

Année 2008



**UTILISATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON
STÉROÏDIENS EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE :
ACTUALITÉS**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

le.....

Par

Damien DEVAUX

Né le 26 avril 1982 à Reims (Marne)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Madame COMBRISON

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Madame MAUREY-GUENEC

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, CLERC Bernard

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISON Huguette Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISON Huguette Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-UNITE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mlle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ÉLEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES ÉQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Maître de conférences

<p>- UNITE DE MEDECINE M. PUCHELOU Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Ingénieur de recherche Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Melle PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattaché au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Brangère, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mlle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel Mlle HALOS Léa, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIostatistiques M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BÉTAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattaché au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	---

Mme CALAGUE, Professeur d'Éducation Physique

* Responsable de l'Unité

Remerciements

A notre Président de thèse :

M. le professeur de la Faculté de Médecine de Créteil

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

Hommage respectueux.

A notre jury de thèse :

Mme COMBRISSON, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

qui a été l'instigateur de ce travail et nous a fait bénéficier de ses conseils.

Sincères remerciements.

Mme MAUREY-GUENEC, Maitre de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

A mes parents,

Vous avez toujours été présents et m'avez toujours soutenu. Merci de tout cœur car sans votre aide et votre patience, je n'en serais pas là aujourd'hui.

A ma sœur,

Nous avons partagé plein de supers moments depuis 20 ans, j'espère que notre complicité durera toujours.

A Laurence,

Pour ton amour et ton soutien depuis 5 ans. Il reste tant de choses à faire.

A mes amis, vous êtes ma deuxième famille.

A mes grands-mères défunttes, Vous me manquez.

UTILISATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

EN CHIMIOThERAPIE ANTI CANCEREUSE : ACTUALITES

NOM et Prénom : DEVAUX Damien

Résumé :

Les AINS, malgré une grande diversité chimique, ont la propriété commune de bloquer les cyclo-oxygénases (COX), enzymes responsables de la formation de prostaglandines. Celles-ci, outre leur rôle pro-inflammatoire, ont un rôle physiologique important et leur inhibition est à l'origine de la plupart des effets indésirables des AINS. La découverte de 2 isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 physiologique et COX-2 inductible) a permis le développement de molécules inhibant préférentiellement COX-2 et l'élargissement des indications thérapeutiques. La mise en évidence de l'expression de COX-2 dans de nombreux phénomènes tumoraux a conduit à utiliser les AINS comme molécule de chimiothérapie anticancéreuse. Bien que le mécanisme par lequel les AINS inhibent la croissance tumorale reste encore incompris, des études cliniques ont démontré l'effet bénéfique de l'utilisation du piroxicam seul ou associé à d'autres molécules de chimiothérapies dans le traitement du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie chez le chien.

Mots clés : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN / AINS / CHIMIOThERAPIE / TUMEUR / CYCLO-OXYGENASE / COX / PIROXICAM / CARNIVORE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. COMBRISSE

Assesseur : Dr. MAUREY-GUENEC

Adresse de l'auteur :

M. DEVAUX Damien

276 bd Pommery

51100 Reims France

UTILISATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CANCER CHEMOTHERAPY: UPDATE

SURNAME : DEVAUX

Given name : Damien

Summary :

NSAIDs, despite a great chemical diversity, have the same property blocking the cyclooxygenase (COX), enzyme which induces prostaglandin synthesis. Those, in addition to their pro-inflammatory role, have an important physiological role and their inhibition is at the origin of the majority of the adverse effects of NSAIDs. The discovery of 2 isoforms the cyclooxygenase (physiological COX-1 and inducible COX-2) allowed the development of molecules preferentially inhibiting COX-2 and the widening of the therapeutic indications. The description of the expression of COX-2 in many tumoral phenomena resulted in using the NSAIDs like molecule of anti-cancer chemotherapy. Although the mechanism by which the NSAIDs inhibit the tumoral growth remains still misunderstood, clinical studies showed the beneficial effect of the use of the piroxicam only or associated other molecules of chemotherapies in the treatment of transitional cells carcinoma of the bladder in the dog.

Keywords: NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS / NSAIDS / CHEMOTHERAPY / TUMOR / CYCLOOXYGENASE / COX / PIROXICAM / CARNIVORE / DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. COMBRISSE

Assessor : Dr. MAUREY-GUENEC

Author's address:

Mr DEVAUX Damien

276 bd Pommery

51100 Reims France

Table des matières

Liste des tableaux	5
Liste des figures	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction	11
Première partie : Présentation générale des anti-inflammatoires non stéroïdiens	13
I. Classification et pharmacologie	13
A. Présentation et classification	13
B. Pharmacologie	16
1. Pharmacocinétique	16
a) Résorption	16
b) Diffusion et distribution tissulaire.....	17
2. Biotransformations	19
3. Elimination	19
a) Elimination rénale	19
b) Elimination biliaire.....	21
C. Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	22
1. Mécanisme général.....	22
a) Rappel sur la réaction inflammatoire	22
b) Interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique et inhibition de la synthèse de prostaglandines.	24
2. Les cyclo-oxygénases : des cibles privilégiées	27
a) Les différentes isoformes	27
b) Mécanisme d'action des AINS.....	31
c) Autres voies d'action.....	32
d) Conséquences thérapeutiques.....	36
3. Actions pharmacologiques	40
a) Activité anti-inflammatoire	40

