

LES ANIMAUX SENTINELLES EN TOXICOLOGIE : LES ANIMAUX DOMESTIQUES SENTINELLES DU RISQUE SANITAIRE D'ORIGINE ENVIRONNEMENTALE POUR L'HOMME ; DU SATURNISME AUX CANCERS *

Brigitte Anna Enriquez ¹, Gilles Hakou, Marie-Danielle Payn, Aude Tabaries,
Patrick Devauchelle, Brigitte Revol et Jean-Jacques Benet

RESUME

Les animaux de compagnie s'avèrent des sentinelles efficaces vis-à-vis des risques sanitaires d'origine environnementale pour la santé humaine. En particulier, les chiens sont au moins aussi sensibles au plomb que les enfants et il est prouvé que la détection d'une plombémie élevée chez le chien de la famille est un bon indicateur de l'exposition des enfants de cette famille. De plus, du fait que le chien présente une vie plus réduite que celle de l'Homme, il peut également développer plus tôt que ce dernier des cancers en lien avec des facteurs environnementaux (lymphomes en particulier). Sur la base des études disponibles sur le saturnisme canin et humain et sur certains cancers de pathogénie similaire Homme-Chien, les auteurs proposent le développement de l'épidémiologie vétérinaire consistant dans le suivi de maladies des animaux de compagnie et la recherche de liens avec des facteurs environnementaux.

Mots-clés : Animaux bioindicateurs d'exposition, animaux biomarqueurs d'effets, chiens, chats, vaches laitières sentinelles, animaux de compagnie, animaux de production, lait, abats, sang, plomb, dioxines, insecticides, saturnisme, cancers.

SUMMARY

Pets can be useful sentinels for humans, for sanitary risks of environmental origin. Indeed, family dogs are at least as susceptible to lead as children and an elevated blood lead level in dogs points to the same condition in children. In addition, dogs, because of their shorter lifespan, may develop environment induced cancers such as lymphomas. Based on a presentation of a few articles dealing with saturnism and with cancers common to the two species, the authors propose the development of epidemiological studies in dogs designed to investigate the potential association of certain disease conditions with specific factors in the environment

Keywords : Sentinel animals, Biomarkers, Bioindicators, Pets and farm animals, Environmental pollution, Milk, Offal contamination, Lead, Dioxins, Insecticides, Saturnism, Cancers.



* Texte de la conférence présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA-AESA, 4-5 juin 2009

¹ Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 cedex Maisons-Alfort, France

I - INTRODUCTION

Les animaux domestiques qui partagent l'environnement de l'Homme (habitat intérieur et environnement général) ont une durée de vie plus courte et une sensibilité au moins égale à celle de ce dernier aux polluants de l'environnement avec, en général, un métabolisme plus rapide que celui des humains (temps de demi-vie plus court des polluants persistants). Ils peuvent dans certaines situations répondre aux critères de définition des animaux sentinelles (cf. article de B. Toma de ce numéro et article du

National research council, NRC, 1991) tant pour la contamination de l'environnement général que de celui de l'environnement professionnel, avec pour conséquences la démonstration d'effets toxiques chroniques voire l'apparition de maladies cancéreuses. Nous voulons illustrer à l'aide de quelques exemples de la bibliographie les rôles de ces animaux, puis développer le rôle du Chien dans le cas de la prévention du saturnisme humain.

II - GENERALITES

Les exemples d'utilisation des animaux domestiques comme sentinelles du risque d'origine environnementale sont nombreux [Buck, 1979 ; Garbe, 1988 ; O Brien, 1993 ; Van der Schalie, 1999 ; Backer *et al.*, 2001 ; Rabinowitz, 2005 ; Lopez Alonso *et al.*, 2007...]. Cependant, cette utilisation ne s'est accompagnée d'une prise de conscience de la profession vétérinaire et de sa conceptualisation que plus tardivement [Keck, 1993 ; Enriquez *et al.*, 2008...]. Le grand avantage de ces animaux sentinelles en toxicologie repose sur la fourniture possible de prélèvements biologiques exploitables pour la connaissance du niveau d'exposition à des polluants environnementaux auxquels ils sont exposés au même titre que l'Homme, évitant ainsi tout prélèvement direct sur l'Homme. L'exemple le plus immédiat pour les vétérinaires sanitaires est celui des **animaux d'élevage**, dont les productions peuvent concentrer les polluants lipophiles et peu biotransformés, comme par exemple les hydrocarbures halogénés. Le niveau de concentration dépendant du taux de contamination des milieux, il constitue un signal d'alerte pertinent pour le gestionnaire de risque.

Le lait est une production d'intérêt pour démontrer par exemple la pollution locale par la dioxine et les hydrocarbures assimilés. Ainsi [Quere de Kerleau, 2003], des mesures de restriction ou d'interdiction de commercialisation du lait produit par des élevages en Isère ont été prises en réponse à la contamination élevée du lait d'un élevage par la dioxine. La réponse rapide et

harmonisée des différentes administrations et en particulier des services vétérinaires a permis de limiter le risque pour la santé du consommateur humain et d'attirer l'attention des pouvoirs publics sur la contamination possible du lait de femme et le risque pour le nourrisson. Les agences sanitaires se sont par la suite mobilisées afin de mieux caractériser ce risque.

La contamination des abats et même de la viande par les métaux lourds renseigne aussi sur la pollution des zones dont les animaux (bovins, chevaux) sont originaires.

Ainsi, les animaux d'élevage constituent-ils des témoins de la contamination ambiante du fait de leur exposition aux polluants directement et indirectement. L'intérêt du suivi de leur santé et de la qualité de leur production est double : ils représentent à la fois des **bioindicateurs** de pollution pour l'environnement humain à des contaminants déterminés, de potentiels **biomarqueurs d'effets** lorsque les polluants sont multiples ou de nature méconnue, et des « gardiens »/garde-fous de la santé du consommateur humain *via* le niveau de concentration des polluants dans leurs productions.

