytose de goudrons.

Elle a été notée selon son intensité en 3 groupes, à savoir absente, modérée ou intense.

Les résultats ont montré une **apparition statistiquement significative d'anthracose chez les chiens exposés** ; aucune anthracose n'a été notée en revanche chez les chiens témoins.

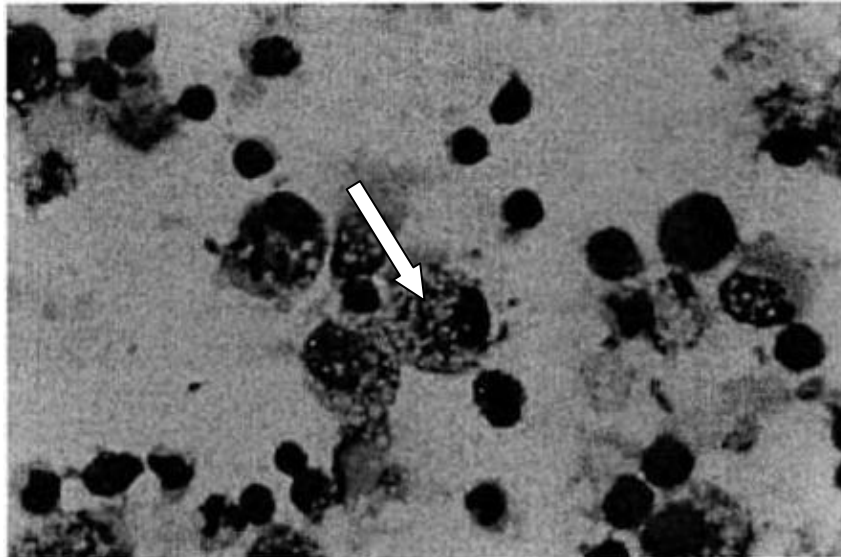


Fig. 6 - Images d'anthracose des macrophages issus du LBA chez les chiens exposés au tabac environnemental (selon [112])

Les auteurs ont observé d'autre part un **afflux cellulaire (macrophages et lymphocytes) chez les chiens exposés**, qui n'existait pas chez les chiens témoins. Les macrophages respiratoires des chiens exposés présentaient d'autre part plus de figures de phagocytose active.

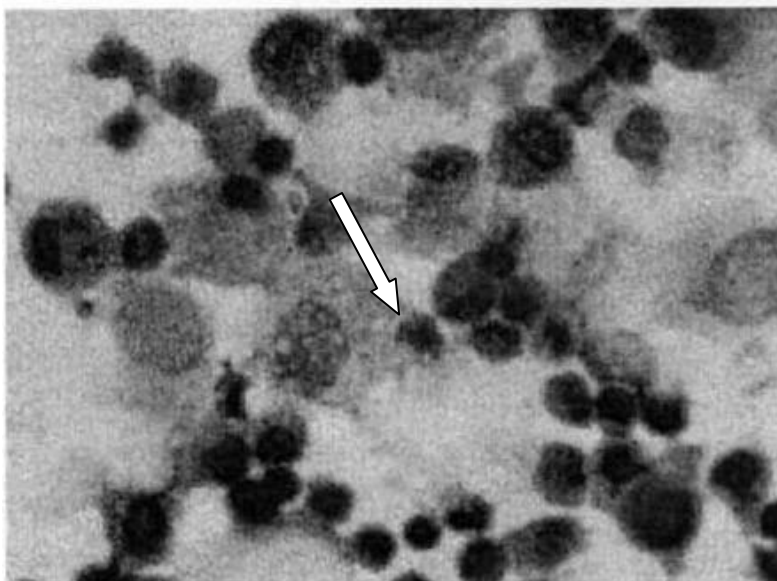


Fig. 7 - Image de phagocytose macrophagique dans le fluide issu du LBA chez les chiens exposés au tabac environnemental (selon [112])

Les auteurs citent la compatibilité de ces observations avec celles effectuées dans les mêmes conditions chez l'homme fumeur passif.

L'analyse histologique de la carène trachéale n'a montré aucune modification structurale. Les auteurs attribuent ce manque de résultats à la mauvaise qualité des fragments lus.

S'il existe quelques études scientifiques récentes explorant la cancérogénicité de la fumée de tabac ambiante chez le chien et le chat, il n'en existe pas encore, en revanche, sur son aspect de toxique irritatif. Il ne nous paraît toutefois pas déplacé d'envisager aujourd'hui la possibilité d'une irritation des muqueuses respiratoires (et oculaires) de l'animal par la fumée de tabac ambiante.

A l'heure actuelle, nous ne disposons que de suspicions plus ou moins fortes basées sur de multiples observations cliniques dans ce domaine. Par principe de précaution certainement, et en attente d'études valables recherchant un lien entre le tabagisme passif des animaux de compagnie et les affections citées ci-dessous, il est aujourd'hui enseigné aux élèves des écoles vétérinaires françaises de soustraire leurs patients, atteints de maladies respiratoires ou oculaires, aux ambiances enfumées.

Les informations qui vont suivre sont donc à considérer avec toute la prudence que requiert une base de données purement empirique.

1.3.3.2.2. Asthme félin, bronchite chronique

[3], [37], [58], [116]

L'asthme félin possède un certain nombre de dénominations parmi lesquelles il est parfois difficile de se retrouver : maladie bronchopulmonaire du chat, maladie bronchique du chat, bronchite chronique féline, bronchite allergique ; cela reflète bien à la fois la considérable hétérogénéité des symptômes observés, leurs localisations anatomiques, et les causes directement ou indirectement impliquées dans l'apparition de la maladie.

La bronchite chronique féline est distinguée de l'asthme félin par certains auteurs, mais la limite entre les deux affections reste obscure et sujette à des considérations subjectives, ce qui nous amène aujourd'hui à les confondre dans un même paragraphe.

L'asthme félin est une affection du système respiratoire du chat fréquemment rencontrée par les vétérinaires mais dont la gestion reste souvent un casse-tête. En effet, ses causes sont actuellement inconnues, bien qu'une origine allergique soit toutefois fortement suspectée.

Physiopathologie et signes cliniques associés [37], [58]

L'irritation persistante des voies aériennes trachéobronchiques est responsable de la chronicité (affection durant depuis plus de 2 mois) de la toux observée. Des changements morphologiques des parois et de l'épithélium trachéobronchiques s'opèrent et sont responsables d'une inflammation des voies aériennes : œdème associé à un épaississement des muqueuses, métaplasie épithéliale, infiltration cellulaire et augmentation de la production de mucus. L'irritation elle-même causée par le mucus auto-entretient ce cercle vicieux. Quand l'irritation survient principalement sur des voies profondes dont le diamètre est inférieur à 2 mm, la manifestation clinique majeure n'est plus la toux mais une dyspnée expiratoire de type obstructive associée à un sifflement expiratoire. Enfin, lors d'obstruction des voies aériennes, l'air se retrouve emprisonné à l'intérieur des alvéoles ; à ce stade, on parle de **maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC ou COPD)**. On observe dans ce cas une participation abdominale à l'expiration responsable à terme d'un déplacement caudal ou aplatissement du diaphragme. La dyspnée est alors nette et une cyanose peut en être la conséquence sévère.

L'ensemble de ces changements morphologiques est irréversible, c'est pourquoi un diagnostic et une prise en charge précoce du phénomène sont importants.

Bien que l'origine allergique soit suspectée, le mécanisme de mise en place de cette affection est aussi inconnu que ses causes réelles. Aucune preuve n'a aujourd'hui pu établir de

relation certaine entre l'apparition de signes cliniques et la présence de mastocytes pulmonaire, le relarguage d'histamine ou la production d'IgE. La présence ou l'absence d'éosinophiles dans les sécrétions n'est pas considérée comme une preuve suffisante d'origine allergique.

Toutefois, de nombreux agents ou conditions inflammatoires peuvent induire cet état. Le Dr Scherk met en cause particulièrement les irritants inhalés : la fumée de tabac ambiante en fait partie, au même titre que certains aérosols irritants (poussières et pesticides utilisés au sein de la maison) [116]. D'autre part, ce sont autant de facteurs de risques pouvant tour à tour jouer le rôle de « déclencheur » d'une aggravation de l'état d'un animal qui présenterait déjà un état de bronchite chronique.

Nicky Reed, du FAB (Feline Advisory Bureau du Royal School of Veterinary Studies), a observé une amélioration nette des symptômes du chat asthmatique dont les propriétaires sont fumeurs, dès lors qu'il a été admis au sein de la structure hospitalière et donc soustrait aux irritants respiratoires.

Diagnostic

La maladie apparaît le plus souvent sur de jeunes adultes. Si le diagnostic de bronchite chronique est principalement basé sur des critères cliniques, le Dr Scherk insiste sur le fait de ne pas négliger pour autant les critères épidémiologiques, dont font partie intégrante le questionnement des propriétaires (sur le mode de vie et l'environnement du chat) et l'examen physique extérieur général de l'animal [116].

Le Dr De Morais, dans la conférence du TLAVC (The Latin American Veterinary Conference) de 2006, commence toujours par exemple par soustraire chats (et chiens) atteints de bronchite chronique à la fumée de cigarette, avant d'entamer des explorations plus poussées [37].

Le Dr J.R. August, lors du congrès 2007 du NAVC (North American Veterinary Conference), illustre cette suspicion par la description d'un cas clinique, présenté dans l'encadré suivant [3].

Cas clinique (selon [3])

Un chat de 18 mois lui était présenté pour les signes respiratoires suivants : toux chronique durant plus de 2 mois, dyspnée et abattement concomitant. En dehors des signes notés à l'examen clinique (sifflements à l'auscultation, très légère hyperthermie, auscultation faible à droite et forte à gauche), une caractéristique extérieure de l'animal frappa le Dr August ; du pelage du chat se dégageait une très forte odeur de fumée de cigarette. L'ensemble des données cliniques, radiographiques et biologiques étaient en faveur d'une hernie diaphragmatique péritonéo-péricardique (HDPP) associée à un asthme félin. La HDPP, causée par la communication anormale entre le sac péricardique et le péritoine, est souvent découverte de manière fortuite chez le chat, lors d'une consultation pour une autre affection entraînant l'utilisation de radiographies thoraciques. Elle est en effet responsable de signes très discrets voire absents chez beaucoup de chats. Le clinicien tient donc l'asthme pour principal responsable de l'hyperréactivité des voies aériennes et des signes respiratoires annoncés. Une chirurgie n'étant pas envisageable au vu des moyens financiers des propriétaires, le traitement préconisé contenait donc une valence médicamenteuse contre l'asthme (corticoïdes, fluticasone, doxycycline) associée à des mesures hygiéniques de gestion des facteurs irritants du système respiratoire du chat, à savoir la soustraction au milieu très enfumé auquel il était exposé.

Un suivi n'a malheureusement pas pu être mis en place sur ce chat afin d'observer les effets bénéfiques du traitement.

Animaux modèles d'asthme et de MPOC [17], [24], [26], [78], [147], [148]

L'influence de l'inhalation de fumée de cigarette sur ces modifications morphologiques macro et microscopiques du système respiratoire est relativement proche entre l'humain et les animaux. Ces derniers (chien et chat en particulier) ont d'ailleurs été fréquemment utilisés en tant que modèles pour comprendre la pathologie de ces maladies que sont la MPOC (Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique) ou COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) et

l'asthme, bien que plusieurs variations interspécifiques interviennent quant à la présence de certaines lésions ou leur degré d'expression.

Wright et Churg ont beaucoup étudié le sujet. L'enseignement qu'ils en ont tiré est que de tous les modèles animaux utilisés pour illustrer les atteintes du parenchyme pulmonaire par la fumée de cigarette lors de MPOC, c'est celui du chien qui se rapprochait le plus du modèle humain [26].

Le chat quant à lui se révélait être un candidat idéal pour l'étude de l'asthme induit par exposition passive à la fumée de cigarette.

La fumée de cigarette est l'agent irritant traditionnel auquel sont soumis chats et chiens en expérimentation pour modéliser la MPOC.

1.3.3.2.3. Collapsus trachéal chez le chien

[44], [48]

Le collapsus trachéal est une obstruction physique de la lumière de la trachée par les parois de cette dernière, qui, en raison d'une excessive flaccidité, viennent se rapprocher voire se collaber. Le degré d'obstruction détermine la gravité de l'affection et se classe en « grades ». Ce collapsus apparaît le plus fréquemment sur des chiens d'âge moyen ou plus, de races naines ; le signe clinique le plus marquant (souvent le motif de consultation) est ce « cri de l'oie » caractéristique qu'émet le chien en cas de crise dyspnéique.

Aucune étude scientifique n'a encore été menée pour établir une relation entre collapsus trachéal et fumée de cigarette, mais il existe aujourd'hui de fortes suspicions la concernant. En effet, en termes de plausibilité biologique, il est tout à fait imaginable que la fumée de cigarette ambiante constitue un facteur irritatif des muqueuses respiratoires du chien, qui vienne se surajouter à la physiopathologie traditionnelle du collapsus trachéal, pour exacerber la cohorte de symptômes engendrés. Le Dr Fossum pense que si l'étiologie du collapsus trachéal est encore inconnue, elle est néanmoins multifactorielle et qu'une atteinte de la trachée par des irritants aéroportés est susceptible d'aggraver les signes cliniques [48].

C'est donc seulement sur la base d'observations cliniques corroborant cette hypothèse non vérifiée que les vétérinaires adjoignent en général aux propriétaires fumeurs de soustraire leurs animaux malades à cette ambiance enfumée. Ce conseil est notamment cité dans divers congrès vétérinaires, par les Dr Fossum et Dr Duncan, comme faisant partie intégrante de la gestion médicale du collapsus trachéal [44], [48].

1.3.3.3. Effets sur la muqueuse oculaire

[59]

Une inflammation de la muqueuse oculaire -une conjonctivite- se manifeste cliniquement sous la forme d'écoulements oculaires de nature (épiphora ou chassie) et d'intensité variables, associés souvent à une douleur qui se manifeste par une photophobie et un blépharospasme. Le Dr Hernandez, du College of Veterinary Medicine de l'Université de Géorgie, recommande lors du congrès NAVC 2005 de supprimer l'exposition d'un animal (et il cite en particulier le lapin) atteint de conjonctivite à tout allergène aéroporté, dont la fumée de cigarette [59].

1.3.3.4. Effets observés chez l'oiseau de volière

[29], [43], [56], [75], [98], [133]

L'intérêt grandissant des français pour les NAC (Nouveaux Animaux de Compagnie), et la multiplication des consultations de ces animaux en pratique quotidienne, ont amené les vétérinaires à développer de plus en plus la médecine des oiseaux de volière et en particulier des psittacidés.

Il n'existe pas encore à l'heure actuelle d'études scientifiques sur les effets néfastes de la fumée de tabac ambiante sur la santé des oiseaux de volière, et ce malgré la constatation régulière de ces derniers en pratique clinique [29], [43], [75].

Des études ont toutefois été faites sur la présence de marqueurs biologiques liés à l'exposition à la fumée de tabac ambiante chez les psittacidés, et l'équipe de Carolin Cray, auteur de ces travaux, envisage prochainement la mise en place d'études épidémiologiques longitudinales sur les patients testés avec un suivi clinique régulier permettant de détecter l'apparition de signes cliniques en possible relation avec cette exposition (réalisation d'une étude de cohorte).

L'anamnèse (« historique » de l'animal) est toujours importante à considérer en médecine, mais tout particulièrement en médecine aviaire. Ritchie et Harrisson rappellent dans leur ouvrage que la majorité des oiseaux détenus en captivité sont habituellement des « proies » ; leur survie en milieu naturel dépend soit de leur bonne santé, soit de leur capacité à dissimuler le moindre affaiblissement général. Il n'est donc pas aisé de déterminer certains signes cliniques frustes de l'oiseau [56]. C'est pourquoi il est conseillé d'adopter une stratégie de questionnement du propriétaire et d'examen clinique général puis spécial standardisé automatique préalable à la formation de toutes hypothèses diagnostiques. Il devrait ainsi être systématique pour le praticien de se renseigner sur le milieu et les conditions de vie de l'oiseau ; concernant l'atmosphère dans laquelle évolue l'oiseau, on se renseignera sur le statut fumeur ou non de ses propriétaires, et les caractéristiques de la pièce où il est tenu la plupart du temps, à savoir sa surface et son volume, sa ventilation, son exposition aux fumées et notamment à la fumée de cigarette.

Ce type d'exposition doit être systématiquement relevé car il fait partie chez l'oiseau d'un facteur d'ambiance important qu'il est aisé de supprimer même sans avoir établi de relation directe de cause à effet entre les observations cliniques et la fumée de cigarette.

D'autre part, l'assainissement de l'air de la pièce où vit l'oiseau est préalable à tout traitement spécifique mis en place, car une atmosphère polluée par la fumée de tabac ambiante est considérée comme engendrant un stress supplémentaire, pouvant s'ajouter à n'importe quelle affection.

Atteinte du système respiratoire [133]

Les oiseaux ont été longtemps utilisés au cours de l'histoire comme sentinelles de la qualité de l'air ambiant. Ce fait s'explique par leur extrême sensibilité (et en particulier respiratoire) connue à l'exposition aux toxines inhalées.

En effet, le système respiratoire des oiseaux est connu pour être un système particulièrement « efficace ». Mais l'excellente performance de ce dernier lui confère également une grande sensibilité envers de nombreux polluants atmosphériques.

La fumée de cigarette est listée par les auteurs au sein d'une compilation d'agents étiologiques spécifiques responsables de désordres respiratoires chez les oiseaux, au même titre que d'autres toxiques comme le PTFE -PolyTétraFluorÉthylène- (résidu toxique dégagé lors de l'utilisation d'ustensiles de cuisine en Teflon®), bien connu en pneumologie aviaire.

Une atteinte de la cire (partie charnue du bec où se situent les narines) peut être une manifestation clinique d'une affection respiratoire répondant à l'exposition à des irritants aéroportés

comme l'est la fumée de cigarette. On observe dans ce cas une augmentation de la taille de la cire, un gonflement inflammatoire associé à des escarres des papilles.

Le Dr MP. Jones de l'Université Vétérinaire du Tennessee évoque également la suspicion actuelle sur la responsabilité de l'exposition à la fumée de tabac ambiante sur l'apparition de carcinomes épidermoïdes du bec [76].

La toux chronique et les étouffements font partie de l'éventail de symptômes fréquemment décrits par les vétérinaires chez les oiseaux de fumeurs.

La fumée de tabac ambiante est un facteur commun d'apparition de troubles respiratoires primaires chez l'oiseau, mais également un facteur de complication et d'aggravation de troubles respiratoires déjà présents. Les dommages engendrés sur la muqueuse respiratoire réduisent les défenses des tissus et facilitent ainsi l'action d'autres agents délétères, parfois simplement opportunistes, notamment la colonisation par des virus ou bactéries pathogènes.

L'exposition à la fumée de cigarette peut donc être responsable d'un mélange de signes cliniques incluant des pneumonies, sinusites, aérosacculites et rhinites.

Un vétérinaire cite à cet endroit un cas rencontré dans sa clientèle, présenté dans l'encadré suivant :

Cas clinique (selon [133])

Un jeune perroquet âgé de 3 mois souffrait depuis 2 semaines d'une rhinite avec présence d'un jetage séreux abondant, objectivé directement et indirectement par la présence de nombreux débris sur les plumes de la face. Ses propriétaires étaient fumeurs. Une résorption complète des symptômes a eu lieu lors de suppression de l'exposition à la fumée de cigarette.

Les auteurs admettent que le diagnostic et le traitement des affections respiratoires de l'oiseau liées à la cigarette n'est pas aisé, mais force est de constater que l'amélioration leur est apparue réelle chez l'oiseau soustrait à la pièce enfumée, même si elle pouvait prendre des semaines voire des mois. En l'absence d'infections bactériennes secondaires de l'épithélium respiratoire, assez fréquentes dans ce cas, une régression totale des symptômes peut avoir lieu en cas d'assainissement de l'air ambiant, tandis qu'il sera nécessaire d'y associer des antibiotiques si elles sont présentes. Les auteurs ont constaté que le traitement antibiotique n'avait que très peu d'effets s'il n'était pas associé à ces mesures environnementales.

L'induction de tumeurs pulmonaires est également suspectée d'être une conséquence à l'exposition à l'inhalation de tabac environnemental, mais aucune étude n'a pour l'instant cherché à démontrer cette association.

Atteintes du système oculaire [141]

Selon Williams, l'exposition à la fumée de cigarette doit être systématiquement incluse dans le diagnostic de conjonctivite de l'oiseau, même en dehors de signes témoignant d'une affection de l'appareil respiratoire supérieur.

Atteintes de la peau et des phanères [56]

De fréquentes pododermatites ont été relevées sur des oiseaux de grands fumeurs. L'agent causal suspecté est le contact fréquent de l'oiseau avec les mains de leur propriétaire, sur lesquelles sont présentes de grandes quantités de sulfate de nicotine.

Les plumes sembleraient être affectées par cette exposition, en devenant cassantes et d'aspect terne [75].

Afin d'illustrer cette hypothèse, des vétérinaires citent un cas clinique, présenté dans l'encadré ci-dessous :

Cas clinique (selon [56])

Un perroquet Amazone adulte était victime depuis 10 jours de pododermatite ; elle se présentait sous forme de picage intense de ses pattes, d'hyperémie des pieds ainsi que de formation de croûtes. A ces signes étaient également associés un discret épiphora ainsi qu'un jetage séreux. Les plumes de ce perroquet avaient d'autre part un aspect anormal, terne et dégradé. Les propriétaires, un couple de grands fumeurs, ont arrêté de fumer dans la maison et se sont lavés les mains avant chaque contact avec leur oiseau. Ces modifications suffirent à entraîner une complète guérison des symptômes oculaires, respiratoires et dermatologiques de leur animal, sans autre aide thérapeutique.

Autres troubles

Le Dr Ritchie a constaté que de nombreux oiseaux victimes d'auto-mutilation sévère par picage de leurs plumes avaient guéri après arrêt total de l'exposition à la fumée de tabac ambiante à laquelle ils étaient soumis [55].

Le Dr AK Jones, spécialisé en médecine aviaire, relate un cas issu de sa clientèle qui illustre selon lui deux des principaux effets de la fumée de tabac ambiante (atteintes respiratoire et cardio-vasculaire) sur l'organisme du perroquet [75].