b)	Activité analgésique	40
c)	Activité antipyrétique	41
d)	Activité anticoagulante	41
II.	Effets secondaires des AINS	45
A.	Effet, prévention et traitement des effets secondaires digestifs	45
1.	Physiopathologie	45
2.	Prévention (40,68,84,125)	48
3.	Traitement (55,125)	48
B.	Effet et prévention des effets secondaires rénaux	49
1.	Rôle des prostaglandines dans la fonction rénale	49
a)	Maintien du flux sanguin rénal	49
b)	Libération de rénine	49
c)	Diurèse et natriurèse	49
2.	Classification des effets indésirables rénaux et mécanismes d'apparition.	50
a)	Les insuffisances rénales aiguës	50
b)	Les nécroses papillaires	51
c)	La rétention hydrosodée	51
3.	Traitement	51
C.	Effet et prévention des troubles hématologiques	52
1.	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	52
2.	Toxicité médullaire	52
D.	Autres effets toxiques	53
1.	Hépatiques	53
2.	Nerveux (34)	53
3.	Cutanéo-muqueux et allergiques	54
4.	Gestation et mise bas	54
E.	Toxicité des inhibiteurs sélectifs COX-2 en médecine humaine	56
1.	Problématique	56
2.	Elément de réponse pharmacologique	56

Deuxième partie : Processus tumoraux et expression de la cyclo-oxygénase 57

I.	Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans certaines tumeurs	57
----	--	----

A.	Rappel du rôle de la cyclo-oxygénase	57
B.	Phénomènes tumoraux et expression de COX-2.....	57
1.	Expression de la cyclo-oxygénase dans certains cancers humains	57
2.	Expression de COX-2 dans les néoplasies des carnivores domestiques	60
C.	Expression de COX-2 et type cellulaire	63
D.	Expression de COX-2 : Un facteur pronostic ?.....	66
II.	Les rôles potentiels de COX-2 dans le développement de ces tumeurs.....	68
A.	Un mécanisme incompris	68
B.	COX-2 et naissance de la tumeur	70
C.	COX-2 et néovascularisation	71
D.	COX-2 et progression tumorale	72

Troisième partie : Les AINS en chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques..... 73

I.	Rappels sur les tumeurs cibles : pronostic et traitements conventionnels chez les carnivores domestiques	73
A.	Le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (TCC).....	73
1.	Présentation	73
2.	Traitements conventionnels et résultats	74
B.	Le carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale.....	78
1.	Présentation	78
2.	Traitement conventionnel.....	78
3.	Pronostic.....	79
II.	Etude clinique de l'intérêt des AINS dans le traitement de certains processus tumoraux en médecine vétérinaire.	81
A.	Utilisation des AINS en monothérapie.....	81
B.	Utilisation en association avec une chimiothérapie conventionnelle.....	83
1.	AINS et dérivés de platine.....	83
2.	AINS et mitoxantrone	85
C.	AINS et poly-thérapie	86
1.	Chimiothérapie et radiothérapie	86
2.	Chimiothérapie et chirurgie.....	87

III. Perspectives d'avenir.....	88
A. AINS et traitement des autres tumeurs exprimant COX-2.....	88
B. Prévention des effets toxiques ; utilisation d'anti-COX-2 sélectifs	89
Conclusion.....	91
Bibliographie.....	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales familles d'AINS	14
Tableau 2 : Biodisponibilité de quelques AINS chez le chien	16
Tableau 3 : Vitesse d'apparition du pic plasmatique de quelques AINS après administration orale chez le chien.	17
Tableau 4 : Mécanisme de la diffusion des AINS administrés par voie orale (84) (98)	18
Tableau 5 : Demi-vies plasmatiques après administration orale de certains AINS chez le chien	20
Tableau 6 : Temps de demi-vie de quelques AINS après administration orale en fonction de l'espèce cible	20
Tableau 7 : Propriétés des prostaglandines et du thromboxane.	26
Tableau 8 : Différences COX-1 / COX-2.....	30
Tableau 9 : Classification de divers AINS selon leurs affinités pour COX-1 ou COX-2.....	37
Tableau 10 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien.....	39
Tableau 11 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chat.....	39
Tableau 12 : Propriétés pharmacologiques des AINS.....	43
Tableau 13 : Variation des paramètres pharmacocinétiques de l'aspirine et du kétoprofène chez le chat et le chien.....	44
Tableau 14 : Effets des prostaglandines et de leur inhibition par les AINS sur les composants de la barrière mucus-bicarbonates	47
Tableau 15 : Principaux risques d'effets indésirables des AINS chez le chien	55
Tableau 16 : Pourcentage de cellules tumorales exprimant COX-2 en fonction du type et de l'origine tumorale chez l'homme	59
Tableau 17 : Pourcentage de cellules exprimant COX-2 en fonction du type et de l'origine tumorale chez le chien.	61
Tableau 18 : Expression de COX-1 et COX-2 dans certains cancers	64
Tableau 19 : Influence de la surexpression de COX-2 sur la durée de survie	67

Tableau 20 : Résultats de l'étude de Knapp et al.	69
Tableau 21 : Grade clinique de la TNM pour les tumeurs de la vessie.....	74
Tableau 22 : Techniques chirurgicales et pronostic	75
Tableau 23 : Résultat d'une mono-chimiothérapie pour le traitement du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie chez le chien	77
Tableau 24 : Classification TNM et stade clinique pour les tumeurs de la cavité buccale	79
Tableau 25 : Caractéristiques et traitement des principales tumeurs orales malignes.	80
Tableau 26 : Résultats des études sur l'effet du piroxicam en monothérapie sur certain cancer du chien	82

Liste des figures

Figure 1 : Schéma général simplifié de la réaction inflammatoire.....	23
Figure 2 : Intervention des AINS dans le métabolisme de l'acide arachidonique	25
Figure 3 : Voies des COX-1 et 2 et tissus cibles	28
Figure 4 : Principe d'action supposé des AINS COX-1 sélectifs (A) et COX-2 sélectifs (B).	32
Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des AINS dans la réaction inflammatoire	35
Figure 6 : Action des AINS sur les prostacyclines et le thromboxane sur l'endothélium vasculaire.....	42