Quant aux **animaux de compagnie**, ils évoluent dans le même environnement que l'Homme, réagissent aux mêmes polluants auxquels ils sont exposés toutes voies confondues (orale, respiratoire et cutanée). L'absence de facteur de risque « annexes » (alcools, tabac, etc.), leur durée de vie plus courte, l'« incubation » plus brève des maladies chroniques induisent un délai

d'expression de maladies bien inférieur à celui de l'espèce humaine (moins de 10 ans au lieu d'en moyenne 30 ans pour le mésothéliome chez l'Homme, [Glickman *et al.*, 1983]). Ils peuvent devenir des **biomarqueurs d'effets** permettant de remonter à la source d'expositions unique ou multiples et de mieux prévenir le risque pour l'Homme exposé au long terme au même environnement en particulier dans le cas de cancers liés à l'environnement général ou professionnel [Mahaney, 1990 ; Misdorp, 1996 ; Hayes, 2000 ; Irigaray *et al.*, 2007].

Ainsi, Hayes et Tarone [1990] font état de lésions mises en évidence chez des chiens d'utilité : lésions testiculaires non cancéreuses et cancéreuses chez les chiens militaires décédés (n= 2763) entre 1968 et 1973 après leur service au Vietnam. Parmi ces chiens (mâles de race Berger Allemand ou assimilée), 29% des morts au Vietnam ont présenté, soit de la dégénérescence testiculaire, soit des séminomes et de façon plus secondaire, des tumeurs des cellules interstitielles et des tumeurs de cellules de Sertoli. L'âge moyen au moment de la mort était de 5,6 ans. Les *odds ratio* variaient de 1,0 (IC à 95% de 0,3 à 2,9) pour les sertolinomes à 3,2 (IC à 95% de 1,3 à 8,2) pour les lésions de congestion ou d'hémorragie testiculaires. Les auteurs rappellent que des études menées sur les vétérans (humains) du Vietnam ont mis en avant des excès similaires et statistiquement significatifs de dégénérescence testiculaire et cancers testiculaires. Ils concluent sur la conduite en cours d'études explorant la possibilité que les tumeurs testiculaires canines soient exploitées en tant que marqueur biologique d'exposition à des toxiques environnementaux (herbicides -2,4 D et 2,4, 5 T, dérivés de l'acide phenoxyacétique ; malathion, la dioxine TCDD...).

L'étude des cancers chez le Chien est de grand intérêt en pathologie comparée et en termes de prévention de risque pour l'Homme car les cancers canins ont le plus souvent un site de développement similaire à celui observé dans l'espèce humaine et la même évolution en termes anatomopathologiques (cancers osseux, cancers de la vessie, lymphomes, méningiomes, mélanomes, *etc.*) dans les deux espèces [Sasco, 1993 ; Bukowski et Wartenberg, 1997 ; Vail et Mac Ewen, 2000]. Ainsi, l'**ostéosarcome canin** est le cancer canin osseux le plus fréquent (10 000 nouveaux cas par an) et présente des similitudes importantes avec cette affection

chez l'enfant et l'adolescent : localisation métaphyséale, histopathologie, degré d'aneuploïdie et développement de métastases pulmonaires. **Le cancer de la vessie** (carcinome des cellules interstitielles) sensible aux facteurs environnementaux [Glickman *et al.*, 1989 ; Glickman *et al.*, 2004 ; Kirkali, 2005 ; Kellen *et al.*, 2007] est également un bon candidat au rapprochement inter-espèces [Hayes *et al.*, 1976 et 1981 ; Norris *et al.*, 1992 ; Chinaud *et al.*, 1999] : mêmes caractères histopathologiques, évolution, réponses thérapeutiques au cisplatine et au carboplatine [Knapp et Waters, 1997 ; Knapp *et al.*, 1999, 2000].

Le **lymphome malin** est le cancer hématolymphopoïétique le plus fréquemment diagnostiqué chez le chien [Doliger, 2003]. Son étiologie reste obscure. Ce lymphome survient à n'importe quel âge, mais est plus fréquemment diagnostiqué chez les animaux de 5 à 10 ans. Plusieurs races sont rapportées comme étant plus à risque : c'est le cas du Boxer, du Berger allemand, du Beauceron, du Labrador, du Golden Retriever. A l'inverse d'autres espèces domestiques ou de laboratoire, il n'y a pas encore eu de rétrovirus clairement associé à la maladie, bien que des particules « virus-like » aient été retrouvées dans des tissus affectés [Rudolph, 1971, d'après Hayes *et al.*, 1991 ; Hardivilliers, 2007].

Les lymphomes malins sont similaires aux lymphomes non hodgkiniens sur les plans histologiques, sur le comportement biologique, et sur la réponse cellulaire aux mêmes agents de chimiothérapie [Fournel-Fleury *et al.*, 1997 ; Choquet, 2007 ; Doliger, 2003]. On peut donc considérer le lymphome malin du chien comme l'équivalent du lymphome non hodgkinien (LMNH) de l'Homme.

