



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 8894](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/8894)

To cite this version :

Guerlin, Maud. *Synthèse bibliographique critique de l'utilisation clinique des AINS en cancérologie chez les carnivores domestiques*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 122 p.

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

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE CRITIQUE DE L'UTILISATION CLINIQUE DES AINS EN CANCEROLOGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

GUERLIN Maud

Née, le 8 juin 1987 à ABBEVILLE (80)

Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Mme Géraldine JOURDAN

Docteur vétérinaire à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

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

Directeur : M. A. MILON

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

Professeurs honoraires :

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

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

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

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

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

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian Virenque

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Anesthésie et Réanimation

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

A Monsieur le Docteur Patrick Verwaerde

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie et Réanimation

Qui a très aimablement accepté d'être notre Maître de thèse et nous a
guidé dans l'élaboration de ce travail,
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Isabelle RAYMOND-LETRON

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie pathologique

Qui a très aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Géraldine Jourdan

Docteur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie et réanimation

Qui a très aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse,
Qui a été l'instigateur de ce travail et nous a fait bénéficier de ses précieux conseils,
Qu'elle soit remerciée pour sa patience et sa disponibilité,
Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A ma famille,

A ma Maman, pour avoir toujours cru en moi. Pour ta disponibilité et ton soutien inconditionnel. Pour m'avoir toujours accompagnée et rassurée, depuis les terrains de concours hippiques à dos de Petit Tonnerre jusqu'à Fontainebleau, mais aussi tout au long des années prépa, des années véto et aujourd'hui encore. Sans toi je n'en serais pas là.

A mon Papa, pour m'avoir mis le pied à l'étrier, pour m'avoir transmis ce goût pour la nature et les chevaux et pour ta patience. Tu me manques terriblement.

A Diane, Béné et Benoit, pour cette complicité qui nous lie, pour votre gentillesse. Pour être toujours présents, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Laurent le meilleur des beau-frères, pour ton calme et ton humour ; à Justine ; à Jeanne, Loulou, Elisa et Clémentine, futures « cavalières-vétérinaires-danseuses ».

A mes amis,

A ma Dinde, ma meilleure voisine, pour ton humour (même involontaire) et nos nombreux fous rires, ton niveau sonore, ta joie de vivre, ta dyslexie, nos longues conversations et tes « Crois-moi Maud ». Rendez-vous l'année prochaine dans la même ville !

A ma Momo, ma « meilleure copiiiiiiiine » depuis six ans (*même en dehors des boums*). Pour tous ces bons moments passés à Toulouse, à Roques, à Bonasse ou à l'autre bout du monde (*pourvu qu'on y aille en bateau*). Pour avoir toujours été là et m'avoir toujours poussée, pour ton sourire, ta force et ton immuable bonne humeur.

A Laïiti, pour nos radiopotins autour d'un thé (ou mieux d'un Mac Do), pour notre passion des émissions bidons et des gratte-gratte capillaires chronométrés, pour ton côté breton, pour tous ces « founus », « pilpousses » et autres « stouvé ».

A Steph, pour ton calme légendaire, ta gentillesse et ta disponibilité.

A Julie ma ré-moulade, Cholé et nos tartines, Robin le leader des gros moches, Elsa, Mathieu, Caro, Marie-Blanche, Julie, Marie, Marion, Cécile, Simon, Guigui.

A tous ceux qui comptent pour moi,

Nathalie, ma copine de fripes, de blog, de régime, de Robert-addiction, de bonnes résolutions quotidiennes et bien d'autres encore ; Laetitia, pour ta gentillesse et tes paroles rassurantes ; Damien, Franek, Brantoine, Germain, Gus, Sandra, Myriam et Dominique, Loïc, Tanguy, Charlotte, Soà, Anne, Alice, David, Odile, et en particulier à François.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	21
PARTIE I : Pourquoi utiliser les AINS en chimiothérapie ?.....	23
1. Généralités sur le métabolisme des cyclo-oxygénases et inhibition par les anti-inflammatoires non stéroïdiens	23
1.1. Présentation des Cyclo-oxygénases	23
1.1.1. La cyclo-oxygénase 1 (COX-1).....	23
1.1.2. La cyclo-oxygénase 2 (COX-2).....	24
1.1.3. La cyclo-oxygénase 3 (COX-3).....	25
1.2. Les prostaglandines	25
1.2.1. Biosynthèse des prostanoïdes.....	26
1.2.2. Principaux rôles des prostanoïdes.....	27
1.3. Les AINS : inhibiteurs des COX.....	29
1.3.1. Classification des AINS.....	29
1.3.2. Mode d'action des AINS	30
1.3.3. Sélectivité des AINS	31
2. Cyclo-oxygénases et tumeurs.....	33
2.1. Les prémices de l'efficacité des AINS chez les patients cancéreux : observations épidémiologiques et génétiques.....	33
2.1.1. Observations épidémiologiques de l'efficacité clinique des AINS chez les patients cancéreux	33
2.1.2. Observations génétiques de l'efficacité clinique des AINS chez les patients cancéreux	34
2.2. Processus néoplasiques et expression des cyclo-oxygénases.....	35
2.2.1. Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans les processus tumoraux.....	35
2.2.2. Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans la dissémination métastatique. ..	38
2.2.3. Techniques de détection de l'expression de COX-2 et biais de mesure.	39
2.3. Rôles de COX-2 au cours de l'oncogenèse	39
2.3.1. Les différentes étapes du développement tumoral.....	39
2.3.2. COX-2 et initiation : activation de carcinogènes	42
2.3.2.1. La voie des COX-2 libère des sous-produits carcinogènes.....	42

2.3.2.2.	COX-2 catalyse la synthèse d'agents carcinogènes.....	42
2.3.2.3.	L'activité catalytique de COX-2 est stimulée par des carcinogènes.....	43
2.3.3.	Rôle de COX-2 dans l'inhibition de l'apoptose	43
2.3.4.	Rôle de COX-2 dans l'angiogenèse	46
2.3.5.	Rôle de COX-2 dans l'invasion tumorale et les métastases	48
2.3.6.	Rôle de COX-2 dans l'échappement de la tumeur au système immunitaire	50
Partie II : Matériels et méthodes, méthodologie de la recherche et de la synthèse bibliographique		
.....		53
1.	Méthode de la recherche bibliographique et extraction des données	53
2.	Critères de sélection de la recherche bibliographique.....	53
2.1.	Type d'études sélectionnées.....	53
2.2.	Population étudiée.....	53
2.3.	Traitements concernés.....	54
2.4.	Critères de jugements étudiés	54
PARTIE III : Analyse critique de l'efficacité clinique des AINS en chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques.....		57
1.	Possibilité méthodologique de réalisation d'une méta-analyse ?	57
1.1.	Exhaustivité de la recherche bibliographique	57
1.2.	Sélection des articles d'intérêt en vue de la réalisation d'une méta-analyse.....	58
1.3.	Evaluation de la qualité méthodologique des articles trouvés	59
1.3.1.	Design des études.....	60
1.3.1.1.	Résultats.....	60
1.3.1.2.	Discussion.....	60
1.3.2.	Effectif des groupes traités et contrôles	62
1.3.2.1.	Résultats.....	62
1.3.2.2.	Discussion.....	63
1.3.3.	Définition du critère principal : la survie	63
1.3.3.1.	Résultats.....	63
1.3.3.2.	Discussion.....	65
1.3.4.	Nature des traitements de chimiothérapie antérieurs à l'inclusion des animaux dans les études	65
1.3.4.1.	Résultats.....	65
1.3.4.2.	Discussion.....	66
1.3.5.	Effets indésirables (tous confondus)	67
1.3.5.1.	Résultats.....	67
1.3.5.2.	Discussion.....	68

2.	Autre « possibilité statistique » de traitement des données	69
2.1.	Nature de l'AINS et des traitements anti-cancéreux associés	69
2.1.1.	Résultats	69
2.1.2.	Discussion	72
2.2.	Type tumoral étudié.....	72
2.2.1.	Résultats	72
2.2.2.	Discussion autour du carcinome transitionnel de la vessie	74
3.	Analyse critique de la littérature vétérinaire	76
3.1.	AINS en chimiothérapie anti-cancéreuse : une « tendance » à l'amélioration de la durée de survie ?	76
3.1.1.	Résultats	77
3.1.2.	Discussion	78
3.2.	AINS en chimiothérapie anti-cancéreuse : une « tendance » à l'amélioration de la réponse tumorale ?	80
3.2.1.	Résultats	80
3.2.2.	Discussion	83
3.3.	Amélioration de la qualité de vie	86
3.4.	A propos des effets indésirables	86
3.4.1.	Effets indésirables gastro-intestinaux	87
3.4.1.1.	Physiopathologie des AINS et effets indésirables gastro-intestinaux.....	87
3.4.1.2.	Résultats concernant les effets indésirables gastro-intestinaux.....	88
3.4.1.2.1.	Nature et fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux dans les articles sélectionnés	88
3.4.1.2.2.	Sévérité des complications gastro-intestinales dans les articles sélectionnés	90
3.4.1.3.	Discussion autour des effets indésirables gastro-intestinaux observés	92
3.4.1.3.1.	Homogénéité des méthodes d'évaluation	92
3.4.1.3.2.	Fréquence des complications gastro-intestinales : quelles tendance en tirer ?	92
3.4.1.3.3.	Sévérité des complications gastro-intestinales.....	93
3.4.1.3.4.	Diminution des complications gastro-intestinales : perspectives d'avenir....	94
3.4.2.	Effets indésirables rénaux	95
3.4.2.1.	Physiopathologie des AINS et effets indésirables rénaux	95
3.4.2.2.	Résultats concernant les effets indésirables rénaux.....	96
3.4.2.2.1.	Nature et fréquence des effets indésirables rénaux dans les articles sélectionnés.....	96
3.4.2.2.2.	Sévérité des complications rénales dans les articles sélectionnés	97

3.4.2.3.	Discussion autour des effets indésirables rénaux observés.....	99
3.4.2.3.1.	Homogénéité des méthodes d'évaluation.....	99
3.4.2.3.2.	Fréquence des complications rénales : Quelles tendances en tirer ?.....	99
3.4.2.3.3.	Influence du type tumoral et des mesures biochimiques.....	100
3.4.2.3.4.	Sévérité des complications rénales.....	101
3.4.2.3.5.	Diminution des complications rénales : perspectives d'avenir.....	101
3.4.3.	Effets indésirables hématologiques	102
3.4.3.1.	Physiopathologie des AINS et effets indésirables hématologiques	102
3.4.3.2.	Résultats concernant les effets indésirables hématologiques.....	102
3.4.3.2.1.	Nature et fréquence des effets indésirables hématologiques dans les articles sélectionnés.....	102
3.4.3.2.2.	Sévérité des complications hématologiques dans les articles sélectionnés	104
3.4.3.3.	Discussion autour des effets hématologiques observés.....	106
3.4.3.3.1.	Homogénéité des méthodes d'évaluation.....	106
3.4.3.3.2.	Fréquence des complications hématologiques : quelles tendances en tirer ?	107
3.4.3.3.3.	Sévérité des complications hématologiques.....	107
3.4.3.3.4.	Diminution des complications hématologiques : perspectives d'avenir	108
3.4.4.	Autres effets indésirables.....	108
3.4.4.1.	Physiopathologie des AINS et autres effets indésirables.....	108
3.4.4.2.	Toxicité autre des AINS au sein des articles retenus.....	108
4.	Synthèse	109
	CONCLUSION.....	111
	ANNEXES	115
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	117

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Principales différences entre COX-1 et COX-2	24
<u>Tableau 2</u> : Principales fonctions biologiques des prostanoïdes	28
<u>Tableau 3</u> : classification fonctionnelle des AINS	33
<u>Tableau 4</u> : Processus néoplasiques exprimant COX-2, chez l'Homme	36
<u>Tableau 6</u> : Expression ou absence d'expression observées au sein de processus néoplasiques de l'espèce canine	37
<u>Tableau 7</u> : Matrice des mots clefs utilisés pour la recherche bibliographique	53
<u>Tableau 8</u> : Articles trouvés selon la démarche décrite dans les matériels et méthodes	58
<u>Tableau 9</u> : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19) et comptant un groupe contrôle, externe et interne	61
<u>Tableau 10</u> : définition de la survie	64
<u>Tableau 11</u> : Type de valeur communiquée (médiane ou moyenne) pour la survie dans les études sélectionnées	64
<u>Tableau 12</u> : Traitements anti-cancéreux antérieurs à l'inclusion des animaux dans les études sélectionnées	66
<u>Tableau 13</u> : Evaluation (X) ou absence d'évaluation des effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et hématologiques chez les chiens souffrant de tumeurs et dont le plan thérapeutique comprend au moins un AINS, dans les études recueillies	67
<u>Tableau 14</u> : Synthèse des critères retenus pour juger de la qualité méthodologique des études	68
<u>Tableau 15</u> : Stratégies thérapeutiques anticancéreuses retrouvées dans les études sélectionnées	70
<u>Tableau 16</u> : Nature et doses des AINS utilisés en mono ou poly-thérapie dans les études sélectionnées	70
<u>Tableau 17</u> : Médicaments associées aux AINS dans les études utilisant des polythérapies anti-cancéreuses	71
<u>Tableau 18</u> : Dose des médicaments de chimiothérapie anti-cancéreuse dans les protocoles thérapeutiques étudiés	71
<u>Tableau 19</u> : Répartition des types tumoraux étudiés dans les 19 articles d'intérêt	73
<u>Tableau 20</u> : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19) et traitant exclusivement des chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie (n=11)	74

<u>Tableau 21</u> : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19), traitant exclusivement de chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie et dont la période de survie est définie (n=6)	75
<u>Tableau 22</u> : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19), traitant exclusivement de chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie, dont la période de survie est définie et disposant d'un groupe contrôle (n=3)	76
<u>Tableau 23</u> : Médianes et moyennes de survie des chiens dans les études sélectionnées	77
<u>Tableau 24</u> : Survie chez les chiens traités avec un AINS COX-2 spécifique	79
<u>Tableau 25</u> : Détail des trois types de classification de la réponse tumorale retrouvées dans les 19 études	80
<u>Tableau 26</u> : Date de l'évaluation de la réponse tumorale au sein des études sélectionnées.	80
<u>Tableau 27</u> : Taux de rémission dans les études sélectionnées	82
<u>Tableau 28</u> : Taux de rémission dans les protocoles à base de Mitoxantrone et de piroxicam chez les individus atteints de CTV	84
<u>Tableau 29</u> : Comparaison des taux de rémission des protocoles faisant intervenir des coxibs ou du Piroxicam	85
<u>Tableau 30</u> : Méthodes d'évaluation des complications gastro-intestinales parmi les études sélectionnées.	88
<u>Tableau 31</u> : Fréquence des complications gastro-intestinales rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés	89
<u>Tableau 32</u> : Classification de la sévérité des complications gastro-intestinales en fonction des classification n°1, n°2 ou n°3 chez les individus présentant des signes de toxicité gastro-intestinale, au sein des études sélectionnées.	91
<u>Tableau 33</u> : Toxicité gastro-intestinale chez des animaux traités avec des coxibs (40, 56, 58)	95
<u>Tableau 34</u> : Méthodes d'évaluation des complications rénales parmi les études sélectionnées	96
<u>Tableau 35</u> : Fréquence des complications rénales rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés	97
<u>Tableau 36</u> : Classification de la sévérité des complications rénales	98

<u>Tableau 37</u> : Sévérité des complications rénales chez les individus traités, au sein des articles étudiés	98
<u>Tableau 38</u> : Toxicité rénale chez des animaux traités avec des coxibs ou des AINS non sélectifs	101
<u>Tableau 39</u> : Evaluation des complications hématologiques au sein des articles sélectionnés	103
<u>Tableau 40</u> : Fréquence des complications hématologiques rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés	103
<u>Tableau 41</u> : Classification de la sévérité des complications hématologiques en fonction des classifications n°1, n°2 ou n°3 chez les individus présentant des signes de toxicité, au sein des études sélectionnées	106

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Comparaison de l'organisation structurale du site actif de COX-1 et de COX-2	25
<u>Figure 2</u> : Mécanisme de synthèse des prostanoïdes par la voie des COX	27
<u>Figure 3</u> : Classification structurale des AINS	30
<u>Figure 4</u> : Inhibition de la synthèse des prostanoïdes par les AINS	31
<u>Figure 5</u> : Fixation des AINS et mécanisme d'inhibition classique ou sélectif des COX-1 et COX-2	32
<u>Figure 6</u> : Les trois étapes du développement tumoral : initiation, promotion, progression	41
<u>Figure 7</u> : Voie métabolique de COX-2 et activation de carcinogènes	43
<u>Figure 8</u> : Rôle de COX-2 dans l'inhibition de l'apoptose et mécanismes en jeu	45
<u>Figure 9</u> : Rôle de COX-2 et PGE2 dans l'angiogenèse et la prolifération tumorale	47
<u>Figure 10</u> : Rôle de COX-2 dans l'invasion et la dissémination métastatique	49
<u>Figure 11</u> : Types d'études au sein des travaux retenus	60
<u>Figure 12</u> : La pertinence d'une étude clinique et par voie de conséquence, son niveau de preuve vont, en croissant	62
<u>Figure 13</u> : Répartition des effectifs dans l'ensemble d'études	63
<u>Figure 14</u> : Types tumoraux qualifiés de « autres » dans les 19 articles d'intérêt (nombre d'individus atteints)	73
<u>Figure 15</u> : Les trois classifications des complications gastro-intestinales retrouvées dans la sélection d'études	90
<u>Figure 16</u> : Répartition des différents niveaux de sévérité de la toxicité gastro-intestinale dans les études utilisant les classifications n°1 et n°2	92
<u>Figure 17</u> : Représentation de la sévérité des complications rénales	98
<u>Figure 18</u> : Description des trois classifications des complications hématologiques retrouvées dans la sélection d'études	104
<u>Figure 19</u> : Répartition des différents niveaux de sévérité des complications hématologiques dans les études utilisant les classifications n°2 et 3	106

LISTE DES ABREVIATIONS

COX : Cyclo-oxygénase

COX-1 : Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

COX-3 : Cyclo-oxygénase 3

AA : Acide arachidonique

PA2 : phospholipase A2

PGG2 : Prostaglandine G2

PGH2 : Prostaglandine H2

PGD2 : Prostaglandine D2

PGE2 : Prostaglandine E2

PGI2 : Prostaglandine I2

PGF2 α : Prostaglandine F2 α

TXA2: Thromboxane A2

CTV : Carcinome transitionnel de la vessie

TM : Tumeur mammaire

L : Lymphome

CCSB : Carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale

MMCB : Mélanome malin de la cavité buccale

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus utilisées, tant en médecine humaine que vétérinaire, notamment pour leurs propriétés antipyrétique, anti-inflammatoire et analgésique.

Mais la découverte de l'implication des cyclo-oxygénases (COX) dans la carcinogénèse ainsi que la compréhension de leur mécanisme d'inhibition par les AINS a permis de d'entrevoir une nouvelle application à cette classe thérapeutique déjà populaire. Ainsi, les AINS sont aujourd'hui de plus en plus utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, aussi bien chez l'homme que chez les carnivores domestiques.

Bien que des études épidémiologiques humaines aient suggéré un intérêt à l'utilisation des AINS chez des patients cancéreux, les études cliniques disponibles permettent-elles réellement d'affirmer à ce jour l'efficacité clinique des AINS en chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques ? L'objectif de ce travail bibliographique est d'établir une synthèse des connaissances actuelles à ce sujet et d'en tirer des conclusions quant à l'intérêt des AINS en chimiothérapie anticancéreuse vétérinaire.

La première partie de ce travail présente les bases théoriques générales du métabolisme des COX et de leur inhibition par les AINS, avant d'exposer leur implication dans les processus tumoraux ayant mené à l'utilisation clinique des AINS en oncologie. La méthodologie utilisée pour la synthèse bibliographique clinique sera ensuite développée dans une seconde partie. Enfin, à partir des 19 études retenues, la troisième partie livre une analyse comparative critique de l'efficacité clinique des AINS comme anticancéreux chez les carnivores domestiques.

PARTIE I : Pourquoi utiliser les AINS en chimiothérapie ?

1. Généralités sur le métabolisme des cyclo-oxygénases et inhibition par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

1.1. Présentation des Cyclo-oxygénases

Les cyclo-oxygénases (COX) sont les enzymes responsables de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. On distingue trois isoformes, les cyclo-oxygénases 1, 2 et 3 (respectivement COX-1, COX-2, COX-3). Ce sont des glycoprotéines membranaires homodimériques. Elles possèdent un noyau hème et deux sites catalytiques, un site cyclo-oxygénase et un site peroxydase.

COX-1 et COX-2 présentent des poids moléculaires identiques (70 kb). Elles sont codées par deux gènes différents, situés respectivement sur les chromosomes 9 et 1. Bien qu'elles arborent une grande similitude structurale, leurs séquences d'acides aminés ne présentent que 60% d'homologie, ce qui leur confère quelques différences essentielles expliquant leurs rôles physiopathologiques distincts ainsi que leurs différences d'affinité pour certains substrats. En particulier, COX-2 possède un site actif plus large que COX-1, ce qui l'autorise ainsi à accueillir des molécules d'encombrement stérique plus élevé que ne le permet COX-1 (1, 16) **(Tableau 1)**.

1.1.1. La cyclo-oxygénase 1 (COX-1)

COX-1 est classiquement qualifiée d'enzyme physiologique ou de « housekeeper » par les anglo-saxons (enzyme « domestique »). En conditions basales, elle est exprimée dans la plupart des tissus de l'organisme, raison pour laquelle elle est qualifiée d'enzyme ubiquitaire et constitutive. Elle aurait essentiellement un rôle protecteur et régulateur en participant au maintien du taux de prostaglandines nécessaire à l'homéostasie tissulaire.

Les plaquettes sanguines possèdent notamment une réserve importante de COX-1 qui, grâce à la synthèse de prostanoides spécifiques comme le thromboxane, assurent l'hémostase primaire. COX-1 joue également un rôle prépondérant dans les endothéliums vasculaires où elle intervient dans le maintien de l'homéostasie vasculaire. De la même façon, l'expression

de COX-1 au niveau rénal contrebalance les effets vasoconstricteurs de l'Angiotensine II, protège de l'ischémie et maintient l'hémodynamie rénale. Elle intervient également dans la cytoprotection gastrique (2, 16-17).

1.1.2. La cyclo-oxygénase 2 (COX-2)

Contrairement à COX-1, COX-2 est essentiellement inductible. A l'état basal, elle est physiologiquement absente de la plupart des tissus et n'est exprimée de façon constitutive que dans des tissus bien particuliers, comme le système nerveux central, les reins, les vésicules séminales ou les follicules pré-ovulatoires (3).

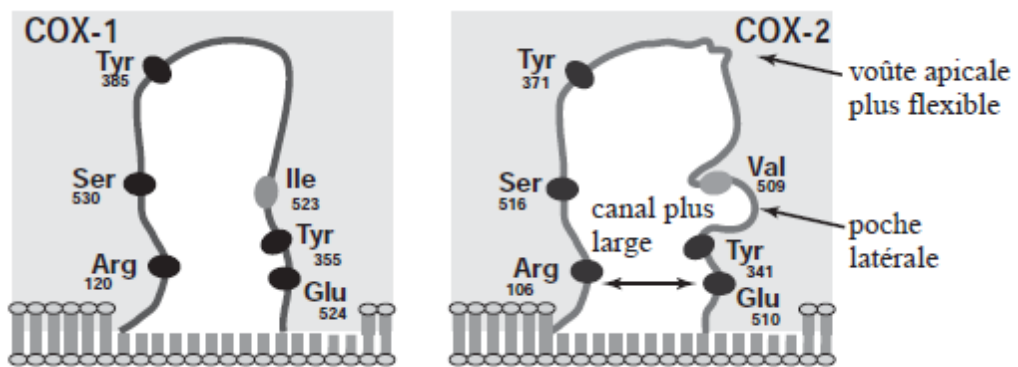
La région promotrice du gène de COX-2 est sensible à certains facteurs de transcription. C'est ce qui explique son caractère inductible dans certaines circonstances, en particulier au sein des tissus où elle n'est pas présente de façon constitutive. Son expression peut être induite par différents stimuli comme les facteurs de croissance, les cytokines pro-inflammatoires (Lipopolysaccharides, Tumor necrosis factor, ...), les acides biliaires, l'exposition aux ultraviolets ou encore l'hypoxie.

COX-2 participe ainsi à la régulation de processus physiologiques sous le contrôle de médiateurs hormonaux comme l'ovulation, la nidation, les contractions utérines, le métabolisme osseux ou encore l'équilibre hydrosodé. Elle joue également un rôle clef dans le phénomène inflammatoire puisqu'elle est responsable de la synthèse de la plupart des prostaglandines produites au cours de l'inflammation. Enfin, son expression dans le système nerveux central est stimulée par certains signaux périphériques, expliquant ainsi son rôle dans l'apparition de la douleur et de la fièvre (4-5, 16-17).

Tableau 1 : Principales différences entre COX-1 et COX-2 (16-17, 19-20)

	COX-1	COX-2
Gène codant	22kb, chromosome 9	8kb, chromosome 1
Similitude structurale	60% de similitude dans la séquence d'acides aminés Site actif de COX-2 plus large que celui de COX-1 : possédant un canal d'entrée plus large, une poche latérale, ainsi qu'une voûte apicale plus flexible (Figure 1).	

Figure 1 : Comparaison de l'organisation structurale du site actif de COX-1 et de COX-2. (d'après JOUZEAU J.Y., DAOUPHARS M., BENANI A., NETTER P., Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, *Gastroenterol Clin Biol*, Ed. MASSON, 2004 ; 28 ; p C7-C17)



Localisation cellulaire	Réticulum endoplasmique (+++) Membrane nucléaire (+)	Réticulum endoplasmique (+) Membrane nucléaire (+++)
Substrats	Acide Arachidonique (AA) et autres acides carboxyliques en C ₂₀	AA, autres acides carboxyliques en C ₂₀ et C ₁₈
Expression	Essentiellement constitutionnelle, à niveau constant, ubiquitaire mais particulièrement abondante au sein des thrombocytes, des endothéliums vasculaires, de la muqueuse gastrique ou des cellules rénales.	Constitutionnelle dans certains tissus (cerveau, prostate, utérus, ...) Inductible dans tous les tissus par différents stimuli (facteurs de croissance, cytokines pro-inflammatoires, ...)

