



## 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 : 8625](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/8625)

**To cite this version :**

Roubaud, Sandrine. *Étude rétrospective sur la prédisposition des chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs de la gendarmerie aux tumeurs malignes des voies respiratoires et digestives hautes*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 109 p.

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

**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** :

<b>NEGRE</b>	M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES
	M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
	M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
	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. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
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. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1°  
CLASSE**

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
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. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
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*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT  
AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS  
CLASSE**

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **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*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe  
normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS  
CONTRACTUELS**

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

<b>ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS</b>
---

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*

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

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

## Remerciements

A notre Jury de thèse,

*Madame le Professeur Anne ROUSSIN,*

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Toulouse

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance,

CHU de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Veillez accepter mes hommages respectueux.

*Monsieur le Professeur Didier CONCORDET,*

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Mathématiques, Statistique, Modélisation

Pour son aide précieuse à l'analyse et à la conception de ce projet

Sincères remerciements.

*Monsieur le Professeur Claude PETIT,*

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pharmacie et Toxicologie

Qui m'a aidé dans la compréhension de la toxicologie.

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Veillez considérer mon respect le plus sincère.

*Madame Mélanie PASTOR*

Assistante d'Enseignement et de Recherche Contractuelle à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Médecine Interne - Cancérologie

Qui m'a confié ce travail et m'a guidé dans son élaboration.

Pour sa présence tout au long de ce travail. Pour sa grande disponibilité.

Sincères remerciements.

Au Centre National d'Instruction Cynophile de la Gendarmerie de Gramat (CNICG),

- Le lieutenant-colonel Christian ARBIOL, chef de corps du CNICG, qui m'a autorisé à effectuer la visite du centre et la consultation des dossiers archivés,
- Le gendarme Karine DEDIEU et le marechal des logis Laetitia MARTY de la cellule achat pour leur participation à la recherche des données archivées,
- Les gendarmes Patrick LEFEBVRE, Patrice TOURNIE, Nicolas BRAEMS et messieurs DEVEZ Jérôme et BIESUZ Laurent pour les instructeurs et les autres qui m'ont fait partager leur métier.
- Le vétérinaire principal François DULIEU, pour son aide précieuse, sa disponibilité et son accueil,

Au Docteur vétérinaire Aurélie LEVIEUGE, un grand merci pour son soutien, sa disponibilité et son aide lors des obstacles et bien sûr pour l'idée de cette thèse passionnante !

Merci aux maîtres-chiens Lionel SBAFFI et Frédérique LECLERC pour leur disponibilité, leurs réponses à mes nombreuses questions et leurs démonstrations.

## Dédicaces

*A ma famille,*

A mes parents,

Mon papa pour être toujours présent quand on a un souci ou des questions. Les gendres commencent à prendre le relai mais tu resteras pour tes filles celui qu'on appelle quand on ne sait pas. Merci pour nous avoir aidé durant toute notre scolarité, des devoirs à la maison aux concours à Paris !

Ma maman, pour être une véritable mère poule, toujours près de nous. Merci pour m'avoir communiqué ton amour de venir en aide aux autres, pour ton enseignement de la médecine si unique et passionnant, merci pour être cette super maman.

Merci pour votre précieuse disponibilité, votre modèle de vie de couple, toujours plus amoureux, de famille nombreuse, tout en conciliant l'épanouissement professionnel.

A mes sœurs,

Séverine pour ta joie de vivre, tes gaffes et ton français irremplaçable.

Je te souhaite de profiter de tout cet amour qui t'entoure, de continuer à t'épanouir dans cette vie de femme et de maman.

Cécile pour avoir été mon partenaire de jeu durant toute mon enfance avec le dessin en particulier les dames en papier. Je te souhaite de fonder une belle et grande famille avec ton Carlos.

Corinne pour ton rire bien sûr, tes « cassages » toujours bien placés, notre complicité fruit de longs bavardages le soir dans les lits. Je te souhaite de bien profiter de tes années étudiantes, de t'épanouir comme il se doit et bien sûr de rencontrer ton « prince charmant », romantique refoulée...

A mes beaux-frères

Olivier, merci pour rendre notre sœur si belle et si heureuse, pour avoir donné les premières petites filles, ces magnifiques poupées.

Carlos, pour avoir apporté le soleil espagnol dans la famille, pour perpétuer la fratrie féminine...

A mes nièces et futures nièces, et neveux peut-être.

Lizoé et Meiline, deux petits anges quand elles le veulent, pour vos touchants « tatie et tonton » et vos tendres câlins.

A ma grand-mère, mamie Raymonde pour ton caractère bien trempé et surtout ta volonté que j'admire. J'espère être aussi forte que toi à ton âge. Et bien sûr merci pour ta gourmandise et l'amour de la cuisine que tu m'as transmis.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins et ma cousine, qui ont bercé mon enfance et m'ont accompagné dans mes études, merci pour votre

A ma belle-famille, Xavier, Agnès, Joseph, Mathilde, Mamette, Papich et Mamone, et toute la grande famille, merci pour votre accueil, vos rires si communicatifs, vos grandes tablées en Auvergne et à Saint Sever.

A toute la famille qui m'a soutenu depuis là-haut, en votre mémoire.

A Sébastien, mon fiancé. Merci pour tous ces tendres souvenirs que l'on construit constamment merci d'être mon « prince charmant » et l'homme de ma vie.

*Aux amis*

Les véto,

Marie, pour ton dynamisme, ton envie de faire le tour du monde et toutes nos longues conversations,

Popo, pour ta rousse attitude et mes nombreux « squattages » goûter nutella, dîner et compagnie,

Vanessa, pour notre même vision de la vie (mariage, enfants...) et nos épreuves tunisiennes,

Céline, pour ta gentillesse et ta bonne humeur, la plus sympathique blonde que je connaisse,

Laura, pour nos pauses café et pour être la seule véto qui a eu le courage de travailler dans l'alimentaire,

Audrey, pour ta joie de vivre et ton besoin de changer ta passion pour les gros mammifères,

Magalie, pour tes gâteaux bleus et être notre « speedy gonzales »,

Charlotte et Hélène, les québécoises, pour l'une ses « ah ouais ? » et l'autre son humour.

Et tous les autres de la promo, Bodow, Julien, Nico, Stouf, Cloé, Sandra... pour ces bonnes années passées à l'école.

A mes docs, Canari et Amandine, Deb et Rominou, Pépé, Lourd et Pauline, Allain, Guigui, Fabien et Marie, Claire-Lyse, Marion et Fabien, Cassou, Caroline, et tous ceux que j'oublie, qui m'ont accueilli dignement dans cette école et m'ont fait rencontré l'homme de ma vie.

A mes amis d'enfance,

Claire et Mélanie, pour ces bons moments passés au lycée et cette amitié qui perdure.

Aux amis de prépas,

Didine, Maider et Aurélie, merci de m'avoir soutenu pendant ces dures années.



## Table des matières

Remerciements .....	4
Dédicaces .....	6
Table des matières .....	9
Tables des illustrations .....	12
Liste des abréviations .....	13
Introduction .....	14
PARTIE 1 / ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	17
1. ETIOPATHOGENIE DES CANCERS .....	18
1.1. Notions de génotoxicité et mutagénicité.....	18
1.2. Les bases génétiques du cancer.....	19
1.2.1. Les facteurs physiques .....	20
1.2.1.1. Les inflammations chroniques et les traumatismes .....	20
1.2.1.2. Données épidémiologiques chez l'homme .....	21
1.2.1.3. Données épidémiologiques chez l'animal .....	22
1.2.2. Mécanismes.....	23
1.2.3. Les principaux médiateurs reliant inflammation et cancer .....	25
1.2.4. Les facteurs chimiques.....	26
1.2.5. Les virus.....	26
2. FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS DANS LE DEVELOPPEMENT D'UN CANCER CHEZ LES CHIENS DE RECHERCHE DE LA GENDARMERIE .....	28
2.1. Prédispositions raciales des chiens de la gendarmerie.....	29
2.2. Les produits de recherche .....	30
2.2.1. Les stupéfiants .....	30
2.2.1.1. Le cannabis .....	31
2.2.1.1.1. Origine et composition du cannabis.....	31
2.2.1.1.2. Les dérivés du cannabis .....	31
2.2.1.1.3. Etude pharmacologique .....	32
2.2.1.1.3.1. Pharmacocinétique du THC.....	32
2.2.1.1.3.2. Pharmacodynamie du THC.....	33
2.2.1.1.4. Propriétés cancérigènes.....	34
2.2.1.1.4.1. Propriétés génotoxiques et mutagènes.....	34
2.2.1.1.4.2. Données épidémiologiques.....	35
2.2.1.1.4.3. La fumée vs le THC.....	36
2.2.1.1.4.4. Effet bénéfique ou délétère contre le cancer.....	37
2.2.1.1.4.4.1. Remède pharmacologique .....	37
2.2.1.1.4.4.2. Cannabis : immunosuppresseur .....	38
2.2.1.2. La cocaïne.....	40
2.2.1.2.1. Origine .....	40
2.2.1.2.2. Composition.....	41

2.2.1.2.3.	Fabrication .....	41
2.2.1.2.4.	Les dérivés de la cocaïne .....	42
2.2.1.2.5.	Etude pharmacologique .....	42
2.2.1.2.5.1.	Pharmacocinétique.....	42
2.2.1.2.5.2.	Pharmacodynamie .....	44
2.2.1.2.6.	Propriétés génotoxiques et cancérigènes .....	47
2.2.1.2.6.1.	Propriétés génotoxiques et mutagènes.....	47
2.2.1.2.6.2.	Données épidémiologiques.....	48
2.2.1.2.6.3.	Cocaïne : immunosuppresseur.....	48
2.2.1.2.6.4.	Cocaïne et inflammation chronique.....	49
2.2.1.3.	L'héroïne .....	50
2.2.1.3.1.	Origine .....	50
2.2.1.3.2.	Composition.....	51
2.2.1.3.3.	Fabrication .....	51
2.2.1.3.4.	Les différents types d'héroïne .....	52
2.2.1.3.5.	Etude pharmacologique .....	52
2.2.1.3.5.1.	Pharmacocinétique.....	52
2.2.1.3.6.	Propriétés génotoxiques et cancérigènes .....	55
2.2.2.	Les explosifs .....	56
2.2.2.1.	La nitroglycérine.....	57
2.2.2.1.1.	Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	57
2.2.2.1.2.	Effets sur la santé humaine .....	58
2.2.2.1.3.	Propriétés génotoxiques et mutagènes .....	58
2.2.2.2.	Le nitrate d'ammonium .....	59
2.2.2.2.1.	Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	59
2.2.2.2.2.	Effets sur la santé humaine .....	59
2.2.2.2.3.	Propriétés génotoxiques et mutagènes .....	60
2.2.2.3.	Le trinitrotoluène (ou 2,4,6-trinitrotoluène) .....	61
2.2.2.3.1.	Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	61
2.2.2.3.2.	Effets sur la santé humaine .....	62
2.2.2.3.3.	Propriétés génotoxiques et mutagènes .....	62
3.	CANCERS POTENTIELS LIES AUX PRODUITS DE RECHERCHE.....	64
3.1.	Incidence générale des cancers chez le chien .....	64
3.2.	Cancers pouvant être dus à des substances inhalées .....	65
3.2.1.	Epidémiologie générale.....	65
3.2.2.	Etiologie générale .....	67
3.2.3.	Pathogénie générale .....	69
3.2.4.	Types histologiques.....	69
3.3.	Cancers pouvant être dus à des substances ingérées.....	71
3.3.1.	Epidémiologie générale.....	71
3.3.2.	Etiologie générale .....	72
3.3.3.	Pathogénie générale .....	72
3.3.4.	Types histologiques.....	73
	PARTIE 2 / ETUDE RETROSPECTIVE.....	75
1.	OBJECTIF DE L'ETUDE.....	76

2.	MATERIELS ET METHODES .....	76
2.1.	Description de l'étude .....	76
2.2.	Cadre d'étude .....	77
2.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	77
2.4.	Recueil des données .....	77
2.5.	Analyse des données .....	78
3.	RESULTATS .....	79
3.1.1.	Caractérisation de l'exposition.....	79
3.1.2.	Suivi clinique des chiens.....	82
3.1.3.	Population .....	83
3.1.9.	Courbes de survie.....	92
3.1.10.	Prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs.....	93
4.	DISCUSSION .....	94
4.1.	Biais de l'étude .....	95
4.2.	Homogénéité et facteur de variation du lot.....	96
4.2.1.	Homogénéité des lots .....	96
4.2.2.	La race : principal facteur de variation .....	96
4.3.	La réforme et les décès chez les chiens de la gendarmerie .....	97
4.4.	Prévalence des cancers étudiés dans le groupe non exposé et exposé.....	97
4.5.	Perspectives.....	98
	Conclusion.....	99
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	103

## Tables des illustrations

### Index des tableaux

Tableau 1 : Inflammation et cancer chez l'homme et l'animal .....	23
Tableau 2 : Les principaux médiateurs inflammatoires et leur rôle .....	25
Tableau 3 : Quelques agents chimiques et les cancers associés .....	26
Tableau 4 : Agents viraux et cancers associés chez diverses espèces .....	27
Tableau 5 : Prédilection du Berger Allemand et du Berger Belge concernant les affections respiratoires, gastro-intestinales et les processus néoplasiques .....	29
Tableau 6 : Principaux effets psychotropes et périphériques du THC en fonction de la localisation de ses récepteurs .....	33
Tableau 7 : Présentation clinique en fonction des expositions au nitrate d'ammonium .....	60
Tableau 8 : Principales tumeurs malignes des voies respiratoires.....	70
Tableau 9 : Principales tumeurs malignes des voies aéro-digestives .....	74
Tableau 10 : Moyenne de la durée d'activité et d'âge de mise à la réforme et du décès .....	85
Tableau 11 : Répartition des motifs de décès chez les races les plus représentées dans l'étude .....	86
Tableau 12 : Moyenne de la durée d'activité et de l'âge de recrutement en fonction du groupe .....	88
Tableau 13 : Moyenne d'âge de mise à la réforme comparée au groupe exposé et non exposé .....	88
Tableau 14 : Motif de mise à la réforme des chiens .....	89
Tableau 15 : Motif du décès ou motivation de l'euthanasie des chiens de l'étude .....	91
Tableau 16 : Répartition des cas de chiens atteints des cancers étudiés en fonction de l'exposition.....	93
Tableau 17 : Analyse statistique de la prévalence des cancers recherchés dans la population étudiée .....	93

### Index des graphiques

Figure 1 : Métabolisation de l'héroïne en ses différents métabolites .....	52
Figure 2 : Composition du groupe d'étude selon la spécialité.....	84
Figure 3 : Répartition des races dans les 2 groupes d'étude .....	85
Figure 4 : Répartition de la population en fonction du sexe .....	87
Figure 5 : Représentation de la moyenne de durée d'activité et de l'âge de recrutement en fonction du groupe .....	88
Figure 6 : Répartition des motifs de mise à la réforme en fonction du groupe .....	89
Figure 7 : Répartition des motifs de décès ou de motivation à l'euthanasie en fonction du groupe.....	91
Figure 8 : Courbes de survie des chiens du groupe exposé et non exposé.....	92

## Liste des abréviations

AVP = Accident de la voie publique

COX-2 = cyclo-oxygénase 2

FeLV = (*Feline leukemia virus*) virus de la leucose féline

FeSV = (*Feline sarcoma virus*) virus du sarcome félin

IL-8 = (*Interleukin 8*) Interleukine 8

iNOS = nitric oxyde synthase

MMP = (*Matrix metalloproteinase*) Métalloprotéase matricielle

NF- $\kappa$ B = (nuclear factor-kappa B)

NO = oxide nitrique

PGE2 = Prostaglandine E2

SDTE = Syndrome dilatation-torsion de l'estomac

TNF $\alpha$  = (*Tumor Necrosis Factor Alpha*) Facteur de nécrose tumorale

VEGF = (*Vascular endothelial growth factor*) Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## Introduction

Le chien sert aux côtés de l'homme depuis l'antiquité. Déjà au XIII siècle avant Jésus-Christ, il était utilisé en tant que soldat à part entière. On le retrouve aujourd'hui dans de multiples fonctions au sein de l'armée, de la police, des douanes et de la gendarmerie. Dans la gendarmerie, les chiens sont généralement formés et entraînés à une spécialité (recherche de matières, de personnes, chien d'assaut,...). Environ 90 équipes cynophiles sont formées chaque année par le Centre Nationale d'Instruction Cynophile de la Gendarmerie de Gramat (CNICG).

Des maîtres-chiens rapportent le développement de cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez des chiens de spécialité recherche de stupéfiants. Lors des missions, ces chiens sont en contact direct avec les produits qu'ils recherchent. Ils peuvent alors les inhaler ou bien les ingérer. Il n'existe aucune étude sur la prédisposition des chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs aux processus néoplasique.

Le chien fait partie des espèces macrosomatiques qui présentent la fonction olfactive la plus développée et la plus exacerbée. En effet cette fonction est vitale pour ces animaux puisqu'elle joue un rôle essentiel dans la recherche de nourriture et les relations avec les congénères.

La supériorité olfactive du chien s'explique par diverses adaptations anatomiques et physiologiques des voies respiratoires supérieures. Premièrement, l'activité de reniflement, courante chez le chien, correspond à une augmentation du débit du courant aérien entrant dans les narines, favorisant ainsi le passage d'une plus grande quantité d'air dans les fosses nasales. Au niveau anatomique, le vestibule nasal, qui se trouve à l'intérieur des narines et qui régule la qualité de l'air entrant dans la cavité nasale, présente une structure plus complexe chez le chien que chez l'homme, où la cavité du vestibule est vide et courte.

L'acuité olfactive varie également par la surface de la muqueuse olfactive et le nombre de

cellules réceptrices. Ainsi, la surface de la muqueuse olfactive est par exemple de 200 cm<sup>2</sup> chez le Berger Allemand contre moins de 10 cm<sup>2</sup> chez l'Homme. Au niveau de l'épithélium, celui-ci est constitué de 200 millions de cellules olfactives chez le chien, contre environ 10 millions chez l'homme.

Ce développement plus poussé des voies respiratoires confère au chien une grande qualité olfactive mais peut également rendre ces voies plus sensibles aux produits toxiques aéro-transportés. En effet en dépit de la faible prévalence des tumeurs des cavités naso-sinusales, le chien est l'espèce la plus touchée par ces derniers.

Un nombre très important de substances sont reconnues carcinogènes (> 1500 chez l'homme). Les principales catégories d'agents chimiques cancérigènes constituent les hydrocarbures polycycliques, les substances azotées, les substances minérales, les substances à action hormonales, les toxiques végétaux et d'autres agents. Les principes actifs de certains stupéfiants et explosifs sont incriminés dans le développement de tumeur. En effet leur toxicité pour la plupart engendre des modifications du génome qui peuvent ou non promouvoir une transformation maligne. Ces substances sont fréquemment inhalées voire ingérées par les chiens de la gendarmerie lors de leur activité. Leur toxicité peut donc agir localement sur les muqueuses respiratoires et orales et favoriser les processus néoplasiques au niveau de ces dernières. Le développement de ces affections met en jeu la santé de l'animal et donc sa carrière. Or la formation d'un chien de la Gendarmerie est un investissement coûteux : le prix de revient global de la formation est estimé à une trentaine de milliers d'euros (coût prenant en compte l'ensemble des charges du centre, la rémunération et les charges sociales des stagiaires et du personnel affecté). Le développement de ces affections est donc un enjeu économique pour la gendarmerie.

Dans cette thèse nous tenterons d'évaluer la prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez les chiens de la gendarmerie, afin d'estimer l'impact des stupéfiants et des explosifs sur le développement de ces affections.

Après avoir décrit l'étiopathogénie générale des néoplasies qui peuvent être rencontrées chez les chiens de recherche, nous envisagerons les facteurs de risque liés directement à la spécialité de ces chiens. Enfin nous présenterons les cancers qui peuvent survenir chez les chiens exposés aux toxiques tels que les stupéfiants et les explosifs.

Cette synthèse bibliographique introduira ainsi l'étude rétrospective menée sur les chiens réformés de la gendarmerie. La prévalence de ces cancers sera évaluée et comparée à la population générale. Les résultats seront ensuite discutés.

## **PARTIE 1 / ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## 1. ETIOPATHOGENIE DES CANCERS

### 1.1. Notions de génotoxicité et mutagénicité

Par définition, une molécule est génotoxique si elle peut modifier la structure du génome, en se fixant sur l'ADN par covalence, en s'intercalant dans l'hélice, ou en provoquant la rupture, simple ou double brin. Elle peut également le faire de manière indirecte en inhibant la réparation, en provoquant des mitoses anormales, des modifications du nombre de chromosomes, ou du cycle cellulaire.

Toutes ces lésions sont plus ou moins mutagènes et tout ce qui est mutagène est potentiellement carcinogène.

Il existe différents tests pour évaluer le potentiel carcinogène d'un produit. Les tests de génotoxicité à court terme sont les plus utilisés. Il s'agit d'évaluer le pouvoir mutagène sur des bactéries (test d'Ames), de détecter les cassures chromosomiques (test du micronoyau ou MLA : Mouse Lymphoma Assay) et d'explorer la réparation de l'ADN (test UDS ou SCE).

La présente liste répertorie les principaux tests effectués lors de l'étude de la génotoxicité d'un produit :

- Test de mutation génique sur bactéries (test d'Ames) : ce test se base sur l'hypothèse qu'une molécule mutagène chez les bactéries est potentiellement carcinogène chez l'animal d'expérience et donc suspectée chez l'homme.
- Test cytogénétique in vitro d'évaluation des dommages chromosomiques ou test de lymphome de souris/TK (test MLA). Ce test permet de détecter à la fois l'induction de

mutations géniques et l'activité clastogène, c'est-à-dire la capacité à réaliser des cassures double brins.

- Test in vivo détectant les dommages chromosomiques sur cellules hématopoïétiques de rongeur, appelé test du micronoyau. Ce test a pour objectif de détecter des cassures de chromosomes in vivo.
- Exploration de la réparation de l'ADN in vitro/in vivo. Il existe deux tests : le premier est la synthèse d'ADN non programmée (ou UDS : Unscheduled DNA Synthesis) qui explore la réparation par excision. Le but est d'identifier les substances qui induisent la réparation de l'ADN après excision et élimination d'un segment d'ADN contenant la région endommagée par l'agent physique ou chimique. Le deuxième test est l'Echange de Chromatides Sœurs (SCE) qui explore la réparation par recombinaison in vitro/in vivo. Les échanges de chromatides sœurs découlent de cassures dans l'ADN et de la réversion des fragments brisés à une position presque équivalente après échange entre les deux chromatides sœurs d'un même chromosome.

Lors d'une réponse positive à l'un des tests, le produit est suspecté génotoxique. Pour pouvoir conclure, des tests dits de deuxième ligne doivent être réalisés ainsi qu'une cancérogenèse in vivo, méthode la plus fiable.

## 1.2. Les bases génétiques du cancer

Le cancer est une maladie qui a pour origine des dommages à l'ADN, qui conduisent à une croissance cellulaire incontrôlée. Ces altérations génétiques sont non létales et peuvent être induites par l'action de facteurs environnementaux, physiques et chimiques, ou héréditaires.

La transformation néoplasique résulte d'anomalies de l'expression des gènes régulant la croissance cellulaire. Plusieurs classes de gènes régulateurs en sont les cibles principales, en particulier, les proto-oncogènes et les anti-oncogènes.

Les proto-oncogènes sont des gènes impliqués dans la stimulation et le contrôle normal de la division et donc de la prolifération cellulaire. Ils sont susceptibles, s'ils sont altérés qualitativement ou quantitativement, de provoquer une croissance anarchique de la cellule

touchée et donc de devenir des oncogènes.

Les anti-oncogènes, à l'inverse, protègent la cellule contre une croissance anarchique. On les appelle également «gènes suppresseurs de tumeurs». Lors d'une altération de ces gènes, ils ne peuvent plus remplir leur fonction, une croissance anarchique tumorale peut alors se mettre en place.

Les autres classes comprennent les gènes régulant l'apoptose et ceux régulant la réparation de l'ADN. Lorsque ces derniers sont altérés ou perdus, l'instabilité génomique qui en résulte, favorise les mutations d'autres gènes et leur intégration dans le génome.

Les trois principaux mécanismes génétiques en jeu sont donc l'activation d'oncogènes, l'inactivation d'anti-oncogènes et la surexpression de gènes inhibant la mort cellulaire.

La cause spécifique de la plupart des cancers spontanés est cependant inconnue. Certaines conditions, facteurs de prédisposition ou causes directes sont tout de même identifiés selon les cas. Certaines substances, appelées carcinogènes, sont capable de déclencher un cancer. Par définition, ces substances ou agents sont capables d'induire, seul ou en association, chez les hommes ou les animaux exposés, une incidence de cancer plus élevée que dans la population contrôlée non exposée.

Ces carcinogènes sont divisés en trois catégories : les agents physiques telles que les inflammations ou les traumatismes, les agents chimiques et les virus. Ils sont incriminés dans le développement de plusieurs cancers chez l'homme comme chez l'animal.

### 1.2.1. Les facteurs physiques

#### 1.2.1.1. Les inflammations chroniques et les traumatismes

L'association inflammation et cancer est décrite et illustrée à travers divers exemples en cancérologie humaine et animale.

### 1.2.1.2. Données épidémiologiques chez l'homme

Environ 25% des cancers chez l'homme sont associés à une inflammation chronique causée par une infection, une maladie auto-immune ou des conditions inflammatoires d'origine incertaine [Porta et coll., 2011].

#### ⤴ Infections chroniques et cancers [Porta et coll., 2011]

Les infections chroniques causées par des agents infectieux sont à l'origine de 8 à 17% des cancers chez l'homme.

Les infections bactériennes sont impliquées dans plusieurs cancers. Des études ont ainsi établi un lien entre *Helicobacter pylori* et les cancers gastriques. En effet *H. pylori* est une cause majeure de l'inflammation de l'estomac, provoquant des ulcères, des adénocarcinomes gastriques et des lymphomes de type MALT (Mucosa Associated Lymphoide Tissue). L'infection à *H. pylori* serait responsable de 5,5% des cancers dans le monde.

De même les infections parasitaires largement répandues dans les populations pauvres sont incriminés dans le développement de certains cancers. En effet des études épidémiologiques montrent une corrélation significative entre la survenue de ces cancers dans des régions géographiques, où un parasite spécifique est endémique. Quelques parasites tel que *Schistosoma haematobium* ont récemment été classifiés en tant que carcinogènes humains.

#### ⤴ Inflammations chroniques et cancers [Kundu et Surh, 2008]

Les inflammations chroniques peuvent être considérées comme des lésions précancéreuses. En effet elles sont potentiellement réversibles, précèdent et favorisent la cancérisation. Cependant, dans de nombreux cas, elles ne donnent pas lieu au développement d'un cancer.

#### ⤴ Traumatismes et cancers

Enfin une association entre un traumatisme et le développement de tumeur est décrite dans

quelques cas. En effet des traumatismes assez sévères causant une atrophie testiculaire, sont considérés comme un facteur de risque pour les cancers des testicules, bien que les études épidémiologiques soient pour le moment non conclusives [Merzenich et coll., 2000]. De nombreux cas de développement de cancer du sein précédé d'un traumatisme ont également été publiés [Fink et coll., 2002]. Les mécanismes sont encore peu connus et les études épidémiologiques ne permettent jusqu'à présent que de suggérer une relation de cause à effet.

#### 1.2.1.3. Données épidémiologiques chez l'animal

Chez l'animal les données sont moins importantes mais toutefois présentes, qu'il s'agisse d'une infection, d'une inflammation chronique idiopathique ou d'un traumatisme. Quelques exemples sont cités ci-après.

