

LA FUMÉE DE CIGARETTE : CANCÉROGÈNE AUSSI CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT ?*

Anne Staub¹

RESUME

Les effets néfastes du tabagisme passif sur la santé de l'Homme constituent un sujet d'actualité, avec la sortie de nouvelles réglementations visant à protéger les non-fumeurs. Cet article porte sur l'intérêt récent de la communauté scientifique pour le tabagisme passif de l'animal, avec la parution ces dernières années d'études épidémiologiques mettant en relation l'apparition de cancers de la sphère respiratoire chez le chien, de cancers de la cavité buccale et du système lymphatique chez le chat, et l'exposition à la fumée de cigarette de leurs propriétaires. Cette exposition au sein de la maison peut être évaluée par des marqueurs atmosphériques mais aussi biologiques, dont l'analyse est aujourd'hui en pleine expansion. Des observations cliniques, réalisées par des vétérinaires sur des animaux de leur clientèle -fumeurs passifs-, sont d'autres éléments qui s'ajoutent à ces études, à charge contre la cigarette.

Mots-clés : tabagisme passif, fumée de cigarette, fumée de tabac ambiante, tabac environnemental, animaux de compagnie, chien, chat, oiseau, cancers.

SUMMARY

The ill effects of passive smoking on human health are a current issue, and have led to new regulations designed to protect non-smokers. This report deals with the recent interest of the scientific community in animal exposure to cigarette smoke, as illustrated by the publication over the last few years of epidemiological studies linking passive smoking to the development of cancers of the respiratory tract in dogs, and to oral and lymphatic cancers in cats. Household exposure of pets to cigarette smoke can be evaluated by atmospheric markers but also by biomarkers whose analysis is developing nowadays. A number of clinical observations in veterinary practice confirm the damaging effects of passive smoking on pets.

Keywords: Passive smoking, Second-hand smoke, Environmental tobacco smoke, Pets, Dog, Cat, Bird.



* Article reçu le 4 novembre 2009, accepté le 27 octobre 2010

¹ Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, 31300 Toulouse

I - INTRODUCTION

Le tabagisme passif est par définition « l'exposition involontaire d'un individu à la fumée de tabac présente dans l'environnement » appelée également « fumée des autres », « tabac environnemental » ou « fumée de tabac ambiante » [Dautzenberg, 2001]. Cette exposition concerne à la fois l'Homme et l'animal qui partage sa vie, à savoir l'animal de compagnie (chat, chien, oiseau de volière, etc.).

Les animaux de compagnie présentent ainsi, en partageant l'environnement quotidien et les activités de leurs maîtres, l'intérêt de pouvoir servir en plus de « sentinelles » animales dans l'évaluation des risques pour l'Homme liés à l'exposition à divers polluants atmosphériques. L'observation d'effets néfastes chez ces animaux, qu'ils soient plus précoces ou plus marqués que ceux de l'Homme, est d'ailleurs proposée par Bukowski et Wartenberg en 1997 comme une « alternative » aux méthodes traditionnelles d'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à des dangers environnementaux (études expérimentales animales ou épidémiologiques humaines).

En effet, si l'exposition des personnes et des animaux à de fortes doses de polluants dans un environnement intérieur relève de l'anecdote (comme l'intoxication par le monoxyde de carbone ou l'exposition à des fumées d'incendie), l'exposition continue à de faibles doses de polluants sur de longues périodes est régulièrement mise en cause dans diverses affections, en particulier les cancers. Pour l'Académie nationale de médecine, représentée par le Pr Tubiana, la fumée de tabac constitue en outre « la source la plus dangereuse de pollution de l'air domestique » [Tubiana, 1997].

De récentes lois visant à la protection du non-fumeur, comme l'interdiction de fumer dans tous les lieux publics, y compris les restaurants et les débits de boisson -dont les applications ont eu un fort écho médiatique- sont un exemple de mesures prises par les pouvoirs publics dans le cadre de la gestion du risque associé à l'exposition passive à la fumée de cigarette [loi Evin, 1991 et son décret d'application en 2006]. Si ces lois ont effectivement contribué à une baisse de la contamination des lieux publics par la fumée de cigarette, un rapport du Pr Dautzenberg montre que la consommation individuelle des Français n'a pourtant pas baissé

[Dautzenberg, 2008]. La problématique du tabagisme passif au sein de la maison d'habitation reste donc entière. Il est même probable qu'elle se soit déplacé des lieux publics vers les lieux privés.

Il n'existe pas aujourd'hui d'estimations françaises fiables du nombre de personnes et/ou d'animaux exposés à la fumée de tabac au sein du domicile. Toutefois, les chiffres fournis par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies pour l'année 2005, faisant état de 12 millions de fumeurs de tabac quotidiens en France, reliés à la forte prévalence des foyers possédant un animal de compagnie, de l'ordre de 50% [TNS-SOFRES et FACCO, 2006], nous amènent à penser que le tabagisme passif de l'animal de compagnie n'est pas une situation anecdotique. D'autant que plus d'un quart des chats et un cinquième des chiens vivaient en appartement [TNS-SOFRES et FACCO, 2006], donc en milieu intérieur strict la plupart du temps. Une étude récente américaine peut également donner une idée de l'ampleur du phénomène : sur 3 300 propriétaires d'animaux interrogés, 21% étaient fumeurs, et 27% vivaient avec un fumeur [Milberger *et al.*, 2009].

Nous nous intéresserons dans cet article aux études épidémiologiques reliant la fumée de tabac en tant qu' « entité toxique » à ses effets néfastes sur un organisme. Il faut savoir néanmoins que des études toxicologiques prouvant la cancérogénicité « isolée » d'un grand nombre de substances chimiques qui la composent (comme le benzène, le formaldéhyde, les nitrosamines spécifiques du tabac, l'arsenic) - par le biais de dommages directs sur l'ADN notamment - les ont précédées et sont à l'origine de la recherche sur la dangerosité globale de la fumée [CEPA, 1999 ; CEPA, 2005].

Si de nombreuses études épidémiologiques menées chez l'Homme depuis les années 80 ont permis de relier de façon certaine le tabagisme passif au cancer du poumon [INSERM, 2008 ; Hackshaw, 1997 ; USEPA, 1992], à de multiples affections cardiovasculaires [He *et al.*, 1999 ; Law *et al.*, 1997 ; Thun *et al.*, 1999] et respiratoires, l'intérêt que porte la communauté scientifique, et en particulier vétérinaire, aux effets du tabagisme passif chez l'animal, est d'apparition très récente. Quelques études épidémiologiques, majoritairement américaines, ont en effet mis à

jour de possibles liens entre l'exposition à la fumée de cigarette et l'apparition de cancers de la cavité nasale et du poumon chez le chien [Reif *et al.*, 1998 ; Bukowski *et al.*, 1998], de

cancers buccaux et de lymphomes chez le chat [Bertone *et al.*, 2002 ; Bertone *et al.*, 2003 ; Snyder *et al.*, 2004]. Ces études seront développées en particulier dans cet article.

II - EXPOSITION DES ANIMAUX DE COMPAGNIE

1. MODALITES D'EXPOSITION

Plusieurs arguments corroborent l'hypothèse selon laquelle l'animal de compagnie serait proportionnellement plus exposé qu'un Homme dans des conditions d'habitat identiques.