1.1.3. La cyclo-oxygénase 3 (COX-3)

Cette troisième variante de cyclo-oxygénase n'a été isolée que très récemment à partir de cortex de chien (*Chandrasekharan et al.*, 2002). Elle n'a cependant pas encore été mise en évidence chez toutes les espèces, notamment chez l'Homme. Il semblerait que cette isoforme soit en fait un sous-type de COX-1, d'où l'appellation de « COX-1b » (18).

1.2. Les prostaglandines

Historiquement, les prostaglandines ont été identifiées pour la première fois dans le liquide séminal par le suédois Ulf Von Euler, en 1935. On a d'abord pensé qu'elles étaient synthétisées par la prostate, d'où le nom de prostaglandines. Mais R. Eliasson démontra par la suite qu'elles étaient en fait synthétisées dans les vésicules séminales. C'est à partir de

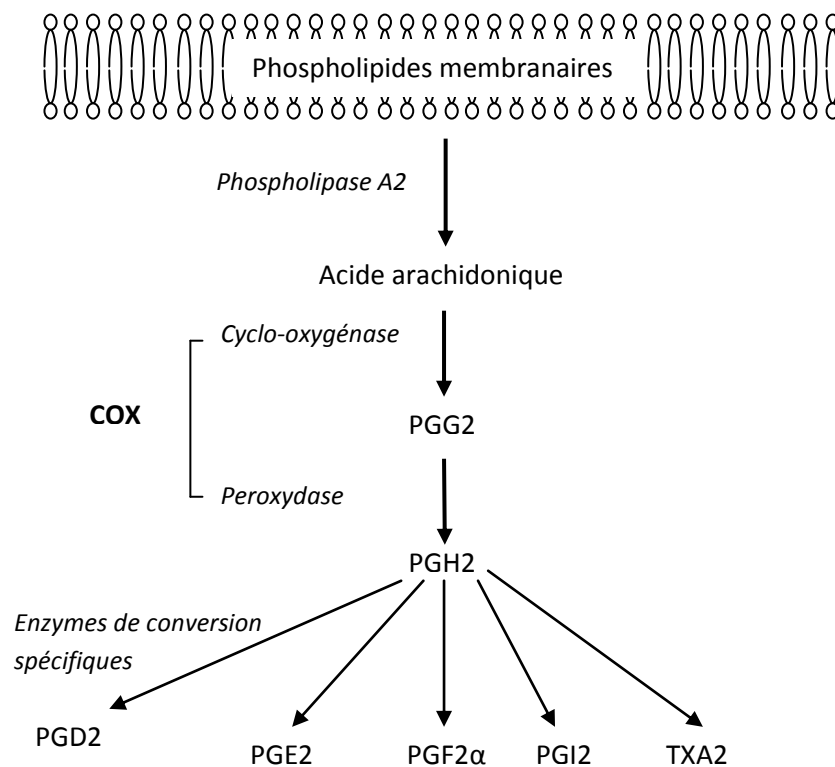
1950 qu'elles furent pour la première fois isolées dans différents liquides biologiques et que leur synthèse dans la plupart des cellules de mammifères fût mise en évidence. Mais c'est à Sune Bergström, souvent cité comme "le père des prostaglandines", que l'on doit les avancées cruciales dans la compréhension de la structure et du fonctionnement de ces molécules. Ce sont ses travaux pionniers sur les prostaglandines qui lui valurent de recevoir, en 1982, le Prix Nobel de physiologie et médecine avec ses collaborateurs B. L. Samuelson et J. R. Vane pour "their discoveries concerning prostaglandins and related biologically active substances".

1.2.1. Biosynthèse des prostanoides

Les prostaglandines appartiennent à la famille des Eicosanoïdes et font partie des Prostanoides. Il existe trois groupes de prostanoides : les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes. Elles résultent de la transformation de l'acide arachidonique par la voie des COX. Ce sont des hormones constituées d'une chaîne de vingt carbones et d'un noyau cyclopentane.

L'acide arachidonique est un acide gras poly-insaturé constitué de 20 atomes de carbone ($C_{20:4}$, $\Delta^5, 8, 11, 14$). Il est libéré suite à l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la Phospholipase A_2 (PA_2), cette réaction constitue l'étape limitante dans la formation des prostanoides. Le site cyclo-oxygénase des COX convertit l'acide arachidonique en Prostaglandine G₂ (PGG₂) via l'ajout de deux moles d'oxygène par mole d'acide arachidonique. La PGG₂ est ensuite réduite en Prostaglandine H₂ (PGH₂), intermédiaire instable, par l'activité peroxydase des COX. La PGH₂ constitue le précurseur des prostaglandines. L'activation de différentes enzymes de type isomérase, synthase ou réductase va finalement permettre la conversion de PGH₂ en prostanoides. **(Figure 2)**

Figure 2 : Mécanisme de synthèse des prostanoides par la voie des COX



1.2.2. Principaux rôles des prostanoides

Selon la configuration de leur noyau cyclopentane, les prostanoides sont divisés en plusieurs groupes :

- Les prostaglandines D2 et E2 (PGD2 et PGE2), qui proviennent de l'isomérisation de PGH2, respectivement via les PGD et les PGE synthases.
- Les prostaglandines I2 (PGI2), également appelées prostacyclines, issues de la conversion de la PGH2 par la Prostacycline-synthase.
- Les prostaglandines F2α (PGF2α), ou isoprostanes, résultant de la réduction de PGH2.
- Le thromboxane A2 (TXA2), formé par conversion de la PGH2 via la Thromboxane-synthase.

Chaque type de prostanoides produit par COX-1 et COX-2 intervient lors du processus inflammatoire et participe à la régulation des grandes fonctions physiologiques, par le biais de récepteurs spécifiques. **(Tableau 2)**

Tableau 2 : Principales fonctions biologiques des prostanoïdes. (d'après DEVAUX D., *Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens en chimiothérapie anti-cancéreuse : actualités*, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2008, p 26-27.)

	PGD2	PGE2	PGF2	PGI2	TXA2
Inflammation					
Sensibilisation des nocicepteurs périphériques et centraux	+	+++	+	+++	+
Augmentation de la température de référence du centre de thermorégulation	+	+++	+	+	+
Système cardiovasculaire					
Vasoconstriction			+		+++
Vasodilatation	+	+++		+++	
Tachycardie		+			
Bradycardie			+		
Fonction plaquettaire					
Agrégation					+++
Inhibition de l'agrégation				+++	
Système respiratoire					
Bronchostriction	+		+		++
Bronchodilatation		+		+	
Système gastro-intestinal					
Stimulation de la synthèse de mucus et de bicarbonates		++		++	
Inhibition de la sécrétion de pepsine et de HCl		++		++	
Stimulation de la contraction des muscles lisses longitudinaux		+	+		
Stimulation de la contraction des muscles lisses circulaires			+		
Inhibition de la contraction des muscles lisses circulaires		+			
Effet protecteur	+	+	+	+	+
Stimulation des sécrétions intestinales		+	+		
Inhibition des sécrétions intestinales	+			+	
Système reproducteur					
Lutéolyse			+++		
Contraction des muscles utérins		+	+++		

Effet lutéolytique		+			
Fonction rénale					
Augmentation du débit sanguin		+		+	
Stimulation de la libération de rénine		+		+	
Action natriurétique		+			

1.3. Les AINS : inhibiteurs des COX

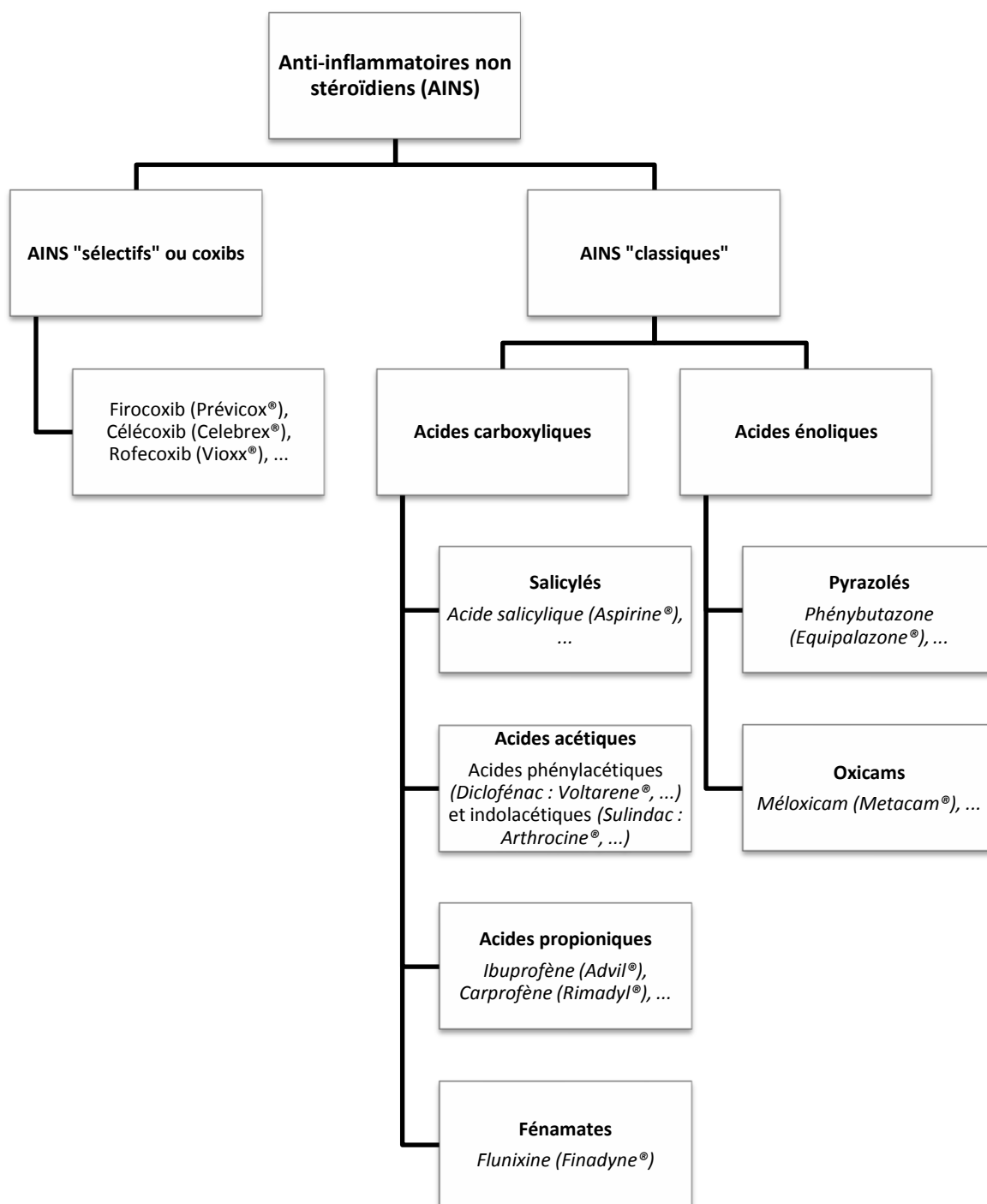
Il existe deux classes d'anti-inflammatoires, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les AINS font partie des classes thérapeutiques les plus prescrites, notamment pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques (douleurs générales ou cancéreuses), antipyrétiques et, pour certains d'entre eux, anti-coagulantes. Bien que leur efficacité clinique soit indéniable, ils restent cependant une des spécialités les plus fréquemment incriminées pour leurs effets indésirables.

1.3.1. Classification des AINS

Les AINS sont classiquement divisés en plusieurs familles, selon leur structure chimique (**Figure 3**).

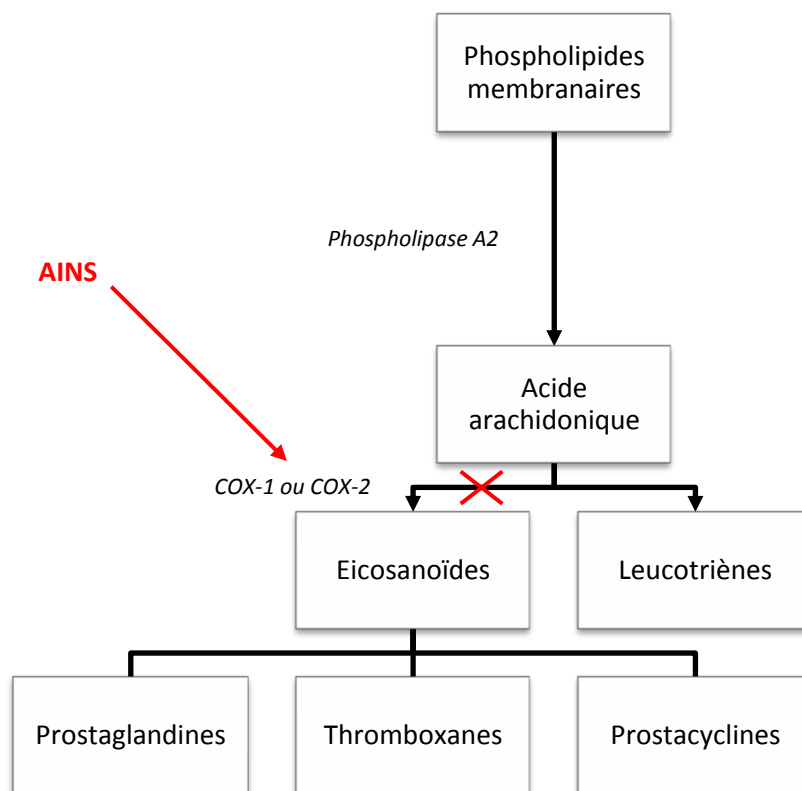
Figure 3 : Classification structurale des AINS



1.3.2. Mode d'action des AINS

Les AINS interfèrent dans la synthèse des éicosanoïdes, ils bloquent le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant les cyclo-oxygénases (**figure 4**).

Figure 4 : Inhibition de la synthèse des prostanoïdes par les AINS



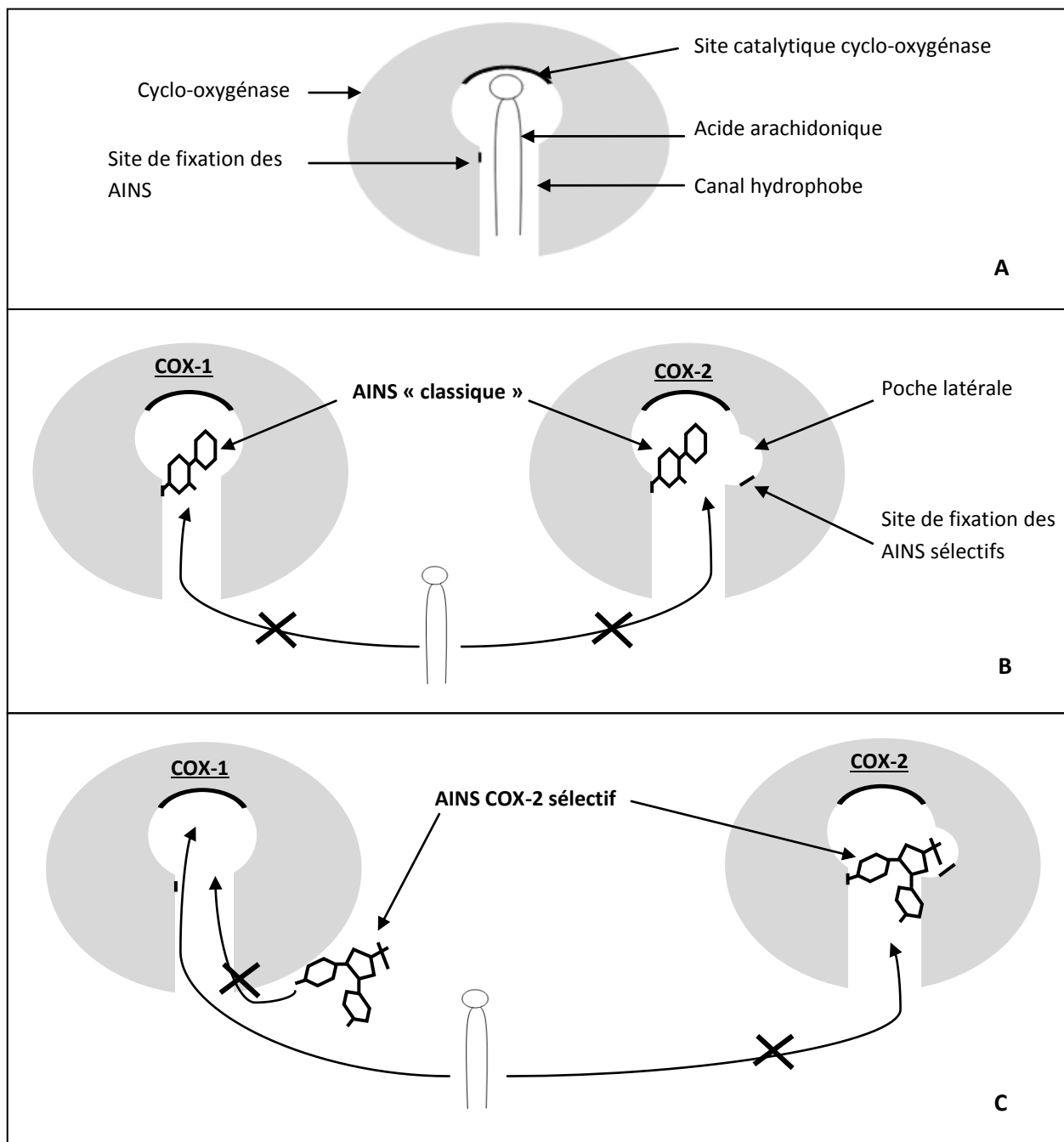
1.3.3. Sélectivité des AINS

Les différences structurales subtiles entre les COX-1 et 2 expliquent la capacité des différentes classes d'AINS à atteindre leur site d'action. Ainsi, la majorité des AINS « classiques » ne possèdent pas les exigences structurales nécessaires à une inhibition sélective. Ils inhibent donc conjointement Cox-1 et Cox-2.

Cette notion de sélectivité repose sur la différence d'organisation spatiale qui existe entre les deux isoenzymes, et plus précisément sur la configuration de leur canal hydrophobe, qui accueille l'acide arachidonique (**figure 5A**). En effet, le canal hydrophobe de COX-2 est plus large que celui de COX-1 et possède une « poche latérale » hydrophile. Cette organisation permet à COX-2 d'accueillir des molécules d'encombrement stérique plus élevé que COX-1, comme par exemple les coxibs.

Ainsi, les AINS « classiques » pourront se fixer à la fois sur COX-1 et sur COX-2 (**figure 5B**). A l'inverse, les coxibs ne peuvent pas pénétrer dans le canal étroit de COX-1 mais peuvent se fixer sur COX-2, il y a inhibition sélective de COX-2 (**figure 5C**).

Figure 5 : Fixation des AINS et mécanisme d'inhibition classique ou sélectif des COX-1 et COX-2



Cette notion de sélectivité aboutit à une deuxième classification des AINS, basée sur leur affinité pour COX-1 et COX-2 (**tableau 3**).

Tableau 3 : classification fonctionnelle des AINS

Classe	Molécules
Inhibiteurs non spécifiques	Acide salicylique, Phénylbutazone, ...
Inhibiteurs COX-1 préférentiels (la sélectivité d'inhibition de COX-1 n'apparaît qu'aux faibles doses)	Kétoprofène, Védaprofène, Flunixin, ...
Inhibiteurs COX-2 préférentiels (la sélectivité d'inhibition de COX-2 n'apparaît qu'aux faibles doses)	Meloxicam, Carprofène, ...
Inhibiteurs COX-2 sélectifs (pas d'inhibition significative de COX-1 aux doses habituelles)	Les coxibs

2. Cyclo-oxygénases et tumeurs

2.1. Les prémices de l'efficacité des AINS chez les patients cancéreux : observations épidémiologiques et génétiques.

2.1.1. Observations épidémiologiques de l'efficacité clinique des AINS chez les patients cancéreux

Historiquement, ce sont des observations épidémiologiques sur l'efficacité d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des individus atteints de cancer intestinaux qui ont, en premier lieu, suggéré l'importance des COX-2 dans les phénomènes tumoraux.

Le syndrome de Gardner, responsable de multiples polypes colorectaux pouvant dégénérer en adénomes, a fourni les premiers indices permettant de suspecter le rôle de la cyclo-oxygénase dans le phénomène tumoral. Des études épidémiologiques conduites par Waddell en 1938 ont révélé qu'un traitement à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients atteints de ce syndrome réduisait le nombre d'adénomes. L'étude montre que chez onze patients atteints soit du syndrome de Gardner soit d'une Polypose

adénomateuse familiale (PAF), l'administration de Sulindac (AINS non spécifique, famille des acides indolacétiques) est suivie d'une disparition quasi totale des polypes et d'aucun développement d'adénomes (3-4).

Par la suite, d'autres études épidémiologiques, menées par Thun en 1991, ont appuyé l'hypothèse selon laquelle la cyclo-oxygénase serait impliquée dans le processus tumoral en montrant qu'une prise régulière de faibles doses d'aspirine réduisait le risque de cancer colorectal (4). Depuis, des études épidémiologiques indiquant une diminution de l'incidence des cancers coliques, prostatiques, du sein et de la maladie de Hodgkin chez les consommateurs réguliers d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens se multiplient (1).

Plus récemment, Chan, Ogino et Fuchs ont montré que l'utilisation d'aspirine chez des patients atteints de cancer colorectal non métastasé était associée à une augmentation de la survie (Chan AT, Ogino S, Fuchs CS, Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer, *JAMA*, 2009 ;302 ; p 649-658). L'effet bénéfique de l'aspirine est apparu en particulier chez les patients dont les tumeurs primaires exprimaient COX-2, suggérant que l'effet clinique de l'aspirine se basait sur ses propriétés anti-cyclo-oxygénases.

2.1.2. Observations génétiques de l'efficacité clinique des AINS chez les patients cancéreux

Des études génétiques sont ensuite venues conforter l'hypothèse inspirée par les données épidémiologiques et selon laquelle la cyclo-oxygénase jouerait un rôle dans la cancérogenèse. En effet, les expériences menées par Oshima en 1996 et Chulada en 2000 sur des souris ont montré qu'une altération du gène codant COX-2 entraînait un arrêt du développement tumoral au niveau intestinal (5). Oshima a montré que chez des souris *Apc*^{Δ716} servant de modèle pour la PAF, l'inactivation du gène de COX-2 entraîne une diminution du nombre et de la taille des polypes et empêche le développement tumoral, cette diminution est proportionnelle à l'inactivation génotypique (gene-dose-dependent decrease) (1).

Ces études légitiment l'hypothèse selon laquelle la cyclo-oxygénase jouerait un rôle important dans le processus néoplasique. Elles ont ouvert la voie aux travaux de détection de l'enzyme et aux explications mécanistiques lors de processus cancéreux.

2.2. Processus néoplasiques et expression des cyclo-oxygénases

2.2.1. Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans les processus tumoraux.

Contrairement à certains tissus comme les reins ou la vésicule séminale qui expriment de façon constitutive l'enzyme COX-2, la plupart des autres tissus ne présentent, en condition physiologique, qu'une expression faible voire indétectable de l'enzyme. C'est sous l'action de stimuli pro-inflammatoires que l'expression de COX-2 va transitoirement augmenter dans ces tissus, pour ensuite rapidement retrouver son niveau basal une fois la stimulation terminée. Une augmentation persistante de l'expression de COX-2 est donc anormale (1).

Aujourd'hui, les études mettant justement en évidence l'augmentation de l'expression de COX-2 dans de nombreux phénomènes tumoraux se multiplient, notamment chez l'homme mais aussi chez l'animal.

Chez l'homme, une surexpression de COX-2 est observée dans les tumeurs solides mais aussi dans les processus néoplasiques des cellules circulantes, résumé dans le **Tableau 4** (1, 3, 7, 8).

Tableau 4 : Processus néoplasiques exprimant COX-2, chez l'Homme

Tumeurs solides
Adénome et carcinome colorectaux
Cancer du sein et carcinome canalaire in situ
Carcinome prostatique
Cancers de la vessie et dysplasie vésicale
Tumeurs cutanées, carcinomes épidermoïdes, mélanomes, kératoses actinique
Carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou
Adénocarcinomes pulmonaires non à petites cellules (NSCLC)
Carcinome pancréatique
Cancer du col de l'utérus et de l'endomètre
Cancer papillaire différencié de la thyroïde
Tumeurs cérébrales, gliomes
Cancer de l'œsophage
Cancer gastrique
Cancer du tractus biliaire
Carcinome hépatocellulaire
Tumeur ovarienne
Cancer laryngé
Ostéosarcome
Tumeurs des cellules circulantes
<ul style="list-style-type: none"> - Leucémies aiguës - Leucémie lymphocytaire chronique - Leucémie myéloïde chronique - Myélome multiple - Lymphome Hodgkinien - Lymphome non hodgkinien

La surexpression de COX-2 a également été rapportée dans certains cancers de l'espèce canine, comme le montre le **Tableau 5**.

Tableau 6 : Expression ou absence d'expression observées au sein de processus néoplasiques de l'espèce canine (4)

Tumeurs canines COX-2 positives
Tumeurs mammaires <i>Adénomes ; adénocarcinomes tubulo-papillaires, anaplastiques, inflammatoires, à cellules squameuses et carcinosarcomes.</i>
Carcinome prostatique
Carcinome vésical à cellules transitionnelles
Carcinome à cellules squameuses (SCC) (oral, cutané et digital)
Tumeurs intestinales
Tumeurs nasales
Carcinomes rénaux
Carcinomes ovariens
Mélanomes oraux
Ostéosarcomes
Méningiomes
Tumeurs canines COX-2 négatives
Fibrosarcomes oraux
Lymphomes
Hémangiosarcomes
Sarcomes histiocytaires
Tumeurs à mastocytes

Cependant, les études réalisées chez le chien sont encore peu nombreuses et parfois contradictoires. C'est ce qu'on observe par exemple dans le cas de l'ostéosarcome où une étude de 2004 révèle une absence d'expression de COX-2 alors qu'une autre étude parue la même année annonce une expression faible à modérée dans ce type de tumeur. Les études les plus récentes sont aujourd'hui en faveur d'une expression augmentée de COX-2 dans certains ostéosarcomes canins (4).