L'exemple le plus pertinent d'infection parasitaire liée au un processus tumoral est la spirocerose. En effet, chez le chien, la spirocerose est associée au cancer de l'œsophage. Le développement d'ostéosarcomes et de fibrosarcomes de l'œsophage a été observé chez des chiens infectés par *Spirocerca lupi*, et l'incidence de ces cancers augmente de façon significative dans les zones endémiques à *S. lupi*. La pathogénie de *S. lupi* n'est pas clairement établie. Les lésions induites par ce ver provoquent une réaction inflammatoire sévère qui est suspectée être à l'origine de la prolifération incontrôlée des fibroblastes. [Ranen et coll., 2004]

Ce mécanisme est également suggéré dans le développement des sarcomes aux sites d'injection chez le chat, exemple illustrant l'association entre une inflammation chronique et un cancer. On trouve également chez le chien des lésions de kératite pigmentaire chronique associées à des processus néoplasiques de la cornée, notamment des carcinomes épidermoïdes [Withrow et Vail, 2007 a.].

Enfin une partie des ostéosarcomes canins a été associée à des antécédents de fractures, ou bien de pose d'implants métalliques, bien que la majorité se développe spontanément. Le développement de sarcomes sur le site d'implants métalliques a été signalé chez l'homme, le chien, et sur des modèles de laboratoire. Il est cependant difficile de distinguer si le développement du sarcome est lié à la rupture des dispositifs de fixation ou d'autres facteurs,

telle qu'une infection. Une étude a examiné la relation entre les implants métalliques et le développement des tumeurs chez des chiens. Ils ont conclu que l'utilisation d'implants métalliques n'était pas un facteur de risque de développement d'une tumeur osseuse. Cependant d'autres types d'implants sont sporadiquement impliqués en médecine humaine et vétérinaire [Li et coll., 1993].

Tous ces exemples sont en faveur d'un lien entre une inflammation persistante d'origine infectieuse, traumatique ou non déterminée, et le développement de tumeurs. Les mécanismes sont précisés dans le paragraphe suivant.

Le tableau 1 présente les principaux exemples décrits chez l'homme et l'animal.

Tableau 1 : Inflammation et cancer chez l'homme et l'animal  
[Porta et coll., 2011][Kundu et Surh, 2008]

Agent	Pathogène	Cancer associé	Espèce
Bactéries	Helicobacter pylori	Adénocarcinome gastrique	Homme
Helminthes	Schistosoma haematobium Clonorchis sinensis Opisthorchis viverrini Spirocerca lupi	Carcinome de la vessie Cholangiocarcinome Cholangiocarcinome Sarcome œsophagien	Homme Homme Homme Chien
Inflammations chroniques	Pancréatite chronique Inflammation chronique de la prostate Inflammation du poumon Endométrite Maladie inflammatoire de l'intestin Lésions de kératose actinique Panniculite et fibromatose Entérites chroniques lymphoplasmocytaires Uvéite chronique	Carcinome pancréatique Cancer de la prostate  Cancer du poumon Adénocarcinome endométrioïde Cancer colorectal  Carcinome épidermoïde Fibrosarcome Lymphome digestif  Sarcome intra-oculaire	Homme Homme  Homme Homme Homme  Chat Chat Chat  Chat

### 1.2.2. Mécanismes

Une réponse inflammatoire persistante représente une base pathologique majeure du développement d'une tumeur. En effet ceci peut promouvoir la transformation maligne du

tissu via divers mécanismes détaillées ci-après.

Premièrement, lors d'une réponse à un stimulus proinflammatoire, les cellules du système immunitaire génèrent des espèces réactives oxygénées (ROS, *Reactive Oxygen Species*) et des espèces réactives oxygénées et azotées (RONS, *Reactive Oxygen Nitrogen Species*), qui sont des radicaux libres.

Dans un tissu où l'inflammation persiste, il y a une production excessive de ceux-ci, qui génère un stress oxydatif. Cet état cause des dommages à l'ADN telles que des cassures ou des modifications des bases de l'ADN. Ces lésions peuvent alors entraîner l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, ainsi que des erreurs de réplication, soit une instabilité génomique [Kundu et Surh, 2008].

Deuxièmement, une inflammation entraîne la perturbation d'évènements épigénétiques.

Les mécanismes épigénétiques correspondent à toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN et qui ne modifient pas la séquence du gène mais l'organisation chromatinienne, et donc l'accessibilité aux facteurs de régulation génique.

Les altérations épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN ou des modifications des histones, semblent initier des processus qui résultent en une perte ou une activation de la transcription de gènes.

En effet, la méthylation de l'ADN représente un important contrôle épigénétique de l'expression des gènes. Par exemple une perte ou un gain de méthyl-cytosine a été impliqué dans de nombreux cancers humains. L'hyperméthylation de promoteurs de gènes suppresseur de tumeur, rendant ces gènes silencieux, perturbe le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Cet ensemble d'évènements est reconnu comme un important mécanisme dans la genèse tumorale [Kundu et Surh, 2008].

Troisièmement, de nombreux facteurs pro-inflammatoires favorisent l'angiogenèse. Les macrophages, les mastocytes et les neutrophiles y jouent un rôle important en sécrétant des facteurs (VEGF, IL-8, TNF $\alpha$ , MMP et d'autres) augmentant la perméabilité vasculaire. Cependant le rôle de ces facteurs, décrit par la suite, reste encore discuté. Il existe de plus au sein du microenvironnement tumoral, divers mécanismes induits par les cellules tumorales qui entretiennent un état inflammatoire [Kundu et Surh, 2008].

En ce qui concerne les défenses immunitaires, certaines cellules inflammatoires et les cellules tumorales inhibent les lymphocytes T cytotoxiques, et diminuent ainsi la réponse immunitaire anti-tumorale [Baniyas, 2006].

Enfin, les cellules épithéliales endommagées par l'inflammation sont généralement remplacées. La division cellulaire dans le cadre de ces dommages à l'ADN entraîne des risques accrus de mutation et d'instabilité génétique, conduisant à la transformation maligne [Baniyas, 2006].

### 1.2.3. Les principaux médiateurs reliant inflammation et cancer

Dans le cas d'une infection chronique et uniquement, l'inflammation est déclenchée par l'activation des récepteurs Toll-like, récepteurs de reconnaissance des agents pathogènes. Ces récepteurs peuvent être exprimés par les cellules appartenant au système immunitaire inné (macrophages, neutrophiles, éosinophiles, mastocytes, cellules dendritiques) ou acquis (lymphocytes B et T), ainsi que par d'autres types cellulaires. La liaison de ces récepteurs avec des agents pathogènes conduit à l'activation de facteurs de transcription déclenchant la réponse inflammatoire [Porta et coll., 2011].

Dans les autres cas, un grand nombre de molécules inflammatoires interviennent dans la transformation d'un tissu inflammatoire en tissu tumoral. Afin de comprendre leur différent rôle, le tableau 2 récapitule leurs principales fonctions [Kundu et Surh, 2008].

Tableau 2 : Les principaux médiateurs inflammatoires et leur rôle  
[Porta et coll., 2011][Kundu et Surh, 2008]

Médiateurs inflammatoires	Rôle dans l'association inflammation-cancer
Cytokines pro-inflammatoires	Induisent des dommages à l'ADN Stimulent l'angiogenèse inflammatoire Stimulent la prolifération cellulaire et inhibent l'apoptose
Chemokines	Ont un rôle attractif pour les cellules inflammatoires et immunitaires dans le microenvironnement tumoral Favorisent la migration des cellules tumorales et facilitent ainsi les métastases Stimulent l'angiogenèse inflammatoire
COX-2	Contribue à maintenir un état inflammatoire persistant au niveau des lésions précancéreuses et cancéreuses Favorise la prolifération cellulaire et bloquent l'apoptose

iNOS	Induit des dommages à l'ADN Produit des médiateurs pro-inflammatoires, par exemple NO
NO	Stimule la prolifération cellulaire Provoque des lésions de l'ADN par nitration de bases nucléotidiques
NF-κB	Stimule la production de médiateurs pro-inflammatoires Augmente l'expression de protéines anti-apoptotiques et aide les cellules transformées à échapper à l'apoptose Entraîne la transcription de gènes favorisant la prolifération et la survie cellulaire.

#### 1.2.4. Les facteurs chimiques

Divers produits chimiques sont incriminés dans le développement de cancers et certains sont même classés cancérigènes pour l'homme. Divers exemples décrits chez l'animal sont illustrés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Quelques agents chimiques et les cancers associés [Westbrook et coll., 2010]

Agent chimique	Néoplasie	Espèces
Cyclophosphamide	Carcinome transitionnel de la vessie	Chien
Œstrogène	Carcinome mammaire	Chien
Testostérone	Adénome périanal	Chien
Pollution	Carcinome épidermoïde amygdalien	Chien
UV	Carcinome épidermoïde cutané, Hémangiosarcome cutané	Chien, Chat Chien

La carcinogenèse due aux agents chimiques se déroule hypothétiquement en deux étapes : l'initiation et la promotion. L'initiation consiste en une lésion irréversible de l'ADN cellulaire. La cellule devient alors plus sensible aux promoteurs carcinogènes. Puis la promotion induit le développement de lésions prolifératives sur un tissu ayant subi la phase d'initiation.

#### 1.2.5. Les virus

Les virus à ADN et à ARN se distinguent des autres agents infectieux par une action carcinogène directe sur le génome cellulaire, et non via l'inflammation chronique. En effet l'intégration de la totalité ou d'une partie de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte est la première étape dans la transformation maligne. Les rétrovirus transforment les cellules par deux mécanismes. Certains virus insèrent directement un oncogène viral dans l'information

génétique de la cellule et apporte ainsi la séquence oncogène transformante. Les autres, ne possédant pas d'oncogène viral, insèrent l'ADN proviral près d'un oncogène cellulaire. Ainsi ce dernier est surexprimé. Cette transformation est irréversible et est transmise aux cellules filles. Le processus tumoral est alors enclenché.

Il existe une centaine de virus oncogènes (à ADN et à ARN) chez une grande variété d'espèce. Chez les animaux domestiques, certaines infections virales ont été associées à des tumeurs. Quelques exemples sont présentés dans le tableau 4.

Par exemple, les papillomavirus donnent lieu à des papillomes bénins chez de nombreuses espèces, y compris les bovins, les chevaux et les chiens. Ces virus sont généralement éradiqués par le système immunitaire, habituellement sur une période de 6 mois, et chez les chiens, ils sont habituellement rencontrés chez les jeunes animaux. Occasionnellement, ils peuvent donner lieu à des tumeurs malignes [Withrow et Vail, 2007 a.].

Chez le chat, l'exemple le plus pertinent est le virus de la leucose féline (FeLV) qui a été associé à un grand nombre de tumeurs. Il s'agit notamment de lymphomes dont la localisation varie selon le sous-type et l'âge de l'animal. Chez les chats, la leucémie aiguë lymphoblastique est reliée au statut FeLV positif chez plus de 2/3 des cas. Cependant la plupart des chats présentant une leucémie lymphoïde chronique sont FeLV négatifs.

Le FeLV est également accusé d'être à l'origine de fibrosarcomes et de chondromes multicentriques chez les jeunes chats. Le FIV, pour sa part, est associé aux lymphomes nasaux ainsi que d'autres cancers chez des chats généralement âgés [Withrow et Vail, 2007 a.].

Tableau 4 : Agents viraux et cancers associés chez diverses espèces

Famille	Virus	Cancer	Espèce
Herpesviridae	Virus d'Epstein Barr (EBV)	Lymphome de Burkitt, carcinome du nasopharynx	Homme
	Virus de la maladie de Marek	Lymphome (maladie de Marek)	Poule
Papovaviridae	Papillomavirus	Papillomes, carcinomes	Nombreuses espèces

Flaviviridae	Virus de l'hépatite C	Carcinome hépatique	Homme
Retroviridae	Virus leucémogènes et sarcomatogènes murin	Leucémie, lymphomes, sarcomes	Souris
	FeLV / FeSV	Leucémies, lymphomes, sarcomes	Chat
	Virus leucémogène bovin (BLV)	Lymphomes, leucémies	Bovin

## 2. FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS DANS LE DEVELOPPEMENT D'UN CANCER CHEZ LES CHIENS DE RECHERCHE DE LA GENDARMERIE

Selon leur spécialité, les chiens de la gendarmerie ne sont pas exposés aux mêmes risques. En effet, les chiens de la gendarmerie sont regroupés en deux catégories : les chiens d'investigations et les chiens de recherche. Les premiers se divisent en 3 groupes : garde et patrouille, mordant, et chiens d'assaut. Les deuxièmes se partagent en 3 spécialités : recherche de stupéfiants, recherche d'explosifs, et piste (recherche d'humains). Selon les capacités du chien ils sont pour la plupart formés également à la défense pour ces 3 dernières spécialités.

Seuls les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs sont en contact avec des substances plus ou moins toxiques. Ils sont donc exposés à des risques liés à la nature de ces produits.

On considère donc que les chiens de recherche peuvent être sujets aux cancers via principalement deux facteurs : les facteurs chimiques à savoir les produits de recherches et les facteurs physiques, l'inflammation suite aux propriétés irritantes de ces produits.

Avant d'étudier la toxicité des matières recherchées, nous nous intéressons aux facteurs raciaux pouvant avoir une influence sur l'incidence des cancers chez ces chiens.

## 2.1. Prédispositions raciales des chiens de la gendarmerie

Deux races sont principalement utilisées dans la gendarmerie : le Berger Allemand et le Berger Belge. Les variétés de ce dernier sont constituées du Groenendael, du Tervueren, du Laekenois et du Malinois, qui lui seul représente plus de 90% de l'effectif du Berger Belge.

Ces deux races sont prédisposées à des affections respiratoires, gastro-intestinales et néoplasiques, qui sont répertoriées dans le tableau 5. Ces affections peuvent influencer la prévalence de certains cancers recherchés, d'une part si la race est directement prédisposée, comme pour le cancer des cavités nasales chez le Berger Allemand, et d'autre part si les affections se traduisent par des inflammations chroniques pouvant évoluer en processus néoplasique.

Tableau 5 : Prédisposition du Berger Allemand et du Berger Belge concernant les affections respiratoires, gastro-intestinales et les processus néoplasiques [Gough et Thomas, 2009]

	Berger Allemand	Berger Belge
Affections respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspergillose</li> <li>- Hémorragie spontanée du thymus</li> <li>- Kyste dermoïde nasal</li> </ul>	
Affections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs buccopharyngées</li> <li>- Mégaoesophage idiopathique congénital</li> <li>- Mégaoesophage secondaire</li> <li>- Intussusception gastro-oesophagienne</li> <li>- Dilatation-torsion de l'estomac</li> <li>- Surpopulation bactérienne dans IG ou SIBO</li> <li>- Entérite lymphoplasmocytaire</li> <li>- Volvulus du petit intestin</li> <li>- Gastroentérite, entérite et entérocolite éosinophiliques</li> <li>- Colite chronique idiopathique (lymphoplasmocytaire)</li> <li>- Fistules périanales</li> <li>- Fibrose hépatique idiopathique</li> <li>- Shunt porto-systémique congénital</li> <li>- Hémangiosarcome hépatique</li> <li>- Atrophie pancréatique juvénile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome gastrique</li> </ul>

Processus néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs buccopharyngées</li> <li>- Tumeurs des glandes sudoripares</li> <li>- Trichoépithélioma</li> <li>- Adénocarcinome du sac anal</li> <li>- Hémangiome cutané</li> <li>- Hémangiosarcome cutané</li> <li>- Hémangiopéricytome</li> <li>- Lymphome : incidence plus élevée chez cette race, la plupart des cas sont observés chez des chiens d'âge moyen (6-7 ans)</li> <li>- Kérato-acanthome</li> <li>- Myxome/Myxosarcome</li> <li>- Tumeurs des cavités nasales</li> <li>- Hémangiosarcome (cardiaque, splénique, hépatique, etc...)</li> <li>- Tumeur colorectale</li> <li>- Cystadénocarcinomes rénaux</li> <li>- Insulinome</li> <li>- Tumeur hypophysaire</li> <li>- Tumeur de la corticosurrénale</li> <li>- Mélanome épibulbaire</li> <li>- Mélanome de l'uvée antérieure</li> <li>- Tumeurs testiculaires</li> <li>- Thymome</li> </ul>	- Carcinome gastrique
------------------------	---	-----------------------

D'après ces données, il existe une prédisposition raciale ou du moins une incidence plus élevée chez le Berger Allemand pour l'aspergillose, les tumeurs buccopharyngées, les tumeurs des cavités nasales, l'hémangiosarcome hépatique, le lymphome. Or ces cancers font partis de ceux recherchés chez les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs. Leur incidence calculée dans notre étude sera donc à pondérer [Gough et Thomas, 2009].

## 2.2. Les produits de recherche

Il s'agit à présent d'étudier la part des produits de recherche dans le développement de cancers chez les chiens de la gendarmerie. Les mécanismes reliant l'inflammation au processus néoplasique ont été vus dans le chapitre précédent. Il s'agit à présent de s'intéresser aux facteurs chimiques, en particulier leurs propriétés carcinogènes.

### 2.2.1. Les stupéfiants

Les stupéfiants regroupent une grande quantité de substance. Le chien de recherche en est

formé à un nombre très réduit. Nous nous limitons donc ici aux principaux stupéfiants: le cannabis, la cocaïne et l'héroïne.

#### 2.2.1.1. Le cannabis

Il appartient au groupe des hallucinogènes ou « psychodysléptiques », substances qui provoquent à plus ou moins forte dose des troubles de la perception, des hallucinations et des psychoses. On y trouve également le LSD, la phencyclidine, le psilocybe et des drogues de synthèse [Nahas, 1994] [Observatoire géopolitique des drogues, 1996].

##### 2.2.1.1.1. Origine et composition du cannabis

Le chanvre (*Cannabis sativa L.*) est une plante herbacée annuelle de la famille des Cannabaceae. Le seul cannabinoïde naturel ayant des propriétés psychoactives est le  $\Delta^9$ -tétrahydro-cannabinol ou THC. La plante renferme également d'autres cannabinoïdes comme le cannabinol, le cannabidiol, et le cannabichromène. Outre les cannabinoïdes, plus de 360 composés ont été répertoriés, comme par exemple des terpènes, des alcaloïdes, des stéroïdes et des flavinoïdes.

On peut observer chez *Cannabis sativa L.* subsp. *sativa* les concentrations en THC les plus élevées. Il existe plusieurs sous espèces cultivées avec des teneurs en THC différentes. Le chanvre indien, étant la sous-espèce la plus répandue, on se limitera donc à cette sous-espèce. [Bruneton, 1987 a.]

##### 2.2.1.1.2. Les dérivés du cannabis

Le cannabis est utilisé sous différentes formes, dérivées de la plante :

- Le bhang est un mélange des sommités florifères mâles et femelles présentées en suspension dans un corps gras. Il est surtout trouvé en Inde.
- La résine (ou haschisch) est agglomérée sous forme de plaques de 200 à 250g, elle est utilisée sous forme de boulettes mélangées à du tabac avant d'être fumée. Elle contient entre 5 à 20% de THC.
- L'herbe ou ganjah : correspond aux sommités florifères femelles séchées. Fumée pure ou mélangée au tabac, elle contient de 2 à 5% de THC.

- L'huile, la plus riche en THC, puisqu'elle en contient entre 50 et 60% est utilisée en étalant quelques gouttes sur une cigarette classique juste avant de la fumer.

[Nahas, 1994] [Observatoire géopolitique des drogues, 1996] [Bruneton, 1987 a.]

#### 2.2.1.1.3. Etude pharmacologique

Nous limitons cette partie à l'étude du THC, principal cannabinoïde du cannabis.

##### 2.2.1.1.3.1. Pharmacocinétique du THC

Il est estimé que plus de 60% du THC contenu dans une cigarette de cannabis est absorbé. Bien qu'elle contienne en moyenne 2% de THC, 10mg de THC pourrait être délivré aux poumons. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 10 minutes [Gilman et coll., 1985]. Lors d'ingestion, seul 6 à 20% de la dose ingérée atteint la circulation systémique. A dose administrée équivalente, le pic de concentration plasmatique reste plus élevé lors d'inhalation. [Ellenhorn et Barceloux, 1988 c.]

Le THC étant très liposoluble, il est rapidement absorbé, distribué dans les tissus riches en graisse et stocké dans le tissu adipeux. Le THC se retrouve en majorité au niveau des poumons, du foie et des reins. Il atteint également le cœur, la rate et les autres glandes endocrines. Moins de 1% de la dose absorbée se retrouve au niveau du cerveau. Le temps de demi-vie plasmatique du THC est estimé à 4,3 jours avec des extrêmes allant de 2,6 à 12,6 jours. La persistance du THC dans le corps s'explique par son accumulation dans les tissus graisseux, suivi d'un retour dans la circulation générale pour être éliminé. [Ellenhorn et Barceloux, 1988 c.] [William et coll., 1990] [Nahas, 1994]

Il est rapidement biotransformé en un métabolite actif, le 11-hydroxy-tétracannabinol, lequel produit des effets identiques. Celui-ci est converti à son tour en métabolites inactifs [Gilman et coll., 1985]. 80% de la dose est excrété durant les 5 premiers jours suivant l'administration. Approximativement 65% de cette dose est excrétée dans les fèces et 20% dans les urines [DHHS/NIDA, 1986]. L'élimination complète peut parfois nécessiter plus d'un mois du fait du stockage important dans les graisses. [Nahas et coll., 1992]

#### 2.2.1.1.3.2. Pharmacodynamie du THC

Le mécanisme d'action du THC n'est pas encore bien connu.

Les études sur les effets du cannabis ont conduit à la découverte d'un système cannabinoïde endogène composés de récepteurs et de molécules endogènes spécifiques aux cannabinoïdes.

L'arachidonyl-éthanolamide ou anandamide, et le 2-arachidonoyl glycérol sont les molécules endogènes spécifiques aux récepteurs cannabinoïdes, produites dans le cerveau et dans d'autres tissus [Klein et coll., 2003]. Ces récepteurs se localisent dans différentes régions du cerveau, à savoir le cortex, l'hippocampe, le striatum et le cervelet. Le cannabis et ses constituants se lient à ces récepteurs dans le cerveau et sont responsables de ses effets psychotropes. Il existe également des effets périphériques du cannabis que les pharmacologistes ne parviennent pas encore aujourd'hui à dissocier des effets sur le cerveau [Piomelli, 1999]. Ces derniers sont répertoriés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Principaux effets psychotropes et périphériques du THC en fonction de la localisation de ses récepteurs [Piomelli, 1999]

Localisation des récepteurs	Effets psychotropes	Effets périphériques
Cortex	Euphorie Dérangements des processus attentifs	Dilatation de la musculature bronchique Inhibition de la réponse immunitaire Dilatation des vaisseaux sanguins Réduction du transit intestinal Contrôle de la douleur périphérique
Hippocampe	Affaiblissement de la mémoire à court terme	
Striatum	Réduction de l'activité motrice Perte de la notion du temps	
Cervelet	Troubles de la coordination motrice	

Le THC induit une tachycardie proportionnelle à la dose. Mais les effets cardiovasculaires dépendent de l'espèce, de la dose, de la fréquence et de la durée d'application ainsi que de la voie d'administration.

Il agit en tant qu'analgésique et anticonvulsivant dose-dépendant. Il présente des interactions avec tous les neurotransmetteurs majeurs du système nerveux central, comme la sérotonine, la

dopamine, l'acétylcholine, la norépinéphrine. De plus, il se lie de façon spécifique à des récepteurs du cervelet et du cortex frontal. Il en résulte une euphorie, associée à une détérioration de la vigilance, de la mémoire, de l'audition, de la vision et du toucher, qui peut durer 2 à 4 heures après l'inhalation de la fumée.

Son action sur l'appareil respiratoire se manifeste par une bronchodilatation, que le cannabis soit inhalé ou ingéré. Il présente également des actions sur l'œil, la thermorégulation et les glandes endocrines.

#### 2.2.1.1.4. Propriétés cancérigènes

##### 2.2.1.1.4.1. Propriétés génotoxiques et mutagènes

Plusieurs tests de micronoyau ont été réalisés sur des supports différents et présentent des résultats contradictoires. Le test de micronoyau sur des érythrocytes polychromatiques de mammifères, et le test SCE (Echange de Chromatides Sœurs) in vivo sur des lymphocytes humains, qui explore la réparation de l'ADN par recombinaison, se sont tous les deux révélés positifs. Ceci traduirait que le cannabis est capable de modifier le nombre de chromosomes. Le THC, le cannabidiol et le cannabinoïde ont été testés et se sont révélés positifs pour chacun de ces tests [Zimmerman & Raj, 1980]. Mais d'après l'étude de Chan et coll. en 1996, les tests de micronoyau chez des souris mâles et femelles ont présenté des résultats négatifs. Toutefois dans leur étude, le THC induisait une augmentation du nombre de SCE chez les cellules ovariennes de hamsters chinois mais cette augmentation n'était significative qu'à partir de doses élevées.

La littérature est encore peu concluante et présente des résultats contradictoires concernant la possibilité des cannabinoïdes d'induire des anomalies chromosomiques, y compris les cassures, les délétions, et d'autres erreurs dans la séparation des chromosomes.

En ce qui concerne leur propriété mutagène, des tests de mutagénicité tel que le test d'Ames ont été réalisés in vitro ainsi que des tests cutanés sur des souris. Suite à des résultats négatifs, le THC et les autres cannabinoïdes semblent ne pas être mutagènes [Zeiger et coll., 1988].

Le THC interviendrait à d'autres niveaux du fonctionnement cellulaire. Les cannabinoïdes pourraient interférer avec le cycle cellulaire et diminuer la synthèse d'ADN, d'ARN et de

protéines. Plus récemment, une étude a montré que le THC pouvait perturber la formation des microtubules et des microfilaments dans les cellules de rat en culture et pouvait donc interférer avec les divers processus cellulaires tels que la division, la migration et la différenciation cellulaire des neurones [World Health Organization, 1997].

Une étude de Mailleux et coll. en 1994, a montré une augmentation significative de l'expression d'un gène codant pour un facteur de croissance, la pléiotrophine, suite à une injection unique intra péritonéale de THC sur des rats adultes.

L'étude de Zeiger et coll. en 1988 a évalué l'incidence de THC sur le développement de tumeurs. Ils ont observé les effets du THC à une administration répétée par voie orale sur des rats F344 et des souris B6C3F1 mâles et femelles. Sur les premiers, seul des effets sur les organes génitaux ont été observés (atrophie testiculaire, hypoplasie de l'utérus et des ovaires). Ses effets sont expliqués par la possible action du THC sur l'axe hypothalamus-gonades qui induit une diminution de la sécrétion de FSH et de LH [Rosenkrantz et Esber, 1980]. Sur les seconds, le THC a induit une hyperplasie thyroïdienne, et a augmenté l'incidence des adénomes folliculaires dans ce groupe. Ces résultats ont été conclus incertains ce qui ne nous permet pas de conclure sur le potentiel carcinogène du THC .

L'ensemble de ces résultats ne confirme pas le THC et les autres cannabinoïdes comme carcinogènes. Il instaure au moins une instabilité chromosomique et des perturbations du cycle cellulaire.

#### 2.2.1.1.4.2. Données épidémiologiques

Dans la littérature, divers cancers sont observés chez les consommateurs de cannabis.

Des cas de carcinome lingual et de cancer laryngé sont rapportés. Des études de Zhang et coll. (1999) sur les fumeurs de cannabis et le risque de carcinome épidermoïde oral ont observé que ceux-ci avaient deux fois plus de risque de développer un tel cancer et que ce risque augmentait avec la fréquence de consommation. Mais ces résultats ne sont pas significatifs, aucune association entre l'utilisation de cannabis et les carcinomes épidermoïdes oraux n'a donc été démontrée, elle est seulement suggérée [Rosenblatt et coll., 2004].

D'autres données ont conduit à suspecter un rôle du cannabis dans la survenue de cancers pulmonaires ou ORL chez des jeunes adultes. En effet des études récentes cas-témoins

réalisées sur des adultes de moins de 55 ans par Adlington et coll. (2008), décrivent que pour chaque année d'exposition au cannabis fumé le risque de cancer du poumon augmente de 8%. Mais là encore les résultats ne sont pas significatifs et l'étude contenait de nombreux biais possibles. Ainsi ils concluent seulement que l'utilisation à long terme du cannabis est associée à une augmentation du risque de cancer du poumon.