Cas clinique (selon [75])

Le Dr Jones décrit le cas d'un perroquet Amazone ayant vécu pendant 30 ans au sein d'une ambiance lourdement enfumée, en tant de « mascotte » de bar. Ce perroquet a été victime d'une attaque cardiaque soudaine et létale. L'autopsie réalisée sur cet animal a révélé un encrassement prononcé des poumons et des sacs aériens -présence de lésions majeures d'antracose, responsables d'un épaississement et d'un noircissement par plages du parenchyme-, associé à un épaississement et un jaunissement des principaux vaisseaux reliés au cœur.

Marla Lichtenberger cite en outre, lors d'un congrès tenu en 2007, la fumée de cigarette comme facteur de risque d'apparition de plaques d'athérosclérose chez l'oiseau [86].

Nous avons vu qu'une évaluation du risque concernant les effets du tabagisme passif des animaux de compagnie sur leur santé représente un sujet d'actualité, et que de récentes recherches viennent alimenter et renforcer les suspicions à l'égard de la relation de cause à un effet entre ce facteur de risque présumé et divers effets néfastes.

Voyons à présent quels sont les arguments, déjà établis, qui seraient en faveur d'une relation causale entre tabagisme passif et effets nocifs sur la santé des animaux de compagnie. Ces arguments sont en réalité des données toxicologiques sur la fumée de cigarette, et en particulier celle qui est inhalée lors d'exposition passive.

En général, on estime que la fumée de tabac ambiante augmente le risque de problèmes de santé pour les raisons suivantes :

- lorsqu'on met en commun les résultats de toutes les études réalisées sur le tabagisme passif, on constate une augmentation de ce risque
- les substances chimiques présentes dans la fumée de tabac ambiante sont très semblables à celles qui se trouvent dans la fumée inhalée par un fumeur
- il est plausible, sur le plan biologique, que ces substances chimiques aient les effets sur la santé qui ont été observés
- pour ce qui est des fumeurs, il a été prouvé que le risque de cancer du poumon était proportionnellement lié à la quantité de fumée inhalée.

Rappelons en outre que l'évaluation de la toxicité de polluants chimiques (et donc de la fumée de cigarette en particulier) comprend plusieurs étapes, incontournables même si elles peuvent sembler constituer au final une démarche longue et fastidieuse. Ces étapes sont en fait différentes approches pour l'évaluation de la toxicité d'un produit ; elles peuvent être schématisées sur la pyramide que voici :

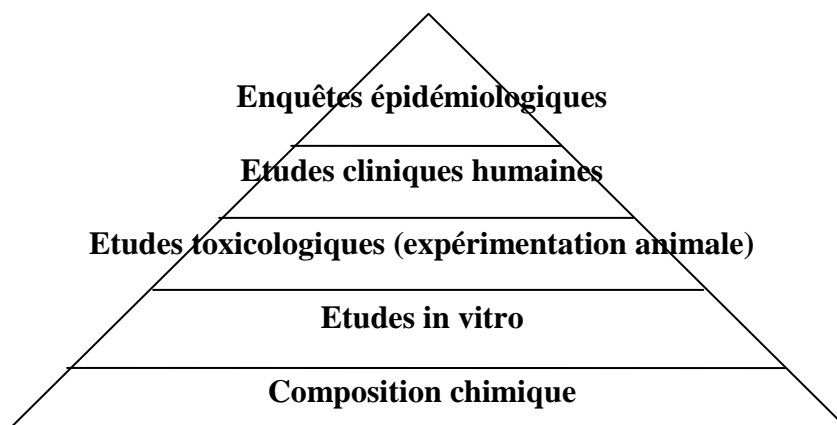


Fig. 8 - Différentes approches pour l'évaluation de la toxicité de polluants chimiques

Nous allons dans notre deuxième partie caractériser le danger « fumée de cigarette » en commençant par aborder sa toxicité à partir de sa composition chimique, puis à partir des études expérimentales réalisées sur l'animal ; enfin nous passerons en revue les conclusions des enquêtes épidémiologiques menées sur l'homme à ce jour.

Nous n'aborderons pas ici les études in vitro ayant servi à l'étude de la toxicité de la fumée de cigarette, ni les études cliniques humaines, car du fait des problèmes d'éthique évidents qu'elles posent, elles ne sont généralement pas exploitées lors d'évaluation de la toxicité de polluants chimiques.

2. Toxicité intrinsèque de la fumée de cigarette

2.1. Toxicité des composants issus de la combustion de la cigarette

2.1.1. Rappels sur la combustion de la cigarette

[9], [21], [22]

La fumée de cigarette est générée par la combustion des éléments qui la composent, et donc principalement du tabac ; des réactions complexes et simultanées de combustion, de pyrolyse, de pyrosynthèse, de distillation, de sublimation et de condensation ont lieu lors de cette dernière.

Il existe quatre principales régions dans une cigarette en combustion :

- Une **zone de combustion** à l'extrémité distale ; l'oxygène y forme avec le tabac carbonisé du dioxyde de carbone, du monoxyde de carbone et de l'hydrogène.
- Une **zone de pyrolyse/distillation/pyrosynthèse** dans la partie proximale de l'extrémité distale ; c'est à cet endroit que se génère la grande majorité des 4700 constituants connus de la fumée de cigarette
- Mais également une **zone de condensation et de filtration**

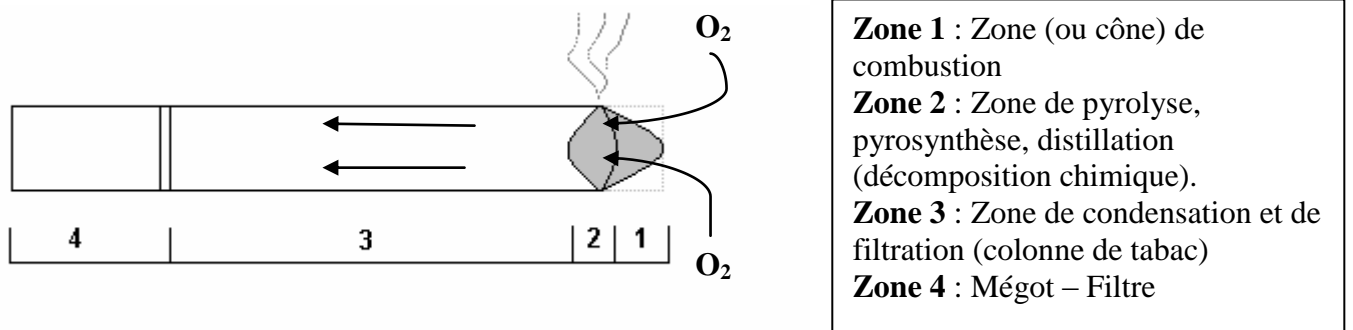


Fig.9 - Combustion d'une cigarette (selon [22])

2.1.2. Toxicité intrinsèque des produits dégagés

Avant d'aborder le rôle toxique de chaque composant et la manière dont il intervient dans la toxicité globale de la fumée de tabac ambiante, nous allons rappeler la composition chimique de cette dernière.

2.1.2.1. Composition physico-chimique des courants de fumée

[9], [21], [35], [108],

2.1.2.1.1. Considérations générales

La fumée de cigarette est un système extrêmement compliqué à analyser du fait d'une composition chimique complexe et de caractéristiques physiques qui en font une entité dynamique. Il faut tenir compte, par exemple, de l'évolution de ses produits durant la collection et l'analyse des échantillons. Borgerding et Klus comparent la difficulté de l'analyse de la fumée de cigarette à celle de la pollution de l'air ou de l'émission de gaz au sortir du pot d'échappement [14].

Actuellement, environ 4700 substances différentes ont été identifiées dans la fumée de cigarette, et plus particulièrement dans le courant principal. On pense actuellement qu'il en existe réellement 15 à 20 fois plus, mais ces composés encore non identifiés ne constitueraient alors que moins de 5% de la teneur totale du courant principal [53]. 400 de ces composés ont été aujourd'hui quantifiés dans le courant primaire et le courant secondaire (200 étant toxiques pour l'humain ou les animaux de laboratoire, et 80 étant classés parmi les potentiels carcinogènes humains).

On retrouve parmi ces substances presque la totalité des composés organiques chimiques ainsi que des traces de métal. En voici une liste et le nombre approximatif de composés connus appartenant à chaque classe :

Gaz neutres	>5	Nitrosamines spécifiques du tabac	4
Oxydes de carbone	2	N-nitrosamines volatiles	4
Oxydes d'azote	2	Amines hétérocyclique	920
Amides, imides, lactames	240	Hydrocarbones aliphatiques, acycliques,	
Acides carboxyliques	230	aromatiques	760
Lactones	150	Nitriles	100
Esters	470	Anhydrides	10
Aldéhydes	110	Hydrates de carbone	40
Cétones	520	Ethers	310
Alcools	380	Composés nitrés	410
Phénols	280	Métaux	30
Amines	200		

Tab. 1 - Classification des composés issus de la combustion du tabac, illustrée par le nombre de composés appartenant à chaque classe (selon [22])

On imagine aisément, au vu des chiffres énumérés ci-dessus, la quantité d'interactions chimiques pouvant avoir lieu entre les différents constituants durant leur évolution au cours du temps, après leur formation. Elles donnent en effet lieu à la production d' « artéfacts » ou produits secondaires surévalués lors de l'analyse (comme le dioxyde d'azote, certains radicaux libres, ainsi que certaines nitrosamines volatiles et spécifiques du tabac).

La fumée de cigarette est un **aérosol** pouvant être qualifié également d' « atmosphère mixte », formé de particules principalement liquides en suspension dans un mélange de gaz et de composés semi-volatiles. Dans un aérosol, la matière particulaire sert de transporteur pour les gaz et vapeurs adsorbés à la surface des particules solides ou dissous à l'intérieur de particules liquides.

L'analyse d'un aérosol doit prendre en compte les différentes fractions qui le composent, à savoir :

- une **phase particulaire** ou « smoke condensate » : elle est par définition la partie de la fumée qui est capturée par un filtre spécial conçu à cet effet.
- une **phase gazeuse** : définie comme passant à travers ce filtre.

Il est difficile d'émettre une liste des composants appartenant respectivement à chaque phase, car certains peuvent changer de phase selon que l'on considère la fumée primaire, secondaire ou même encore celle qui est diluée dans l'environnement. La nicotine est une molécule qui illustre bien ce phénomène : présente à plus de 90% dans la phase particulaire lorsque la fumée est issue d'une aspiration active, elle passe dans sa quasi-totalité à la phase gazeuse lorsqu'elle est rejetée et diluée dans l'air ambiant. Certaines molécules sont partagées entre les deux phases, dans des proportions qui varient non seulement en fonction des molécules, mais également en fonction des conditions atmosphériques pour chaque molécule.

De manière constante, on retrouve dans la phase **particulaire** les métaux, mais également d'autres molécules (o-toluidine, le 4-aminobiphényle, la 2-naphtylamine, la quinoléine).

De la manière constante, on retrouve dans la phase **gazeuse** l'oxygène, l'ammoniac, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, les oxydes d'azote (NOx), le formaldéhyde, l'hydrazine, l'acétaldéhyde, l'acétone, le benzène, le 1,3 butadiène et le cyanure d'hydrogène.

Parmi les molécules se partageant variablement **entre ces deux phases**, nous citerons celles qui appartiennent aux familles que nous allons être amenées à citer du fait de leur toxicité, telles que les nitrosamines et en particulier les Nitrosamines Spécifiques de Tabac (NST), formées par nitrosation de la nicotine, ainsi que les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (PAHs).

Parmi les NST on retrouve :

→ la N-nitrosornicotine ou NNN, la 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ou NNK

Parmi les PAHs on retrouve :

→ le benzo(a)anthracène et le benzo(a)pyrène

Ces molécules ont fait l'objet de nombreuses études car on leur attribue la responsabilité d'une grande partie de la cancérogénicité associée à la fumée de cigarette.

Le goudron (« tar ») est défini comme la phase particulaire de la fumée dépourvue d'eau et de nicotine.

Il nous semble utile de rappeler ici que la fumée de tabac ambiante, c'est-à-dire celle qui est inhalée lors de tabagisme passif, est principalement issue du mélange et de la dilution du courant secondaire à l'air ambiant d'une pièce. C'est pourquoi il va nous être nécessaire de passer en revue les composants du courant primaire (puisque ce sont quasiment les mêmes que ceux du courant secondaire), puis du courant secondaire, avant d'en arriver à la composition de la fumée de tabac ambiante.

2.1.2.1.2. Considérations méthodologiques préalables à l'analyse

Nous allons considérer ici les productions d'une cigarette « moyenne ». Mais comme nous l'avons déjà évoqué dans notre première partie, les quantités de produits dégagés par la combustion peuvent varier selon les cigarettes et la manière de les fumer.

Des scientifiques travaillant en liaison avec des organismes internationaux comme la FTC (Federation Trade Commission) et l'ISO (International Organization for Standardization) ont donc mis en place des méthodes permettant de standardiser la production de fumée, afin d'obtenir des résultats compréhensibles par tous et comparables entre les différentes études.

Ils ont résolu le problème de la manière de fumer par la construction de **machines à fumer**. Ce sont ces machines qui prennent directement des « bouffées », et qui les renvoient ensuite dans l'atmosphère. Le mécanisme de pistons générant ces courants ne sera pas développé dans cette thèse car il peut sembler fastidieux et présente peu d'intérêt pour la suite de notre travail. Les bouffées sont réglées sur divers paramètres standards établis par la FTC : ils sont actuellement de 35 cm³ pour le volume des bouffées, de 60 secondes pour l'intervalle entre 2 bouffées, et de 2 secondes pour la durée d'aspiration. La longueur du mégot est également précisée. De nouveaux paramètres sont aujourd'hui en cours d'élaboration afin que les rendements moléculaires par cigarette obtenus par l'utilisation de ces machines se rapprochent le plus de ceux que peut recevoir un grand fumeur. Ces paramètres sont utilisés notamment par le producteur de cigarettes et le législateur pour la transcription au public des rendements de chaque cigarette.

Le problème de la variabilité entre les cigarettes a également été résolu, par l'utilisation d'une gamme de **cigarettes de référence**. Ces cigarettes, construites pour la plupart selon un cahier des charges particulier établi dans une université du Kentucky (d'où leur nom), associent un nom à un rendement précis en goudrons, nicotine et monoxyde de carbone.

On aura ainsi, par exemple, des cigarettes non filtrées comme la Kentucky 2R1 qui délivre environ 37 mg de goudrons et 2,4 mg de nicotine par cigarette ; et des cigarettes « nouvelle génération » comme la Kentucky 1R4F qui délivre environ 11 mg de goudrons et 0,8 mg de nicotine par cigarette.

Nous apprécierons tout l'intérêt de ces méthodes de standardisation lors de notre bilan sur les études toxicologiques par inhalation.

2.1.2.1.3. Courant primaire

Quand une cigarette est fumée, un mélange complexe est inhalé par le système respiratoire du fumeur. Dans la région de la combustion, une vapeur sursaturée est produite par des réactions endothermiques de pyrolyse et de distillation. Lors d'une bouffée, cette vapeur traverse le cône de tabac pour former le courant primaire. En quittant le lieu de combustion, la température des produits baisse brusquement (et ce en quelques millisecondes) jusqu'à prendre la température de l'air ambiant. Cette baisse de température entraîne la saturation immédiate des composés les moins volatils, et leur condensation forme ainsi un aérosol.

Un centimètre cube de fumée ainsi produite contient environ 4 milliards de particules sphériques de diamètre moyen de 0,2 µm. Au fur et à mesure que la fumée « vieillit », les particules s'agglomèrent, réduisant ainsi le nombre de particules mais augmentant leur diamètre.

En termes de quantité chiffrée, voici une illustration de la composition chimique de cette fumée primaire :

Constituants de la phase gazeuse	Quantité par cigarette
Monoxyde de carbone	26,8 - 61 mg
Benzène	400 - 500 µg
Formaldéhyde	1500 µg
Oxydes d'azote (NOx)	500 - 2000 µg
N-nitrosodiméthylamine	200 - 1040 ng
Phénol	70 - 250 µg
Benz(a)anthracène	40 - 200 ng
Benzo(a)pyrène	40 - 70 ng
N-nitrosornicotine NNN	0,15 - 1,7 µg
Cyanure d'hydrogène	14 - 110 g
Hydrazine	90 ng
Constituants de la phase particulaire	Quantité par cigarette
Goudrons	14 - 30 mg
Nicotine	2,1 - 46 mg
Catéchol	58 - 290 µg
O-Toluidine	3 µg
2-Naphtylamine	70 ng
4-Aminobiphényl	140 ng
Benzo(a)anthracène	40 - 200 ng
Benzo(a)pyrène	40 - 70 ng
Quinoléine	15 - 20 µg
N-nitrosornicotine NNN	0,15 - 1,7 µg
NNK	0,2 - 1,4 µg
N-nitrosodiéthanolamine	43 ng
Cadmium	0,72 µg
Nickel	0,2 - 2,5 µg

avec NNK=4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

Tab.2 - Composition chimique du courant primaire par phase - exprimée en quantité de chaque composant par cigarette (selon [135])

2.1.2.1.4. Courant secondaire

En général, on retrouve les mêmes substances dans le courant secondaire que dans le courant primaire. Ce sont en revanche les teneurs de certains constituants qui peuvent fortement différer. La variable majeure entre ces deux types de fumées qui explique ces différences, est la température de combustion (au niveau du cône de combustion) entre la fumée active ou passive : elle se réalise entre 800 et 850°C pour la première contre environ 600°C pour la seconde, ceci étant expliqué par un apport d'oxygène moins important sans aspiration. A cette température, la combustion du tabac est incomplète, ce qui est responsable de la production d'un plus grand nombre de substances dans la fumée secondaire par rapport à la fumée primaire.

Lorsque la fumée secondaire est considérée (non diluée mais telle qu'elle vient d'être produite), on retrouve ainsi des taux de PAHs dix fois supérieurs à ceux du courant primaire [87]. De même, les émissions d'ammoniac sont de 40 à 170 fois plus élevées. Ainsi, selon Guerin, mis à part quelques exceptions comme le cyanure d'hydrogène, la quasi-totalité des composants ont un taux d'émission massique supérieur dans la fumée secondaire [53].

Afin d'illustrer la variation des teneurs entre les deux types de courants, il est possible de lister les molécules à partir de leur **ratio** :

$$\frac{\text{Teneur dans la fumée secondaire SS}}{\text{Teneur dans la fumée primaire MS}}$$

Nous rappelons qu'un chiffre supérieur à 1 indique que le composé considéré est présent en plus grande quantité dans le courant secondaire.

Voici un tableau qui regroupe quelques molécules d'intérêt particulier, car elles sont suspectées d'avoir un effet nocif sur la santé ; une liste plus complète est disponible en **Annexe 1**.

Substances	Ratio <1	Ratio > 1
Ammoniac		40 – 170
Hydrazine		3
Nicotine		2,6 – 3,3
Acroléine		8 – 15
Acétaldéhyde		1.4
Phénol		1,6 – 3,0
Quinoléine		8 – 11
Benzène		5 – 10
Benzo[a]pyrène		2 – 20
Benzo[a]anthracène		2 - 4
NNK		1 - 4
Cadmium		4 – 7
Goudrons		1,1 – 15,7
Formaldéhyde		50
Cyanure d'hydrogène	0,06 – 0,5	
NNN	0,5 – 3	

avec NNN= N-nitrosornicotine

et NNK = la 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

Tab. 3 - Rapport des teneurs en composants des différents courants de fumée
(selon [22], [108], [135])

Il est à noter que si la composition du courant principal est très variable en raison de nombreux facteurs qui influent sur elle (construction de la cigarette et manière de fumer), celle du courant secondaire est relativement stable. Les ratios entre courant primaire et secondaire donnés sont donc soumis à de fortes variations, et souvent différent selon les études.

D'autre part, la taille des particules dans la fumée secondaire est réduite par rapport à celles du courant primaire. Elle est en effet de 0,1-0,2 µm lorsqu'elle vient d'être produite, avec une nouvelle réduction de taille lorsqu'elle se mélange à l'air ambiant.

Caractéristiques	Courant primaire	Courant secondaire
Température de production	800–850 °C	600-650 °C
Taille moy des particules	0.35–0.4 µm	0.15–0.25 µm
Concentration des particules	10 ⁹ –10 ¹⁰ par cm ³	10 ⁵ par cm ³
Nicotine	>99% en phase part.	>95% en phase gaze.

Tab. 4 - Tableau récapitulatif de quelques différences entre les deux courants de fumée

2.1.2.1.5. Fumée de tabac ambiante

[34]

L'analyse de la composition de la fumée de tabac ambiante a été traitée de diverses manières, toutes approximatives. Elle a en effet d'abord été considérée comme une entité simple (comme l'amiante par exemple), puis comme une addition de constituants individuels et indépendants, ou alors comme si elle était identique au courant secondaire.

Au final, l'approche la plus réelle est aussi la plus complexe : il faut la considérer comme un mélange complexe de différents constituants qui interagissent entre eux et évoluent au fil du temps. Si certains de ses composants sont issus de la combustion du tabac, d'autres le sont d'une transformation atmosphérique.

Toutes les particules de la fumée de tabac environnementale sont classables parmi les RSP ou Particules Respirables en Suspension. Les limites de ce dernier paramètre varient selon les scientifiques. Si tous s'accordent pour définir des RSP comme de fines particules capables d'atteindre les voies respiratoires basses et susceptibles d'y créer des dommages, certains classent parmi les RSP toutes les particules dont le diamètre est inférieur à 4 µm ou PM4, d'autres élargissent cette catégorie en augmentant le diamètre d'inclusion jusqu'à 10 µm (PM10). Dans le cadre du tabac environnemental, la quasi-totalité des particules atmosphériques engendrées se situent au dessous des 2,5 µm (PM2,5).

En réalité, l'efficacité du dépôt dans les poumons est d'une importance toxicologique capitale aux alentours de 0,1 µm de diamètre, car c'est à cette taille qu'un plus grand nombre atteignent les alvéoles et exercent leur effet néfaste [23].