Aujourd'hui, les études sur l'expression des COX-2 chez les animaux, et notamment chez le chien, se multiplient et mettent en évidence une augmentation de l'expression de l'enzyme dans les phénomènes tumoraux mais aussi pré-tumoraux. En effet, plusieurs travaux réalisés chez l'homme et le chien soulignent la présence de COX-2 dans les carcinomes canaux in situ, les kératoses actiniques, les dysplasies (vésicales, utérines, etc), les adénomes colorectaux, les métaplasies gastro-intestinales et les hépatites chroniques, autant de lésions pré-tumorales pouvant évoluer en cancer. Ceci suggère la possible implication de COX-2 dans l'évolution de lésions pré-malignes en tumeurs malignes (8).

2.2.2. Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans la dissémination métastatique.

Des études *in vivo* réalisées en 2003 ont montré que, chez la souris mais aussi chez l'homme, l'inhibition du gène codant pour COX-2 atténuait la croissance et le potentiel métastatique de carcinomes colorectaux (3). De la même façon, une étude réalisée en 2002 montre que l'inhibition spécifique de l'enzyme inhibe les propriétés invasives et métastatiques lors de carcinomes pulmonaires hautement métastatiques chez la souris. Plus récemment, l'étude de Valsecchi vient appuyer ces résultats en montrant que l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de COX-2 diminue les risques de métastases osseuses lors de cancers du sein de stade II et III (9).

Parallèlement, il a été mis en évidence que les cancers colorectaux métastatiques ainsi que leurs métastases hépatiques exprimaient fortement COX-2 (2-7). Les études se multiplient et indiquent qu'une expression élevée de COX-2 est associée à un fort pouvoir

métastatique comme c'est le cas lors de cancer du sein, de la prostate, des cellules circulantes ou du poumon.

Tout ceci suggère l'implication de la cyclo-oxygénase 2 dans le processus métastatique et l'acquisition des propriétés invasives d'une tumeur et souligne l'intérêt thérapeutique potentiel des inhibiteurs de COX-2 en chimiothérapie anticancéreuse.

2.2.3. Techniques de détection de l'expression de COX-2 et biais de mesure.

Si l'on s'intéresse au niveau d'expression de COX-2 évalué par différentes études, pour un même cancer et une même espèce, on constate parfois une grande disparité des résultats, comme c'était par exemple le cas avec l'ostéosarcome. Les techniques d'immuno-marquage constituent une des explications possibles à cet écart des résultats.

On utilise principalement l'immunohistochimie (IHC) et le Western Blot pour détecter l'expression de COX-2 dans les tissus, ce sont des méthodes qui permettent le marquage de protéines spécifiques par réaction antigène-anticorps.

L'immunohistochimie permet de localiser la présence d'antigènes cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques. Elle a l'avantage de donner la distribution cellulaire et l'intensité de l'expression de COX-2. Sa sensibilité est cependant inférieure à celle du Western Blot comme l'a montré une étude comparative réalisée sur des cellules cancéreuses de chien, révélant que le Western Blot était la technique la plus précise pour la détection de COX-2. Cependant, le Western Blot est incapable de localiser l'expression de l'enzyme. Cette méthode ne permet pas de distinguer si COX-2 est exprimée par les cellules tumorales, les cellules inflammatoires voisines de la tumeur ou les cellules du stroma cancéreux.

Outre les variations relatives au choix de la technique, d'autres facteurs inhérents aux tests eux-mêmes influencent les résultats comme le choix et la concentration des anticorps, le type de fixateur et la durée de fixation (4).

2.3. Rôles de COX-2 au cours de l'oncogenèse

2.3.1. Les différentes étapes du développement tumoral

Le développement tumoral est classiquement divisé en trois phases successives : l'initiation, la promotion et la progression.

L'initiation est la transformation d'une cellule normale en une cellule anormale capable de se diviser de façon incontrôlable et permanente. La cellule anormale devient alors « immortelle ».

Cette transformation repose sur l'intervention d'initiateurs carcinogènes qui provoquent des mutations au niveau des gènes impliqués dans le maintien de l'homéostasie cellulaire. En temps normal, ces mutations sont prises en charge par les systèmes de correction, sont réparées ou bien stimulent l'apoptose de la cellule pour éviter la transmission de la mutation. Au cours du processus tumoral, la cellule initiée échappe aux systèmes de correction, la mutation est alors transmise aux clones de la cellule anormale : c'est l'initiation du cancer. L'initiation est rarement spontanée, elle est en général provoquée par des agents carcinogènes comme des virus (ex : *papillomavirus humain HPV*), une inflammation chronique (ex : *hépatite chronique*), la cigarette, des radiations ionisantes, des composés chimiques, ... Ces agents initiateurs stimulent des oncogènes activateurs de la multiplication cellulaire ou inhibiteurs de l'apoptose (ras, Bcl2, ...), inhibent les gènes suppresseurs de tumeur qui stimulent l'apoptose et inhibent la mitose (p53, BAC, etc), ou altèrent les gènes chargés de la surveillance et de la réparation de l'ADN (gènes « gate-keeper »). Il y a alors rupture de l'équilibre entre la mort et la prolifération cellulaire.

L'initiation est irréversible mais ne permet pas à elle seule d'engendrer un cancer.

La cellule initiée se divise alors de façon incontrôlable et engendre des clones anormaux. La promotion va accélérer cette expansion clonale et donc favoriser l'apparition et l'accumulation de mutations avec des nouveaux clones au potentiel mitotique plus élevé. Les promoteurs tumoraux sont constitués de cytokines, de facteurs de croissance, d'hormones et agissent comme des activateurs géniques en stimulant l'expression phénotypique des mutations génotypiques préalablement provoquées par les agents carcinogènes.

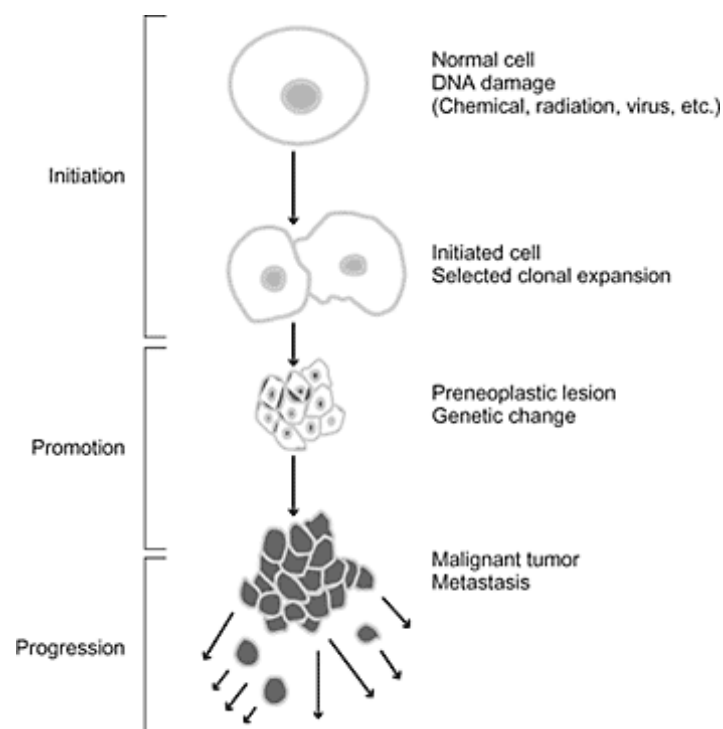
La promotion accélère le développement tumoral en favorisant l'apparition de clones nouvellement mutés, au phénotype de plus en plus malin. La croissance de la cellule initiée et de ses clones dépend de l'exposition continue aux promoteurs. La promotion est un phénomène réversible.

Enfin, lors de la progression, la croissance des cellules tumorales devient autonome. Elle ne dépend plus de l'exposition aux promoteurs. La tumeur *in situ* commence par croître au sein du tissu d'origine jusqu'à la lame basale qui va ensuite se rompre, le cancer devient alors invasif. Plus tard, les cellules tumorales pourront atteindre les voies sanguines et lymphatiques et ainsi permettre la propagation métastatique.

Pour grandir au-delà de 2-3 mm, la tumeur a besoin du soutien des cellules environnantes. Le stroma, ou microenvironnement tumoral permissif, est constitué de fibroblastes, de fibres de collagène et de vaisseaux néoformés suite à la stimulation angiogénique par des facteurs tumoraux. Il va assurer le soutien à la fois physique, en jouant le rôle d'armature, et nutritif de la tumeur (13-15).

Différentes études expérimentales semblent montrer l'implication des COX-2 dans chacune des trois étapes décrites précédemment.

Figure 6 : Les trois étapes du développement tumoral : initiation, promotion, progression (D'après H. Cortés-Funes, *Antiangiogenesis agents, Drugs Today 2002, 38(Suppl. A): 11*)



2.3.2. COX-2 et initiation : activation de carcinogènes

COX-2 participe à l'initiation tumorale en intervenant dans la synthèse des agents carcinogènes. Ces agents peuvent être des sous-produits de réactions catalysées par COX-2 ou des procarcinogènes directement activés par l'enzyme.

2.3.2.1. La voie des COX-2 libère des sous-produits carcinogènes

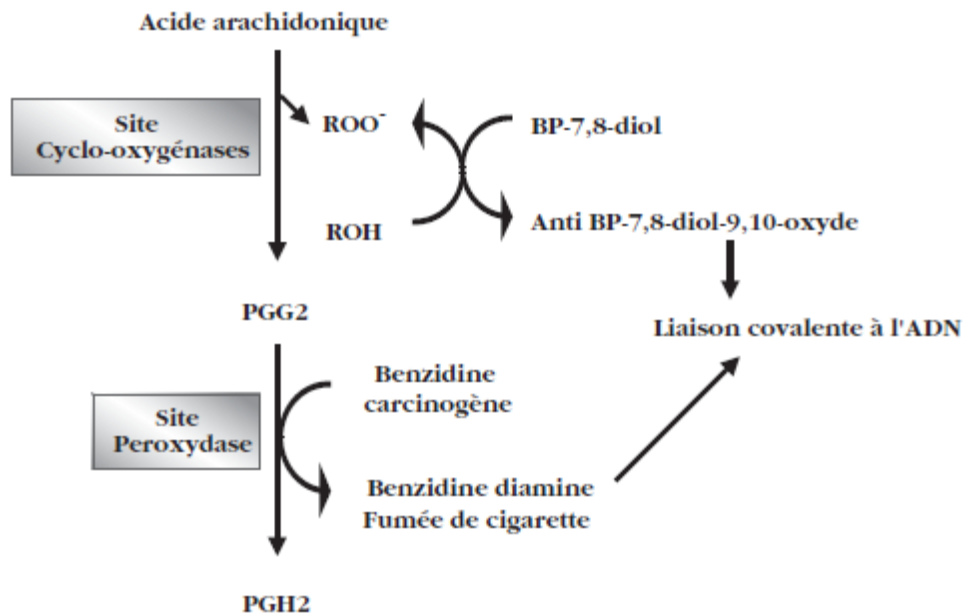
Lors de la conversion de l'acide arachidonique en prostanoïdes par la voie des cyclo-oxygénases des sous-produits sont libérés. Certains d'entre eux présentent des propriétés carcinogènes. En effet, lors de l'oxydation de l'acide arachidonique par COX-2, il y a libération de malondialdéhyde, un sous-produit mutagène hautement réactif et capable de se lier à l'ADN (1, 2, 7, 10-11).

2.3.2.2. COX-2 catalyse la synthèse d'agents carcinogènes

COX-2 peut directement activer des xénobiotiques pro-carcinogènes d'origine alimentaire ou environnemental en carcinogènes. C'est sa fonction peroxydase qui assure l'oxydation des substances pro-carcinogènes et, de fait, permet l'initiation tumorale. Normalement, l'oxydation des xénobiotiques se fait majoritairement dans le foie grâce au cytochrome P-450, protégeant ainsi de la formation d'agents mutagènes tels que les amines aromatiques et hétérocycliques ou les hydrocarbures polycycliques. Cependant, certaines zones extra-hépatiques disposent de plus petites quantités de P-450 ou d'autres mono-oxygénases. C'est le cas du colon où COX-2 est alors plus libre d'activer des xénobiotiques en carcinogènes. De même, les organes soumis à de fortes concentrations en xénobiotiques pro-carcinogènes sont particulièrement propices à de telles réactions, comme les poumons soumis au benzopyrène (présent dans la fumée de cigarette, l'air pollué ou les viandes grillées), la cavité orale ou la vessie (1, 2, 7, 10-11).

Figure 7 : Voie métabolique de COX-2 et activation de carcinogènes, d'après (2)

L'activité enzymatique de COX-2 libère des radicaux libres peroxydes (ROO⁻) et des carcinogènes (benzo[a]pyrène BP, Benzidine diamine) et favorise ainsi l'apparition de mutations géniques.



2.3.2.3. L'activité catalytique de COX-2 est stimulée par des carcinogènes

L'activité catalytique de COX-2 peut elle-même être stimulée par certains pro-carcinogènes, permettant ainsi un phénomène d'amplification de la carcinogénèse. En effet, selon un mécanisme encore incertain le benzopyrène, sous sa forme benzo[a]pyrène, stimulerait la transcription de COX-2. L'enzyme ainsi transcrite interviendrait ensuite dans l'activation de ce même pro-carcinogène en oxydant sa forme benzopyrène-7,8-diol en benzopyrène-7,8-diol-9,10-époxyde. La forme époxyde du benzopyrène est capable de se lier à l'ADN en formant des adduits au niveau du gène p53 par exemple (8).

2.3.3. Rôle de COX-2 dans l'inhibition de l'apoptose

Des études *in vitro*, menées par Lu en 1995 et Kusuhara en 1998, ont montré que les AINS étaient capables d'induire l'apoptose chez des cellules en culture. Elles ont fourni les

premiers indices suggérant le rôle joué par COX-2 dans l'inhibition de l'apoptose et donc dans l'initiation tumorale (33-34).

En 1995, Tsujii et Dubois ont démontré l'implication de COX-2 dans la résistance à l'apoptose en mettant au point une lignée de cellules épithéliales intestinales de rat capable d'exprimer COX-2 de façon constitutive. Ces cellules se sont révélées capables d'échapper à l'apoptose induite par le butyrate et cette résistance était associée à l'augmentation de l'expression des facteurs anti-apoptotiques Bcl-2. L'étude a également montré qu'un traitement à base de Sulindac (AINS non COX sélectif) suffisait à retrouver une sensibilité à l'apoptose (11-12).

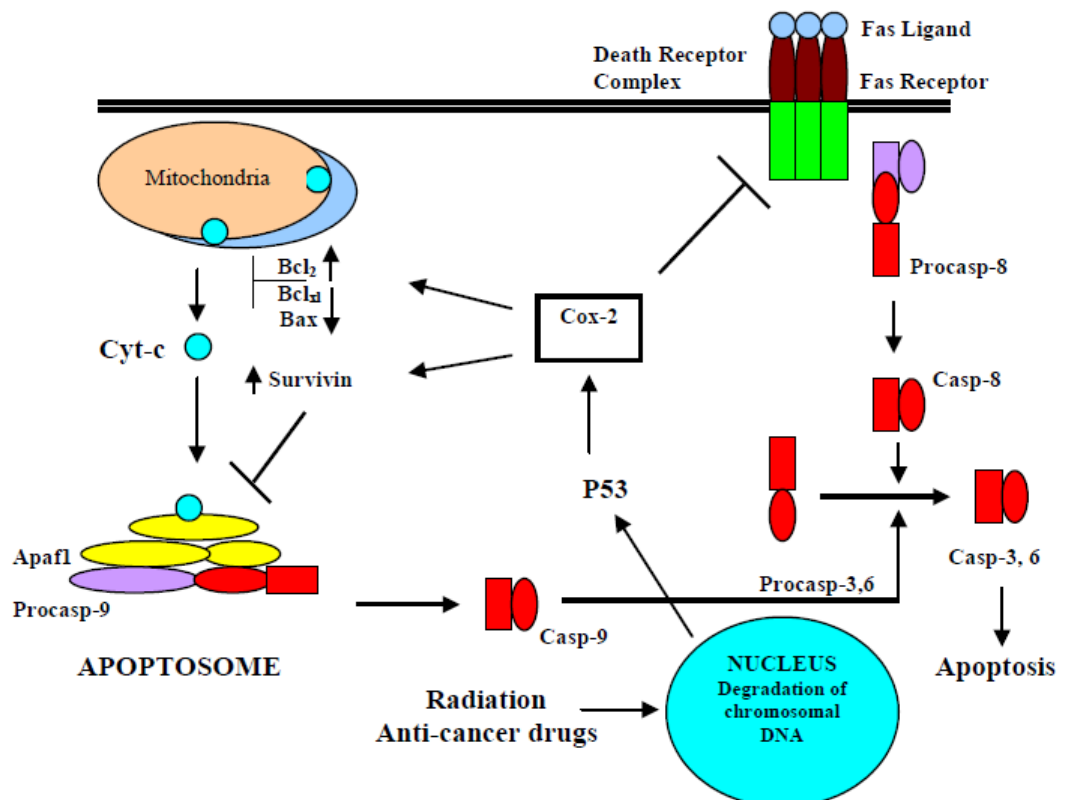
Depuis, les travaux se sont multipliés et ont permis de préciser l'action de COX-2 en montrant son intervention dans le mécanisme de régulation apoptotique, notamment par la voie intrinsèque mitochondriale (ou « voie de stress »). L'homéostasie mitotique repose sur l'équilibre entre les facteurs pro et anti-apoptose. Les gènes de la famille Bcl-2 jouent un rôle crucial dans cet équilibre en régulant la perméabilité mitochondriale via des protéines pro-apoptose (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, etc) et anti-apoptose (Bcl-2, Bcl-xL). Sous l'effet des protéines pro-apoptotiques, la membrane mitochondriale devient perméable au cytochrome-c qui, une fois libéré dans le cytosol, forme un apoptosome et active la voie des caspases. Les caspases ainsi activées vont cliver les composants vitaux et provoquer la mort cellulaire. Il a été montré dans plusieurs cancers que la surexpression de COX-2 était associée à une dérégulation de la famille Bcl-2, avec une augmentation des facteurs Bcl-2 pro-apoptotiques et une diminution des protéines Bax, aboutissant ainsi à la survie des cellules tumorales (8, 10, 35).

D'autres études viennent confirmer l'inhibition de l'apoptose COX-2 dépendante selon des mécanismes complémentaires (1-3, 11, 35) :

- Activation de la voie des PI3k/AKT, FAK : protéines kinases impliquées dans les signaux de survie, elles phosphorylent les caspases ou les protéines pro-apoptotiques les rendant ainsi inactives.
- Activation de la signalisation Ras-MAPK/ERK : voie de kinases qui stimulent la prolifération cellulaire et inhibent la mort cellulaire induite en condition d'hypoxie.
- Activation du signal EGF (Epidermal growth factor) : la fixation de l'EGF sur ses récepteurs Her2 ou EGFR stimule la prolifération cellulaire.
- Voie de la NO-synthase (NOS) : COX-2 inhibe l'activité pro-apoptotique de la NOS

- Voie du TGF- β (Transforming Growth Factor- β) : COX-2 provoque la déplétion du TGF β 2, ce qui induit la résistance des cellules tumorales au signal anti-prolifératif du TGF β 2

Figure 8 : Rôle de COX-2 dans l'inhibition de l'apoptose et mécanismes en jeu (d'après KHAN Z., KHAN N., TIWARI R.P., SAH N.K., PRASAD GBKS, BISEN P.S., *Biology of COX-2 : An application in cancer therapeutics, Current Drug Targets, 2011, 12, p 1082-109*) (35). La surexpression de COX-2 influence les voies intrinsèque (mitochondriale) et extrinsèque (via récepteurs Fas) de l'apoptose. Dans la voie mitochondriale, COX-2 augmente la concentration en protéines anti-apoptotiques (Bcl_2) et diminue le niveau de protéines pro-apoptotiques (Bcl_{xl} , Bax). Elle inhibe la formation de l'apoptosome et intervient dans la phosphorylation des caspases, inhibant ainsi la mort cellulaire. Dans la voie extrinsèque, COX-2 inhibe les récepteurs de mort cellulaire (Death Receptor Complex).



Enfin, il semblerait que l'acide arachidonique possède des propriétés pro-apoptotiques. En effet, l'accumulation cellulaire de l'acide arachidonique augmente la production de céramide, un signal de mort cellulaire. Ainsi, lors de cancers qui sur-expriment COX-2, la quantité du substrat diminue et stimule la survie cellulaire (2).

2.3.4. Rôle de COX-2 dans l'angiogenèse

L'angiogenèse est une étape indispensable de la progression tumorale et joue également un rôle clef dans la dissémination métastatique. Elle repose sur l'équilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques. Au-delà de 2 à 3 mm de diamètre, la tumeur devient complètement dépendante de cette néovascularisation pour continuer à croître et à se développer.

L'angiogenèse se décompose en différentes étapes : la désorganisation des vaisseaux préexistants, la prolifération de cellules endothéliales, l'invasion par ces cellules endothéliales de la matrice extra-cellulaire et, enfin, la migration et l'agencement des nouvelles cellules endothéliales. Des études *in vivo* et *in vitro* ont progressivement permis de mettre en évidence le rôle joué par COX-2 au cours de ces quatre étapes (2-3, 10-12).

Masferrer *et al.* ont d'abord montré, *in vivo*, que l'utilisation de Celecoxib (un inhibiteur spécifique de COX-2) chez le rat provoquait une diminution du nombre et de la taille des capillaires néoformés au niveau de la cornée, ce qui n'était pas observé avec un inhibiteur de COX-1. Cette étude a permis de suggérer le rôle de COX-2 dans la néovascularisation tissulaire (11). Par la suite, une détection immunohistochimique a montré une co-localisation des facteurs pro-angiogéniques et de COX-2, renforçant l'hypothèse selon laquelle COX-2 influencerait l'angiogenèse (12). Ce sont finalement des études *in vivo* qui ont confirmé cette hypothèse. Il a en effet été montré que chez la souris C57BL/6 l'inactivation du gène *Pgst2* codant pour COX-2 entraîne une déplétion des facteurs pro-angiogéniques (notamment le VEGF, Vascular endothelial growth factor). Cette déplétion est associée à une inhibition de l'angiogenèse et de la croissance tumorale (2-3, 10). De la même façon, des observations réalisées chez 42 patients atteints d'adénocarcinome gastrique primaire ont montré que la surexpression de COX-2 était associée à une vascularisation plus abondante. En effet, les patients aux tumeurs sur-exprimant COX-2 (31/42, soit 74%) présentaient des

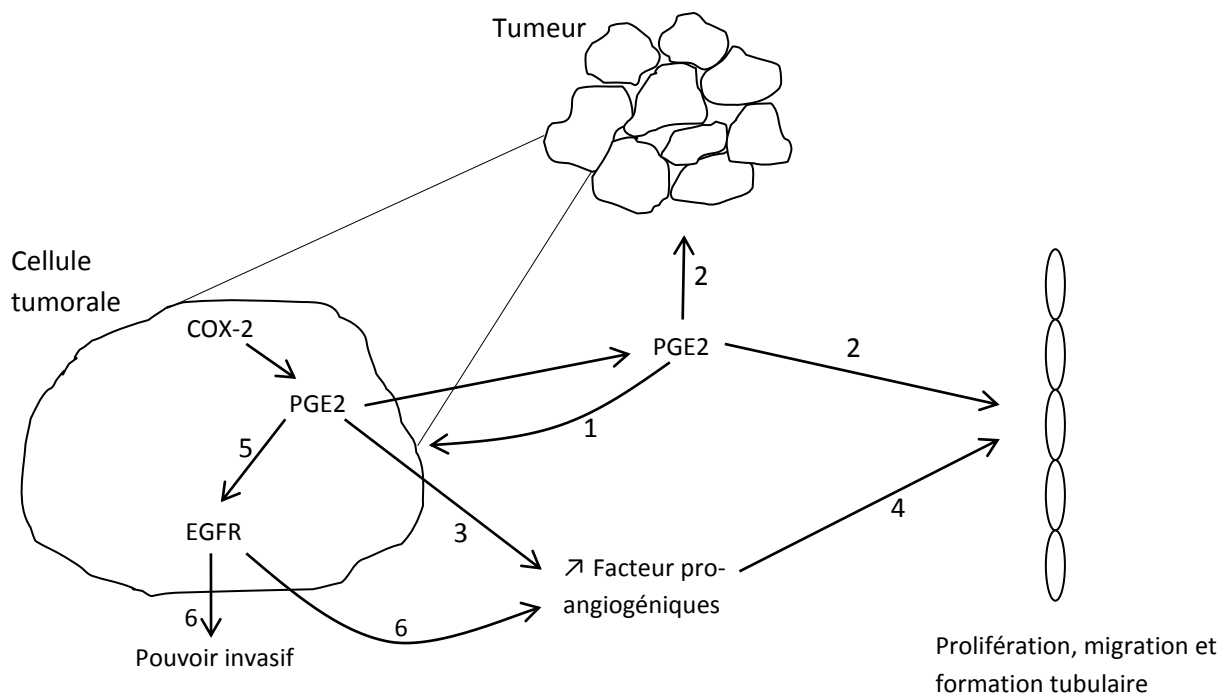
taux élevés de PGE2 au sein du tissu tumoral, associés à une densité en micro-capillaires significativement plus élevée que dans les tumeurs ne sur-exprimant pas COX-2 (10-11).

Depuis, la multiplication des travaux a permis d'expliquer le mécanisme selon lequel COX-2 induit la néovascularisation. TXA2, PGI2 et PGE2 sont à l'origine des effets pro-angiogéniques de COX-2 et agissent à différents niveaux (2-3, 10-12) :

- Activation de facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF (Vascular endothelial growth factor), PDGF (Platelet derived growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) et TGF- β (Transforming Growth Factor- β) qui augmentent la perméabilité vasculaire et induisent la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que la formation de micro-tubules.
- Stimulation de la survie des cellules endothéliales via Bcl-2 et Akt.
- Induction des MMP (Metalloprotéinases matricielles) impliquées dans l'invasion de la matrice extra-cellulaire par les cellules endothéliales.
- Activation de l'EGFR (Epidermal growth factor receptor) qui stimulerait le VEGF.
- Inhibition de l'IL-12 (Interleukine-12), connu pour ses effets anti-angiogéniques.
- Expression d'Intégrines par les cellules endothéliales en réponse aux facteurs pro-angiogènes (PGE2, PGI2) sécrétés par les cellules tumorales, la liaison de ces intégrines à la matrice extracellulaire assure la migration des cellules endothéliales.