D'un point de vue histologique, des études ont analysé l'impact de la consommation de cannabis sur l'épithélium bronchique. La plupart de ces travaux portent sur des populations limitées de non-fumeurs et de fumeurs de cannabis et/ou de tabac, cherchant à mettre en évidence le rôle carcinogène du cannabis. Ainsi, Fligiel et coll. (1997) ont comparé des biopsies de sujets non-fumeurs et de consommateurs de cannabis, de tabac, ou des deux. Ils ont décrit une augmentation des altérations histologiques de la muqueuse bronchique en cas de consommation de tabac ou de cannabis, la prévalence des anomalies s'avérant la plus élevée quand les deux produits sont fumés, suggérant un effet synergique.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de lien évident entre la consommation de cannabis et les cancers. Cependant, en ce qui concerne les cancers du poumon, il semblerait que le tabac et le cannabis peuvent avoir une action synergique.

#### 2.2.1.1.4.3. La fumée vs le THC

Diverses études se sont concentrées sur la fumée du cannabis [Vignot et coll., 2006]. D'après ces études, la fumée de cannabis semble mutagène. Elle produit des anomalies chromosomiques telles que l'hyploïdie et le test d'Ames est positif [Hall et MacPhee, 2002]. Cette mutagénicité démontrée de la fumée de cannabis prédirait un risque carcinogène. De plus les mêmes carcinogènes de la fumée de tabac tels que des phénols, des hydrocarbures aromatiques polycycliques se retrouvent dans la fumée de cannabis.

Les fumées de tabac et de cannabis contiennent donc beaucoup de carcinogènes et de promoteurs de tumeur identiques [Zhang Z.F. et coll., 1999] [Melamede, 2005].

La plupart des nouveaux éléments de preuve, cependant, se composent uniquement de cas de cancers des voies respiratoires supérieures ou oropharyngées chez les fumeurs de cannabis et non d'une étude épidémiologique à grande échelle [World Health Organization, 1997].

Le fait que ce soit la fumée du cannabis qui soit cancérigène suggère que les cancers présents chez les fumeurs de cannabis sont plus susceptibles de se développer dans les organes qui sont exposés de façon optimale et prolongée à la fumée de cannabis ou de ses constituants, à savoir, le poumon et, éventuellement, les voies digestives supérieures (bouche, langue, œsophage) et la vessie [Hall et MacPhee, 2002].

Conclusion :

Le cannabis est incriminé dans de nombreux cancers mais sans jamais que l'association ne soit démontrée. Il semble que ces cancers puissent provenir de la fumée du cannabis et/ou du cannabis en lui-même.

#### 2.2.1.1.4.4. Effet bénéfique ou délétère contre le cancer

##### 2.2.1.1.4.4.1. Remède pharmacologique

Des composants du cannabis ont montré qu'ils permettaient de lutter contre un certain nombre de cancer : cancer du poumon, du sein et de la prostate, leucémie et lymphome, gliome, cancer de la peau et phéochromocytome [Melamede, 2005].

Ce mécanisme est mal connu. Des études ont montré que le THC avait des effets apoptiques et nécrotiques. Des hypothèses ont été émises pour impliquer les 2 récepteurs des cannabinoïdes (CB1 et CB2). Mais les résultats des études ont montré que l'effet cytotoxique du THC n'était pas médié par ces deux récepteurs, ni corrélé à une augmentation de l'expression de p53. Le THC n'interagit pas non plus avec les agents cytotoxiques usuels. Il semble plutôt induire une modification du profil d'expression de certains gènes, impliquant la voie des MAP kinases (MAPK = Mitogen-Activated Protein Kinase) [Powles et coll., 2005].

La voie des MAP kinases est une voie de signalisation largement exprimée qui participe à la régulation des réponses cellulaires au stress ainsi que dans le contrôle de la prolifération et de la survie de nombreux types cellulaires. Des découvertes récentes indiquent qu'un équilibre entre les voies de signalisation MEK1,2-ERK1,2 et p38, intermédiaires de la voie MAPK, est nécessaire afin d'assurer une régulation appropriée de la survie cellulaire. Cependant, les mécanismes moléculaires régulant cet équilibre sont largement inconnus. La voie p38 MAPK semble être l'intermédiaire de la fonction pro-apoptotique de cette voie via deux mécanismes :

la régulation positive des protéines pro-apoptotiques et la régulation négative des voies de survie. Le rôle important de la voie MEK1,2-ERK1,2 semble plutôt intervenir dans la fonction anti-apoptique de la voie MAPK [Porras et coll., 2004] [Li S.P. et coll., 2003].

Cette voie peut donc selon le contexte et le type cellulaire être un atout dans la thérapeutique contre le cancer grâce à son rôle pro-apoptique mais aussi à l'inverse pourrait favoriser la croissance tumorale par son rôle anti-apoptique. On ne sait pas actuellement comment intervient le THC dans cette voie.

Le cannabis présente d'autres propriétés utilisées en pharmacologie. Il présente en effet une action analgésique, anti-émétique et orexigène [Vignot et coll., 2006].

#### 2.2.1.1.4.4.2. Cannabis : immunosuppresseur

- Il inhibe l'immunité antitumorale et anti-infectieuse

Il est reconnu que le cannabis possède des propriétés immunosuppressives qui sont susceptibles d'avoir un intérêt pour les activités de surveillance des tumeurs du système immunitaire. Il a été montré dans de nombreuses études que les cannabinoïdes sont capables de moduler un certain nombre de fonction des cellules immunitaires chez les humains et les animaux et, plus récemment, il a été démontré qu'ils pouvaient moduler le développement des cellules T helper, le chimiotactisme, et le développement des tumeurs [Reece, 2008] [Klein et coll., 2003].

Des études ont été menées en particulier sur les effets du cannabis sur le système immunitaire des poumons. Les fumeurs chroniques présentent une baisse de l'activité antibactérienne et tumoricide des macrophages alvéolaires. On observe en effet une diminution de la phagocytose et de l'activité bactéricide. Dans des études précédentes, il était démontré que le THC altérait des composants du cytosquelette des macrophages et inhibait la phagocytose [Baldwin, 2002]. D'après Merha et coll. en 2006, les macrophages des fumeurs de cannabis présenteraient plus fréquemment des dommages de l'ADN, mais cette dernière idée n'est statistiquement significative. Il semble que la baisse d'activité tumoricide des macrophages soit une des conséquences des dommages à l'ADN causés par le cannabis.

D'après une étude de Shay et coll. en 2003, l'exposition chronique au cannabis entraînerait

une diminution des cytokines, à l'origine de la production de NO et donc de l'activation de la fonction immunitaire. Cependant, le rôle de NO dans la réponse inflammatoire est controversé.

Le cannabis affecterait donc également l'immunité par une modification de la production de cytokines. Ce mécanisme a été étudié et fait notamment intervenir les deux types de récepteurs des cannabinoïdes, CB1 et CB2 [Hall et MacPhee, 2002].

Il existe des ligands endogènes de ce système dont l'anandamide, 2-arachidonoyl glycérol, et d'autres. Le THC et les autres cannabinoïdes présents dans le cannabis se lient de manière spécifique à ces récepteurs. Les récepteurs CB1 sont majoritairement présents dans le système nerveux central/ le cerveau et peu dans les cellules immunitaires et les tissus périphériques. A l'inverse les récepteurs CB2 se trouvent principalement dans les cellules du système immunitaire et les tissus périphériques. Zhu et coll. (2000) ont démontré que le THC inhibe la production des cytokines de type 1 et stimule la production de cytokines de type 2 par les lymphocytes T. Or les cytokines de type 1 sont de puissants activateurs de l'immunité à médiation cellulaire et les cytokines de type 2 inhibent cette immunité ainsi que la réponse immunitaire anti-tumorale. Le THC inhibe la production d'immunité spécifique anti-tumorale et diminue l'alloréactivité des lymphocytes et des cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes sembleraient être les cibles ultimes de la baisse de l'immunité antitumorale induite par le THC.

Ces résultats sont supportés d'un point de vue épidémiologique car les consommateurs de cannabis présentent une augmentation des infections opportunistes, une plus grande susceptibilité au VIH et une aggravation de l'état clinique des personnes séropositives [Shay et coll., 2003].

Le THC est donc un immunomodulateur qui favoriserait la tumorigénicité et limiterait l'immunité en favorisant la production de cytokines immunosuppressives.

- Il activerait la voie MAPK, stimulant majeur du développement et de la croissance des cellules malignes

L'augmentation de l'activité de cette voie est observée dans de nombreux cancers. Comme on l'a vu précédemment, cette voie possède à la fois un rôle anti-apoptotique et pro-apoptotique.

Le cannabis est largement reconnu comme déclencheur de la voie MAPK. Cette voie a été identifiée dans des populations pédiatriques après une exposition au cannabis in utero. Les anomalies chromosomiques de la lignée germinale, en plus de la stimulation des voies MAPK constituent les présumés voies de l'oncogenèse héréditaires [Reece, 2008].

Le rôle important de la voie ERK1,2 dans la survie cellulaire est supportée par le fait que l'activation des allèles de MEK1 et MEK2 favorise la survie cellulaire indépendamment des facteurs de survie et perturbe la signalisation de survie cellulaire. Récemment des mutations géniques qui augmentent l'activité de la voie MEK1,2-ERK1,2 ont été trouvés dans plus de 66% des mélanomes. L'inhibition de cette voie a montré qu'elle supprimerait la croissance et l'infiltration tumorale. Au contraire la voie anti-apoptique p38 médiée par la déphosphorylation MEK1,2 n'a pas été détectée dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, suggérant que cette voie est supprimée durant la transformation maligne afin de promouvoir la survie cellulaire [Li S.P. et coll., 2003].

Si la voie intermédiaire ERK1,2 est activée par le THC, ce dernier jouerait un rôle stimulant important du développement et de la croissance tumorale.

Conclusion :

D'après l'ensemble de ces données, le cannabis pourrait favoriser le développement, la croissance et l'infiltration d'un cancer préexistant. Il ne semble pas qu'il soit capable d'induire un cancer mais qu'il favorise le milieu. Au contraire il serait capable dans certains cas de le contrer. Certains mécanismes sont encore mal connus et des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre son action.

En ce qui concerne les chiens de recherche, il est possible qu'il induise une baisse de l'immunité et qu'il instaure un milieu favorable au cancer.

#### 2.2.1.2. La cocaïne

##### 2.2.1.2.1. Origine

La cocaïne fait partie du groupe des stimulants. Les amphétamines appartiennent également à ce groupe mais ne seront pas développées ici, les chiens de l'étude n'y étant pas formés.

La cocaïne est issue d'un arbuste, le cocaïer. Dans le cas des *Erythroxylum* cultivés pour la production de feuilles riches en cocaïne, on peut distinguer quatre variétés rattachées à deux

espèces, *E. coca* et *E. novogranatense* [Bruneton, 1987 b.].

Le cocaïer appartient au genre *Erythroxylon* dont on trouve plusieurs variétés :

- *E. coca* Lam. : c'est le coca de Bolivie et l'espèce principale.
- *E. novogranatense* var. *Truxillense* : c'est le coca du Pérou, le plus aromatique.
- *E. novogranatense* : décrit initialement comme une variété d'*E. Coca* et originaire de Colombie.

#### 2.2.1.2.2. Composition [Casale et Klein, 1993] [Casale et Moore, 1994]

La plante renferme une quantité variable d'huiles essentielles à salicylate de méthyle, de flavonoïdes et de tanins. La teneur en alcaloïdes varie entre 0,5 et 1,5% selon l'espèce, la variété, l'origine géographique, etc. [Bruneton, 1987 b.]

Le constituant principal est un alcaloïde ester dérivé du tropane représentant 30 à 50%. Il s'agit d'un ester benzoïque et méthylique de l'ecgonine : le méthyl-benzoyl-ecgonine, volatil à l'état de base et présenté le plus souvent sous forme de chlorhydrate.

D'autres dérivés de l'ecgonine, également des alcaloïdes esters sont présents : les cinnamylcocaïnes et les truxillines principalement.

D'autres traces ou impuretés sont présentes telles que la tropacocaïne, la norcaïne. Elles se trouvent soit directement dans la plante soit résultent de transformations chimiques se produisant lors de l'isolation de la cocaïne.

Quelques substances se retrouvent en quantité minime dans les feuilles, il s'agit des truxilines, des pyrrolidines simples (l'hygrine et la cuscohygrine), les hydroxycocaïne et les triméthoxy substitués (3,4,5-triméthoxycocaïne ; 3,4,5-triméthoxy-cis-cinnamoylcocaïne ; 3,4,5-triméthoxytropacocaïne). Certaines d'entre elles comme les hydroxycocaïne, les triméthoxy substitués et les truxillines peuvent également être formées lors de processus de dégradation.

#### 2.2.1.2.3. Fabrication [Casale et Klein, 1993]

L'obtention de la cocaïne se fait à partir des feuilles de cocaïer séchées.

La production se fait en trois phases : extraction de la pâte de coca des feuilles du cocaïer, purification en cocaïne base et conversion de la cocaïne base en son sel hydrochloré.

Il existe trois méthodes d'extraction, non détaillées ici. Suite à ces procédés on obtient de la pâte de coca. La quantité de cocaïne présente dans cette pâte varie de 30 à 80%. Cette pâte est

également constituée d'autres alcaloïdes et de substances inorganiques.

La conversion de la pâte de coca en cocaïne base est une procédure de purification.

La cocaïne base est ensuite dissoute, filtrée et débarrassée d'une grande partie de ses impuretés. Puis la cocaïne se retrouve sous sa forme de sel hydrochloré. Les solvants utilisés peuvent varier. La majeure partie des impuretés présentes dans la pâte de coca initiale se retrouve dans le produit final.

La cocaïne est également "coupée", diluée ou adultérée avec d'autres substances. Les diluants (substances pharmacologiquement non actives) le plus souvent rencontrés, sont des sucres tels que le lactose, le glucose ou le mannitol. Les adultérants (substances pharmacologiquement actives) les plus utilisés sont l'acide acétylsalicylique, l'acide citrique et la caféine.

La cocaïne est principalement présente sous sa forme hydrochlorée ou chlorhydrate dans le marché illicite. Elle se rencontre sous forme d'une poudre qui peut également être agglomérée en plaquettes. Sa concentration rencontrée dans les divers prélèvements peut varier dans un intervalle compris entre 15 et 100%.

#### 2.2.1.2.4. Les dérivés de la cocaïne

Il existe deux dérivés de la cocaïne : le « freebasing » et le crack.

Le premier correspond à de la cocaïne sous forme de base (libérée de son sel). Elle est volatile, et se fume dans une pipe spécifique.

Le crack représente de la cocaïne mélangée à de l'ammoniaque, qui est fumé sous forme solide. Le produit est devenu une drogue de choix, car la conversion de la cocaïne en crack est simple et sans danger. Cette opération permet de couper la cocaïne, donc d'augmenter son rapport financier. La cinétique du principe actif est la même que celle de la cocaïne.

#### 2.2.1.2.5. Etude pharmacologique

##### 2.2.1.2.5.1. Pharmacocinétique

La cocaïne hydrochlorée est hydrosoluble, elle peut donc être absorbée par la muqueuse nasale. Au contraire, la cocaïne sous forme alcaloïde (free-basing et crack) est non hydrosoluble mais elle est soluble dans l'alcool, l'acétone ou l'éther. Le chauffage de la

freebase la convertit en vapeur stable qui peut être inhalée. La cocaïne peut être absorbée à travers toute la muqueuse, qu'elle soit fumée ou injectée. Elle peut être sniffée, inhalée ou injectée par voie intraveineuse ou intramusculaire [Boghdadi et Henning, 1997].

La cocaïne est très bien absorbée par les muqueuses nasale, pulmonaire et intestinale. Les inhalations et les injections intraveineuses sont les procédés qui induisent les effets les plus rapides et les plus marqués [William et coll., 1990] [Nahas, 1994]. Le crack, qui est le plus souvent fumé, est absorbé rapidement par la vascularisation pulmonaire, il rejoint la circulation cérébrale en environ 6 à 8 secondes. Lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse, il rejoint le cerveau en 2 fois plus de temps [Boghdadi et Henning, 1997].

Lors d'administration *per os*, la cocaïne est absorbée par la muqueuse stomacale et intestinale. Le pH plus alcalin de l'intestin grêle favorise l'absorption par rapport au pH acide de l'estomac. La biodisponibilité orale de la cocaïne est de 20 à 60% selon les auteurs. La cocaïne est moins toxique par voie digestive car son absorption est plus lente. En effet, le pic plasmatique est obtenu 50 à 90 minutes après l'ingestion. Les effets de la cocaïne apparaissent dans les 1 à 2 heures suivant l'ingestion [Busto et coll., 1989].

Lors d'administration intra-nasale, la cocaïne provoque localement une vasoconstriction et limite ainsi sa propre absorption par la muqueuse nasale. Dans ce cas la cocaïne atteint le pic de concentration plasmatique en 60 minutes. Elle est absorbée graduellement et peut persister dans le plasma plus de 6 heures [Boghdadi et Henning, 1997]. La biodisponibilité est dose-dépendante et augmente avec la dose administrée ; elle représente 28 à 57%. Les symptômes obtenus apparaissent dans les 15 à 40 minutes après administration et durent assez longtemps (plusieurs dizaines de minutes) [Busto et coll., 1989].

La pâte de cocaïne et la cocaïne base libre sont fumées. La cocaïne est alors absorbée de manière assez complète et rapide au niveau des alvéoles pulmonaires. La biodisponibilité par cette voie est de 39 à 94% avec une moyenne de 70%. Le pic plasmatique est obtenu dans les 3 minutes après le début de l'inhalation. Les symptômes apparaissent dans les 15 à 60 secondes et durent pendant environ 20 minutes [Busto et coll., 1989]. L'effet est donc rapide mais très court.

Il existe également une absorption cutanée. La cocaïne a alors une action comme anesthésique local lors d'infiltration dans les tissus mais n'est plus utilisée par cette voie du fait de sa grande toxicité pour les tissus. Son action anesthésique intervient lorsqu'une abrasion, une desquamation ou une hyperhémie de la peau est présente [Steffey et Booth, 1995].

La cocaïne a une demi-vie courte dans le plasma, entre 0,5 et 1,5 heure. Elle est variable selon le mode d'administration. Elle est de 50 minutes pour la prise intraveineuse et de 75 minutes pour la prise intra-nasale. Les concentrations les plus fortes se trouvent dans le cerveau, la rate, les reins et les poumons [Boghdadi et Henning, 1997]. Elle passe vite et aisément la barrière hémato-méningée. Sa concentration dans le cerveau devient rapidement supérieure à sa concentration plasmatique (le ratio de la concentration de cocaïne dans le cerveau par rapport à celle du plasma est de 4 au moment du pic plasmatique) [Ellenhorn et Barceloux, 1988 a.]. Bien qu'elle soit rapidement éliminée du plasma, elle persiste beaucoup plus longtemps dans certains tissus, et peut persister dans le cerveau 6 à 8 heures après administration.

Huit à 90% de la cocaïne est métabolisée en esters méthyl-ecgonine et benzoyl-ecgonine. L'ester méthyl-ecgonine est produit par une hydrolyse enzymatique rapide par des estérases plasmatiques et hépatiques. En revanche, il résulte de l'hydrolyse spontanée non enzymatique, et à moindre mesure de l'hydrolyse enzymatique, le métabolite benzoyl-ecgonine. Ces deux métabolites ont une demi-vie plasmatique d'approximativement 4 et 6 à 7,5 heures respectivement, mais ils peuvent être encore présents dans les urines 6 à 14 jours après l'utilisation de cocaïne. Moins de 10% est métabolisé dans le foie en norcocaïne par une N-déméthylation, ayant une activité pharmacologique significative. 1 à 5% n'est pas métabolisé et est éliminé dans les urines 3 à 6 heures après consommation de cocaïne [Boghdadi et Henning, 1997].

La cocaïne et ses métabolites sont excrétés dans les urines. Une faible partie est excrétée par voie biliaire. La cocaïne est retrouvée pendant 8 heures dans les urines après administration intra-nasale.

#### 2.2.1.2.5.2. Pharmacodynamie [Boghdadi et Henning, 1997]

La cocaïne a des actions complexes sur le système nerveux périphérique sympathique, de conduction nerveuse, et sur le système nerveux central. La cocaïne inhibe le recaptage et

l'élimination des catécholamines par les terminaisons présynaptiques des nerfs sympathiques. En inhibant la recapture, la cocaïne provoque l'accumulation de catécholamines dans la clé synaptique et augmente considérablement la stimulation des récepteurs cellulaires.

C'est aussi est un anesthésique local du nez et de la gorge. Cette action est obtenue par compétition en bloquant rapidement les canaux sodiques dans les cellules neuronales, compromettant ainsi la conduction de l'influx nerveux et les impulsions électriques dans le cœur. La cocaïne diminue le seuil de dépolarisation et l'amplitude du potentiel d'action, et peut ralentir la conduction de ce dernier, produisant ainsi une arythmie cardiaque et une mort subite. En outre, le blocage des canaux sodium par la cocaïne dans les myocytes cardiaques peut directement altérer la contractilité du myocarde.

L'utilisation de cocaïne peut ainsi conduire à diverses complications au niveau cérébral, cardiaque, pulmonaire, gastro-intestinal et rénal.

Nous nous intéressons plus particulièrement aux complications respiratoires.

Toutes les voies d'administration, mise à part l'injection par voie intramusculaire, peuvent entraîner des complications respiratoires aiguës. Ces dernières sont dues aux effets sympathomimétiques et anesthésiques de la cocaïne.

- L'administration intra-nasale peut provoquer une nécrose des cartilages nasaux, une perforation du septum nasal, ainsi que des ulcères oropharyngés. Les effets vasoconstricteurs de la cocaïne produisent une nécrose ischémique de la muqueuse nasale, de l'oropharynx et du cartilage nasal.
- L'inhalation de cocaïne est souvent associée à l'inhalation d'impuretés, qui contribuent aux complications pulmonaires. Ces impuretés sont des résidus de fabrication ou des additifs telle que le talc, la cellulose ou la silice de la cocaïne ou rajoutés à la cocaïne. Ils peuvent entraîner la formation de granulomes pulmonaires. Les différentes complications pulmonaires peuvent s'organiser ainsi :

✓ Des maladies à médiation immune

La pneumopathie d'hypersensibilité est une des complications pulmonaires de l'utilisation de

cocaïne. Elle agit en tant qu'antigène et induit la production des immunoglobulines E. Lors d'une réexposition, la réaction antigène-anticorps se déroule sur la surface des mastocytes, avec dégradation subséquente des mastocytes. La libération d'histamine, de sérotonine et de facteurs chimiotactiques provoque des lésions tissulaires pulmonaires. Moins fréquemment, la cocaïne peut aussi provoquer une bronchiolite oblitérante. La cocaïne est irritante pour les voies respiratoires, elle peut donc endommager directement les cellules épithéliales bronchiques ou bien induire ou aggraver un asthme bronchique.

✓ Des hémorragies et des lésions vasculaires pulmonaires

L'hémoptysie survient chez 6% à 26% des consommateurs de cocaïne. En outre, 40% des patients qui meurent d'une overdose de cocaïne ont des macrophages dans le parenchyme pulmonaire, et du fer dans les alvéoles par rupture des globules rouges. On peut observer des lésions ischémiques, et une hémorragie interstitielle et alvéolaire.

De plus des impuretés inhalées mélangées à la cocaïne, peuvent être toxiques pour les muqueuses respiratoires.

✓ Un œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire est dû à des causes cardiogéniques et non cardiogéniques.

L'œdème pulmonaire non cardiogénique est dû à l'effet toxique direct de la cocaïne ou des impuretés associées, qui augmentent la perméabilité des capillaires pulmonaires. De plus, la cocaïne peut induire une augmentation brutale de la pression capillaire pulmonaire par son action sur le système nerveux central. Elle génère ainsi des lésions capillaires à l'origine de l'œdème pulmonaire aigu.

L'œdème pulmonaire cardiogénique est dû à une insuffisance ventriculaire gauche, causée par la toxicité de la cocaïne sur le cœur.

✓ Pneumomédiastin et pneumothorax.

Les individus fument souvent de la cocaïne selon la manœuvre de Valsalva. Cette manœuvre consiste à rétablir de force l'équilibre entre la pression extérieure et la pression intérieure de l'oreille moyenne en insufflant de l'air par le biais des trompes d'Eustache. Ces dernières complications ne nous intéressent donc pas davantage, le chien n'y étant à priori jamais exposé.

#### 2.2.1.2.6. Propriétés génotoxiques et cancérigènes

##### 2.2.1.2.6.1. Propriétés génotoxiques et mutagènes

Des tests de micronoyau *in vivo* sur des souris et des bioessais sur le foie de rats ont été réalisés. D'après ces résultats la cocaïne n'a pas d'effet mutagène sur les cellules de la moelle osseuse de souris, ni d'influence sur le processus d'hépatocarcinogénèse chez le rat. Mais ces résultats n'excluent en rien le potentiel carcinogène de la cocaïne sur d'autres cellules et d'autres organes ou sur le foie d'autres espèces [Salvadori et coll., 1998].

La cocaïne a un pouvoir tératogène connu chez l'homme et l'animal. Ce pouvoir tératogène est associé aux ROS, qui sont générées durant les biotransformations de la cocaïne. D'après l'étude de Yu et coll. en 1999, la cocaïne elle-seule est au mieux un clastogène faible, alors que son ou ses métabolites sont de réels inducteurs de clastogénèse et de mutagenèse. En effet des traitements à base de cocaïne accompagnés d'une activation métabolique sur des cellules ovariennes d'hamsters chinois induisent un nombre important d'anomalies chromosomiques avec des mutations de certains gènes. En l'absence d'activation métabolique, la cocaïne induit un nombre restreint d'anomalies chromosomiques mais aucune mutation. C'est donc ses métabolites qui sont mutagènes. Cependant la cocaïne seule induit une augmentation significative des échanges de chromatide sœurs et la présence ou l'absence d'activation métabolique n'influe pas ces résultats. La cocaïne aurait donc tout de même quelques propriétés génotoxiques indépendantes de ses métabolites. Il serait intéressant de comprendre si la génotoxicité de la cocaïne à travers son métabolisme est associée à des ROS.

#### Conclusion :

La cocaïne est un génotoxique indirect. Il semble que ces métabolites soient également génotoxiques, mais plus puissants que celle-ci, et qu'ils soient également mutagènes. Les propriétés de ses métabolites pourraient expliquer pourquoi la cocaïne est tératogène et probablement carcinogène. Un examen plus approfondi de l'épidémiologie de la cocaïne associée à des cancers et les mécanismes moléculaires de la cocaïne induisant une génotoxicité est nécessaire.

Tout comme le cannabis et le tabac, fumer du « crack » expose à des substances cancérigènes présentes dans la fumée. L'étude de Yu et coll. en 1999, a démontré une génotoxicité induite par la cocaïne mais à des doses probablement trop élevées pour des toxicomanes. Cependant les poumons ou les cavités nasales de ces consommateurs pourraient être localement exposés à de fortes concentrations, lors d'administration intra-nasale ou via la fumée du crack. En effet, il est rapporté que les fumeurs habituels de cannabis et/ou de cocaïne ont une fréquence élevée de molécules anormales dans l'épithélium bronchique et similaires à ceux identifiés chez les fumeurs de tabac, ce qui implique que les constituants de la fumée de cocaïne et/ou de tabac pourraient produire des lésions précancéreuses.

#### 2.2.1.2.6.2. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont très limitées. Toutefois il est intéressant de citer l'une d'entre elles, une étude rétrospective de Duarte et coll. en 1999 sur le lien entre l'utilisation chronique de cocaïne et l'adénocarcinome pancréatique. Cette étude ayant un effectif trop petit n'est pas statistiquement interprétable, il est donc seulement émis comme hypothèse que la consommation chronique de cocaïne pourrait prédisposer au développement d'adénocarcinome pancréatique.