L'analyse de la taille médiane des particules issues de la combustion du tabac par Morawska et coll., donne les résultats suivants [94] :

- courant primaire : 0,238 µm

- courant secondaire : 0,136 µm

Une lecture appliquée de la littérature dans ce domaine permet de conclure de manière générale à une taille de particules du courant secondaire inférieure (en moyenne entre 0,01 µm et 1µm) à celle du courant primaire (entre 0,1 µm et 1 µm).

Un récapitulatif des molécules composant la fumée de tabac ambiante et leur appartenance de phase est fourni en **Annexe 2**.

2.1.2.2. Type de toxicité de ces composants

Au regard de l'extrême multiplicité et complexité de la composition chimique de la fumée, des solutions ont été cherchées afin de standardiser l'approche de la toxicité intrinsèque de la fumée de cigarette.

La toxicité de la fumée de cigarette a longtemps été considérée comme fonction des concentrations des différents constituants présents dans cette fumée. Cette approche historique est décrite par une bonne partie de la communauté scientifique actuelle, car elle est basée sur l'explication des activités biologiques de la fumée de cigarette par un nombre limité de constituants toxiques. Ces derniers sont principalement issus d'une liste d'une quarantaine de constituants appelés les « **analytes d'Hoffmann** », établie sur la base des nombreux travaux de l'équipe du biochimiste Dietrich Hoffmann.

Un aperçu des constituants les plus couramment visés par les exigences législatives en termes de transparence sur la composition des cigarettes est disponible en **Annexe 3**. On y retrouve les nitrosamines spécifiques du tabac, les PAHs, quelques composés organiques semi-volatils, l'ammoniac etc.

D'autres listes plus complètes (incluant un plus grand nombre de toxiques) ont été publiées par différents auteurs depuis.

Il faut retenir qu'un certain nombre de composants chimiques de la fumée de cigarette sont connus pour (ou suspectés de) contribuer aux effets néfastes observés, par leurs caractéristiques d'irritants oculaires et respiratoires par exemple, mais aussi de mutagénicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la fonction de reproduction [21]. Il ne sera pas possible ici de passer en revue la contribution individuelle de chaque molécule, mais un aperçu quant au « type » de toxicité de quelques molécules d'intérêt particulier sera fourni.

Guerin classe les contaminants de l'air ambiant (responsables de ce qu'on appelle communément la « pollution intérieure »), en deux catégories [53] :

- Ceux responsables d'un inconfort ou d'une toxicité aiguë ; pris individuellement, l'ammoniac, le formaldéhyde sont des irritants respiratoires, tandis que l'acroléine et le cyanure d'hydrogène affectent la fonction mucociliaire [21]
- Ceux qui sont responsables d'affections chroniques ou qui sont cancérigènes : si la fumée de tabac ambiante est aujourd'hui classée elle-même comme carcinogène, de nombreux constituants chimiques qui la composent font aussi individuellement partie de cette catégorie : le formaldéhyde, le benzène, les PAHs, les nitrosamines, le cadmium, les amines aromatiques comme le 4-aminobiphényle, la o-toluidine, etc. La fumée de cigarette contient divers types de cancérigènes : les « initiateurs » de cancer, responsables de dommages directs sur l'ADN, et des « promoteurs », favorisant l'action de ces derniers. Certains composants jouent les deux rôles à la fois.

On peut citer également les toxiques responsables d'effets sur la fonction de reproduction et de tératogénicité (malformations des fœtus), comme le cadmium et le toluène [21].

Voici la classification (par phase) officielle, actuelle, et « légale » des composants de la fumée de cigarette :

Constituants	TAC ₁	Prop 65 ₂	IARC Class ₃	U.S. EPA Class ₄	Effets non cancérigènes ₅
1,3-Butadiène	X	X		B2	irritant ₆ effets neurologiques
Acétaldéhyde	X	X	2B	B2	Irritant, dermatite
Acétone				D	Irritant, étourdissements
Acétonitrile	X			D	Irritant, vomitif
Acroléine	X		3	C	Irritant, œdème pulmonaire
Benzène	X	X	1	A	Nausées, dépression du SNC
Monoxyde de carbone		X			Mal de tête, étourdissement
Carbonyl sulfide	X				Irritant, dépression du SNC
Ethyl benzène	X			D	Irritant, dépression du SNC
Formaldéhyde	X	X	2A	B1	Irritant, induit asthme
Hydrazine	X	X			Dermatite, hépatotoxique
Méthanol	X				Irritant, neurotoxique
Méthyl chloride	X	X		D	Fatigue, dépression du SNC
Nnitrosodiéthylamine		X	2A	B2	
Nnitrosodiméthylamine	X	X	2A	B2	Hépatotoxique
Nnitrosopyrrolidine	X	X	2B	B2	
Pyridine		X			Irritant, étourdissement
Styrène	X		2B		Irritant, dépression du SNC
Toluène	X	X		B2	Irritant, dépression du SNC

AVEC :

1/ Substances identifiées comme “Toxic Air Contaminants” par la California Health and Safety

2/ Substances chimiques listées dans la Proposition 65 connues pour causer des cancers ou une toxicité sur la fonction de reproduction (California Health and Safety)

3/ **Classification de l’IARC (Agence Internationale de Recherche contre le Cancer):** 1-carcinogène humain; 2A-probable carcinogène humain avec preuves animales et pas ou peu de preuves humaines; 2B-possible carcinogène humain avec preuves animales limitées et aucune preuve humaine; 3-non classable.

4/ **Classification de l’U.S. Environmental Protection Agency:** A-carcinogène humain; B1-probable carcinogène humain avec preuves animales et peu de preuves humaines; B2-probable carcinogène humain avec preuves animales mais preuves humaines inadéquates ou insuffisantes ; C-possible carcinogène humain; D- non classable.

5/ Toxic Air Contaminant Identification Summaries List – September 1997 (CARB, 1997): effets non cancérigènes

6/ “Irritant” : peut être irritant pour l’oeil, la peau ou le système respiratoire.

et SNC = système nerveux central

Tab. 5 - Composés appartenant à la phase gazeuse de la fumée de tabac ambiante et responsables d’une toxicité connue (selon [21], [22])

Constituants	TAC ₁	Prop 65 ₂	IARC Class ₃	U.S. EPA Class ₄	Effets non cancérigènes ₅
2-Naphthylamine		X	1		Irritant, étourdissement
2-Toluidine	X	X	2B		Dépression du SNC
4-Aminobiphényle	X	X	1		Hématurie, léthargie
Aniline	X	X	3	B2	Méthémoglobinémie
Arsenic (inorganique)	X	X	1	A	Hémolyse, neuropathie
Benz(a)anthracène	X	X	2A	B2	
Benzo(a)pyrène	X	X	2A	B2	Dermatite, irritant
Cadmium	X	X	2A	B1	Bronchiolite, irritant
Catéchol	X		2B		Méthémoglobinémie
Chromium	X	X	1	A	Toxicité rénale, hémolyse
Dibenzo(a,i)pyrène	X	X	2B		
Dibenzo(a,l)pyrène	X	X	2B		
Hydroquinone	X		3		Excitation du SNC
Plomb	X	X	2B+3	B2	Dépression du SNC
Nickel	X	X	1	A	Altérations immunologiques, irritant
Nicotine		X			
Nnitrosodiéthanolamine		X	2B	B2	
NNK		X	2B		
Phénol	X		3	D	Arrythmies cardiaques
Quinoline	X	X		B2	Irritant, nausées, coma

AVEC :

1/ Substances identifiées comme "Toxic Air Contaminants" par la California Health and Safety

2/ Substances chimiques listées dans la Proposition 65 connues pour causer des cancers ou une toxicité sur la fonction de reproduction (California Health and Safety)

3/ **Classification de l'IARC (Agence Internationale de Recherche contre le Cancer):** 1-carcinogène humain; 2A-probable carcinogène humain avec preuves animales et pas ou peu de preuves humaines; 2B-possible carcinogène humain avec preuves animales limitées et aucune preuve humaine; 3-non classable.

4/ **Classification de l'U.S. Environmental Protection Agency:** A-carcinogène humain; B1-probable carcinogène humain avec preuves animales et peu de preuves humaines; B2-probable carcinogène humain avec preuves animales mais preuves humaines inadéquates ou insuffisantes ; C-possible carcinogène humain; D- non classable.

5/ Toxic Air Contaminant Identification Summaries List – September 1997 (CARB, 1997): effets non cancérigènes

6/ "Irritant" : peut être irritant pour l'oeil, la peau ou le système respiratoire.

et SNC = système nerveux central

Tab. 6 - Composés appartenant à la phase particulaire de la fumée de tabac ambiante et responsables d'une toxicité connue (selon [21], [22])

Si Schick et Glantz montraient dans une étude de 2005 qu'en effet la fumée secondaire qui venait d'être générée (non diluée dans l'air ambiant) était trois à quatre fois plus toxique pour les animaux de laboratoire que la fumée primaire, il est important de considérer que, dans la réalité, le résultat final est celui d'une exposition à de la fumée diluée associée dans la grande majorité des cas à une stagnation plus ou moins longue (en moyenne entre une heure et demi et deux heures en milieu intérieur) de cette fumée secondaire dans l'air [117]. Il est dès lors pertinent de se demander

si les phénomènes qui se produisent lors de cette stagnation et de ce qu'on appelle le « vieillissement » de la fumée sont responsables d'une diminution ou d'une augmentation de la toxicité de la fumée secondaire.

Schick et Glantz se sont penchés sur les résultats de près de 15 ans d'études réalisées au sein des laboratoires Philip Morris, confrontant les résultats de telle sorte qu'ils ne l'avaient pas encore été faits. Leur analyse finale tendait à prouver que la toxicité aiguë de la fumée secondaire était multipliée par un facteur de 2 à 4 lorsqu'elle vieillissait dans l'air ambiant [118] [119]. Leur méthode consistait en la comparaison de 2 groupes de rats exposés pendant des durées identiques (30 jours et 3 mois) à une fumée secondaire venant soit d'être produite (groupe témoin), ou qui avait stagné dans une pièce de 30 m². Un examen histopathologique de tout l'appareil respiratoire, du nez aux poumons, a révélé une élévation proportionnelle des lésions sur les animaux exposés à la fumée ayant subi le vieillissement en milieu clos, et ce quel que soit la durée d'exposition.

Interpellés par ces résultats, ces mêmes auteurs ont par la suite essayé de savoir à quoi pouvait être due cette augmentation de la toxicité. Des études non publiées des laboratoires Morris révélèrent ainsi que la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ou NNK, une nitrosamine spécifique du tabac fortement carcinogène, se formait après que la fumée ait été libérée dans l'air ambiant. Les études en chambre close voient une augmentation de la concentration en NNK de la fumée secondaire de 50% à 200% par heure dans les 8 heures suivant l'extinction de la dernière cigarette. Les études réalisées sur le terrain dans des pièces réelles vont également dans ce sens.

L'étude de la toxicité individuelle de chaque composant donne un aperçu de la grande quantité de molécules potentiellement cancérigènes présentes dans la fumée de tabac ambiante, qui pourrait expliquer en partie la cancérogénicité globale du tabac environnemental.

Toutefois, la compilation de ces données ne permet pas de préjuger à elle seule des effets de la fumée de tabac ambiante, considérée dans son ensemble, sur un organisme. C'est pourquoi nous allons désormais traiter des résultats obtenus par études expérimentales, dont le principe est d'exposer des animaux de laboratoire directement à la fumée de cigarette et d'en observer les effets, en essayant si possible d'y associer des relations de dose-effet.

2.2. Toxicité par inhalation de la fumée : études expérimentales

La difficulté de notre sujet réside en partie dans le fait que l'animal est à la fois la population cible de notre évaluation du risque, en temps qu'animal de compagnie, mais également un moyen, en temps qu'animal de laboratoire, de caractériser le danger que représente la fumée de cigarette. C'est ce dernier aspect que nous allons exploiter dans ce paragraphe.

Au vu de la profusion et de la constante évolution de la littérature dans le domaine des études expérimentales sur la toxicité de la fumée de cigarette par inhalation, il serait déraisonnable de vouloir dresser un bilan exhaustif des techniques employées, des animaux utilisés ainsi que des résultats obtenus. Ce chapitre n'a donc pour but que de dresser un tableau global de la recherche effectuée dans ce domaine.

De plus, les premières études exposant des animaux de laboratoire à la fumée de cigarette furent mises en place afin d'établir un lien, par extrapolation, entre le tabagisme actif chez l'homme et les effets sur sa santé.

Le danger caractérisé par ces études n'étant pas le tabagisme passif, nous avons volontairement choisi de ne pas les intégrer à notre travail. Il est toutefois important de noter que les méthodologies d'exposition des animaux n'étant pas toujours précisées, il est parfois difficile de savoir si les effets obtenus sont le résultat d'une exposition au courant primaire (tabagisme actif) ou secondaire (tabagisme passif), ainsi que le note l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) dans son rapport en 2002 [66].

2.2.1. Méthodologie de la toxicologie expérimentale par inhalation, application à la fumée

[27], [45], [63], [66]

Revenons en premier lieu sur les particularités de la toxicologie par inhalation.

La toxicologie par inhalation présente bien des difficultés par rapport à d'autres modalités d'étude (toxicologie par ingestion ou par injection par exemple). Ces dernières résident à la fois dans les stratagèmes techniques à utiliser pour recréer une atmosphère contenant le toxique étudié, et dans les concentrations souhaitées (il est moins évident d'assurer une « dose » reçue par l'animal par inhalation que lors d'introduction directe dans l'organisme de l'animal par injection par exemple) ; mais à la fois dans les installations mises en place puis pour y soumettre les animaux dans les meilleures conditions, et enfin dans la traduction des résultats obtenus (en relation dose-effet par exemple).

2.2.2.1. Production et analyse de l'atmosphère contaminée

On retrouve dans la quasi-totalité des études l'emploi de **machines à fumer** dont le produit est envoyé au contact avec les animaux. L'obtention de l'aérosol souhaité se fait par combustion de **cigarettes de référence** en général (cf premier chapitre de la partie).

Teague et Pinkerton réaffirment en 1994 qu'il existe une excellente corrélation entre la composition chimique de la fumée de tabac ambiante telle qu'elle est générée par un fumeur, et la fumée secondaire vieillie et diluée (Aged and Diluted Sidestream Smoke ou ADSS) telle qu'elle est générée par une machine à fumer [125]. L'usage courant de cette ADSS dans les études expérimentales animales a ainsi permis de simuler les conditions d'une exposition à la fumée de tabac ambiante. Pour les deux chercheurs, ni la génération d'ADSS, ni le contrôle de l'atmosphère produite, ni le maintien de sa stabilité au cours du temps ne sont pourtant simples.

Le système inventé par leur équipe va être décrit ci-dessous à titre d'exemple, afin que l'on puisse se faire une idée des installations nécessaires à l'évaluation toxicologique animale expérimentale de la fumée de cigarette, mais également car ce montage a été très largement employé dans les études de laboratoire sur le tabagisme passif :

La « machine à fumer » est formée de 4 composants :

1 un automate qui charge les cigarettes de référence, les allume et les « fume » (sous les conditions standards de la FTC). Les auteurs utilisent dans la plupart des études un chargement de 2 cigarettes en même temps.

2 une cheminée de dilution qui collecte la fumée secondaire (celle qui s'échappe du cône de combustion) et qui l'emmène vers une chambre de conditionnement

3 cette chambre de conditionnement se charge de mélanger et de diluer la fumée à de l'air filtré jusqu'à ce qu'une concentration homogène précise soit obtenue. Un premier processus de vieillissement se met ainsi en place.

4 ce mélange est ensuite envoyé dans les futures chambres d'expositions (de 0,44 m³ chacune) où on permet encore une fois à la fumée de « vieillir » dans l'air ambiant avant d'y soumettre les animaux.

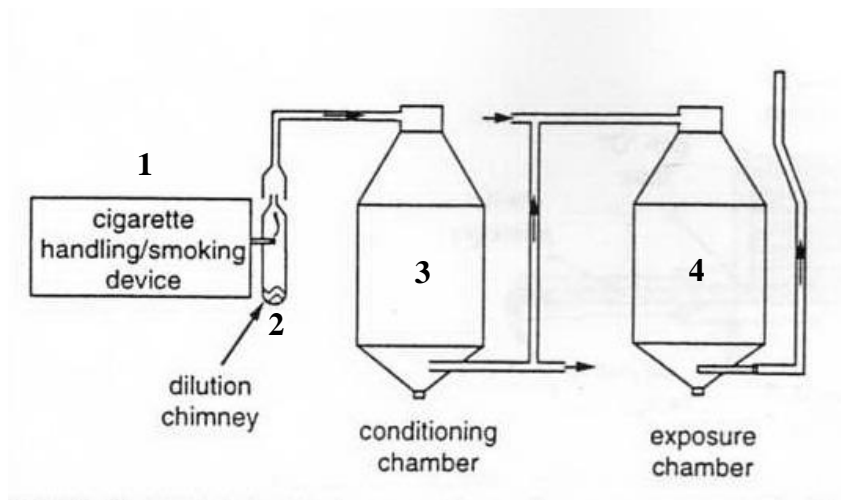


Fig.10 - Système de production d'ADSS -Aged and Diluted Sidestream Smoke- (selon [125])

La caractérisation de l'ADSS ainsi produite et telle qu'elle est présentée aux animaux de laboratoire passe par l'analyse des concentrations atmosphériques ambiantes en nicotine, monoxyde de carbone et des Particules Totales en Suspension (TSP).

Teague et Pinkerton affirment pouvoir obtenir des concentrations en chambre proches de celles en conditions naturelles (tabagisme passif réel). Leur dispositif leur permet de les faire varier, en modifiant les entrées d'air filtré dans le système et en modifiant les paramètres des flux d'air qui y circulent. C'est pourquoi selon les études employant ce système, les expositions relatives ne sont pas les mêmes.

La médiane de la taille des particules obtenues par ce système se situent aux alentours de 0,33 µg/m³, ce qui correspond à peu près à la taille des particules de la fumée de tabac ambiante.

Le seul réel problème rencontré lors de l'utilisation successive de telles installations est l'accumulation de la nicotine dans les chambres d'exposition par désorption à partir des surfaces des chambres ; ce problème ne se résout que partiellement par le lavage des cages entre chaque expérimentation.

Dans les études où le matériel et les méthodes sont développés, le lecteur est renseigné sur les concentrations en nicotine, monoxyde de carbone et particules respiratoires en suspension (RSP) ou particules totales en suspension (TSP ou TPM) des chambres d'exposition des animaux.

2.2.1.2. Exposition des animaux

Les animaux présentent une résistance naturelle à l'inhalation de fumée, ce qui les conduit par exemple à modifier leurs paramètres respiratoires en présence d'une ambiance enfumée [84].

Vaincre les stratégies d'évitement de l'animal par la contrainte induit un stress obligatoire chez ce dernier.

Lors des études par inhalation de la fumée de cigarette chez l'animal, diverses techniques d'exposition ont été utilisées ; Sachsse et Phalen en récapitulent les avantages et les intérêts [113] [105] :

- **Exposition préférentielles par masques**

Les masques peuvent se limiter au nez, on parle de masque nasal, ou peuvent contenir la tête entière (sous forme de collier élizabethain). Cette technique est préférable pour les expositions brèves et répétées. L'étanchéité des joints doit toutefois être assurée pour limiter les pertes de substance. Le stress induit par la contention de l'animal peut en revanche influencer sur ses paramètres respiratoires, ce qui est susceptible de modifier la dose qu'il reçoit.

- **Exposition de tout le corps en chambre d'inhalation**

C'est l'idéal pour les études chroniques, car elle est responsable de moins de stress chez les animaux. Elle est malgré tout responsable d'un dépôt de substance sur le pelage des animaux, et instaure ainsi une voie de contact cutané et une voie d'ingestion par léchage, toutes deux indésirables lors d'études toxicologiques par inhalation. La substance chimique est d'autre part à produire en plus grande quantité.

→ Ce sont ces deux méthodes qui ont été utilisées la quasi-totalité des études expérimentales par inhalation de courant secondaire.

- **Méthodes invasives - sur animal anesthésié**

Il peut s'agir d'intubation par sonde endotrachéale ou de pose de trachéostomies, de pose de cathéter dans les conduits aérifères ou d'instillation intra-trachéale.

Les mécanismes de défense naturelle du système respiratoire supérieur sont court-circuités, ce qui ne reproduit pas une exposition naturelle. L'animal anesthésié possède d'autre part des paramètres respiratoires différents de ceux de l'animal vigile. Ces méthodes invasives ont surtout été utilisées historiquement dans les études expérimentales visant à caractériser le danger « tabagisme actif ».

2.2.2. Préalables à l'établissement d'une relation dose-effet

L'établissement d'une relation dose-effet à partir d'études toxicologiques par inhalation n'est pas simple, et nous allons voir qu'il ne suffit pas pour cela de considérer seulement des concentrations atmosphériques en chambre.

2.2.2.1. Notion de « dose » et facteurs la déterminant

[45], [108]

L'exposition d'un sujet à une substance présente dans son environnement détermine la **dose** de cette substance à laquelle son organisme est soumis, c'est-à-dire la quantité de substance que son organisme reçoit, quelles que soient les voies qu'elle a empruntées.

Concernant l'exposition par inhalation, elle représente **la quantité de polluant qui est déposée ou absorbée au niveau du système respiratoire d'un individu exposé à une**

atmosphère donnée pendant une durée spécifique. Or comme nous allons le voir, l'inhalation n'est pas le mode d'exposition unique de l'animal de compagnie au tabac environnemental.

Cette dose dépend de multiples facteurs, répondant d'une part aux caractéristiques de la substance et du milieu d'exposition, mais également aux caractéristiques du sujet exposé.

- Facteurs de la substance et du milieu conditionnant la dose reçue :

- **Propriétés physico-chimiques** de la substance inhalée déterminant son comportement pharmacocinétique au sein de l'organisme

- **Concentration (C)** de la substance dans le milieu

La concentration est le niveau de polluant présent dans l'air et susceptible d'être inhalé.