En effet, on peut raisonnablement penser que le temps de présence de l'animal au sein de la maison enfumée est supérieur à celui d'un membre de la famille du fumeur. Il n'exerce en effet ni les activités sociales, ni les activités professionnelles, du conjoint du fumeur par exemple - alors que les conjoints de fumeur ont longtemps servi de fumeurs passifs de « référence » dans les études épidémiologiques humaines. D'autre part, l'animal peut être « victime » d'une grande intimité des contacts avec son propriétaire fumeur. L'animal ne présentera en outre aucune des stratégies d'évitement de la fumée de cigarette que peut adopter un membre de la famille averti des dangers d'une telle exposition.

Certaines particularités motrices et comportementales de l'animal rejoignent celle de l'enfant en bas-âge de la famille : déplacements au ras du sol, responsables d'un contact accru avec les poussières et surfaces contaminées par des résidus de combustion de la cigarette, et exploration orale de l'environnement, responsable de l'ingestion de ces poussières. Ces particularités sont à l'origine d'une exposition systématiquement plus importante de l'enfant en bas-âge aux polluants environnementaux, conclusions qui sont donc en partie transposables à l'animal de compagnie [Landrigan *et al.*, 2004 ; Mello-Da-Silva, 2005].

Enfin, hormis l'inhalation, les animaux de compagnie comme le chien, mais surtout le chat, sont soumis à l'ingestion de ces substances lorsqu'elles sont déposées sur leur pelage, du fait d'un auto-toilettage quotidien et appuyé [Moore, 2007 ; Bertone *et al.*, 2003 ; Snyder *et al.*, 2004]. Ce léchage des poils contaminés est suspecté induire par

conséquent des atteintes spécifiques des muqueuses buccales.

2. COMPOSITION DE LA FUMÉE DE CIGARETTE ET CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT INTERIEUR

La « fumée de tabac ambiante » est l'ensemble des matières présentes dans l'air intérieur qui proviennent de la combustion du tabac. La cigarette étant le mode de consommation de tabac le plus répandu, nous nous intéresserons à la combustion de cette dernière. Une cigarette en combustion émet plusieurs courants :

- Le courant primaire (ou « mainstream smoke ») : il est le résultat d'un phénomène actif, car il est directement aspiré par le fumeur ;
- Le courant secondaire (ou « sidestream smoke ») : il est le résultat d'un phénomène passif. C'est la fumée qui s'échappe de l'extrémité en combustion de la cigarette entre les bouffées du fumeur (dans un cendrier ou dans la main du fumeur par exemple) ;
- Le courant tertiaire : c'est l'exhalation du courant primaire par le fumeur, après passage au sein des poumons.

On appelle « fumée de tabac ambiante » le mélange de la fumée du courant secondaire et du courant tertiaire dans les proportions respectives de 89% et 11%, qui se dilue à l'air ambiant et y stagne un temps variable avant d'être inhalé par le fumeur passif [Pieraccini *et al.*, 2008].

L'analyse de la composition physico-chimique de la fumée de cigarette est très complexe, puisque plus de 4 700 substances y ont été identifiées à ce jour. Certains auteurs la comparent à l'analyse des gaz au sortir du pot d'échappement [CEPA, 2005 ; Guerin et Jenkins, 2000 ; Borgerding et Klus, 2005].

Afin d'évaluer l'exposition des individus dans leur environnement, il a donc fallu choisir un certain nombre de molécules issues de cette combustion, présentes dans l'air ambiant, et représentatives de la contamination globale en fumée d'une pièce : ce sont les marqueurs atmosphériques, tels que le monoxyde de carbone, la nicotine et les particules respirables en suspension (RSP). La nicotine a été mesurée dans plus de 100 microenvironnements différents, car elle est la plus spécifique de la contamination en fumée de cigarette.

Ainsi, en dehors de toute exposition tabagique, les concentrations sont inférieures à $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, en général au dessous des limites de détectabilité ($0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les concentrations en nicotine ambiante obtenues au sein des maisons où vivent un ou plusieurs fumeurs se situent entre 2 et $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Elles sont supérieures en hiver (du fait de la baisse de la ventilation des maisons) et peuvent atteindre des concentrations de l'ordre du mg/m^3 au sein d'une voiture d'un fumeur dont la ventilation est éteinte [CEPA, 1999 et 2005 ; Dautzenberg, 2001].

Outre des concentrations ambiantes de ces substances, des mesures de contamination des surfaces et des poussières ont également été réalisées au sein des habitations, car il a été démontré que la fumée de tabac ambiante se déposait sur les surfaces, et subissait un phénomène de remise en suspension des

composés nocifs plusieurs heures à plusieurs mois après que la dernière cigarette ait été fumée dans la pièce [Vaughan et Hammond, 1990 ; Daisey, 1999 ; Matt *et al.*, 2004].

3. MARQUEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION PAR ESPECE

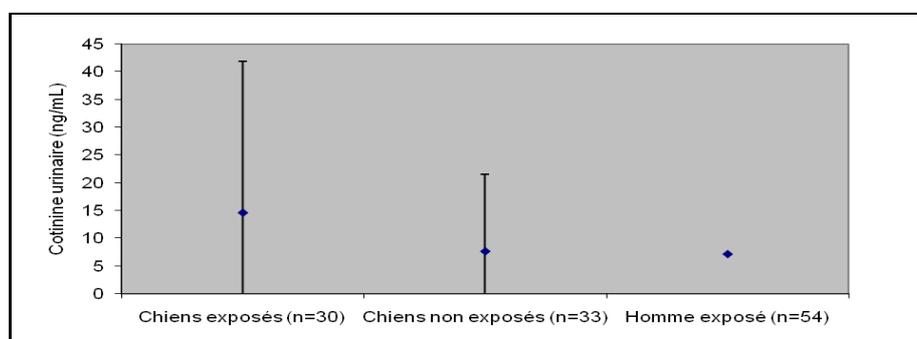
L'exposition de l'animal de compagnie pourrait ainsi être évaluée de la manière suivante : une moyenne de la contamination ambiante fréquentée pourrait être obtenue à partir des valeurs de contamination individuelles des milieux qu'il fréquente au cours de sa journée, en tenant compte du temps passé dans chacun des milieux rencontrés.

Mais elle peut également être évaluée par la mesure de marqueurs biologiques de contamination. Comme lorsqu'elles sont utilisées pour l'Homme, il s'agit de molécules composant la fumée de cigarette ou leurs métabolites qui sont retrouvés dans les fluides biologiques de l'individu exposé. Ces composés sont principalement recherchés dans le sang et les urines.

L'équipe de Bertone a ainsi effectué des mesures de cotinine urinaire -un métabolite de la nicotine caractérisé par une demi-vie plus longue que cette dernière- chez le chien fumeur passif : elle a obtenu des valeurs significativement supérieures à celle de chiens non exposés [Bertone *et al.*, 2008] (figure 1).