Liste des abréviations

AA : Acide arachidonique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

bFGF : Facteur de croissance des fibroblastes

CE : Corps étranger

COX : Cyclo-oxygénase

COX-1 : Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

IHC : Immuno-histochimie

IM : Intra musculaire

IV : Intra veineux

LOX : Lipo-oxygénase

LSA : Lymphome

MCA : Carcinome Mammaire

OSA : Ostéosarcome

PCA : Carcinome prostatique

PG : Prostaglandine

PGES : Prostaglandine E2 Synthétase

PGF2 : Prostaglandine F2 α Synthétase

PGHS : Prostaglandine H2 Synthétase

PGIS : Prostaglandine I2 Synthétase

RT-PCR : Transcriptase reverse polymerase chain reaction

SC : Sous cutané

SCC : Carcinome épidermoïde (carcinome à cellules squameuses)

TCC : Carcinome à cellules transitionnelles

TXA2 : Thromboxane A2

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

WB : Western Blot

Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très utilisés en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. Dans la majorité des cas, ces molécules sont utilisées pour lutter contre la fièvre, les douleurs diverses et l'inflammation. L'étude de leurs mécanismes d'action par inhibition des cyclo-oxygénases (COX) a permis la compréhension de leurs effets et l'élargissement des indications thérapeutiques. La mise en évidence récente de l'expression des cyclo-oxygénases dans certains cancers permet d'envisager l'utilisation des AINS comme molécules de chimiothérapie.

L'objectif de cette étude bibliographique est de présenter les connaissances actuelles dans ce domaine chez les carnivores domestiques.

Dans une première partie, nous aborderons une étude générale des AINS, rappelant leur classification, mécanismes d'action et principales utilisations. La deuxième partie sera consacrée à la mise en évidence de l'expression de COX dans les phénomènes tumoraux concernés. Enfin dans une troisième partie nous verrons les résultats de l'utilisation des AINS dans différentes études cliniques chez les carnivores domestiques.

Première partie : Présentation générale des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires sont généralement divisés en deux grandes classes :

- **Les anti-inflammatoires stéroïdiens** aussi appelés corticoïdes présentant des actions anti-inflammatoire et d'autres effets (immunosuppression, mise au repos de l'axe surrénalien...).
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, composés présentant un mécanisme d'action et des propriétés communes qui justifient leur prescription dans de nombreuses situations

I. Classification et pharmacologie

A. Présentation et classification

La classe des AINS est très diversifiée. Les agents possèdent certains points communs comme une structure aromatique et un caractère acide faible. Les principaux AINS utilisés en médecine vétérinaire sont classés en sept familles suivant leur structure chimique.

- Les salicylés
- Les fénamates
- Les acides aryl-alcanoïques
- Les sulfonanilides
- Les pyrazolés
- Les oxicams
- Les acétanilides

Les principaux représentants de chaque famille ainsi que leurs noms déposés sont détaillés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Les principales familles d'AINS (96) (124)

Famille chimique	Molécule	Exemples de spécialités humaines	Spécialités vétérinaires
Salicylés	Ac. Acétylsalicylique	ASPIRINE (Upsa)	ASPIRINE 50 (Coophavet)
	Acétylsalicylate de lysine	ASPEGIC (Sanofi)	VETALGINE (Ceva)
Fénamates	Ac. Niflumique	NIFLURIL (Upsa)	FELAGYL (Sepval)
	Flunixinine		FINADYNE (Schering P)
	Ac. Tolfénamique		TOLFEDINE (Vetoquinol)
Les acides aryl-alcanoïques	Kétoprofène	PROFENID (Aventis)	KETOFEN (Merial)
		KETUM (Ménarini)	
	Ibuprofène	ADVIL (Whitehall)	MOTRICIT (Virbac)
	Naproxène	APRANAX (Roche)	
	Fénoprofène	NALGESIC (Lilly SA)	
	Védaprofène		QUADRISOL (Intervet)
	Carprofène		RIMADYL (Pfizer)
Ac. Tiaprofénique	SURGAM (Aventis)		

	Etodolac	LODINE (Fornet)	
	Alminoprofène	MINALFENE (Bouchara)	
	Diclofénac	VOLTARENE (Novartis)	
Sulfonanilidés	Nimésulide	NEXEN (Therabel)	SULIDEN (Virbac)
Pyrazolés et dérivés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE (Novartis)	PHENYLARTHRITE (Vétoquinol)
	Noramidopyrine	NOVALGINE (Aventis)	CALMAGINE (Vétoquinol) ESTOCELAN (Boehringer)
Dérivés indoliques	Tepoxalin		ZUBRIN (Shering-P)
	Suldinac	ARTHROCINE (Mercks)	
	Indométacine	INDOCID (Mercks)	
Oxicam	Meloxicam	MOBIC (Boeringer)	METACAM (Pfizer)
	Piroxicam	FELDENe (Pfizer)	
	Tenoxicam	TILCOTIL (Roche)	
Dérivés du para-aminophénol	Paracétamol	EFFERALGAN (Upsa)	
Inhibiteur sélectif COX2	Rofécoxib	VIOXX (Pharmacia)	
	Célocoxib	CELEBREX (Mosanto)	
	Firocoxib		PREVICOX (Merial)

B. Pharmacologie

1. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des AINS sont directement liées à leur caractère acide faible et à la liposolubilité de leur forme non ionisée.

a) Résorption

➤ Orale

L'absorption digestive des AINS du fait de la liposolubilité de leur forme non ionisée est rapide et complète et leur biodisponibilité est totale. (**Tableau 2**)

L'absorption a lieu dans l'estomac et le duodénum ; dans l'estomac qui présente un milieu acide, les AINS sont présents sous forme non ionisée et franchissent facilement les membranes.