La concentration atmosphérique d'un agent chimique ne correspond pas à la dose totale d'agent distribué au niveau de sites spécifiques de l'organisme. En expérimentation, la concentration nominale se définit comme la quantité de produit injecté dans le système générateur divisée par le débit de l'air dans l'enceinte. Celle-ci n'est pas équivalente à la concentration réelle qui est déterminée par l'analyse d'échantillons d'air collectés dans l'enceinte à proximité des zones où respire l'animal. La concentration d'un milieu où il existe une ambiance enfumée dépend du type et de la quantité de cigarettes (ou autres produits) fumés, du nombre de fumeurs présents dans la pièce, de leur manière de fumer (fréquence et type de consommation), mais également des dimensions de la pièce, du taux de renouvellement de l'air, ainsi que de la proportion d'air frais qui rentre dans la pièce.

- **Homogénéité** de cette concentration dans le milieu et **variabilité** dans le temps et dans l'espace

La concentration réelle varie au cours de la **période d'exposition**, il est par conséquent nécessaire d'analyser plusieurs échantillons collectés à différents intervalles de temps. C'est pourquoi une installation expérimentale doit être telle que l'étendue des variations soit la plus faible possible.

- Facteurs inhérents à l'individu conditionnant la dose reçue :

- **Physiologie** de l'individu :

- *physiologie respiratoire* : Les paramètres respiratoires d'un animal gouvernent le volume d'air inhalé et donc la quantité de substance pénétrant dans le système respiratoire. La profondeur et la fréquence respiratoires influencent notamment la dose de substances aériennes reçues. Or lorsque l'on compare les paramètres respiratoires du chien et de l'Homme, on se rend compte qu'un chien inhale approximativement 2 fois le volume contenu dans ses poumons en une minute tandis que l'homme inhale un peu moins du volume contenu dans ses poumons pour une même durée [2]. Ceci implique que la dose par unité de volume pulmonaire est plus de 2 fois supérieure chez le chien que chez l'Homme pour une même concentration atmosphérique inhalée. D'autre part, le volume pulmonaire comparé à la surface alvéolaire est beaucoup moins important chez le chien que chez l'Homme ce qui signifie que l'étendue du contact des gaz inhalés avec la surface alvéolaire est plus importante dans l'espèce canine.

- *capacité respiratoire* : un animal présentant une bronchite chronique avec rétrécissement des conduits respiratoires et augmentation du mucus sera par exemple sujet à un dépôt de particules plus important.

- *métabolisme de l'espèce concernée* : facteurs impliqués dans le dépôt et la clairance de la substance

- *activité physique* : la fréquence et l'amplitude respiratoire se modifient au cours de l'effort, afin d'augmenter la quantité d'oxygène apportée à l'animal, ce qui tend à augmenter l'exposition de l'animal.
- **Temps d'exposition (T)** :
 - à l'échelle des différents milieux : **fréquence d'exposition**
 - à l'échelle de sa vie : la **durée d'exposition** d'un fumeur passif peut être très longue comme dans le cas d'une exposition qui débute dans l'enfance et se poursuit à l'âge adulte. Cet élément prend toute son importance quand on se souvient que l'excès de risque du fumeur actif est multiplié par deux quand sa consommation journalière double mais qu'il est multiplié par 20 quand la durée de sa consommation de tabac double [108].
- **Nature de l'exposition** : on considère ici les voies d'exposition.

La dose, qui est la résultante de l'action de tous ces facteurs peut être scindée en deux composantes :

- **La dose interne** est la quantité de polluant qui est absorbée dans l'organisme durant un temps donné.
- **La dose biologique effective** est la quantité de polluant ou de ses métabolites qui ont interagi avec un site cible pendant une durée donnée, conduisant ainsi à une altération d'une fonction physiologique.

2.2.2.2. Calcul de la dose reçue

On comprend aisément, au vu de ces multiples facteurs, pourquoi il va être difficile de quantifier la dose reçue par les animaux exposés à la fumée de tabac ambiante, tant au plan expérimental que dans les conditions réelles.

Il apparaît que la dose reçue dans un milieu est liée **au produit de la concentration dans le milieu (C) et de la durée de l'exposition dans ce milieu (T)**, et ceci quelque soit le type d'exposition (inhalation, dépôt cutané, ingestion) à condition que les facteurs physiologiques de l'animal et les propriétés d'absorption et de dépôt du polluant demeurent constants au cours de l'exposition. De ce fait, la prédiction des effets biologiques causés par l'inhalation de polluants est souvent basée sur l'étude concentration-temps.

Quand la concentration est mesurée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et le temps en heures, l'unité d'exposition est le $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}^3$. Nous appellerons EJT (Exposition Journalière Totale) la somme des différentes expositions rencontrées dans les différents milieux qu'un sujet parcourt tout au long de sa journée (en 24 heures), et qui s'exprime en $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}^3$.

On peut aussi définir la concentration moyenne d'exposition pondérée (CMEP), qui est la moyenne des concentrations rencontrées, pondérées en fonction du temps passé dans chaque milieu, qui s'exprime en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

2.2.3. Bilan de ces études

[10], [11], [12], [13], [20], [31], [32], [33], [47], [50], [51], [64], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [82], [83], [95], [96], [103], [104], [107], [120], [125], [139], [142], [143], [144], [145], [146], [151], [153]

Contrairement aux études expérimentales par inhalation du courant primaire pour lesquelles des débats sur la méthodologie et les résultats existent déjà, aucun bilan n'a encore été publié sur l'ensemble des études réalisées par inhalation de fumée de tabac ambiante ou de courant secondaire.

2.2.3.1. Systèmes d'exposition et animaux employés

Les systèmes de production de fumée de secondaire et les techniques d'exposition des animaux ont été vus ci-dessus.

Dans la majorité des études, ce sont des rongeurs - rats et souris - qui ont été exposés. Les souris utilisées appartiennent le plus souvent à la souche A/J, modifiée génétiquement pour exprimer une plus grande sensibilité à la formation de tumeurs pulmonaires. Plusieurs équipes ont également utilisé le cochon d'inde, le lapin, le coq, et le singe.

Actuellement aucune étude expérimentale publiée n'a exposé de chiens ou de chats à la fumée de tabac ambiante.

La majorité des expositions a consisté en l'utilisation de chambres d'exposition où les corps entiers des animaux ont été soumis à la fumée. Quelques expositions par masque nasal ont été décrites [82] [83].

L'atmosphère mise en contact avec les animaux est le plus souvent contaminée par de l'ADSS (Aged and Diluted Sidestream Smoke), c'est-à-dire de la fumée issue du courant secondaire à 89%, diluée et vieillie dans l'air ambiant, grâce au système proposé par Teague et Pinkerton en 1994 [125].

2.2.3.2. Niveaux d'exposition

Nous avons vu que la caractérisation de l'exposition devait contenir à la fois des notions de concentrations ambiantes en polluant (paramètre C), et de durées d'expositions (paramètre T). La variabilité de l'exposition des animaux de laboratoires entre les différentes études se situe à plusieurs niveaux :

- la *période d'exposition* : elle a eu lieu tantôt pendant la gestation et/ou la période péri-natale (prénatale et post-natale) afin d'observer une éventuelle tératogénicité (anomalies du développement), morbidité ou mortalité embryonnaire, fœtale ou néo-natale [69] [70] [71] [72] [73] [103] [107] ; tantôt sur animaux jeunes ou adultes, pour l'observation des effets de cancérogénicité en particulier.
- la *durée et fréquence d'exposition* : les effets recherchés sont les résultats d'une toxicité chronique ou subchronique, les durées d'exposition étaient par conséquent toutes longues -à l'échelle de la vie de l'animal-. L'exposition était en général continue pendant 6 heures par jour, 5 à 7 jours par semaine, et ce pendant plusieurs jours de suite ou plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

- la concentration d'exposition : la majorité des études renseignaient le lecteur sur les concentrations finales en chambre de trois paramètres : la nicotine, le monoxyde de carbone, et les particules en suspension dans l'air ambiant (particules respirables en suspension=RSP ; particules totales en suspension=TSP) ; ce sont ces dernières que nous avons relevées en particulier.

Les valeurs les plus basses de TSP signalées se situaient entre 1 mg/m³ et 10 mg/m³ ([11] [12] [13] [69] [70] [71] [72] [83] [95] [96] [107] [120]), les plus hautes s'élevant jusqu'à 140 mg/m³ [143].

Nous ne citerons que les valeurs atmosphériques en TSP, car seules ces dernières sont signalées de manière constante dans la majorité des études, contrairement à la nicotine ou au monoxyde de carbone ; c'est donc le seul paramètre qui permet de les comparer et de se rapprocher d'une évaluation de la relation dose-effet.

2.2.3.3. Principaux tissus cibles et lésions observées

2.2.3.3.1. Atteinte respiratoire

Les lésions qui ont été observées suite à l'exposition à la fumée de tabac ambiante se situaient majoritairement au niveau du **système respiratoire, profond le plus souvent**.

Observations lésionnelles

Cendon et coll. ont ainsi observé diverses **modifications de la structure pulmonaire** chez le rat adulte exposé, avec notamment une inflammation des bronches axiales et périphériques associée à une hyperplasie du système sécrétoire et une hypertrophie des muscles lisses bronchiaux [20].

L'exposition pré-natale ou péri-natale au courant secondaire a également été responsable **d'altérations du développement pulmonaire** (par inhibition du développement des cellules épithéliales bronchiolaires et des cellules de Clara), notamment chez les fœtus de rats exposés *in utero* [69] [70]. Des expositions de singes en fin de gestation puis en tout début de période pré-natale ont permis de confirmer cette altération chez le singe (par exacerbation du phénomène d'apoptose et altération de la réponse immunitaire) [139] [151]. Une **hyperréactivité des voies pulmonaires** (évaluée par la résistance pulmonaire à la métacholine) a été observée chez de jeunes rats exposés *in utero* et en période post-natale [71] [72] [73].

Plusieurs études -constituées en majorité de travaux effectués par les équipes de H. Witschi et de D'Agostini- sur la souris adulte ont montré une augmentation significative à la fois de l'incidence et de la multiplication de **tumeurs pulmonaires** [10] [31] [142] [143] [144] [145] ; les proportions d'adénomes (80%) et d'adénocarcinomes (20%) étaient conservées quelles que soit l'exposition ; cette observation concernait des souris soumises à un mois de récupération à l'air libre après exposition au courant secondaire.

A l'occasion d'une étude récente de D'Agostini, de nombreuses **lésions prénéoplasiques pulmonaires** ont été observées chez de jeunes souris exposées depuis leur naissance au courant secondaire, en même temps qu'une dégénérescence du parenchyme hépatique [33].

Une **hyperplasie modérée de l'épithélium des cornets nasaux** de rats exposés par masque nasal a enfin été observée, cette lésion étant réversible à l'arrêt de l'exposition [83].

Modifications fonctionnelles

En plus de ces observations lésionnelles, plusieurs études ont montré des modifications de la fonction respiratoire associées à l'inhalation de fumée de tabac ambiante.

Cendon et coll ont observé chez le rat exposé une **diminution de l'élasticité pulmonaire ainsi qu'une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle** du poumon [20].

Une **exacerbation de la réponse allergique** par hyperréactivité des voies pulmonaires et éosinophilie chez des souris adultes préalablement sensibilisées a été observée [120], ainsi qu'une exacerbation des symptômes asthmatiques chez des souris adultes qui avaient été exposées *in utero* [103]. La mise en place d'asthme et de troubles respiratoires associés au tabac a été également étudiée chez le cochon d'inde [11] [12] [13] [71] [95] [96].

2.2.3.3.2. Autres observations

Ces observations relèvent tantôt d'études où elles étaient activement recherchées, tantôt de découvertes fortuites à l'occasion d'études dont les objectifs étaient différents.

L'exposition de femelles gestantes au courant secondaire a montré une **réduction significative du poids de naissance** des petits, chez le rat [107] et la souris [47].

L'exposition par corps entier a montré chez la souris l'apparition de **plages d'alopécies** sur le dos, associée à un passage des poils en phase télogène [32].

Plusieurs études portant sur le lapin ont conduit à une altération de l'endothélium vasculaire consécutive à l'exposition au courant secondaire, se manifestant par l'apparition de multiples **plages d'athérosclérose** [64] [153]. Une accélération du développement de ces plaques a été mise en évidence par Penn et Snyder chez le jeune coq lorsque celui-ci était exposé [104].

Les dernières observations à noter relèvent de la biologie moléculaire. Certains auteurs ont remarqué la **formation d'adduits sur l'ADN** consécutifs à l'exposition chez le rat [68] [83], d'autres **l'activation des cytochromes P450 pulmonaires** chez le rat exposé [50].

Husgafvel-Pursiainen récapitule en 2004 les lésions du matériel génétique (effets génotoxiques de la fumée de tabac ambiante) engendrées par l'exposition *in vivo* expérimentale au courant secondaire : formation d'adduits de l'ADN, cassures de l'ADN, aberrations chromosomiques ou encore échanges de chromatides sœurs. Les auteurs qualifient ces lésions d'« indéniables » et appuient sur le fait que cette génotoxicité a été obtenue dans des conditions expérimentales reproductibles [67] [63].

Le tableau suivant récapitule les seules données fournies aujourd'hui par la toxicologie par inhalation pour l'établissement d'une relation dose-effet entre le danger « fumée de tabac ambiante » et l'apparition d'effets délétères.

espèce \ effets	Lésions pulmonaires	Symptômes asthmatiques	Autres signes
Rat	Lésions pulmonaires Cendon J45 et J90 Hyperréactivité voies Joad TSP=1, H6, J100 Altération développement Ji TSP=1, H6, J21		Réduction de poids de naissance Rajini TSP=1, H6, J11 Hyperplasie épith nasal et adduits d'ADN Lee TSP=10, H6, J14 et J90 Adduits d'ADN Izzoti TSP=80, H6, J28-35 Activation cytoP450 Gebremichael H6, J7 à J100
Souris	Tumeurs pulmonaires Witschi, D'Agostini TSP=87-160, J150-180 puis 30j de récup Lésions prénéoplasiques D'Agostini H=6, J=120	Adultes Seymour H6, TSP=1, J42 In utero Penn TSP=10, J19	Plages d'alopecie D'Agostini TSP=83, H6, J180 Réduction du poids de naissance Esposito TSP=1, H6, J35
Cochon d'inde		Jeunes Joad, Mutoh, Bonham TSP=1, H6, J35	
Lapin			Plages d'athérosclérose Zhu, Hutchinson TSP=4-33, H6, J70
Coq			Plages d'athérosclérose Penn TSP=8, H6, J112
Singe	Altération du développement pulmonaire Zhong, Whang TSP=1, H6, J>180		

avec TSP exprimées en mg/m³

Jx=exposition totale de x jours (weekend inclus)

Hx=exposition de x heures par jour

Tab. 7 - Tableau récapitulatif sur les relations exposition à la fumée de tabac ambiante – effets sur la santé, établies par la toxicologie expérimentale

L'information principale à retenir est la suivante : il n'existe pas, actuellement, de niveau d'exposition à la fumée de tabac ambiante reconnu pour n'avoir aucun effet (ou NOAEL = « No-Observed Adverse Effect Level »), pour ce qui est de la cancérogénicité en tout cas.

Nous avons déjà évoqué les similitudes qui existent entre la biologie de l'Homme et celle de l'animal de compagnie, en particulier en ce qui concerne le développement de certains cancers. La constatation d'effets néfastes du tabagisme passif sur la santé de l'Homme représente donc un argument de plus pour la plausibilité biologique d'effets chez l'animal de compagnie. Nous allons donc dresser un bilan des effets de la fumée de tabac ambiante sur la santé humaine, à partir des données que l'épidémiologie humaine nous fournit.

2.3. Apports de l'épidémiologie humaine

On s'intéresse aux effets du tabagisme passif chez l'Homme depuis 1981 avec les toutes premières études de Hirayama et de Trichopoulos qui se sont intéressés à la santé des épouses de fumeurs [61] [131].

Les grands travaux suivants sur le sujet sont ceux du Dr Koop en 1986 qui publie un rapport sur les « effets sur la santé du tabac environnemental » dans lequel il conclut à un lien de causalité entre le tabagisme passif et le cancer du poumon chez l'adulte, ainsi que des problèmes respiratoires chez l'enfant [79]. La même année, un rapport indépendant sort également de la part de l'Académie Nationale des Sciences. C'est également en 1986 que l'IARC (Agence Internationale de Recherche contre le Cancer) classe la fumée de cigarette parmi les carcinogènes humains [66]. Il faut attendre encore 6 ans pour que l'USEPA (United States Environmental Protection Agency) réaffirme les conclusions des deux études précédentes et classe par conséquent la fumée de tabac ambiante parmi le groupe A des carcinogènes [135]. Les années qui ont suivi ont vu non seulement augmenter les charges contre la fumée de tabac ambiante concernant le cancer du poumon et les troubles respiratoires de l'enfant, mais d'autres troubles de la santé associés se sont également accumulés. En 2005, la CEPA (California Environmental Protection Agency) classe le tabac parmi les contaminants toxiques de l'air sur les données de toutes les études réalisées jusque là [22].

Nous pouvons d'ores et déjà constater que ces découvertes en terme de santé humaine, bien que se succédant à un rythme soutenu, sont toutes de dates relativement récentes.

Au regard de ce constat, on comprend dès lors pourquoi il est encore aujourd'hui si difficile de trouver des données sur les animaux dans ce domaine. Alors que l'intérêt des effets du tabagisme passif sur la santé humaine date d'une vingtaine d'années, il faut rechercher la naissance de celui pour la santé animale dans la décennie voire les 5 années qui précèdent ce travail.

La relation de cause à effet entre un facteur de risque et une maladie ne peut être établie que si plusieurs études épidémiologiques concordent dans leurs résultats. Elles sont nombreuses sur le tabagisme passif et l'Homme, et il est possible, à partir de plusieurs études épidémiologiques différentes, de « fabriquer » une méta-analyse. Une méta-analyse permet de compiler les données d'un grand nombre d'études déjà effectuées en une étude unique présentant un échantillonnage de taille importante et donc une probabilité plus grande d'être statistiquement significative.

Tous les hommes qui sont exposés à la fumée des autres peuvent potentiellement en être affectés, mais certaines catégories de personnes doivent être classées parmi les « personnes sensibles » à une telle exposition [35].

Ce sont :

- Les nouveau-nés : ils sont particulièrement sensibles car leur nez ne filtre pas les poussières et les particules comme celui de l'adulte. En outre le volume d'air inspiré rapporté à leur taille est supérieur.
- Les malades respiratoires : asthmatiques et bronchitiques ont une ventilation de repos augmentée pour compenser la mauvaise qualité des échanges de l'oxygène dans les poumons, qui entraîne la pénétration d'un plus grand volume d'air pollué par la fumée de tabac. Ils ont en outre des bronches déjà irritées, et plus sensibles à cette fumée du tabac.
- Les cardiaques (ou coronariens) : ils sont sensibles en particulier à l'augmentation du taux de monoxyde de carbone dans les pièces enfumées, car il peut précipiter des crises cardiaques de façon aiguë.
- Les femmes enceintes qui fument exposent le fœtus à la fumée du tabac, mais les femmes enceintes non fumeuses exposées à la fumée des autres peuvent également exposer le fœtus (de façon doublement passive) à la fumée des autres.

En outre, lors d'effort, le volume inspiré peut être multiplié par 6, augmentant par le même facteur les effets du tabagisme passif.

NB : Pour la bibliographie complète des études épidémiologiques humaines ayant servi à la production des résultats ci-dessous, il est possible de se référer à la bibliographie du rapport de 2001 au Directeur Général de la Santé [35] ainsi qu'à celle du rapport d'expertise collective de l'INSERM de 2008 [67]. De nombreuses méta-analyses ont d'autre part été récemment publiées, chez l'adulte comme chez l'enfant, pour les affections cancéreuses, vasculaires et respiratoires. Si elles n'ont pas pu être toutes citées, l'ensemble des données ci-dessous est présenté de telle sorte qu'il n'entre pas en désaccord avec ces dernières études.

2.3.1. Effets connus chez l'adulte

[21], [22], [35], [67], [108]

2.3.1.1. Cancers

[67], [85], [130]

Le tabagisme passif est cité, à l'occasion du rapport de l'INSERM en 2008, comme « facteur de risque reconnu » de **cancer du poumon** chez l'Homme [67]. Il ne semble donc plus permis de douter aujourd'hui de son implication dans l'apparition de cancer bronchique.

En effet, plus de 40 enquêtes épidémiologiques synthétisées dans 3 principales méta-analyses ont établi que le tabagisme passif (et en particulier celui au sein du domicile même) était lié à un excès de cancer du poumon (le type histologique majoritaire étant constitué de carcinomes bronchiques) [54] [21] [135]. Cet excès de risque est estimé aujourd'hui à hauteur de 26% [54]. La California Environmental Protection Agency conclue quant à elle à une augmentation de l'ordre de 20 % du risque de cancer bronchique chez les non-fumeurs exposés. Zhong et coll., qui ont étudié le cancer du poumon chez les conjoints de fumeurs, ont trouvé dans leur méta-analyse une augmentation de 20% du risque de cancer associée à une relation dose-effet se traduisant par une augmentation du risque de 23 % chaque fois que la consommation quotidienne du conjoint augmentait de 10 cigarettes [152].

Malgré le niveau assez faible du risque relatif calculé (RR=1,26) si on le compare aux risques encourus par le fumeur actif (RR=15), la remarquable concordance des résultats au cours du

temps, le grand nombre des malades inclus dans ces études, la forte plausibilité biologique qui soutient cette hypothèse, font que les scientifiques s'accordent aujourd'hui pour conclure au rôle carcinogène pulmonaire de la fumée de tabac ambiante. C'est pourquoi diverses institutions comme le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) en 2004 ou le NTP (National Toxicological Program) en 2005 ont classé la fumée de tabac environnementale comme cancérigène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique [67].

Trois études épidémiologiques ont trouvé à l'heure actuelle que le tabagisme passif était associé à un excès de risque de **cancer des sinus de la face** (RR=1,7 à 3) [49] [61] [150]. Chez les sujets exposés le risque de cancer des sinus était multiplié par deux voire six, assorti d'une relation dose-effet. Une suspicion est également portée sur l'ensemble des cancers de la tête et du cou.

Le **cancer du sein** a été associé au tabagisme passif, ainsi que le souligne une méta-analyse de 2005 réalisée en particulier chez les jeunes femmes non ménopausées (RR=1,7 à 2,2) [66] [74]. L'INSERM classe aujourd'hui le tabagisme passif parmi les facteurs de risque « débattus » de cancer du sein, puisque de nombreuses méta-analyses aux résultats encore contradictoires paraissent régulièrement [67].