Figure 9 : Rôle de COX-2 et PGE2 dans l'angiogenèse et la prolifération tumorale

PGE2, synthétisée via COX-2, agit de façon autocrine (1) et paracrine (2) pour stimuler la prolifération cellulaire. Elle stimule également la synthèse des facteurs pro-angiogéniques (3) qui activeront à leur tour la prolifération, la migration et la formation tubulaire (4). PGE2 active l'EGFR (5) qui stimule le pouvoir invasif et la production des facteurs pro-angiogéniques (6).



2.3.5. Rôle de COX-2 dans l'invasion tumorale et les métastases

L'acquisition du phénotype invasif par les cellules tumorales est une étape clef de la progression tumorale. C'est au cours de cette transformation phénotypique que les cellules vont acquérir les propriétés nécessaires à l'invasion tissulaire locale ou à distance via les métastases. La colonisation repose sur la modification de la mobilité cellulaire, de l'adhésion intercellulaire ou cellule-matrice extracellulaire et sur la dégradation matricielle. Ces transformations permettant ainsi aux cellules tumorales invasives d'envahir la matrice extracellulaire (MEC) et de passer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. De nombreux travaux ont aujourd'hui permis de mettre en évidence l'importance de COX-2 dans ce processus (1-3, 8, 11).

L'influence de COX-2 a d'abord été mise en évidence *in vitro* par Tsujii. Son travail a montré que l'expression forcée de COX-2 au sein de cellules coliques cancéreuses en culture augmentait leur comportement invasif et métastatique (1). L'inactivation *in vivo* de COX-2, quant à elle, atténue le potentiel métastatique des tumeurs colorectales et pulmonaires chez l'homme et chez la souris (3, 11).

Depuis, les études se sont multipliées et ont permis de préciser les mécanismes par lesquels COX-2 influence la progression tumorale. L'enzyme favorise l'invasion matricielle et

la colonisation tumorale en augmentant l'adhésion entre les cellules tumorales et la matrice extracellulaire (2-3). Pour cela, elle diminue l'expression de la Cadhérine-E, un gène suppresseur de tumeur responsable des contacts cellule-cellule. Elle active les récepteurs cellulaires de surface CD44 qui lient le cytosquelette de la cellule avec l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane matriciel et inhibe les récepteurs CD44 (cluster of differentiation-44) responsables de l'adhésion cellule-cellule. En réorganisant le cytosquelette des cellules tumorales via les PI3k (protéines kinases) elle permet l'acquisition d'un phénotype tumoral plus mobile. Enfin, elle active la voie du c-Met (Hepatocyte growth factor) et des β -Cathénines, ce qui participe à la perte du contact intercellulaire.

La surexpression de COX-2 est associée à l'activation des Metalloprotéases Matricielles (MMP) qui digèrent le collagène matriciel de la lame basale et permettent ainsi l'invasion de cette dernière ainsi que du stroma (2, 8, 11).

COX-2 favorise également l'adhésion des cellules tumorales aux cellules endothéliales par la voie des Sélectines-E et favorise ainsi le passage des cellules invasives vers la circulation générale. (2)

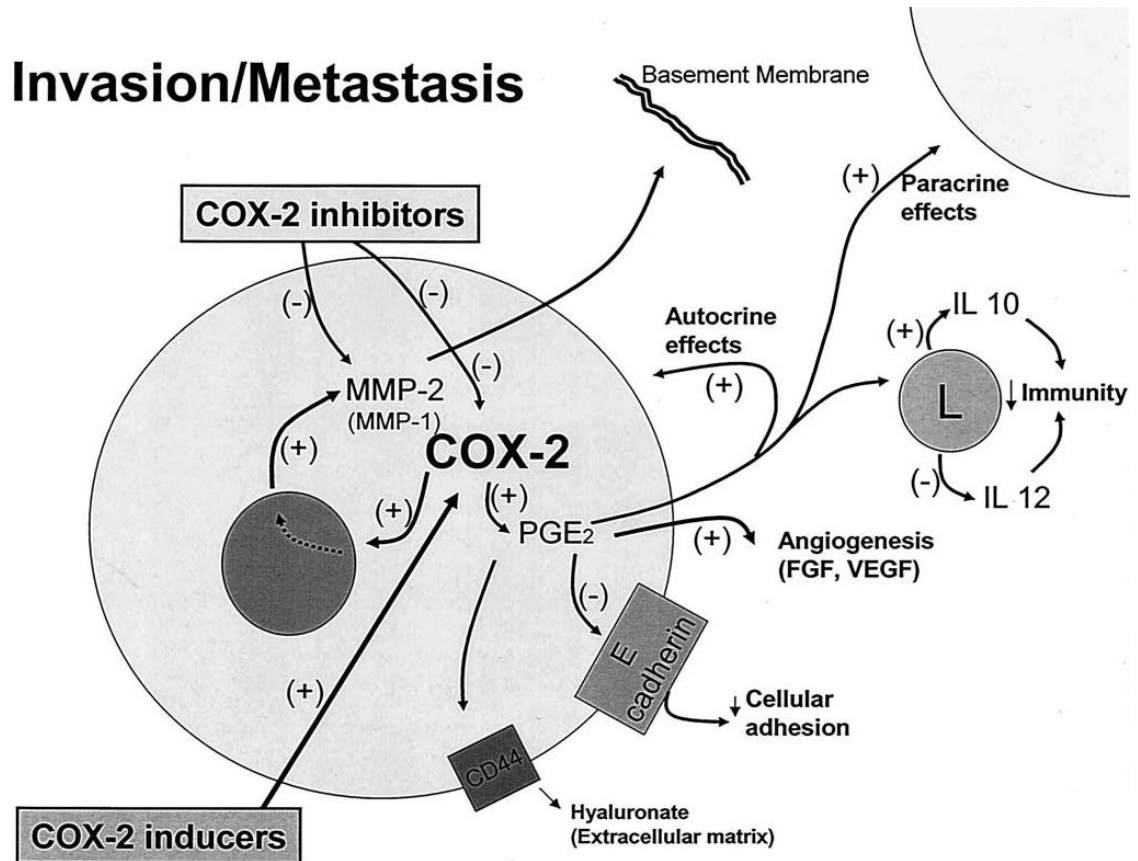
Si les PGE2 jouent souvent le rôle de médiateurs dans la carcinogenèse induite par COX-2, d'autres prostanoïdes interviennent aussi dans l'invasion tumorale. Il a en effet été montré que TXA2 activait le système pro-invasif et la cascade Ca^{2+}/CaM -MLCK (Calcium-calmodulin-dependant myosin light chain kinase) impliquée dans le remodelage du cytosquelette. De la même façon, $PGF2\alpha$ a été détecté au sein d'adénomes et de carcinomes colorectaux où elle stimulerait la mobilité et l'invasion des cellules tumorales. (2-3)

Enfin, COX-2 augmente la survie des cellules tumorales invasives en bloquant l'anoikis, une forme de mort cellulaire qui survient quand la cellule se détache de la matrice extracellulaire. Tout ceci confirme ainsi que l'isoforme intervient dans chaque étape de la cascade métastatique. (1)

Figure 10 : Rôle de COX-2 dans l'invasion et la dissémination métastatique. (d'après Castelao J.E., Bart R.D., DiPerna C.A., Sievers E.M., Bremner R.M., *Lung Cancer and Cyclooxygenase-2*, *Ann Thorac Surg* 2003;76:p 1327-1335) (36)

La synthèse de PGE2 via COX-2 est associée à une inhibition des cadherines E (E cadherin), ce qui diminue l'adhésion inter-cellulaire. La surexpression de COX-2 active les récepteurs CD44 responsables

de l'adhésion à l'acide hyaluronique matriciel. Elle active également les métalloprotéases matricielles (MMP) qui digèrent la lame basale, permettant ainsi la progression tumorale. La surexpression de COX-2 permet par ailleurs à la tumeur d'échapper au système immunitaire en modifiant l'équilibre de interleukines. Cette inhibition de la réponse immunitaire induite par la tumeur résulte, en partie, de la diminution des Interleukines₁₂ (IL₁₂) et de l'augmentation des interleukines₁₀ (IL₁₀).



2.3.6. Rôle de COX-2 dans l'échappement de la tumeur au système immunitaire

Lors de cancer, des antigènes tumoraux spécifiques sont normalement capables de stimuler une réponse immunitaire anti-tumorale. Les lymphocytes, et notamment les lymphocytes T CD8⁺ (L_T CD8⁺), entraînent alors la lyse des cellules cancéreuses. Cependant, chez la plupart des individus atteints de cancer, cette réponse est inefficace : la tumeur met en place des stratégies d'échappement vis-à-vis du système immunitaire. Les PGE₂ étant connues pour avoir des effets modulateurs du système immunitaire, la surexpression de COX-2 et par conséquent de PGE₂ lors de cancer pourraient expliquer en partie cet échappement. (3)

Il a été montré, *in vivo*, que chez des muridés atteints de carcinome pulmonaire de Lewis, l'inhibition de COX-2 était associée à une infiltration lymphocytaire prononcée ainsi qu'à une diminution significative de la croissance au sein du tissu tumoral. Le traitement de ces mêmes souris avec des inhibiteurs de COX-2 s'accompagnait d'une forte diminution des Interleukines₁₀ (IL₁₀) et de la restauration du niveau des Interleukines₁₂ (IL₁₂), équilibre nécessaire à la réponse immunitaire. Il a d'ailleurs été mis en évidence que, dans des modèles expérimentaux de cancers, la surexpression de COX-2 et PGE2 était associée à une augmentation de la concentration en IL₁₀ et à une diminution en IL₁₂ et TNF (Tumor necrosis factor). C'est ce déséquilibre des cytokines immunitaires IL₁₀/IL₁₂-TNF qui est à l'origine de l'inhibition de la réponse anti-tumorale (10).

Aujourd'hui, le mécanisme selon lequel COX-2 inhiberait la réponse immunitaire anti-tumorale se précise. Les cellules cancéreuses libèrent le CSF (Colony Stimulating Factor) et stimulent ainsi les monocytes et macrophages qui, une fois activés, vont synthétiser des PGE2. Cette production de PGE2 va avoir pour effet d'inhiber la synthèse des cytokines régulatrices de la réponse immunitaire, d'empêcher la prolifération des Lymphocytes T et B (respectivement L_T et L_B) et de bloquer l'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK), autant d'éléments qui interviennent dans la lyse des cellules tumorales. De plus, les PGE2 vont agir directement sur l'équilibre IL₁₀/IL₁₂-TNF, capital pour l'activation de la réponse immunitaire, en induisant IL₁₀ et ses effets immunosuppresseurs et en inhibant la production de TNF (2, 8, 11) (**Figure 10**). La tumeur se soustrait ainsi à l'influence immunitaire et peut alors croître plus librement.

La mise en évidence historique de l'intérêt de l'aspirine, un AINS non spécifique, et de la surexpression des COX-2 dans bon nombre de tumeurs humaines et animales a souligné l'intérêt anticancéreux des inhibiteurs des COX, les AINS. Cette classe thérapeutique représente aujourd'hui un bon espoir en tant que nouvel agent anticancéreux. Depuis, les travaux se multiplient pour tester de l'efficacité clinique de cette classe thérapeutique en chimiothérapie anticancéreuse, tant en médecine humaine que vétérinaire.

Partie II : Matériels et méthodes, méthodologie de la recherche et de la synthèse bibliographique

L'objectif de ce travail est d'établir une synthèse critique de l'efficacité clinique des AINS en cancérologie chez les carnivores domestiques. Pour cela, il a fallu regrouper ce que la littérature vétérinaire propose aujourd'hui à ce sujet.

1. Méthode de la recherche bibliographique et extraction des données

Nous avons interrogé plusieurs bases de données telles que PubMed, Science Direct, CAB Abstracts (Web of knowledge) et JSTOR. De façon à obtenir une liste exhaustive, la période de recherche s'étend jusqu'à septembre 2012, sans limite inférieure de temps. Pour notre recherche, nous avons utilisé différentes associations de mots clefs, reliés ensemble par les conjonctions « et » et « ou ». Les mots clefs utilisés ainsi que leur méthode d'association sont précisés dans la matrice du Tableau 7.

Tableau 7 : Matrice des mots clefs utilisés pour la recherche bibliographique

1		2		3
dog OR canine OR feline OR cat	AND	tumor OR cancer OR chemotherapy	AND	NSAID OR non steroidal anti-inflammatory drugs OR COX inhibitors OR cyclooxygenase

2. Critères de sélection de la recherche bibliographique

2.1. Type d'études sélectionnées

Dans ce travail, nous voulons sélectionner des études cliniques contrôlées ou non contrôlés, sans distinguer la nature du contrôle (interne ou externe), qu'elles soient randomisées ou ouvertes, des méta-analyses et des cas cliniques. Les études pourront être longitudinales, prospectives ou rétrospectives.

2.2. Population étudiée

La recherche sera restreinte aux carnivores domestiques (chien et chat), sans restriction d'âge, de sexe ou de race et présentant une ou plusieurs tumeurs, sans distinction du type tumoral.

2.3. Traitements concernés

Les protocoles thérapeutiques des études sélectionnées doivent forcément faire intervenir au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'association, concomitante ou non, de cet AINS avec d'autres médicaments de chimiothérapie anti-cancéreuse ne constitue pas un critère d'exclusion.

2.4. Critères de jugements étudiés

Les critères principaux que nous étudierons seront la survie et la rémission. Les études sélectionnées devront fournir au moins une de ces deux valeurs. La survie est définie comme la durée de vie, exprimée en jours, des individus inclus dans l'étude. Les études pourront indifféremment fournir la moyenne ou la médiane de survie. La rémission est fonction de la réponse tumorale au traitement. Selon l'évolution de la tumeur sous traitement, on distingue quatre types de réponses tumorales : la rémission complète, la rémission partielle, la stabilité tumorale et la progression tumorale. La réponse tumorale des individus traités permet de déterminer le taux de rémission, qui est le rapport entre la somme des rémissions complètes et partielles et le nombre d'individus traités, ce taux est exprimé en pourcentage.

Les critères secondaires étudiés seront les effets indésirables et la qualité de vie des animaux. Ainsi, tout effet indésirable, qu'il soit cliniquement objectivé, mis en évidence par des techniques de laboratoire ou rapporté par les propriétaires sera valable. De même, toute information relative à la qualité de vie des animaux sous traitement (appétit, activité, douleur, ...) sera acceptée, qu'elle soit rapportée par les propriétaires ou les auteurs.

Une fois les moteurs de recherche interrogés et le tri effectué selon les critères de sélection imposés, les travaux sélectionnés seront analysés afin d'établir notre synthèse critique.

PARTIE III : Analyse critique de l'efficacité clinique des AINS en chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques

1. Possibilité méthodologique de réalisation d'une méta-analyse ?

Une méta-analyse est une démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale. Elle permet d'essayer de surmonter le problème de puissance statistique réduite dans les études d'échantillons de petites tailles. Cette démarche est largement utilisée en médecine humaine pour l'interprétation globale d'études cliniques parfois contradictoires. Elle permet aussi de détecter les biais de méthode des études analysées.

La méta-analyse est une démarche plus qu'une simple technique, qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement, une précision optimale dans l'estimation de la taille de l'effet et permet en cas de résultats apparemment discordants d'obtenir une vue globale de la situation.

En appliquant cette méthode d'analyse statistique, nous avons comme ambition initiale de répondre à la question suivante : **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des carnivores domestiques atteints d'une tumeur ?**

1.1. Exhaustivité de la recherche bibliographique

Il s'agit de l'un des premiers critères de réalisation d'une méta-analyse. La recherche bibliographique se doit d'être la plus exhaustive possible dans le domaine d'intérêt. En médecine vétérinaire, cette exhaustivité est difficile, voire impossible. En effet, seuls les résultats publiés nous sont accessibles.

Contrairement à la médecine humaine, nous n'avons pas la possibilité d'interroger les centres de recherche et/ou les laboratoires pilotant des essais cliniques en cours d'exécution par exemple. Or, compte-tenu de l'intérêt croissant notamment de la part des laboratoires vétérinaires sur l'utilisation des AINS comme médicament de chimiothérapie anti-cancéreuse, nous savons que plusieurs études sont actuellement en cours.

De plus, nous devons nous limiter aux publications accessibles par des moteurs de recherche au final en nombre assez restreint, en langue anglaise ou française.

Enfin, il ne faut pas non plus oublier le biais de publication, c'est-à-dire la non publication d'études dont les résultats seraient négatifs (diminution de la survie) ou non concluants.

Cet ensemble d'arguments concourent inéluctablement au fait que la recherche bibliographique que nous avons réalisée ne peut pas être exhaustive. Il s'agit donc d'un premier bémol à la possibilité de réaliser une méta-analyse telle que remplissant les critères définis en médecine humaine.

1.2. Sélection des articles d'intérêt en vue de la réalisation d'une méta-analyse

Suite à notre recherche bibliographique, 19 études ont été recueillies (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Articles trouvés selon la démarche décrite dans les matériels et méthodes (n=19)

Réf.	Etude
(40)	Mc Millan <i>et al.</i> , Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(41)	Chon <i>et al.</i> , Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and Piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours) : a phase I dose-finding study, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2011
(42)	Marconato <i>et al.</i> , Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(43)	Marconato <i>et al.</i> , Prognosis factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma : 43 cases (2003-2008), <i>JAVMA</i> , 2009
(44)	Greene <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2007
(45)	Upton <i>et al.</i> , Evaluation of carbon dioxide laser ablation combine with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma, <i>JAVMA</i> , 2006
(46)	Boria <i>et al.</i> , Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2005
(47)	Boria <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs, <i>JAVMA</i> , 2004

- (48) Poirier *et al.*, Piroxicam, mitoxantrone and coarse fraction radioterapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in 10 dogs : a pilot study, *Journal of the American animal hospital association*, 2004
- (49) Langova *et al.*, Treatment of 8 dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam, *Australian veterinary journal*, 2004
- (50) Mohammed *et al.*, Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, in combination with chemotherapy on tumor response , apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Molecular cancer therapeutics*, 2003
- (51) Henry *et al.*, Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma, *Clinical cancer research*, 2003
- (52) Mohammed *et al.*, Effects of the cyclooxygenase inhibitor, Piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Cancer research* 2002
- (53) Mutsaers *et al.*, Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs, *JAVMA*, 2002
- (54) Schmidt *et al.*, Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs, *JAVMA*, 2001
- (55) Knapp *et al.*, Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000
- (56) Knapp *et al.*, Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *JVIM*, 1994
- (57) Knapp *et al.*, Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors, *Cancer Research Pharmacol*, 1992
- (58) Lavalle *et al.*, Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors, *In vivo*, 2012

Avant de rentrer dans une analyse détaillée, une première remarque concerne l'absence d'études s'intéressant à l'espèce féline. L'ensemble des études trouvées dans la littérature vétérinaire traitent exclusivement du chien. Cette synthèse bibliographique est donc par défaut restreinte au chien réduisant d'emblée notre objectif initial : **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des chiens atteints d'une tumeur ?**

1.3. Evaluation de la qualité méthodologique des articles trouvés

Les critères que nous avons retenus pour juger de la qualité méthodologique des articles sont le design des études (prospectives, rétrospectives, comprenant un groupe témoin), la taille des effectifs des groupes traités et contrôles (lorsqu'ils existent), la définition de la période de survie, l'existence et/ou la nature de traitements anticancéreux antérieurs à l'inclusion des animaux ainsi que l'observation et le report des effets indésirables.

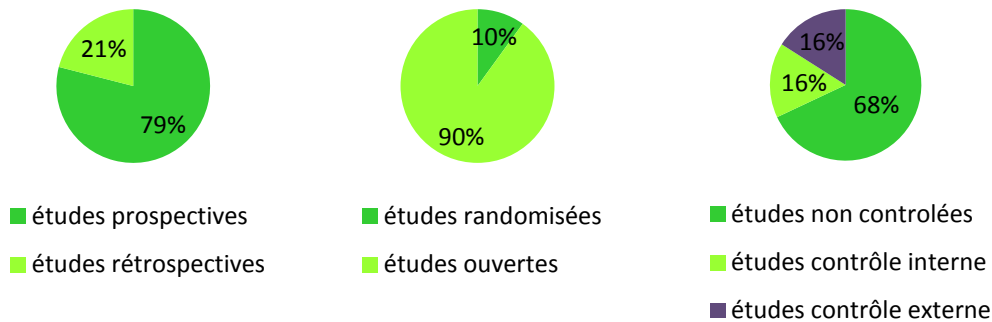
1.3.1. Design des études

1.3.1.1. Résultats

Les 19 publications retenues sont toutes des études cliniques. La recherche bibliographique ne rapporte aucun cas clinique, ni aucune méta-analyse antérieure.

Sur les 19 études retenues, 15 sont prospectives et 4, rétrospectives. 90% sont non randomisées. Un tiers des études sont réalisées avec un groupe contrôle, dont la moitié sont de type contrôle externe (**Figure 11**). Ces critères sont détaillés pour chaque article en **annexe 1**.

Figure 11 : Types d'études au sein des travaux retenus



1.3.1.2. Discussion

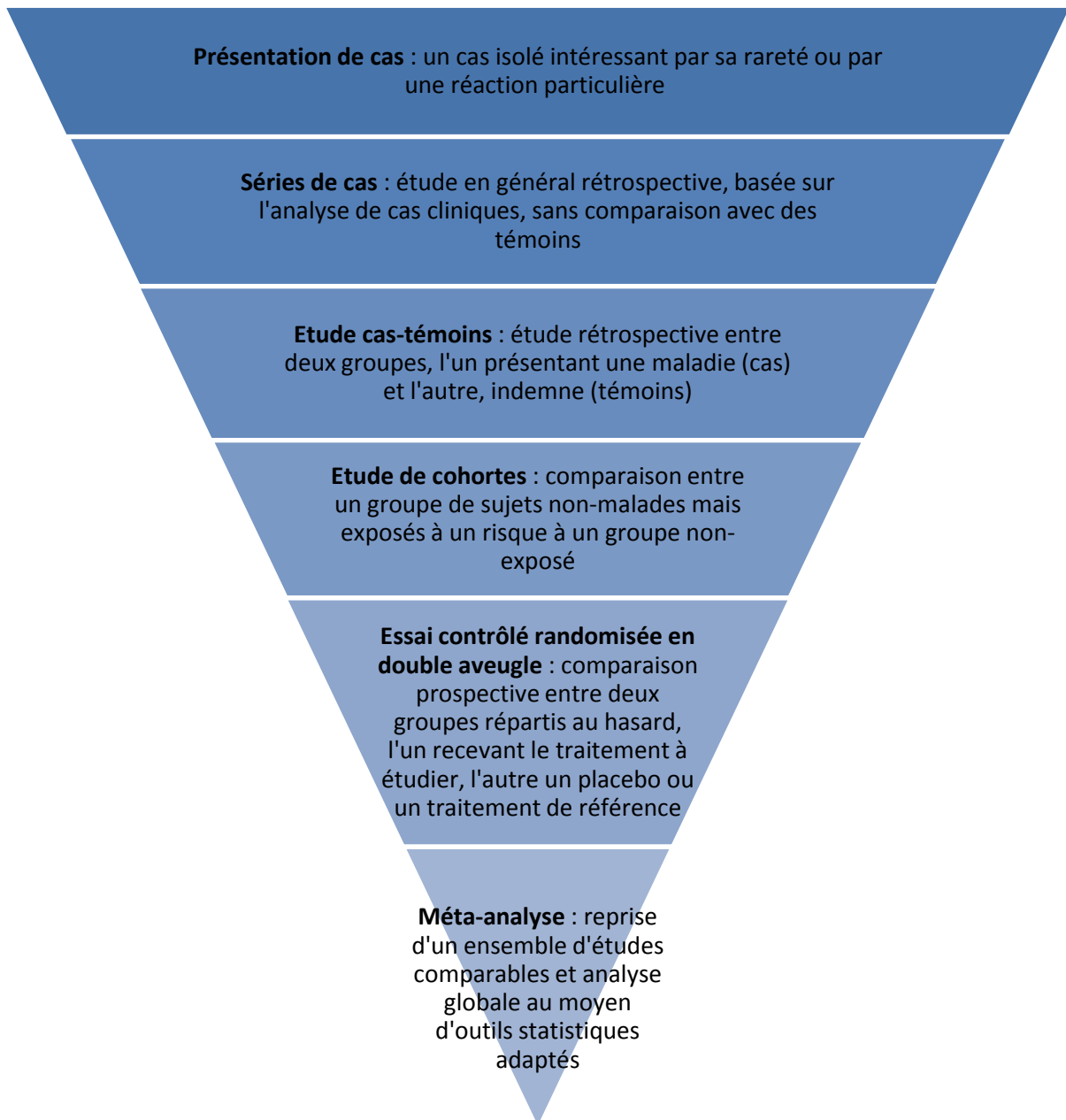
Afin de répondre à notre problématique « **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des chiens atteints d'une tumeur ?** », un groupe-contrôle nous apparaît indispensable dans les études à retenir. En effet, comment affirmer raisonnablement de l'efficacité des AINS en chimiothérapie anti-cancéreuse et apprécier la part d'efficacité d'un AINS dans un protocole de chimiothérapie combinée en l'absence de groupe témoin ? Pour information, un encart présente la pertinence et le niveau de preuve apportée par les différents types de design des études cliniques (**Figure 12**).