#### 2.2.1.2.6.3. Cocaïne : immunosuppresseur

Tout comme le cannabis, la cocaïne possède des propriétés immunosuppressives. Chez les fumeurs chroniques de crack, les macrophages alvéolaires présentent une activité antibactérienne diminuée. Il est démontré que leurs activités bactéricides et tumoricides altérées par la cocaïne, seraient liées à la suppression de l'activité de l'oxyde nitrique. La cocaïne semble affecter le système immunitaire de la même manière que le cannabis, c'est à dire par une modification de la production de cytokines, mais par d'autres voies. En effet les lymphocytes présentent une production de cytokines affaiblie, notamment la capacité à produire l'IFN- $\gamma$ , puissant « activateur » des macrophages. Ces résultats ont été reproduits dans d'autres études [Shay et coll., 2003] [Duarte et coll., 1999].

La voie à l'origine de cette immunosuppression, pourrait être médiée par des récepteurs  $\sigma 1$  distribués dans le cerveau ainsi qu'en périphérie. Ces récepteurs pourraient être à l'origine

notamment de l'induction par la cocaïne d'une suppression de la lymphoprolifération [Friedman, 2003].

D'un point de vue épidémiologique les consommateurs de crack, tout comme ceux de cannabis, présentent une augmentation des infections opportunistes, une plus grande susceptibilité au VIH et une aggravation de l'état clinique des personnes séropositives, en accord avec les remarques précédentes [Shay et coll., 2003].

#### 2.2.1.2.6.4. Cocaïne et inflammation chronique

Compte tenu de l'association entre inflammation et cancer, il est précisé dans ce paragraphe les nombreuses lésions provoquées par la cocaïne, qui pourraient donner lieu à un milieu favorable au développement d'un cancer. Cependant, selon la voie d'administration, la cocaïne ne produit pas les mêmes lésions.

D'après Herculiani et coll. en 2009, l'inhalation de crack induit une atrophie de l'épithélium bronchique et nasal, des hémorragies chroniques alvéolaires, une inflammation du parenchyme et une vasoconstriction. Une augmentation du nombre de macrophages dans l'espace alvéolaire confirme des modifications inflammatoires. Elle cause également des altérations micro-vasculaires, indiquées par une augmentation de l'hémosidérine dans les poumons et l'augmentation de l'index de vasoconstriction.

D'un point de vue épidémiologique, l'administration intranasale de cocaïne est associée à de l'épistaxis, des rhinites chroniques, une perforation du septum nasal et une destruction des parois latérales du nez. Une diminution de l'odorat, des ulcères nasopharyngés et de la dysphonie ont été décrits. Cependant, de grandes perforations oro-nasales avec une destruction du septum et des parois latérales du nez ont rarement été signalées. Treize cas de nécrose du palais suite à l'utilisation de cocaïne ont été répertoriés [Goodger et coll., 2005].

Fumer de la cocaïne exacerbe la vasoconstriction des artères coronaires. Cette étude suggère que le même effet pourrait concerner les poumons [Herculiani et coll., 2009]. Fumer de la cocaïne expose le poumon aux vapeurs alcaloïdes ainsi qu'à une variété d'autres substances inhalées : les produits toxiques de pyrolyse (par exemple, la méthyl éthyl ecgonine), des impuretés, des contaminants avec laquelle la cocaïne peut être "coupée" (par exemple, la

caféine, la phencyclidine, la procaïne, lidocaïne), et les produits de la combustion du carburant utilisé pour enflammer la cocaïne. Cette étude décrit une augmentation significative d'hémossidérine dans les macrophages alvéolaires dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire des fumeurs asymptomatiques. Ces trouvailles suggèrent qu'une proportion élevée de consommateurs de crack présente des hémorragies alvéolaires chroniques, cliniquement inapparentes [Baldwin, 2002].

Pour ces dernières données il est difficile de distinguer les effets dus à la fumée ou à la cocaïne.

Conclusion sur la cocaïne :

Tout comme le cannabis, il est difficile de distinguer les effets toxiques dus à la fumée ou dus à la cocaïne pure. On retrouve des propriétés immunosuppressives avec en plus le développement d'inflammations chroniques. La cocaïne crée donc un milieu favorable au cancer. Enfin contrairement au cannabis, les études montreraient que ses métabolites présentent des propriétés mutagènes et donc potentiellement cancérigènes. Des études épidémiologiques et toxicologiques sont nécessaires pour confirmer ce dernier point.

#### 2.2.1.3. L'héroïne

Avec l'opium et la morphine, l'héroïne (ou diacéylmorphine) constitue le groupe des euphorisants.

##### 2.2.1.3.1. Origine

L'héroïne provient du pavot (*Papaver somniferum* L.), qui appartient à la famille des Papavéracées.

Il existe au moins une quarantaine de variétés différentes de pavots somnifères connues, hormis les espèces de "pavots sauvages" et "pavots de jardin" cultivées comme fleurs d'ornement ou d'agrément.

La taxinomie du genre est complexe et il existe de nombreuses divergences au sein des spécialistes. La position adoptée par la Flora Europaea est qu'il existe trois sous-espèces de *Papaver somniferum* : deux cultivées (*ssp. somniferum* et *ssp. songaricum* Basil) et une

sauvage : *spp. Setigum*. [Bruneton, 1987 c.]

#### 2.2.1.3.2. Composition

La morphine est l'alcaloïde le plus abondant de l'opium (10-12%). D'autres morphiniques sont présents dans l'opium en quantité variable : la codéine (2,5-5%) et la thébaïne (moins de 1%).

Un autre alcaloïde présent de manière importante est la noscapine (ou narcotine) : sa teneur varie de 2 à 10%. Elle est également suspectée d'être un adultérant du fait de sa teneur élevée. D'autres dérivés du même groupe sont présents en quantité faible. [Bruneton, 1987 c.]

#### 2.2.1.3.3. Fabrication

L'opium correspond au latex desséché de *Papaver somniferum*, contenant une vingtaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes :

- ♣ les dérivés phénanthréniques : morphine, codéine, thébaïne,
- ♣ les dérivés isoquinoléiniques : pavérine, noscapine et narcéine.

L'opium préparé ou chandoo, produit de l'opium brut, est obtenu par une série d'opérations. Il suffit par la suite de filtrer la solution pour la rendre propre à la consommation. [Bruneton, 1987 c.]

La teneur en morphine du chandoo est généralement faible. Elle varie entre 5 et 9 % suivant la qualité et la provenance de l'opium brut, utilisé pour sa fabrication.

L'opium non transformé est surtout utilisé en Inde et plus généralement en Asie. La toxicomanie en Europe est quasi-inexistante. Cependant les chiens de douanes reçoivent une formation à la détection de la drogue dans le but de détecter les gros arrivages de substance illicite transformée ensuite en héroïne. Les chiens de détection de la gendarmerie y sont a priori peu exposés.

La morphine est le produit intermédiaire entre l'opium et l'héroïne. Après une succession d'opérations, l'opium est purifié de certains alcaloïdes pour ne garder que la morphine.

La transformation de la morphine en héroïne nécessite l'utilisation d'un produit d'acétylation. On obtient alors de l'héroïne base ou héroïne numéro 2. Du charbon actif est ajouté pour

absorber les impuretés solides. D'autres opérations permettent de transformer l'héroïne base en héroïne hydrochlorée.

L'héroïne est largement "coupée", diluée ou adultérée avec d'autres substances. Les adultérants les plus utilisés sont la caféine, le paracétamol et la procaine. Les diluants les plus fréquents sont des sucres tels que le lactose ou le mannitol. Les concentrations d'héroïne rencontrées dans les échantillons peuvent varier de 4 à 70%.

#### 2.2.1.3.4. Les différents types d'héroïne

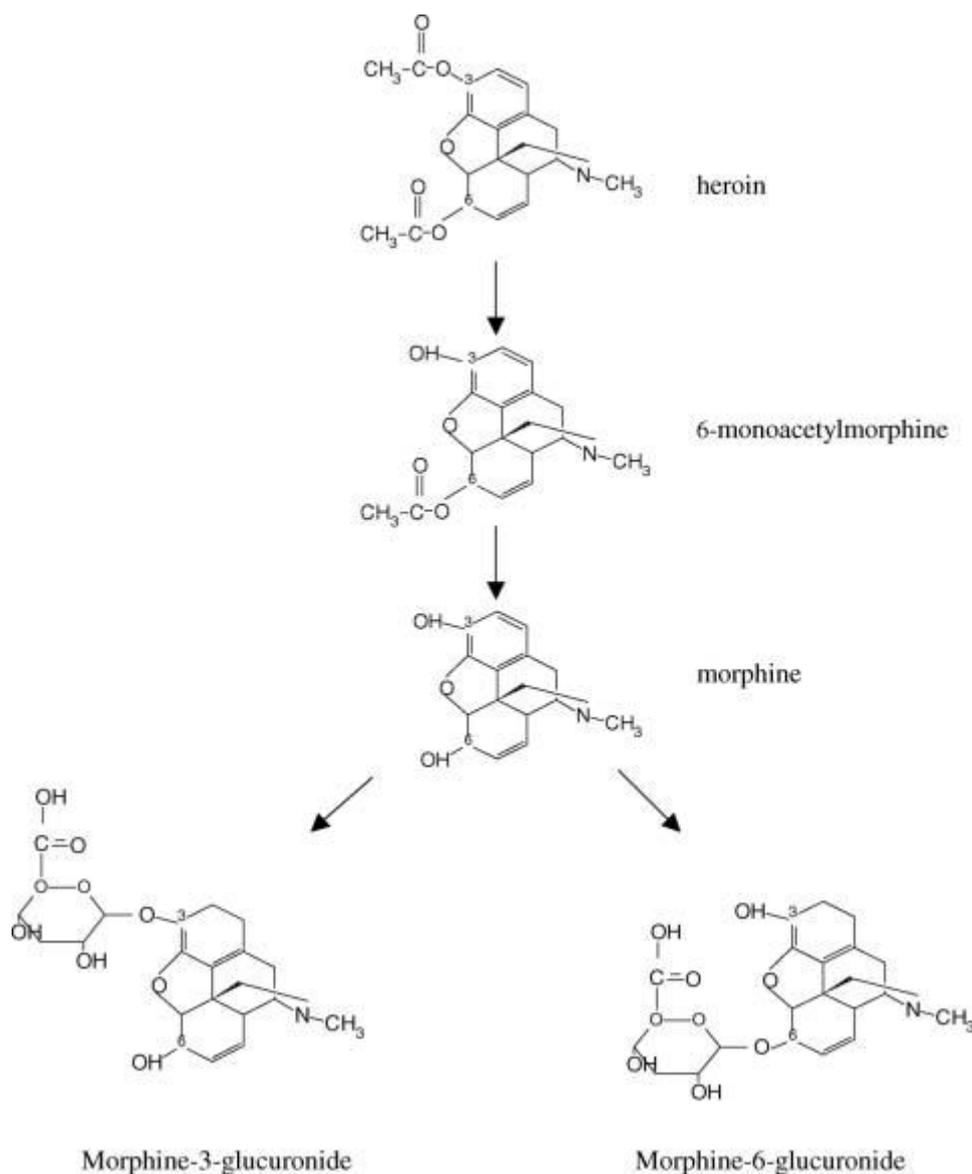
Selon les stades de la transformation, il est rencontré dans les trafics, différents types d'héroïne. Au premier stade de transformation, on observe l'héroïne base (héroïne demi-fine). Celle-ci se rencontre uniquement au niveau du trafic. Arrivée en Occident, elle est coupée avec 4/5 de caféine. L'héroïne numéro 3 ou « Brown Sugar » est un intermédiaire entre l'héroïne base et l'héroïne pure, qui se présente sous la forme d'un produit granuleux de couleur brune ou grise. Elle est additionnée de divers ingrédients tels que la caféine ou l'aspirine. Sa teneur en héroïne pure est de 30 à 35%. L'héroïne numéro 4 est la forme la plus pure. Elle est souvent coupée avant la vente, mais peut atteindre 90% de pureté.

#### 2.2.1.3.5. Etude pharmacologique

##### 2.2.1.3.5.1. Pharmacocinétique [Bruneton, 1987 c.] [IPCS, 1999] [Rook et coll., 2006]

L'héroïne peut être absorbée par différentes voies : nasale, orale, sublinguale et parentérale (sous-cutané, intramusculaire, intraveineux). Selon les auteurs, la biodisponibilité de l'héroïne est estimée entre 38 et 52%. Elle est ensuite rapidement hydrolysée en 6-monoacetylmorphine puis en morphine dans le sérum et par les estérases hépatiques. Ses métabolites sont conjugués en glucuronides.

Figure 1 : Métabolisation de l'héroïne en ses différents métabolites [Rook et coll., 2006]



L'héroïne est une prodrogue qui agit essentiellement par ses métabolites 6-monoacetylmorphine (6-MAM), morphine (MOR) et morphine-6-glucuronide (M6G). Le métabolite majeur, morphine-3-glucuronide (M3G), n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , et n'a donc peu d'action sur le système nerveux.

La morphine diffuse dans tous les tissus, particulièrement le tissu cérébral où sa concentration atteint deux fois sa teneur plasmatique. Le métabolite M6G est éliminé par sulfo- et glucurono-conjugaison hépatiques. L'excrétion est essentiellement rénale et s'effectue en quatre à six heures et est totale en vingt-quatre heures. Une faible partie du composé peut être excrétée dans la salive, les fèces ou le lait maternel.

Le caractère lipophile de l'héroïne et son faible taux d'ionisation au pH physiologique peuvent

contribuer à la rapide absorption de l'héroïne lorsque celle-ci est fumée. Après son absorption à travers les capillaires pulmonaires, l'héroïne est transportée directement dans la circulation artérielle du cerveau. Le passage par le foie et donc la mise en contact avec les estérases hépatiques est évité lors d'administration par cette voie.

#### 2.2.1.3.5.2. Pharmacodynamie [Bruneton, 1987 c.] [IPCS, 1999]

Les effets de l'héroïne sont très similaires à ceux de la morphine. Ils varient selon la dose, la voie d'administration et la tolérance du sujet. L'héroïne se comporte comme un transporteur hautement lipophile de la morphine et induit des effets plus rapides et plus intenses sur le système nerveux central (SNC). Cependant l'héroïne et la 6-MAM ont moins d'affinité pour les récepteurs opioïdes du cerveau que la morphine. Le délai d'action est plus court et elle provoque moins de nausées et de vomissements, mais plus de sédation. Les effets gastro-intestinaux et ceux sur le SNC sont dus à une action agoniste sur les récepteurs  $\mu$ , et dans une moindre mesure au niveau des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$ . L'action de la morphine sur le système nerveux provoque une réduction de la fréquence respiratoire, une réduction de la sensibilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub> ainsi qu'une inhibition des centres de la toux. La somnolence, la dysphorie, et une dépression respiratoire en sont les manifestations cliniques.

La morphine est à la fois un excitant et un dépresseur du système nerveux central. Lors de l'administration à un malade qui souffre, on obtient une euphorie associée à l'effet analgésique puissant du composé. En revanche, l'administration à un sujet sain peut déclencher une dysphorie avec anxiété, agitation et nausées.

L'action analgésique de la morphine est la conséquence d'un double processus. D'une part, le composé augmente le seuil de perception des stimuli douloureux, et d'autre part il agit sur la transmission des messages nociceptifs en les modifiant. Le mécanisme d'action de l'analgésie fait intervenir les enképhalines. La morphine qui est leur analogue structural interagit avec les neurones possédant des récepteurs aux endorphines permettant de « filtrer » les stimuli douloureux. L'administration répétée de morphine agit en diminuant la synthèse des endorphines et en modifiant la conformation des récepteurs d'où la nécessité de doses croissantes pour stimuler ces derniers : c'est ce qu'on appelle le phénomène de tolérance. De même l'arrêt brutal des administrations de morphine ne s'accompagne pas d'une reprise instantanée des synthèses d'endorphines, d'où des réactions organiques importantes

constituant le phénomène de dépendance physique.

Les autres effets de la morphine sur le système nerveux central sont nombreux :

- ✓ Centre du vomissement : elle stimule à faible dose la zone chémosensible et la déprime à forte dose.
- ✓ Elle provoque myosis, bradycardie, hypothermie et potentialise les effets de tous les convulsivants (caféine, strychnine, cocaïne).
- ✓ Elle agit sur les fibres lisses : elle diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et accroît celui des fibres circulaires. Elle augmente également l'absorption des liquides intestinaux et diminue leur sécrétion. L'ensemble entraîne une constipation. Au niveau des voies biliaires, la morphine augmente le tonus du sphincter, provoquant l'arrêt de l'évacuation biliaire. Au niveau de la vessie le métabolite M6G serait à l'origine de rétention urinaire.

#### 2.2.1.3.6. Propriétés génotoxiques et cancérigènes

##### 2.2.1.3.6.1. Propriétés génotoxiques et mutagènes

Une étude Fischman et coll en 1983 portant sur des singes femelles gravides et sur leur progéniture a montré une augmentation importante du nombre de SCE chez les mères et les petits ainsi qu'un nombre considérable d'anomalies chromosomiques notamment dans les cellules de la moelle osseuse de ces derniers. D'après les observations chez l'homme, les héroïnomanes ont une augmentation des lésions chromosomiques avec des échanges de chromatides sœurs et une réduction des réparations de l'ADN [IPCS, 1999]. De plus, un test du micronoyau a été réalisé in vivo sur des souris albinos, et s'est révélé positif [Puli et coll., 2007].

D'après ces résultats l'héroïne est génotoxique.

La morphine est connue pour générer un stress oxydatif. La génotoxicité de l'héroïne pourrait donc être médiée par des ROS. En effet d'après l'étude de Zhang et coll. en 2004, la morphine réduit le système de défense anti-oxydante, en diminuant l'activité des enzymes antioxydantes, et le taux de glutathion peroxydase (GSH), enzyme connue pour procurer une protection contre les dommages à l'ADN induits par les ROS. Ils confirment dans leur étude des dommages oxydatifs des lipides, mais constatent également que l'ADN et les protéines

sont sérieusement endommagés.

En ce qui concerne son potentiel mutagène, des cas de mutation ont été rapportés. Une étude décrit des anomalies chromosomiques dans un groupe de 16 enfants de mères toxicomanes. Dans un seul des cas, les lésions chromosomiques étaient liées à une malformation [IPCS, 1999].

L'héroïne serait donc un mutagène potentiel, des tests sur sa mutagénicité devraient être menés afin d'explorer cette propriété.

D'un point de vue épidémiologique, les données sont très limitées, il semble cependant que les cancers sont plus fréquents chez les toxicomanes [IPCS, 1999].

#### 2.2.1.3.6.2. Héroïne : immunosuppresseur

La dépendance à l'héroïne conduit à une moindre résistance aux infections cutanées et respiratoires. La déficience immunitaire observée chez l'homme est soutenue par des expériences sur des rats qui montrent une réduction de lymphoprolifération, de l'activité cytolytique spontanée, de la phagocytose et de la production d'interféron lors d'administration chronique de morphine [IPCS, 1999].

Conclusion sur l'héroïne :

Tout comme le cannabis et la cocaïne, les propriétés cancérigènes propres de l'héroïne n'ont pas clairement été établies, malgré un potentiel mutagène suspecté. On retrouve également des propriétés immunosuppressives comme les autres stupéfiants.

Des études épidémiologiques et toxicologiques seraient encore une fois nécessaires pour éclaircir ces données.

#### 2.2.2. Les explosifs

Les missions des chiens portent essentiellement sur la recherche de mélanges explosifs plus ou moins artisanaux. Les principaux sont composés de nitroglycérine, de nitrate d'ammonium,

de nitrate de potassium ou de sodium, de chlorate de potassium, de dinitrotoluène, de trinitrotoluène, de dinitronaphtalène, de trinitronaphtalène, de cellulose ou de farine de bois et de chlorure de sodium. Les mélanges explosifs les plus connus sont les dynamites, imaginés par Nobel et dont le constituant essentiel est la nitroglycérine.

On choisit ici de détailler la toxicité des composants principaux des explosifs les plus connus, à savoir, la nitroglycérine, le nitrate d'ammonium, et le trinitrotoluène. La réelle nature des explosifs recherchés par les chiens est le plus souvent des mélanges artisanaux dont la composition reste confidentielle [Encyclopédie universalis, 1991].

#### 2.2.2.1. La nitroglycérine

La nitroglycérine est également appelée ester trinitrique du glycérol, trinitroglycérine, trinitrate de glycérol ou trinitrine.

##### 2.2.2.1.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

La nitroglycérine est absorbée par les muqueuses (ingestion), les poumons (inhalation) et la peau saine (passage transcutané) [Ellenhorn et coll., 1997].

Lors d'ingestion, elle est absorbée par la muqueuse buccale. Le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique dépend de la voie d'absorption : 40 minutes et une heure après l'administration orale et cutanée, respectivement. Son absorption par le tractus gastrointestinal est rapide mais en raison d'un large premier passage hépatique, sa biodisponibilité en est réduite (1% *per os*). Sa demi-vie plasmatique est très courte : 1,7 à 2,9 minutes [IPCS, 1991].

Dans une étude sur des rats, la nitroglycérine était distribuée essentiellement dans le foie et la carcasse, et dans une moindre mesure dans le cœur, les poumons, les reins et la rate [McEvoy, 2002].

La nitroglycérine est métabolisée dans le foie par hydrolyse et partiellement dans le plasma par hydrolyse spontanée, en dinitrates et mononitrate. Il existe des sites extrahépatiques du métabolisme de la nitroglycérine à savoir les globules rouges et les parois vasculaires [Medical Economics Company, 2002]. Les métabolites majeurs sont le mononitrate glycéryl, le 1,2-glycérodinitrate et le 1,3-glycérodinitrate [Ellenhorn et coll., 1997]. On retrouve dans

le plasma, la nitroglycérine et ses deux principaux métabolites 1,2 - et 1,3-glycerinodinitrates. Ces derniers possèdent environ 2% et 10% de l'activité pharmacologique de la nitroglycérine. Leurs concentrations plasmatiques plus élevées ainsi qu'une demi-vie plasmatique beaucoup plus longue que celle de la nitroglycérine (environ 40 minutes contre 2 minutes en moyenne), contribuent à la durée des effets pharmacologiques. Le métabolite mononitrate glycéryl est biologiquement inactif [Medical Economics Company, 2002]. De plus, l'hydrolyse dans le foie par la nitrate réductase hépatique inorganique conduit à la formation de l'oxyde nitrique (NO). Les métabolites sont métabolisés en d'autres mononitrates inactifs puis finalement en glycérol et en dioxyde de carbone [McEvoy, 2002]. Ils sont ensuite excrétés par l'urine et la bile [Ellenhorn et coll., 1997].

La nitroglycérine induit une relaxation des muscles lisses. Elle touche majoritairement les muscles lisses vasculaires, les bronchioles, le tractus gastro-intestinal (y compris des voies biliaires) mais peut également atteindre les uretères et l'utérus [IPCS, 1991].

#### 2.2.2.1.2. Effets sur la santé humaine [IPCS, 1991]

Les effets toxiques de la nitroglycérine sont dus à son action vasodilatatrice et méthémoglobinisante. Le cœur, les vaisseaux sanguins et les globules rouges en sont les principales cibles. Les effets cliniques apparaissent quelques minutes à une heure ou plus après l'exposition. Les manifestations cliniques vont de la tachycardie, de l'hypotension suivie de bradycardie jusqu'à un collapsus vasculaire. Une rougeur du visage, des céphalées, des étourdissements, de l'agitation, des syncopes, des convulsions et un coma peuvent être présents. D'autres signes correspondent à des vomissements, de la diarrhée, de la cyanose (méthémoglobinémie) ainsi qu'une insuffisance respiratoire. Il est suggéré que les métabolites de la nitroglycérine sont les principaux responsables de ces effets d'après leur demi-vie plasmatique (cf 2.2.2.1.1).

Les données décrites chez les animaux concernent essentiellement les animaux de laboratoire et le potentiel cancérigène de la nitroglycérine qui est précisé dans le paragraphe suivant.

#### 2.2.2.1.3. Propriétés génotoxiques et mutagènes

D'après des études sur des animaux de laboratoire, aucune activité génotoxique n'est

démontrée. Aucun effet tératogène, embryotoxique ou fétotoxique n'a été observé [Hardman et coll., 2001].

Il est suggéré d'après les réponses positives et négatives au test d'Ames, que l'action mutagène de la nitroglycérine est due à l'oxyde nitrique (NO) produit lors de son métabolisme et non due à la molécule elle-même ou à l'un de ses métabolites dinitrates. [Wink et coll., 1991] [Maragos et coll., 1993]

Conclusion sur la nitroglycérine :

Elle semble ne présenter aucune propriété cancérigène. Son métabolisme produit cependant des espèces réactives oxygénées qui possèdent un potentiel mutagène.

Même son action toxique, qui résulte essentiellement en son action vasodilatatrice et méthémoglobinisante, ne cause pas directement de lésions au niveau des muqueuses en contact avec la molécule.

#### 2.2.2.2. Le nitrate d'ammonium

##### 2.2.2.2.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Le nitrate ingéré pénètre dans la circulation générale à partir du système gastro-intestinal. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure environ. Sa demi-vie plasmatique est approximativement de 5 heures. Environ 5% de ce qui est ingéré est réduit en nitrites par les bactéries buccales. Le mélange nitrate/nitrite pénètre dans le système gastro-intestinal via l'ingestion de salive. Les nitrates et les nitrites sont absorbés par l'intestin puis entrent dans la circulation générale, où le nitrite est oxydé en nitrate par l'hémoglobine.

Les nitrates et les nitrites sont largement distribués dans le corps, où les nitrates prédominent. En plus de la salive et le plasma, ils ont été retrouvés dans le cerveau, le pancréas, les poumons, la thyroïde, les reins, le foie, la rate et le liquide cébrospinal. Quarante-vingt pourcent à 90% de l'excrétion de l'organisme du nitrate se fait par l'urine et la salive. [World Health Organization IARC, 2010] [ATSDR, 2001]

##### 2.2.2.2.2. Effets sur la santé humaine

L'exposition au nitrate d'ammonium touche particulièrement l'appareil respiratoire et le

système musculo-squelettique. En effet, d'après une étude sur l'état de santé des employés d'une usine de production d'ammoniaque, les bronchites chroniques et les neuropathies prédominent [Tsimakuridze, 2005]. Les lésions de l'appareil respiratoire sont les conséquences de son action irritante sur les muqueuses. Son inhalation peut causer des congestions sévères des poumons, de la toux et des difficultés respiratoires [Environment Canada, 1982]. Les muqueuses respiratoires ne sont pas les seules touchées, les muqueuses oculaires et orales le sont également [U.S. Coast Guard, CHRIS].

Les principaux signes cliniques en fonction de l'exposition sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Présentation clinique en fonction des expositions au nitrate d'ammonium

Mode d'exposition	Signe clinique	Référence
Chronique (6-12 g/jour)	gastrite, acidose, diurèse isosmotique, méthémoglobinémie (dyspnée à l'effort, divers degrés de dépression du SNC, arythmies cardiaques, hypotension) ou vasodilatation	[Challoner et McCarron, 1988] [ATSDR, 2001]
Aiguë mais importante (64-234g)	gastrite, méthémoglobinémie légère et/ou une légère hypotension	[Challoner et McCarron, 1988]
Courte exposition (2 et 4heures)	aucun effet significatif sur la fonction respiratoire	[Stacy et coll., 1983]

#### 2.2.2.2.3. Propriétés génotoxiques et mutagènes

Le nitrate d'ammonium s'est révélé négatif dans les tests d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique. Le nitrate d'ammonium n'est donc pas mutagène [European Chemicals Bureau, 2007].