Le tabagisme passif a récemment également été impliqué dans l'apparition de certains **cancers de l'ovaire** -type « mucineux »- [67].

Il existe une suspicion d'excès de risque faible pour le **cancer du col de l'utérus**, plus faible en ce qui concerne le **cancer du cerveau chez les femmes**, et également pour la survenue de leucémie lymphoïde chronique de l'adulte [66].

2.3.1.2. Troubles vasculaires

[1], [5]

Trois méta-analyses regroupant plus de 25 études épidémiologiques ont établi que le tabagisme passif était associé à un excès de risque de **maladies coronariennes (angine de poitrine et infarctus du myocarde)**, avec existence d'une relation dose-effet [57] [81] [128]. La meilleure estimation de cet excès de risque par rapport à une personne non exposée est de 25 %. Ce chiffre est en accord avec des méta-analyses réalisées plus récemment.

Du fait du grand nombre de sujets concernés, c'est le risque majeur de mortalité lié au tabagisme passif. Ce risque disparaît toutefois rapidement à l'arrêt de l'exposition.

Des études ont trouvé des **modifications de la paroi des artères** ou artériopathies périphériques après exposition au tabagisme passif, qui étaient lentement réversibles après arrêt de l'exposition.

L'exposition au tabagisme passif du conjoint est apparue également comme un facteur de risque indépendant **d'accident vasculaire cérébral ischémique**, le risque étant multiplié par 2 dans l'étude où il est le plus élevé [149] ; aucune relation dose-effet n'a pu être démontrée à l'heure actuelle.

2.3.1.3. Troubles respiratoires

[124] [130]

La communauté scientifique s'accorde aujourd'hui pour dire qu'il est probable que l'exposition passive à la fumée de tabac soit associée chez les non-fumeurs à la survenue de **symptômes respiratoires chroniques** et à celle d'une **BPCO ou broncho-pneumopathie chronique obstructive** mais de nombreux biais et facteurs de confusion peuvent être intervenus au cours les travaux disponibles et justifient la poursuite des études.

L'exposition au tabagisme passif n'a été que faiblement et de façon incertaine liée à la survenue d'une hyperréactivité bronchique traduisant la survenue d'une maladie asthmatique chez l'adulte, sauf pour l'asthme professionnel où le risque a été mieux établi. Chez les sujets adultes **préalablement asthmatiques**, l'exposition au tabagisme passif s'accompagne d'un **excès de symptômes**, d'utilisation de traitement et d'hospitalisations par rapport à ceux qui ne sont pas exposés. La soustraction de l'exposition au tabagisme passif induit une amélioration de ces troubles chez les asthmatiques.

2.3.1.4. Autres troubles

La gêne liée au tabagisme passif rapportée par les non-fumeurs est fréquemment rencontrée. Elle se manifeste notamment dans le cadre de la santé par des troubles oculaires (**conjonctivites**) et respiratoires (**trachéite**) du type irritations.

2.3.2. Effets connus chez l'enfant

[21], [22], [35], [108]

On distingue deux types de tabagisme passif chez le fœtus : lorsque la mère est elle-même exposée au tabac environnemental (tabagisme « doublement » passif), mais également lorsqu'elle fume activement (car on ne peut raisonnablement parler de tabagisme actif chez le fœtus). Les deux cas seront considérés ici.

2.3.2.1. Cancers

[67], [130]

Une relation a été trouvée entre l'exposition au tabagisme de la mère pendant la grossesse ou du père et le risque de survenue d'un cancer chez l'enfant. L'estimation de l'augmentation de ce risque varie de 10 à 30% selon les études et les cancers. Les études se sont penchées notamment sur le risque de **tumeurs cérébrales**, de **tumeurs du système lymphohématopoïétique** (type lymphome et leucémie). Pratiquement toutes les tumeurs de l'enfant ont été étudiées mais le nombre d'études disponibles par site est réduit.

Les résultats dans ce domaine sont encore contradictoires, ainsi qu'il est possible de le constater à la lecture du rapport de l'INSERM en 2008, qui met en doute l'implication du tabagisme passif de l'enfant dans l'apparition d'hémopathies malignes comme les leucémies ; l'hypothèse d'excès de risque de tumeurs cérébrales se basant selon les experts sur un nombre d'études insuffisant, est également mise en doute à l'occasion de ce rapport [67].

2.3.2.2. Troubles respiratoires et ORL

[38], [115]

Plusieurs méta-analyses ont montré que chez l'enfant déjà asthmatique, le tabagisme passif **augmentait l'intensité et la fréquence des crises** [123]. Les effets étaient d'autant plus marqués si l'enfant était jeune, proportionnels à la quantité de fumée. La meilleure estimation faisait apparaître un excès de crise d'asthme de :

- 14 % quand le père fume,
- 28 % quand la mère fume,
- 52 % quand les deux parents fument

Chez l'enfant encore non asthmatique, le tabagisme maternel accroît certainement le **risque de sifflements de la première enfance** (avant un an), en particulier les sifflements associés aux infections virales. Il n'a pas été prouvé en revanche que le tabagisme passif augmentait de manière significative le risque d'apparition d'asthme de l'enfant, même si les auteurs d'une récente méta-analyse tendent à affirmer le contraire [138].

L'exposition au tabagisme passif a été associée à une **diminution faible mais certaine du VEMS** (Volume Expiratoire Maximum par Seconde) en fin de croissance. On a observé également une diminution de la compliance pulmonaire dont résultait une augmentation du travail ventilatoire, ainsi qu'une augmentation de la résistance et de la capacité résiduelle fonctionnelle témoignant d'une réduction du calibre des voies aériennes. Cette diminution pourrait être chiffrée à 1,9 % pour le VEMS. L'exposition au tabagisme passif a été associée à une augmentation de 29 % de **l'hyperactivité bronchique**.

Une relation entre le tabagisme parental et le risque **d'infections respiratoires** basses (bronchites, bronchiolites, broncho-pneumopathies) observées chez les médecins de ville ou à l'hôpital chez le jeune enfant (RR=1,5 à 2) a été établie. La relation était la plus forte avec le tabagisme de la mère qui augmentait le risque de 72 % par rapport à celui d'un enfant dont la famille ne fumait pas, l'augmentation du risque étant de 29 % si un autre membre de la famille fumait. Cette constatation était assortie d'une relation dose-effet. Il semblerait également que les enfants exposés aient une plus grande sensibilité au virus respiratoire syncytial [115].

Une relation certaine a été mise en évidence entre le tabagisme parental et le risque **d'otites de l'enfant** (RR=1,62 environ). L'estimation de l'excès de risque lié au tabagisme passif basée sur 13 études était de 48 % pour les otites récidivantes, 38 % pour les épanchements de l'oreille et 21 % pour les patients adressés pour écoulement de l'oreille par les parents [115].

2.3.2.3. Autres troubles

Une relation certaine entre le tabagisme de la mère et le risque de **mort subite du nourrisson** (décès brutal idiopathique d'un nourrisson avant l'âge d'un an) a été mise en évidence. Le risque de mort subite calculé en prenant en compte tous les facteurs de confusion était multiplié par 2 quand la mère fumait, avec présence d'une relation dose-effet démontrée. Le rôle du tabagisme du père a été également mis en cause [60]. Mitchell, dans une méta-analyse de 2006, estime qu'un tiers des morts subites du nourrisson auraient pu être évitées avec la suppression de ce facteur de risque [92].

Il en est de même pour l'exposition au tabagisme de mère non-fumeuse à la fumée du tabac et le **retard de croissance intra utérin et le petit poids de naissance**. (RR=1,38 pour le petit poids de naissance). La meilleure estimation du risque de retard de croissance intra utérin était de 11% pour les enfants de mères exposées au tabagisme des autres et de 17% pour l'augmentation du risque d'un petit poids de naissance. La perte moyenne de poids était cependant faible (16 à 50 g) et ses conséquences en termes de risque sanitaire, incertaines [42].

L'exposition du fœtus à la fumée de sa mère est suspectée d'être responsable d'une augmentation du risque **d'avortement** de cette dernière, estimée alors de 25% [42].

Il a enfin été suggéré que le tabagisme passif de l'enfant pouvait avoir un retentissement sur ses capacités intellectuelles et entraîner des troubles psycho-comportementaux.

Les effets de la fumée de cigarette sur la santé de l'enfant ont été beaucoup étudiés ; ils sont pertinents à considérer à plusieurs points de vue quand on s'intéresse aux risques liés à l'inhalation de la fumée de cigarette chez les animaux de compagnie. En effet, les enfants en bas-âge et les animaux de compagnie présentent une relative similitude quant à leur exposition à la fumée de tabac ambiante.

Tout d'abord, il va de soi que l'exposition d'un enfant ne rentre que dans le cadre du tabagisme passif, ce qui pourrait éventuellement être mis en doute chez l'homme adulte.

Ensuite, le temps de présence au sein même de l'habitation est, pour l'enfant comme pour l'animal de compagnie, relativement élevé par rapport à celui de l'adulte, qui mène une vie active, avec de longs moments passés au travail, ainsi qu'à l'extérieur de la maison.

Un enfant exposé est étroitement relié à son parent fumeur –en terme d'intimité des contacts et de temps passé en sa compagnie-, plus encore peut-être qu'un conjoint du fumeur, alors que ce dernier modèle a été utilisé dans de nombreux travaux comme référence d'étude sur les effets du tabagisme passif chez l'homme [135]. D'autre part, un adulte ayant conscience du danger adoptera plus facilement diverses stratégies d'évitement du tabagisme passif, stratégies auxquelles ni l'enfant ni l'animal n'auront accès.

Mello-da-Silva appuie cet avis dans un article consacré à l'exposition des enfants aux dangers chimiques [91]. Il insiste sur les nombreuses particularités motrices et comportementales de l'enfant qui accroissent son exposition par rapport à celle d'un adulte. Un enfant en bas-âge (de moins de 1 an) se déplace en restant toujours proche du sol (à quatre pattes ou en rampant), joue au sol, en contact permanent avec des surfaces de la maison qui sont potentiellement contaminées, à savoir les tapis, les moquettes, la poussière ; il réalise enfin l'exploration buccale de son environnement nécessaire et naturelle à son développement, c'est-à-dire qu'il introduit toutes sortes d'objets qu'il rencontre dans sa bouche, ou bien qu'il porte la main avec laquelle il a touché ces objets à sa bouche. Il se réfère ainsi aux conclusions de l'étude de Landrigan qui affirme que n'importe quel agent chimique contenu dans l'environnement (dont l'air ambiant) est plus susceptible d'être ingéré par un enfant que par un adulte [80].

Force est de constater que ces comportements et cette manière d'évoluer présentent des similitudes avec ceux d'un animal de compagnie. Le fait que l'animal de compagnie soit en outre une sentinelle animale de qualité rejoint cette première constatation, et peut nous permettre de conclure sur le fait qu'un des facteurs qui rapproche le plus le propriétaire de son animal, est le facteur exposition à la fumée de tabac ambiante.

C'est cette démarche d'évaluation de l'exposition, partie intégrante de l'évaluation du risque, que nous allons désormais réaliser.

3. Exposition des animaux de compagnie en environnement intérieur

La consommation de tabac au sein d'un milieu clos ou semi-clos est responsable d'une contamination immédiate, mais également de l'introduction de résidus dans ce milieu. Rappelons qu'un résidu est une substance chimique qui persiste dans un milieu donné après qu'elle-même ou d'autres composés lui donnant naissance aient été introduits volontairement ou non dans ledit milieu et dont la présence est de ce fait qualitativement ou quantitativement anormale. Les produits dégagés par la combustion du tabac entrent donc dans ce cadre.

Emmons en 1992 et Guerin en 2000 établissaient que les non-fumeurs exposés au tabac l'étaient majoritairement au sein de la maison, ce qui renforce le sentiment que les animaux de compagnie font partie des premières cibles de cette contamination intérieure [46] [53].

Nous ne traiterons donc ici que des contaminations de l'air intérieur, et principalement au sein de la maison.

Nous allons voir que l'exposition au tabagisme passif peut être évaluée grâce à deux catégories de marqueurs : les marqueurs atmosphériques, et les marqueurs biologiques.

N.B. Une grande partie des données fournies ci-dessous ont été tirées de la littérature concernant l'étude des modes de contamination et du tabagisme passif chez l'Homme et en particulier chez l'enfant en bas-âge, au sein de la maison. Elles sont soit réalisées à partir d'études d'atmosphères en milieu reconstitué (chamber studies) ou directement à partir d'études de terrain (field studies) chez l'habitant.

3.1. Contamination de l'environnement intérieur et marqueurs atmosphériques

[21] [22] [34] [35]

L'évaluation de l'exposition peut se faire par analyse de l'air prélevé dans l'atmosphère qui entoure les sujets non-fumeurs exposés : il peut s'agir à cet effet de la mise en place d'un appareil de mesure fixe dans une pièce (méthode « indirecte ») ou de l'utilisation d'un système portable transporté par un sujet non-fumeur se prêtant à l'expérience (méthode « directe », plus difficile à réaliser chez un animal donc) [35].

Rappelons ici qu'il n'est pas possible de mesurer une concentration globale du mélange complexe qu'est la fumée de cigarette, aussi divers composants sont-ils analysés individuellement : ce sont les marqueurs atmosphériques. Les constituants les plus utilisés sont ceux à qui l'ont attribue la meilleure représentativité de la contamination en fumée de cigarette d'un bâtiment.

Différentes molécules ont été utilisées comme témoins de la présence de fumée de tabac dans une atmosphère. Nous en avons citées 3 en particulier lors des études toxicologiques, à savoir le monoxyde de carbone, la nicotine et les particules en suspension. Nous récapitulerons ici les avantages et inconvénients que chacun présente en tant que marqueur atmosphérique, ainsi que leurs concentrations dans le milieu de vie des animaux de compagnie, à savoir principalement dans la maison.

Il est à noter d'autre part que les concentrations de ces marqueurs, mesurées dans les maisons et autres environnements intérieurs, ont montré, selon les études, d'importantes variations spatio-temporelles résultant d'interactions complexes de facteurs en relation avec l'introduction, l'élimination et la dispersion de ces constituants. On inclut dans ces facteurs la consommation de tabac, la taille des pièces, l'endroit où a lieu la prise de tabac, la ventilation ou le taux d'infiltration, la circulation de l'air, le dépôt, et bien sûr le placement des moniteurs d'analyse de l'air [21]. Si les études menées n'ont pas pour but de déterminer précisément des concentrations représentatives de chaque type d'environnement, on peut raisonnablement en tirer un ordre d'idée quand aux quantités réelles trouvées au sein d'une maison.

3.1.1. Monoxyde de carbone

[35]

Le monoxyde de carbone ou CO est facile à mesurer et en liaison directe avec les effets toxiques (surtout aigus) du tabagisme passif. Le CO est le produit de la combustion incomplète du tabac. Il appartient à la phase gazeuse de la fumée de tabac.

Mais le monoxyde de carbone peut provenir d'autres sources que la cigarette.

Il est en effet également libéré par de multiples sources de l'environnement intérieur comme les cuisinières à gaz, les radiateurs, et peut provenir de l'extérieur par les gaz d'échappement. Par conséquent, il est presque impossible d'être totalement sûr que les concentrations de CO mesurées dans l'environnement intérieur proviennent uniquement de la fumée de tabac.

3.1.2. La Nicotine

[21], [22], [35], [53], [55], [100], [102], [135]

La nicotine ambiante est le marqueur atmosphérique qui a été le plus étudié : elle est en effet très spécifique de la fumée de cigarette mais possède une demi-vie relativement courte. Expérimentalement il existe une bonne corrélation entre le nombre de cigarettes fumées, les concentrations de nicotine aériennes et les concentrations de particules en suspension [35]. Les concentrations en nicotine peuvent être mesurées par chromatographie en phase gazeuse après recueil sur un filtre en Teflon® traité au bisulfate de sodium. Les concentrations aériennes de nicotine pourraient être sous-évaluées en raison de son adsorption sur certaines surfaces intérieures. A l'inverse, pendant de longues heures, une désorption de la nicotine peut être observée et donc maintenir un taux de nicotine dans l'air élevé, en l'absence de fumeur actif.

Des données sont disponibles dans plus de 100 types de microenvironnements différents.

En-dehors de toute exposition tabagique, les concentrations sont inférieures à $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, en général inférieures aux limites de détectabilité. La concentration de nicotine présente dans l'air ambiant sur les lieux de travail enfumés ou l'intérieur des maisons de fumeurs se situe en moyenne entre **2 et $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$** . La majorité des données se situe toutefois entre 2 et $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et des valeurs supérieures à ces dernières sont moins fréquentes [135].

Ces concentrations augmentent proportionnellement au nombre de fumeurs et au nombre de cigarettes fumées [135]. Selon Ozkaynak, elles subissent un incrément de $0.2 - 0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ par cigarette fumée [102]. Dans une étude récapitulative de 2000, Guerin constate que la moitié des travaux effectués dans ce domaine relèvent une concentration en nicotine inférieure ou égale à $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et que 90% des études trouvent des concentrations inférieures à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [53].

Ces valeurs ont tendance à être plus importantes en hiver par rapport à la belle saison, du fait d'une réduction de la ventilation de la maison.

Elles sont bien plus élevées dans certains milieux de travail ; ainsi, les concentrations mesurées par Hammond en 1995 dans des bars où la consommation de tabac est autorisée s'élèvent par exemple de $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $175 \mu\text{g}/\text{m}^3$. On distingue quelques exceptions en termes de très hautes valeurs, notamment celle trouvée dans une voiture au sein de laquelle un fumeur consomme et où tout système de ventilation est éteint qui est alors de $1010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [55].

Enfin, il se dégage de ces études une assez bonne efficacité des interdictions de fumer à l'intérieur des bâtiments. Les concentrations de nicotine peuvent être divisées par dix 7 semaines après entrée en vigueur de l'interdiction [137].

3.1.3. Les particules respirables en suspension (RSP)

[22], [35], [53], [102], [135], [137]

On s'intéresse dans ce paragraphe aux particules libérées lors de la combustion du tabac qu'on considère généralement d'une taille inférieure à $2,5 \mu\text{m}$. L'échantillonneur pourra être un simple filtre en Teflon® ou un impacteur en cascade qui permet de mesurer la taille des particules.

Le taux mesuré de RSP varie de quelques $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à $1 \text{mg}/\text{m}^3$ d'une étude à l'autre, en raison de l'influence du renouvellement d'air dans une pièce et des contaminations multiples intérieures et provenant de l'air extérieur.

Dans les résidences avec un ou plusieurs fumeurs, les concentrations moyennes quotidiennes ou hebdomadaires de particules mesurées sont **incrémentées de 20 à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$** par rapport au même type d'habitat non-fumeur. Ces incréments semblent importants au regard des concentrations du « standard qualité de l'air ambiant » proposé par l'USEPA (US Environmental Protection Agency) en 2000, qui consiste à se situer à des concentrations en RSP inférieures à $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM 2,5. Il est préférable de mesurer un incrément plus qu'une teneur car il existe de nombreux autres générateurs de particules respirables dans l'air. L'utilisation d'un tel marqueur nécessite donc de connaître le bruit de fond d'un habitat, car selon les saisons et en cas de tabagisme passif peu important, les concentrations aériennes intérieures varient de manière importante avec la présence ou non de poêle à fuel ou d'autres modes de chauffage. Ainsi, l'évaluation du taux de particules en suspension dans un milieu exposé à un tabagisme passif est à comparer à celle d'un même milieu en-dehors de toute exposition.

Les concentrations de particules en suspension semblent toutefois être proportionnelles au nombre de cigarettes fumées. Dans un rapport de 1997, l'OEHHA (Office of Environmental Health Hazards Assessment) estime que la contribution de la fumée de tabac ambiante à l'émission de telles particules dans un milieu intérieur est supérieure à celles des autres sources possibles.

Les taux retrouvés en l'absence d'exposition varient de 10 à $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En revanche, en cas d'exposition des locaux à la fumée du tabac, ils varient de **18 à $95 \mu\text{g}/\text{m}^3$** .

L'USEPA cite en particulier en 1992 des valeurs s'étendant à l'intérieur de la maison de **5 à $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$** [135].

Certains autres milieux d'exposition que la maison, pouvant être rencontrés par l'animal de compagnie à des fréquences et des durées d'exposition non négligeables à l'échelle d'une vie, tels que l'habitacle d'un véhicule, sont soumis à une pression d'exposition largement plus forte que celle de la maison. Étudié dans le cadre de la contamination en RSP, certaines valeurs atteignent des

taux importants en PM₃, de l'ordre du mg/m³ lorsque les fenêtres du véhicule sont fermées et que la ventilation est éteinte.

Composé	Conc. dans un lieu non exposé	Conc. dans une pièce enfumée
Monoxyde de carbone	< 1 ppm	10 ppm
Nicotine	<0,3 µg/m ³ , indétectable le plus souvent	2-30 µg/m ³
RSP	10-25 µg/m ³	18-95 µg/m ³ - quelques centaines de µg/m ³

avec RSP = Particules Respirables en Suspension.

Tab. 8 – Concentrations indicatives moyennes en marqueurs atmosphériques selon les milieux (selon [35])

On remarquera que ces concentrations, en particulier en RSP, sont en général très inférieures à celles employées dans les études sur la toxicité animale où les valeurs les plus basses de RSP utilisées sont de 1 mg/m³ (cf deuxième partie).

Autres constituants

D'autres marqueurs atmosphériques de la contamination par fumée de cigarette ont été testés, dont certains présentaient une signification particulière en termes d'effets sur la santé (comme les PAHs) : il s'agit du solanésol, de la 3-ethyl-pyridine, de certaines PAHs et nitrosamines, du benzène, du toluène, et du formaldéhyde. De nombreuses sources pouvant être responsables de variation des taux, les résultats sont plus soumis à controverse. Toutefois dans la plupart des études une augmentation de ces derniers est observée dans les domiciles des fumeurs.

Du fait de sa spécificité et des études poussées dont elle a été l'objet, la nicotine reste actuellement la molécule de référence en termes de mesure d'ambiance d'un milieu contaminé par la fumée de tabac ambiante.