De nombreuses études portant sur ce cancer ont été réalisées. L'étude cas-témoins de Hayes *et al.* [1991] examine le risque de développer un lymphome malin pour le chien lorsque les propriétaires utilisent à la maison ou dans le jardin des produits chimiques. Les informations ont été recueillies par un questionnaire ou par téléphone. L'étude a concerné 491 chiens atteints de lymphomes malins, 466 chiens sains, et 479 chiens atteints d'autres types de tumeurs. Il s'est avéré que les propriétaires de chiens avec un lymphome malin appliquaient de façon significative plus fréquemment de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique que les propriétaires de chiens sains (OR=1,3 ; IC_{95%} [1,04 – 1,67]). De plus, le risque de développer un lymphome

malin pour un chien est deux fois plus important lorsque le propriétaire a appliqué cet herbicide durant quatre années ou plus.

Le lymphome non hodgkinien est aussi associé dans l'espèce humaine à l'utilisation des pesticides, en particulier dérivés de l'acide phenoxyacétique. L'exposition à ces herbicides est étendue aux agriculteurs et à la population générale. Les agriculteurs sont loin d'être les seuls concernés, surtout lorsque l'on sait que les personnes désireuses d'entretenir leur jardin utilisent en moyenne deux à cinq fois les doses préconisées. Il faut également prendre en compte les expositions collectives en lien avec le traitement des lieux publics [Messenger, 2006].

La présence d'un incinérateur dans les environs d'un foyer et donc l'émission de dioxine représente un **facteur de risque de développement de lymphomes humains**. En 2003, Floret *et al.* ont étudié rétrospectivement les effets de l'émission de dioxines par un incinérateur sur la population humaine alentour. Entre 1980 et 1995, l'incidence des LMNH dans la population étudiée est de 14,9/100 000, contre 7,8/100 000 avant les émanations. Les chercheurs distinguent trois groupes au sein de l'enquête. Entre 1985 et 1995, le risque de développer un LMNH est :

- 1,3 fois plus élevé dans la population peu exposée ;

- 1,0 fois plus élevé dans la population moyennement exposée ;
- 2,3 fois plus élevé dans la population très exposée.

Le Chien sera certainement de plus en plus utile à la détection de maladies chroniques ou de cancers humains d'origine environnementale (environnement général, domestique ou professionnel).

Enfin, les chiens, plus faciles de manipulation que les chats, peuvent se révéler de bons **indicateurs** de la pollution d'un milieu. Ils sont en effet exposés par toutes les voies aux mêmes (faibles) niveaux d'exposition que l'Homme aux polluants de l'environnement. La mesure par dosage des biomarqueurs d'exposition comme les polluants eux-mêmes permet de caractériser la présence d'une source de ces polluants dans l'environnement commun et d'éviter des mesures directes chez les humains et en particulier chez les enfants [Environmental Working Group, 2008]. Ceci a pour avantage de conduire à des mesures de gestion du risque pour l'Homme et de permettre de suivre l'efficacité de ces mesures.

L'exemple le plus convaincant est celui de l'exposition au plomb.

III - EXPOSITION AU PLOMB :

UN POLLUANT ANCIEN TOUJOURS D'ACTUALITE

➤ **L'exposition au plomb commune à l'Homme et au Chien** s'effectue par voie respiratoire ou orale. Elle peut découler d'un contexte domestique : consommation de fragments de peintures anciennes au minium ou du mâchonnement de jouets au ou en plomb. L'environnement général a longtemps été la source majeure d'exposition par voie atmosphérique : poussières supports de plomb tetraethyle, anciennement utilisé comme antidétonant dans les moteurs de voitures, ou poussières chargées en plomb métal à proximité de zones minières ou en provenance d'usines, de fonderies, cimenteries, utilisant le plomb souvent en association avec d'autres métaux. L'eau peut éventuellement être

chargée en plomb. Les jeunes chiens comme les enfants partagent aussi l'habitude d'ingérer des poussières ou de la terre, sources d'exposition.

➤ **Saturnisme : épidémiologie et expression comparée**

Le tableau 1 présente des données comparées d'ordre épidémiologique chez le Chien et l'enfant, le tableau 2 celles d'ordre clinique. La gravité de l'intoxication chez les jeunes enfants (retards mentaux, morts) justifie la recherche précoce d'une plombémie élevée.

Tableau 1
Comparaison épidémiologique entre l'intoxication au plomb chez le chien et chez l'enfant
[Thomas *et al.*, 1976]

| Facteur | Intoxication au plomb chez le chien | Intoxication au plomb chez l'enfant |
|---|--|---|
| Classe d'âge la plus affectée | Chiens de moins d'un an, Plus haute prévalence dans des quartiers pauvres | Enfants de 1 à 3 ans, Enfants habitant dans des quartiers défavorisés, et dans de vieilles habitations ou dans des maisons détériorées |
| Aspects saisonniers | Plus haute prévalence en été et au début de l'automne | Plus haute prévalence dans les mois d'été |
| Source de contamination la plus rapportée | Peinture à base de plomb | Peinture à base de plomb |

Tableau 2
Comparaison clinique entre l'intoxication au plomb chez le chien et l'empoisonnement au plomb chez l'enfant
[Thomas *et al.*, 1976]

| Facteur | Intoxication au plomb chez le chien | Intoxication au plomb chez l'enfant |
|---|--|---|
| Voies principales d'absorption | Gastro-intestinale et pulmonaire | Gastro-intestinale et pulmonaire |
| Signes cliniques | Symptômes gastro-intestinaux : douleur abdominale, vomissements, diarrhée Symptômes neurologiques : convulsions, hystérie, nervosité, changements comportementaux | Symptômes gastro-intestinaux : douleur abdominale, vomissements, diarrhée, constipation Symptômes neurologiques : changements comportementaux, ataxie, tremblements, convulsions, hallucinations, coma |
| Modifications radiographiques | Particules de plomb dans le tractus gastro-intestinal Lignes de plomb sur les métaphyses des chiens non adultes | Particules de plomb dans le tractus gastro-intestinal Lignes de plomb sur les métaphyses |
| Modifications hématologiques | Granulations basophiles dans les globules rouges Nombreuses hématies nucléées, sans autre signe d'anémie sévère | Légère anémie hypochrome Nombreuses hématies altérées ou immatures |
| Modifications urinaires | Protéines et cylindres | Glucose, protéines, coproporphyrine, et acides aminés |
| Test diagnostique de choix | Analyse sanguine (dosage par spectrophotométrie d'absorption atomique) | Analyse sanguine (dosage par spectrophotométrie d'absorption atomique) |
| Concentration sanguine en plomb moyenne chez des sujets sains | Chiens urbains : 80-190 µg/L | Enfants urbains : moyenne entre 150 et 400 µg/L, avec une médiane entre 160 et 270 µg/L |