Tableau 2 : Biodisponibilité de quelques AINS chez le chien (120)

Anti-inflammatoire	Biodisponibilité
FLUNIXINE	97 %
ASPIRINE	100 %
ACIDE TOLFENAMIQUE	100 %
PHENYLBUTAZONE	100 %
MELOXICAM	>90 %
CARPROFEN	>90 %

Le pic de concentration plasmatique est obtenu rapidement, une à quatre heures après l'administration orale. (**Tableau 3**)

Tableau 3 : Vitesse d'apparition du pic plasmatique de quelques AINS après administration orale chez le chien. (34)

Anti-inflammatoire	Pic plasmatique
ACIDE TOLFENAMIQUE	1,05 heure
FLUINIXINE	1,17 heure
PHENYLBUTAZONE	3,5 heures
MELOXICAM	2-3 heures
CARPROFEN	1-3 heures
SALICYLES	4 heures

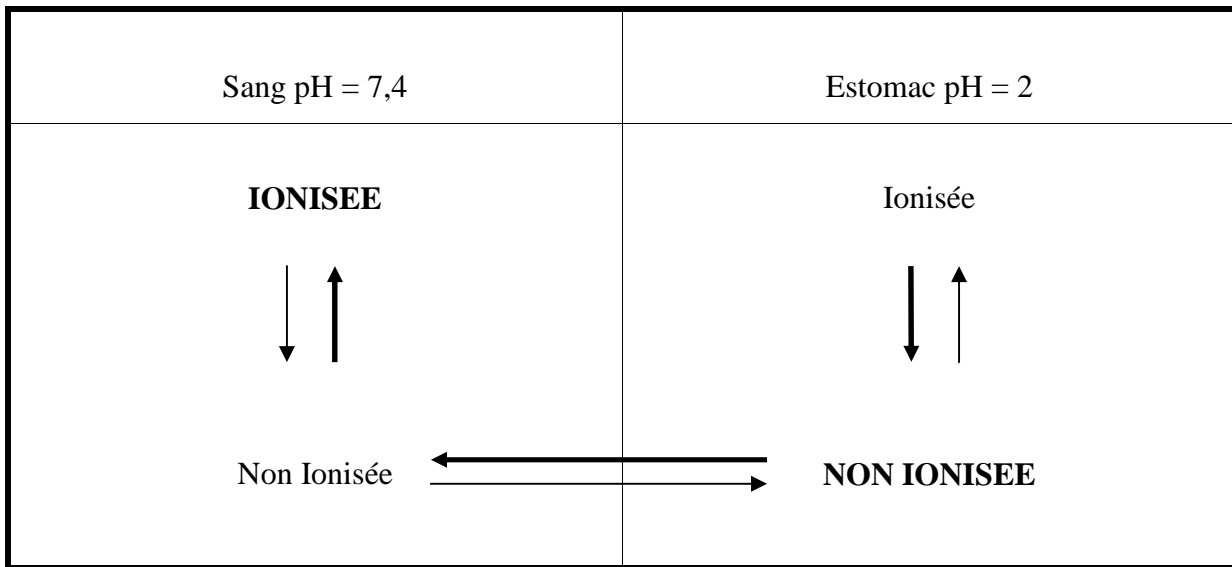
➤ Parentérale

La voie parentérale offre également une absorption rapide et complète des AINS. On ne rencontre toutefois aucune forme retard comme avec les corticoïdes, les présentations commerciales étant toutes des solutions aqueuses.

b) Diffusion et distribution tissulaire

On rencontre essentiellement la forme ionisée dans le sang, du fait du caractère acide faible des AINS (**Tableau 4**) (98)

Tableau 4 : Mécanisme de la diffusion des AINS administrés par voie orale (84) (98)



La fraction ionisée est très fortement liée à l'albumine plasmatique (> 95 %). Des phénomènes de compétition entre différentes molécules sont observés. Ainsi, l'administration d'un AINS peut conduire à augmenter la fraction libre active d'un autre médicament ce qui peut entraîner des effets indésirables comparables à ceux obtenus par surdosage.

Ce phénomène est augmenté sur des animaux insuffisants hépatiques ou rénaux en hypoalbuminémie.

Chez le chien, les AINS peuvent rentrer en compétition pour la fixation sur l'albumine avec les sulfamides, les barbituriques, la diphénylhydantoïne, les anticoagulants...

L'affinité des AINS pour les protéines se rencontre également pour les protéines exsudatives des tissus inflammatoires. Ainsi les AINS se localisent préférentiellement dans les foyers inflammatoires, site de leur action biologique (92).

Le volume de distribution des AINS est faible (0,1 à 0,2 ml par kg), toujours en raison de leur caractère acide faible conduisant à une distribution limitée au milieu extracellulaire (sang et liquide extracellulaires).

2. Biotransformations

Les transformations que peuvent subir les AINS sont très variées du fait de leur grande diversité structurale. Ils peuvent subir des réactions de dégradation comme des oxydations, des hydrolyses ou des conjugaisons : principalement des glucurono-conjugaisons et mercapto-conjugaisons (98).

Ces transformations ont lieu pour la plupart dans les microsomes du foie. Les réactions d'hydrolyse se déroulent dans la muqueuse digestive, le plasma, le liquide synovial et le foie.

Dans la grande majorité des cas, les métabolites qui proviennent de ces dégradations sont dépourvus d'activité anti-inflammatoire, à l'exception de certains comme l'acide salicylique provenant de la dégradation de l'aspirine, oxyphenbutazone provenant de phénylbutazone... Le caractère hydrosoluble de ces métabolites est d'autre part augmenté, ce qui facilite leur élimination rénale (98).