Figure 1

Valeurs moyennes de cotinine urinaire chez le chien (IC à 95%), en fonction de son exposition à la fumée de tabac ambiante [Bertone *et al.*, 2008]

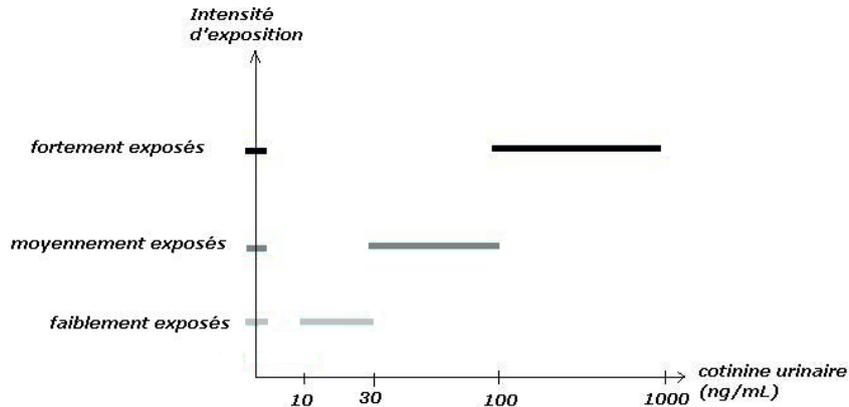


Les auteurs expliquent la présence de cotinine urinaire chez certains chiens non-exposés à la fumée de cigarette, par l'utilisation de produits chimiques d'entretien des pelouses, responsables en effet de la présence de

faibles quantités de cotinine dans les urines. L'équipe de Roza et Viegas a d'autre part associé des échelles de concentrations à une intensité d'exposition [Roza et Viegas, 2007] (figure 2).

Figure 2

Classification des chiens fumeurs passifs en fonction de leur intensité d'exposition à la fumée de cigarette, à partir de valeurs moyennes de cotinine urinaire [Roza et Viegas, 2007]



Les témoins urinaires de l'exposition à la fumée de cigarette chez le chat, étudiés par MacNiel en 2007, sont les suivants : cotinine totale (cotinine + cotinine glucuronocombinée), nicotine totale (nicotine + nicotine glucuronocombinée), et le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol ou NNAL

(métabolite d'une nitrosamine spécifique du tabac). Les résultats chiffrés, présentés dans les figures 3, 3bis et 4, ont démontré une augmentation significative de ces trois marqueurs chez les chats fumeurs passifs par rapport aux chats non-exposés [McNiel *et al.*, 2007].

Figure 3

Valeurs moyennes de cotinine urinaire chez le chat (IC à 95%), en fonction de son exposition à la fumée de cigarette [McNiel *et al.*, 2007]

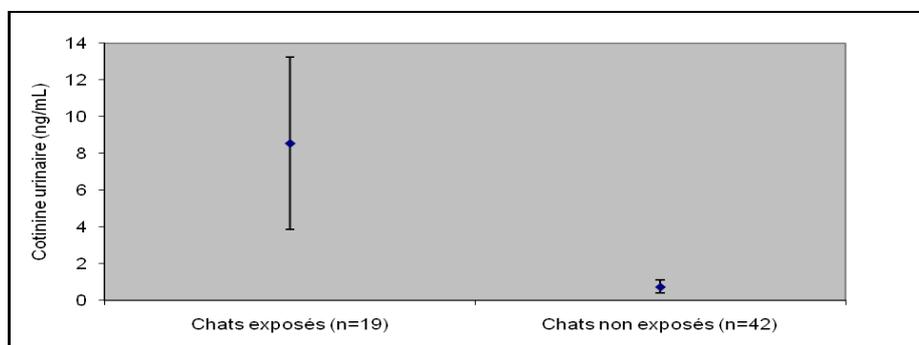


Figure 3bis

Valeurs moyennes de nicotine urinaire chez le chat (IC à 95%), en fonction de son exposition à la fumée de cigarette [McNiel *et al.*, 2007]

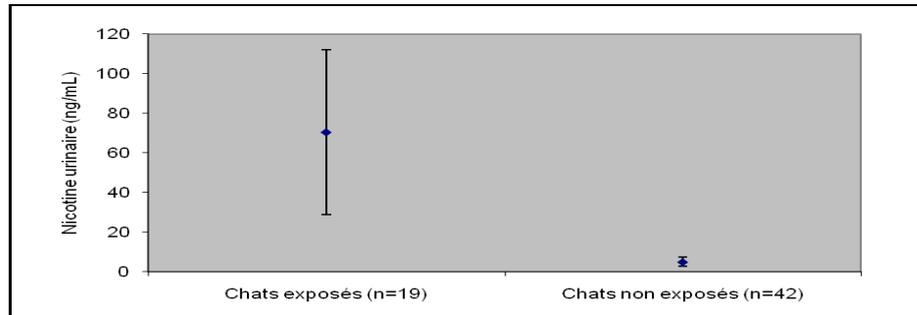
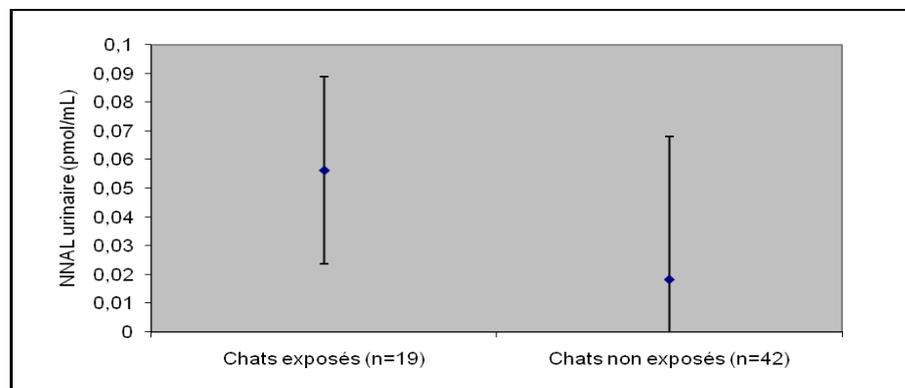


Figure 4

Valeurs moyennes de NNAL urinaire chez le chat (IC à 95%), en fonction de son exposition à la fumée de cigarette [Mc Niel *et al.*, 2007]



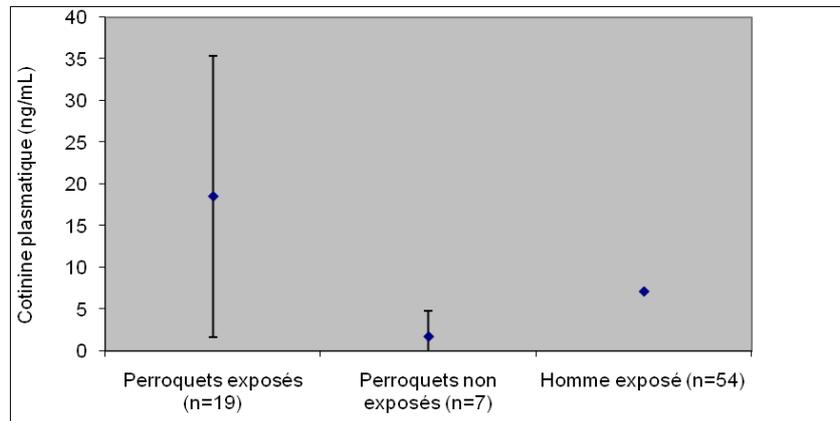
L'équipe de Cray a mesuré en 2005 les marqueurs plasmatiques d'exposition des oiseaux de volière (et en particulier des psittacidés) à la fumée de tabac ambiante [Cray *et al.*, 2005]. Les résultats consignés dans la figure 5 ont ici aussi montré une augmentation significative de ces valeurs chez les perroquets exposés. D'autres mesures sur les fèces et les plumes des oiseaux exposés présentaient également des taux détectables en cotinine ; résultats qui ont incité certains vétérinaires, spécialisés en médecine aviaire

de compagnie, à proposer à leurs clients fumeurs la mesure de la cotinine plasmatique de leur oiseau, comme test de routine [Nemetz, 2005].