➤ **La mesure du taux de plomb dans le sang est un indicateur reconnu d'exposition chronique en particulier à la pollution atmosphérique tant chez l'Homme que chez le Chien.**

❖ **Pollution d'origine automobile**

Des études ont montré dès les années 70 la réactivité du Chien au plomb relargué dans l'atmosphère par les véhicules automobiles.

En 1979, Bloom *et al.* ont avancé l'idée d'une différence de plombémie entre les chiens urbains et les chiens ruraux, première étape

dans la découverte d'un lien entre plombémie et niveau de trafic urbain. Dans cette étude, les animaux étaient de tous âges et de toutes races, sélectionnés au hasard parmi les patients d'un hôpital vétérinaire à Hobart, capitale de la Tasmanie. Une classification de l'habitat -campagne *versus* ville- a été faite selon l'adresse des propriétaires. Ainsi, les chiens citadins furent ceux de Hobart et ses quartiers, et tous les autres furent de la campagne. En réalité, ce ne fut pas très satisfaisant, car certaines zones de la ville ainsi définie étaient plus rurales que certaines zones de la « campagne » où le chien était dans un garage ou un hangar ou un dépôt de machines. Néanmoins, les **chiens de la ville** (171) avaient une plombémie moyenne de **68 +/- 57 µg/L**, et les **chiens de la campagne** (35) une plombémie moyenne de **45 +/- 40 µg/L**, ce qui est statistiquement différent au risque 5%.

Dix ans plus tard, en 1986, l'étude de Kucera (tableau 3) a concrétisé un lien entre trafic urbain et plombémie. Les objectifs étaient de

déterminer la concentration sanguine en plomb d'un échantillon de chiens de toute la zone de Winnipeg (Canada), de montrer les éventuels lieux où les niveaux étaient ostensiblement élevés, et ce qui nous intéresse plus particulièrement ici : de **trouver des liens possibles entre ces concentrations et des sources connues de plomb** - et également d'apprécier le potentiel d'une telle méthode pour suivre la contamination environnementale en plomb. Soixante cliniques vétérinaires ont participé à la récolte de prélèvements sanguins entre mai et août 1981. En parallèle, des informations sur l'importance du trafic ont été obtenues par la ville de Winnipeg et par le *Manitoba Department of Highways*. Les données étaient disponibles pour les routes avec 1 000 passages de véhicules ou plus par 12h. Les **concentrations les plus hautes** étaient proches des **centres-villes** et des **zones où le trafic était intense**. Le tableau des résultats suggère une relation entre la plombémie des chiens et l'intensité du trafic à proximité

Tableau 3
Concentrations sanguines moyennes en plomb des chiens
vivant à moins d'un km de routes en fonction du trafic
[Kucera, 1986]

| Passages de véhicules par période de 12 heures, en milliers | Plombémie moyenne en µg/L | Nombre de chiens |
|---|---------------------------|------------------|
| < 2 | 19,7 | 3 |
| 2 à 5 | 24,8 | 28 |
| 5 à 10 | 30,6 | 98 |
| 10 à 20 | 27,2 | 152 |
| 20 à 30 | 30,7 | 59 |
| 30 à 40 | 35,8 | 21 |
| 40 à 50 | 49,6 | 8 |
| > 50 | 104,9 | 4 |

La circulation de véhicules expliquait environ 11% de la variabilité des concentrations sanguines en plomb des chiens. En considérant que le plomb inhalé représentait entre 33 et 40% de la dose interne [d'après Kucera, 1986], le plomb contenu dans les gaz d'échappement continuait d'être une source majeure pour les chiens, et par extension, pour les humains.

L'interdiction d'un composé du plomb tétraéthyle s'est donc imposée comme mesure de gestion du risque.

❖ **Pollution locale liée aux activités humaines**

♦ Dans l'étude de Koh *et al.* [1986] le sang de 389 chiens fut collecté, pour une enquête sur le plomb, à partir de neuf cliniques vétérinaires en Australie dont la ville de **Port Pirie (une ville avec une fonderie de plomb et de zinc)** et celle de **Broken Hill du New South Wales (une ville avec une mine de plomb et d'argent)**. Le laboratoire central, responsable des analyses, indiquait qu'entre 1979 et 1980, 40 % des demandes d'analyses

provenaient de Broken Hill, et parmi eux, 56% ont confirmé une intoxication au plomb.

Peu avant 1986, la *South Australian Health Commission* avait rapporté des concentrations sanguines en plomb élevées chez des enfants de Port Pirie, et en 1979 une enquête au laboratoire avait montré que les moutons vivant à proximité de Port Pirie avaient des concentrations hépatiques en plomb qui variaient en fonction de leur proximité avec la fonderie de cette ville.

Les valeurs les plus élevées de plombémie exprimées en $\mu\text{g/L}$ étaient de 703,8 pour Broken Hill, 993,6 pour Port Pirie, 225,63 pour Adelaide et 217,35 pour Kangaroo Island. Approximativement 14 % des chiens de Broken Hill et 10 % de ceux de Port Pirie avaient des concentrations supérieures à 350 $\mu\text{g/L}$.