3.1.4. Evolution dynamique des produits

Après émission de la fumée de cigarette par un fumeur, les composants se dispersent et subissent un certain nombre de réactions chimiques. Les constituants de la phase gazeuse se déposent et s'adsorbent sur les murs, les meubles, les tissus, les habits, les jouets et toutes sortes d'objets, dans les 10 minutes puis les heures suivant l'émission. Ces composants peuvent être remis en circulation aérienne des heures voire des mois après dépôt. Les particules subissent la même évolution, à savoir un dépôt puis une remise en suspension ultérieure tardive, voire même une réaction avec les constituants de la phase gazeuse. Ce comportement dynamique des composants explique pourquoi il est possible de retrouver des poussières, des tapis, des meubles contaminés des semaines ou des mois après émission de la fumée, et qui peuvent alors se comporter comme autant de sources différées de tabac environnemental.

Un contact augmenté avec les surfaces contaminées et en particulier les surfaces au sol type moquettes, coussins et tapis pouvant réémettre des composants de la fumée, augmente par conséquent l'exposition au tabac environnemental. C'est le cas des animaux domestiques.

Comportement des produits	Temps
Emission	minutes
Dilution et mélange	jusqu'à des dizaines de minutes
Elimination par Ventilation	dizaines de minutes à plusieurs heures
Dépôt et adsorption des vapeurs	dizaines de minutes à plusieurs heures
Dépôt des particules	plusieurs heures
Ré-émission des vapeurs adsorbées	quelques heures à plusieurs semaines
Diffusion à travers les matériaux solides	quelques jours à quelques mois

Tab. 9 – Tableau récapitulatif des comportements dynamiques des produits de la combustion du tabac dans un environnement intérieur, joints à une échelle de temps
(selon [34])

Si on classe cette évolution dynamique selon les principaux composants de la fumée de cigarette, on trouve des différences de comportements telles que résumées ci-dessous :

- Les particules et composés organiques très volatiles sont régis principalement par l'émission et le taux de ventilation
- tandis que les composés organiques volatiles et semi-volatiles (VOC et SVOC - comme la nicotine -) sont régis en plus par l'adsorption et la désorption des surfaces intérieures.

Les études de modélisation et celles réalisées en laboratoire sur le comportement dynamique de la nicotine indiquent que la nicotine peut être utilisée pour l'estimation de l'exposition aux particules, et dans une moindre mesure aux composés volatiles et semi-volatiles, quand certaines conditions sont réunies : lorsque la fumée de cigarette est régulièrement émise dans l'environnement, que ce dernier est relativement stable, et que les échantillonnages sont réalisés en tenant compte de la circulation d'air. Ces conditions sont réunies dans un environnement intérieur tel que la maison.

La preuve a ainsi été faite que la maison présentait un certain nombre de «réservoirs à composants de fumée de cigarette», avec des études comme celle de Vaughan [137]. Ces derniers ont mesuré les concentrations aériennes en nicotine dans une maison enfumée avant interdiction de fumer à l'intérieur (4 à 24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et 7 semaines après complète interdiction (0,1 à 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), ce qui les a poussé à conclure à l'existence d'un certain nombre de ces réservoirs, qui ont été plus amplement étudiés dans de nombreuses autres études en chambre, avec ou sans ventilation, avec ou sans tapis, avec ou sans meubles etc.

3.3. Voies d'exposition et niveau d'exposition

Dans une étude de Matt et coll. en 2004, des échantillons ont été prélevés dans divers types d'habitation afin d'objectiver la contamination d'un environnement intérieur enfumé et de la comparer à un environnement exempt de fumée de cigarette [89]. Trois groupes d'habitants ont été formés :

- ceux vivant dans des maisons « directement » exposées (que nous appellerons DE), où les parents sont fumeurs et ne s'interdisent pas de fumer au sein de l'habitation et en présence des enfants
- ceux vivant dans des maisons « indirectement » exposées (que nous appellerons IE), où les parents sont fumeurs mais dont la maison bénéficie d'une interdiction de fumer
- et ceux vivant dans des habitations « non exposées » (que nous appellerons NE).

Des échantillons ont été prélevés et analysés. Ce sont des échantillons de poussière et des torchons passés sur diverses surfaces de la maison, dans la salle de séjour ainsi que dans la chambre de l'enfant. Des moniteurs détectant la nicotine dans l'air ambiant ont été également mis en place dans les pièces concernées.

Les résultats ont montré une concentration de l'air moyenne en nicotine dans les maisons DE de $2,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans le séjour et de $1,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la chambre d'enfant contre $0,10$ dans le séjour et $0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la chambre d'une maison NE, soit une concentration en nicotine environ 20 fois supérieure. L'interdiction de fumer au sein de la maison, si elle était effectivement protectrice, ne permettait toutefois pas de descendre en-dessous de concentrations en nicotine ambiante trois à quatre fois supérieures à la normale.

Tandis que la moitié des surfaces prélevées dans les habitations IE présentaient une quantité en nicotine détectable, près de 90% des surfaces d'habitations DE étaient positives, avec des teneurs moyennes au m^2 5 fois plus élevées que les maisons IE, de l'ordre de $51 \mu\text{g}$ dans la salle de séjour et $42 \mu\text{g}$ dans les chambres d'enfants.

L'analyse des poussières prélevées dans les différentes pièces a révélé une teneur moyenne en nicotine dans les maisons DE de $7 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dans la salle de séjour et de $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dans la chambre d'enfant, soit au minimum trois fois plus que dans la maison IE.

L'augmentation de la concentration en nicotine de l'air ambiant et de la teneur en nicotine des poussières et des surfaces était à chaque fois statistiquement significative, quand comparée aux groupes NE ou IE.

Les auteurs ont cherché par des moyens statistiques de quantifier l'imputabilité de chaque facteur (air ambiant, surfaces et poussières) dans l'exposition générale au tabac environnemental au sein de la maison. Il semblerait que les facteurs ayant eu le plus d'impact étaient la contamination de l'air ambiant dans la salle de séjour et des surfaces dans les chambres.

Cette étude explore et résume bien la multiplicité et la complexité des voies par lesquelles l'animal de compagnie est susceptible de se contaminer, à savoir :

- **l'inhalation**, par respiration de l'air ambiant et des poussières contaminées
- **l'ingestion** de poussières contaminées lors du léchage ou la préhension d'objets (type jouets) dont la surface est contaminée
- le **dépôt cutané**, par dépôt à partir de l'air ambiant, par contact avec les mains contaminées du maître qui les caresse, ou avec les surfaces et poussières contaminées de la maison

3.3.1. Voies d'exposition

3.3.2.1. Inhalation

De toutes les voies d'exposition à la fumée de tabac ambiante, la plus évidente et la plus étudiée est évidemment l'exposition par inhalation d'air contaminé.

Nous rappelons qu'en plus de la phase gazeuse, la fumée de tabac ambiante contient également des particules, de diamètre moyen pour la plupart inférieur à 2,5 µm. Ces particules font donc parties des « particules respirables en suspension » ou RSP, susceptibles de pénétrer l'appareil respiratoire profond. Comme nous avons pu le constater, c'est cette voie qui est majoritairement testée en laboratoire.

3.3.2.2. Ingestion

Lors des essais toxicologiques par inhalation chez les animaux de laboratoire, un problème est fréquemment soulevé par les concepteurs des installations accueillant les animaux. Si l'exposition du corps entier est fréquemment pratiquée (cf paragraphes précédents), les scientifiques soulèvent le problème du biais de l'exposition à la substance par ingestion qui viendrait « polluer » leurs conclusions. Ils admettent que les quantités déposées sur le pelage et par la suite ingérées par léchage peuvent être largement supérieures à celles déposées dans le système respiratoire.

Les aspects quantitatifs des expositions dermiques et orales n'ont pas été suffisamment étudiés mais peuvent varier de façon importante en fonction des propriétés physico-chimiques du toxique étudié. Il existe une étude réalisée par Chen en 1995 qui explorait ce « problème ». Les auteurs ont comparé la quantité de particules (marquées) déposées au sein du système gastro-intestinal du rat selon que ce dernier ait été exposé à la fumée de cigarette par masque nasal ou par exposition du corps entier. Outre le fait qu'ils ont découvert que cette quantité était multipliée par deux lors d'exposition par corps entier, leurs résultats leur permettaient de chiffrer cette ingestion : après exposition, ces rats présentaient un « portage total » de particules supérieur à ceux soumis à la fumée par masque nasal ; 24 heures après exposition, ils avaient ingéré 60 à 90% des particules initialement déposées sur leur pelage. Leurs muqueuses digestives étaient donc soumises à une plus grande quantité de substances potentiellement toxiques [25].

Non seulement le léchage est responsable de l'ingestion de particules déposées sur le pelage, mais il est également responsable de l'ingestion de poils entiers. Dans quelques études qui exploraient la contamination d'un poil suite à l'exposition à la fumée de tabac, des taux non négligeables de substances issues du tabac (dont la nicotine) étaient détectées au sein même du poil. L'animal qui ingère ses poils expose ainsi son organisme à un « deuxième passage » de substances potentiellement carcinogènes.

Particularités du chat

La journée d'un chat se séquence selon les activités suivantes : chasse et/ou jeu, prise de nourriture, toilette (un chat est connu pour son « excessive » propreté), sommeil, auxquels se surajoute parfois la recherche d'un partenaire ou divers conflits. Pour un chat d'appartement, ce nombre d'activités est encore réduit car les possibilités de chasse sont nulles, ainsi que les interactions sociales et conflictuelles avec les autres chats. La part et le temps attribués au repos et à la toilette sont alors d'autant augmentés. Certains auteurs attribuent plusieurs heures de la journée d'un chat à la réalisation de cette activité.

Le chat ingère par ce moyen des substances qui se sont déposées sur son poil, mais également des poils entiers. Il expose de cette manière ses muqueuses buccales mais aussi la totalité de ses muqueuses digestives à ces substances.

Moore, dans le congrès WSAVA 2007 traitant des causes environnementales de cancer chez les animaux domestiques, cite l'ingestion de particules déposées sur le poil du chat comme une voie à

ne pas négliger [93]. Rappelons que cette habitude vaut au chat d'être victime d'intoxications diverses dont l'intoxication au plomb par exemple.

Contact cutané

Même si cette voie n'est pour l'instant ni définie ni quantifiée, nous avons vu que chez l'oiseau, le contact cutané avec certaines substances issues du dépôt de la fumée de tabac ambiante présente des conséquences locales et générales sur sa santé.

3.3.2. Calcul de l'exposition – scénarios

[22]

Bien que l'exposition des animaux de compagnie à la fumée de cigarette soit difficilement quantifiable, nous avons vu qu'il est toutefois raisonnable de penser qu'elle est en général plus forte que celle des fumeurs passifs habitant la même demeure.

Puisqu'il est difficile de calculer une exposition moyenne à partir de comportements individuels bien distincts, les scientifiques de la Californian Environmental Protection Agency ayant rédigé le rapport du TAC (rapport visant à classer la fumée de cigarette comme un Contaminant Toxique de l'Air) en 2005 ont inventé une modélisation de l'exposition quotidienne d'un homme sous forme de « schémas d'exposition » standardisés. Il leur faut établir pour cela un certain nombre de « scénarios », chacun correspondant à une certaine catégorie d'individus - adultes, adolescents, enfants ; peu, moyennement ou très exposés-. Le choix de la molécule « critère » est celui de la nicotine, car c'est sur cette dernière qu'on possède actuellement le plus de renseignements.

Puisque nous avons précédemment fait le rapprochement entre l'exposition d'enfants en bas âge et celle des animaux de compagnie, prenons exemple sur le scénario d'un jeune enfant hautement exposé pour exemple, et adaptons-le au mode de vie d'un animal de compagnie.

Les auteurs formulent un certain nombre de postulats qui servent de base au calcul : ils estiment que les parents de cet enfant fument à la maison, que l'enfant n'est pas en âge d'aller à l'école (situation se rapprochant de celle d'un animal de compagnie restant au domicile toute la journée), et qu'il est amené à séjourner de longues périodes (4 heures par jour) dans une voiture enfumée. Nous réduirons ce temps de séjour quotidien dans la voiture à 1 heure. Les concentrations locales en nicotine des différents milieux choisis sont les suivantes :

- 6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la concentration en nicotine au sein de la maison ; en raison des concentrations en nicotine dans une maison citées ci-dessus, nous choisirons une concentration de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
- 31,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la concentration en nicotine dans le véhicule. Nous conserverons cette valeur.

Les auteurs y ajoutent également une exposition de l'enfant en milieu extérieur (dans un parc public par exemple). Non négligerons ici ce paramètre car nous considérons l'exposition à la fumée de cigarette en plein air comme négligeable depuis le début de notre travail.

Milieu rencontré	Contamination du milieu	Concentration en nicotine du milieu ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Temps passé dans ce milieu (h)	EJT	CMEP
Maison	OUI	10	16		
autres et extérieur	NON	0	7		
Voiture	OUI	31,4	1		
Exposition sur la journée			24 heures	191,4 $\mu\text{g}-\text{h}/\text{m}^3$	11,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

avec EJT = Exposition Journalière Totale
et CMEP = Concentration Moyenne d'Exposition Pondérée

Tab. 10 - Calcul de l'exposition journalière à la fumée de tabac ambiante d'un animal de compagnie, à partir d'un scénario prédéfini (adaptation à partir de [22])

Il est possible d'adapter ces scénarios aux différentes situations qu'un animal de compagnie est amené à rencontrer.

3.3. Marqueurs biologiques d'exposition

La détermination de la contamination d'un environnement intérieur par la fumée de cigarette à l'aide de marqueurs atmosphériques présente un désavantage : les valeurs exprimées se limitent à un environnement précis (chambre, séjour etc). Or l'exposition individuelle d'un animal, qui évolue au sein et à l'extérieur de la maison, ne se résume pas à l'exposition continue à un type de milieu. Elle consiste plutôt en la somme d'exposition de durées variables dans des milieux variablement enfumés, comme nous l'avons vu dans les calculs ci-dessus, ce qui n'est pas sans représenter une certaine complexité.

C'est pourquoi le National Research Council approuve en 1991, dans le cadre de l'étude de sentinelles animales, l'élaboration d'une alternative aux méthodes traditionnelles de mesures d'exposition, avec la recherche de marqueurs biologiques dans les tissus et fluides des animaux qui partagent notre quotidien [99]. Car l'évaluation de l'exposition d'un animal peut également se faire par surveillance biologique en mesurant des résidus de composés issus de la fumée du tabac présents chez le sujet passivement exposé. Ces composés, lorsqu'ils sont ainsi retrouvés in vivo, sont appelés des marqueurs biologiques ou biomarqueurs. **On définit donc comme marqueurs biologiques des constituants de la fumée de cigarette ou leurs métabolites, retrouvés dans les fluides physiologiques ou tissus du sujet étudié (à savoir le sang, les urines, la salive, le sperme, les cheveux ou les poils) et qui servent de témoins de l'exposition du sujet.**

Le NRC avance ainsi que des marqueurs d'exposition touchant directement à l'individu reflètent plus probablement la réalité de l'exposition d'un sujet à la fumée de tabac ambiante, et cela malgré les considérations de pharmacocinétique et pharmacodynamique inhérente à chaque organisme et influant sur l'expression de ces marqueurs [99]. Ils présentent l'avantage en outre d'intégrer toutes les sources et voies de contamination par le polluant [67].

D'autre part, ce sont sur ces marqueurs biologiques que se sont portées les plus récentes études concernant l'exposition des animaux domestiques à la fumée de tabac ambiante, c'est pourquoi nous mettrons l'accent dessus.

Ils sont, dans l'idéal, entièrement spécifiques de l'exposition au tabac environnemental, ce qui n'est pas le cas de la grande majorité de ces marqueurs biologiques.

D'autre part, la relation entre un marqueur biologique et une exposition n'est pas simple, elle varie en fonction de nombreux facteurs environnementaux et physiologiques. Pour un air ambiant défini, la « prise » individuelle de tabac environnemental dépend de l'âge, du poids, de l'activité de l'individu au moment de l'exposition (par influence du taux d'inhalation). Enfin, il existe des différences entre chaque individu, en termes d'absorption du produit, de distribution, de métabolisme et d'élimination au sein de l'organisme.

Il est bon également de rappeler que les marqueurs biologiques, s'ils sont des témoins d'une exposition, ne sont évidemment pas la preuve d'une maladie due à cette exposition ou d'une sensibilité particulière d'un individu à cette exposition.

De plus, si la présence d'un marqueur biologique atteste bien que l'exposition a eu lieu, le niveau de ce marqueur retrouvé n'est peut-être pas directement relié au niveau d'exposition à un constituant responsable de l'effet recherché.

3.3.1. Différents marqueurs

3.3.1.1. Nicotine et cotinine

[21], [35], [108]

Les marqueurs biologiques les plus fréquemment employés dans l'étude de l'exposition à la fumée de tabac ambiante sont la nicotine et un métabolite de cette dernière, la cotinine.

- **Nicotine** : elle est très spécifique de l'exposition au tabac environnemental mais possède une demi-vie courte car elle est rapidement métabolisée au sein de l'organisme
- **Cotinine** : c'est le produit de dégradation de la nicotine par oxydation hépatique (par le cytochrome P450) ; elle est aussi spécifique que la nicotine mais présente l'avantage d'avoir une demi-vie plus longue.

En général, les niveaux de nicotine ou de cotinine dans les fluides physiologiques sont assez spécifiques de l'exposition au tabagisme passif. L'effet de la nourriture n'a pas d'impact significatif. Cependant, le rôle potentiel des cytochromes P450 dans le métabolisme de la nicotine a été souligné. Ces deux marqueurs biologiques sont d'autant plus spécifiques de l'exposition à la fumée de tabac ambiante chez les animaux, puisque les seuls facteurs de confusion possible (utilisation de patches de nicotine, consommation de gommes à la nicotine, de feuilles ou autres solanacées) ne peuvent les concerner.

Nicotine et cotinine sont mesurées selon les études dans le sérum, la salive, l'urine, le sperme, les cheveux, le lait maternel, et le liquide amniotique, et parfois les phanères (cheveux, poils et ongles).

Cinq méthodes de dosage de ces molécules ont été décrites : la colorimétrie, les méthodes séparatives (chromatographie liquide haute performance associée ou non à une méthode de détection, la chromatographie en phase gazeuse couplée ou non à la spectrométrie de masse), et

enfin les méthodes immunologiques (immuno-enzymatiques type ELISA et tests radio-immunologiques).

Les plus couramment utilisées sont les tests radio-immunologiques et la chromatographie en phase gazeuse, et le fluide de choix pour ce type d'analyse est le sang.

Nicotine et cotinine sanguines

Les essais radio-immunologiques et la chromatographie en phase gazeuse sont tous les deux capables de différencier les fumeurs des non-fumeurs.

Nicotine et cotinine urinaire

Chez l'homme, les taux urinaires de nicotine et de cotinine sont 5 à 6 fois plus élevés que ceux retrouvés dans le sang et la salive.

Bien que plus contraignante, la meilleure méthode pour l'analyse urinaire semble être le recueil des urines sur 24 heures. Cependant, dans la plupart des études, seuls des échantillons d'urine sont analysés. Heureusement, une corrélation satisfaisante a été mise en évidence entre les taux dans les urines sur 24 heures et les échantillons ponctuels. Dans la plupart des études, seule la cotinine urinaire est mesurée car elle est le reflet de l'exposition des 48 dernières heures (la demi-vie de la molécule étant de 20 heures). En revanche, la nicotine est le reflet d'une exposition aiguë (demi-vie de 2 heures).

Le pic d'excrétion urinaire de la nicotine apparaît 15 minutes après l'inhalation de la fumée d'une cigarette, contre deux heures après inhalation pour la cotinine.

Les urines doivent être conservées soit à l'air ambiant pendant 24 heures et au-delà sous congélation à -20°C . Les concentrations urinaires de nicotine et de cotinine peuvent varier en fonction du pH urinaire et de la filtration glomérulaire. C'est pourquoi il serait préférable d'exprimer la nicotine ou la cotinine urinaire en ng/mg de créatinurie pour éviter les effets de la dilution (variations interindividuelles importantes). Les valeurs limites de détection sont de 0,25 à 0,78 ng/mL de cotinine urinaire en essai radio-immunologique, de 30 ng/mL en chromatographie en phase gazeuse, et de 4 ng/mL en phase liquide. Une augmentation de 44 % de la cotinine urinaire est observée par 10 heures d'exposition à la fumée de tabac.

Nicotine et cotinine dans la salive, dans le lait maternel et le liquide amniotique

Nous ne développerons pas plus en avant ces mesures car elles ont été réalisées sur l'homme et non sur l'animal, et n'ont pas réellement prouvé de meilleure indication par rapport aux mesures sanguines et urinaires.

3.3.1.2. Autres

[21], [35], [108]

Nous évoquerons simplement l'existence d'autres marqueurs biologiques qui ont parfois été utilisés en recherche humaine ; il s'agit de :

- **Thiocyanates** ayant une demi-vie longue avec un reflet de l'exposition des 15 derniers jours, mais dont les mesures sont perturbées par des interactions médicamenteuses et alimentaires.
- **Adduits de protéines ou d'ADN** mesurés dans le sang ou les urines. Ainsi, le 4-aminobiphényle est une substance appartenant au courant primaire et secondaire du tabac.
- le **cadmium** qui est un métal lourd bioaccumulable.
- de développement très récent, la mise en évidence de mutations spécifiques guanine-thymine au niveau de l'ADN en réponse à l'exposition au benzo(a)pyrène, carcinogène présent dans la fumée de tabac.

L'élaboration de valeurs seuils des marqueurs biologiques d'exposition au tabagisme passif est difficile pour deux raisons :

- Les questionnaires qui permettent d'apprécier indirectement l'exposition ne sont pas assez précis et peuvent être à l'origine de défauts de classification entre individus dits exposés et sujets dits non exposés.
- Il existe un important chevauchement dans les valeurs limites des différents biomarqueurs entre les sujets non exposés, exposés au tabac et fumeurs.

3.3.2. Marqueurs utilisés pour différentes espèces

3.3.2.1. Chez le chien

[8], [111], [112]

C'est la **cotinine urinaire** qui a été utilisée comme référence par Bertone et Coll en 2008 lors de leurs travaux pour valider les questionnaires d'exposition des animaux de compagnie [8]. Leur protocole était le suivant : un questionnaire complet s'adressant aux propriétaires permettait d'évaluer l'exposition de leur animal durant les 24 heures précédant la collecte des urines. Les chiens prélevés ont ainsi été classés en 2 groupes, avec au final un total de 63 chiens divisés en 33 non exposés et 30 exposés au tabagisme passif.