Le nitrate est cependant incriminé dans certains cancers : cancer de l'œsophage et de l'estomac, cancer du cerveau, cancers oropharyngés et du larynx notamment. S'il existe un risque cancérigène du nitrate d'ammonium il pourrait alors provenir du nitrate. En effet le nitrate peut être réduit en nitrites, qui peuvent alors réagir avec des amines ou amides pour former des composés potentiellement cancérigènes [World Health Organization IARC, 2010]. Cependant, à l'exception de l'estomac et du cancer du cerveau, peu d'études cas-témoin ou de

cohorte sont disponibles. D'après les études cancérigènes réalisées sur les souris et les rats, les nitrates entraîne une augmentation de l'incidence de certaines tumeurs en particulier de la vessie, mais de nombreuses études présentent des résultats non significatifs pour les autres tumeurs [World Health Organization IARC, 2010].

Conclusion sur le nitrate d'ammonium :

Il est suspecté d'avoir un pouvoir cancérigène en particulier au niveau des muqueuses orales (œsophage, larynx...). Ce potentiel pourrait provenir notamment de ses propriétés irritantes pour les muqueuses et déclencher le mécanisme inflammation-cancer.

### 2.2.2.3. Le trinitrotoluène (ou 2,4,6-trinitrotoluène)

#### 2.2.2.3.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Le TNT peut être absorbé par l'organisme par inhalation d'aérosols, par passage transcutané ou par ingestion [DHHS/ATSDR, 1995].

Le métabolisme du TNT a été étudié chez le rat, la souris, le lapin et le chien après administration orale, cutanée ou intra-trachéale d'une dose unique de TNT. Il subit à la fois un métabolisme oxydant et réducteur. Les groupes nitro sont réduits donnant comme principaux métabolites : monoamines, 4-amino-2,6-dinitrotoluène (4-A) et 6-amino-2,4-dinitrotoluène (ou 2-amino-4,6-dinitrotoluène) ; en diamines, 2,4-diamino-6-nitrotoluène et 2,6-diamino-4-nitrotoluène ; et en hydroxylamines, 4-hydroxylamino-2,6-dinitrotoluène (4-HA). Tous sont excrétés dans les urines. Le groupe méthyle peut être oxydé en un alcool et un acide, l'acide et l'alcool trinitrobenzoïque, qui tous deux peuvent être conjugués avec l'acide glucuronique et excrété dans l'urine. Ces derniers sont minoritaires. Les profils métaboliques de l'urine de quatre espèces testées (rat, souris, lapin et chien) ne diffèrent que quantitativement [European Chemicals Bureau, 2007] [U.S. Coast Guard, CHRIS] [O'neil, 2006].

Le TNT semble être largement distribué dans de nombreux organes. Des études portant sur les quatre espèces citées précédemment ont détecté du TNT dans le sang, le foie, les reins, la rate, les poumons, le cerveau et les muscles squelettiques notamment. Le chien présente un pourcentage de TNT plus élevé dans ces organes que les autres espèces. Toutefois, le sang, le foie et les muscles squelettiques présentaient une plus grande proportion chez les quatre

espèces. Cette distribution est cependant minime compte tenu de l'importante excrétion dans les urines. En moyenne 60% de la dose est éliminée par les urines et 11% par les fèces. Seuls moins de 0,1% à 5,4% sont retrouvés dans les tissus [DHHS/ATSDR, 1995].

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer la toxicité du TNT. Un premier considère que le TNT induit une augmentation des radicaux libres tels que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. Ces radicaux causeraient des dommages oxydatifs conduisant à une hémolyse et donc à une anémie.

De plus ces molécules réactives oxygénées seraient impliqués dans la peroxydation des lipides du foie et dans la formation de cataractes [DHHS/ATSDR, 1995].

#### 2.2.2.3.2. Effets sur la santé humaine

Il semble que l'hyperplasie de la moelle osseuse soit la première réaction du système hématopoïétique à l'empoisonnement au TNT. Si l'exposition persiste la moelle osseuse devient hypocellulaire [DHHS/ATSDR, 1995]. Les signes suivants découlent de la toxicité du produit sur la moelle osseuse, qui affecte donc l'ensemble de l'organisme avec différents degrés selon l'exposition. Il s'agit en effet d'atteinte hépatique (insuffisances hépatiques aiguës avec des nécroses importantes lors de contact direct chronique [Haddad et Winchester, 1983], de cyanose, divers degrés de modifications du SNC, névrite périphérique, douleurs musculaires, irritation urinaire et rénale suite à l'anoxie [A.C.G.I.H., 2005].

Le TNT peut également causer des irritations au niveau des yeux et de la peau. Des cataractes ont été diagnostiquées dans une proportion considérable de travailleurs exposés chroniquement [Grant, 1986]. Des opacités du cristallin se développent lentement sur plusieurs années lorsque les expositions dépassent régulièrement 1,0 mg/m<sup>3</sup>. La plupart des travailleurs qui développent des opacités ont d'autres symptômes d'empoisonnement au TNT, et plusieurs ont une dysfonction hépatique [Hathaway, 1985].

#### 2.2.2.3.3. Propriétés génotoxiques et mutagènes

En ce qui concerne ses propriétés génotoxiques, le TNT a donné une réponse négative au test

du micronoyau sur moelle osseuse de souris ainsi qu'au test de synthèse d'ADN non programmée (UDS) sur des hépatocytes de rats in vivo. Un résultat négatif au test UDS indique que, dans les conditions d'essai, le TNT n'induit pas de dommages d'ADN discernables par cet essai [Ashby et coll., 1985].

Le TNT semble donc ne pas être génotoxique au moins pour les cellules testées.

Afin d'étudier son pouvoir mutagène, le TNT a été testé sur plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* avec et sans activation métabolique. Ce test d'Ames s'est révélé positif sans activation métabolique sauf sur les souches TA1535 et TA100NR, souches nitroréductases déficientes. De plus ses propriétés mutagènes sur les souches positives sont diminuées lors d'une activation métabolique, probablement en raison d'un métabolisme oxydatif ([A.C.G.I.H., 2005], [IARC, 1996], [Li B. et coll., 1997], [Sekine et coll., 1997], [George et coll., 2001], [Padda et coll., 2000] [Styles et Cross, 1983]).

Le TNT s'est également révélé mutagène dans le test MLA (Mouse Lymphoma Assay) sans activation métabolique. Ce test permet de démontrer à la fois l'induction de mutations géniques et l'activité clastogène. La présence d'une activation métabolique a entraîné une réponse négative au test [A.C.G.I.H., 2005].

Ces résultats orientent donc vers une activité mutagène du TNT dépendante de l'activité réductrice (nitroréductase) des bactéries.

Le TNT et l'ensemble de ses métabolites sont donc mutagènes. Quelques métabolites comme le 2,4-DA-6-NT semble ne pas être mutagène.

Toutes ces données indiquent que le TNT est un cancérigène potentiel.

Des études ont été menées chez le rat pour étudier son pouvoir cancérigène, en particulier pour le foie. En effet étant donné la proximité structurelle du TNT avec le 2,4-dinitrotoluène, hépatocancérigène chez le rat, des chercheurs ont étudiés le pouvoir hépatocancérigène du TNT chez le rat in vivo. Ils ont conclu qu'il est peu probable que le TNT soit hépatocancérigène pour le rat. Néanmoins, ils suggèrent un risque cancérigène possible pour les tissus hématopoïétiques et urinaires des animaux exposés de façon chronique à des doses importantes [Ashby et coll., 1985]. Des papillomes de la vessie et des carcinomes ont en effet été observé chez des rates Fischer 344 [U.S. Environmental Protection Agency's I.R.I.S., 2000].

Pour conclure, les données concernant la cancérogénicité du TNT sur les animaux restent limitées. Il n'y a aucune donnée concernant une cancérogénicité pour l'homme. Les preuves de la cancérogénicité du TNT chez l'homme et chez l'animal sont donc insuffisantes. L'EPA a classé ce produit comme C - cancérogène humain possible [Grant, 1986].

Conclusion sur le TNT :

Le TNT présente des propriétés mutagènes voire cancérogènes. Les données actuelles ne permettent pas de confirmer son pouvoir cancérogène pour l'animal et l'homme.

### 3. CANCERS POTENTIELS LIÉS AUX PRODUITS DE RECHERCHE

Les cancers pris en compte dans cette étude sont ceux liés à l'activité des chiens de la gendarmerie. Il s'agit en fait des cancers des voies exposées aux toxiques via l'inhalation et l'ingestion. Plus précisément sont concernés les cancers des voies respiratoires et digestives hautes. Afin de situer leur place dans l'épidémiologie générale des tumeurs malignes du chien, une présentation générale de l'incidence des cancers est décrite dans une première partie. Les principales caractéristiques des cancers étudiés seront précisées dans un deuxième temps.

#### 3.1. Incidence générale des cancers chez le chien

Le cancer est une des causes majeures de décès chez les carnivores domestiques. En effet, dans une étude de Bronson en 1982 aux Etats Unis, 45 % des chiens âgés de plus de 10 ans meurent d'un cancer.

Afin de visualiser la place des tumeurs malignes étudiées, une description de leur fréquence est nécessaire. L'étude épidémiologique sur 40408 chiens de Mialot et coll. (1990) a permis d'établir un ordre de fréquence des tumeurs malignes en fonction de l'appareil touché, confirmée par des résultats similaires dans d'autres études. Ils observent ainsi chez le chien tout sexe confondu, en première place, les cancers du tissu mésenchymateux et de l'appareil génital femelle, puis les tumeurs malignes de la peau et des organes des sens, et celles de l'appareil buccodentosalivaire. Les cancers du système hémolymphopoiétique arrivent en cinquième position avec un pourcentage inférieur à 2. Les cancers de l'appareil aérodigestif supérieur et respiratoire sont anecdotiques avec des fréquences inférieures ou égales 1%.

Il existe cependant des différences de fréquence entre le mâle et la femelle. Chez la femelle, les cancers de l'appareil génital sont de loin prédominants à cause de la fréquence élevée de tumeurs mammaires, contrairement au mâle, touché majoritairement par les cancers de la peau et des organes des sens. Dans cette étude la fréquence des tumeurs malignes du tube digestif est significativement plus élevée chez les mâles que chez les femelles. On retrouve tout de même chez les deux sexes les cancers de l'appareil buccodentosalivaire, du tissu mésenchymateux et du système hémolymphopoiétique dans les plus rencontrés.

Enfin, une proportion plus importante de tumeurs malignes que bénignes est décrite chez le chien, notamment pour tous les appareils concernés par notre étude, à savoir, l'appareil aéro-digestif supérieur, buccodentosalivaire, respiratoire et le système hémolymphopoiétique.

Les cancers étudiés sont donc relativement peu rencontrés et représentent environ 8% des tumeurs. Les résultats de notre étude seront donc à pondérer en fonction de ces observations.

### 3.2. Cancers pouvant être dus à des substances inhalées

L'inhalation de produits cancérigènes peut conduire à la formation de cancers des voies respiratoires. Cette première partie décrit donc les principales caractéristiques des tumeurs malignes affectant cette voie.

#### 3.2.1. Epidémiologie générale

Les cancers affectant les voies respiratoires sont rares chez le chien. Les tumeurs des cavités nasales et des sinus représentent la plus forte prévalence avec 1% des tumeurs [Morris et Dobson, 2001 a.]. Même les lymphomes malins, pourtant fréquemment rencontrés chez le chien, sont rares dans les voies respiratoires.

En dépit de la faible prévalence des tumeurs des cavités naso-sinusales, le chien est l'espèce la plus touchée par ces derniers. Par comparaison, celles-ci représentent moins de 0,2% de l'ensemble des tumeurs chez l'homme [Brinton et coll., 1984]. Cette plus forte exposition pourrait s'expliquer par des raisons anatomiques notamment une complexité des cornets inférieurs, qui augmente la turbulence des flux d'air et offrirait ainsi une surface abondante au

dépôt des particules cancérogènes inhalées [Reif et coll., 1998].

Ces cancers touchent les animaux adultes et âgés avec une moyenne de 10 ans. Il existe cependant quelques exceptions, notamment l'oncocytome, tumeur spécifique du larynx, qui affecte les jeunes adultes, ainsi qu'un cas de cancer des cavités nasales rapporté chez un chien de 1 an [Withrow et Vail, 2007 b.]. Enfin les lymphomes présentent une moyenne d'âge légèrement plus faible comprise entre 6 et 9 ans. De plus, l'incidence des lymphomes malins augmente entre 5 et 11 ans puis diminue chez les chiens très âgés [Dorn et coll., 1967].

En ce qui concerne les prédispositions raciales, la forme du crâne et l'importance des replis de la muqueuse nasale déterminent la sensibilité de certaines races à certains cancers des voies respiratoires [Morris et Dobson, 2001 a.]. En effet les races dolichocéphales (chiens au long nez) sont les plus sensibles au cancer des cavités nasales et des sinus, tandis que les races mésencéphales ou de race croisée présentent un risque intermédiaire, et enfin les races brachycéphales le risque le plus faible. Une étude de cas-témoins a en effet démontré que les dolichocéphales vivant avec un fumeur ont un risque relatif de 2,0 tandis que les méso-et les brachycéphales ont un risque relatif de 1,0. Plus le nombre de paquets fumés dans le foyer est élevé, plus le risque de cancer nasal l'est également. Au contraire les brachycéphales présentent un risque plus élevé de développer un cancer du poumon par rapport aux dolichocéphales, lorsqu'ils sont exposés au tabagisme passif [Kelsey et coll., 1998]. Ces observations suggèrent que les caractéristiques anatomiques et physiologiques des voies respiratoires modifient le risque de développer certains cancers des voies respiratoires.

Ainsi le risque accru de cancer des cavités nasales chez les dolichocéphales pourraient s'expliquer par une meilleure efficacité du système de filtration stoppant et entraînant la déposition des particules sur la muqueuse nasale, et permettant ainsi une protection pour les poumons [Reif et coll., 1998].

De plus l'importance des replis de la muqueuse nasale chez le chien augmenterait la surface de contact avec l'air et donc avec les substances carcinogènes de l'environnement. C'est pourquoi certaines races non dolichocéphales présentent une prédisposition importante [Hayes et coll., 1982].

Enfin certaines races sont tout de même reconnues comme prédisposées pour les cancers des cavités nasales ainsi que pour les lymphomes. L'Airedale Terrier, le Basset Hound, le Scottish

terrier, sont prédisposées aux deux types de cancer, le Colley, le Berger Shetland, le Bobtail [Kelsey et coll., 1998], uniquement aux cancers des cavités nasales et le Boxer, le Bulldog, le Berger Allemand, le Bull Mastiff, le Doberman, le Rottweiler, le Saint Bernard, le Setter [Withrow et Vail, 2007 c.], aux lymphomes malins. Il n'existe aucune donnée sur les races sensibles pour les autres cancers.

Des études réalisées sur 285 [Patnaik, 1989] et 509 cas [Hayes et coll. 1981] révèlent une nette prédominance du sexe mâle, avec des sex-ratios mâles/femelles respectifs de 1,8 et 1,3. Ceci pourrait s'expliquer par des reniflements exploratoires plus importants chez le mâle notamment lors du marquage urinaire.

### 3.2.2. Etiologie générale

L'étiologie des cancers des voies respiratoires est inconnue. Plusieurs facteurs sont suspectés à savoir, la pollution, le tabagisme passif, un facteur infectieux et un facteur génétique.

Comme chez l'homme, la pollution et le tabagisme passif sont incriminés dans le développement de ces cancers. En effet des études expérimentales ont mis en évidence l'association entre le cancer du poumon et l'exposition à la fumée de cigarette chez des beagles. D'après cette même étude, il existe une association entre le nombre de paquets de cigarettes fumés par jour et le taux de nicotine présent dans l'urine du chien vivant dans le foyer [Kelsey et coll., 1998]. Ces études suggèrent donc que les chiens exposés au tabagisme passif présentent un risque accru de développer un cancer du poumon. Des hypothèses sont similaires en ce qui concerne le développement de lymphome malin. Effectivement, l'étude de cas-témoins de Bertone et coll. en 2003 suggère que les chats domestiques exposés au tabagisme passif, ont une augmentation significative du risque de lymphome malin. Ce risque est corrélé de façon positive à la durée et la quantité d'exposition. Le tabac pourrait intervenir dans la lymphomagenèse par les effets directs d'agents carcinogènes induisant une translocation chromosomique ou un état immunosuppresseur. Mais il n'existe pas de résultats semblables chez le chien.

En ce qui concerne la pollution, les études épidémiologiques montrent que l'incidence des tumeurs des cavités nasales et des sinus ainsi que des cancers du poumon chez les chiens

dolichocéphales pourrait être associée à la pollution urbaine et/ou au tabagisme passif, mais aucun résultat ne s'est révélé significatif [Morris et Dobson, 2001 a.]. Certains pesticides sont associés à une augmentation du risque de développer un lymphome malin canin, ainsi que l'exposition à des champs électriques et magnétiques puissants. L'alimentation pourrait également agir sur les fonctions immunitaires et modifier le développement et l'évolution des lymphomes [Davis, 1992].

Enfin, d'après les études de Reif et coll. (1998), les carcinomes nasaux peuvent être induits par l'inhalation de radionucléides chez les chiens. Chez l'homme, des études ont montré qu'il existe une plus grande prévalence des tumeurs nasales dans les sites où sont implantées des industries chimiques ou pétrolières. Les fumeurs, les personnes exposées aux chlorates, ainsi que les travailleurs exposés aux poussières de bois, font partie de la population à risque [Kelsey et coll., 1998].

Deux composantes, infectieuse et génétique, sont supposées dans le cas particulier des lymphomes.

Pour la première, l'implication d'un rétrovirus est suspectée suite à la découverte de particules virales, aux propriétés similaires à celles des rétrovirus, dans des cultures de tissus de lymphome canin. D'autre part, une association directe est suggérée entre les infections à *Helicobacter* et le développement de lymphome gastrique. En effet, l'infection expérimentale d'*Helicobacter* sur des beagles a conduit à la formation de follicules lymphoïdes gastriques, ce qui est considéré comme un précurseur de lymphome de type MALT chez les humains [Withrow et Vail, 2007 c.].

Concernant la composante génétique, l'observation de plusieurs anomalies chromosomiques systématiquement associées à certains types de lymphome chez l'homme ont conduit à suspecter les mêmes mécanismes chez l'animal. Ainsi, Thomas et coll. en 2003 ont détectés dans des cas de lymphome malin canin quelques anomalies chromosomiques, en particulier la trisomie du chromosome 13. Mais celles-ci ne sont pas systématiques et ne permettent donc pas de confirmer. Cependant des prédispositions raciales et la description de plusieurs cas de lymphomes dans une même famille suggèrent tout de même une base génétique héréditaire [Onions, 1984], [Teske, 1994]. Enfin, des modifications épigénétiques ont également été étudiés chez des chiens atteints de lymphome, l'hypométhylation de l'ADN est une caractéristique des cellules néoplasiques dans la plupart des cas de lymphome et dans un tiers des cas de leucémie et est probablement impliqué dans la transformation maligne des cellules

lymphoïdes [Withrow et Vail, 2007 c.].

### 3.2.3. Pathogénie générale

La plupart des tumeurs des voies respiratoires sont malignes, notamment plus de 90% des tumeurs des cavités nasales, et ont tendance à progresser rapidement [Morris et Dobson, 2001 a.]. Leur potentiel métastatique (nœuds lymphatiques loco-régionaux, poumons) diffère selon leur localisation et leur nature histologique [Withrow et Vail, 2007 b.]. Par exemple, les tumeurs pulmonaires sont généralement très envahissantes et peuvent se propager par différentes voies, respiratoire, lymphatique et sanguine. La dissémination métastatique peut se répandre dans les poumons, les nœuds lymphatiques bronchiques, ou à distance au sein de la cavité pleurale. Si la dissémination est hématogène, les métastases peuvent même atteindre des sites extrathoraciques tels que les muscles squelettiques, la peau, les organes abdominaux, les os ou le cerveau. D'un point de vue histologique, le carcinome épidermoïde et le carcinome anaplasique pulmonaires possèdent un pouvoir métastatique plus élevé que l'adénocarcinome [Morris et Dobson, 2001 a.].

Au contraire les tumeurs des cavités nasales ne donnent que rarement des métastases (entre 2,8 et 18% de métastases selon les études) et ce tardivement ([Hayes et coll., 1982], [Parodi, 1987], [Mac Ewen et coll., 1977]).

Les tumeurs des voies respiratoires sont localement très infiltrantes et les lésions sont le plus souvent térébrantes. Elles peuvent envahir les structures avoisinantes comme pour les tumeurs de la trachée et des cavités nasales [Withrow et Vail, 2007 b.]. En effet la croissance locale de ces dernières aboutit progressivement à la destruction des cornets nasaux, du septum, de l'os frontal, et provoque l'édentulisme (perte des dents).

### 3.2.4. Types histologiques

Le carcinome est la tumeur maligne la plus représentée dans les voies respiratoires. L'adénocarcinome est majoritairement rencontré dans les cancers du poumon et des cavités nasales. Puis vient en seconde position dans ces derniers cas, le carcinome épidermoïde, alors

qu'il est le plus rencontré dans les cancers du platum nasal, du larynx.

En ce qui concerne le lymphome, n'importe quel tissu contenant des lymphocytes ou leurs précurseurs peut constituer un point de départ, notamment la cavité nasale, mais aussi, les yeux, le système nerveux central, les os, les testicules, la vessie et le cœur [Withrow et Vail, 2007 c.].

L'ensemble des types histologiques est regroupé dans le tableau 8 selon leur localisation.

Tableau 8 : Principales tumeurs malignes des voies respiratoires

Localisation	Nature histologique	Références
Platum nasal	Carcinome épidermoïde Lymphome Fibrosarcome Mélanome Mastocytome	[Morris et Dobson, 2001 a.]
Larynx	Carcinome épidermoïde, Adénocarcinome, Fibrosarcome, Ostéosarcome, Chondrosarcome, Rhabdomyosarcome, Lymphome, Mastocytome, Mélanome malin.	[Morris et Dobson, 2001 a.]
Trachée	Carcinome épidermoïde, Adénocarcinome, Chondrosarcome, Rhabdomyosarcome, Ostéosarcome, Lymphome, Plasmocytome	[Morris et Dobson, 2001 a.]
Poumons	Adénocarcinome (des glandes bronchiques, bronchogénique, bronchioloalvéolaire (80%)), Carcinome épidermoïde (15%) Carcinome anaplasique, Sarcome Lymphome	[Withrow et Vail, 2007 b.] [Morris et Dobson, 2001 a.]
Cavités nasales et sinus	Carcinomes (>60%) : - Adénocarcinome (n°1) - Carcinome épidermoïde - Carcinome indifférencié Sarcomes : - Fibrosarcome, - Chondrosarcome - Ostéosarcome - Sarcome indifférencié Lymphome	[Morris et Dobson, 2001 a.]

### 3.3. Cancers pouvant être dus à des substances ingérées

#### 3.3.1. Epidémiologie générale

Les cancers des voies aéro-digestives ont une plus forte prévalence que les cancers des voies respiratoires. En effet les tumeurs malignes orales représentent environ 6% des cancers canins, soit le quatrième site le plus représenté [Withrow et Vail, 2007 d.]. Cependant les tumeurs des glandes salivaires et de l'œsophage ne sont pas communes et représentent moins de 0,5% des cancers chez le chien et le chat. Les cancers de l'œsophage sont extrêmement rares, excepté dans les régions endémiques à *Spirocerca lupi* [Morris et Dobson, 2001 c.].

Ces tumeurs affectent généralement les animaux âgés avec une moyenne d'âge d'environ 10 ans.

Le cancer de l'œsophage et celui des glandes salivaires ne présentent aucune prédisposition de race ni de sexe, bien que pour ce dernier, le caniche semble être plus sensible.

Il existe au contraire des spécificités d'âge et de races des tumeurs de la cavité buccale selon leur nature histologique :

- Le mélanome malin touche les chiens âgés entre 7 et 14 ans, soit une moyenne d'âge de 11,4 ans. Les races prédisposées sont le Berger d'Anatolie, le Golden Retriever, le Setter Gordon, le Caniche miniature, le Chow-chow et le Cocker Anglais. Le mâle est trois fois plus sensible que la femelle [Withrow et Vail, 2007 d.].
- Le carcinome épidermoïde affecte les animaux âgés (environ 8-10 ans), et plus particulièrement les races moyennes à grandes. Il n'y a pas de prédisposition de sexe pour les carcinomes épidermoïdes lingual et gingival, mais pour le carcinome épidermoïde amygdalien, les mâles ont 2,4 fois plus de risque d'en développer que les femelles [Morris et Dobson, 2001 b.] [Ogilvie et Moore, 1997].
- Le carcinome à cellules basales concerne principalement les chiens d'âge moyen, même s'il est parfois rapporté chez le jeune. Les races moyennes à grandes ont tendance à être plus touchées ; une prédisposition du mâle est suspectée [Morris et Dobson, 2001 b.].

- Le fibrosarcome se développe chez les jeunes chiens. L'âge moyen est de 7 ans bien qu'il ait été rapporté des tumeurs chez des très jeunes animaux, pouvant n'avoir que 6 mois. Aucune prédisposition raciale n'est connue [Ogilvie et Moore, 1997].

### 3.3.2. Etiologie générale

L'étiologie de la plupart des tumeurs des voies aéro-digestives est inconnue. Cependant certains facteurs environnementaux et infectieux sont incriminés dans leur développement. En effet en Afrique et dans le sud-est des Etats Unis, les fibrosarcomes et les ostéosarcomes de l'œsophage sont causés par le parasite *Spirocerca lupi* [Morris et Dobson, 2001 c.]. Pour les carcinomes de l'œsophage, l'ingestion de carcinogènes jouerait un rôle, comme chez l'homme, où de nombreux facteurs interviennent tels que le tabagisme, l'alcool, le régime alimentaire et les nitrosamines [Withrow et Vail, 2007 d.].

Des facteurs environnementaux tels que la pollution seraient impliqués dans le développement des carcinomes oraux comme par exemple pour le carcinome épidermoïde linguale et amygdalien. En effet des observations entre les années 1950 et 1970 ont montré que de telles tumeurs avaient une prévalence plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural [Morris et Dobson, 2001 b.]. De plus la proportion des cancers de l'oropharynx est significativement supérieure dans les régions industrielles que dans celles non industrielles chez le chien [Mialot et Lagadic, 1990]. Enfin chez l'homme, le carcinome épidermoïde amygdalien est le cancer prédominant de la cavité buccale. Il est associé à la consommation de tabac et d'alcool, facteurs responsables d'une augmentation du risque de développer un cancer de l'œsophage et du poumon [Withrow et Vail, 2007 d.].

En ce qui concerne le carcinome épidermoïde oral chez le chat, une étude de cas-témoins suggère que l'association de collier antipuce et d'un régime alimentaire à base de boîtes et de thon, augmenterait significativement le risque de carcinome épidermoïde oral [Bertone et coll., 2003]. Le tabagisme passif l'augmenterait également mais ces derniers résultats sont non significatifs. Chez le chien, aucune association reliant un régime alimentaire et/ou des insecticides n'a été démontré [Withrow et Vail, 2007 d.].

### 3.3.3. Pathogénie générale

La majorité des tumeurs des voies aéro-digestives sont malignes. Les lésions sont isolées avec selon la nature de la tumeur, une croissance invasive et une destruction progressive des tissus avoisinants. [Morris et Dobson, 2001 b.]