Les chiens vivant à proximité de la fonderie de plomb ou de l'exploitation minière avaient donc des concentrations sanguines en plomb significativement plus élevées que les autres, malgré une santé clinique apparente.

L'importance des activités industrielles, notamment les fonderies, les mines, est un facteur notable à relier à la plombémie des chiens, de même que la présence de stations à essence.

♦ Ghisleni *et al.* ont réalisé en 2004 une étude sur 20 chiens (11 femelles et 9 mâles, de races et d'âges différents) provenant de quatre habitats différents, sélectionnés selon leur degré d'activité humaine :

- le groupe A était composé de chiens vivant dans une **zone montagneuse** (environ 1000 m d'altitude),
- le groupe B était composé de chiens vivant dans une **zone rurale (une ferme)**,
- le groupe C était composé de chiens vivant dans une **zone urbaine : Milan**,
- le groupe D était composé de chiens vivant dans une **zone industrielle, proche d'une raffinerie de pétrole**.

Cinq chiens composaient chacun de ces groupes. Un groupe supplémentaire (E) fut constitué de **chiens de laboratoire sains**, des beagles mâles, servant de témoins.

Un examen clinique fut réalisé sur chaque animal, en portant une attention particulière à

d'éventuels signes cliniques pouvant correspondre à une intoxication au plomb.

La plombémie était significativement plus élevée pour les chiens vivant dans les zones industrielles ($124 \pm 42 \mu\text{g/L}$ contre $63 \pm 31 \mu\text{g/L}$ pour les chiens témoins, avec $p < 0,05$). **Les chiens des zones urbaine et rurale avaient des valeurs hautes** de plombémie. Les faibles plombémies en zone de montagne confirmaient la faible contamination par le plomb dans ces zones.

De plus, les grandes variations de plombémie dans un groupe donné, conduisent comme chez l'Homme à **l'hypothèse d'une variation individuelle quant à l'absorption et au métabolisme, déterminée génétiquement.**

La présence d'une plombémie plus élevée n'est pas systématiquement reliée à la manifestation de signes cliniques, et la présence de signes cliniques n'est pas non plus systématiquement reliée à une plombémie supérieure aux normes.

➤ Valeurs comparées de plombémie et corrélations

La **plombémie** atteint un taux d'équilibre trois mois après le début de l'exposition et diminue un mois après la fin de l'exposition. Dans l'espèce humaine, les valeurs de la plombémie sont inférieures à 90 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme et 70 $\mu\text{g/L}$ chez la femme pour des individus non professionnellement exposés. Chez les chiens, elles ne dépassent pas en moyenne 350 $\mu\text{g/L}$. Une plombémie de l'ordre d'une dizaine de $\mu\text{g/kg}$ est cependant considérée comme forte (présence d'une source de plomb) par certains auteurs comme Berny *et al.* [1995].

Deux études mettent en évidence une corrélation entre la plombémie des jeunes enfants et celle de leur chien de compagnie [Thomas *et al.*, 1976 ; Berny *et al.*, 1995].

A l'occasion d'une enquête réalisée dans une ville de l'état de l'Illinois (Etats-Unis) où des questions relatives aux animaux domestiques avaient été incluses, Berny *et al.* ont pu tester l'hypothèse de l'utilisation possible des animaux de compagnie en tant que révélateurs de risque de saturnisme chez l'Homme. Les critères de sélection étaient : familles avec au moins un enfant de moins de six ans (l'usine de traitement du plomb de la région ayant fermé ses portes sept ans plus tôt) et ayant un chien ou/et un chat ; les animaux devaient être âgés d'au moins deux mois et avoir résidé pendant au moins deux mois dans la région.

Des prélèvements de sang ont été effectués chez les enfants (*Illinois department of public health*) ; le sang des animaux était prélevé soit dans les familles soit dans une des trois cliniques vétérinaires participantes. Les expositions au plomb autres que par des sources telluriques avaient été recherchées. L'échantillon était constitué de 84 chiens, 26 chats et 827 hommes issus de 300 familles. Les familles ont été interrogées sur leur acceptation d'inclure leurs animaux dans l'essai après avoir été elles-mêmes sélectionnées. 94 ménages ont été contactés, 80 ont accepté la participation de leurs animaux. Les résultats de cette étude ont été nombreux, en particulier : 30% des animaux présentaient une forte plombémie (> 10µg/100mL sang) contre 13% chez les humains ; il n'y avait pas de différence significative des plombémies en fonction de la race de chien ; la probabilité qu'un membre de la famille ait une forte plombémie sachant qu'un animal a une plombémie élevée (supérieure à 100 µg/L), est élevée puisque caractérisée par un odds ratio de 5,44 (IC_{95%} entre 1,47 et 21,04). Il existe une corrélation très positive entre la contamination des enfants d'âge préscolaire (moins de six ans) et celle des animaux de compagnie en particulier ceux qui restent à la maison. Les auteurs concluent que les chiens ayant une plombémie plus élevée que celle des humains lorsqu'ils sont soumis au même environnement pourraient être utilisés en tant que sentinelles pour le suivi de sites contaminés et la gestion thérapeutique ou préventive des cas de saturnisme de l'enfant.

De plus, au travers des réponses au questionnaire les auteurs ont noté que le fait de réaliser des prises de sang chez un enfant est souvent considéré par les parents comme une souffrance inutile. Ainsi peut-on considérer ici les données animales comme un moyen valide d'évaluer la biodisponibilité du plomb chez l'Homme et en particulier chez l'enfant.