La quantité de cotinine urinaire détectée dans les urines de chiens exposés était de **14,6 ng/mL** (SD=13,9) et se révéla significativement plus élevée que celle des chiens non exposés (7,4 ng/mL avec SD=7,1). D'autre part, après ajustement d'autres facteurs, cette quantité a été corrélée de manière linéaire avec le nombre de cigarettes fumées durant les dernières 24 heures.

C'est la même molécule qu'ont utilisé Roza et Viegas en 2007 lors de leur étude sur l'exposition du chien au tabagisme passif [112]. Un prélèvement par cystocentèse et une analyse par immunochromatographie ont été réalisés. L'équipe a défini trois groupes de résultats, au sein desquels ils ont associé des valeurs chiffrées à une intensité d'exposition. Ils ont ainsi déterminé ainsi des chiens :

- à faible exposition : valeurs se situant entre **10 et 30 ng/mL**
- à forte exposition : valeurs entre **30 et 100 ng/mL**
- à exposition très forte : valeurs **>1000 ng/mL**

Au cours de cette étude, la relation entre l'exposition (telle que relatée par le propriétaire) et la présence de cotinine urinaire s'est révélée statistiquement significative.

3.3.2.2. Chez le chat

[90]

C'est l'équipe de Mac Niel en 2007 qui recherche des **témoins urinaires** de l'exposition à la fumée de cigarette chez le chat. Après avoir récolté les urines de chats sains par cystocentèse ou par miction naturelle avec élimination des premiers et des derniers jets, ils ont congelé les urines jusqu'à analyse. Ils se sont intéressés à plusieurs marqueurs : ce qu'ils appellent la **nicotine totale** (nicotine + nicotine glucuroconjuguée), et la **cotinine totale** (cotinine + cotinine glucuroconjuguée). Leur détection dans les urines s'est faite par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse. Ils ont adjoint à cette étude la recherche du métabolite principal de la nitrosamine spécifique du tabac qu'est la nitrosamine 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-

butanone ou NNK, à savoir le 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), par chromatographie en phase gazeuse avec détection sélective des nitrosamines. Ce dernier ajout est justifié par la connaissance qu'on a du caractère carcinogène de cette dernière molécule, et de l'intérêt de son emploi dans de futures études sur la cancérogénicité de la fumée de tabac ambiante.

L'évaluation de l'exposition ou non à la fumée de tabac ambiante était basée sur l'interrogatoire des propriétaires, comme précédemment.

Remarque : Les chats exposés à un milieu contaminé l'étaient en moyenne 4 ans et demi, et pour la grande majorité ils y avaient vécu toute leur vie. La consommation quotidienne moyenne à laquelle les chats étaient exposés était de 21 cigarettes par jour.

Les résultats chiffrés obtenus démontrent une augmentation significative des 3 marqueurs biologiques chez les chats exposés par rapport aux non-exposés.

	Nicotine totale	Cotinine totale	NNAL
Chats exposés (n=19)	70,4 ng/mL (28.9–112)	8,53 ng/mL (3.6–13)	0,0562 ng/mL (0.0236–0.0888)
Chats non exposés (n=42)	4,89 ng/mL (2.55–7.23)	0,74 ng/mL (0.37–1.1)	0,0182 ng/mL (0.0130–0.0230)

Tab. 11 - Tableau comparatif des concentrations urinaires en marqueurs biologiques entre chats exposés et non-exposés (selon [90])

Paradoxalement, 3 chats présentés comme non-exposés présentaient des teneurs en NNAL détectables, tandis que 8 des chats exposés avaient des teneurs en NNAL non détectables.

La première observation s'expliquerait par une exposition au tabac environnemental effective de l'animal, mais inconnue des propriétaires.

La deuxième observation s'expliquerait par une exposition de ces 8 chats inférieure aux autres (propriétaires fumant majoritairement dehors). Les auteurs ont en effet trouvé que les taux de nicotine et cotinine totales étaient significativement plus élevés lorsque que la NNAL était détectable.

Afin de pouvoir plus amplement exploiter ce type de mesure dans le cadre de la recherche de cancérogénicité des produits du tabac, les auteurs insistent sur le fait qu'une détection encore plus sensible devrait permettre non pas de diviser les chats en 2 groupes (exposés/non-exposés), mais de les classer plus finement en paliers d'exposition, car cette quantification de l'exposition est nécessaire pour pouvoir évoquer des relations dose-effet typiquement retrouvées dans les processus de cancérogénèse chimique. Des prises d'urines régulières, et non ponctuelles comme c'est le cas ici, devraient être également plus informatives. La mise en place de « valeurs seuils » qui partagerait des animaux exposés et non exposés est encore trop précoce à ce stade de la recherche selon les auteurs ; il faudrait d'autre part associer la recherche de marqueurs biologiques à l'apparition de maladies associées au tabac pour commencer à évoquer des notions comme les « niveaux d'exposition sans effet » etc.

De telles concentrations sont comparables voire même légèrement supérieures à celles de non-fumeurs humains exposés au tabagisme passif ; en effet, l'USEPA cite les valeurs de référence suivantes pour l'Homme [134] :

- Valeur moyenne de la cotinine urinaire chez des non-fumeurs exposés à la fumée de tabac ambiante (n = 54) : **7,7 ng/mL**

- Valeur moyenne de la nicotine urinaire des non-fumeurs exposés à la fumée de tabac ambiante (n=54): **12.1 ng/mL**

3.4.2.3. Chez l'oiseau

[29]

De même que chez le chien, c'est la cotinine qui a été recherchée en 2005 par l'équipe de Carolyn Cray chez l'oiseau de volière (en particulier les psittacidés). Cette fois-ci, c'est de la teneur de ce métabolite dans le plasma de ces oiseaux dont il a été question, mesurée à l'aide d'une technique immuno-enzymatique de type ELISA.

Les résultats obtenus ont témoigné d'une augmentation significative de la **cotinine plasmatique** pour les oiseaux de cage vivant dans des lieux enfumés (**4.3–37.8 ng/mL**) par rapport aux non-exposés (0–3.6 ng/mL).

Si certains propriétaires rapportaient une exposition « indirecte » (ne fumaient jamais dans la pièce de résidence de l'animal), les oiseaux présentaient néanmoins des taux supérieurs à la normale. D'autre part, les taux de cotinine des oiseaux les plus touchés (soumis à une exposition directe à plus de 1 paquet par jour) présentaient des taux supérieurs à 20 ng/mL. Les auteurs de cette étude soulignaient que ces taux étaient équivalents à ceux d'humains fumeurs passifs dont les manifestations cliniques reliées à cette exposition étaient déjà sévères.

Cray et Coll ont également testé les **féces et les plumes** des oiseaux, qui présentaient eux aussi des taux détectables en cotinine.

Ces résultats ont encouragé certaines initiatives de la part de vétérinaires aviaires, notamment celle du Dr Nemetz qui propose à ces clients, depuis cette publication, de réaliser comme test de routine un dosage de la cotinine sur leurs oiseaux [98]. Il a ainsi noté certaines concentrations s'élevant à plus de 100 fois le taux basal, et en particulier chez des oiseaux atteints de cardiopathies, de cancers, de pneumopathies et de picage des phanères.

Conclusion

Nous avons pu constater par ce travail que si de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques démontrent une toxicité certaine et multiple de la fumée de tabac ambiante à travers les produits qui la composent, seules quelques études épidémiologiques récentes sur l'animal commencent à évoquer sa responsabilité dans diverses affections de l'animal de compagnie.

Des suspicions existent aujourd'hui quant à l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de carcinomes épidermoïdes oraux chez le chat, ainsi que de cancers et de modifications cytologiques des voies respiratoires supérieures et inférieures du chien. De multiples observations cliniques s'ajoutent à ces quelques publications, qui mériteraient certainement d'être explorées à l'occasion de démarches scientifiques rigoureuses.

La réalisation de ce travail m'a permis de constater que d'importantes lacunes existaient encore dans le domaine de la recherche sur tabagisme passif des animaux de compagnie.

Joseph Osman, qui s'est intéressé au sujet à l'occasion d'un mémoire en tabacologie en 2007, souligne ce vide scientifique avec étonnement, et déplore en outre le peu de temps, d'intérêt et de crédit que lui ont accordé les professionnels de la santé (médecins et vétérinaires) jusqu'à aujourd'hui [101].

Une seule étude démontrant un lien entre tabagisme passif et conséquences néfastes sur un organisme ne peut prétendre à établir une relation de cause à effet entre les deux ; seules plusieurs sources épidémiologiques concordantes à l'origine de méta-analyses en sont capables, à l'instar du cheminement qui a été réalisé en épidémiologie humaine sur le tabagisme actif et passif. Cette constatation devrait engager un élan de la communauté scientifique et en particulier vétérinaire pour poursuivre les travaux dans ce domaine.

Une mise en commun des cas observés dans les différents hôpitaux vétérinaires universitaires (à l'intérieur d'un pays mais pourquoi pas un partage de données international), pour une ou plusieurs études ou pour leur publication dans des registres de maladies et de décès, permettrait notamment de constituer des échantillons de plus grande taille, et donc d'améliorer la qualité et la fiabilité des résultats obtenus. Rappelons à cet endroit que Bukowski et Wartenberg désignent par ailleurs ce manque de registres comme un des freins majeurs à l'utilisation efficace de sentinelles animales [15].

En outre, n'importe quel vétérinaire en clientèle libérale, qui aurait pris conscience de l'éventualité d'un effet de la fumée de tabac sur ses patients, pourra procéder à des enquêtes simples auprès des propriétaires des animaux atteints des affections sus-citées ou approchantes (affections respiratoires, irritatives ou tumorales). Ces enquêtes « cliniques » pourraient se résumer à un questionnement rapide sur le statut fumeur ou non des habitants du foyer, voire une évaluation globale du niveau d'exposition ; un tel questionnaire peut être renouvelé si un processus de suppression de l'exposition est mis en place, en parallèle à un suivi clinique de l'animal, ou associé à des mesures régulières de cotinine urinaire ou plasmatique. Il serait donc possible, par des moyens simples et peu contraignants, pour chaque vétérinaire, et à fortiori pour les écoles vétérinaires où des initiatives de ce genre sont encouragées et se révèlent souvent mieux tolérées par les propriétaires, d'apporter leur contribution à la recherche d'effets néfastes de la cigarette sur la santé de nos patients.

Enfin, aussi étonnant que cela puisse paraître, porter à la connaissance de propriétaires d'animaux et fumeurs de surcroît, le fait qu'un tel comportement affecte sérieusement leurs compagnons, ne représente pas qu'une anecdote dans la multitude d'effets connus de la cigarette, mais bien une motivation forte supplémentaire pour arrêter de fumer - c'était d'ailleurs l'objet du travail de Osman en 2007 [101].

En effet, comme le dit très justement le Dr D. Cummins du département d'hématologie du Harefield Hospital, « *le fait que bien souvent les êtres humains compatissent davantage aux souffrances animales qu'à celles de leurs congénères ne suggère-t-il pas que le fait de parler de ces dangers aux fumeurs qui possèdent des animaux domestiques serait une incitation puissante de les aider à arrêter ?* ».

C'est également l'avis de Hovell et Irvin en 2007, qui insistent sur l'intérêt de continuer les recherches dans cette voie, au regard de l'important potentiel numérique représenté par les propriétaires d'animaux de compagnie et donc susceptibles d'être touchés par de telles informations [62].

Ainsi, si un propriétaire qui aura été sensibilisé au sujet d'une manière ou d'une autre (par le biais de cette thèse ou non), renonce à fumer à la vue « désarmante » de son animal qui fume en même temps que lui, ne pourrions-nous pas déjà nous considérer récompensés ?

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mlle Anne, Michèle STAUB

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 Juillet 2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, Martine KOLF-CLAUW, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle Anne, Michèle STAUB

intitulée :

« Tabagisme passif et animaux de compagnie : Bilan des connaissances actuelles. »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Martine KOLF-CLAUW**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu le : 10 DEC. 2008
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



Annexes

Annexe 1 Rapport des teneurs en composants des différents courants de fumée

(selon [108])

Substances	Ratio <1	Ratio > 1
Monoxyde de carbone		2,5 – 4,7
Dioxyde de carbone		8 – 11
Eau		24 – 30
Oxydes d'azote NOx		3,7 - 12,8
Ammoniac		40 – 170
Hydrazine		3
Nicotine		2,6 – 3,3
Acroléine		8 – 15
Acétonitrile		3 – 5
Acétaldéhyde		1.4
Phénol		1,6 – 3,0
Acide acétique		1,9 – 3,9
Méthylamine		4,2 – 6,4
Aniline		30
Pyridine		6,5 – 20
Acroléine		8 – 15
Quinoléine		8 – 11
3-Vinylpyridine		24 - 34
Isoprène		13 – 19
Benzène		5 – 10
Toluène		6 – 8
Naphthalène		17
Anthracène		30
Phénanthrène		2 – 30
Benzo[a]pyrène		2 – 20
Benzo[a]anthracène		2 - 4
o-Toluidine		19
N-Nitrosodiméthylamine		10 – 50
N-nitrosodiéthanolamine		1,2
N-Nitrosopyrrolidine		6 – 30
NNK		1 - 4
Cadmium		4 – 7
Nickel		13 - 30
Polonium 210		1 – 3,7
Goudrons		1,1 – 15,7
Formaldéhyde		50
N-Nitrosoanatabine	0,3 – 1	
Cyanide d'hydrogène	0,06 – 0,5	
Catéchol	0,6 – 0,9	
N-Nitrosornicotine NNN	0,5 – 3	

Annexe 2 Répartition générale dans les deux phases des différentes molécules composant la fumée de tabac ambiante

Phase gazeuse	Phase particulaire
Benzo(a)anthracène	Benzo(a)pyrène et Benzo(a)anthracène
Autres PAHs	Autres PAHs
Nicotine à 95%	2-Naphthylamine
1,3 butadiène	2-Toluidine
Acétaldéhyde	4-Aminobiphenyl
Benzène	Aniline
Acroléine	Arsenic (inorganic)
Formaldéhyde	Cadmium
Toluène	Catéchol
Acétone	Chromium
Acétonitrile	Dibenzo[a,i]pyrene
CO	Dibenzo[a,I]pyrene
Carbonyl sulfide	Hydroquinone
Ethyl benzene	Plomb
Styrène	N'-Nitrosornicotine NNK
Hydrazine	Nickel
Méthanol	N-Nitrosodiéthanolamine
Méthyl chloride	NNK
N-Nitrosodiéthylamine	Phénol
N-Nitrosodiméthylamine	Quinoline
N-Nitrosopyrrolidine	
Pyridine	

Annexe 3

- 1 Ammoniac mg/cig
- 2 Cyanure d'Hydrogène mg/cig
- 3 NOx mg/cig

Amines aromatiques

- 4 2-aminonaphthalene ng/cig
- 5 1-aminonaphthalene ng/cig
- 6 4-aminobiphenyl ng/cig
- 7 3-aminobiphenyl ng/cig

PAHs

- 8 Benzo(a)pyrène ng/cig

Carbonyls Volatiles

- 9 Formaldéhyde mg/cig
- 10 Acétaldéhyde mg/cig
- 11 Acétone mg/cig
- 12 Acroléine mg/cig
- 13 Propionaldéhyde mg/cig
- 14 Crotonaldéhyde mg/cig
- 15 Méthyl éthyl cétone mg/cig
- 16 Butyraldéhyde mg/cig

Traces de métaux

- 17 Mercure ng/cig
- 18 Nickel ng/cig
- 19 Plomb ng/cig
- 20 Cadmium ng/cig
- 21 Chromium ng/cig
- 22 Arsenic ng/cig
- 23 Sélénium ng/cig

Nitrosamines Spécifiques du Tabac

- 24 N-nitrosornicotine (NNN) ng/cig
- 25 4-(N-nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) ng/cig
- 26 N-nitrosoanatabine (NAT) ng/cig
- 27 N-nitrosoanabasine (NAB) ng/cig

Phenols

- 28 Hydroquinone mg/cig
- 29 Résorcinol mg/cig
- 30 Catéchol mg/cig
- 31 Phénol mg/cig
- 32 m- + p-Crésol mg/cig
- 33 o-Crésol mg/cig

Composés semi-volatiles

- 34 Pyridine mg/cig
- 35 Quinoléine mg/cig
- 36 1,3-Butadiène mg/cig
- 37 Isoprène mg/cig
- 38 Acrylonitrile mg/cig
- 39 Benzène mg/cig
- 40 Toluène mg/cig
- 41 Styrène mg/cig
- 42 Nicotine mg/cig
- 43 Goudron mg/cig
- 44 Monoxyde de carbone mg/cig

On ajoute fréquemment à cette liste des considérations de pH et d'efficacité des filtres.

Liste d'Hoffmann

(selon [22], [35])

Bibliographie

- [1] ABDENNBI, K. Maladies cardiaques (coronariennes), Artériopathies périphériques, Accidents vasculaires cérébraux. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [2] ALTMAN, P.L., DITTMER, D.S. Biological Data Book, Vol. III. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, MD. 1974.
- [3] AUGUST, J.R. A Young Cat with Cough and Exercise Intolerance. *NAVC Proceedings* 2007.
- [4] BAKER, R.R. Mechanisms of smoke formation and delivery. *Recent Adv Tob Sci* 1980;**6**:pp. 184–224.
- [5] BARNOYA, J., GLANTZ, S.A. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;**111**(20):2684-2698.
- [6] BERTONE, E.R., SNYDER, L.A., MOORE, A.S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am J Epidemiol* 2002;**156**(3):268-273.
- [7] BERTONE, E.R., SNYDER, L.A., MOORE, A.S. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J Vet Intern Med* 2003;**17**(4):557–562.
- [8] BERTONE-JOHNSON, E.R., PROCTER-GRAY, E., GOLLENBERG, A.L., *et al.* Environmental tobacco smoke and canine urinary cotinine level. *Environ Res* 2008;**106**(3):361-364.
- [9] BLANCHAIS, A. Le tabagisme passif. ThD : Pharmacie : Rennes 1 2007:179pp.
- [10] BOGEN, K.T., WITSCHI, H. Lung tumors in A/J mice exposed to environmental tobacco smoke: estimated potency and implied human risk. *Carcinogenesis* 2002;**23**(3):511-519.
- [11] BONHAM, A.C., CHEN, C.Y., MUTOH, T., *et al.* Lung C-fiber CNS reflex: role in the respiratory consequences of extended environmental tobacco smoke exposure in young guinea pigs. *Environ Health Perspect* 2001;**109**(4):573-578.
- [12] BONHAM, A.C., KAPPAGODA, C.T., KOTT, K.S., *et al.* Exposing young guinea pigs to sidestream tobacco smoke decreases rapidly adapting receptor responsiveness. *J Appl Physiol* 1995;**78**(4):1412-1420.
- [13] BONHAM, A.C., KOTT, K.S., JOAD, J.P. Sidestream smoke exposure enhances rapidly adapting receptor responses to substance P in young guinea pigs. *J Appl Physiol* 1996;**81**(4):1715-1722.
- [14] BORGERDING, M., KLUS, H. Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005;**57**(1):43-73.
- [15] BUKOWSKI, J.A., WARTENBERG, D. An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. *Environ Health Perspect* 1997;**105**(12):1312-1319.
- [16] BUKOWSKI, J.A., WARTENBERG, D., GOLDSCHMIDT, M. Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *J Toxicol Environ Health A* 1998;**54**(7):579-591.
- [17] CANNING, B.J. Modeling asthma and COPD in animals: a pointless exercise? *Curr Opin Pharmacol* 2003;**3**(3):244-250.
- [18] CAREX, FIOH. International information system on occupational exposure to carcinogens. 2000.
- [19] CEC. Europe against cancer programm : Commission of the European Communities. Passive smoking, the health impact. A European Report. http://aei.pitt.edu/3844/01/000180_1.pdf. 1999.
- [20] CENDON, S., BATTLEHNER, C., LORENZI, F.G., *et al.* Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. *Braz J Med Biol Res* 1997;**30**(10):1241-1247.
- [21] CEPA. California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control Monograph 10 : Environmental Tobacco Smoke. http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10/m10_complete.pdf. 1999.
- [22] CEPA. California Environmental Protection Agency. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. <http://repositories.cdlib.org/context/tc/article/1194/type/pdf/viewcontent/>. 2005.
- [23] CHALUPA, D.C., MORROW, P.E., OBERDORSTER, G., *et al.* Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspect* 2004;**112**(8):879-882.