Dans le cas des carcinomes, quelle que soit leur localisation, les métastases concernent essentiellement les nœuds lymphatiques locorégionaux mais la tumeur est très agressive localement :

- Le carcinome épidermoïde gingival débute généralement aux marges des gencives et sa croissance invasive conduit à la destruction des tissus parodontaux et à la perte des dents. Dans 70% des cas le tissu osseux adjacent est envahi et lysé.
- Le carcinome épidermoïde lingual est particulièrement agressif avec une extension rapide et une invasion de la langue. L'infiltration lymphatique et le développement de métastases sont fréquents.
- Pour le carcinome épidermoïde amygdalien, l'infiltration et la destruction des amygdales est rapide et la tumeur envahit les parois du pharynx et le palais mou.
- Le carcinome épidermoïde œsophagien, comme les autres tumeurs malignes de l'œsophage, présente une infiltration rapide des tissus voisins ainsi qu'une extension métastatique aux nœuds lymphatiques locorégionaux, au foie et aux poumons.
- Les carcinomes salivaires sont généralement invasifs localement, bien que le taux de croissance et l'incidence des métastases puissent varier considérablement. Certaines tumeurs peuvent se développer lentement et métastaser tardivement, mais les adénocarcinomes affichent souvent une croissance rapide avec une nécrose tumorale centrale. Le modèle de croissance des tumeurs est invasif et tel qu'elles s'étendent fréquemment à travers la capsule de la glande et infiltrent les tissus adjacents. L'infiltration des vaisseaux lymphatiques locaux peut conduire à un œdème local. Les métastases sont moins fréquentes que chez le chat. Elles concernent alors les nœuds lymphatiques loco-régionaux. Des métastases à distances et une généralisation peuvent survenir.

#### 3.3.4. Types histologiques

Les carcinomes sont majoritairement représentés dans les voies aéro-digestives. En effet, au niveau des glandes salivaires, l'adénocarcinome est le plus fréquent, tandis que pour les

canaux salivaires il s'agit principalement du carcinome épidermoïde. Ce dernier concerne également l'œsophage. Cependant la sphère oropharyngée compte 52% de mélanomes malins contre 18% de carcinomes épidermoïdes. Le carcinome épidermoïde représente tout de même 20 à 30% des tumeurs malignes orales [Morris et Dobson, 2001 b.]. La sphère oropharyngée est concernée par 34% des carcinomes épidermoïdes canins, soit la principale localisation. Il se situe majoritairement au niveau des amygdales (45% des cas) et des gencives (33% des cas), moins couramment sur les lèvres, la langue, le palais et le pharynx. Le fibrosarcome vient en troisième position [Withrow et Vail, 2007 d.]. Le tableau 9 regroupe les principaux types histologiques possibles.

Tableau 9 : Principales tumeurs malignes des voies aéro-digestives

Localisation	Site	Nature histologique	Références
Sphère oro-pharyngée	Gencives et arcade dentaire	Mélanome malin Carcinome épidermoïde Fibrosarcome Autres sarcome	[Withrow et Vail, 2007 d.] [Morris et Dobson, 2001 b.]
	Mandibule (maxillaires)	Ostéosarcome Fibrosarcome	
	Langue	Carcinome épidermoïde	
	Amygdale	Carcinome épidermoïde Lymphome	
	Glandes salivaires	Tumeurs salivaires mixtes Adénocarcinomes	
	Lèvres et joues	Carcinome épidermoïde Mélanome Plasmocytome Lymphome	
	Pharynx	Oncocytome Ostéochondrome Ostéosarcome Chondrosarcome Fibrosarcome Adénocarcinome Carcinome épidermoïde Carcinome indifférencié Mélanome	
Glandes salivaires	Adénocarcinome		

	Carcinome épidermoïde	
Œsophage	Carcinome épidermoïde Leiomyosarcome Fibrosarcome Oséotosarcome	[Morris et Dobson, 2001 c.]

## **PARTIE 2 / ETUDE RETROSPECTIVE**

## 1. OBJECTIF DE L'ETUDE

Cette étude a pour objectif de comparer la prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez les chiens de recherches de stupéfiants et d'explosifs, et chez les chiens non exposés à ces substances au sein de la gendarmerie.

## 2. MATERIELS ET METHODES

### 2.1. Description de l'étude

L'étude menée est une enquête rétrospective exposé non-exposé. Le facteur de risque considéré concerne la substance recherchée par le chien, à savoir les stupéfiants et les explosifs. Dans la première partie nous avons décrits les différentes propriétés de ces produits en matière de toxicité. Dans cette deuxième partie nous allons évaluer ce facteur de risque vis-à-vis des maladies respiratoires et digestives hautes, en particulier les néoplasies et les inflammations chroniques.

La toxicité des produits de recherche peut également agir après la digestion et la

métabolisation de ceux-ci. Ce mécanisme intervient rarement et de façon accidentelle le plus souvent. Les cancers générés par la métabolisation des stupéfiants et des explosifs n'ont pas été étudiés ici.

## 2.2. Cadre d'étude

La population étudiée correspond à l'ensemble des dossiers disponibles au Centre National d'Instruction Cynophile de la Gendarmerie de Gramat (CNICG), des chiens réformés avant le 1er septembre 2011. Ils sont organisés en 2 catégories : les chiens d'intervention et les chiens de recherche. Grâce à la catégorisation des chiens de la gendarmerie, nous pouvons distinguer un lot de chiens exposés et un lot non exposés. Les chiens de piste-défense et d'intervention ne travaillent pas avec les matières considérées, ils constituent donc le groupe de sujets non exposés.

Compte tenu du faible effectif des chiens de recherche d'explosifs, ils sont comptabilisés avec les chiens de recherche de stupéfiants. Ces deux catégories constituent le groupe de sujets exposés.

## 2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les chiens retenus pour l'étude sont ceux qui présentaient un dossier complet et archivé au CNICG et ayant un intervalle de temps entre l'âge de recrutement et de mise à la réforme d'au moins 3 ans.

Compte tenu de l'hypothèse d'une exposition répétée à long terme nécessaire au déclenchement de la maladie, les chiens ayant eu une période d'exposition de moins de 3 ans, sont effectivement exclus de l'étude. La période d'exposition comprend la période de formation.

Tous les chiens qui présentaient un dossier incomplet ont également été exclus.

## 2.4. Recueil des données

Les premières informations ont été recueillies dans les dossiers médicaux des chiens réformés,

archivés au CNICG. La lecture de ceux-ci nous a permis la récolte des informations suivantes : le nom du chien, son numéro d'identification, sa date de naissance, sa spécialité, son âge de recrutement, la race, le sexe et le statut physiologique. Ses principaux antécédents médicaux ont été relevés ainsi que la nature, la localisation et l'âge d'apparition d'inflammations chroniques et/ou de tumeurs. Dans certains cas, le vétérinaire a dû être contacté pour connaître la nature histologique précise de la tumeur.

L'âge et le motif de réforme étaient également renseignés dans la plupart des dossiers médicaux. Un contact téléphonique avec l'ancien maître-chien de l'animal a parfois été nécessaire pour préciser les données manquantes ou imprécises.

Les âges et motifs de décès étaient disponibles dans les dossiers médicaux pour les chiens décédés avant la réforme. Dans ce cas, la principale cause sous-jacente du décès ou de l'euthanasie a été déterminée par le vétérinaire après l'évaluation des signes cliniques, les conclusions de l'autopsie et du rapport histopathologique, le cas échéant.

Pour les chiens décédés après la réforme ou toujours en vie à la fin de l'étude, un contact téléphonique avec leur ancien maître-chien fût nécessaire. Dans ce dernier cas, les antécédents médicaux après la réforme ont également pu être complétés.

Les contacts téléphoniques avec les maîtres-chiens se sont fait après autorisation de la hiérarchie. Les numéros de téléphone des unités d'affectations des maîtres-chiens nous ont été communiqués par le CNICG.

Des visites au CNICG et dans des casernes de la gendarmerie en Midi-Pyrénées ont permis de comprendre le mode et le temps d'exposition des chiens pendant leur formation et leurs entraînements.

## 2.5. Analyse des données

### 2.5.1. Les courbes de survie

L'hypothèse est que la spécialité recherche de stupéfiants et d'explosifs augmente la prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes, et donc diminue la durée moyenne de survie et l'âge de réforme des chiens par rapport à ceux du groupe non exposé.

L'estimation des courbes de survie fait appel à la méthode de Kaplan Meier. Les moments où surviennent des censures sont représentés par une croix sur les courbes de survie. La précision de l'estimation de la courbe est représentée par son intervalle de confiance à 95%.

Afin d'évaluer une différence entre les courbes de survie selon le groupe exposé ou non, la comparaison des deux courbes de survie est réalisée à partir du test du Logrank.

Le mode de lecture des courbes choisi est la lecture horizontale, qui permet de mesurer l'effet de la spécialité en termes de diminution de la médiane de survie. Les médianes de survie sont accompagnées de leur intervalle de confiance.

#### 2.5.2. Analyse de la relation entre la spécialité et l'incidence des cancers des voies digestives hautes et respiratoires

L'incidence des inflammations chroniques et/ou des cancers des voies digestives hautes et respiratoires est calculée et comparée chez le groupe exposé et non exposé.

Un test de Khi-deux est réalisé afin de comparer ces 2 prévalences.

### 3. RESULTATS

#### 3.1.1. Caractérisation de l'exposition

L'exposition des chiens de la gendarmerie est non quantifiable. Afin de comprendre, il est décrit ici les 2 temps de l'exposition, à savoir la formation et les années de service, pour chacune des spécialités de recherche.

##### 3.1.1.1. Spécialité : recherche de stupéfiants

*Première exposition : la formation*

Les chiens sont âgés de 12 à 36 mois au début de la formation. Le début d'exposition se fait donc sur de jeunes adultes.

Ils suivent en premier une période de débouillage dès l'acquisition par l'école de formation. Cette période a pour but de sensibiliser les chiens au cannabis et très légèrement à l'héroïne. Elle dure 1 à 2 mois selon la date d'incorporation du chien par rapport au stage de formation suivant. Dès l'entrée au chenil, chaque chien reçoit un « apportable ». Il s'agit d'un tube en PVC creux et percé de petits trous, d'une vingtaine de centimètres, qui se dévisse aux extrémités, à l'intérieur duquel on place du cannabis. Une poupée de chiffon imprégnée de l'odeur à mémoriser ou encore une balle truquée peuvent être utilisés.

Le débouillage se déroule en plusieurs étapes. La sensibilisation commence toujours par le cannabis car son odeur est plus forte que les autres drogues et donc plus facilement perceptible par le chien. L'exposition se présente sous forme d'une période de jeu quotidienne avec l'apportable contenant du cannabis, afin que le chien assimile l'odeur au jeu. Puis quelques jours avant le début du stage de formation, débute la période d'incitation à la recherche.

Le stage de formation dure 13 semaines et s'organise en demi-journée : une réservée à la recherche et une à l'obéissance et au mordant. Durant la demi-journée de recherche, les chiens sont sensibilisés au cannabis puis aux drogues dures, cocaïne et héroïne. Chaque exercice de recherche ne dure pas plus de 20 minutes. Plusieurs types d'exercice sont pratiqués pour développer les aptitudes souhaitées du chien.

Le stage de formation s'organise en 4 grandes étapes réparties sur 13 semaines. La première période correspond à la prise de contact entre le gendarme et le chien. Les semaines suivantes, le travail porte uniquement sur le cannabis, avec travail sur matière pure et sur tissu imprégné, puis une nouvelle odeur est intégrée, l'héroïne. Elle n'est pas tout à fait inconnue puisqu'elle a été introduite dans les apportables en fin de débouillage. En fin de formation, la cocaïne est introduite tout en continuant la recherche sur les 2 autres matières.

A la fin de sa formation, le chien part directement sur le terrain en brigade.

*Expositions répétées lors des années de service*

Durant son activité, les chiens sont entraînés quotidiennement. Réglementairement, le maître-chien doit consacrer 4 heures par jour à son chien. Ce temps comprend les entraînements, les promenades, l'entretien des boxes et les visites vétérinaires. De plus le temps de recherche ne doit pas dépasser les 20 minutes. L'exposition dure donc au maximum 20 minutes par jour hors missions, avec moins d'une minute de contact nez à nez avec la matière. Les matières utilisées pour les entraînements sont le cannabis, la cocaïne, l'héroïne et leurs dérivés. Le maître-chien a la liberté de choisir le mode d'exposition, par exemple une résine pour le cannabis et une compresse imprégnée de l'odeur pour la cocaïne. Chaque équipe dispose d'une quantité de chaque drogue renouvelée régulièrement. Il est très difficile de renseigner l'exposition des chiens pendant l'entraînement, car les produits en dotation sont très divers et sont souvent coupés, les proportions en matière pure sont alors très variables (de 10 à 90%). Des produits de synthèse peuvent également être utilisés mais sont peu rencontrés actuellement.

Lors d'investigations, le chien peut également être exposé à toutes formes de proportions et de présentations. Des accidents d'inhalation ou d'ingestion sont possibles. Les premiers gestes de secours sont alors effectués par le maître-chien. En région Midi-Pyrénées, le cannabis sous forme de résines ou d'herbes, représente 60 à 70% des perquisitions contre 10 à 20% de cocaïne et d'héroïne. Il n'existe aucune réglementation sur le rythme de travail, un chien peut donc réaliser jusqu'à 7 missions par jour. Selon les maîtres-chiens, le nombre annuel de missions est très variable, de 120 à 400 par an selon les régions. Il est de plus nécessaire de remarquer que chaque mission n'est pas toujours associée à une découverte.

La réforme se fait généralement aux environs de neuf ans, selon l'état de santé du chien.

#### 3.1.1.2. Spécialité : recherche d'explosifs

##### *Première exposition : la formation*

Les chiens débutent la formation à l'âge de 10 à 30 mois.

La formation débute par un débouillage d'orientation d'un mois et demi afin de continuer le dressage de base du chien et à développer les qualités pour lesquelles il a été choisi. Il n'y a pas encore de contact avec le produit. S'ensuit un dressage d'entretien en attendant

l'attribution du chien à un stagiaire.

Après l'affectation à un stagiaire commence le dressage initiateur de spécialisation qui dure 2 semaines. Le chien va être initié aux différentes odeurs d'explosifs pour qu'il en mémorise les principaux types. L'éducation se déroule comme pour les stupéfiants, avec un apportable dissimulant un explosif à l'intérieur. En fin de dressage, un chien sait différencier environ une vingtaine d'odeurs d'explosifs. Le principal produit utilisé est le nitrate d'ammonium. D'autres explosifs sont utilisés mais ne seront pas cités pour des raisons de confidentialité. Pour les mêmes raisons, les doses utilisées ne nous sont pas connues. Cet apprentissage est progressif : on fait travailler l'animal sur une odeur, puis deux, puis trois, etc.

#### *Expositions répétées durant les années de service*

Les chiens sont entraînés quotidiennement. Il ne nous a pas été renseigné les doses et les produits utilisés, ni le nombre de missions effectuées par an. De plus chaque investigation ne conduit pas nécessairement à la découverte d'explosifs.

Il n'y a pas d'âge fixé pour la réforme. Le chien quitte le service lorsqu'il ne montre plus de motivation à l'objet ou pour des raisons médicales.

#### Conclusion

Il est très difficile de quantifier l'exposition des chiens. Plusieurs paramètres entrent en compte, la durée d'activité, le nombre de missions effectuées, les produits et dérivés rencontrés. Toutefois, et en même temps si le temps d'exposition est très court, le chien est exposé au moins une fois par jour au produit de recherche pendant plusieurs années.

#### 3.1.2. Suivi clinique des chiens

Chaque maître-chien est tenu de s'occuper du pansage et de la santé de son chien durant son activité. En cas de problème de santé, son chien est suivi par les services vétérinaires de l'Armée, en plus d'une visite annuelle réglementaire. Si le vétérinaire militaire consulté n'est pas spécialisé dans le domaine concerné ou en cas d'urgence, le chien peut être référé auprès d'un vétérinaire civil, mais les informations sont par la suite transmises aux services vétérinaires de l'Armée. Les carnets de santé des chiens réformés sont archivés au Centre

Nationale d'Instruction Cynophile de la Gendarmerie de Gramat.

Grâce à cet archivage, l'ensemble des problèmes de santé durant leur activité y est répertorié ainsi que le motif de la réforme.

### 3.1.3. Population

Les chiens de la gendarmerie sont recrutés entre 10 à 36 mois d'âge par des rabatteurs ou proposés par des particuliers. Actuellement, le Berger Belge (avec 95% de Malinois) représente 70% des chiens sélectionnés, contre 20% de Bergers Allemands et moins de 10% pour les autres races. Le Berger Allemand était le chien le plus utilisé il y a quelques années, c'est pourquoi dans notre étude on retrouve plutôt un ratio 50/40 que 70/20. Quelques autres races sont observées dans cette étude mais en sévère minorité. Les chiens sont incorporés au chenil de Gramat où ils resteront jusqu'à la fin de leur formation. Ils sont nourris avec des croquettes de gamme vétérinaire. A la fin de leur formation ils sont envoyés en brigade. Ils vivent alors dans le chenil de la caserne, constitué de boxes individuels possédant un abri et une cour, et sont toujours nourris avec des croquettes de gamme vétérinaire avec des spécialités selon l'état de santé du chien.

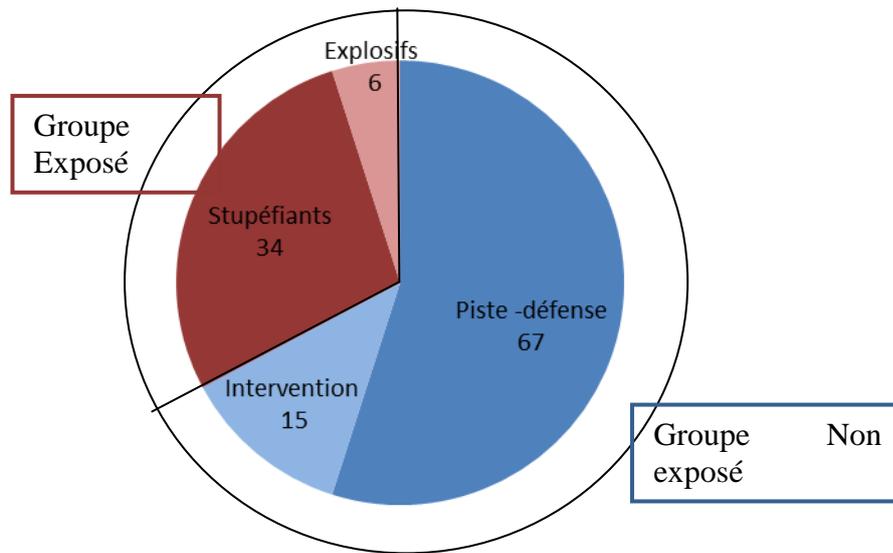
Au total, 331 dossiers ont été étudiés toute spécialité confondue. Vingt-deux dossiers ont été exclus car les chiens ont travaillé sur une période inférieure à 3 ans et 187 ont été exclus car les dossiers étaient incomplets.

L'effectif total de l'étude est donc de 122 dossiers.

Les chiens retenus pour l'étude ont été formés au Centre Nationale d'Instruction Cynophile de la gendarmerie de Gramat, et sont nés entre 1980 et 2005.

Sur les 122 chiens de l'étude, 82 sont répartis dans le groupe non exposés et 40 dans le groupe exposé. Dans ce dernier, les chiens de recherche d'explosifs sont additionnés aux chiens de recherche de stupéfiants compte tenu de leur faible effectif, 6 et 34 respectivement. Le groupe non exposé est constitué de 15 chiens d'intervention et 67 chiens de piste-défense (figure 2).

Figure 2 : Composition du groupe d'étude selon la spécialité



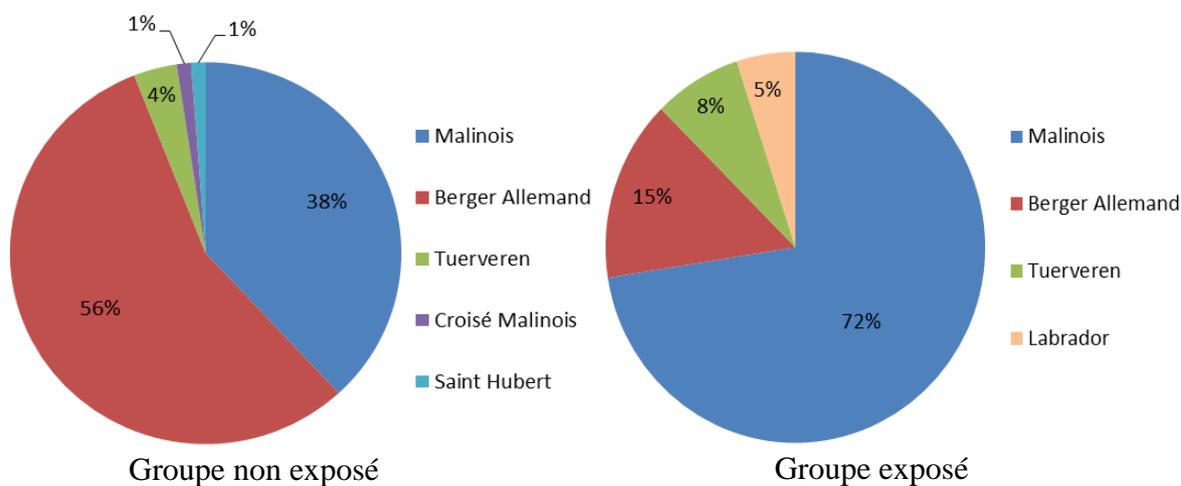
#### 3.1.4. Races

Deux races sont très majoritairement représentées dans notre étude, le Berger Belge Malinois avec 49% de l'effectif total et 42% pour le Berger Allemand. Le Berger Belge Tervuren arrive en troisième position avec 5% de l'effectif. Le Labrador se place en quatrième position avec 2%. Le Saint Hubert et les chiens croisés Malinois ne dépassent pas les 1%.

Dans le groupe non exposé, on retrouve une répartition similaire avec une majorité de Berger Allemand et Malinois de 56% et 38% respectivement (fig. 3). Le Berger Belge Tuerveren est en troisième position avec 4% de l'effectif. Le Saint Hubert et les croisés Malinois représentent tous les deux 1%.

Dans le groupe exposé, le Berger Belge Malinois est largement majoritaire avec un pourcentage de 72 (fig. 3). Le Berger Allemand vient en deuxième position avec 15%, puis le Berger Belge Tuerveren en troisième position avec 8% et enfin le Labrador avec 5% de l'effectif.

Figure 3 : Répartition des races dans les 2 groupes d'étude



La durée d'activité, la moyenne d'âge de réforme et de décès ont été mesurées pour chacune des races (tableau 11). La durée d'activité du Berger Belge Malinois, du Berger Allemand et du Berger Belge Tuerveren est respectivement de 6,3 années, 6,3 années et 6,9 années. La moyenne d'âge est respectivement de 8 ans, 8,2 ans et 8,7 ans pour la réforme, et 9,8 ans, 9,9 ans et 10,8 ans pour le décès. Les autres races présentent un effectif extrêmement réduit, leurs valeurs sont donc difficilement comparables aux précédentes.

En ce qui concerne la durée d'activité des chiens en fonction de la race, on n'observe aucune différence significative, avec une moyenne entre 6 et 7 ans. De même pour les âges de mise à la réforme et de décès correspondant respectivement à 8 et 10 ans en moyenne.

Tableau 10 : Moyenne de la durée d'activité et d'âge de mise à la réforme et du décès en fonction de la race

Race	Nombre (pourcentage)	Age réforme (écartype)	Age décès (écartype)	Durée activité en années (écartype)
Berger Malinois	60 (49)	8,0 (1,7)	9,8 (3,1)	6,3 (1,8)
Berger Allemand	52 (43)	8,2 (1,5)	9,9 (2,8)	6,3 (1,7)

Berger Tervuren	6 (5)	8,7 (1,0)	10,8 (3,5)	6,9 (1,5)
Labrador	2 (2)	8,5	13	7
Saint Hubert	1 (1)	9	10	8
Croisé Malinois	1 (1)	8	16	6

Les pourcentages des motifs de réforme et de décès entre le Berger Allemand et le Berger Belge Malinois ne sont pas statistiquement différents (tableau 12).

Tableau 11 : Répartition des motifs de décès chez les races les plus représentées dans l'étude

Motif de mise à la réforme	Berger Allemand		Berger Belge Malinois	
	Nombre	Pourcentage [IC]	Nombre	Pourcentage [IC]
Cynotechnique	24	45 [32-59,6]	24	40 [28-53,5]
Troubles neuro-musculaires	11	21 [11-34,1]	8	13 [6-24,6]
Mort accidentelle <sup>1</sup>	6	11 [4-23]	10	17 [8-28,5]
Processus néoplasique	5	9 [3-20,7]	8	13 [6-24,6]
Troubles comportementaux	3	6 [1-15,7]	3	5 [1-13,9]
Infections	2	4 [0-13]	4	7 [2-16,2]
Retraite du maître-chien	1	2 [0-10,1]	1	2 [0-8,9]
Insuffisance rénale	1	2 [0-10,1]	1	2 [0-8,9]
Epilepsie	0	0	1	2 [0-8,9]
Total	53	100	60	100
<b>Motif de décès</b>				
Processus néoplasique	10	19 [9-32]	8	13 [6-24,6]
Gériatrique	6	11 [4-23]	12	20 [11-32,3]
SDTE	3	6 [1-15,7]	4	7 [2-16,2]
Comportement	3	6 [1-15,7]	4	7 [2-16,2]
Troubles locomoteurs	11	21 [11-34,1]	4	7 [2-16,2]
Infections	1	2 [0-10,1]	4	7 [2-16,2]
Coup de chaleur	0		3	5 [1-13,9]
AVP	2	4 [0-13]	1	2 [0-8,9]
Insuffisance rénale	1	2 [0-10,1]	1	2 [0-8,9]

Intoxication	1	2 [0-10,1]	2	3 [0-11,5]
Indéterminé	15	28	17	28
Total	53	100	60	100

IC = Intervalle de confiance

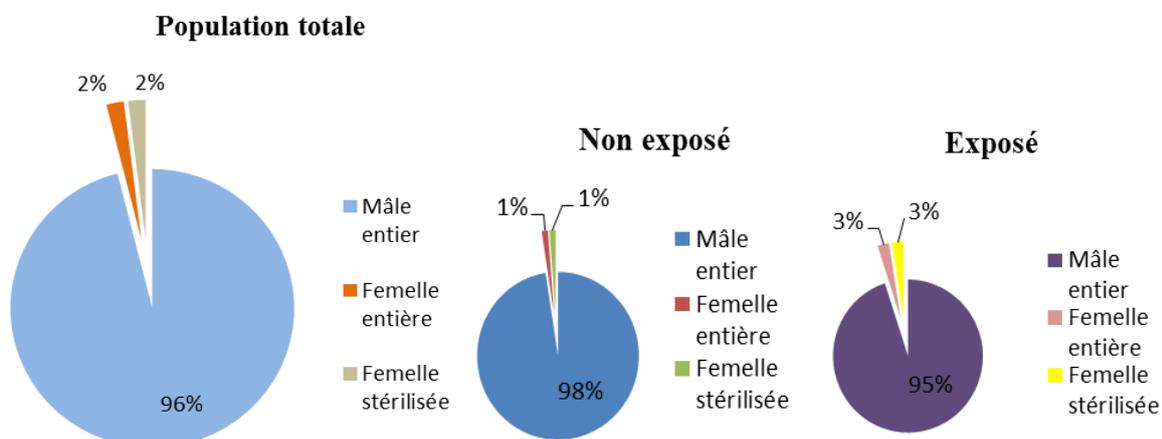
<sup>1</sup> : La mort accidentelle regroupe les SDTE, les AVP, les intoxications, les coups de chaleur et les décès d'origine indéterminée

### 3.1.5. Sexe

Le groupe d'étude est constitué à 97% (118 sur 122) de mâle entier et 2% (2 sur 122) de femelle stérilisée comme de femelle entière. Les mâles castrés ne sont pas représentés dans cette étude.

La moitié des femelles stérilisées sont présentes dans le groupe non exposés et l'autre dans le groupe exposé (fig. 4). Les mâles entiers concernent le plus fort effectif dans les 2 groupes.

Figure 4 : Répartition de la population en fonction du sexe



### 3.1.6. Age de recrutement et durée d'activité en fonction du groupe d'étude

L'ensemble des chiens a été recruté entre 6 mois et 3 ans d'âge, avec une moyenne de 1,9 an pour les chiens du groupe non exposé et 1,7 an pour les chiens du groupe exposé. Ils ont une moyenne de durée d'activité de 6,4 ans contre 6,3 ans respectivement (fig. 5). Ces résultats ne

présentent pas de différence significative (tableau 13).