Or, au sein de notre sélection, on ne compte que 30% d'études contrôlées (soit 6 articles sur les 19 retenus), dont 1/3 où le groupe contrôle est historique (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19) et comptant un groupe contrôle, externe et interne (n=6)

Réf.	Etude
(43)	Marconato <i>et al.</i> , Prognosis factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma : 43 cases (2003-2008), <i>JAVMA</i> , 2009
(44)	Greene <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2007
(46)	Boria <i>et al.</i> , Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2005
(53)	Mutsaers <i>et al.</i> , Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs, <i>JAVMA</i> , 2002
(55)	Knapp <i>et al.</i> , Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 2000
(58)	Lavalle <i>et al.</i> , Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors, <i>In vivo</i> , 2012

Figure 12 : La pertinence d'une étude clinique et par voie de conséquence, son niveau de preuve vont, en croissant (d'après www.wikipédia.fr) :

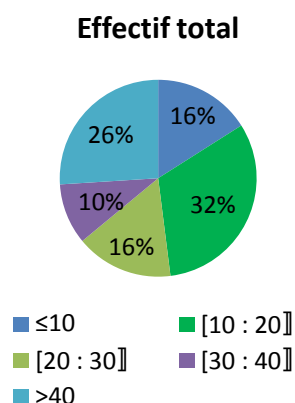


1.3.2. Effectif des groupes traités et contrôles

1.3.2.1. Résultats

Selon les études, l'effectif (tous groupes confondus) varie de 8 à 75 chiens. Plus de la moitié des études (64%) présentent un effectif total de moins de 30 animaux (**Figure 13**). Les effectifs de chaque groupe pour chaque étude sont présentés en **annexe 2**.

Figure 13 : Répartition des effectifs dans l'ensemble d'études



1.3.2.2. Discussion

Comparativement à la médecine humaine, les études cliniques vétérinaires comprennent majoritairement de petits effectifs. Or, ces faibles effectifs ne font que renforcer la nécessité de disposer d'un groupe contrôle afin de gagner, même un minimum, en puissance statistique.

1.3.3. Définition du critère principal : la survie

1.3.3.1. Résultats

La survie est mesurée en jours. 17 études sur 19 délivrent des informations sur la survie. 12 d'entre elles précisent clairement la définition de la survie qui est employée. 7 études ne la définissent pas. Au sein des études qui la définissent, la définition de la survie peut varier. Ainsi, le « début » de la survie peut correspondre soit au moment du diagnostic histologique, soit à la première administration du traitement. De même, en fonction de l'étude considérée, la « fin » de la survie est définie comme la mort causée par le processus tumoral ou comme la reprise de la progression tumorale (**Tableau 10**).

Tableau 10 : définition de la survie (disponible dans 12 études seulement)

Survie	DEBUT		FIN	
	diagnostic histologique	1 ^{er} traitement	décès	progression tumorale
(40)		×	×	
(42)		×	×	
(43)	×		×	
(44)		×	×	
(46)		×	×	
(47)		×	×	
(48)		×	×	
(51)		×	×	
(53)		×	×	
(54)		×	×	×
(55)		×	×	
(58)		×	×	

Les études ne délivrent pas directement les valeurs individuelles de survie mais la médiane ou la moyenne de survie pour chaque groupe. Ces valeurs sont disponibles dans 14 études pour la médiane et dans 3 pour la moyenne de survie (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Type de valeur communiquée (médiane ou moyenne) pour la survie dans les études sélectionnées

Réf	Médiane	Moyenne
(40)	×	
(41)		
(42)	×	
(43)		×

(44)	×	
(45)	×	×
(46)	×	
(47)	×	
(48)	×	
(49)	×	×
(50)	×	
(51)	×	
(52)		
(53)	×	
(54)		
(55)	×	
(56)	×	
(57)		
(58)	×	

1.3.3.2. Discussion

Pour 42% des études, la définition de la survie n'est pas précisée. Dans les 12 études la définissant, la survie correspond dans 81% des cas à la durée entre l'administration du premier traitement et le décès de l'animal lié à la tumeur. Même si la définition de la survie est globalement homogène entre ces études et que l'emploi de l'une ou de l'autre de ces définitions ne modifie a priori que peu les valeurs, il ne faut tout de même pas oublier que cette subtilité existe.

Même si l'on néglige l'imprécision de cette définition, un autre facteur peut venir compliquer la comparaison des résultats des études. En effet, si la majorité des études (14/19) délivrent la médiane de survie, 17% de ces études (3/19) indiquent quant à elles la moyenne de survie. Or, ces deux valeurs ne sont pas comparables.

1.3.4. Nature des traitements de chimiothérapie antérieurs à l'inclusion des animaux dans les études

1.3.4.1. Résultats

12 articles sur les 19 sélectionnés renseignent sur les traitements reçus par les chiens avant leur inclusion dans le protocole (**Tableau 12**). Dans ces 12 études, le pourcentage d'individus ayant reçu un traitement antérieur à l'inclusion varie de 0 (pour 4 études) à 52%. Quand ils sont renseignés, ces traitements ne sont pas forcément décrits précisément et les critères d'exclusion par rapport à ces traitements varient d'une étude à l'autre. En effet, 4

études excluent les animaux ayant reçu tout traitement anticancéreux antérieur (41, 44, 49, 51), 3 n'excluent que les animaux ayant reçu des traitements comprenant du cisplatine ou du piroxicam (47, 50, 55), 1 tolère l'administration de Prednisolone (53), 5 tolèrent tout traitement antérieur pourvu qu'il n'ait pas été administré dans les 3 ou 6 semaines avant l'inclusion (40, 42, 46, 56, 57).

Tableau 12 : Traitements anti-cancéreux antérieurs à l'inclusion des animaux dans les études sélectionnées (NR : non renseigné)

Réf.	Traitement antérieur (%)
(40)	31
(41)	>40
(42)	37
(43)	NR
(44)	0
(45)	NR
(46)	19
(47)	NR
(48)	30
(49)	0
(50)	NR
(51)	0
(52)	NR
(53)	0
(54)	12
(55)	NR
(56)	18
(57)	52
(58)	NR

1.3.4.2. Discussion

Concernant les traitements antérieurs à l'inclusion, 37% des études sélectionnées ne renseignent pas sur leur présence et/ou leur nature. En outre, quand ils sont renseignés, ils sont souvent de nature différente. Ainsi, cette hétérogénéité concernant l'existence et/ou la nature d'un traitement antérieur à celui étudié, pourra être à l'origine d'un biais de résultat concernant les réponses au protocole anticancéreux étudié (Différence de réponse entre les individus n'ayant rien reçu et ceux ayant préalablement reçu une médication

anticancéreuse). La nature, la durée et la réceptivité induite par ces traitements antérieurs constituent autant de facteurs pouvant influencer la réponse aux protocoles étudiés.

1.3.5. Effets indésirables (tous confondus)

1.3.5.1. Résultats

Nous nous sommes volontairement limités à rechercher dans les études les principaux effets indésirables connus des AINS : les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et hématologiques. 4 études ont recherchés les 3 types d'effets indésirables. 11 études en ont recherchés 2, 3 études, 1 seul et 1 étude, aucun (**Tableau 13**). Les effets indésirables gastro-intestinaux sont majoritairement les plus recherchés (18 études sur 19).

Tableau 13 : Evaluation (X) ou absence d'évaluation des effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et hématologiques chez les chiens souffrant de tumeurs et dont le plan thérapeutique comprend au moins un AINS, dans les études recueillies

Référence	Evaluation des effets indésirables		
	Gastro-intestinaux	rénaux	hématologiques
(40)	X	X	
(41)	X	X	X
(42)	X		X
(43)	X		X
(44)	X	X	
(45)	X		
(46)	X	X	X
(47)	X	X	X
(48)	X		X
(49)	X		X
(50)	X	X	
(51)	X	X	X
(52)			
(53)	X		
(54)	X		
(55)	X	X	X
(56)	X	X	
(57)	X	X	
(58)	X	X	

1.3.5.2. Discussion

L'observation des effets indésirables est un critère indéniable de qualité méthodologique d'une étude clinique. Si les effets indésirables gastro-intestinaux sont recherchés dans la quasi-totalité des études de notre sélection, il n'en est pas de même pour les effets indésirables rénaux et hématologiques qui manquent bien souvent du suivi clinique des animaux traités.

Si l'on réalise la synthèse des études satisfaisant aux différents critères retenus pour juger de la qualité méthodologique, en oubliant l'exhaustivité d'observation des principaux effets indésirables, 3 études pourraient être retenues (44, 46, 53) (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Synthèse des critères retenus pour juger de la qualité méthodologique des études

Etudes présentant un groupe contrôle, interne ou externe	43	44	46	53	55	58
Définition précise de la survie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Description précise de la nature des traitements de chimiothérapie anticancéreuse antérieurs à l'inclusion des animaux	Non	Oui	Oui	oui	Non	Non
Effets indésirables gastro-intestinaux rapportés	oui	Oui	Oui	oui	oui	Non
Effets indésirables rénaux rapportés	non	oui	Oui	Non	oui	oui
Effets indésirables hématologiques rapportés	Oui	non	oui	non	oui	non

A la lumière de tous ces arguments, il apparaît difficile de réaliser une méta-analyse. Nous ne disposons que de 3 études satisfaisant aux différents critères de qualité méthodologique évoqués ci-avant (44, 46, 53). Trop peu d'études disposent d'un groupe contrôle ; toutes les études possèdent des groupes avec des effectifs faibles ; la définition de la période de temps qualifiée de survie peut varier d'une étude à l'autre, voire être absente; les critères

d'inclusion des animaux en plus de varier d'une étude à l'autre sont souvent insuffisamment renseignés notamment en ce qui concerne la présence et/ou la nature du traitement anti-cancéreux antérieur à l'étude et beaucoup d'études ne rapportent pas les éventuels effets indésirables.

Compte-tenu du faible nombre d'études retenues à cette date, la réalisation d'une méta-analyse s'avère donc non-réalisable et/ou non pertinente. Cette méthode de traitement des données manquerait cruellement de puissance statistique et pourrait même aboutir à des conclusions erronées quant à l'efficacité ou l'inefficacité des AINS utilisés en chimiothérapie anti-cancéreuse sur la survie de chiens atteints de tumeurs.

2. Autre « possibilité statistique » de traitement des données

Si l'on se conforme aux exigences de qualité méthodologique des études nécessaires à la réalisation d'une véritable méta-analyse, cette dernière s'avère actuellement impossible.

Il faut cependant être conscient des différences existant entre les médecines humaine et vétérinaire en général : globalement moins d'études, et qui plus est des études avec des effectifs faibles. Peut-être devrions-nous être alors plus indulgents dans les critères de sélection des publications et essayer d'appliquer d'autres méthodes statistiques moins restrictives que la méta-analyse en tentant de regrouper les articles avec d'autres critères comme la nature de l'AINS utilisé ou bien encore le type tumoral.

2.1. Nature de l'AINS et des traitements anti-cancéreux associés

2.1.1. Résultats

Au sein des articles étudiés, les AINS peuvent être utilisés seuls ou associés à d'autres médicaments de chimiothérapie, des exérèses chirurgicales et/ou de la radiothérapie (**Tableau 15**). Parmi les études sélectionnées, on compte par ailleurs trois types d'AINS différents : le Piroxicam, un AINS non sélectif, le Deracoxib et le Firocoxib, deux AINS COX-2 sélectifs (**Tableau 16**). Les médicaments de chimiothérapie qui sont utilisées en association avec les AINS sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase (Phosphate de tocéranibe), des anti-pyrimidiques (Gemcitabine, Capecitabine), des agents alkylants dérivés du platine (Cisplatine, Carboplatine) et/ou des agents intercalants (Mitoxantrone, Doxorubicine)

(Tableau 17). Pour un même traitement, qu'il s'agisse d'une mono ou d'une polythérapie, les doses d'AINS et/ou des autres médicaments varient d'une étude à l'autre **(Tableau 18).**

Tableau 15 : Stratégies thérapeutiques anticancéreuses retrouvées dans les études sélectionnées

	AINS en monothérapie	AINS en polythérapie	Chirurgie	Radiothérapie
AINS en monothérapie	(40), (43), (52), (54), (56-57)			
AINS en polythérapie		(41-47), (49-51), (53), (55)	(43), (58)	(48)

Tableau 16 : Nature et doses des AINS utilisés en mono ou poly-thérapie dans les études sélectionnées (40-58)

Nature de l'AINS	Piroxicam			Deracoxib	Firocoxib
	0.2 à 0.3mg/kg /24h	0.3mg/kg /24h	0.5 à 1.5mg/kg /48h		
(40)				X	
(41)	X				
(42-56)		X			
(57)		X	X		
(58)		X			X

Tableau 17 : Médicaments associés aux AINS dans les études utilisant des polythérapies anti-cancéreuses

Médicament de chimiothérapie	Phosphate de tocéranibe	Gemcitabine	Carboplatine	Doxorubicine	Capecitabine	Cisplatine	Mitoxantrone
(41)	×						
(42)		×					
(43)			×	×	×	×	
(44)						×	
(45)							×
(46)			×				
(47)						×	
(48)							×
(49)			×	×			
(50)						×	
(51)							×
(53)				×			
(55)						×	
(58)			×				

Tableau 18 : Dose des médicaments de chimiothérapie anti-cancéreuse dans les protocoles thérapeutiques étudiés

Médicament	Dose	Référence
Carboplatine	300mg/m ² q21j	(43), (49), (58)
	200-300mg/m ² q21j	(46)
Doxorubicine	30mg/m ² q21j	(43), (49), (53)
Cisplatine	40mg/m ² q21j	(44)
	50mg/m ² q21j	(44), (47)

	55mg/m ² q21j	(47)
	60mg/m ² q21j	(43), (44), (50), (55)
Mitoxantrone	5mg/m ² q21j	(45), (48), (51)
	4mg/m ² q21j	(48)

2.1.2. Discussion

Parmi les dix-neuf études recueillies, on compte une multitude de traitements différents. Même si le piroxicam reste majoritairement le plus étudié, les AINS peuvent être utilisés seuls ou associés à des médicaments « classiques » de chimiothérapie anti-cancéreuse (7 différents), avec ou sans chirurgie et parfois associés à de la radiothérapie. Pour un groupe d'études testant un même plan thérapeutique, c'est aussi la dose des AINS ou des médicaments de chimiothérapie anti-cancéreuse associées qui varie d'une étude à l'autre, ce qui aboutit à une grande diversité dans les protocoles étudiés. Au sein d'une étude, la dose de l'AINS ou des médicaments de chimiothérapie peut encore subir des modifications, suite à une augmentation pour en apprécier la toxicité (47) ou à une diminution en raison des effets indésirables observés (48).

A notre sens, l'hétérogénéité des plans thérapeutiques rend difficile un regroupement et par voie de conséquence, une comparaison statistique entre les différentes études sélectionnées selon le critère de la nature de l'AINS et des traitements associés. De plus, les effets des AINS sur la survie ne peuvent être qu'intrinsèquement différents en fonction du type tumoral considéré et par voie de conséquence, conduire à un résultat partiellement faux si une analyse statistique (quelle qu'elle soit) était réalisée en ne tenant pas compte du type tumoral.

2.2. Type tumoral étudié

2.2.1. Résultats

Il faut tout d'abord préciser que la totalité des études impose une confirmation histologique ou cytologique des types tumoraux avant l'inclusion de l'animal dans le protocole.

Le carcinome transitionnel de la vessie est le cancer le plus représenté. Il représente en effet 50% des types tumoraux décrits. Les autres tumeurs les plus représentées sont par ordre

décroissant les tumeurs mammaires (14%), les lymphomes (14%) et les carcinomes à cellules squameuses de la cavité buccale (5%) (**Tableau 19**). Les 17% restants sont constitués de types tumoraux très divers, dont la liste exhaustive est présentée dans la **Figure 14**.

Tableau 19 : Répartition des types tumoraux étudiés dans les 19 articles d'intérêt

(CTV : Carcinome transitionnel de la vessie, TM = tumeur mammaire, L = lymphome, CCSCB = carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale, MNCB = mélanome malin de la cavité buccale)

Réf.	CTV	TM	L	CCSCB	MNCB	Autres
(40)	26					
(41)	1				2	23
(42)	38					
(43)		43				
(44)	14					
(45)	8					
(46)	31					
(47)				9	11	
(48)	10					
(49)						8
(50)	14					
(51)	55					
(52)	18					
(53)			75			
(54)				17		
(55)	16					
(56)	34					
(57)	10	4	2			47
(58)		29				
Total (n)	275	76	77	26	13	78
Total (%)	50 %	14 %	14 %	5 %	2 %	15 %

Figure 14 : Types tumoraux qualifiés de « autres » dans les 19 articles d'intérêt (nombre d'individus atteints)

- carcinome et adénocarcinome nasals (n=13, soit ≈2%)	- divers sarcomes des tissus mous (n=3)
- ostéosarcomes (n=12, soit ≈2%)	- carcinome hépatocellulaires (n=1)
- fibrosarcome (n=7, soit ≈1%)	- carcinome prostatique (n=1)
- hémangiopéricytome (n=6)	- carcinome thyroïdien (n=1)
- adénocarcinome des glandes péri-anales (n=3)	- carcinome des glandes salivaires (n=1)
- adénocarcinome des sacs anaux (n=4)	- carcinome pulmonaire (n=1)
	- sarcome métastatique (origine

- mastocytome (n=2)	primaire inconnue) (n=1)
- sarcome des cellules synoviales (n=1)	- autres carcinome à cellules squameuses (n=6)
- hémangiosarcome rénal (n=1)	- sarcome splénique (n=1)
- hémangiosarcome sous-cutané (n=1)	- tumeurs vénériennes transmissibles (n=1)
- lipome (n=1)	
- mélanome (n=10 soit ≈2%)	

2.2.2. Discussion autour du carcinome transitionnel de la vessie

Au sein des 19 articles sélectionnés, des types tumoraux différents sont étudiés. Or cette multiplicité peut constituer une source d'erreur dans la comparaison des résultats des différentes études. En effet, la vascularisation, la localisation et le type cellulaire sont des facteurs propres à chaque type tumoral, qui vont pouvoir faire varier la réponse thérapeutique et ce pour un même traitement (physiopathologies différentes, malignités différentes (locales versus générales, pouvoir métastatique...), hormono-sensibilité (les tumeurs mammaires)...).

Les carcinomes transitionnels de la vessie étant les tumeurs les plus étudiées, on pourrait réduire une énième fois notre ambition initiale et tenter d'appliquer une méthode statistique aux études traitant de cette tumeur seulement : **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie ?**

11 articles traitent exclusivement de chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie (**Tableau 20**).

Tableau 20 : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19) et traitant exclusivement des chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie (n=11)

Réf.	Etude
(40)	Mc Millan <i>et al.</i> , Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(42)	Marconato <i>et al.</i> , Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(44)	Greene <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2007
(45)	Upton <i>et al.</i> , Evaluation of carbon dioxide laser ablation combine with mitoxantrone

	and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma, <i>JAVMA</i> , 2006
(46)	Boria <i>et al.</i> , Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2005
(48)	Poirier <i>et al.</i> , Piroxicam, mitoxantrone and coarse fraction radioterapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in 10 dogs : a pilot study, <i>Journal of the American animal hospital association</i> , 2004
(50)	Mohammed <i>et al.</i> , Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, in combination with chemotherapy on tumor response , apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Molecular cancer therapeutics</i> , 2003
(51)	Henry <i>et al.</i> , Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma, <i>Clinical cancer research</i> , 2003
(52)	Mohammed <i>et al.</i> , Effects of the cyclooxygenase inhibitor, Piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Cancer research</i> 2002
(55)	Knapp <i>et al.</i> , Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 2000
(56)	Knapp <i>et al.</i> , Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JVIM</i> , 1994

6 articles sur les 11 seulement définissent la période de temps qu'ils qualifient de survie (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19), traitant exclusivement de chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie et dont la période de survie est définie (n=6)

Réf.	Etude
(40)	Mc Millan <i>et al.</i> , Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(42)	Marconato <i>et al.</i> , Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2011
(44)	Greene <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2007
(46)	Boria <i>et al.</i> , Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2005
(51)	Henry <i>et al.</i> , Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma, <i>Clinical cancer research</i> , 2003
(55)	Knapp <i>et al.</i> , Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 2000

Du fait de la petitesse des effectifs et de la nature de la problématique, le recours à un groupe contrôle s'avère toujours nécessaire. Ne restent alors plus que 3 articles (**Tableau**

22). A notre sens, 3 articles seulement rendent difficile, voire impossible une comparaison statistique selon le critère « type tumoral ».

Tableau 22 : Articles trouvés selon la démarche décrite en II (n=19), traitant exclusivement de chiens atteints de carcinome transitionnel de la vessie, dont la période de survie est définie et disposant d'un groupe contrôle (n=3)

Réf.	Etude
(44)	Greene <i>et al.</i> , Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>JAVMA</i> , 2007
(46)	Boria <i>et al.</i> , Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, <i>Vet and Comp Oncology</i> , 2005
(55)	Knapp <i>et al.</i> , Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 2000

3. Analyse critique de la littérature vétérinaire

Une analyse statistique, quelle qu'elle soit, s'avère donc impossible. Par manque d'études cliniques bien menées et disponibles actuellement dans le domaine, nous ne pourrions donc pas répondre avec certitude à notre interrogation initiale : **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des carnivores domestiques atteints d'une tumeur ?**

Une « lecture critique » des études sélectionnées pourra peut-être permettre de dégager quelques « tendances ». Il faut toutefois garder à l'esprit que cette méthode d'analyse ne pourra conduire à aucune certitude en termes d'efficacité ou d'inefficacité clinique des AINS utilisés en chimiothérapie anti-cancéreuse des carnivores domestiques.

3.1. AINS en chimiothérapie anti-cancéreuse : une « tendance » à l'amélioration de la durée de survie ?

A défaut de réelles conclusions concernant l'efficacité ou l'inefficacité des AINS sur la survie en chimiothérapie canine, il est peut-être tout de même possible de tirer quelques tendances ou quelques pistes en comparant des traitements identiques pour des types tumoraux similaires de façon à pallier aux hétérogénéités et aux limites précédemment énoncées.

3.1.1. Résultats

Le **Tableau 23** rapporte les valeurs de la médiane et de la moyenne de survie pour chaque étude, en fonction du type de tumeur et du type de traitement.

Tableau 23 : Médianes et moyennes de survie des chiens dans les études sélectionnées

Réf	Type tumoral	Traitement		Médiane (jrs)		Moyenne (jrs)	
				groupe traité	groupe contrôle	groupe traité	groupe contrôle
		AINS	+ autres				
(40)	CTV	Deracoxib		323			
(41)	<i>divers</i>	Piroxicam	Phosphate de tocéranibe				
(42)	CTV		Gemcitabine	230			
(43)	<i>tumeurs mammaires</i>		Carboplatine, doxorubicine, capecitabine, cisplatine, chirurgie			80	24
(44)	CTV		Cisplatine	307	130		
(45)	CTV		laser + mitoxantrone	299		411	
(46)	CTV		Carboplatine	161	132		
(47)	CCSCB		Cisplatine	237			
	MMCB		Cisplatine	119			
(48)	CTV		Radiothérapie + Mitoxantrone	326			
(49)	<i>tumeurs nasales</i>		Doxorubicine + Carboplatine	210		365	
(50)	CTV		Cisplatine	329			
(51)	CTV		Mitoxantrone	350			
(52)	CTV						
(53)	<i>lymphomes</i>		Doxorubicine	194	169.5		

(54)	CCSCB						
(55)	CTV		Cisplatine	246	309		
(56)	CTV			181			
(57)	divers						
(58)	tumeurs	Piroxicam	Chirurgie + carboplatine	390	63 ¹ , NR ²		
	mammaires	Firocoxib		570			

¹ : 63 jours en cas de chirurgie seule ; ² : la médiane n'est pas atteinte en cas d'association carboplatine-chirurgie

3.1.2. Discussion

- *Piroxicam et carcinome transitionnel de la vessie (CTV)*

Au sein des articles trouvés, le carcinome transitionnel de la vessie représente le type tumoral le plus étudié et le piroxicam, l'AINS le plus utilisé.

Dans l'étude menée par Greene *et al.* (44), l'association Cisplatine-Piroxicam montre une efficacité supérieure à l'utilisation de la Cisplatine seule, avec une médiane de survie de 307 jours contre 130 jours dans le groupe contrôle. Cependant, les travaux de Knapp *et al.* (55) contredisent Greene, avec une médiane de survie de 309 jours dans le groupe Cisplatine seule contre 246 jours dans le groupe Cisplatine-Piroxicam. En l'absence de groupe contrôle, l'étude menée par Mohammed *et al.* (50) ne permet pas de trancher et il apparaît alors impossible de tirer des conclusions sur le bénéfice de l'ajout du Piroxicam dans les chimiothérapies à base de Cisplatine lors de CTV chez le chien.

De la même façon, en l'absence totale de groupe contrôle, il est impossible de dégager une quelconque tendance sur l'efficacité du Piroxicam seul ou associé aux protocoles à base de Mitoxantrone chez des animaux atteints de CTV (45, 48, 51).

Par contre, l'étude menée par Boria *et al.* (46) montre une discrète amélioration de la médiane de survie chez des patients traités avec l'association Piroxicam-Carboplatine comparée à des patients traités avec de la Carboplatine seule, avec une médiane de survie de 161 jours contre 132 jours dans le groupe témoin. L'emploi du Piroxicam associé à la Carboplatine pourrait donc se révéler intéressant, cependant cette tendance est à considérer avec prudence puisqu'elle ne repose que sur les résultats d'une unique étude.

- *Piroxicam et lymphomes*

Les travaux de Mutsaers *et al.* (53) ne dégagent pas de différence significative entre la survie chez des animaux traités avec de la Doxorubicine seule (169.5 jrs) et celle chez des animaux traités avec de la Doxorubicine associée à du Piroxicam (194 jrs).

- *Piroxicam et tumeurs mammaires*

Les deux études dont nous disposons (43, 58) délivrent la médiane de survie pour l'une et la moyenne pour la seconde. Il n'est donc pas possible de comparer les résultats de ces deux études. On ne peut alors pas dégager de tendance sur l'efficacité des AINS lors de tumeurs mammaires à partir des données de la survie.

- *Bénéfice des AINS COX-2 sélectifs ?*

Parmi les 19 études, 3 permettent de dégager une tendance quant à l'apport des coxibs. En effet, que ce soit pour le carcinome transitionnel de la vessie ou les tumeurs mammaires, on note une amélioration de la médiane de survie chez les chiens traités avec un coxib (**Tableau 24**). Cependant il ne s'agit que de 3 études. Des travaux supplémentaires utilisant des coxibs sont nécessaires avant de transformer cette tendance en certitude.