Les biotransformations des AINS conduisent à leur inactivation et leur élimination. Les animaux à déficit enzymatique comme le chat, les très jeunes animaux ou les animaux âgés doivent faire l'objet d'une attention particulière, les posologies et les rythmes d'administration doivent être adaptés.

3. Elimination

a) Elimination rénale

La voie d'élimination des AINS est majoritairement rénale. Elle se fait soit par filtration glomérulaire, soit par excrétion tubulaire. On peut observer suivant les composés utilisés des différences très importantes dans les vitesses d'élimination. Les demi-vies plasmatiques de chaque molécule déterminent alors la fréquence d'administration du médicament (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Demi-vies plasmatiques après administration orale de certains AINS chez le chien (84) (2) (126).

AINS	Temps de demi-vie (en heures)
SALICYLATE DE NA	9
AC. TOLFENAMIQUE	6.6
FLUNIXINE	3.7
PARACETAMOL	1.78
PHENYLBUTAZONE	3-13
MELOXICAM	24
CARPROFENE	8

Il existe des différences dans la demi-vie plasmatique pour un même AINS utilisé chez différentes espèces cible. Le pH acide de l'urine des carnivores a tendance à limiter l'excrétion tubulaire. Les vitesses d'élimination de certains AINS peuvent donc être plus longues chez le chien, en comparaison avec l'homme ou les herbivores dont le pH urinaire est plus basique (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Temps de demi-vie de quelques AINS après administration orale en fonction de l'espèce cible (69)

	HOMME	CHIEN	CHAT	BOVIN
SALICYLATES	3 h	9 h	22 h	0 à 5 h
AC. TOLFENAMIQUE	2 h	7 h	8 h	11 h
PHENYLBUTAZONE	72 h	3-6 h		37 h
MELOXICAM	20 à 50 h	12 à 36 h		13 h

Ces différents résultats montrent l'importance du respect des rythmes d'administration propres à chaque AINS. Les différences interspécifiques dans la cinétique d'élimination rappellent qu'il peut être dangereux d'administrer un AINS à usage humain ou destiné à une autre espèce chez les carnivores domestiques. Même si les doses sont respectées, des administrations trop fréquentes peuvent finalement conduire à un surdosage.

b) Élimination biliaire

Certains AINS ont une élimination biliaire et subissent un cycle entéro-hépatique. Ce mécanisme se retrouve particulièrement avec l'indométacine et les fénamates.

L'acide tolfénamique, par exemple, après une administration orale ou parentérale est sécrété dans la bile puis réabsorbé dans l'intestin grêle. Il repasse alors dans le sang puis le foie par le système porte. Ce cycle est répété jusqu'à élimination finale de la molécule par les reins. Ceci explique le temps de demi-vie élevé de cette molécule (70).

Ce cycle entéro-hépatique est en partie responsable de la toxicité digestive de l'indométacine chez le chien. Cet AINS est contre indiqué dans cette espèce, la dose ulcérogène (2 mg/kg) est inférieure à la dose thérapeutique (84).

En résumé, les AINS ont donc les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes liées :

- Absorption digestive totale et rapide
- Fixation aux protéines plasmatiques entraînant une compétition potentielle avec d'autres molécules
- Un faible volume de distribution
- Des biotransformations essentiellement hépatiques conduisant à l'inactivation du médicament et permettant son élimination
- Une élimination rénale

➤ Des variations inter- et intra spécifique du temps de demi-vie plasmatique, ce qui conduit à interdire l'usage des AINS humains chez les carnivores domestiques sans données pharmacocinétiques précises.

C. Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

1. Mécanisme général

a) Rappel sur la réaction inflammatoire

L'inflammation est un phénomène fréquent et complexe, elle obéit à un mécanisme constitué de différentes phases successives et interdépendantes (9,93). Ces différentes phases sont illustrées par la **figure 1**.

- Phase vasculaire :

Les réactions vasculaires sont les premières à apparaître, induites par les médiateurs vaso-actifs d'origine tissulaire ou plasmatique. Ils provoquent une vasodilatation et entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire avec fuite de plasma et formation d'œdème.

- Phase cellulaire :

Elle est constituée par la diapédèse de cellules poly et mononuclées, les cellules sont attirées sur le lieu de l'inflammation par chimiotactisme.