Figure 5 : Représentation de la moyenne de durée d'activité et de l'âge de recrutement en fonction du groupe

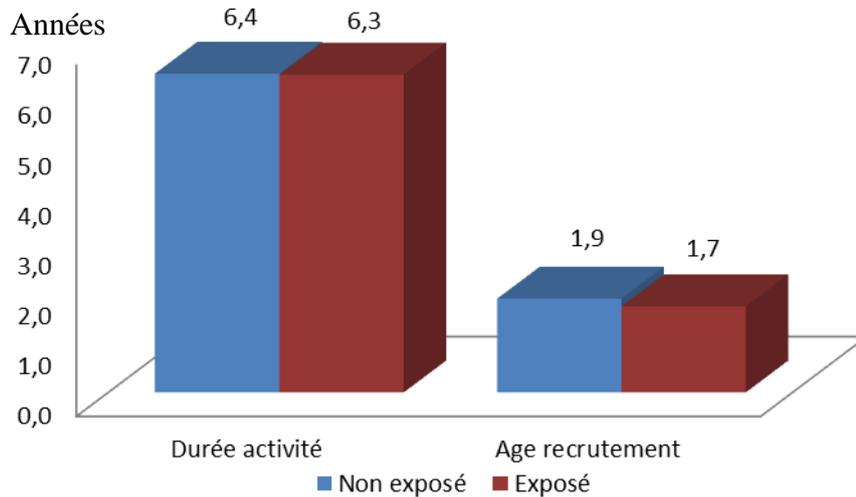


Tableau 12 : Moyenne de la durée d'activité et de l'âge de recrutement en fonction du groupe

	<b>Non exposé</b> (écartype)	<b>Exposé</b> (écartype)
Durée activité	6,4 (1,6)	6,3 (1,9)
Age recrutement	1,9 (0,8)	1,7 (0,8)

### 3.1.7. Réforme

Dans le groupe non exposé et exposé, les âges moyens de mise à la réforme sont de 8,2 ans et 8,1 ans respectivement (tableau 14). Ces deux valeurs ne sont pas statistiquement différentes.

Tableau 13 : Moyenne d'âge de mise à la réforme comparée au groupe exposé et non exposé

	<b>Moyenne d'âge de mise à la réforme</b> (écartype)
Non exposé	8,2 (1,5)
Exposé	8,1 (1,7)

La première cause de mise à la réforme des chiens est le motif cynotechnique avec entre 44 et

45% des chiens concernés dans le groupe non exposé et exposé. Le chien ne peut alors plus assurer ses fonctions pour des raisons d'âge ou de comportement.

Les troubles neuro-musculaires représentent la deuxième et troisième cause de mise à la réforme avec respectivement 18% des chiens du groupe non exposé et 10% du groupe exposé (tableau 15 et fig. 6).

Les morts accidentelles concernent 18% des chiens du groupe non exposé et 8% des chiens du groupe exposé. Un décès accidentel conduit donc près de 1/5 des chiens du groupe non exposé à ne pas atteindre la réforme contre moins de 1/10 pour le groupe exposé.

Le développement d'un processus néoplasique arrive en troisième et deuxième position avec respectivement 9% pour le groupe non exposé et 15% pour le groupe exposé.

Les troubles du comportement et les infections se placent en quatrième et cinquième position avec respectivement 4% pour le groupe non exposé et 8% pour le groupe exposé.

Les autres motifs de réforme observés sont peu représentés avec des pourcentages inférieurs à 5% et regroupent un départ à la retraite du maître-chien, une insuffisance rénale et l'épilepsie.

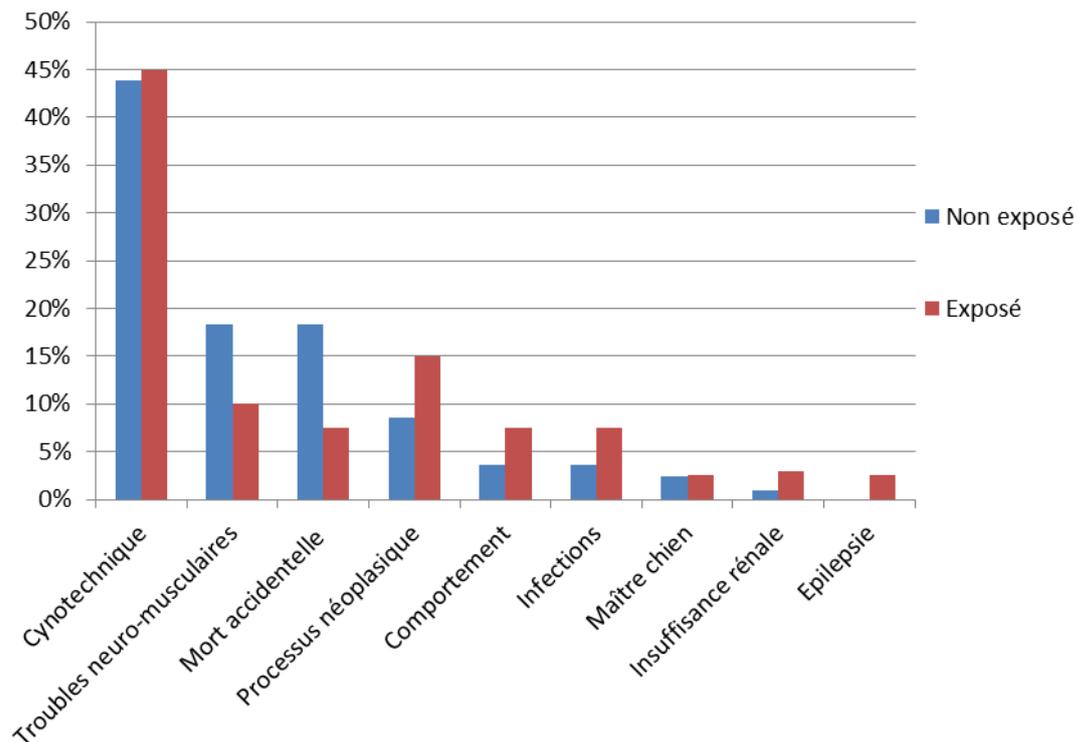
Tableau 14 : Motif de mise à la réforme des chiens

Motif de réforme	Non exposé		Exposé	
	Nombre	Pourcentage [IC]	Nombre	Pourcentage [IC]
Cynotechnique	36	44 [33-55,3]	18	45 [29-61,5]
Troubles neuro-musculaires	15	18 [11-28,4]	4	10 [3-23,7]
Mort accidentelle <sup>1</sup>	15	18 [11-28,4]	3	8 [2-20,4]
Processus néoplasique	7	9 [4-16,8]	6	15 [6-29,8]
Comportement	3	4 [1-10,3]	3	8 [2-20,4]
Infections	3	4 [1-10,3]	3	8 [2-20,4]
Retraite du Maître-chien	2	2 [0-8,5]	1	3 [0-13,2]
Insuffisance rénale (IR)	1	1 [0-6,6]	1	3 [0-13,2]
Epilepsie	0	0	1	3 [0-13,2]
Total	82	100	40	100

IC = Intervalle de confiance

<sup>1</sup> : La mort accidentelle regroupe les SDTE, les AVP, les intoxications, les coups de chaleur et les décès d'origine indéterminée

Figure 6 : Répartition des motifs de mise à la réforme en fonction du groupe



### 3.1.8. Décès

Pour les chiens de spécialité piste-défense, la première cause de décès est gériatrique (avec 22% des chiens), viennent en seconde et troisième position les causes tumorales avec 20% des chiens, et les troubles locomoteurs avec un pourcentage de 19%. Le syndrome dilatation-torsion de l'estomac (SDTE) arrive en quatrième position avec 9% de l'effectif. Les troubles du comportement se placent en cinquième position avec un pourcentage de 6%. Les autres causes représentent moins de 5% et regroupent les infections, les coups de chaleur, les intoxications, les accidents de la voie publique (AVP), l'insuffisance rénale (tableau 16).

Les processus néoplasiques sont les premières causes de décès chez les chiens du groupe exposé avec 24% de l'effectif. Les causes gériatriques arrivent en deuxième position avec 21%, puis les troubles comportementaux en troisième position avec 14% de l'effectif. Les troubles locomoteurs et les infections ainsi que les intoxications se placent respectivement en quatrième et cinquième position. Les SDTE, les AVP et les insuffisances rénales représentent moins de 5% de l'effectif (tableau 16).

Les causes indéterminées représentent respectivement 8 et 7% dans le groupe non exposé et

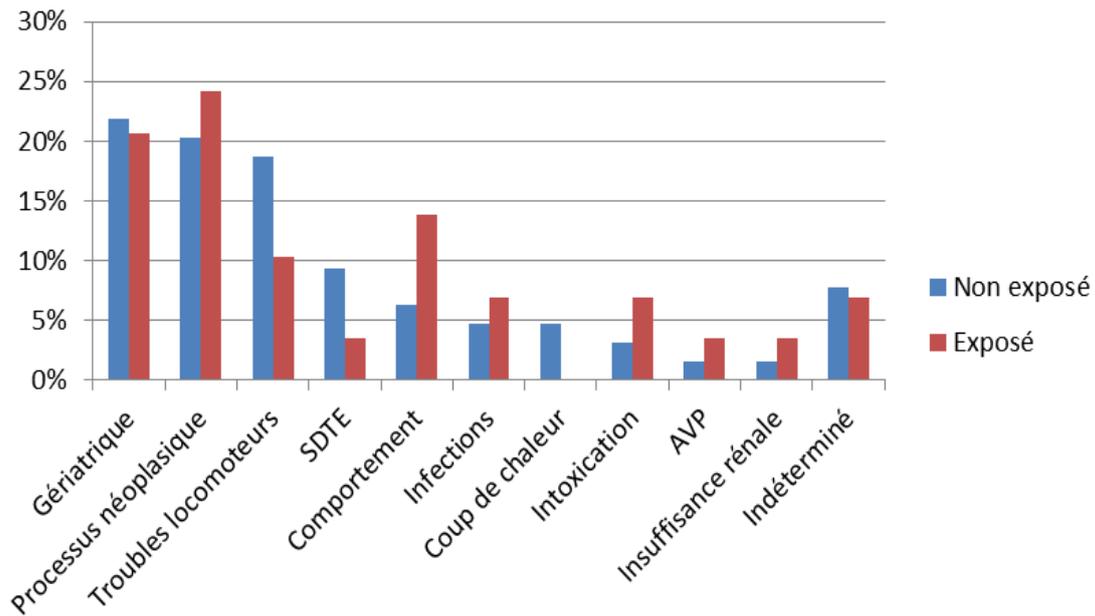
exposé.

Tableau 15 : Motif du décès ou motivation de l'euthanasie des chiens de l'étude

Motif du décès	Non exposé		Exposé	
	Nombre	Pourcentage [IC]	Nombre	Pourcentage [IC]
Gériatrique	14	22 [13-34]	6	21 [8-39,7]
Processus néoplasique	13	20 [11-32,2]	7	24 [10-43,5]
Troubles locomoteurs	12	19 [10-30,5]	3	10 [2-27,4]
SDTE	6	9 [7-25]	1	3 [0-17,8]
Comportement	4	6 [4-19,3]	4	14 [4-31,7]
Infections	3	5 [3-17,3]	2	7 [1-22,8]
Coup de chaleur	3	5 [3-17,3]	0	0
Intoxication	2	3 [1-13,1]	2	7 [1-22,8]
AVP	1	2 [0-10,8]	1	3 [0-17,8]
Insuffisance rénale	1	2 [0-10,8]	1	3 [0-17,8]
Indéterminé	5	8 [6-23,2]	2	7 [1-22,8]
Total	64	100	29	100

IC = Intervalle de confiance

Figure 7 : Répartition des motifs de décès ou de motivation à l'euthanasie en fonction du groupe



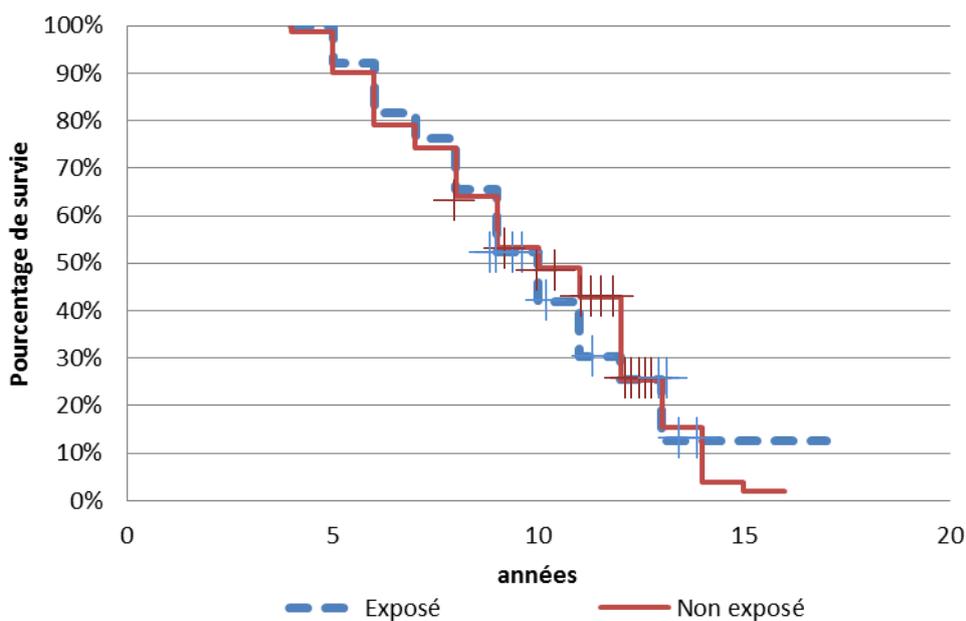
Les causes de décès majoritaires entre le groupe exposé et non exposé ne diffèrent pas, les motifs gériatriques et tumoraux présentent des prévalences similaires (fig. 7 et tableau 16). Les troubles locomoteurs et les SDTE sont plus représentés dans le groupe non exposé, comme les troubles comportementaux le sont plus dans le groupe exposé. Mais ces différences ne sont pas significatives.

### 3.1.9. Courbes de survie

La courbe d'analyse de survie est la probabilité de survenue de l'événement « décès » chez les chiens de la gendarmerie, en tenant compte du délai écoulé, ici les années (fig. 8).

Certains chiens sont toujours vivants à la fin de l'étude, leur suivi est donc dit censuré. Ils sont représentés par une croix (fig. 8). D'autres sont perdus de vue au cours de l'étude, il s'agit également d'une censure qui correspond à des données manquantes.

Figure 8 : Courbes de survie des chiens du groupe exposé et non exposé



La p-Value obtenue est de 0,367 ( $> 0,05$ ), ces deux courbes de survie ne sont donc pas

significativement différentes.

### 3.1.10. Prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs

Dans le groupe de chiens non exposés, 2 cas de cancers des voies respiratoires et aéro-digestives sont observés. Il s'agit de 2 cancers de la gorge chez des Bergers Allemands, qui affectent plus particulièrement le larynx. Aucune précision sur la nature de ces tumeurs n'a pu être renseignée. La prévalence des cancers étudiés dans ce groupe représente donc 2%.

Dans le groupe exposé, 3 cancers sont décrits :

- un mélanome malin des cavités nasales
- un carcinome épidermoïde de la langue
- un fibrosarcome gingival qui a fait suite à une gingivite localisée modérée et chronique.

La prévalence des cancers étudiés dans ce groupe représente donc 8%.

Tableau 16 : Répartition des cas de chiens atteints des cancers étudiés en fonction de l'exposition

Exposé	Chiens atteints d'un cancer des voies respiratoires ou digestives hautes		Total
	Non	Oui	
Non	80	2	82
Oui	37	3	40
Total	117	5	122

Tableau 17 : Analyse statistique de la prévalence des cancers recherchés dans la population étudiée

Tests de statistique	Value	df	p-value
Test du Khi2	1,752	1,000	0,186
Test du chi 2 corrigé	0,701	1,000	0,402
Test exact de Fisher			0,329

Un test de Khi deux a été réalisé afin de comparer ces 2 prévalences (tableau 17 et 18). Quatre

catégories permettent de trier les chiens de l'étude : 80 sont non exposés et ne présentent aucun cancer des voies respiratoires ou digestives hautes, 2 sont non exposés mais ont été atteints d'un de ces cancers, 37 sont exposés mais non malades, 3 sont exposés et ont présentés un de ces cancers. Le test de Khi-deux montre que la prévalence de ces cancers entre ces 2 groupes n'est pas significativement différente ( $p=0,329$  donc  $>0,05$ ). Ces résultats peuvent cependant être faussés par le fait que les effectifs ne sont pas tous supérieures à 5.

En ce qui concerne les inflammations, les données étaient insuffisantes pour permettre de les analyser. En effet, les dossiers étaient pour la plupart incomplets, les maîtres-chiens avaient des souvenirs flous voire absents sur ce sujet.

#### 4. DISCUSSION

Quelques études s'intéressent aux motifs de décès des chiens militaires, ou plus précisément sur la prévalence de certaines affections telles que la dysplasie coxo-fémorale ou le SDTE. L'étude rétrospective de Moore et coll. en 2001 répertorie les différents motifs de décès ou de motivation à l'euthanasie de 927 chiens militaires toute spécialité confondue aux Etats Unis. Il essaie de mettre en évidence une éventuelle différence significative des motifs de décès en fonction de la race, de l'âge et du sexe.

En ce qui concerne la race, l'effectif est très majoritairement constitué de Berger Belge et de Berger Allemand, comme dans notre étude. Ils observent cependant une moyenne d'âge au décès plus faible pour le Berger Belge que pour le Berger Allemand. Pour les motifs de décès, on retrouve similairement à notre étude, les troubles locomoteurs (19.2%), les processus néoplasiques (18.3%) ainsi que les motifs gériatriques dans les 3 premières places. Les pourcentages sont également dans les mêmes ordres de grandeur que nos résultats : troubles locomoteurs 19 et 10 % pour le groupe non exposé et exposé, 20 et 24% respectivement pour les processus néoplasiques. Enfin en comparant les causes de mortalité des 2 races

majoritaires, le Berger Belge présente un risque plus élevé de décéder d'un processus tumoral par rapport au Berger Allemand. Nous n'avons observé de différence significative à ce sujet dans notre étude.

En ce qui concerne le sexe, les différences ne sont pas significatives.

Cette étude avait pour but de mettre en évidence les affections majoritaires responsables du décès des chiens militaires afin de prendre en charge ces maladies plus précocement et ainsi améliorer les conditions et la durée de vie de ces chiens.

#### 4.1. Biais de l'étude

L'ensemble des biais de l'étude concernent le suivi des chiens.

La réalisation de cette étude a présenté plusieurs difficultés. Le nombre de sujets a été déterminé par le nombre obtenus de dossiers médicaux complets des chiens réformés de la gendarmerie. Un tri des dossiers est effectué régulièrement et nous a donc permis de n'en récolter qu'un petit nombre.

##### 4.1.1. Biais de sélection

Les données concernant leur évolution clinique après la réforme, l'âge et le motif de décès doivent être recherchées pour chaque sujet par contact téléphonique avec le propriétaire. Celui-ci peut être l'ancien maître-chien ou bien un particulier à qui l'ont a cédé le chien. Les coordonnées de ce dernier n'ont pas pu nous être transmises. Les données ont donc été perdues. Ces chiens sont donc considérés comme perdus de vue et constituent un biais.

##### 4.1.2. Biais d'information

Les données disponibles et fiables dans les dossiers d'archives sont souvent limitées. De plus la récolte de données auprès du maître-chien a fait le plus souvent appel à ses souvenirs, possiblement sélectifs et subjectifs.

## 4.2. Homogénéité et facteur de variation du lot

### 4.2.1. Homogénéité des lots

Les chiens de l'étude sont issus de 4 spécialités, recherche de stupéfiants, recherche d'explosifs, piste-défense et intervention. L'âge de recrutement et donc l'âge du début d'exposition ainsi que la durée d'activité \_ soit la durée d'exposition \_ pourraient influencer sur le développement des cancers étudiés. D'après les résultats statistiques de l'étude, la spécialité et donc l'exposition ne modifie pas l'âge du début d'exposition ni la durée d'exposition durant la vie de travail de l'animal.

Les chiens sont donc sélectionnés au même âge en moyenne pour les deux groupes. Ils présentent tous un mode de vie similaire : ils sont tous formés au CNICG, ils vivent alors en chenil et reçoivent la même alimentation. Une fois en service, ils sont logés dans le chenil des brigades. Ils reçoivent alors tous une alimentation de gamme vétérinaire. Les visites vétérinaires sont réglementées de la même façon toute spécialité confondue. La balance exercice et repos est imposée et également similaire pour toutes les spécialités.

Dans cette étude les mâles entiers sont largement majoritaires avec 97% de l'effectif. Le faible pourcentage de femelle entière et stérilise est répartie équitablement dans les 2 groupes d'étude. Le sexe n'est donc pas une variable entre les 2 groupes d'étude.

### 4.2.2. La race : principal facteur de variation

Les chiens rassemblés pour cette étude sont essentiellement des Bergers Allemands et des Bergers Belges Malinois. On observe en effet une différence de proportion de ces deux races entre les 2 groupes d'étude, avec une majorité de Bergers Allemands dans le groupe non exposé et inversement de Bergers Belges Malinois dans le groupe exposé.

Ces deux races ne présentent pas de différence au niveau de l'âge de recrutement ni de la durée d'activité. Ils présentent tous deux une moyenne d'âge de mise à la réforme et de décès similaire.

En ce qui concerne les motifs de mise à la réforme et de décès, l'effet race n'intervient pas.

Malgré la différence de proportion dans les 2 groupes, la race n'entraîne pas de différence au niveau des différentes statistiques. Au niveau des pourcentages des cancers des voies respiratoires et des digestives hautes, la différence de proportion entre la Berger Allemand et le Berger Belge Malinois n'intervient pas.

Seul le facteur race n'est pas homogène entre les 2 groupes ce qui pourrait introduire un biais. D'après le chapitre 2.1. le Berger Belge, majoritairement représenté dans le groupe exposé, n'est pas plus prédisposé que le Berger Allemand aux affections étudiées. Cependant dans l'étude de Moore et coll. (2001), il présentait un risque plus élevé de décéder d'un processus tumoral par rapport au Berger Allemand.

#### 4.3. La réforme et les décès chez les chiens de la gendarmerie

Les motifs de mise à la réforme des chiens de la gendarmerie sont similaires entre les 2 groupes. Les proportions de chaque motif ne diffèrent pas selon le groupe. L'exposition aux produits de recherche étudiés ne semble donc pas influencer l'état clinique de l'animal, qui pourrait induire une mise à la réforme plus précoce.

L'exposition aux produits de recherche n'interviendrait pas non plus sur les proportions des motifs de décès des chiens de l'étude, ni sur l'âge moyen de décès.

#### 4.4. Prévalence des cancers étudiés dans le groupe non exposé et exposé

L'analyse des courbes de survie permet d'observer que l'exposition ne diminue pas la durée moyenne de survie des chiens. La comparaison de la prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes ne permet pas de confirmer l'hypothèse que la spécialité

recherche de stupéfiants et d'explosifs augmente la prévalence de ces cancers. Il n'est cependant pas possible de la réfuter car les tests réalisés sont biaisés par un nombre d'effectif insuffisant. En effet les effectifs des chiens atteints de ces cancers sont inférieurs à cinq dans les 2 groupes et faussent donc les résultats.

L'exposition de ces chiens ne peut pas être qualitativement ni quantitativement décrite. En ce qui concerne les stupéfiants leur nature est connue mais l'exposition reste Ainsi la toxicité de ces produits de recherche ne peut pas être mesurée.

#### 4.5. Perspectives

Afin de répondre aux difficultés rencontrées dans ce travail, une étude prospective avec un nombre de chiens déterminé au début de l'étude associé à un suivi clinique précis, y compris après la réforme du chien, serait intéressante. Il s'agit d'une étude de cohorte. Mais elle présente également de nombreux inconvénients : un nombre très important de sujet compte tenu du caractère rare des affections étudiées et par conséquent un suivi long et coûteux.

D'après le mode de travail, les chiens sont exposés à d'autres substances qui pourraient influencer sur le développement de ces cancers. Les chiens de piste-défense sont souvent en recherche sur des champs traités avec des insecticides ou des pesticides. Or ces derniers sont incriminés dans le développement de cancers, en particulier les lymphomes et les carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie [Withrow et Vail, 2007 a.]. Ce paramètre pourrait alors fausser les résultats du groupe témoin. Le groupe témoin devrait peut-être se composer uniquement de chiens d'intervention dans une prochaine étude.

## Conclusion

Les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs sont des outils précieux pour la gendarmerie. Chaque chien est un réel investissement financier et affectif. Le développement de cancers au niveau des voies exposées, soit les voies respiratoires et digestives hautes principalement, aux produits de recherche nous ont permis de nous poser la question d'une éventuelle toxicité des stupéfiants tels que le cannabis, la cocaïne et l'héroïne ainsi que des explosifs à savoir la nitroglycérine, le nitrate d'ammonium et le trinitrotoluène.

Les stupéfiants étudiés présentent tous des propriétés immunosuppressives. Les études menées ne permettent pas de confirmer leur pouvoir cancérigène. Il est cependant suspecté, dans le cas de l'héroïne, un potentiel mutagène. Pour la cocaïne, elle présente en plus des propriétés irritantes, potentiellement génératrices d'inflammation.

En ce qui concerne les explosifs, le mécanisme diffère selon la molécule. La nitroglycérine génère des espèces réactives oxygénées qui possèdent un potentiel mutagène. Le nitrate

d'ammonium est fortement suspecté d'être cancérigène au niveau des muqueuses orales notamment via un mécanisme inflammation-cancer. Enfin le trinitrotoluène est mutagène voire cancérigène. Les stupéfiants et les explosifs étudiés semblent donc être tous au moins mutagènes voire potentiellement tumorigènes.

La participation du CNICG et des maîtres-chiens nous a permis de constituer deux groupes d'étude en fonction des spécialités des chiens : groupe non exposé composé des chiens de piste-défense et d'assaut, groupe exposé regroupant les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs. Bien que présentant un effectif limité, le groupe d'étude est homogène à de nombreux niveaux mise à part en terme de race. En effet le groupe exposé est majoritairement constitué de Berger Belge contrairement au groupe non exposé dont le Berger Allemand prédomine. Il n'existe cependant pas de différence significative de prévalence des cancers étudiés entre ces deux races dans notre étude.

La comparaison du groupe non exposé et exposé en terme de prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes décrit un pourcentage plus important de ces néoplasies chez les chiens exposés mais ces résultats sont non significatifs compte-tenu du trop faible effectif. L'analyse des courbes de survie n'indique pas non plus de différence entre les 2 groupes. Ces résultats non significatifs sont probablement à relier au nombre insuffisant de sujets, conséquence des contraintes de l'étude. Ainsi une enquête de cohorte pourrait permettre d'obtenir des résultats significatifs mais une telle étude demande un investissement, en temps et en argent, bien plus conséquent.

Une étude de cohorte pourrait néanmoins être intéressante. En effet, si une réelle incidence des molécules pistées pouvait être mise en cause, les chiens concernés pourraient recevoir un suivi médical adapté. L'objectif de ce dernier serait de dépister précocement des anomalies des voies aériennes et digestives supérieures afin d'entreprendre un traitement à visée curative et de ne pas perdre le chien en tant qu'effectif actif de la gendarmerie. D'autres races, moins prédisposées aux cancers des voies respiratoires et digestives supérieures, pourraient également être utilisées, comme c'est déjà le cas pour le Saint Hubert (recherche de personnes) et le Springer Spaniel (recherche d'explosifs).