Les auteurs de ces études ont par ailleurs constaté que de telles valeurs étaient en général comparables, voire supérieures, aux valeurs de référence obtenues chez l'Homme fumeur passif ; les valeurs de concentrations humaines ont été incluses au sein des figures pour mieux visualiser cette comparaison.

Figure 5

Valeurs moyennes de cotinine plasmatique chez le perroquet (IC à 95%), en fonction de son exposition à la fumée de cigarette [Cray et al., 2005]



III - EFFETS PATHOGENES ASSOCIES A L'EXPOSITION A LA FUMEE ENVIRONNEMENTALE

1. METHODOLOGIE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE CHIEN ET LE CHAT

Les études dont les résultats sont présentés ci-dessous, sauf exception, sont des études cas/témoins, c'est-à-dire des études rétrospectives consistant à comparer la fréquence d'exposition à la fumée de tabac ambiante (statut fumeur passif ou non-fumeur de l'animal) dans deux groupes aux caractéristiques comparables, mais dont l'un est constitué d'animaux malades et l'autre d'animaux indemnes.

La mesure de la force d'association entre le facteur de risque potentiel et la maladie étudiée, déduite d'une étude cas/témoins, est exprimée sous la forme d'un odds-ratio (OR) ou rapport de cotes. Lorsque certaines conditions sont réunies (maladie « rare » notamment), cet odds-ratio se rapproche suffisamment d'une autre mesure d'association, le risque relatif (RR) - normalement réservé aux études de cohorte-, pour que l'OR serve d'estimation du risque relatif. Dans notre cas, les auteurs se sont souvent servis de cette approximation pour exprimer les résultats de leurs études, car elle permet de « traduire » plus explicitement cette valeur. On parle d'association positive lorsque les rapports (OR ou RR) sont supérieurs à 1.

Ainsi, si la force d'association entre le tabagisme passif et l'apparition de cancer est de $RR=A$, on peut dire que le risque pour un animal fumeur passif de développer un cancer est multiplié par A , par rapport à l'animal non exposé. Pour un $RR=1,A$, on parle d'une augmentation du risque de $A\%$.

L'exposition de l'animal de compagnie à la fumée de tabac ambiante a été évaluée par questionnaire, écrit le plus souvent, adressé directement aux propriétaires de l'animal. Ce questionnaire renseignait notamment le « statut » de l'habitat de l'animal dans les années précédant l'apparition de la maladie, voire depuis la naissance de l'animal. La mise en place de critères du type : durée d'exposition (années, mois, et temps de présence de l'animal au sein du domicile), intensité d'exposition (un ou plusieurs fumeurs pour la maisonnée, nombre de paquets par jour), est à l'origine d'indices d'exposition permettant de classer les animaux en « paliers » d'intensités d'exposition croissantes.

Si aucune standardisation de ce type de questionnaire n'a pu être réalisée jusque là, la qualité des réponses est jugée bonne, puisqu'une bonne corrélation a été trouvée entre les taux de marqueurs biologiques des individus concernés et leur exposition

appréciée par questionnaire [Coghlin *et al.*, 1989].

Chez l'animal, il ne peut y avoir ni tabagisme actif occasionnel ni comportements « à risque » de cancer comme la consommation d'alcool. Les biais de classement liés aux problèmes de mémoire (ou « biais de souvenir »), qui sont des erreurs ou des oublis involontaires de la part des personnes interrogées, attribuées à de grands intervalles de temps entre les faits et les questions qui s'y rapportent, seraient également réduits : les carnivores domestiques ayant une durée de vie - donc une période d'exposition potentielle - plus courte que celle de l'Homme, les propriétaires interrogés auraient moins de difficultés à se rappeler les conditions de vie de leurs animaux que s'il s'agissait de leur propre exposition au cours de leur vie [Bukowski et Wartenberg, 1997 ; Kelsey *et al.*, 1998].

Les « témoins » choisis dans ces études sont des animaux indemnes du cancer étudié, mais rarement sains. Ce sont en général des patients du même hôpital vétérinaire que les « cas », où ils sont suivis pour d'autres affections, n'ayant actuellement jamais été reliées ou étant suspectes de l'être, à une exposition à la fumée de cigarette. Il peut s'agir par exemple d'insuffisance rénale chronique chez le chat, ou d'autres formes de cancers chez le chien (hémangiosarcome, ostéosarcome...). Ce choix a été fait pour des raisons pratiques mais aussi pour des raisons de comparabilité, la population de propriétaires amenant leurs animaux à soigner en hôpital vétérinaire étant susceptible de différer de la population générale des propriétaires d'animaux.

Ce choix pourrait par contre avoir pour conséquence une forte réduction de la puissance statistique de l'étude (en sous-estimant les effets du tabagisme passif), s'il s'avérait finalement, lors d'études futures, que les maladies chroniques des animaux témoins, et en particulier les « autres » cancers, soient reliés à l'exposition à la fumée de tabac ambiante.

La principale limite de ces études réside toutefois dans le fait que le nombre d'individus par groupe étudié est relativement limité pour chaque étude, car il n'existe pas actuellement pour l'animal de « registres » de cancer ou de décès comme on peut en trouver en médecine humaine.

La faible qualité d'échantillonnage due au nombre limité de cas réunis est souvent

responsable de la non-significativité des résultats, comme nous le verrons ci-dessous, ce qui décrédibilise potentiellement les résultats présentés. Il est donc indispensable que d'autres études viennent prochainement les corroborer.

2. RESULTATS DES ETUDES

2.1. CANCERS CHEZ LE CHIEN

2.1.1. Cancer du poumon

Reif et ses collaborateurs ont recherché en 1992 un lien entre le tabagisme passif chez le chien et l'apparition de cancer du poumon [Reif *et al.*, 1992]. Il s'agit ici de cancers primaires -confirmés histologiquement-, qui sont assez rares chez le chien, et non de métastases pulmonaires d'autres cancers. Les 51 « cas » et les 83 « témoins » -atteints d'autres formes de cancers- étaient des patients de deux hôpitaux vétérinaires de l'Illinois et du Colorado.

En considérant l'ensemble des chiens, seule une faible association entre tabagisme passif et cancer du poumon chez le chien a été mise en évidence, avec un OR de 1,5 [IC₉₅ 0,7-3,0]. Toutefois, un facteur modifiant de manière importante l'estimation du risque a été décelé, à savoir la forme du crâne du chien. Les chiens ont donc été séparés en deux groupes morphologiques, à savoir les chiens à museau plutôt court (brachycéphales et mésocéphales) et les chiens à museau long (dolichocéphales).