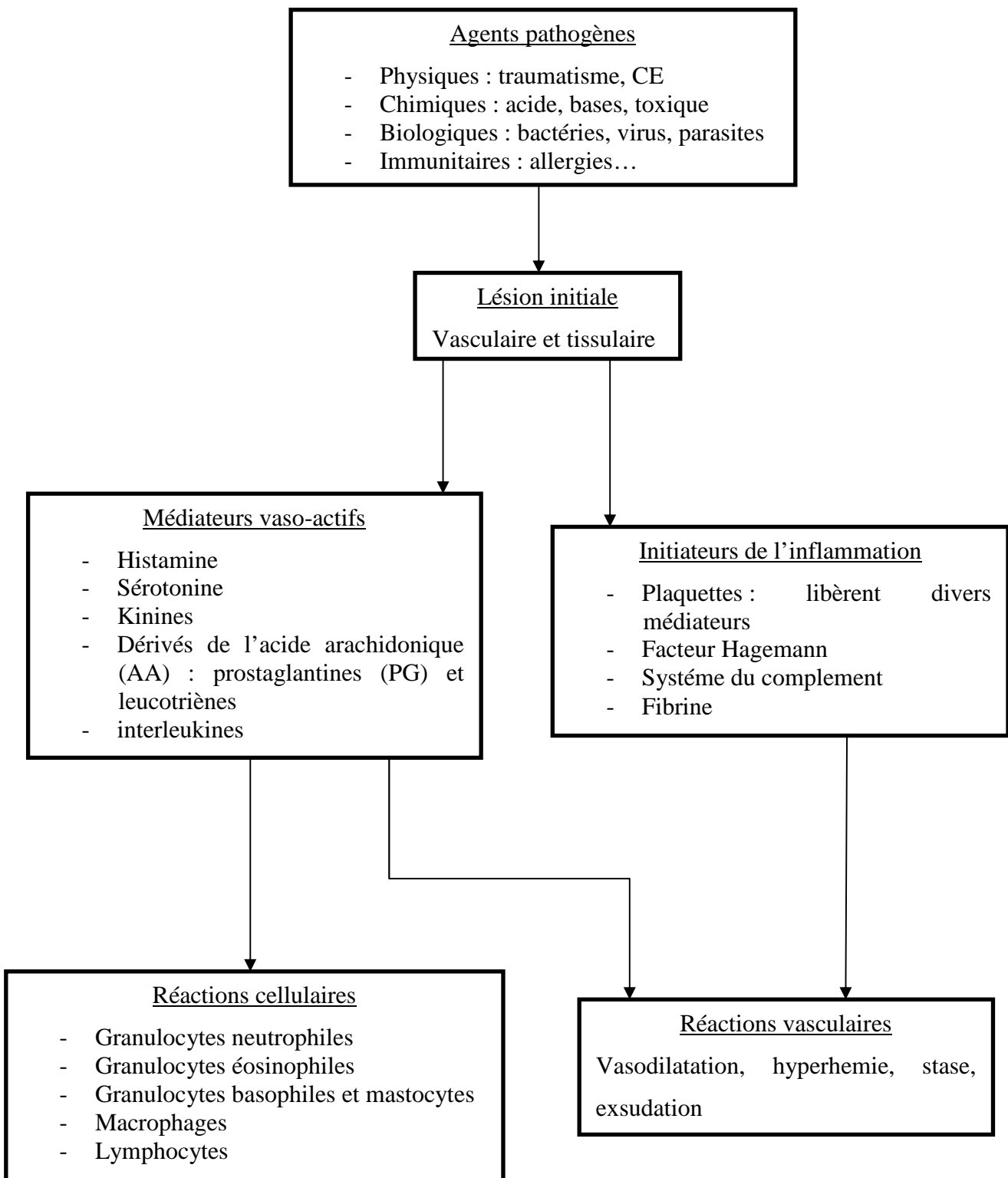
- Phase de nettoyage :

Elle est due à l'activité phagocytaires et lytique des polynucléaire et des macrophages.

- Phase de cicatrisation :

Elle débute par la formation d'un tissu de granulation qui peut évoluer vers la sclérose si la perte de substance a été importante.

figure 1 : Schéma général simplifié de la réaction inflammatoire (41)



b) Interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique et inhibition de la synthèse de prostaglandines.

(1) Métabolisme de l'acide arachidonique.

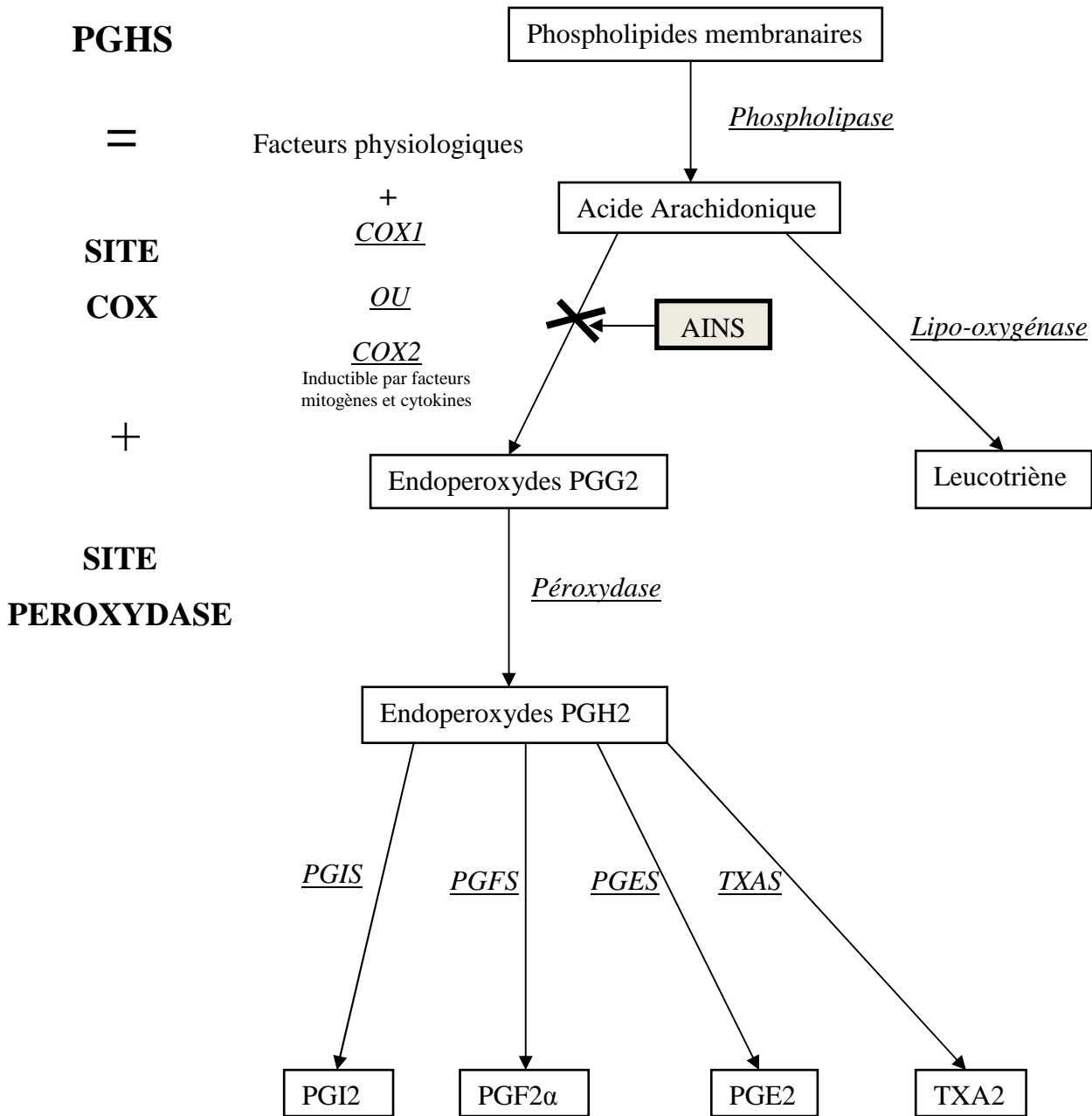
L'acide arachidonique est présent dans les phospholipides constituant les membranes, il est à l'origine de la formation de plusieurs médiateurs dont les principaux sont les prostaglandines et les leucotriènes. Les rôles de ces deux types de médiateurs sont essentiels aussi bien sur le plan physiologique que sur le plan pathologique (8).