Tableau 24 : Survie chez les chiens traités avec un AINS COX-2 spécifique

Réf	Type tumoral	Traitement	Médiane survie (jrs)
(40)	Carcinome transitionnel de la vessie	Deracoxib	323
(56)		Piroxicam	181
(58)	Tumeurs mammaires	Chirurgie + Carboplatine + Piroxicam	390
		Chirurgie + Carboplatine + Firocoxib	570

Ainsi, les données relatives à la survie recueillies à partir des dix neuf études sélectionnées ne permettent pas de dégager une tendance sur l'efficacité des AINS en chimiothérapie utilisés seuls ou avec d'autres médicaments. Deux d'entre elles permettent peut-être d'entrevoir un bénéfice à l'utilisation des coxibs en chimiothérapie par rapport aux AINS non sélectifs. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires avant d'affirmer cela avec certitude.

Aucune tendance ne se dégageant sur l'amélioration de la survie, nous nous sommes intéressés à d'autres critères comme la réponse tumorale ou bien encore la qualité de vie.

3.2. AINS en chimiothérapie anti-cancéreuse : une « tendance » à l'amélioration de la réponse tumorale ?

De la même façon que pour la survie, est-il possible de dégager une tendance quant à l'effet des AINS sur la réponse tumorale, en comparant des traitements identiques pour des types tumoraux similaires ?

3.2.1. Résultats

La réponse tumorale est déterminée par l'évolution de la tumeur primitive et du bilan d'extension au cours du traitement. Dans le cas du carcinome transitionnel de la vessie ou des tumeurs mammaires, l'évolution tumorale est appréciée par des mesures régulières de la taille de la tumeur primitive, l'observation de métastases par échographie et radiographie et par la détection d'éventuelles autres masses tumorales (40, 43). En plus de ces techniques, pour d'autres tumeurs les auteurs ont parfois simplement recours à des règles pour mesurer la taille tumorale ou, dans le cas de tumeurs moins accessibles, à des techniques plus précises comme l'IRM (41). Les méthodes de suivi des animaux ne sont pas clairement énoncées dans chaque article.

Grâce à ces évaluations, les auteurs classent les individus sous traitement en : rémission complète, rémission partielle, tumeur stable ou tumeur progressive. Au sein des études sélectionnées, on distingue trois définitions différentes pour la classification de la réponse tumorale (**Tableau 25**).

Tableau 25 : Détail des trois types de classification de la réponse tumorale retrouvées dans les 19 études

Classification	Réf	Rémission complète <i>(complete remission, CR)</i>	Rémission partielle <i>(partial remission, PR)</i>	Tumeur stable <i>(stable disease, SD)</i>	Tumeur progressive <i>(progressive disease, PD)</i>
1	(40) (42) (44) (46-48)	Pas de tumeur détectée	réduction de la taille tumorale \geq 50%	évolution de la taille tumorale <50%	développement de nouvelles lésions tumorales ou augmentation de la

	(50-57)				taille tumorale \geq 50%
2	(41)	Pas de tumeur détectée	réduction de la taille tumorale de 30%	ni PR, ni PD pendant au moins 6 semaines	développement de nouvelles lésions tumorales ou augmentation de la taille tumorale de 20%
3	(43) (48-49)	Pas de tumeur détectée	réduction de la taille tumorale de $>$ 50%	pas de changement ou changement de taille $<$ 25%	développement de nouvelles lésions tumorales ou augmentation de la taille tumorale $>$ 25%

En fonction des études, et quand cela est précisé, ces évaluations se font à 4, 6 ou 10 semaines après le début du traitement. Seulement six études précisent le moment d'évaluation, pour quatre d'entre elles l'évaluation se fait à 6 semaines (44, 47, 53, 55), pour les deux autres elle se fait à 4 ou 10 semaines (50, 52) (**Tableau 26**).

Tableau 26 : Date de l'évaluation de la réponse tumorale au sein des études sélectionnées.

Réf	Evaluation de la réponse tumorale		
	à 4 semaines	à 6 semaines	à 10 semaines
(40)			
(41)			
(42)			
(43)			
(44)		×	
(45)			
(46)			
(47)		×	
(48)			
(49)			
(50)			×
(51)			

(52)	×		
(53)		×	
(54)			
(55)		×	
(56)			
(57)			
(58)			

Les valeurs des taux de rémission de chaque étude sont détaillées dans le **Tableau 27**, en fonction du type de tumeur et du type de traitement.

Tableau 27 : Taux de rémission dans les études sélectionnées

Réf	Type tumoral	Traitement		Taux de rémission (%)		RC (%)	RP (%)	TS (%)	TP (%)
		AINS	+ autres	groupe traité	groupe contrôle				
(40)	CTV	Deracoxib		17		0	17	71	12
(41)	<i>divers</i>	Piroxicam	Phosphate de tocéranibe			0	16	32	
(42)	CTV		Gemcitabine	27		5	22	51	22
(43)	<i>tumeurs mammaires</i>		Carboplatine, doxorubicine, capecitabine, cisplatine, chirurgie						
(44)	CTV		Cisplatine	11	12	0	11	56	33
(45)	CTV		laser + mitoxantrone						
(46)	CTV		Carboplatine	38	10	0	38	45	17
(47)	CCSCB		Cisplatine	55.5		22.2	33.	33.	11.
	MMCB			18		18	0	9	73
(48)	CTV		Radiothérapie	22		0	22	56	22

			+ Mitoxantrone						
(49)	tumeurs nasales		Doxorubicine + Carboplatine	75		50	25	25	0
(50)	CTV		Cisplatine	50		0	50	17	33
(51)	CTV		Mitoxantrone	35		2	33	46	19
(52)	CTV			33		0	33	50	17
(53)	lymphomes		Doxorubicine						
(54)	CCSCB			18		6	12	29	
(55)	CTV		Cisplatine	75	0	25	50	25	0
(56)	CTV			18		6	12	53	29
(57)	divers			15		0	15	37	48
(58)	tumeurs mammaires	Piroxicam	Chirurgie + carboplatine						
		Firocoxib							

RC : Rémission complète, RP : Rémission partielle, TS : Tumeur stable, TP : tumeur progressive

3.2.2. Discussion

Au sein des articles sélectionnés, on compte trois classifications différentes de la réponse tumorale. En effet, 14 études sur 19 utilisent la première classification (40, 42, 44, 16-48, 50-57), une étude utilise la seconde (41) et enfin trois études (43, 48, 49) se basent sur la troisième classification comme décrites dans le **Tableau 25**. Même si les classifications sont relativement proches et que la majorité des études se retrouvent dans la première classification, il n'en demeure pas moins que comparer deux études basées sur deux classifications différentes pourrait introduire un biais de résultat en sous-estimant ou en surestimant certaines réponses tumorales. Par exemple, une augmentation de la taille tumorale de 30% sera considérée comme tumeur progressive pour les articles (43), (48) et (49) alors qu'elle sera juste considérée comme tumeur stable pour la majorité des autres articles (40, 42, 44, 46-48, 50-57).

Les variations dans le moment d'évaluation de la réponse tumorale (4, 6 ou 10 semaines) dans la durée de l'étude n'étant pas les mêmes d'une étude à l'autre, cela induit également un biais lors de la comparaison des résultats. Une tumeur évaluée comme stable à 4 semaines ne le sera par exemple peut-être plus à 6 ou 10 semaines.

On note donc là encore un manque d'harmonie et d'homogénéité dans les définitions et les critères de jugement des études sélectionnées. De la même façon que pour l'étude de la survie, en négligeant certaines hétérogénéités et en comparant des types tumoraux identiques soumis à des traitements similaires il est peut-être possible de dégager certaines tendances sur l'intérêt des AINS en chimiothérapie anticancéreuse.

- *Piroxicam et carcinome transitionnel de la vessie*

Les études menées par Knapp *et al.* (55) et Mohammed *et al.* (50) montrent une réponse tumorale significativement améliorée avec l'association Piroxicam-Cisplatine par rapport à la Cisplatine seule. En effet, chez Knapp *et al.* (55) on observe un taux de rémission de 75% avec l'association Piroxicam-Cisplatine contre 0% avec la Cisplatine seule, chez Mohammed *et al.* (50), la réponse tumorale est de 50% avec le Piroxicam associé à la Cisplatine contre 12 à 25% pour la Cisplatine seule selon l'étude de référence menée par Mutsaers *et al.* (39). Cependant cette tendance n'est pas confirmée par l'étude menée par Greene *et al.* (44) où il n'existe pas de différence significative des taux de rémission avec l'ajout de Piroxicam (rémission groupe contrôle de référence de 12 à 25% (39), rémission du groupe traité 11%). Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser l'intérêt réel du Piroxicam en association avec la Cisplatine dans le traitement du CTV.

De la même façon, en on note une discrète amélioration du taux de rémission dans les protocoles faisant intervenir l'association Mitoxantrone-Piroxicam par rapport au Mitoxantrone seul (**Tableau 28**). Cependant, en l'absence de contrôle, il est impossible de savoir si cette amélioration est uniquement due au Piroxicam ou à l'utilisation du laser ou de la radiothérapie.

Tableau 28 : Taux de rémission dans les protocoles à base de Mitoxantrone et de piroxicam chez les individus atteints de CTV

Réf	Traitement	Rémission
(45)	Laser + Mitoxantrone + Piroxicam	NR
(48)	Radiothérapie + Mitoxantrone + Piroxicam	22 %
(51)	Mitoxantrone + Piroxicam	35 %
(39)	Mitoxantrone (contrôle externe de référence)	17 %

Comme pour la survie, l'étude menée par Boria *et al.* (46) montre une discrète amélioration de la réponse tumorale chez des patients traités avec l'association Piroxicam-Carboplatine comparé à des patients traités avec de la Carboplatine seule. Le groupe traité présente un taux de rémission de 38% contre 10% dans le groupe Carboplatine seule. Encore une fois des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse basées sur cette unique étude.

- *Piroxicam et lymphome ou tumeurs mammaires* : Absence de données.

- *Piroxicam et Carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale*

L'étude de Boria *et al.* (47) montre une meilleure rémission avec l'association Piroxicam-Cisplatine (55,5%) qu'avec le Piroxicam utilisé seul (18%) dans les travaux de Schmidt *et al.* (54), suggérant ainsi l'intérêt du Piroxicam en tant que traitement adjuvant dans les CCSCB traités par Cisplatine.

- *Bénéfice des AINS COX-2 sélectifs ?*

En l'absence de données concernant les taux de rémission, il est impossible de connaître l'efficacité du Firocoxib par rapport au Piroxicam (58). Contrairement aux tendances dégagées pour la survie, les études (40), (56) et (52) ne sont pas en faveur d'une efficacité supérieure du Deracoxib par rapport au Piroxicam dans le traitement du CTV. En effet, les taux de rémission sont soit sensiblement les mêmes soit améliorés par l'utilisation de Piroxicam (**Tableau 29**).

Tableau 29 : Comparaison des taux de rémission des protocoles faisant intervenir des coxibs ou du Piroxicam

Réf	Type tumoral	Traitement	Taux de rémission
(40)	Carcinome	Deracoxib	17%
(56)	transitionnel de la	Piroxicam	18%
(52)	vessie	Piroxicam	33%
(58)	Tumeurs mammaires	Chirurgie + Carboplatine + Piroxicam Chirurgie + Carboplatine + Firocoxib	Absence de données

La comparaison des taux de rémission permet de mettre en évidence une tendance à l'amélioration de la réponse tumorale avec des protocoles utilisant du Piroxicam. Cependant, contrairement à ce que nous avons vu pour la survie, l'utilisation de coxibs n'améliore pas la réponse tumorale. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces pistes thérapeutiques.

3.3. Amélioration de la qualité de vie

Deux articles s'intéressent aux effets des AINS sur la qualité de vie des animaux sous chimiothérapie. Dans l'étude menée par Schmidt *et al.*, 12% des propriétaires (2/17) ont perçu une amélioration de la qualité de vie de leur animal sous Piroxicam et ont ainsi souhaité maintenir cet AINS malgré la progression tumorale (54). De la même façon, selon Knapp *et al.*, 85% des propriétaires (29/34) ont souhaité maintenir le Piroxicam chez leur animal même en l'absence de rémission, considérant le peu d'effets indésirables chez leur chien et l'amélioration subjective de leur qualité de vie (56).

Hormis l'effet anticancéreux, il est également important de considérer le bénéfice des AINS sur la qualité de vie des animaux traités par chimiothérapie. Au sein de l'échantillon recueilli, deux études seulement s'intéressent à ce sujet. Pourtant, les propriétés antalgiques et anti-inflammatoires des AINS pourraient constituer de véritables avantages dans l'amélioration de la qualité de vie des animaux cancéreux en augmentant leur activité, leur vivacité ou leur appétit par exemple. Leurs propriétés purement anti-inflammatoires permettraient de diminuer l'inflammation associée au processus tumoral, notamment l'érythème ou l'œdème rencontrés dans certains cas de carcinomes mammaires inflammatoires (60). Leur qualité antalgique n'est pas à négliger non plus. Elle pourrait permettre de diminuer les douleurs articulaires ou musculo-squelettiques induites par les autres médicaments de chimiothérapie anti-cancéreuse. Aussi, des études supplémentaires sont nécessaires sur l'amélioration de la qualité de vie des animaux cancéreux recevant des AINS. Schmidt *et al.* suggèrent par exemple d'inclure des questionnaires à l'attention des propriétaires sur leur perception de la qualité de vie de leur animal, permettant ainsi d'appréhender le bénéfice des AINS à ce niveau.

3.4. A propos des effets indésirables

Du fait d'un réseau de pharmacovigilance moins structuré et par voie de conséquence, moins performant qu'en médecine humaine, les études cliniques rapportant les effets indésirables d'une classe pharmacologique ou d'une association médicamenteuse représentent toujours un intérêt, ne serait-ce qu'au sens qualitatif du terme.

3.4.1. Effets indésirables gastro-intestinaux

3.4.1.1. Physiopathologie des AINS et effets indésirables gastro-intestinaux

Les lésions digestives provoquées par les AINS concernent essentiellement la partie supérieure du tube digestif, même si tous les autres segments peuvent être concernés. Les altérations de la muqueuse sont le plus souvent gastriques, à prédominance pyloro-antrale. Il s'agit surtout d'ulcères, d'hémorragies et de perforation de la muqueuse digestive. S'ajoutent à ces lésions caractéristiques toute une série d'effets secondaires gastro-intestinaux moins spécifiques, comme des douleurs abdominales, des brûlures gastriques ou des nausées.

Les effets physiopathologiques des AINS reposent essentiellement sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices, en particulier PGE2 et PGI2. En conditions physiologiques, ces prostaglandines assurent la protection de la muqueuse digestive en stimulant la sécrétion des ions bicarbonates et du mucus et ont un effet vasodilatateur sur les capillaires sanguins gastro-duodénaux. Les lésions de la muqueuse digestive observées sont dues à l'action locale des AINS d'une part et systémique d'autre part. Les AINS vont agir localement en érodant directement la muqueuse digestive. Leur effet cytotoxique direct repose sur la modification de la perméabilité membranaire, entraînant une séquestration des ions hydrogènes au sein des cellules et, par suite, la mort cellulaire. Par la voie systémique, les AINS interfèrent avec le mécanisme physiologique protecteur de la muqueuse digestive, régulé par PGE2 et PGIE. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines est associée à une diminution de la sécrétion de mucus et de bicarbonates ainsi qu'à une inhibition de la régénération cellulaire. Ceci favorise alors l'exposition des cellules de la muqueuse gastrique aux agressions. Parallèlement, l'inhibition des prostaglandines provoque une ischémie et donc une souffrance de la muqueuse digestive. Cette ischémie repose sur la vasoconstriction des capillaires muqueux ainsi que sur la formation de thrombi vasculaires. Suite à l'administration d'AINS, les neutrophiles seraient attirés dans les

capillaires de la muqueuse gastrique où ils formeraient des thrombi et obstrueraient la circulation (22-23, 30-31).

Etant donné que seule COX-1 est exprimée de façon constitutive au sein de la muqueuse digestive, la toxicité des AINS serait principalement imputable à l'inhibition de COX-1. L'inhibition ciblée de l'isoforme COX-2, grâce aux AINS COX-2 sélectifs, laissait donc entrevoir la possibilité de conserver les vertus thérapeutiques des AINS, tout en limitant les conséquences gastro-intestinales. Cependant, les données scientifiques actuelles ne montrent aucune différence significative entre les AINS classiques et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (31).

3.4.1.2. Résultats concernant les effets indésirables gastro-intestinaux

3.4.1.2.1. Nature et fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux dans les articles sélectionnés

Dans les études recueillies, la toxicité gastro-intestinale est définie comme la présentation de diarrhée, vomissements, anorexie, colite, méléna, douleur abdominale ou de tout autre signe d'irritation gastrique ou intestinale. Suivant les études, il s'agit la plupart du temps d'observations cliniques ou plus rarement nécropsiques. Le **Tableau 30** indique quelles études s'intéressent aux effets indésirables gastro-intestinaux ainsi que le type d'évaluation utilisé pour chacune d'entre elles. En l'absence d'indication explicite, l'évaluation est considérée à minima comme clinique.

Tableau 30 : Méthodes d'évaluation des complications gastro-intestinales parmi les études sélectionnées.

Référence	Evaluation EI GI	
	clinique	nécropsique
(40)	×	
(41)	×	
(42)	×	
(43)	×	
(44)	×	
(45)	×	
(46)	×	
(47)	×	
(48)	×	
(49)	×	
(50)	×	

(51)	×	
(52)		
(53)	×	
(54)	×	
(55)	×	
(56)	×	
(57)	×	×
(58)	×	

Le **Tableau 31** rapporte la fréquence des signes gastro-intestinaux chez les individus traités et témoins, en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé et du type tumoral.

Tableau 31 : Fréquence des complications gastro-intestinales rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés

Réf	Type tumoral	Effectif		Traitement		Effets indésirables gastro-intestinaux (%)		
		n _{tot}	n _{traité}	AINS	+ autres	groupe traité	groupe contrôle	
(40)	CTV	26	26	Deracoxib		19		
(41)	divers	25	25	Piroxicam	Phosphate de tocéranibe	24		
(42)	CTV	38	38		Gemcitabine	68		
(43)	tumeurs mammaires	43	26		Carboplatine, doxorubicine, capecitabine, cisplatine, chirurgie	4	6	
(44)	CTV	39	14		Cisplatine	fréquent		
(45)	CTV	7	7		laser + mitoxantrone	25		
(46)	CTV	45	31		Carboplatine	74		
(47)	CCSCB	9	9		Cisplatine	18		
	MMCB	11	11					
(48)	CTV	10	10		Radiothérapie + Mitoxantrone	33		
(49)	tumeurs nasales	8	8		Doxorubicine + Carboplatine	20		
(50)	CTV	14	14		Cisplatine	86		
(51)	CTV	55	55		Mitoxantrone	18		
(52)	CTV	18	18					
(53)	lymphomes	67	32		Doxorubicine	81	66	
(54)	CCSCB	17	17			6		
(55)	CTV	22	14		Cisplatine	64	37	
(56)	CTV	34	34			18		
(57)	divers	62	62			23		
(58)	tumeurs mammaires	29	5		Piroxicam	Chirurgie + carboplatine	20	
			9		Firocoxib		0	
TOT		579	465			34% en moyenne	53% en moyenne	

3.4.1.2.2. Sévérité des complications gastro-intestinales dans les articles sélectionnés

Dans certaines études, les auteurs classent les complications gastro-intestinales en fonction de leur sévérité. Au sein de la sélection d'articles, on compte trois types de classifications différentes que l'on nommera arbitrairement classification n°1, n°2 et n°3. Les classifications n°1, n°2 et n°3 sont respectivement utilisées par 3, 8 et 1 études. Les critères sur lesquels reposent ces trois classifications sont développés dans la **Figure 15**.

Figure 15 : Les trois classifications des complications gastro-intestinales retrouvées dans la sélection d'études

Critères	Grades			
	1	2	3	4
Vomissements	sporadiques, auto-limités	1 à 5/jr, < 2 jours	6-10/jr	non contrôlé, hospitalisation nécessaire
Diarrhée	selles molles, résolues par régime alimentaire adapté	3-7 diarrhées liquidiennes/jr, < 2 jours	>7 diarrhées liquidiennes/jr	non contrôlé ou sanguinolente, hospitalisation nécessaire

Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité gastro-intestinale selon la classification n°1, d'après (49)

	Néant	Léger	Modéré	Sévère
Durée anorexie (jrs)	0	≤1	2-3	>3
Vomissements/jr	0	1-2	>2	non contrôlés
Méléna	non	non	oui	oui
Diarrhées/jr	0	1-2	>2	non contrôlés
Traitement de soutien nécessaire	non	non	oui	oui
Hospitalisation nécessaire	non	non	non	oui

Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité gastro-intestinale selon la classification n°2, d'après (47)

Grade	Définition
néant	absence de signes d'irritation gastro-intestinale
A	anorexie < 12h par 24h,
B	anorexie >12h par 24h, méléna, 1-2 vomissements par 24h
C	>2 vomissements par 24h, douleur abdominale craniale, ulcérations gastro-intestinales (confirmées par endoscopie, chirurgie ou nécropsie)

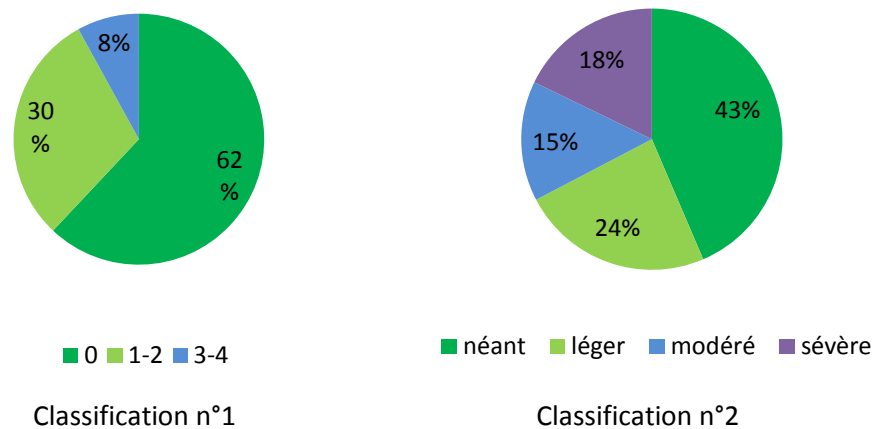
Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité gastro-intestinale selon la classification n°3, d'après (57)

Toutes les études sélectionnées ne distinguent pas les différents niveaux de sévérité des complications gastro-intestinales. Ainsi, seulement, 12 études sur 19 classent la sévérité des complications gastro-intestinales rencontrées chez leurs sujets (**Tableau 32**).

Tableau 32 : Classification de la sévérité des complications gastro-intestinales en fonction des classification n°1, n°2 ou n°3 chez les individus présentant des signes de toxicité gastro-intestinale, au sein des études sélectionnées.

selon la classification n°1					
Réf	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 %	4 %
(41)	76	18		6	
(42)	32	26	29	13	0
(43)	0	8	0	0	0
Tot	62%	30%		8%	
selon la classification n°2					
Réf	néant	léger	modéré	sévère	
(44)	NR	NR	NR	NR	
(45)	75	25	0	0	
(46)	26	16	32	26	
(47)	82	12	0	6	
(50)	14	22	14	50	
(53)	19	38	22	22	
(54)	94	6	0	0	
(55)	36	50	7	7	
Tot	44%	24%	15%	18%	
selon la classification n°3					
Réf	néant	A	B	C	
(57)	77	0	6	16	
Tot	78%	0%	6%	16%	

Figure 16 : Répartition des différents niveaux de sévérité de la toxicité gastro-intestinale dans les études utilisant les classifications n°1 et n°2



3.4.1.3. Discussion autour des effets indésirables gastro-intestinaux observés

3.4.1.3.1. Homogénéité des méthodes d'évaluation

L'observation des complications gastro-intestinales est avant tout clinique avec la surveillance de toute manifestation d'irritation gastro-intestinale. Cependant, une étude sur les dix-neuf retenues évalue également les lésions gastro-intestinales par nécropsie, permettant ainsi la découverte d'ulcères gastro-duodénaux perforants (57). L'évaluation clinique qui est réalisée pour chaque étude assure l'homogénéité du suivi des effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant, bien qu'elle soit rarement réalisée, la nécropsie serait plus objective que les observations cliniques.

3.4.1.3.2. Fréquence des complications gastro-intestinales : quelles tendances en tirer ?

Chez les sujets traités en mono ou polythérapie, la fréquence moyenne des complications gastro-intestinales est de 35%, soit un tiers des individus, ce qui n'est pas négligeable. Cependant, dans quelle mesure cette toxicité est-elle liée à l'utilisation des AINS ou aux autres médicaments de chimiothérapie ? Selon les études menées par Marconato *et al.* et Mutsaers *et al.*, il n'y aurait pas d'exacerbation des effets secondaires gastro-intestinaux chez les individus traités par polythérapie par rapport au groupe contrôle (43, 53). De la même façon, Chon *et al.* montrent qu'il n'y aurait pas plus de complications en

associant le Piroxicam au Phosphate de Tocéranibe (Palladia ND) (41). Cependant, les travaux de Knapp *et al.* affichent une toxicité gastro-intestinale quasi doublée en associant du Piroxicam à la Cisplatine (55) et, sans que l'on dispose des valeurs, Boria *et al.* montrent que la toxicité gastro-intestinale serait plus fréquente chez les chiens recevant l'association Carboplatine et Piroxicam que chez les chiens traités avec de la Carboplatine seule (46). Les études se contredisent donc et il reste aujourd'hui impossible de trancher sur la part réelle des AINS dans la toxicité gastro-intestinale en polythérapie. Davantage d'études comparatives sont nécessaires pour définir le rôle de chaque médicament dans la toxicité gastro-intestinale observée. Il n'en demeure pas moins que les animaux traités avec du Piroxicam en monothérapie présentent tout de même des effets secondaires gastro-intestinaux non négligeables.

3.4.1.3.3. Sévérité des complications gastro-intestinales

En plus d'être répertoriés, les effets secondaires gastro-intestinaux sont classés en fonction de leur sévérité, ce qui permet de connaître leur gravité, en plus de leur fréquence. Cependant toutes les études ne gradent pas la sévérité des effets indésirables, mais seulement 12/19. Or, la fréquence seule ne suffit pas, il est également primordial de connaître la sévérité de ces complications. Parmi ces douze études, trois classifications différentes sont utilisées pour classer les effets indésirables gastro-intestinaux. L'utilisation de trois classifications différentes montre encore une fois l'hétérogénéité dans l'évaluation des critères de jugement entre les différentes études. La classification la plus répandue au sein de l'échantillon est la n°2 avec 66% des études, puis la n°1 avec 25% et enfin la n°3 avec 8% des articles. Ces classements mettent en évidence une majorité de complications de bas grades avec 90% de toxicité inférieure aux grades 2 pour les trois études utilisant la classification n°1 et plus de 80% de toxicité nulle à modérée pour les études utilisant la classification n°2.