Les résultats de cette seconde analyse ont montré :

- Pour les brachycéphales et mésocéphales : une augmentation du risque de cancer primaire du poumon chez les chiens exposés à la fumée du tabac avec un OR=2,4 [IC₉₅ 0,7-7,8].
- Pour les dolichocéphales : ils n'ont pas semblé être affectés par l'exposition.

Une relation dose-réponse n'a toutefois pas été mise en évidence. Les auteurs ont considéré ces résultats comme étant en accord avec les données chiffrées de l'effet du tabagisme passif sur le cancer de poumon de l'homme (RR=1,26) [Hackshaw *et al.*, 1997].

2.1.2. Cancer des cavités nasosinusales

Reif et ses collaborateurs ont recherché ensuite un lien entre le tabagisme passif chez

le chien et l'apparition de cancers de la cavité naso-sinusale [Reif *et al.*, 1998]. Les 103 « cas » et les 378 « témoins » -atteints d'autres formes de cancers- étaient des patients d'un hôpital vétérinaire du Colorado.

Aucune relation n'a été mise en évidence sur l'ensemble des chiens entre l'exposition au tabac environnemental et les cancers des cavités naso-sinusoïdales. En revanche, après stratification en fonction de la forme du crâne du chien, les auteurs ont trouvé une relation significative entre l'exposition à la fumée de tabac ambiante chez le chien dolichocéphale et la présence de cancer nasal. Un tel chien, vivant dans une maison avec un fumeur, présenterait un risque supérieur de développer un cancer des voies nasales par rapport au chien non-exposé, se traduisant par un OR de 2 [IC₉₅ 1,0-4,1]. Une relation dose-effet a également pu être établie, un indice d'exposition (IE) ayant été créé par les auteurs, permettant l'estimation quantitative de l'exposition d'un chien au cours de sa vie. Cet indice a été obtenu par multiplication du nombre de paquets consommés dans la maison –par tous ses habitants durant toute la vie du chien-, par la proportion du temps que le chien a passé au sein de cette maison. Les chiens dolichocéphales les plus exposés (index > 4,5) présentaient un OR s'élevant à 2,5 [IC₉₅ 1,1-5,7].

L'observation selon laquelle les brachycéphales fumeurs passifs présenteraient un risque supérieur de cancer du poumon, et les dolichocéphales fumeurs passifs un risque supérieur de cancer des cavités naso-sinusoïdales, corrobore l'hypothèse selon laquelle un long nez doté d'une filtration efficace des particules aériennes et donc des carcinogènes issus de la fumée de tabac, serait protecteur vis-à-vis du cancer du poumon, mais favoriserait la carcinogenèse au sein des cavités nasales.

L'équipe de Bukowski et Wartenberg s'est penchée la même année sur les causes environnementales de cancers des fosses nasales chez le chien de compagnie, par l'intermédiaire d'une étude réalisée sur des patients de l'hôpital vétérinaire de Pennsylvanie [Bukowski et Wartenberg, 1998]. Leurs échantillons étaient composés de 129 « cas » et de 179 « témoins ». Leurs résultats n'ont pas permis d'appuyer les conclusions de Reif. Ils n'ont en effet trouvé aucune relation significative entre le facteur « fumeur présent au sein du foyer » (critère illustrant l'exposition de l'animal dans leur étude) et la présence de cancer sino-nasal chez le chien.

2.2. CANCERS CHEZ LE CHAT

2.2.1. Lymphosarcome

L'étude ayant connu la répercussion la plus importante à la fois dans la presse spécialisée et grand public est la première de l'équipe de Bertone [Bertone *et al.*, 2002]. Elle a exploré l'hypothèse selon laquelle le tabagisme passif serait un facteur de risque pour le lymphosarcome félin. Les 80 « cas » et les 114 « témoins » -atteints d'insuffisance rénale chronique- étaient des patients de l'hôpital vétérinaire du Massachusetts TUSVM (Tufts University School of Veterinary Medicine). Les auteurs précisent que pour présenter les résultats de cette étude cas/témoins, des RR ont été déduits des OR calculés. Leurs résultats indiquent que les chats ayant eu un historique d'exposition à la fumée de tabac ambiante au sein de leur foyer présenteraient une élévation statistiquement significative du risque de lymphome, avec un RR de 2,4 [IC₉₅ 1,2-4,5]. Une relation dose-effet a été mise en évidence, dans laquelle intervenait à la fois la durée de l'exposition du chat, le nombre de cigarettes fumées par jour ainsi que le nombre de fumeurs présents au sein de l'habitation ; pour les chats exposés plus de 5 ans, le RR montait à 3,2 [IC₉₅ 1,5-6,9]. Pour les chats exposés à une consommation supérieure à un paquet par jour, le RR montait à 3,3 [IC₉₅ 1,3-8,1]. Enfin, les chats exposés à la consommation de plus de deux propriétaires fumeurs présentaient un RR de 4,1 [IC₉₅ 1,4-12,1].

2.2.2. Carcinome épidermoïde buccal

Le carcinome épidermoïde buccal du chat, appelé également épithélioma spino-cellulaire, est un cancer de l'épithélium buccal ; le caractère local très agressif de ces tumeurs est rapidement responsable d'un délabrement marqué (déformations, ulcères profonds) de toutes les structures buccales recouvertes de cet épithélium (langue, gencives, lèvres, oropharynx), associés à une rapide dégradation de l'état général du chat. Malgré un potentiel métastatique faible, le pronostic de ce cancer est donc sombre dès le moment du diagnostic.

PREMIERE ETUDE

Bertone et son équipe ont recherché en 2003 le lien entre le tabagisme passif du chat et l'apparition de carcinomes épidermoïdes dans la sphère orale de ce dernier [Bertone *et al.*,

2003]. Les 36 « cas » et les 112 « témoins » - atteints d'insuffisance rénale chronique - étaient des patients du TUVSM.

Les chats ayant été exposés au moins une fois à la fumée d'un de leurs propriétaires présenteraient un risque relatif de 2,3 [IC₉₅ 0,8-6,1] de déclarer un carcinome épidermoïde oral par rapport aux chats non-exposés. Ce risque était linéairement associé à la durée d'exposition et au nombre de fumeurs présents au sein de la maison ; il ne s'est toutefois pas révélé statistiquement significatif.

Ces conclusions vont dans le sens des remarques précédentes concernant une particularité du chat, qui consiste à exposer ses muqueuses buccales à divers polluants potentiellement carcinogènes déposés sur son pelage, du fait d'un toilettage marqué dans cette espèce.

DEUXIEME ETUDE

L'année suivante, Snyder, Bertone et leurs collaborateurs se sont intéressés aux effets

d'une exposition à la fumée de tabac ambiante sur le génôme et son expression [Snyder 2004]. Sur les échantillons de carcinomes épidermoïdes buccaux de 23 chats testés, 65% présentaient une surexpression du gène p53 ; cette surexpression étant la conséquence classique de la mutation de ce gène, fortement impliquée dans le processus de cancérisation, de tels résultats ne sont pas étonnants. Toutefois, les calculs suivants ont établi que les chats exposés au tabac environnemental étaient plus susceptibles de présenter une surexpression du gène p53 que les chats non exposés, avec un OR de 4,5 (IC₉₅ non précisés). Les faibles tailles d'échantillonnage n'ont toutefois pas permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.