Le chien reste un outil nécessaire et précieux au travail de recherche dans la gendarmerie. En

connaissant les dangers auxquels ils sont exposés, des mesures préventives avec un but curatif pourraient être développées afin de préserver leurs qualités de vie et de travail.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, **Didier CONCORDET**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Sandrine ROUBAUD** intitulée « *Etude rétrospective sur la prédisposition des chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs de la gendarmerie aux tumeurs malignes de voies respiratoires et digestives* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25 Juin 2012  
Professeur **Didier CONCORDET**  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeure **Anne ROUSSIN**



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
**Paul Sabatier**  
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [A.C.G.I.H., 2005] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (A.C.G.I.H.). Documentation of the TLV's and BEI's with Other World Wide Occupational Exposure Values. 2005, Cincinnati, OH 45240-1634 p.
2. [Aldington et coll., 2008] Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R. (2008) Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study, Cannabis and Respiratory Disease Research Group. European Respiratory Journal. 31 (2) p.280-286.
3. [Ashby et coll., 1985] Ashby J, Burlinson B, Lefevre Pa, Topham J. (1985) Non-genotoxicity of 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) to the mouse bone marrow and the rat liver: implications for its carcinogenicity, Archives Toxicology & Chemistry, 58 (1) p.14-19.
4. [ATSDR, 2001] ATSDR (2001) Case Studies in Environmental Medicine. Nitrate/Nitrite Toxicity. p. 14.
5. [Baldwin, 1997] Baldwin G.C., Tashkin D.P., Buckley D.M., Park A.N., Dubinett S.M., Roth M.D. (1997) Marijuana and Cocaine Impair Alveolar Macrophage Function and Cytokine Production, American Journal Respiratory Critical Care Medicine, 156 p.1606–1613.
6. [Baldwin, 2002] Baldwin G.C., Choi R., Roth M.D., Shay A.H., Kleerup E.C., Simmons M.S., Tashkin D.P. (2002) Evidence of Chronic Damage to the Pulmonary Microcirculation in Habitual Users of Alkaloidal (“Crack”) Cocaine, American College of Chest Physicians. CHEST, 121 (4) p.1231-1238.
7. [Baniyas, 2006] Baniyash M. (2006) Chronic inflammation, immunosuppression and cancer: New insights and outlook, Seminars in Cancer Biology, 16 (1) p.80-88.
8. [Bertone et coll., 2003] Bertone E.R., Snyder L.A., Moore A.S. (2003) Environnemental and Lifestyle Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Domestic Cats, Journal Veterinary Internal Medicine, 17 p.557-562.
9. [Boghdadi et Henning, 1997] Boghdadi S., Henning R.J. (1997) Cocaine: Pathophysiology and clinical toxicology, Heart & Lung, 26 (6) p.466-483.
10. [Brinton et coll., 1984] Brinton L.A., William J.B., Becker A.J., Winn D. and coll. (1984) A case control study of cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. American Journal of Epidemiology, 119 (6), p.896-905.
11. [Bronson, 1982] Bronson R.T. (1982) Variation in age at death of dogs of different sexes end breeds, American Journal of Veterinary Research, 43 p.2057-2059.
12. [Bruneton, 1987 a.] Bruneton J. (1987), Chanvre, Cannabis Sativa L., Cannabinacees. In : Lavoisier (eds.), Elements de phytochimie et de pharmacognosie, Paris, p.208-214.

13. [Bruneton, 1987 b.] Bruneton J. (1987) Cocaier. In : Lavoisier, Elements de phytochimie et de Pharmacognosie, Paris, p.379-383.
14. [Bruneton, 1987 c.] Bruneton J. (1987) Morphinanes et squelettes apparentes. In : Lavoisier, Elements de phytochimie et de Pharmacognosie, Paris, p.432-447.
15. [Bruneton, 1993] Bruneton, J. (1993) Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, Technique et documentation – Lavoisier, Paris.
16. [Busto et coll., 1989] Busto U., Bendayan R., Sellers E.M. (1989), Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs, Clinical Pharmacokinetics, 16 (1) p.1-26.
17. [Casale et Klein, 1993] Casale J.F, Klein R.F.X. (1993) Illicit Production of Cocaine, Forensic Science Review, 5 (2) p. 95-107.
18. [Casale et Moore, 1994] Casale J.F, Moore J.M., "3',4',5'-Trimethoxy-Substituted Analogs of Cocaine, Cis-/Trans-Cinnamoylcocaine and Tropicocaine : Characterization and Quantitation of New Alkaloids in Coca Leaf, Coca Paste and Refined Illicit Cocaine, Journal of Forensic Sciences, 5 (2) p. 95-107.
19. [Challoner et McCarron, 1988] Challoner K.R., McCarron M.M. (1988) Ammonium nitrate cold pack ingestion, The Journal of emergency medicine, 6 (4) p.289-293.
20. [Chan et coll., 1996] Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR, Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. Fundamental and Applied Toxicology 1996 30 p.109-17.
21. [Davis, 1992] Davis S. (1992) Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: a review of the evidence, Cancer Research, 52 (19), p.5492-5495.
22. [DHHS/ATSDR, 1995] DHHS/ATSDR. (1995) Toxicological Profile for 2,4,6-Trinitrotoluene TP81 p.12.
23. [DHHS/NIDA, 1986] DHHS/NIDA (1986), Research Monograph Series 73, Urine Testing for Drugs of Abuse p.70 DHHS Pub No. (ADM) 87-1481.
24. [Dorn et coll., 1967] Dorn C.R., Taylor D.O. & Hibbard H.H. (1967) Epizootiologic characteristics of canine and feline leukemia and lymphoma. American Journal of Veterinary Research, 28 (125) p.993–1001.
25. [Duarte et coll., 1999] Duarte J.G., Do Nascimento A.F., Pantoja J.G., Chaves C.P. (1999) Chronic inhaled cocaine abuse may predispose to the development of pancreatic adenocarcinoma, American Journal of Surgery, 178 (5) p.426-427.
26. [Ellenhorn et Barceloux, 1988 a.] Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. (1988) Cocaine: In Medical Toxicology – Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, Elsevier Science Publishing Co, p 644-658.
27. [Ellenhorn et Barceloux, 1988 b.] Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. (1988) Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Medical Toxicology New York Elsevier Science Publishing Co, p. 677.

28. [Ellenhorn et Barceloux, 1988 c.] Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. (1988) Marijuana, In: *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, New-York Elsevier Science Publishing Co, p.674-684.
29. [Ellenhorn et coll., 1997] Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. (1997) *Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, p.1378.
30. [Encyclopédie universalis, 1991] *Encyclopédie universalis*, tome 9 (1991), Edition de l'Encyclopaedia Universalis, Paris.
31. [Environment Canada, 1982] Environment Canada (1982), *Tech Info for Problem Spills: Ammonium nitrate (Draft)* p.60.
32. [European Chemicals Bureau, 2007] European Chemicals Bureau (2007) *IUCLID Dataset, Ammonium Nitrate (CAS No.6484-52-2)*.
33. [Feng et coll., 2009] Feng B.J., Khyatti M., Ben-Ayoub W., Dahmoul S., Ayad M., Maachi F., Bedadra W., Abdoun M., Mesli S., Bakkali H., Jalbout M., Hamdi-Cherif M., Boualga K., Bouaouina N., Chouchane L., Benider A., Ben-Ayed F., Goldgar D., Corbex M., (2009) Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa, *British Journal of Cancer*, 101 (7) p.1207-1212.
34. [Fink et coll., 2002] Fink C., Lüdemann H., Wasser K., Delorme S. (2002) Incidental finding of a mucinous carcinoma of the breast by dynamic MRI in a patient with a history of breast trauma (horse bite): Incidental mucinous carcinoma after breast trauma, *Clinical Imaging*, 26 (4) p.254-257.
35. [Fischman et coll., 1983] Fischman H.K., Roizin L., Moralishvili E., Albu P., Ross D., Rainer J.D. (1983) Clastogenic effects of heroin in pregnant monkeys and their offspring, *Mutation Research*, 118 (1-2) p.77-89.
36. [Fligiel et coll., 1997] Fligiel S.E., Roth M.D., Kleerup E.C., Barsky S.H., Simmons M.S., Tashkin D.P. (1997) Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco, *Chestjournal*, 112 p.319-326.
37. [Friedman , 2003] Friedman H., Newton C., Klein T.W. (2003) Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse, *Clinical Microbiology Reviews*, 16 (2) p.209-219.
38. [George et coll., 2001] George S.E., Huggins-Clark G., Brooks L.R., (2001) Use of a salmonella microsususpension bioassay to detect the mutagenicity of munitions compounds at low concentrations; *Mutation Research*, 490 (1) p.45-56.
39. [Gilman et coll., 1985] Gilman A.G., Goodman L.S., Gilman A. (1985) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman and Gilman's 7th ed. New York Macmillan Publishing Co, p.560.
40. [Goodger et coll., 2005] Goodger N.M., Wang J., Pogrel M.A. (2005) Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse, *British Dental Journal* 198 (6) 333–334.

41. [Gough et Thomas, 2009] Gough A., Thomas A. (2009) Prédipositions raciales et maladies héréditaires du chien et du chat, Ed Med'com, 256p.
42. [Grant, 1986] Grant W.M. (1986) Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, p.953.
43. [Haddad et Winchester, 1983] Haddad L.M., Winchester J.F. (1983) Clinical Management of Poisoning and Drug Overdosage. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co. p.238.
44. [Hall et MacPhee, 2002] Hall W., Macphee D. (2002) Cannabis use and Cancer, Addiction, 97 (3), p.243-247.
45. [Hardman et coll., 2001] Hardman J.G., L.E. Limbird, P.B., A.G. Gilman. Goodman (2001), Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, p. 849.
46. [Hathaway, 1985] Hathaway J.A. (1985), Toxicity of Nitroaromatic Compounds, Rickett, D. E., Editor; Hemisphere Publishing Corporation, New York, p.255-274.
47. [Hayes et coll., 1981] Hayes H.M., Hoover R., Tarone R.E. (1981) Bladder cancer in pet dogs ; a sentinel for environmental cancer, American Journal of Epidemiology, 114 (2) p.229-232.
48. [Hayes et coll., 1982] Hayes H.M., Wilson G.P., Fraumeni J.F. (1982) Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs, descriptive epidemiology. Cornell University College of Veterinary Medicine, 72 p.168-179.
49. [Herculiani et coll., 2009] Herculiani P.P., Pires-Neto R.C., Bueno H.M.S., Zorzetto J.C., Silva L.C., Santos A.B.G. (2009) Effects of Chronic Exposure to Crack Cocaine on the Respiratory Tract of Mice, Toxicologic Pathology 37 p.324.
50. [IARC, 1996] IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (1996) Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 65 p.464-468.
51. [IPCS, 1991] International Programme on Chemical Safety (1991) Poisons Information Monograph: Glyceryl Trinitrate (PIM 247).
52. [IPCS, 1999] International Programme on Chemical Safety (1999) Poisons Information Monograph: Diamorphine (PIM 261F).
53. [IPCS, 2006] IPCS (2006) International Chemical Safety Card on 2,4,6-Trinitrotoluene.
54. [Kelsey et coll., 1998] Kelsey J.L., Moore A.S., Glickman L.T. (1998) Epidemiologic Studies of Risk Factors for Cancer in Pet Dogs, Epidemiologic Reviews, 20 (2).
55. [Klein et coll., 2003] Klein T.W., Newton C., Larsen K., Lu L., Perkins I., Nong L., Friedman H. (2003) The cannabinoid system and immune modulation, Journal of Leukocyte Biology, 74 (4) p.486-496.

56. [Kundu et Surh, 2008] Kundu J.K., Surh Y.J. (2008) Inflammation: Gearing the journey to cancer, Mutation Research, 659 (1-2) p.15-30.
57. [Lachance et coll., 1999] Lachance B., Robidoux P.Y., Hawari J., Ampleman G., Thiboutot S., Sunahara G.I. (1999) Cytotoxic and genotoxic effects of energetic compounds on bacterial and mammalian cells in vitro, Mutation Research, 444 (1) p.25-39.
58. [Li B. et coll., 1997] Li B., Wu Q., Lu M. (1997) Study on mutagenicity of TNT and its reductive metabolites by ames test, Gongye Weisheng Yu Zhiyebing, 23 (1) p.27-30.
59. [Li S.P. et coll., 2003] Li S.P., Junttila M.R., Han J., Kähäri V.M., Westermarck J. (2003) p38 Mitogen-activated Protein Kinase Pathway Suppresses Cell Survival by Inducing Dephosphorylation of Mitogen-activated Protein/Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase1,2, American Association for Cancer Research, 63 p.3473-3477.
60. [Li X.Q et coll., 1993] Li X.Q., Hom D.L., Black J. et al. (1993) Relationship between metallic implants and cancer: a case control study in a canine population, Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology, 6 p.70.
61. [Mac Ewen et coll., 1977] Mac Ewen E.G, Withrow S.J., Patnaik A.K. (1977) Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis and treatment, Journal of the American Veterinary Medical Association, 170 (1) p.45-48.
62. [Mailleux et coll., 1994] Mailleux P., Preud'homme X., Albala N., Vanderwinden J.M., Vanderhaeghen J.J. (1994) Delta-9-Tetrahydrocannabinol regulates gene expression of the growth factor pleiotrophin in the forebrain, Neuroscience Letters, 175 (1-2) p.25-27.
63. [Maragos et coll., 1993] Maragos C.M., Andrews A.W., Keefer L.K., Elespuru R.K. (1993) Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*, Mutation Research, 298 (3) p.187-195.
64. [Mcevoy, 2002] Mcevoy G.K. (2002) American Hospital Formulary Service- Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., p.1884.
65. [Medical Economics Company, 2002] Medical Economics Company (2002), Physicians Desk Reference 56th ed p.2659.
66. [Mehra et coll., 2006] Mehra R., Moore B.A., Crothers K., Tetrault J., Fiellin D.A. (2006) The Association Between Marijuana Smoking and Lung Cancer, Archives of Internal Medicine, 166 p.1359-1367.
67. [Melamede, 2005] Melamede R. (2005) Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic, Harm Reduction Journal, 2 p.21.
68. [Merzenich et coll., 2000] Merzenich H., Ahrens W., Stang A., Baumgardt-Elms C., Jahn I., Stegmaier C., Jöckel H. (2000) Sorting the hype from the facts in testicular

- cancer: : is testicular cancer related to trauma ?, The Journal of Urology, 164 p.2143-2144.
69. [Mialot et Lagadic, 1990] Mialot M., Lagadic M. (1990) Epidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat, Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Cancérologie, 166 (2) p.937-947.
  70. [Moore et coll., 2001] Moore G.E., Burkman K.D., Carter M.N., Peterson M.R. (2001) Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993–1996), Journal of the American Veterinary Medical Association, 219 (2) p.209-214.
  71. [Morris et Dobson, 2001 a.] Morris J., Dobson J. (2001) Small Animal Oncology, Chapter 9 : Respiratory Tract, Blackwell Science (298p) p.144-153.
  72. [Morris et Dobson, 2001 b.] Morris J., Dobson J. (2001) Small Animal Oncology, Chapter 7 : Head and Neck, Blackwell Science (298p) p.94-124.
  73. [Morris et Dobson, 2001 c.] Morris J., Dobson J. (2001) Small Animal Oncology, Chapter 8 : Gastro-intestinal Tract, Blackwell Science (298p) p.125-130 ; 137-143.
  74. [Morris et Dobson, 2001 d.] Morris J., Dobson J. (2001) Small Animal Oncology, Chapter 15 : Haematopoietic System, Blackwell Science (298p) p.228-239.
  75. [Nahas et coll., 1992] Nahas G. Rits R., Latour C. (1992) Toxicité générale du cannabis, Presse Médicale, 21 (42) p.2030-2033.
  76. [Nahas, 1994] Nahas G. (1994) La drogue : bilan scientifique et médical, In : Office d'Édition impression librairie, Paris, 332p.
  77. [Observatoire géopolitique des drogues, 1996] Observatoire géopolitique des drogues (1996) Atlas mondial des drogues, In : Presses universitaires de France, Paris, 250p.
  78. [Ogilvie et Moore, 1997] Ogilvie G.K., Moore A.S. (1997) Manuel pratique de cancérologie vétérinaire, Partie V Etude spécifique des tumeurs, Tumeurs de la cavité buccale, Ed Masson, 539 p.327-345.
  79. [O'neil, 2006] O'neil M.J. (2006) An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (ed.) The Merck Index, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p.88.
  80. [Onions, 1984] Onions D.E. (1984) A prospective survey of familial canine lymphosarcoma, Journal of the National Cancer Institute, 72 p.909-912.
  81. [Padda et coll., 2000] Padda R.S., Wang C.Y., Hughes J.B., Bennet G.N. (2000), Mutagenicity of trinitrotoluene and metabolites formed during anaerobic degradation by clostridium acetobutylicum atcc 824; Environmental Toxicology & Chemistry, 19 (12) p.2871-2875.
  82. [Parodi, 1987] Parodi A.L. (1987) Tumeurs des cavités nasales et des sinus chez le chien : caractères lésionnels et données épidémiologiques, Le Point Vétérinaire, 19 (103) p.5-10.

83. [Patnaik, 1989] Patnaik A.K. (1989) Canine sinusal neoplasms : clinicopathological study of 285 cases, Journal of the American Animal Hospital Association, 25 (1) p.103-104.
84. [Piomelli, 1999] Piomelli D. (1999) Le cannabis : de la drogue au médicament, La Recherche, 323 p.58-64.
85. [Porras et coll., 2004] Porras A., Zuluaga S., Black E., Valladares A., Alvarez A.M., Ambrosino C., Benito M., Nebreda A.R. (2004) p38 Mitogen-activated Protein Kinase Sensitizes Cells to Apoptosis Induced by Different Stimuli, Molecular Biology of the Cell, 15 p.922–933.
86. [Porta et coll., 2011] Porta C., Riboldi E., Sica A. ( 2011), Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer, Cancer Letters, Volume 305, Issue 2, pp 250-262. juin
87. [Powles et coll., 2005] Powles T., Te Poele R., Shamash J., Chaplin T., Propper D., Joel S., Oliver T., Liu W.M. (2005) Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway, Blood, 105 (3) p.1214-1221.
88. [Puli et coll., 2007] Puli L.K., Patil P.A. (2007) Genotoxic evaluation of morphine, buprenorphine, pentazocine, and noscapine by micronucleus and comet assay in albino mice. Indian Journal of Pharmacology, 39 p.265-268.
89. [Ranen et coll., 2004] Ranen E., Lavy E., Aizenberg I., Perl S., Harrus S. (2004) Spirocercosis-associated esophageal sarcomas in dogs: A retrospective study of 17 cases(1997–2003), Veterinary Parasitology, 119 p.209–221.
90. [Reece, 2008] Reece A.S. (2008) Cannabis and lung cancer, European Respiratory Journal, 32 (1) p.238-239.
91. [Reif et coll., 1998] Reif J.S., Bruns C., Lower K.S. (1998) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs, American Journal Epidemiology, 147 (5) p.488-492.
92. [Rook et coll., 2006] Rook E.J., Van Ree J.M., Van Den Brink W., Hillebrand M.J., Huitema A.D., Hendriks V.M., Beijnen J.H. (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 98 (1) p.86-96.
93. [Rosenblatt et coll., 2004] Rosenblatt K.A., Daling J.R., Chen C., Sherman K.J., Schwartz SM. (2004) Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma, Cancer Research 64, p.4049-4054.
94. [Rosenkrantz et Esber, 1980] Rosenkrantz H. and Esber H. J. (1980) Cannabinoid-induced hormone changes in monkeys and rats, Journal of Toxicology and Environmental Health, 6 p.297-313.

95. [Salvadori et coll., 1998] Salvadori D.M., Barbisan L.F., Bazo A.P., De Santana E.Q., Denadai R., De Oliveira S.V., Ribeiro L.R., De Camargo J.L. (1998) Cocaine mutagenicity and hepatocarcinogenicity evaluations in rodents, Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis, 18 (4) p.199-208.
96. [Sekine et coll., 1997] Sekine K., Watanabe E., Nakamura J., Takasuka N., Kim D.J., Asamoto M., Krutovskikh V., Baba-Toriyama H., Ota T., Moore M., Masuda M., Sugimoto H., Nishino H., Kakizoe T., Tsuda H. (1997) Inhibition of azoxymethane-initiated color tumor by bovine lactoferrin administration in f344 rats, Japanese Journal of Cancer Research, 88 (6) p.523-526.
97. [Shay et coll., 2003] Shay A.H., Choi R., Whittaker K., Salehi K., Kitchen C.M.R., Tashkin D.P., Roth M.D., Baldwin G.C. (2003) Impairment of Antimicrobial Activity and Nitric Oxide Production in Alveolar Macrophages from Smokers of Marijuana and Cocaine, The Journal of Infectious Diseases, 187 p.700–704.
98. [Stacy et coll., 1983] Stacy R.W., Seal E., House D.E., Green J., Roger L.J., Raggio L. (1983) A survey of effects of gaseous and aerosol pollutants on pulmonary function of normal males, Archives of Environmental Health, 38 (2) p.104-115.
99. [Steffey et Booth, 1995] Steffey E., Booth N. (1995): Drugs acting on the Central Nervous System : local anesthetics, In : Adam's Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7th ed, Iowa States University Press/Ames, p.358-371.
100. [Styles et Cross, 1983] Styles J.A. et Cross M.F. (1983) Activity of 2,4,6-trinitrotoluene in an in vitro mammalian gene mutation assay, Cancer Letters 20 (1) p.103-108.
101. [Teske, 1994] Teske E. (1994) Prognostic factors for malignant lymphoma in the dog: an update, The Veterinary quarterly, 16 (1) p.29S-31S.
102. [Thomas et coll., 2003] Thomas R., Smith K.C., Ostrander E.A., Galibert F., Breen M. (2003) Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes, British Journal of Cancer, 89 (8) p.1530-1537.
103. [Tsimakuridze, 2005] Tsimakuridze M., Saakadze V., Tsereteli M. (2005) The characteristic state of health of ammonia nitrate producing workers, Georgian Medical News, 122 p.80-83.
104. [U.S. Coast Guard, CHRIS] U.S. Coast Guard, Department of Transportation. CHRIS Chemical Hazards Response Information System- Hazardous Chemical Data. Volume II. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, p.1984-1985.
105. [U.S. Environmental Protection Agency's I.R.I.S., 2000] U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) (2000) Summary on 2,4,6-Trinitrotoluene (TNT), 118 p.96-97.
106. [Vignot et coll., 2006] Vignot S., Besse B., De La Motte Rouge T., Massard C., Spano J.P., Karila L. (2006) Cannabis and cancer, Bulletin du Cancer, 93 (2) p.163-170.

107. [Westbrook et coll., 2010] Westbrook A.M., Szakmary A., Schiestl R.H. (2001) Mechanisms of intestinal inflammation and development of associated cancers: Lessons learned from mouse models, Mutation Research, 705 (1) p.40-59.
108. [William et coll., 1990] William C. Kisseberth & Co. (1990) Illicit and abused drugs. In : Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, 20 (2) p.405-418.
109. [Wink et coll., 1991] Wink D.A., Kasprzak K.S., Maragos C.M., Elespuru R.K., Misra M., Dunam T.M., Cebula T.A., Koch W.H., Andrews A.W., Allen J.S., Keefer L.K. (1991) DNA deaminating ability and genotoxicity on nitric oxide and its progenitors, Science, 254 (5034) p.1001-1003.
110. [Withrow et Vail, 2007 a.] Withrow S.J. & Vail D.M. (2007) The Biology and Pathogenesis of Cancer. In : Small Animal Clinical Oncology, Withrow and MacEwen's, 4th edition, p.14-24.
111. [Withrow et Vail, 2007 b.] Withrow S.J. & Vail D.M. (2007) Specific Malignancies in the Small Animal Patient – Tumors of the respiratory system. In : Small Animal Clinical Oncology, Withrow and MacEwen's, 4th edition, p.511-539.
112. [Withrow et Vail, 2007 c.] Withrow S.J. & Vail D.M. (2007) Specific Malignancies in the Small Animal Patient – Hematopoietic tumors. In : Small Animal Clinical Oncology, Withrow and MacEwen's, 4th edition, p.699-708.
113. [Withrow et Vail, 2007 d.] Withrow S.J. & Vail D.M. (2007) Specific Malignancies in the Small Animal Patient – Cancer of the gastrointestinal tract. In : Small Animal Clinical Oncology, Withrow and MacEwen's, 4th edition, p.459-480.
114. [World Health Organization IARC, 2010] World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2010) IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans, Ingested Nitrate And Nitrite, And Cyanobacterial Peptide Toxins, (450p) 94 p.45-325.
115. [World Health Organization, 1997] World Health Organization (1997) Cannabis: A Health Perspective and Research Agenda. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, Geneva: World Health Organization.
116. [Yu et coll., 1999] Yu R.C.T., Lee T.C., Wang T.C., Li J.H. (1999) Genetic toxicity of cocaine, Carcinogenesis 20 (7) p.1193-1199.
117. [Zeiger et coll., 1988] Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., (1988) Salmonella Mutagenicity Tests: Iv. Results From The Testing Of 300 Chemicals; Environmental and Molecular Mutagenesis, 11(12) p.1-158.
118. [Zhang Y.T. et coll., 2004] Zhang Y.T., Zheng Q.S., Pan J., Zheng R.L. (2004) Oxidative Damage of Biomolecules in Mouse Liver Induced by Morphine and Protected by Antioxidants, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 95 (2) p.53–58.
119. [Zhang Z.F. et coll., 1999] Zhang Z.F., Morgenstern H., Spitz M.R., Tashkin D.P., Yu G.P., Marshall J.R., Hsu T.C., Schantz S.P. (1999) Marijuana Use and Increased Risk

of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention, 8 p.1071-1078.

120. [Zhu et coll., 2000] Zhu L.X., Sharma S., Stolina M., Gardner B., Roth M.D., Tashkin D.P., Dubinett S.M. (2000) Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway, Pulmonary Immunology Laboratory and Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California, Los Angeles, School of Medicine, 90095, USA Journal of Immunology, 165 (1) p.373-80.
121. [Zimmerman & Raj, 1980] Zimmerman A.M., Raj A.Y. (1980) Influence of cannabinoids on somatic cells in vivo, Pharmacology, 21 p.277-287.

Toulouse, 2012

NOM : ROUBAUD  
Sandrine

PRENOM :

**TITRE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA PREDISPOSITION DES CHIENS DE RECHERCHE DE STUPEFIANTS ET D'EXPLOSIFS DE LA GENDARMERIE AUX TUMEURS MALIGNES DES VOIES RESPIRATOIRES ET DIGESTIVES HAUTES**

**RESUME** : Les chiens de recherche sont couramment utilisés dans les missions de détection de stupéfiants et d'explosifs. Lors de leur travail, un contact direct, par inhalation ou ingestion, est possible avec les différents composés rencontrés. La toxicité de ces produits n'est pas clairement établie chez l'homme, mais certains d'entre eux sont incriminés dans le développement de cancer. Cette thèse compare la prévalence des cancers des voies respiratoires et digestives hautes chez les chiens de recherche de stupéfiants et d'explosifs à celle des chiens de piste-défense. Les résultats décrivent une proportion plus importante mais non significative de tumeurs malignes chez les chiens de recherche.

**MOTS-CLES** : CHIEN RENIFFLEUR - CANCER - VOIES RESPIRATOIRES - VOIES DIGESTIVES HAUTES

---

**ENGLISH TITLE** : RETROSPECTIVE STUDY ON THE SUSCEPTIBILITY OF SNIFFER DOGS FOR MALIGNANT HIGH DIGESTIVE AND RESPIRATORY

**ABSTRACT**: Sniffer dogs are usually employed to detect explosives and drugs. In operations, dogs may be directly exposed to risky substances by sniffing or swallowing. The toxicity of these products is not clearly established for humans, but some of them are suspected to lead to the development of cancer. The aim of this thesis is to compare the prevalence of the cancer of the respiratory and high digestive tract in sniffer dogs compared to search-and-rescue dogs. Results show a marked proportion, but not significantly, of malignant tumors in sniffer dogs.

**KEYWORDS**: SNIFFER DOG - CANCER – AIRWAYS – HIGH DIGESTIVE TRACT