Lorsque la membrane cellulaire est altérée, les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase A2 en libérant l'AA, celui-ci va être transformé selon deux voies :

- La prostaglandine H2 synthétase (PGHS) le transforme l'AA en prostaglandine et thromboxane en deux étapes :
 - Par la cyclo-oxygénase (COX) de la PGHS : formation d'endopéroxydes PGG2.
 - Transformation de PGG2 en endopéroxydes PGH2 par la peroxydase.
- l'action de la lipo-oxygénase (LOX), aboutit à la formation des leucotriènes.

Le métabolisme de l'acide arachidonique et l'intervention des AINS sont résumés en **figure 2**

Figure 2 : Intervention des AINS dans le métabolisme de l'acide arachidonique



PGHS : Prostaglandine H2 Synthétase

PGIS : Prostaglandine I2 Synthétase

PGFS : Prostaglandine F2α Synthétase

PGES : Prostaglandine E2 Synthétase

X : Site d'action principal des AINS

TXA2 : Thromboxane A2

(2) Rôles des prostaglandines et du thromboxane

Les prostaglandines interviennent dans la réaction inflammatoire mais ont également un rôle dans la régulation de processus physiologiques importants dont l'inhibition est à l'origine des effets indésirables des AINS (**Tableau 7**). De plus, il existe une action synergique entre les prostaglandines et d'autres médiateurs tels que l'histamine. (117)

Tableau 7 : Propriétés des prostaglandines et du thromboxane (41).

	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					
Bronchoconstriction	+		+		++
Bronchodilatation		+		+	
Système gastro-intestinal					
Stimulation de la synthèse de mucus et de bicarbonates		++		++	
Inhibition de la sécrétion de pepsine et de HCl		++		++	

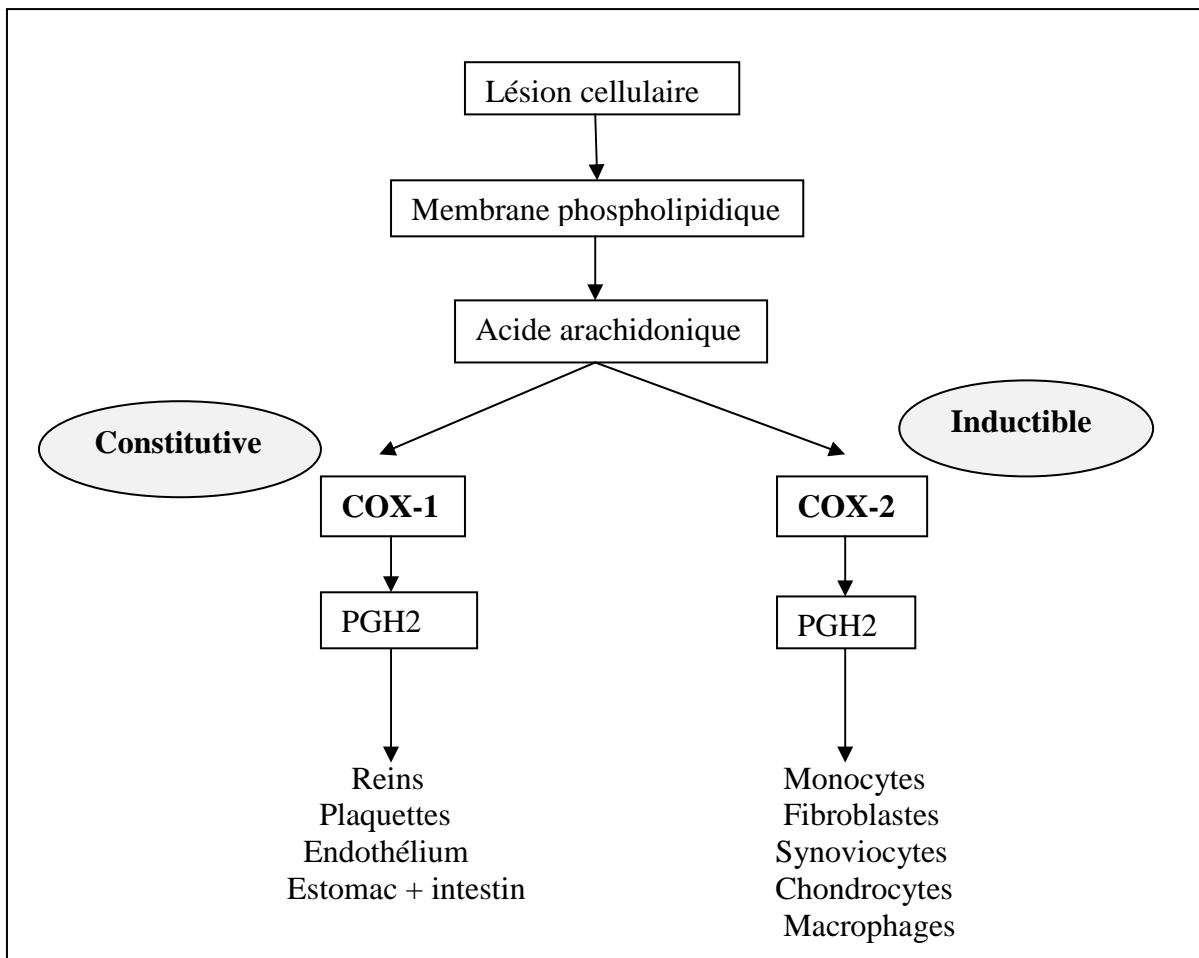
Stimulation de la contraction des muscles lisses longitudinaux		+	+		
Stimulation de la contraction des muscles lisses circulaires			+		
Inhibition de la contraction des muscles lisses circulaires		+			
Effet protecteur	+	+	+	+	+
Stimulation des sécrétions intestinales		+	+		
Inhibition des sécrétions intestinales	+			+	
Système reproducteur					
Lutéolyse			+++		
Contraction des muscles utérins		+	+++		
Effet luteolytique		+			
Fonction rénale					
Augmentation du débit sanguin		+		+	
Stimulation de la libération de rénine		+		+	
Action natriurétique		+			