Un tableau récapitulatif des affections de l'animal de compagnie ayant été reliées par études épidémiologiques à l'exposition à la fumée de tabac ambiante est fourni dans le tableau 1.

Tableau 1

Tableau récapitulatif des études épidémiologiques réalisées sur les effets du tabagisme passif chez le chien et le chat

Chien (OR)			Chat (RR)		
Cancer du poumon	Cancer des cavités nasosinusales	Cancer des cavités nasosinusales	Lymphome malin	Carcinome épidermoïde oral (CEO)	Surexpression de p53 du CEO
[Reif <i>et al.</i> , 1992]	[Reif <i>et al.</i> , 1998]	[Bukowski et Wartenberg, 1998]	[Bertone <i>et al.</i> , 2002]	[Bertone <i>et al.</i> , 2003]	[Snyder <i>et al.</i> , 2004]
Population générale n _c = 51 n _t = 83 1,5 [IC ₉₅ 0,7-3,0] « museaux courts » n _c = 27 n _t = 46 2,4 [IC ₉₅ 0,7-7,8]	Population générale n _c = 103 n _t = 378 X « museaux longs » n _c = 53 n _t = 235 2 _(DR) [IC ₉₅ 1,0-4,1] Exposition maximale n _c = 20 n _t = 62 2,5 _(DR) [IC ₉₅ 1,1-5,7]	Population générale n _c = 129 n _t = 179 X	Population générale n _c = 80 n _t = 114 2,4 _(SS,DR) [IC ₉₅ 1,2-4,5] Exposition maximale n _c = 15 n _t = 9 3,8 _(SS,DR) [IC ₉₅ 1,4-9,8]	Population générale n _c = 36 n _t = 112 2,3 [IC ₉₅ 0,8-6,1]	Population générale n _c = 11 n _t = 12 4,5 [IC ₉₅ non précisé]

Avec **OR** = odds ratio ; n_T = nombre de témoins ; **X** = aucune relation -OR- mise en évidence ;
RR = risque relatif ; **SS** = résultat statistiquement significatif ; n_c = nombre de cas ;
DR = résultats assortis d'une relation dose-réponse

3. AUTRES OBSERVATIONS

3.1. OBSERVATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES PULMONAIRES CHEZ LE CHIEN

L'étude menée par Roza et Viegas en 2007 avait pour but d'objectiver les modifications macro et microscopiques des poumons de chiens sains exposés à la fumée de tabac ambiante au sein de leur foyer [Roza et Viegas, 2007]. Il ne s'agit donc pas ici d'une étude cas/témoins, mais d'une étude transversale donnant une image ponctuelle des poumons d'un chien ayant été ou non fumeur passif au cours de sa vie.

L'échantillon était composé de 30 Yorkshire terriers en bonne santé. Le choix de la race était motivé par une longueur de museau intermédiaire, réduisant ainsi les possibilités d'interaction entre la longueur du museau et l'exposition au tabac –cf. ci-dessus-, mais aussi par le fait que des chiens de petite taille jouissent généralement d'une plus grande intimité avec leurs propriétaires; les 15 chiens « fumeurs passifs » étaient exposés à la fumée de plus de 20 cigarettes par jour, pendant plus de 2 ans ; ils présentaient des taux détectables de cotinine urinaire dont les 2/3 se situaient entre 30 et 100 ng/mL, contrairement aux chiens non exposés, qui eux ne présentaient aucun taux détectable (<0,1ng/mL) de cotinine urinaire.

Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé sur animal anesthésié. L'analyse cytologique de ce liquide a révélé une apparition statistiquement significative d'antracose chez les chiens fumeurs passifs, c'est-à-dire l'observation d'images de phagocytose de goudrons issus de la fumée de cigarette – se traduisant visuellement par un cytoplasme macrophagique pigmenté. L'observation en outre d'un afflux de leucocytes du type macrophages et lymphocytes, et de multiples images de phagocytose active chez les chiens fumeurs passifs, a conduit les auteurs à confirmer la responsabilité du tabac environnemental dans diverses modifications cytologiques pulmonaires.

3.2. OBSERVATIONS CLINIQUES

3.2.1. Modifications cardio-vasculaires chez le chien

L. Weber, professeur à l'US Western College of Veterinary Medicine et à l'université du Saskatchewan, et T. German effectuent actuellement des recherches pour caractériser, si elles existent, de potentielles modifications

du système cardio-vasculaire du chien exposé à la fumée de tabac ambiante [Weber et German, 2006]. Weber et German ont ainsi réalisé plusieurs examens sur deux groupes de chiens sains, l'un exposé et l'autre non. Des échocardiographies comparatives ont révélé un épaississement myocardique (principalement au niveau du cœur gauche) et une baisse de l'élasticité artérielle chez les chiens fumeurs passifs. La modification de ces deux paramètres va dans le sens d'une augmentation de la pression artérielle. Si, au regard du très faible nombre de chiens testés (14 en tout), il leur est impossible de porter des conclusions, Weber et German projettent de réaliser à plus grande échelle des mesures directes de la pression artérielle afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle le tabagisme passif serait responsable d'une hypertension artérielle chez le chien.

3.2.2. Troubles respiratoires chez les carnivores domestiques

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

Ainsi, de multiples publications vétérinaires ou interventions de praticiens lors de congrès, illustrent cette suspicion par des cas cliniques de chat fumeurs passifs atteints d'asthme félin, suivis de conseils d'éviction de l'allergène aéroporté que représente pour eux la fumée de cigarette [Cummins, 1994 ; Scherk, 2003 ; De Morais, 2006 ; August, 2007]. La fumée de cigarette est d'ailleurs l'agent irritant traditionnellement utilisé en expérimentation sur le chat et le chien, pour la modélisation de la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique) et de l'asthme chez l'Homme [Chapman, 2008 ; Churg *et al.*, 2008 ; Wright et Churg, 2002 et 2008]. Nous invitons à cet endroit tout vétérinaire rencontrant un trouble respiratoire chronique dans sa clientèle, et en particulier d'asthme chez le chat, à interroger le propriétaire sur le statut fumeur du foyer : la forte proportion d'animaux exposés constatée peut renforcer une suspicion clinique qu'aucune étude épidémiologique n'a encore explorée.

On retrouve ces conseils d'éviction d'exposition à la fumée dans les cas de bronchite chronique canine et de collapsus trachéal du chien [Fossum, 2002 ; Duncan et Lascelles, 2005] et de conjonctivites [Hernandez, 2005].

Par principe de précaution certainement, et en l'absence d'études valables recherchant un lien entre le tabagisme passif des animaux de compagnie et les affections citées ci-dessus, il est aujourd'hui enseigné aux élèves des écoles vétérinaires françaises de soustraire leurs patients, atteints de maladies respiratoires ou oculaires, aux ambiances enfumées.