- [24] CHAPMAN, R.W. Canine models of asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;**21**(5):731-742.
- [25] CHEN, B.T., BENZ, J.V., FINCH, G.L., *et al.* Effect of Exposure Mode on Amounts of Radiolabeled Cigarette Particles in Lungs and Gastrointestinal Tracts of F344 Rats. *Inhalation Toxicology* 1995;**7**(7):1095 - 1108.
- [26] CHURG, A., COSIO, M., WRIGHT, J.L. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;**294**(4):L612-L631.
- [27] COGGINS, C.R. An updated review of inhalation studies with cigarette smoke in laboratory animals. *Int J Toxicol* 2007;**26**(4):331-338.
- [28] COGHLIN, J., HAMMOND, S.K., GANN, P.H. Development of epidemiologic tools for measuring environmental tobacco smoke exposure. *Am J Epidemiol* 1989;**130**(4):696-704.
- [29] CRAY, C., ROSKOS, J., ZIELEZIENSKI-ROBERTS, K. Detection of Cotinine, a Nicotine Metabolite, in the Plasma of Birds Exposed to Secondhand Smoke. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 2005;**19**(4):277-279.
- [30] CUMMINS, D. Pets and passive smoking. *BMJ* 1994;**309**(6959):960.
- [31] D'AGOSTINI, F., BALANSKI, R., PESCE, C.M., *et al.* Induction of alopecia in mice exposed to cigarette smoke. *Toxicol Lett* 2000;**114**(1-3):117-123.
- [32] D'AGOSTINI, F., BALANSKY, R., PESCE, C.M., *et al.* Pilot studies evaluating the lung tumor yield in cigarette-exposed mice. *Int J Toxicol* 2001;**18**:607-615.
- [33] D'AGOSTINI, F., BALANSKY, R., STEELE, V.E., *et al.* Preneoplastic and neoplastic lesions in the lung, liver and urinary tract of mice exposed to environmental cigarette smoke and UV light since birth. *Int J Cancer* 2008;**123**(11):2497-502.
- [34] DAISEY, J.M. Tracers for Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke: What Are They Tracing? *Environ Health Perspect* 1999;**107**(2):319-327.
- [35] DAUTZENBERG, B. Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [36] DAUTZENBERG, B. Indicateurs mensuels du tabagisme passif - Mesure des bénéfices de l'interdiction totale de fumer. <http://www.oft-asso.fr/pdf/Janvier%202008%20Indicateur%20mensuel%20ETS.pdf>. 2008.
- [37] DE MORAIS, H.A. Chronic bronchitis in dogs, Chronic Bronchitis/Asthma in Cats. *TLAVC Proceedings* 2006.
- [38] DEBLAY, F. Fonction respiratoire de l'enfant, Exposition au tabagisme passif et ses effets, les techniques de mesures disponibles. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [39] DECRET. d'application n°2006-1386 du 15 novembre 2006 2006.
- [40] DENSON, K.W. Re: Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am J Epidemiol* 2003;**158**(12):1227-1228.
- [41] DRPP. DEPARTMENT OF RECREATION AND PARK PATROL. SF Health Code Article 19I, adopted 02/04/05. (415)753-7015 2005;**415**(753-7015).
- [42] DUBOIS, G., DELCROIX, M. Femme enceinte non fumeuse. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [43] DUMONCEAUX, G., HARRISON, G. Toxins. in : Avian medicine : principes and application: Winger Publishing 1993.
- [44] DUNCAN, B., LASCELLES, X. Treatment of Traheal Collapse. *NAVC Proceedings* 2005.
- [45] DUPRAT, A. Méthodologie des essais de toxicité par inhalation chez le chien : étude bibliographique. Th : Med.vet. : TOU 3 – 4077 2006:134pp.
- [46] EMMONS, K.M., ABRAMS, D.B., MARSHALL, R.J., *et al.* Exposure to environmental tobacco smoke in naturalistic settings. *Am J Public Health* 1992;**82**(1):24-28.
- [47] ESPOSITO, E.R., HORN, K.H., GREENEA, R.M., *et al.* An animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation *Toxicology* 2007;**246**(2-3):193-202.
- [48] FOSSUM, T.W. Surgical Management Of Tracheal Collapse. *WSAVA Proceedings* 2002.
- [49] FUKUDA, K., SHIBATA, A. Exposure-response relationships between woodworking, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of the maxillary sinus. *Cancer Causes Control* 1990;**1**:165-168.

- [50] GEBREMICHAEL, A., CHANG, A.M., BUCKPITT, A.R., *et al.* Postnatal development of cytochrome P4501A1 and 2B1 in rat lung and liver: effect of aged and diluted sidestream cigarette smoke. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;**135**(2):246-253.
- [51] GEBREMICHAEL, A., TULLIS, A., DENISON, M.S., *et al.* Ah-receptor-dependent modulation of gene expression by aged and diluted sidestream cigarette smoke. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**141**(1):76-83.
- [52] GLICKMAN, L.T., RAGHAVAN, M., KNAPP, D.W., *et al.* Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 2004;**224**(8):1290-1297.
- [53] GUERIN, M.R., JENKINS, R.A., TOMKINS, B.A. The chemistry of Environmental Tobacco Smoke : Composition and Measurement - Second Edition: CRC Press 2000.
- [54] HACKSHAW, A.K., LAW, M.R., WALD, N.J. Accumulated evidence passive smoking lung cancer risk. *BMJ* 1997;**315**(7114):980-988.
- [55] HAMMOND, S.K., SORENSEN, G., YOUNGSTROM, R., *et al.* Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1995;**274**(12).
- [56] HARRISON, G.J., RITCHIE, B.W. Making distinctions in the physical examination. in : Avian medicine : principles and application: Winger Publishing 1993.
- [57] HE, J., VUPPUTURI, S., ALLEN, K., *et al.* Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease — A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *NEJM* 1999;**340**:920-926.
- [58] HEBERT, F. Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions Med'com. 2002.
- [59] HERNANDEZ, S.J. Antibiotic use in small mammals. *NAVC Proceedings* 2005.
- [60] HILL, C., VU, S.L. Mort subite du nourrisson. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [61] HIRAYAMA, T. Passive smoking and lung cancer. *Br Med J* 1981;**282**(1394).
- [62] HOVELL, M.F., IRVIN, V.L. The public health significance of ETS exposure to dogs and other pets *Nicotine Tob Res* 2007;**9**(11):1067-1069.
- [63] HUGSVAFEL, K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 2004;**567**(2-3):427-445.
- [64] HUTCHINSON, S.J., SIEVERS, R.E., ZHU, B.O., *et al.* Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothelium-dependent relaxation. *Chest* 2001;**120**:2004-2012.
- [65] IARC. Tobacco smoking. In : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 38. 1986.
- [66] IARC, WHO. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. In : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/volume83.pdf>. 2002;83.
- [67] INSERM, Rapport d'Expertise Collective : Cancer et environnement. In : Les éditions Inserm 2008 <http://ist.inserm.fr/basisrapports/cancerenvir2008.html>, 2008.
- [68] IZZOTTI, A., BAGNASCO, M., D'AGOSTINI, F., *et al.* Formation and persistence of nucleotide alterations in rats exposed whole-body to environmental cigarette smoke. . *Carcinogenesis* 1999;**20**:1499-1505.
- [69] JI, C.M., PLOPPER, C.G., WITSCHI, H.P., *et al.* Exposure to sidestream cigarette smoke alters bronchiolar epithelial cell differentiation in the postnatal rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;**11**(3):312-320.
- [70] JI, C.M., ROYCE, F.H., TRUONG, U., *et al.* Maternal exposure to environmental tobacco smoke alters Clara cell secretory protein expression in fetal rat lung. *Am J Physiol* 1998;**275**(5):L870-876.
- [71] JOAD, J.P., BRIC, J.M., PEAKE, J.L., *et al.* Perinatal exposure to aged and diluted sidestream cigarette smoke produces airway hyperresponsiveness in older rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;**155**(3):253-260.
- [72] JOAD, J.P., BRIC, J.M., PINKERTON, K.E. Sidestream smoke effects on lung morphology and C-fibers in young guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;**131**(2):289-296.
- [73] JOAD, J.P., JI, C., KOTT, K.S., *et al.* In utero and postnatal effects of sidestream cigarette smoke exposure on lung function, hyperresponsiveness, and neuroendocrine cells in rats. . *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;**132**(1):63-71.

- [74] JOHNSON, K.C. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005;**117**(4):619-628.
- [75] JONES, A.K. Smoking may be bad for you - but it is far worse for your birds ! <http://www.parrotpassionsuk.com/Advice/smoking.htm>. 2001.
- [76] JONES, M.P. A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Beak. *NAVC Proceedings* 2007.
- [77] KELSEY, J.L., MOORE, A.S., GLICKMAN, L.T. Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiol Rev* 1998;**20**(2):214-217.
- [78] KIRSHVINK, N., REINHOLD, P. Use of alternative animals as asthma models. *Curr Drug Targets* 2208;**9**(6):470-484.
- [79] KOOP, C.E. The quest for a smoke-free young America by the year 2000. *J Sch Health* 1986;**56**(1):8-9.
- [80] LANDRIGAN, P.J., KIMMEL, C.A., CORREA, A., *et al.* Childrens' health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect* 2004;**112**:257-265.
- [81] LAW, M.R., MORRIS, J.K., WALD, N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;**315**:973-980.
- [82] LEE, C.K., BROWN, B.G., REED, B.A., *et al.* Fourteen-day inhalation study in rats, using aged and diluted sidestream smoke from a reference cigarette. II. DNA adducts and alveolar macrophage cytogenetics. *Fundam Appl Toxicol* 1992;**19**(1):141-146.
- [83] LEE, C.K., BROWN, B.G., REED, E.A., *et al.* Ninety-day inhalation study in rats, using aged and diluted sidestream smoke from a reference cigarette: DNA adducts and alveolar macrophage cytogenetics. *Fundam Appl Toxicol* 1993;**20**(4):393-401.
- [84] LEE, L.Y., MORTON, R.F., HORD, A.H., *et al.* Reflex control of breathing following inhalation of cigarette smoke in conscious dogs. *J Appl Physiol* 1983;**54**(2):562-570.
- [85] LEE, P.N. Environmental tobacco smoke and cancer of sites other than the lung in adult non-smokers. *Food Chem Toxicol* 2002;**40**(6):747-766.
- [86] LICHTENBERGER, M. Case-based approach to the emergent exotic small mammal patient. 56° *Congresso Internazionale Multisala SCIVAC* 2007.
- [87] LODOVICI, M., APKAN, V., EVANGELISTI, C., *et al.* Sidestream tobacco smoke as the main predictor of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Appl Toxicol* 2004;**24**(4):277-281.
- [88] LOI n°91-32 du 10 janvier 1991 (Loi Evin), article 16 ; Décret d'application n°92-478 du 29 mai 1992, article 1er. . 1991.
- [89] MATT, G.E., QUINTANA, P.J.E., HOVELL, M.F., *et al.* Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004;**13**(1):29-37.
- [90] MCNIEL, E.A., CARMELLA, S.G., HEATH, L.A., *et al.* Urinary biomarkers to assess exposure of cats to environmental tobacco smoke. *Am J Vet Res* 2007;**68**(4):349-353.
- [91] MELLO-DA-SILVA, C.A. Environmental chemical hazards and child health. *J Pediatr (Rio J)* 2005;**81**(5):S205-211.
- [92] MITCHELL, E.A., MILERAD, J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health* 2006;**21**(2):81-103
- [93] MOORE, A.S. Environmental causes of cancer in pets. *WSAVA Proceedings* 2007.
- [94] MORAWSKA, L., JAMRISKA, M., BOFINGER, N.D. Size characteristics and ageing of the environmental tobacco smoke. *Sci Total Environ* 1997;**196**:43-55.
- [95] MUTOH, T., BONHAM, A.C., JOAD, J.P. Chronic passive cigarette smoke exposure augments bronchopulmonary C-fibre inputs to nucleus tractus solitarii neurones and reflex output in young guinea-pigs. *J Physiol* 2000;**523**(1):223-233.
- [96] MUTOH, T., BONHAM, A.C., KOTT, K.S., *et al.* Chronic exposure to sidestream tobacco smoke augments lung C-fiber responsiveness in young guinea pigs. *J Appl Physiol* 1999;**87**(2):757-768.
- [97] NAIDENKO, O., SUTTON, R., HOULIHAN, J. High levels of toxic industrial chemicals contaminate cats and dogs, Environmental Working Group, <http://www.ewg.org/book/export/html/26238>. 2008.
- [98] NEMETZ. A diagnostic test for nicotine metabolites in birds exposed to second-hand smoke http://www.thebirdclinic.com/Cotinine_Testing.htm. 2005.
- [99] NRC. NATIONAL RESEARCH CONCIL, Committee on Animals as Monitors of Environmental Hazards, Board on Environmental Studies and Toxicology. *Animals as Sentinels of Environmental Health Hazards*. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=1351#toc. 1991 (ISBN: 978-0-309-04046-4):176pp.

- [100] OKOLI, C.T., KELLY, T., HAHN, E.J. Secondhand smoke and nicotine exposure: a brief review. *Addict Behav* 2007;**32**(10):1977-1988.
- [101] OSMAN, J. Contribution à une meilleure connaissance des conséquences du tabagisme passif sur les animaux de compagnie en particulier les chats et les chiens. Paris-Sud: Mémoire:Faculté de Médecine 2007:55pp.
- [102] OZKAYNAK, H., XUE, J., SPENGLER, J., *et al.* Personal exposure to airborne particles and metals: results from the Particle TEAM study in Riverside, California. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996;**6**(1):57-78.
- [103] PENN, A.L., ROUSE, R.L., HOROHOV, D.W., *et al.* In utero exposure to environmental tobacco smoke potentiates adult responses to allergen in BALB/c mice. *Environ Health Perspect* 2007;**115**(4):548-555.
- [104] PENN, A.L., SNYDER, C.A. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of arteriosclerotic plaques. *Circulation* 1993;**88**(4):1820-1825.
- [105] PHALEN, R.F. *Methods in Inhalation Toxicology*. Boca Raton, Florida : CRC Press. 1996.
- [106] PIERACCINI, G., FURLANETTO, S., ORLANDINI, S., *et al.* Identification and determination of mainstream and sidestream smoke components in different brands and types of cigarettes by means of solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2008;**1180**(1-2):138-150.
- [107] RAJINI, P., LAST, J.A., PINKERTON, K.E., *et al.* Decreased fetal weights in rats exposed to sidestream cigarette smoke. *Fundam Appl Toxicol* 1994;**22**(3):400-404.
- [108] REFABERT, L. Le tabagisme passif. http://www.kb.u-psud.fr/formation-continue/du-tabacologie/Cours/28_Refabert_Tabagisme_passif_07.pdf. 2007.
- [109] REIF, J.S., BRUNS, C., LOWER, K.S. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *Am J Epidemiol* 1998;**147**(5):488-492.
- [110] REIF, J.S., DUNN, K., OGLIVIE, G.K., *et al.* Passive smoking and canine lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992;**135**(3):234-239.
- [111] REIF, J.S., LOWER, K., OGLIVIE, G. Use of urinary cotinine in assessing risk for exposure to environmental tobacco smoke (ETS) in canine lung cancer. *Lung Cancer* 1994;**11**(1):59.
- [112] ROZA, M.R., VIEGAS, C.A. The dog as a passive smoker: Effects of exposure to environmental cigarette smoke on domestic dogs. *Nicotine Tob Res* 2007;**9**(11):1171 - 1176.
- [113] SACHSSE, K., ZBINDEN, K., ULLMANN, L. Significance of mode of exposure in aerosol inhalation toxicity studies- Head only versus whole body exposure. *Arch Toxicol Suppl* 1980;**4**:305-311.
- [114] SASCO, A.J., HILL, C. *Epidémiologie*. in : *Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B.* Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0):pp 25-40.
- [115] SCHEINMANN, P., DAUTZENBERG, B. Asthme de l'enfant, Infections respiratoires de l'enfant, Otites de l'enfant. in : *Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B.* Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [116] SCHERK, M. Bronchopulmonary Disease in Cats *WSAVA Congress* 2003.
- [117] SCHICK, S.F., GLANTZ, S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control* 2005;**14**(6):396-404.
- [118] SCHICK, S.F., GLANTZ, S. Sidestream cigarette smoke toxicity increases with aging and exposure duration. *Tob Control* 2006;**15**(6):424-429.
- [119] SCHICK, S.F., GLANTZ, S. Concentrations of the Carcinogen 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanone in Sidestream Cigarette Smoke Increase after Release into Indoor Air: Results from Unpublished Tobacco Industry Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;**16**(8):1547-1553.
- [120] SEYMOUR, B.W., SCHELEGLE, E.S., PINKERTON, K.E., *et al.* Second-hand smoke increases bronchial hyperreactivity and eosinophilia in a murine model of allergic aspergillosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2003;**10**(1):35-42.
- [121] SNYDER, L.A., BERTONE, E.R., JAKOWSKI, M., *et al.* p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet Pathol* 2004;**41**(3):209-214.
- [122] STAHL, R.G. Can mammalian and non-mammalian "sentinel species" data be used to evaluate the human health implications of environmental contaminants. *Hum Ecol Risk Assess* 1997;**3**:329-335
- [123] STRACHAN, D.P., COOK, D.G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;**52**(10):905-914.

- [124] TAYTARD, A. Asthme de l'adulte. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [125] TEAGUE, S.V., PINKERTON, K.E., GOLDSMITH, M., *et al.* Sidestream cigarette smoke generation and exposure system for environmental tobacco smoke studies. *Inhalation Toxicology* 1994;**6**(1):79-93.
- [126] THIELEN, A., KLUS, H. Tobacco smoke: Unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008;**60**(2-3):141-156.
- [127] THOMAS, C.W., RISING, J.L., MOORE, J.K. Blood lead concentrations of children and dogs from 83 Illinois families. *J Am Vet Med Assoc* 1976;**169**(11).
- [128] THUN, M., HENLEY, J., APICELLA, L. Epidemiologic studies of fatal and non fatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environ Health Perspect* 1999;**107**(6):841-846.
- [129] TNS-SOFRES, FACCO. La population animale - Enquête FACCO/TNS Sofres. http://www.facco.fr/population_animal.htm. 2006.
- [130] TREDANIEL, J. Cancer bronchique, Bronchites chronique, Cancers ORL, Autres cancers et maladies, Exposition prénatale et cancer de l'enfant. in : Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par DAUTZENBERG B. Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- [131] TRICHOPOULOS, D., KALANDIDI, A., SPARROS, L., *et al.* Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;**27**(1-4).
- [132] TUBIANA, M. Tabagisme passif : Rapport et vœux de l'Académie nationale de médecine. in : Bulletin de l'Académie nationale de Médecine, séances des 29 avril et 6 mai. 1997;**181**(4-5).
- [133] TULLY, T.N., HARRISON, G.J. Pneumology. in : Avian medicine : principles and application: Winger Publishing 1993.
- [134] USDHHS. United States Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking : a report of the Surgeon General. . 1986.
- [135] USEPA. United States Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Publication EPA/600/6-90/006F 1992.
- [136] VANDERSCHALIE, W.H., GARDNER, H.S.J., BANTLE, J.A., *et al.* Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1999;**107**(4):309-315.
- [137] VAUGHAN, W.M., HAMMOND, S.K. Impact of "designated smoking area" policy on nicotine vapor and particle concentrations in a modern office building. *J Air Waste Manage Assoc* 1990;**40**(7):1012-1017.
- [138] VORK, K.L., BROADWIN, R.L., BLAISDELL, R.J. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect* 2007;**115**(10):1394-400.
- [139] WANG, L., JOAD, J.P. Effects of environmental tobacco smoke on the developing immune system of infant monkeys. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:445-451.
- [140] WEBER, L., GERMAN, T. Second-Hand Smoke Affects Pets: Study. <http://www.usask.ca/research/news/read.php?id=641>. 2006.
- [141] WILLIAMS, D. Ophthalmology. in : Avian medicine : principles and applications: Winger Publishing 1993.
- [142] WITSCHI, H. Tobacco smoke-induced lung cancer in animals--a challenge to toxicology (?). *Int J Toxicol* 2007;**26**(4):339-344.
- [143] WITSCHI, H., ESPIRITU, I. Development of tobacco smoke-induced lung tumors in mice fed Bowman-Birk protease inhibitor concentrate (BBIC). *Cancer Lett* 2002;**183**(2):141-146.
- [144] WITSCHI, H., ESPIRITU, I., MARONPOT, R.R. Lung tumors in 2 year old strain A/J mice exposed for 6 months to tobacco smoke. *Cancer Letters* 2006;**241**(1):64-68.
- [145] WITSCHI, H., ESPIRITU, I., PEAKE, J.L., *et al.* The carcinogenicity of environmental tobacco smoke. . *Carcinogenesis* 1997;**18**(3):575-586.
- [146] WITSCHI, H., PINKERTON, K.E., COGGINS, C.R., *et al.* Environmental Tobacco Smoke: Experimental Facts and Societal Issues. *Fundam Appl Toxicol* 1995;**24**(1):3-12.
- [147] WRIGHT, J.L., CHURG, A. Animal models of cigarette smoke-induced COPD (chronic obstructive pulmonary disease). *Chest* 2002;**122**(6):301-306.

- [148] WRIGHT, J.L., CHURG, A. Animal models of COPD: Barriers, successes, and challenges. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;**21**(5):696-698.
- [149] YOU, R.X., THRIFT, A.J., MCNIEL, J.J., *et al.* Ischemic stroke risk and pas sive exposure to spouses's cigarette smoking. *Am J Public Health* 1999;**89**(4):512-515.
- [150] ZHENG, W., MCLAUGHLIN, J.K., CHOW, W.H., *et al.* Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. *Am J Epidemiol* 1993;**138**:965-972.
- [151] ZHONG, C.Y., ZHOU, Y.M., JOAD, J.P., *et al.* Environmental tobacco smoke suppresses nuclear factor-kappaB signaling to increase apoptosis in infant monkey lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**(4):428-436.
- [152] ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., PARENT, M.E., *et al.* Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;**27**:3-18.
- [153] ZHU, B.Q., SUN, Y.P., SIEVERS, R.E., *et al.* Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**(1):225-232.

Toulouse, 2009

NOM : **STAUB**

Prénom : **Anne**

TITRE : **Tabagisme passif et animaux de compagnie : bilan des connaissances actuelles**

RESUME : Les effets néfastes du tabagisme passif sur la santé de l'Homme constituent un sujet d'actualité, avec la sortie de nouvelles réglementations visant à protéger les non-fumeurs. L'auteur se penche dans ce travail sur l'intérêt que porte désormais la communauté scientifique au tabagisme passif de l'animal. Il resitue les enjeux du sujet dans une première partie, avec la parution récente d'études épidémiologiques animales. Dans une deuxième partie, l'auteur réalise un bilan des connaissances actuelles sur la toxicité de la fumée de cigarette ; il rappelle à cet endroit sa composition, ainsi que les apports de la toxicologie par inhalation et des études épidémiologiques humaines. Enfin, il détermine l'exposition de l'animal de compagnie à la fumée de cigarette dans son milieu de vie.

MOTS-CLES : Tabagisme passif, fumée de cigarette, fumée de tabac ambiante, animaux de compagnie, chien, chat, oiseau

ENGLISH TITLE : **Pets and passive smoking : a review**

ABSTRACT : The ill effects of passive smoking on human health are a current issue, in relation with new regulations passed in order to protect non-smokers. This report deals with the recent interest of the scientific community for pet exposure to second-hand smoke. First, the author presents the stakes of such a subject, with the publication in the last few years of epidemiologic studies on animals. Then, she reviews tobacco smoke's composition, toxicity and the contributions of inhalation toxicology and human epidemiologic studies. Finally, she assesses exposure of pets to second-hand smoke in their own environment.

KEYWORDS : Passive smoking, second-hand smoke, environmental tobacco smoke, pets, dog, cat, bird