Il s'agit donc la plupart du temps de complications de bas grades résolues par traitement symptomatique (Misoprostol, Cimétidine ou Sucralfate par exemple). Cependant la diminution des doses des agents de chimiothérapie voire un arrêt temporaire ou définitif du protocole est parfois nécessaire quand les complications sont plus sévères. Certains cas de grave toxicité sont rapportés comme dans la récente étude de Lavalley *et al.* où un chien est décédé suite à une gastro-entérite hémorragique aigüe induite par le traitement anti-

inflammatoire et réfractaire au traitement symptomatique instauré (58). Par ailleurs, les autopsies réalisées sur des chiens cancéreux ayant reçu du Piroxicam révèlent 16% de complications gastro-intestinales dont 6 cas d'ulcérations gastriques ou duodénales. Ces effets secondaires ne sont donc pas à négliger (57).

3.4.1.3.4. Diminution des complications gastro-intestinales : perspectives d'avenir

Diminuer les doses de Piroxicam administrées pourrait permettre de diminuer les complications gastro-intestinales observées. En effet, l'étude menée par Chon *et al.* (41) montre qu'en élevant la dose journalière de Piroxicam de 0.2 à 0.3mg/kg, on augmente également de 33% les complications gastro-intestinales. De la même façon, selon l'étude menée par Knapp *et al.* (57), 17% des animaux recevant du Piroxicam à 0.5mg/kg/48h présentent des complications gastro-intestinales, contre 4.3% à 0.3mg/kg/24h. Les animaux traités à moindre dose présentent par ailleurs une rémission plus élevée. D'autres études sont donc nécessaires, de façon à établir des dosages alliant efficacité anti-tumorale et sécurité d'emploi.

Choisir des COX-2 sélectifs pourrait également permettre de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux du Piroxicam. En effet, selon Lavalle *et al.*, l'emploi de coxibs diminuerait les effets indésirables de la chimiothérapie. Dans l'étude menée par Mc Millan, aucun effet indésirable n'est relevé chez les animaux traités avec du Firocoxib (n=9), alors qu'un cas de gastro-entérite hémorragique aigue mortelle est noté dans le groupe traité avec du Piroxicam (n=5) (58). Cependant on ne constate pas de bénéfice à l'utilisation des coxibs chez des animaux atteints de carcinome transitionnel de la vessie traités avec du Deracoxib par Mc Millan *et al.*, puisque qu'ils présentent 19% de complications gastro-intestinales contre 18% chez ceux traités avec du Piroxicam par Knapp *et al.* (40, 56) (**Tableau 33**). Ainsi, des études supplémentaires sont requises de façon à déterminer l'avantage des coxib dans la réduction de la toxicité gastro-intestinale en mono ou polythérapie anticancéreuse chez le chien.

Tableau 33 : Toxicité gastro-intestinale chez des animaux traités avec des coxibs (40, 56, 58)

Réf	Traitement	Type tumoral	Toxicité gastro-intestinale (%)
(40)	Deracoxib en monothérapie	CTV	19
(56)	Piroxicam en monothérapie		18
(58)	Firocoxib en polythérapie Piroxicam en polythérapie	Tumeur mammaire	Absence d'effets secondaires 20

3.4.2. Effets indésirables rénaux

3.4.2.1. Physiopathologie des AINS et effets indésirables rénaux

Outre les troubles gastro-intestinaux, les AINS sont également à l'origine d'effets indésirables rénaux, bien qu'ils soient moins fréquents.

L'apparition de ces troubles rénaux est expliquée par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS. En effet, en agissant à différents niveaux, les prostaglandines garantissent le bon fonctionnement rénal. Les PGI₂ et les PGE₂ contrôlent en particulier la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Par leur action vasodilatatrice, elles augmentent le débit sanguin de l'artériole rénale afférente, elles maintiennent ainsi le débit de filtration glomérulaire et empêchent l'ischémie rénale. Elles sont également capables de stimuler la libération de Rénine en cas d'hypotension rénale. Enfin, les prostaglandines régulent l'excrétion tubulaire de sodium et d'eau et participent au maintien de l'équilibre hydro-électrique rénal. Ainsi, l'utilisation des AINS, en dérégulant le bon fonctionnement rénal, peut provoquer des troubles aussi bien lésionnels que fonctionnels. On constate notamment l'apparition de néphrites interstitielles aiguës ou chroniques, de néphropathies membraneuses, de nécroses tubulaires aiguës, ... (22, 24, 30).

La découverte des AINS COX-2 sélectifs en médecine humaine laissait espérer de conserver les effets thérapeutiques tout en diminuant les effets néfastes sur la fonction rénale. Il a cependant été montré que les coxibs, tels que le Rofécoxib ou le Célécoxib avaient les mêmes effets sur les reins que les AINS non sélectifs. En pratique vétérinaire, la néphrotoxicité des AINS sélectifs ne semblant pas très différente de celle des AINS classiques, il est donc recommandé de les utiliser avec les mêmes précautions (28).

3.4.2.2. Résultats concernant les effets indésirables rénaux

3.4.2.2.1. Nature et fréquence des effets indésirables rénaux dans les articles sélectionnés

Dans les études sélectionnées, la toxicité rénale est évaluée via la mesure régulière de la créatininémie et parfois de l'urémie. Une augmentation d'au moins un de ces paramètres est en faveur d'une toxicité rénale. Certaines études confirment la présence de complications rénales en réalisant des autopsies a posteriori. C'est en particulier vrai lors de carcinome transitionnel de la vessie où les lésions nécropsiques révèlent l'envahissement tumoral au reste de l'appareil urinaire. Le **Tableau 34** rend compte du type d'évaluation dans l'ensemble des études sélectionnées.

Tableau 34 : Méthodes d'évaluation des complications rénales parmi les études sélectionnées

Référence	Evaluation	
	biochimique	nécropsique
(40)	×	×
(41)	×	
(42)		
(43)		
(44)	×	×
(45)		
(46)	×	
(47)	×	
(48)		
(49)		
(50)	×	
(51)	×	×
(52)		
(53)		
(54)		
(55)	×	×
(56)	×	×
(57)	×	×
(58)	×	

La fréquence des signes rénaux chez les individus traités et témoins, en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé et du type tumoral est rapportée dans le **Tableau 35**. Sur 11 groupes traités, on note un taux moyen de complications rénales de 17%, contre 11% chez 3 groupes contrôles.

Tableau 35 : Fréquence des complications rénales rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés

Réf	Type tumoral	Effectif		Traitement		Effets indésirables rénaux (%)		
		n _{tot}	n _{traité}	AINS	+ autres	groupe traité	groupe contrôle	
(40)	CTV	26	26	Deracoxib		4		
(41)	divers	25	25	Piroxicam	Phosphate de tocéranibe	12		
(42)	CTV	38	38		Gemcitabine			
(43)	tumeurs mammaires	43	26		Carboplatine, doxorubicine, capecitabine, cisplatine, chirurgie			
(44)	CTV	39	14		Cisplatine	86		
(45)	CTV	7	7		laser + mitoxantrone			
(46)	CTV	45	31		Carboplatine	0	0	
(47)	CCSCB MMCB	17	17		Cisplatine	41		
(48)	CTV	10	10		Radiothérapie + Mitoxantrone			
(49)	tumeurs nasales	8	8		Doxorubicine + Carboplatine			
(50)	CTV	14	14		Cisplatine	79		
(51)	CTV	55	55		Mitoxantrone	5		
(52)	CTV	18	18					
(53)	lymphomes	75	33		Doxorubicine			
(54)	CCSCB	17	17					
(55)	CTV	22	14		Cisplatine	86	50	
(56)	CTV	34	34			3		
(57)	divers	62	62			3		
(58)	tumeurs mammaires	29	5		Piroxicam	Chirurgie + carboplatine	0	0
			9		Firocoxib			
TOT		584	463				17% en moyenne	11% en moyenne

3.4.2.2.2. Sévérité des complications rénales dans les articles sélectionnés

De la même façon que pour les complications gastro-intestinales, les auteurs s'intéressent à la sévérité de la toxicité rénale. Seulement 6 articles sur 19, soit un tiers des études recueillies, classent les complications rénales selon leur degré de sévérité (44, 46, 47, 50, 55, 56). Cette classification repose sur les valeurs d'urée et de créatininémie sériques et est identique pour chacune des 6 études. On compte quatre grades de complication rénales : nulle, légère, modérée, sévère. La classification utilisée est précisée dans le **Tableau 36**.

Tableau 36 : Classification de la sévérité des complications rénales, d'après (44).

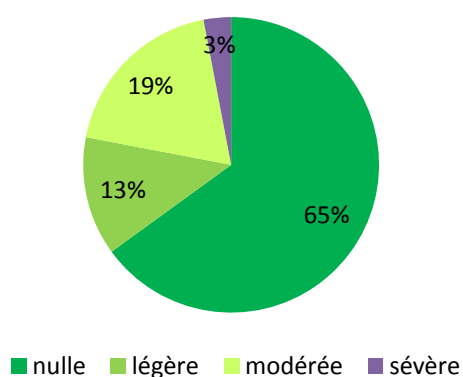
toxicité	nulle	légère	modérée	sévère
créatinémie (mg/dL)	0.5-1.5	1.6-2	2.1-3.5	>3.5
BUN (mg/dL)	7-32	33-40	41-70	>70

Sur les six études concernées, on compte une majorité de complications légères à modérées (32%), et très peu de complications sévères avec seulement 7% des individus (**Tableau 37**, **Figure 17**).

Tableau 37 : Sévérité des complications rénales chez les individus traités, au sein des articles étudiés

Toxicité	Nulle (%)	Légère (%)	Modérée (%)	Sévère (%)
(44)	14	50	29	7
(46)	100	0	0	0
(47)	59	23	12	6
(50)	21	7	65	7
(55)	14	21	58	7
(56)	93	3	0	0
Moyenne	65%	13%	19%	3%

Figure 17 : Représentation de la sévérité des complications rénales (44, 46, 47, 50, 55, 56)



3.4.2.3. Discussion autour des effets indésirables rénaux observés

3.4.2.3.1. Homogénéité des méthodes d'évaluation

Dans les onze études qui s'intéressent aux complications rénales, l'évaluation se fait toujours par analyse des valeurs d'urée et de créatinine sérique, ce qui assure des mesures homogènes et objectives. Bien qu'elles soient plus rarement réalisées, certains auteurs complètent ces mesures biochimiques d'autopsies (6/11 études), permettant ainsi de préciser les lésions rénales observées.

3.4.2.3.2. Fréquence des complications rénales : Quelles tendances en tirer ?

Parmi les onze études concernées, on relève en moyenne 17% de complications rénales, ce qui reste modéré mais non négligeable. Cependant, on constate une certaine hétérogénéité des résultats, notamment en fonction du protocole de chimiothérapie testé. En effet, les protocoles à base de Phosphate de tocéranib, Carboplatine, Mitoxantrone ou Piroxicam seul présentent peu de complications rénales, avec en moyenne 6% de toxicité (40, 41, 46, 51, 56, 57, 58). A l'inverse, les protocoles employant de la Cisplatine présentent une toxicité bien plus élevée, avec en moyenne 71% de complications sur 4 études (44, 47, 50, 55). Les polythérapies utilisant la Cisplatine sont d'ailleurs les plus surveillées au sein de notre échantillon. Les dérivés du platine utilisés en chimiothérapie, comme la Cisplatine, ont une action néphrotoxique directe. Ils affectent les tubules rénaux et le débit de filtration glomérulaire et sont à l'origine de lésions de nécrose tubulaire. Selon Boria *et al.* (47), les complications rénales ne seraient pas significativement différentes entre un groupe traité avec l'association Cisplatine-Piroxicam et un groupe traité avec de la Cisplatine seule, sans que l'on dispose de valeurs chiffrées. L'ajout du Piroxicam n'entraînerait donc pas de complications rénales supplémentaires et les effets indésirables seraient majoritairement imputables à la toxicité de la Cisplatine. Cependant, cette étude a été réalisée sur un faible nombre d'animaux (groupe témoin n=4, groupe traité n=11), les résultats sont donc à considérer avec réserve. D'autant plus que l'étude réalisée par Knapp *et al.* (55) montre une toxicité rénale plus élevée avec l'association platine-Piroxicam qu'avec la platine seule. En effet, 50% des individus du groupe contrôle (platine seule, n=8) présentent des complications rénales, contre 86% des individus du groupe traité (platine+piroxicam, n=14). Des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître la part réelle du Piroxicam dans

la toxicité rénale induite par des protocoles de chimiothérapie associant platine et AINS. LA question se pose sur le bénéfice que l'on tire à ajouter des AINS dans un protocole de chimiothérapie déjà délétère pour les reins, quand on connaît la toxicité rénale potentielle de cette classe thérapeutique. D'autres associations semblent en tout cas mieux tolérées, comme la combinaison Mitoxantrone-Piroxicam ou Carboplatine-Piroxicam, pour lesquelles on ne relève pas de complications rénales (46, 58).

3.4.2.3.3. Influence du type tumoral et des mesures biochimiques

Dans les articles étudiés, la toxicité rénale est évaluée à partir des mesures de l'urée et de la créatinine sérique. Or on sait que ces mesures sont des estimateurs imparfaits du débit de filtration glomérulaire. Ainsi, certains individus pourraient présenter une fonction rénale affectée par les protocoles de chimiothérapie et éventuellement les AINS, avec pourtant des valeurs d'urée et de créatinine normales. Certains auteurs proposent plutôt d'évaluer la fonction rénale via la clairance de la créatinine ou la scintigraphie, qui sont des indicateurs plus sensibles pour l'évaluation de l'insuffisance rénale subclinique et qui permettrait d'éviter une sous-estimation de la toxicité rénale (46, 47). Les contrôles nécropsiques réalisés par Knapp *et al.* révèlent d'ailleurs une nécrose papillaire rénale sur deux animaux ayant reçu du Piroxicam, sans qu'aucune anomalie clinique, biochimique ou à l'analyse urinaire n'ait été diagnostiquée au préalable (57). Ainsi, l'évaluation biochimique pourrait influencer positivement la fréquence des complications rénales en négligeant des insuffisances rénales débutantes.

Si l'association Platine-Piroxicam est à l'origine d'une toxicose rénale, on remarque que des chiens traités avec ce protocole et présentant des tumeurs non urinaires développent des complications rénales moins sévères et moins fréquemment que des animaux atteints de carcinome transitionnel de la vessie (44, 47, 50, 55). Les chiens atteints de CTV seraient donc plus enclins à développer des complications rénales sous chimiothérapie de par la nature de leur cancer. En effet, le CTV prédispose ces chiens au développement d'une insuffisance rénale post-rénale, notamment par obstruction partielle ou complète du tractus urinaire. D'où l'importance de bien évaluer la fonction rénale avant de débiter le protocole de chimiothérapie, ainsi que de correctement suivre l'évolution de cette fonction au cours du traitement. Ainsi, étant donné la forte prédominance des CTV au sein des études retenues, il est possible que cela influence négativement le taux de complications rénales.

3.4.2.3.4. Sévérité des complications rénales

Parmi les onze études qui s'intéressent aux complications rénales, seulement six les classent selon leur gravité. Or, de la même façon que pour la toxicité gastro-intestinale, hormis la fréquence, il est essentiel de connaître la gravité des complications observées. Contrairement aux effets indésirables gastro-intestinaux pour lesquels on comptait trois classifications différentes, les études utilisent ici la même échelle. Même si la majorité des complications sont légères à modérées, les valeurs d'urée et de créatinine sériques correspondantes sont non négligeables. On ne compte que 3% de complications sévères, en particulier avec les polythérapies faisant intervenir la Cisplatine. La monothérapie à base de Piroxicam présente 93% de complications nulles et seulement 3% de légères, d'où une utilisation à priori sans danger (56). D'autres études sont nécessaires, et notamment avec des groupes contrôles, de façon à déterminer si les AINS utilisés en mono ou en polythérapie jouent un rôle dans la gravité des effets indésirables rénaux observés.

3.4.2.3.5. Diminution des complications rénales : perspectives d'avenir

De la même façon que pour les complications digestives, choisir des AINS spécifiques COX-2 permettrait-il de diminuer les effets indésirables rénaux ? L'étude menée par Lavalle *et al.* ne révèle pas de complications rénales chez des individus atteints de tumeurs mammaires traités en polythérapie, mais que ce soit avec le Firocoxib ou le Piroxicam (58). Chez Mc Millan *et al.*, 4% des animaux atteints de CTV et traités en monothérapie avec du Deracoxib présentent des paramètres rénaux augmentés, contre 3% avec du Piroxicam selon Knapp *et al.* (40, 56). Ainsi, selon ces trois études la fréquence des complications rénales ne serait pas significativement différente entre l'emploi d'un coxib ou d'un AINS non sélectif. Mais trop peu de travaux sont disponibles à ce sujet, des études supplémentaires sont nécessaires de façon à tirer des conclusions objectives sur le bénéfice des coxib dans la diminution des effets indésirables rénaux en chimiothérapie (**Tableau 38**).

Tableau 38 : Toxicité rénale chez des animaux traités avec des coxibs ou des AINS non sélectifs (40, 56, 58)

Réf	Traitement	Type tumoral	Toxicité rénale (%)
(40)	Deracoxib en monothérapie	CTV	4
(56)	Piroxicam en monothérapie		3

(58)	Firocoxib en polythérapie Piroxicam en polythérapie	Tumeur mammaire	Absence d'effets secondaires
------	--	-----------------	------------------------------

3.4.3. Effets indésirables hématologiques

3.4.3.1. Physiopathologie des AINS et effets indésirables hématologiques

L'effet des AINS sur les thrombocytes est lié à l'inhibition de COX-1 et s'accompagne d'une diminution de la production thrombocytaire de TXA2. Il en résulte alors une inhibition de l'agrégation plaquettaire et donc une augmentation du temps de saignement. Cette inhibition des thrombocytes est observée même aux doses thérapeutiques. Elle est compétitive et réversible pour tous les AINS, hormis l'Aspirine qui agit de façon irréversible et possède donc une action anti-agrégation durable. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 semblent dépourvus d'effets anti-agrégants. En effet, l'inhibition sélective de COX-2 diminue la production de PGE2 endothéliale mais n'influence pas la synthèse thrombocytaire de TXA2. Aux doses thérapeutiques usuelles, la plupart des AINS ne semblent pas induire de troubles hématologiques graves. Il s'agit le plus souvent d'anémie régénérative, ou de diminution de la concentration sanguine en hémoglobine liées aux pertes sanguines digestives. Ces troubles rétrocedent à l'arrêt des AINS. Bien plus rarement, des cas d'anémie hémolytique auto-immune (cas des fénamates), d'hémolyse, d'agranulocytose, de toxicité médullaire grave (phénylbutazone, indométacine) associée à des aplasies médullaires sont rapportées (22, 29-30).

3.4.3.2. Résultats concernant les effets indésirables hématologiques

3.4.3.2.1. Nature et fréquence des effets indésirables hématologiques dans les articles sélectionnés

Dans les articles étudiés, les répercussions hématologiques des protocoles de chimiothérapie se manifestent principalement par des anémies, des leucocytoses, des neutropénies et des thrombocytopenies. Neuf études sur les dix-neuf retenues relèvent ces complications hématologiques. Elles sont évaluées grâce à des numérations-formules sanguines de contrôle et sont recensées dans le **Tableau 39**.

Tableau 39 : Evaluation des complications hématologiques au sein des articles sélectionnés

Référence	Evaluation hématologique
(40)	
(41)	×
(42)	×
(43)	×
(44)	
(45)	
(46)	×
(47)	×
(48)	×
(49)	×
(50)	
(51)	×
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	×
(56)	
(57)	
(58)	

Sur 9 groupes traités, on relève en moyenne 20% de toxicité hématologique contre 38% chez le seul groupe contrôle pour lequel la toxicité est rapportée. La fréquence des complications hématologiques en fonction du type tumoral et du protocole de chimiothérapie est développée dans le **Tableau 40**.

Tableau 40 : Fréquence des complications hématologiques rencontrées en mono ou polythérapie dans les articles sélectionnés

Réf	Type tumoral	Effectif		Traitement		Effets indésirables hématologiques (%)	
		n _{tot}	n _{traité}	AINS	+ autres	groupe traité	groupe contrôle
(40)	CTV	26	26	Deracoxib		0	
(41)	<i>divers</i>	25	25	Piroxicam	Phosphate de tocéranibe	20	
(42)	CTV	38	38		Gemcitabine	26	
(43)	<i>tumeurs mammaires</i>	43	26		Carboplatine, doxorubicine, capecitabine, cisplatine, chirurgie		
(44)	CTV	39	14		Cisplatine		
(45)	CTV	7	7		laser + mitoxantrone		

(46)	CTV	45	31		Carboplatine	35	
(47)	CCSCB	17	17		Cisplatine	12	
	MMCB						
(48)	CTV	10	10		Radiothérapie + Mitoxantrone	33	
(49)	tumeurs nasales	8	8		Doxorubicine + Carboplatine	20	
(50)	CTV	14	14		Cisplatine		
(51)	CTV	55	55		Mitoxantrone	10	
(52)	CTV	18	18				
(53)	lymphomes	75	33		Doxorubicine		
(54)	CCSCB	17	17				
(55)	CTV	16	8		Cisplatine	37	35
(56)	CTV	34	34				
(57)	divers	62	62				
(58)	tumeurs mammaires	29	5	Piroxicam	Chirurgie + carboplatine		
			9	Firocoxib			
TOT		578	457			20% en moyenne	38% en moyenne

3.4.3.2.2. Sévérité des complications hématologiques dans les articles sélectionnés

88% des études s'intéressant aux désordres hématologiques classent ces complications en fonction de leur sévérité. De la même façon que pour la toxicité gastro-intestinale, on compte parmi les articles sélectionnés trois classifications différentes que l'on nommera arbitrairement n°1, n°2 et n°3. Les classifications n°1, n°2 et n°3 sont respectivement utilisées par une, trois et quatre études. Les critères sur lesquels reposent ces trois classifications sont développés dans la **Figure 18**.

Figure 18 : Description des trois classifications des complications hématologiques retrouvées dans la sélection d'études

Grade de la neutropénie	[GNN] ($\times 10^9/L$)	Etudes concernées
1	< 3.5	(49)
2	< 2	
3	< 1	
4	< 0.5	

Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité hématologique selon la classification n°1, d'après (49)

Toxicité	[GNN] ($\times 10^3/\mu L$)	[PLA] ($\times 10^3/\mu L$)	Etudes concernées
Nulle	3-12	200-900	(46), (47), (55)
Légère	2-2.9	100-199	
Modérée	1-1.9	50-99	
Sévère	<1	<50	

Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité hématologique selon la classification n°2, d'après (44)

Toxicité	[GNN] ($\times 10^3/\mu L$)	[PLA] ($\times 10^3/\mu L$)	Etudes concernées
0	/	/	(41), (42), (43), (48)
1	1.5-2.5	100-200	
2	1-1.499	50-99	
3	0.5-0.99	15-49	
4	<0.5	<15	

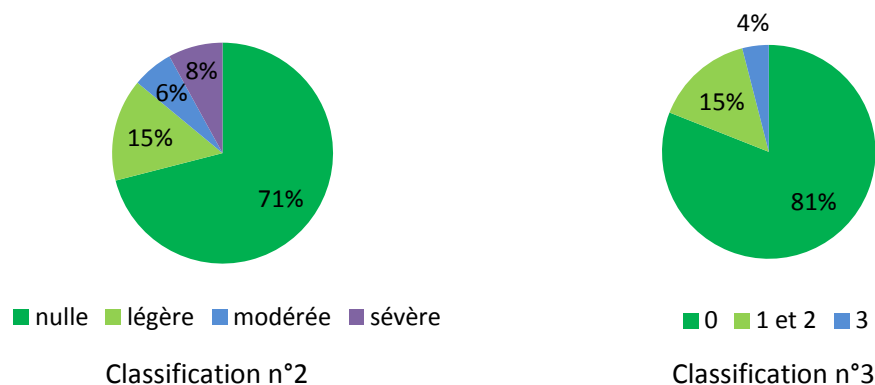
Critères employés pour définir la sévérité de la toxicité hématologique selon la classification n°3, d'après la *Veterinary Cooperative Oncology Group Criteria* (41)

Selon l'étude (49), seulement un quart de la population traitée présente des désordres hématologiques, les deux animaux concernés présentant des complications hématologiques de grade 1 à 3. D'après les études (46), (47) et (55), basées sur la classification n°2, 71% des individus traités ne présentent pas de complications. Quand une toxicité est relevée, elle est légère dans plus d'un cas sur deux. Enfin, sur les quatre études qui adoptent la classification n°3, seulement 19% des individus présentent une toxicité hématologique, avec dans la grande majorité des cas une toxicité de grade 1 à 2 (**Tableau 41, Figure 19**).

Tableau 41 : Classification de la sévérité des complications hématologiques en fonction des classifications n°1, n°2 ou n°3 chez les individus présentant des signes de toxicité, au sein des études sélectionnées

Selon la classification n°1					
Réf	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
(49)	75	12.5	0	12.5	0
Selon la classification n°2					
Réf	nulle (%)	légère (%)	modérée (%)	sévère (%)	
(46)	64	13	13	10	
(47)	88	12	0	0	
(55)	65	21	0	14	
Moy	71%	15%	6%	8%	
Selon la classification n°3					
Réf	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
(41)	84	16		0	0
(42)	68	16	5	11	0
(48)	70	0	30	0	0
(43)	100	0	0	0	0
Moy	81%	15%		4%	0%

Figure 19 : Répartition des différents niveaux de sévérité des complications hématologiques dans les études utilisant les classifications n°2 et 3



3.4.3.3. Discussion autour des effets hématologiques observés

3.4.3.3.1. Homogénéité des méthodes d'évaluation

Les mesures des complications hématologiques sont basées sur les numération-formules, ce qui assure homogénéité et objectivité entre les études. Cependant, même si le taux de plaquettes est souvent rapporté, il n'est pas disponible pour toutes les études (ex :

49). De même, les anémies ne sont étudiées que de façon anecdotique dans quelques études, sans que l'on dispose véritablement de leur grade.