3.2.3. Effets chez l'oiseau de volière

Les observations cliniques chez l'oiseau de volière fumeur passif (et en particulier appartenant à la famille des psittacidés) sont variables et multiples [Dumonceaux *et al.*,

1993 ; Jones, 2001 ; Cray *et al.*, 2005] : elles relèvent à la fois de troubles respiratoires supérieurs du type jetage, toux, éternuements, voire apparition de cancers du bec et de la cire [Harrison et Ritchie, 1993 ; Tully et Harison, 1993 ; Jones, 2007] ; de l'apparition de tumeurs pulmonaires et de lésions extensives d'antracose pulmonaire [Tully et Harrison, 1993 ; Jones, 2001] ; de troubles oculaires du type conjonctivites [Williams, 1993] ; d'atteinte de la peau et des phanères [Harrison et Ritchie, 1993 ; Jones, 2001] ; de troubles cardio-vasculaires comme l'apparition de plaques d'athérosclérose endothéliales [Jones, 2001 ; Lichtenberger, 2007].

Si ces dernières informations chez l'animal de compagnie sont à considérer avec toute la prudence que requièrent des données tirées d'observations cliniques ponctuelles, elles devraient néanmoins attirer l'attention du soignant sur le fait que le tabagisme passif de l'animal est un paramètre environnemental qu'il ne doit pas négliger chez l'animal malade.

IV - CONCLUSION ET OBJECTIFS FUTURS

Si de nombreuses études expérimentales sur l'animal et épidémiologiques sur l'Homme ont démontré une toxicité certaine et multiple de la fumée de tabac ambiante à travers les produits qui la composent, seules quelques études épidémiologiques récentes sur l'animal commencent à évoquer sa responsabilité dans diverses affections de l'animal de compagnie, et notamment sur sa possible cancérogénicité.

Des suspicions existent aujourd'hui en effet quant à l'augmentation de l'incidence de lymphosarcomes et de carcinomes épidermoïdes oraux chez le chat fumeur passif, ainsi que de cancers du poumon et des cavités naso-sinuales et de modifications cytologiques des voies respiratoires inférieures chez le chien fumeur passif. De multiples observations cliniques, comme l'asthme félin, le collapsus trachéal ou l'hypertension artérielle du chien, s'ajoutent à ces quelques publications, qui mériteraient d'être explorées à l'aide de démarches scientifiques rigoureuses, ou d'être publiées par les vétérinaires qui en sont témoins.

Une seule étude observationnelle démontrant un lien entre tabagisme passif et conséquences néfastes sur un organisme ne peut prétendre à établir une relation de cause

à effet entre les deux : seules plusieurs sources épidémiologiques concordantes à l'origine de méta-analyses en sont capables, à l'instar du cheminement qui a été réalisé en épidémiologie humaine sur le tabagisme actif et passif. Cette constatation devrait engager un élan de la communauté scientifique et en particulier vétérinaire pour poursuivre les travaux dans ce domaine.

Une mise en commun des cas observés dans les différents hôpitaux vétérinaires universitaires (à l'intérieur d'un pays et à terme un partage de données international), pour une ou plusieurs études ou pour leur publication dans des registres de maladies et de décès, permettrait notamment de constituer des échantillons de plus grande taille, et donc d'améliorer la qualité et la fiabilité des résultats obtenus.

En outre, n'importe quel vétérinaire praticien, qui aurait pris conscience de l'éventualité d'un effet de la fumée de tabac sur ses patients, pourrait procéder à des enquêtes simples auprès des propriétaires des animaux atteints des affections sus-citées ou approchantes (affections respiratoires, irritatives ou tumorales). Ces enquêtes « cliniques » pourraient se résumer à un questionnaire

rapide sur le statut fumeur ou non des habitants du foyer, voire une évaluation globale du niveau d'exposition ; un tel questionnaire peut être renouvelé si un processus de suppression de l'exposition est mis en place, en parallèle à un suivi clinique de l'animal, ou associé à des mesures régulières de cotinine urinaire ou plasmatique.

Il serait donc possible, par des moyens simples et peu contraignants, pour chaque vétérinaire, et à fortiori pour les écoles vétérinaires où des initiatives de ce genre sont encouragées et se révèlent souvent mieux tolérées par les propriétaires, d'apporter leur contribution à la recherche d'effets néfastes de la cigarette sur la santé de nos patients.

Enfin, porter à la connaissance de propriétaires d'animaux et fumeurs de surcroît, le fait qu'un tel comportement affecte sérieusement leurs compagnons, représente bien une motivation forte supplémentaire pour arrêter de fumer ; comme le dit très justement

le Dr D. Cummins du département d'hématologie du Harefield Hospital, « *le fait que bien souvent les êtres humains compatissent davantage aux souffrances animales qu'à celles de leurs congénères ne suggère-t-il pas que le fait de parler de ces dangers aux fumeurs qui possèdent des animaux domestiques serait une incitation puissante de les aider à arrêter ?* ». C'est ce que confirme une étude toute récente menée auprès de plus de 3 000 propriétaires d'animaux aux Etats-Unis: près de 30% des propriétaires fumeurs interrogés se disent plus motivés pour arrêter de fumer si on leur communiquait les dangers liés à l'exposition de leur animal [Milberger *et al.*, 2009].

Ainsi, si un propriétaire ayant été sensibilisé au sujet d'une manière ou d'une autre, renonçait à fumer à la vue « désarmante » de son animal qui fume en même temps que lui, ne pourrions-nous pas déjà nous considérer récompensés ?

BIBLIOGRAPHIE

- August J.R. - A Young Cat with Cough and Exercise Intolerance. *NAVC Proceedings* 2007.
- Bertone E.R., Snyder L.A., Moore A.S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, **156**(3), 268-273.
- Bertone E.R., Snyder L.A., Moore A.S. - Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**(4), 557-562.
- Bertone-Johnson E.R., Procter-Gray E., Gollenberg A.L. *et al.* - Environmental tobacco smoke and canine urinary cotinine level. *Environ. Res.*, 2008, **106**(3), 361-364.
- Borgerding M., Klus H. - Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2005, **57**(1), 43-73.
- Bukowski J.A., Wartenberg D. - An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. *Environ. Health Perspect.*, 1997, **105**(12), 1312-1319.
- Bukowski J.A., Wartenberg D. - Goldschmidt M. Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 1998, **54**(7), 579-591.
- CEPA. - California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control Monograph 10 : Environmental Tobacco Smoke. http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/10/m10_complete.pdf. 1999.
- CEPA. - California Environmental Protection Agency. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. <http://repositories.cdlib.org/context/tc/article/1194/type/pdf/viewcontent/>. 2005.
- Chapman R.W. - Canine models of asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2008, **21**(5), 731-742.
- Churg A., Cosio M., Wright J.L. - Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2008, **294**(4), L612-L631.