Cette relation entre la plombémie des animaux domestiques et celle des hommes a été étudiée auparavant chez les enfants et les chiens. En effet, pour preuve de l'intérêt de l'étude comparée chien-enfant cette fois, une étude ancienne a comparé les concentrations sanguines en plomb de 119 enfants et 94 chiens provenant de 83 familles aux bas revenus en périphérie de l'Illinois [Thomas et

al., 1976]. La ville de l'étude, Aurora, était en 1976 connue pour des intoxications au plomb chez des enfants. Il y eut aussi quelques cas d'intoxications canines l'année précédant l'étude. Il n'y a pas de source de plomb connue dans la ville telle que des mines, des fonderies, ni dans ses environs. Cependant, de la peinture à base de plomb a été trouvée dans différentes maisons.

Durant l'été 1972, un programme de dépistage sanguin a été conduit à Aurora, concernant les enfants de un à six ans de 649 familles de zones défavorisées de la ville. Parmi ces familles, 170 possédaient un chien ; seulement 83 familles (participant au dépistage au mois d'août) furent contactées pour l'inclusion dans cette étude.

La méthode d'analyse était classique : 5-10 mL de sang prélevés dans les veines céphalique ou jugulaire, sur tube hépariné, conservé à 4 °C, puis analysés par spectrophotométrie d'absorption de masse. Les informations requises sur les familles ont été recueillies par un questionnaire ; parmi les questions, on remarque l'interrogation sur la présence ou non d'un pica : l'animal ou l'enfant a-t-il (eu) l'habitude de consommer des choses non alimentaires ?

Pour savoir si le laboratoire humain et le laboratoire vétérinaire avaient des résultats comparables, et donc si le choix du laboratoire pouvait avoir une influence sur l'interprétation des résultats, un échantillon sanguin de dix chiens fut envoyé aux deux laboratoires. Les résultats n'étaient pas significativement différents.

Dans le cas où une famille possédait plus d'un chien, chacun des chiens était considéré comme étant potentiellement un animal sentinelle.

Les concentrations sanguines en plomb des enfants ont été évaluées d'après le guide du *US Public Health Service* ; **la plombémie était considérée anormalement élevée lorsque supérieure à 400 µg/L**, et indiquait alors une absorption de plomb excessive. Les concentrations sanguines en plomb des chiens ont été évaluées d'après les recommandations de travailleurs de l'*Angell Memorial Animal Hospital* ; **les plombémies des chiens supérieures à 350 µg/L étaient considérées anormalement élevées, et étaient significatives du point de vue diagnostique.**

Les proportions de chiens et d'enfants avec une plombémie anormale et du pica ont été comparées avec un test Chi² avec la correction de Yates. Les moyennes des deux groupes ont été comparées par le test de Wilcoxon.

De cette étude découle que les enfants et les chiens peuvent être réciproquement sentinelles les uns des autres.

▄ Chiens en tant que sentinelles de concentrations sanguines en plomb élevées chez les enfants

Les 83 familles ont été séparées en deux groupes : celles dont au moins un chien avait une concentration supérieure à 350 µg/L, et celles dont tous les chiens avaient une concentration strictement inférieure à 350 µg/L. Les enfants des familles du 1^{er} groupe avaient des concentrations sanguines en plomb significativement supérieures à ceux des familles du 2^{ème} groupe ($p < 0,01$). Dans le 1^{er} groupe, le pourcentage d'enfants avec une concentration supérieure à 400 µg/L (38,1) était plus de quatre fois plus important que celui d'enfants avec une concentration supérieure à 400 µg/L dans le 2^{ème} groupe (9,2 ; $p < 0,01$).

De même, le pourcentage de familles cette fois avec un ou plusieurs enfants avec une concentration anormalement élevée dans le 1^{er} groupe (50) était six fois supérieur à celui dans le 2^{ème} groupe (8,3).

Ainsi, lorsqu'au moins un chien de la famille a une plombémie élevée, une famille sur deux présente au moins un enfant avec une plombémie élevée. Lorsqu'aucun chien de la famille n'a une plombémie élevée, seulement une famille sur dix présente un enfant avec une plombémie élevée.

De plus, la connaissance de pica chez un ou plusieurs chien(s) d'une famille a été évaluée comme un indicateur de l'activité de pica chez les enfants de cette famille. En effet, dans les familles où des chiens avaient un historique de pica (46 chiens), le pourcentage d'enfants avec pica était de 67,4, contre 41,4 pour les familles où les chiens étaient sans historique de pica (29 chiens), ce qui est statistiquement différent au risque $p < 0,05$; un ou des liens explicatifs n'ont pas été proposés.

▄ Enfants en tant que révélateurs de concentrations sanguines en plomb élevées chez les chiens

Les 83 familles ont été également classées dans deux groupes, mais cette fois-ci non plus en fonction des concentrations chez les chiens, mais chez les enfants. Douze familles avaient un ou plusieurs enfants avec une plombémie anormalement élevée, c'est-à-dire ≥ 400 µg / L, et 71 avaient des enfants avec une concentration dans les normes. Les chiens du 1^{er} groupe avaient une concentration moyenne 2,5 fois plus élevée que ceux du 2^{ème} groupe ($p < 0,01$). De plus, les concentrations anormales ont été six fois plus fréquentes chez les chiens du 1^{er} groupe (53,3%) que chez ceux du 2^{ème} groupe (8,9 % ; $p < 0,01$).

Au bilan, suivre les concentrations sanguines en plomb des chiens des familles défavorisées est un bon moyen pour savoir si les enfants sont en danger ou non de saturnisme. En effet, une plombémie anormalement élevée chez un chien d'une famille multiplie par 6 la probabilité qu'au moins un enfant de cette famille ait également une plombémie trop élevée. La réciproque est vraie également.