3.4.3.3.2. Fréquence des complications hématologiques : quelles tendances en tirer ?

La toxicité hématologique demeure moins étudiée que les toxicités rénale ou gastro-intestinale, avec la moitié des études recueillies qui s'intéressent à la toxicité hématologique. Sur les neuf études concernées, on relève en moyenne 20% de complications hématologiques chez les individus traités en mono ou polythérapie, ce qui n'est pas négligeable. Contrairement aux complications rénales, la fréquence des complications hématologiques est assez homogène entre les différents protocoles de chimiothérapie, et on ne constate pas de gros écart de toxicité d'un protocole à un autre.

Selon Boria *et al.*, Mutsaers *et al.* et Knapp *et al.*, il n'existerait pas de différence significative entre la toxicité hématologique relevée chez les sujets traités et celle des sujets contrôles (47, 53, 55). Cependant, étant donné que l'on ne dispose des valeurs chiffrées de la toxicité hématologiques du groupe contrôle que dans une seule de ces trois études, ceci est à considérer avec prudence. Ainsi, selon Knapp *et al.*, 37% des animaux atteints de carcinome transitionnel de la vessie recevant de la Cisplatine associée à du Piroxicam présentent des complications hématologiques, contre 35% des animaux recevant de la Cisplatine seule (55). Des études supplémentaires incluant des groupes contrôles sont nécessaires pour déterminer si l'ajout d'AINS en polythérapie exacerbe les effets indésirables hématologiques rencontrés en chimiothérapie anti-cancéreuse.

3.4.3.3.3. Sévérité des complications hématologiques

Avec trois classifications différentes, on note là encore une hétérogénéité dans la classification de la sévérité des complications hématologiques observées. Ceci limite encore une fois la comparaison entre les études recueillies. Malgré ce manque d'uniformité, il est tout de même possible de dégager une certaine tendance aux complications de bas grade. Ainsi, si l'on considère les travaux de Boria *et al.* et Knapp *et al.*, on note que la moitié des complications sont classées comme légères (46, 47, 55).

3.4.3.3.4. Diminution des complications hématologiques : perspectives d'avenir

Les travaux menés par Mc Millan *et al.* indiquent l'absence totale de complications hématologiques chez des individus atteints de carcinome transitionnel de la vessie et traités avec du Deracoxib (40). Cependant, en l'absence de données sur la toxicité hématologique rencontrée chez des individus atteints de CTV et traités avec du Piroxicam, il est impossible de savoir si le Deracoxib utilisé en monothérapie présente un réel avantage par rapport au Piroxicam. De même, les taux de complications respectifs du Firocoxib ou du Piroxicam utilisés en polythérapie lors de tumeurs mammaires n'étant pas renseignés, des études supplémentaires seront nécessaires de façon à déterminer si l'emploi de tels coxibs limite les complications hématologiques rencontrées en chimiothérapie anti-cancéreuse.

3.4.4. Autres effets indésirables

3.4.4.1. Physiopathologie des AINS et autres effets indésirables

Si les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux ou hématologiques sont les plus courants, d'autres effets indésirables sont induits par l'emploi des AINS. Ainsi, on rencontre également des complications cardio-vasculaires avec notamment des troubles ischémiques, de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques ou des oedèmes. Les AINS ont aussi un effet sur la fonction de reproduction, avec des risques d'infertilité ou de malformations congénitales et la fonction hépatique, avec de possibles ictères, des risques d'encéphalopathies hépatiques, d'élévation des transaminases, d'hépatite aigüe ou chronique et de nécrose hépatocellulaire. Comme toute substance thérapeutique, ils peuvent provoquer des allergies ou des réactions dermatologiques (érythème, photosensibilisation, asthme, choc anaphylactique, etc) (22, 29, 30, 32).

3.4.4.2. Toxicité autre des AINS au sein des articles retenus

Parmi ces « autres » effets indésirables, seules les complications hépatiques sont relevées au sein des études sélectionnées. Une unique étude s'intéresse à ce type de toxicité. Mc Millan *et al.* relèvent ainsi une élévation des PAL, ALAT et GGT chez 42% des animaux atteints de CTV et traités avec du Deracoxib (40). Cette augmentation d'activité des enzymes hépatiques est expliquée dans 91% des cas par autre chose que les AINS (hypercorticisme, traitement de phénobarbital à long terme, ...). L'augmentation des

paramètres hépatiques induite par la prise de deracoxib n'est avérée que dans un cas (9%), sans qu'aucune répercussion clinique n'ait jamais été notée.

Si au sein de la littérature, ces complications autres que gastro-intestinales, rénales ou hématologiques ne sont pas à négliger, elles ne sont que très rarement relevées au sein des études sélectionnées.

Si les effets indésirables observés dans les études retenues sont non négligeables, il reste aujourd'hui difficile, voire impossible, d'évaluer dans quelle mesure cette toxicité est liée à l'utilisation des AINS ou à celle des autres médicaments de chimiothérapie. Par ailleurs, l'amélioration de la survenue et du degré des effets indésirables observés avec les AINS COX-2 spécifiques reste encore à prouver.

4. Synthèse

Actuellement, une analyse statistique type méta-analyse ou autre n'est pas réalisable par manque d'études satisfaisant aux exigences de qualité méthodologique imposée par ces méthodes : Trop peu d'études comportant un groupe contrôle, des effectifs faibles dans les quelques études comportant un groupe contrôle, des types tumoraux différents, des plans thérapeutiques hétérogènes... Nous ne pouvons donc pas répondre avec certitude à notre interrogation initiale : **lorsqu'ils sont utilisés seuls et/ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses, les AINS améliorent-ils la survie des carnivores domestiques atteints d'une tumeur ?**

Actuellement, il n'existe donc pas de preuve suffisante dans la littérature vétérinaire quant à une amélioration de la survie chez les chiens atteints de tumeurs et traités avec un AINS.

CONCLUSION

Les AINS sont aujourd'hui largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Peu coûteux, ils sont facilement utilisables en routine et leur mode d'action est désormais bien connu. On sait aujourd'hui que la cible de leur action inhibitrice, les cyclo-oxygénases, sont sur-exprimées dans certains processus tumoraux et qu'elles participent aux différentes étapes du développement tumoral, même si les mécanismes précis demeurent encore méconnus. Forts de cette découverte, les essais cliniques se sont multipliés de façon à tester l'efficacité anticancéreuse de cette classe thérapeutique habituellement utilisée pour ses vertus anti-inflammatoire et analgésique.

Si l'utilisation des AINS en monothérapie ou en polythérapie adjuvante est en vogue, ce travail démontre cependant qu'il est à l'heure actuelle encore impossible de conclure à une quelconque efficacité des AINS en cancérologie. Trop peu de travaux existent, et la littérature disponible présente des design, des populations, des types tumoraux et des traitements trop différents pour pouvoir les comparer objectivement. Si les résultats d'espérance de vie et de rémission sont significativement peu différents avec ou sans AINS, il semblerait tout de même que les coxibs présentent les meilleurs résultats. Cette conclusion est à considérer avec prudence étant donné le peu d'études dont nous disposons. Des études comparatives supplémentaires et plus rigoureuses sont nécessaires pour juger avec certitude de l'efficacité clinique des AINS en chimiothérapie anticancéreuse.

Face à l'utilisation croissante des AINS dans ce domaine, se pose alors la question de leur toxicité. Si leur efficacité est remise en cause, les effets indésirables eux sont indéniables puisqu'on rapporte en moyenne 36% de complications gastro-intestinales, 17% de rénales et 20% de troubles hématologiques. Si les désordres rapportés sont la plupart du temps de grade faible à modéré, ils semblent exacerbés dans certains types tumoraux comme le carcinome transitionnel de la vessie, où le dysfonctionnement de l'appareil urinaire favorise les complications rénales. Face à cette incidence d'effets indésirables, il est aujourd'hui impossible de recommander l'utilisation en routine des AINS en chimiothérapie anticancéreuse. Dans une volonté de diminuer ces effets, les coxibs représentent

aujourd'hui un espoir et sont de plus en plus étudiés. Cependant, notre travail ne rapporte pas de différence significative entre l'incidence d'effets secondaires avec un AINS classique ou avec un AINS sélectif. Des études supplémentaires sont nécessaires, d'une part de façon à établir la part réelle de toxicité inhérente aux AINS utilisés en association avec d'autres molécules cytotoxiques ainsi que pour évaluer l'avantage des coxib dans la réduction des effets indésirables.

Si l'efficacité et l'innocuité des AINS en chimiothérapie anticancéreuse semblent décevantes, ceux-ci présentent pourtant d'autres qualités susceptibles de constituer un intérêt en cancérologie. Il ne faut ainsi pas oublier leur propriété analgésique, qui pourrait trouver toute son importance dans l'apaisement de fortes douleurs d'origine tumorale, puisqu'il a par exemple été montré que l'administration d'un inhibiteur spécifique COX-2 chez des rats atteints d'ostéosarcome permettait de diminuer la douleur, jusqu'à quasiment la supprimer... Ce rôle palliatif n'est pas à négliger et permettrait, dans les cas inopérables, d'augmenter la qualité de vie des animaux. Par ailleurs, des travaux prometteurs ont récemment révélé l'intérêt des AINS dans la réversion des chimiorésistances de type MDR, dont le mécanisme fait intervenir COX-2.

AGREMENT SCIENTIFIQUE



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

Je soussigné, **Patrick VERWAERDE**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **GUERLIN Maud** intitulée « *Synthèse bibliographique critique de l'utilisation clinique des AINS en cancérologie chez les carnivores domestiques* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 15/11/2012
Docteur **Patrick VERWAERDE**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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

Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Christian VIRENQUE**



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



Par délégation de signature au
vice-président **Arnaud Le Padellec**


Mlle Maud GUERLIN
a été admis(e) sur concours en : 2007
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 30/06/2011
a validé son année d'approfondissement le : 10/07/2012
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

ANNEXES

Annexe 1 : Types d'études au sein des travaux sélectionnés

Réf.	Prospective	Rétrospective	Randomisée	Contrôle		
				non	oui	
					interne	externe
(40)	×			×		
(41)	×			×		
(42)	×			×		
(43)		×			×	
(44)	×					×
(45)		×		×		
(46)	×					×
(47)	×			×		
(48)	×			×		
(49)		×		×		
(50)		×		×		
(51)	×			×		
(52)	×			×		
(53)	×					×
(54)	×			×		
(55)	×		×		×	
(56)	×			×		
(57)	×			×		
(58)	×		×		×	
Total	79%	21%	10%	68%	50%	50%

Annexe 2 : Taille des effectifs totaux, traités et contrôles pour chaque étude

Réf.	Eff tot	Eff traité	Eff controle
(40)	26	26	
(41)	25	25	
(42)	37	37	
(43)	43	26	17
(44)	39	14	25
(45)	8	8	
(46)	45	31	14
(47)	20	20	
(48)	10	10	
(49)	8	8	
(50)	14	14	
(51)	55	55	
(52)	18	18	
(53)	75	33	42
(54)	17	17	
(55)	16	8	8
(56)	34	34	
(57)	62	62	
(58)	29	14	15
Total	581	460	121
Moyenne	30	24	20
Médiane	26 [8-75]	20 [8-62]	16 [8-42]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 RIZZO M. T. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis *ELSEVIER Clinica Chimica Acta* 412, 2011, p 671-687
- 2 RODRIGUES S., BRUYNEEL E., RODRIGUE C. M., SHAHIN E., GESPACH C. Cyclooxygenase 2 and carcinogenesis *Bull Cancer* 2004; 91(special) ; p 61-76
- 3 GREENHOUGH A., SMARTT H.J.M, MOORE A.E., ROBERTS H.R., WILLIAMS A.C., PARASKEVA C. and KAIDI A. The COX-2/PGE2 Pathway : key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment *Carcinogenesis vol.30 no.3* , 2009, p 377-386
- 4 DORE M. Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers *Veterinary Pathology* 2011, 48 ; p 254-265
- 5 OSHIMA H., OGUMA K., DU Y-C and OSHIMA M. Prostaglandin E2, Wnt, and BMP in gastric tumor mouse models *The official journal of the Japanese Cancer Association*, October 2009, vol.100, no.10, p 1779-1785
- 6 HATA A. N., BREYER R. M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors : Multiple roles in inflammation and immune modulation, *Pharmacology & Therapeutics* 103 (2004) ; p 147– 166
- 7 DIVVELA A. K. C., CHALLA S. R., TAGARAM I. K. Pathogenic role of Cyclooxygenase-2 in cancer, *Journal of Health Science* 2010, 56 ; p 502-516
- 8 DANNENBERG A. J., ALTORKI N. K., BOYLE J. O., DANG C., HOWE L. R., WEKSLER B. B., SUBBARAMAIAH K. Cyclo-oxygenase 2 : a pharmacological target for the prevention of cancer, *THE LANCET Oncology Vol 2*, September 2001, p 544-551
- 9 Matias E. VALSECCHI, Sherry C. POMERANTZ, Rebecca JASLOW, William TESTER, Reduced risk of bone metastasis for patients with breast cancer who use COX-2 inhibitors, *Clinical Breast Cancer* Volume 9, Issue 4, November 2009, p 225-230
- 10 GOSH N., CHAKI R., MANDAL V., MANDAL S. C., COX-2 as a target for cancer chemotherapy, *Pharmacological Reports*, 2010, 62, p 233-244
- 11 MERIC J-B., ROTTEY S., OLAUSSEN K., SORIA J-C., KHAYAT D., RIXE O., SPANO J-P., Cyclooxygenase-2 as target for anticancer drug development, *Critical Reviews in*

- Oncology/Hematology* 59, 2066, p 51-64
- 12 ZHA S., YEGNASUBRAMANIAN V., NELSON W.G., ISAACS W.B., DE MARZO A.M., Cyclooxygenase in cancer : progress and perspective, *Cancer Letters* 215, 2004, p 1-20
 - 13 ANDRIEU J.M., COLONNA P., LEVY R. Cancers: guide pratique d'évaluation de traitement et de surveillance, Ed. *ESTEM*, 1997, p 2-18
 - 14 BRAUN C. A., ANDERSON C. M., Pathophysiology : functional alterations in human health, Ed. *Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins*, 2007, p 155-159
 - 15 GAUZERAN D., Lésions à risque et cancers de la bouche: diagnostic et traitement, Ed. *CdP Wolters Kluwer France*, 2007, p 41-52
 - 16 BLAIN H., JOUZEAU J.Y., NETTER P., JEANDEL C., Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2. Intérêt et perspectives, *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 ; p 978-988
 - 17 DUBOIS R.N., ABRAMSON S.B., CROFFORD L., GUPTA R.A., SIMON L.S., VAN DE PUTTE L.B.A, LIPSKY P.E., Cyclooxygenase in biology and disease, *FASEB Journal* , 12 ; 1998 ; p 1063-1073
 - 18 RIVIERE J.E., Papich M.G., Veterinary pharmacology and therapeutics, Ninth Edition, Ed. *WILEY-BLACKWELL*, p 468-469
 - 19 KULKARNI S.K., JAIN N.K., SINGH A., Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors, *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000 Jun ;22 (5) ; p 291-298.
 - 20 JOUZEAU J.Y., DAOUPHARS M., BENANI A., NETTER P., Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, *Gastroenterol Clin Biol*, Ed. *MASSON*, 2004 ; 28 ; p C7-C17
 - 21 ARONSON J.K., Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs, Ed. *ELSEVIER*, 2010, p 225-228
 - 22 GOLDMAN-MOTTET S. *Utilisation, toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens : Actualités*, Thèse méd. vét., Alfort. 2004; p 39-50
 - 23 FOLLIOU C., *Affections digestives nécessitant l'emploi de médicaments humains chez les carnivores domestiques*, Thèse méd. vét., Alfort, 2003; p 16-18
 - 24 SCHRIER R.W., Atlas of Diseases of the Kidney, Volume 1, Current Medicine Ed., 1999, 11.14

- 25 MENDONÇA L. L. F., KHAMASHTA M. A., NELSON-PIERCY C., HUNT B. J., HUGHES G. R. V., Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility, *Rheumatology* (2000) 39 (8): 880-882.
- 26 SILVA C. A., BONFA E., ØSTENSEN M., Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs, *Arthritis Care & Research*, Vol. 62 No. 12, December 2010, p 1682–1690
- 27 DEVAUX D., *Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens en chimiothérapie anti-cancéreuse : actualités*, Thèse méd. Vét., Alfort, 2008, p 26-27.
- 28 MARTIN D., *AINS et douleur : actualités chez les carnivores domestiques*, Thèse méd. Vét., Toulouse, 2003, p. 67.
- 29 Esselinckx W., Promesses (tenues ?) des AINS « sélectifs », *Louvain Médical*, VOL.123, Novembre 2004, p S327-S331.
- 30 Wirtha H-P., Hürlimann R., Flückiger T., Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : principaux effets indésirables, *CURRICULUM Forum Med Suisse*, 2006 ; 6 ; p 284-290.
- 31 BANNWARTH B., Inhibiteurs sélectifs de COX-2 : AINS et estomac enfin réconciliés ?, *Gastroenterol Clin Biol*, Ed. Masson, 2001 ; 25 ; p B79-B84.
- 32 Nicolas J-F., Cousin F., Thivolet J., Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie, *Ed. John Libbey Eurotext*, 2001, p 109-119.
- 33 Lu X., Xie W., Reed D., Bradshaw W.S., Simmons D.L., Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts, *PNAS*, Août 1995 vol. 92 no. 17, p 7961-7965.
- 34 Kusuhara H., Matsuyukia H., Matsuura M., Imayoshia T., Okumotoa T., Matsuib H., Induction of apoptotic DNA fragmentation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cultured rat gastric mucosal cells, *European Journal of Pharmacology*, Volume 360, Issues 2–3, Novembre 1998, p 273–280
- 35 KHAN Z., KHAN N., TIWARI R.P., SAH N.K., PRASAD GBKS, BISEN P.S., Biology of COX-2 : An application in cancer therapeutics, *Current Drug Targets*, 2011, 12, p 1082-1093
- 36 Castelao J.E., Bart R.D., DiPerna C.A., Sievers E.M., Bremner R.M., Lung Cancer and Cyclooxygenase-2, *Ann Thorac Surg*, 2003; 76 : p 1327-1335
- 37 HUGUIER M., FLAHAULT A., Biostatistiques au quotidien , Ed. scientifiques et médicales Elsevier, 2000, p 149-152

- 38 BERGERAT J.P., DUFOUR P., OBERLING F., Onco-hématologie Guide pratique, Collection Réflexes, Ed. Heures de France, 1996, p 45
- 39 Mutsaers A.J., Wider W.R., Knapp D.W., Canine transitional cell carcinoma, *J Vet Intern Med* 2003 ; 17, p 136-144
- 40 Mc Millan S.K., Boria P., Moore G.E., Widmer W.R., Bonney P.L., Knapp D.W., Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *JAVMA*, Vol 239, N°8, October 15, 2011, p 1084-1089
- 41 Chon E., Mc Cartan L., Kubicek L.N., Vail D.M., Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and Piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours) : a phase I dose-finding study, *Veterinary and comparative oncology*, Blackwell Publishing Ltd, 2011, doi : 10.1111/j.1476-5829.2011.00265.x, p 1-10
- 42 Marconato L., Zini E., Lindner D, Suslak-Brown L., Nelson V., Jeglum A.K., Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *JAVMA*, Vol 238, n° 8, April 15, 2011, p 1004-1010
- 43 Marconato L., Romanelli G., Stefanello D., Giacoboni C., Bonfanti U., Bettini G., Finotello R., Verganti S., Valenti P., Ciaramella L., Zini E., Prognosis factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma : 43 cases (2003-2008), *JAVMA*, Vol 235, n°8, October 15, 2009, p 967-972
- 44 Greene S.N., Lucroy M.D., Greenberg C.B., Bonney P.L., Knapp D.W., Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *JAVMA*, Vol 231, n° 7, October 1, 2007, p 1056-1060
- 45 Upton M.L., Tangner C.H., Payton M.E., Evaluation of carbon dioxide laser ablation combine with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma, *JAVMA*, Vol 228, n°4, February 15, 2006, p 549-562
- 46 Boria P.A., Glickman N.W., Schmidt B.R., Widmer W.R., Mutsaers A.J., Adams L.G., Snyder P.W., DiBernardi L., de Gortari A.E., Bonney P.L., Knapp D.W., Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *Veterinary and comparative oncology*, Blackwell Publishing Ltd, 2005, 3, 2, p 73-80
- 47 Boria P.A., Murry D.J., Bennett P.F., Glickman N.W., Snyder P.W., Merkel B.L., Schlittler D.L., Mutsaers A.J., Thomas R.M., Knapp D.W., Evaluation of cisplatin combined with

- piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs, *JAVMA*, Vol 224, n° 3, February 1, 2004, p 388-394
- 48 Poirier V.J., Forrest L.J., Adams W.M., Vail D.M., Piroxicam, mitoxantrone and coarse fraction radioterapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in 10 dogs : a pilot study, *Journal of the American animal hospital association*, March-April 2004, Vol 40, transitional cell carcinoma treatment, p131-136
- 49 Langova V., Mutsaers A.J., Phillips B., Straw R., Treatment of 8 dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam, *Australian veterinary journal*, Vol 82, n° 11, November 2004, p 676-680
- 50 Mohammed S.I., Craig B.A., Mutsaers A.J., Glickman N.W., Snyder P.W., de Gortari A.E., Schlittler D.L., Coffman K.T., Bonney P.L., Knapp D.W., Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, in combination with chemotherapy on tumor response , apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Molecular cancer therapeutics*, Vol 2, February 2003, p 183-188
- 51 Henry C.J., McCaw D.L., Turnquist S.E., Tyler J.W., Bravo L., Sheafor S., Straw R.C., Dernel W.S., Madewell B.R., Jorgensen L., Scott M.A., Higginbotham M.L., Chun R., Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma, *Clinical cancer research*, Vol 9, February 2003, p 906-911
- 52 Mohammed S.I., Bennett P.F., Craig B.A., Mutsaers A.J., Glickman N.W., Snyder P.W., Widmer W.R., De Gortari A.E., Schlittler D.L., Bonney P.L., Knapp D.W., Effects of the cyclooxygenase inhibitor, Piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Cancer research* 62, January 15, 2002, p 356-358
- 53 Mutsaers A.J., Glickman N.W., De Nicola D.B., Widmer W.R., Bonney P.L., Knapp D.W., Hahn K.A., Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs, *JAVMA*, Vol 220, n° 12, June 15, 2002, p 1813-1817
- 54 Schmidt B.R., Glickman N.W., De Nicola D.B., Knapp D.W., De Gortari A.E., Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs, *JAVMA*, Vol 218, n° 11, June 1, 2001, p 1783-1785
- 55 Knapp D.W., Glickman N.W., De Nicola D.B., Widmer W.R., Bonney P.L., Adams L.G., Kuczek T., de Gortari A.E., Ilan C., Glickman L.T., Cisplatin versus cisplatin combined with

- piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 46, p 221-226
- 56 Knapp D.W., Richardson R.C., Chan T.C.K., Bottoms G.D., Widmer W.R., de Nicola D.B., Teclaw R., Bonney P.L., Kuczek T., Piroxicam therapy in 3 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, *JVIM*, Vol 8, n° 4, July-August, 1994, p 273-278
- 57 Knapp D.W., Richardson R.C., Bottoms G.D., Teclaw R., Chan T.C.K., Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors, *Cancer Research Pharmacol*, 1992, 29, p 214-218
- 58 Lavallo G.E., Bonolo de campos C., Bertagnolli A.C., Cassali G.D., canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors, *In vivo*, 26, 2012, p375-380
- 59 Muller-Bolla M., Bourgeois D., Sixou M., Lupi-Pégurier L., Velly A.M., L'épidémiologie clinique dans la pratique quotidienne du chirurgien dentiste, Ed CDP, Mémentos, Wolters Kluwer France, 2009, p 37-38
- 60 de M. Souza C. H., Toledo-Piza E., Amorin R., Barboza A., Tobias K.M., Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment, *Can Vet Journal* 2009, 50, p506–510

Toulouse 2012,

NOM et prénom : GUERLIN Maud

TITRE : Synthèse bibliographique critique de l'utilisation clinique des AINS en cancérologie chez les carnivores domestiques

RESUME :

Suite à la découverte de l'implication des COX dans la carcinogénèse, les AINS, classiquement utilisés comme anti-inflammatoires, anti-pyrétiques et analgésiques trouvent aujourd'hui une nouvelle indication en cancérologie.

Après avoir rappelé les bases théoriques et expérimentales ayant encouragé l'utilisation des AINS en cancérologie, ce travail propose une synthèse comparative critique de l'efficacité des AINS en chimiothérapie, à partir des essais cliniques actuellement disponibles.

Ainsi, les AINS et les coxib utilisés en chimiothérapie anticancéreuse n'ont pas encore fait leurs preuves et des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer leur efficacité clinique comme agent de chimiothérapie. Les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et hématologiques des AINS classiques sont trop importants pour pouvoir en recommander l'emploi, et l'innocuité des coxib utilisés en monothérapie ou en chimiothérapie adjuvante reste à démontrer avant de recommander leur emploi en routine.

MOTS CLEFS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens, cox-2 sélectifs, chimiothérapie, anticancéreuse, chien, chat

ENGLISH TITLE : Critical bibliographical synthesis of the clinical use of NSAID in cats and dogs oncology.

RESUME :

Further to discovery of COX carcinogenesis involvement, NSAID, commonly used for their anti-inflammatory, antipyretic and analgesic property, presents a new potential indication in oncology.

After reminding theoretical and experimental basis that encouraged NSAID use in oncology, this study proposes a critical comparative synthesis of NSAID efficiency in oncology, going by available clinical trials.

Thus, NSAID and coxib used as chemotherapeutic agents haven't yet proved their effectiveness and additional studies are necessary in order to evaluate their clinical effectiveness. Adverse gastrointestinal, renal and hematologic effects of non selective NSAID are too significant to recommend their use, and innocuousness of coxib used in monotherapy or adjuvant chemotherapy remains to be demonstrated before recommending routine use.

KEY WORDS : Non steroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2, chemotherapy, antitumoral, dogs, cats