- Coghlin J., Hammond S.K., Gann P.H. - Development of epidemiologic tools for measuring environmental tobacco smoke exposure. *Am. J. Epidemiol.*, 1989, **130**(4), 696-704.
- Cray C., Roskos J., Zielienski-roberts EZK. - Detection of Cotinine, a Nicotine Metabolite, in the Plasma of Birds Exposed to Secondhand Smoke. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 2005, **19**(4), 277-279.
- Cummins D. - Pets and passive smoking. *B.M.J.*, 1994, **309**(6959), 960.
- Daisey J.M. - Tracers for Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke: What Are They Tracing? *Environ. Health Perspect.*, 1999, **107**(2), 319-327.
- Dautzenberg B. - Le Tabagisme passif. Rapport au Directeur Général de la Santé, présidé par Dautzenberg B. - Paris : La Documentation française. 2001(ISBN 2-11004917-0).
- Dautzenberg B. - Indicateurs mensuels du tabagisme passif - Mesure des bénéfices de l'interdiction totale de fumer. <http://www.oft-asso.fr/pdf/Janvier%2008%20Indicateur%20mensuel%20ETS.pdf>. 2008.
- De Morais H.A. - Chronic bronchitis in dogs, Chronic Bronchitis/Asthma in Cats. *T.L.A.V.C. Proceedings*, 2006.
- Dumonceaux G., Harrison G. - Toxins. in : Avian medicine : principles and application: Winger Publishing 1993.
- Duncan B., Lascelles X. - Treatment of Tracheal Collapse. *N.A.V.C. Proceedings*, 2005.
- Fossum T.W. - Surgical Management Of Tracheal Collapse. *W.S.A.V.A. Proceedings*, 2002.
- Guerin M.R., Jenkins R.A., Tomkins B.A. The chemistry of Environmental Tobacco Smoke : Composition and Measurement - Second Edition: CRC Press, 2000.
- Hackshaw A.K., Law M.R., Wald N.J. - Accumulated evidence passive smoking lung cancer risk. *B.M.J.*, 1997, **315**(7114), 980-988.
- Harrison G.J., Ritchie B.W. - Making distinctions in the physical examination. in : Avian medicine : principles and application: Winger Publishing 1993.
- He J., Vupputuri S., Allen K. *et al.* - Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease - A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *N.E.J.M.*, 1999, **340**, 920-926.
- Hernandez S.J. - Antibiotic use in small mammals. *N.A.V.C. Proceedings*, 2005.
- Hovell M.F., Irvin V.L. The public health significance of ETS exposure to dogs and other pets. *Nicotine Tob. Res.*, 2007, **9**(11), 1067-1069.
- INSERM - Rapport d'Expertise Collective : Cancer et Environnement. In : Les éditions Inserm 2008 <http://ist.inserm.fr/basisrapports.cancerenvir2008.html>, 2008.
- Jones A.K. Smoking may be bad for you - but it is far worse for your birds ! <http://www.parrotpassionsuk.com/Advice/smoking.htm>. 2001.
- Jones M.P. A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Beak. *NAVCA Proceedings* 2007.
- Kelsey J.L., Moore A.S., Glickman L.T. Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiol. Rev.*, 1998, **20**(2), 214-217.
- Landrigan P.J., Kimmel C.A., Correa A. *et al.* - Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 2004, **112**, 257-265.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. - Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *B.M.J.*, 1997, **315**, 973-980.
- Lichtenberger M. - Case-based approach to the emergent exotic small mammal patient. *56° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC* 2007.
- Loi n°91-32 du 10 janvier 1991 (Loi Evin), article 16 ; Décret d'application n°92-478 du 29 mai 1992, article 1^{er}, 1991 ; Décret d'application n°2006-1386 du 15 novembre 2006.
- Matt G.E., Quintana P.J.E., Hovell M.F. *et al.* - Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob. Control.*, 2004, **13**(1), 29-37.
- Mcniel E.A., Carmella S.G., Heath L.A. *et al.* - Urinary biomarkers to assess exposure of cats to environmental tobacco smoke. *Am. J. Vet. Res.*, 2007, **68**(4), 349-353.

- Mello-da-silva C.A. - Environmental chemical hazards and child health. *J. Pediatr. (Rio J)*, 2005, **81**(5), S205-211.
- Milberger S.M., Davis R.M., Holm A.L. - Pet owners' attitudes and behaviours related to smoking and second-hand smoke: a pilot study. *Tobacco Control*, 2009, **0**, 1-3.
- Moore A.S. - Environmental causes of cancer in pets. *W.S.A.V.A. Proceedings*, 2007.
- Nemetz. - A diagnostic test for nicotine metabolites in birds exposed to second-hand smoke http://www.thebirdclinic.com/Cotinine_Testing.htm, 2005.
- NRC NATIONAL RESEARCH CONCIL, Committee on Animals as Monitors of Environmental Hazards, Board on Environmental Studies and Toxicology. Animals as Sentinels of Environmental Health Hazards. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=1351#toc. 1991 (ISBN: 978-0-309-04046-4), 176pp.
- Pieraccini G., Furlanetto S., Orlandini S. *et al.* - Identification and determination of mainstream and sidestream smoke components in different brands and types of cigarettes by means of solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr., A* 2008, **1180**(1-2), 138-150.
- Reif J.S., Dunn K., Oglivie G.K. *et al.* - Passive smoking and canine lung cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, **135**(3), 234-239.
- Reif J.S., Lower K., Oglivie G. - Use of urinary cotinine in assessing risk for exposure to environmental tobacco smoke (ETS) in canine lung cancer. *Lung Cancer*, 1994, **11**(1), 59.
- Reif J.S., Bruns C., Lower K.S. - Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, **147**(5), 488-492.
- Roza M.R., Viegas C.A. - The dog as a passive smoker: Effects of exposure to environmental cigarette smoke on domestic dogs. *Nicotine Tob. Res.*, 2007, **9**(11), 1171-1176.
- Scherk M. - Bronchopulmonary Disease in Cats. *W.S.A.V.A. Congress*, 2003.
- Snyder L.A., Bertone E.R., Jakowski M. *et al.* - p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet. Pathol.*, 2004, **41**(3), 209-214.
- Thun M., Henley J., Aicella L. - Epidemiologic studies of fatal and non fatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environ. Health Perspect.*, 1999, **107**(6), 841-846.
- TNS-SOFRES, FACCO. - La population animale - Enquête FACCO/TNS Sofres. http://www.facco.fr/population_animal.htm, 2006.
- Tubiana M. - Tabagisme passif : Rapport et vœux de l'Académie nationale de médecine. in : Bulletin de l'Académie nationale de Médecine, séances des 29 avril et 6 mai. 1997;181(4-5).
- Tully T.N., Harrison G.J. Pneumology. in : Avian medicine : principles and application: Winger Publishing, 1993.
- USEPA. - United States Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Publication EPA/600/6-90/006F, 1992.
- Vanderschalie W.H., Gardner H.S.J., Bantle J.A. *et al.* - Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ. Health Perspect.*, 1999, **107**(4), 309-315.
- Vaughan W.M., Hammond S.K. - Impact of designated smoking area" policy on nicotine vapor and particle concentrations in a modern office building. *J. Air Waste Manage Assoc.*, 1990, **40**(7), 1012-1017.
- Weber L., German T. - Second-Hand Smoke Affects Pets: Study. <http://www.usask.ca/research/news/read.php?id=641>, 2006.
- Williams D. - Ophtalmology. in : Avian medicine : principles and applications: Winger Publishing, 1993.
- Wright J.L., Churg A. - Animal models of cigarette smoke-induced COPD (chronic obstructive pulmonary disease). *Chest.*, 2002, **122**(6), 301-306.
- Wright J.L., Churg A. - Animal models of COPD: Barriers, successes, and challenges. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2008, **21**(5), 696-698.