Etant donné l'association entre les plombémies des chiens (et des chats) et celles des enfants, les vétérinaires peuvent avoir une responsabilité sanitaire lorsqu'un chien présente une intoxication au plomb. En considérant les risques du problème sanitaire du plomb, et la prévalence des intoxications subcliniques, aucun moyen de prévention ne doit être mis de côté pour protéger la santé des enfants. Des cas ont été diagnostiqués chez des enfants en bas âge grâce à l'expression clinique du saturnisme de leur chien qui a motivé une mesure de la plombémie du chien, puis des enfants des familles [Dowsett et Shannon, 1994]. La gravité de l'intoxication chez les jeunes enfants (retards mentaux, morts) justifie la recherche précoce d'une plombémie élevée. Cependant, les plombémies ne sont pas toujours corrélées avec les taux ambiants, d'où l'idée d'utiliser le chien pour déterminer si les régions suspectées (ou non) sont réellement à risque.

IV - CONCLUSION

Les chiens sont de bons modèles de certaines maladies chroniques pour l'Homme, en particulier le saturnisme et certains cancers ; il serait intéressant de poursuivre les investigations dans ce domaine tant par des études épidémiologiques animales (« pet epidemiology ») que par certains essais contrôlés de laboratoire tendant à déterminer des marqueurs précoces de maladies chroniques - biochimiques, hématologiques, immunologiques etc. - qui objectiveraient plus avant encore cet intérêt, en particulier dans le domaine des cancers ou des polluants physiques.

Les tumeurs canines et humaines ne partagent pas forcément les mêmes facteurs de risques environnementaux, mais le diagnostic d'un cancer chez le chien peut parfois permettre néanmoins de tirer la sonnette d'alarme pour informer le propriétaire d'une **pollution dangereuse du milieu**.

Enfin, ces études dans l'espèce canine seraient plus efficacement soutenues dans leurs conclusions si nous disposions en France d'un registre de cancers en médecine vétérinaire avec des données par race, âge et

incluant un descriptif de l'environnement commun aux animaux et leurs maîtres, notamment comme le suggère la revue de Misdrorp [1996], permettant d'affiner le lien avec des facteurs environnementaux qui affectent également les humains que ces derniers développent ou non des cancers. Certains pays ont mis en place des registres de cancers de chiens [Merlo *et al.*, 2008] : USA, Italie, Canada et Royaume-Uni. Ces registres se heurtent cependant à un problème de dénominateur (taille et suivi de la population à risque), souvent difficile à documenter.

Des études complémentaires de pathologie et en particulier d'oncologie comparées seraient également intéressantes dans ce domaine comme le suggèrent Knapp et Waters [1997].

C'est de la collaboration entre divers professionnels de santé que viendront les avancées en matière de pathologie et en particulier d'oncologie comparées. Les premiers essais effectués à l'ENVA avec des épidémiologistes « humains » et vétérinaires ainsi qu'avec un vétérinaire oncologiste apportent une première pierre –modeste- à cet énorme édifice.

BIBLIOGRAPHIE

Backer L.C., Grindem C.B, Corbett W.T. *et al.* - Pet dog as sentinels for environmental contamination. *Sci Total Environ*, 2001, **274**, 161-169.

Berny P.J., Cote L.M., Buck W.B. - Can household pets be used as reliable monitors of lead exposure to humans? *The Science of Total Environment*, 1995, **172**, 163-173.

Bloom H, Noller B.N., Shenman G. - A survey of blood lead levels in dogs and cats. *Australian-Veterinary-Journal*, 1979, **52**(7), 312-316.

Buck W.B. - Animals as Monitors of Environmental Quality. *Vet and Hum Toxicol*, 1979, **21**(4), 227-284.

Bukowski J.A., Wartenberg D. - An alternative Approach for investigating the Carcinogenicity of Indoor Air Pollution: Pet as Sentinels of Environmental Cancer Risk.

Environ Health Perspect, 1997, **105**(12), 1312-1319.

Choquet S. - Hématologie, Réussir l'ECN, Nouvelle édition Ellipse 2007, 327 p.

Doliger S. - Vade-Mecum de Cancérologie Vétérinaire, Paris, MED'COM Editions, 2003, 224 p.

Dowsett R, Shannon M. - Lead Poisoning in Households Pets as a Sentinel Event for Childhood Plumbism. *Vet and Hum Toxicol*, 1994, **36**(4), 339.

Enriquez B, Bénet J.J., Devauchelle P. - Animaux sentinelles : axe de veille scientifique, de recherche et atout pour la profession. *La Dépêche vétérinaire*, 2008, **987**, 20-21.

Enriquez B, Bénet J.J., Devauchelle P. - Polluant environnementaux : le Chien bioindicateur d'exposition et/ou

- biomarqueur d'effets pour la santé humaine. *La Dépêche vétérinaire*, 2008, **993**, 20-21.
- Environmental Working Group :
<http://www.ewg.org>; April 17, 2008-06-11.
- Floret N., Mauny F., Challier B. *et al.* - Emissions de dioxines et sarcomes des tissus mous : étude cas-témoins en population. *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, 2003, **52**(3), 213-220.
- Fournel-Fleury C., Magnol J.P., Bricaire P. *et al.* - Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: Comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *J. Comp. Pathol.*, 1997, **117**(1), 35-59.
- Garbe P.L. - The companion animal as a sentinel for environmentally related human diseases. *Acta. Vet. Scand. Suppl*, 1988, **84**, 290-292.
- Ghisleni G., Spagnolo V., Roccabianca P. *et al.* - Blood lead levels, Clinico-Pathological Findings and Erythrocyte metabolism in dogs from different habitats, Original Research, *Vet Human Toxicol*, 2004, **46**(2), 57-61
- Glickman L.T., Domanski L.M., Maguire T.G. *et al.* - Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environ. Res.*, 1983, **32**(3), 305-313.
- Glickman L.T., Schofer F.S., McKee L.J., Reif J.S., Goldschmidt M.H. - Epidemiologic Study of Insecticide Exposures, Obesity, and Risk of Bladder Cancer in Household Dogs. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1989, **28**, 407-414.
- Glickman L.T., Raghavan M., Knapp D.W., Bonney P.L., Dawson M.H. - Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, **224**(8), 1290-1297.
- Hardivilliers C. - Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non Hodgkiniens humains et canins. Place particulière du virus d'Epstein Barr, Thèse Méd Vét, Lyon, 2007, n°2, 148 p.
- Hayes H.M. - Canine Bladder Cancer : Epidemiologic Features. *American Journal of Epidemiology*, 1976, **104**(6), 673-677.
- Hayes H.M., Hoover R, Tarone R.E. - Bladder Cancer in Pet Dogs : A Sentinel For Environmental Cancer? *American Journal of Epidemiology*, 1981, **114**(2), 229-233.
- Hayes H.M., Tarone R.E., Cantor K.P., Jessen C.R., McCurnin D.M., Richardson R.C. - Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, **83**, 1226-1231.
- Hayes H.M., Tarone R.E., Casey H.W. *et al.* - Excess of Seminomas Observed in Vietnam Service U.S. Military Working Dogs. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, **82**(12), 1042-1045.
- Irigaray P., Newby J.A., Clapp R. *et al.* - Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother*, 2007, **61**, 640-658.
- Keck G. - Les animaux domestiques révélateurs des risques chimiques. *Le Point Vétérinaire*, 1993, **25**(154), 321-327.
- Kellen E., Zeegers M., Paulussen A. *et al.* - Does occupational exposure to PAHs, diesel and aromatic amines interact with smoking and metabolic genetic polymorphisms to increase the risk on bladder cancer? The Belgian case control study on bladder cancer risk. *Cancer Let*, 2007, **245**, 51-60.
- Koh T.S., Babidge P.J. - A comparison of blood levels in dogs from a lead-mining, lead smelting ,urban and rural island environment. *Australian Veterinary Journal*, 1986, **63** (9), 282-285.
- Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. *et al.* - Bladder Cancer : Epidemiology, staging, and grading, and diagnosis. *Urol Oncol*, 2005, **66** (suppl 6A), 4-34.
- Knapp D.W., Waters D.J. - Naturally occurring cancer in pet dogs: important models for developing improved cancer therapy for humans. *Mol. Med. Today*, 1997, **3**(1), 8-11.
- Knapp D.W., Glickman N.N., Denicola D.B. *et al.* - Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder : a relevant model of human invasive bladder cancer, *Urol oncol*, 2000, **5**, 47-59
- Koh T.S, Babidge P.J. - A comparison of blood levels in dogs from a lead-mining, lead smelting, urban and rural island

- environment. *Australian Veterinary Journal*, 1986, **63**(9), 282-285.
- Kucera E. - Dogs as indicators of urban lead distribution. *Environmental Monitoring and Assessment*, 1986, **10**, 51-57.
- Lopez-Alonso M., Miranda M., Garcia-Partida P. et al. - Use of dogs as indicators of metal exposure in rural and urban habitats in NW Spain. *Sci. Total Environ*, 2007, **372**, 668-675.
- Mahaney F. - Military working dogs may be a sentinel for human cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, **82**, 1002-1003.
- Merlo et al. - Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, **22**, 976-984.
- Messenger L. - Utilisation de pesticides en zones non agricoles : bilan des offres de formation et de conseil. Mémoire de fin d'études (diplôme d'agronomie approfondie), 2006, 59 p.
- Misdorp W. - Veterinary Cancer Epidemiology. *Vet. Q.*, 1996, **18**(1), 32-6.
- National Research Council - Animals as Sentinels of Environmental Health, Washington DC, National Academies Press, 1991. 176 p.
- Norris M., Laing E.J., Valli V.E.O. et al. - Canine bladder and urethral tumours: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). *J. Vet. Intern. Med.*, 1992, **6**(3), 145-152.
- O'Brien D.J., Kaneene J.B., Hoppenga R.H. - The Use of Mammals as Sentinels for Human Exposure to Toxic Contaminants in the Environment. *Environmental Health Perspectives*, 1993, **99**, 351-368.
- Quere de Kerleau M. - Pollution de l'environnement par les dioxines, Communication, 2003. *Bull. Acad. Vét. France*, 2003, **156**(33), 29-35.
- Rabinowitz P.M et al. - Animals as Sentinels of Human Environmental Health Hazards : An Evidence-Based Analysis. *EcoHealth*, 2005, **2**, 26-37.
- Sasco A.J. - Comparative epidemiology of cancer. *Epidemiology*, 1993, **4**, 484-485.
- Thomas C.W, Rising J.L, Moore J.K. - Blood Lead Concentrations of Children and Dogs from 83 Illinois Families. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1976, **169**, 1237-1240.
- Vail D.M., Mac Ewen E.G. - Spontaneous Occuring Tumors of Companion Animals as Models for Human Cancer. *Cancer Invest.*, 2000, **18**(8), 781-792.
- Van Der Schalie W.H., Gardner H.S., Jr., Bantle J.A., De Rosa C.T., Finch R.A., Reif J.S., Reuter R.H., Backer L.C., Burger J., Folmar L.C., Stokes W.S. - Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ. Health Perspect.*, 1999, **107**, 309-315.