2. Les cyclo-oxygénases : des cibles privilégiées

a) Les différentes isoformes

Trois formes de cyclo-oxygénases ont été mises en évidence : la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et la cyclo-oxygénase 3 (COX-3) dont la découverte est plus récente. La **figure 3** résume les différentes voies et les tissus cibles.

Figure 3 : Voies des COX-1 et 2 et tissus cibles (50)



(1) Structure des cyclo-oxygénases

Les COX sont des hémoprotéines de 600 acides aminés environ qu'on trouve enchâssées par dimères dans une des couches lipidiques de la membrane plasmique du réticulum endoplasmique et du noyau cellulaire. On y distingue 3 domaines :

- Un peptide dit EGF-like, à cause de son analogie avec l'Epidermal Growth Factor
- Un domaine d'ancrage
- Un site catalytique possédant des sites enzymatiques voisins : un site COX permettant la formation de PGG2 et un site peroxydase qui réduit la PGG2 en PGH2

(2) La cyclo-oxygénase 1(COX-1)

La présence de COX-1 est **constitutive** dans la plupart des tissus à des concentrations à peu près constantes : on la trouve dans les thrombocytes, les cellules endothéliales des vaisseaux, les tubules rénaux, la muqueuse gastrique. La concentration enzymatique peut, après stimulation par des facteurs de croissance ou par des hormones, augmenter dans des proportions de 2 à 4 fois la concentration normale. L'activation de la COX1 conduit à la production de PGI2 (prostacycline), de PGE2 et de TXA2, responsables des actions physiologiques développées dans le tableau 8.

(3) La cyclo-oxygénase 2 (COX-2)

La COX-2 a été identifiée au début des années 90 comme une iso enzyme. La concentration physiologique de COX-2 est très faible dans la plupart des tissus et est la plupart du temps indécélable (la prostate, l'utérus, le cerveau, les testicules et les poumons constituent des exceptions). Lors d'inflammation, le taux de COX-2 peut être multiplié par 80. C'est une enzyme **inductible**, elle conduit à la formation de prostaglandines pro-inflammatoires qui participent au développement de l'inflammation.

La synthèse de COX-2 peut être induite dans presque tous les tissus par une stimulation appropriée (cytokines, facteurs de croissance, hormones...) (129). Le **Tableau 8** résume les analogies et les différences entre COX-1 et COX-2.

Tableau 8 : Différences COX-1 / COX-2 (41)

	COX-1	COX-2
Similitude structurelle	Seulement 60% d'homologie dans la séquence d'acides aminés (COX-1 et COX-2 sont codées par des gènes différents). Le site actif de COX-2 est plus grand que celui de COX-1.	
Régulation	Présence physiologique, multiplication possible de la concentration par un facteur deux à quatre.	Formation induite lors d'inflammation (synthèse multipliée par 10 à 80 en cas de stimulation appropriée : inflammation, hormones).
Localisation tissulaire	Présente dans la plupart des tissus, particulièrement abondante dans les thrombocytes, les cellules endothéliales, l'estomac, les reins et les muscles lisses.	Présente physiologiquement dans la prostate, l'utérus, les testicules et les poumons. Présente dans tous les tissus après induction.
Fonction de l'enzyme	Production de prostaglandines à fonctions protectrices, régulant le fonctionnement rénal, la fonction digestive et la coagulation sanguine.	Activée par une inflammation qu'elle aggrave par la production de prostaglandines pro-inflammatoires. Toutefois, rôle physiologique non négligeable pour le maintien de diverses fonctions vitales.

(4) La cyclo-oxygénase 3 (COX-3)

La cyclo-oxygénase 3 est une variante de la COX-1 (gène de COX-1 imputé d'un intron) présente essentiellement dans le cerveau chez l'homme et à l'origine des effets antipyrétiques de certains anti-inflammatoires (17).

b) Mécanisme d'action des AINS

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases ; il existe 2 types d'inhibition :

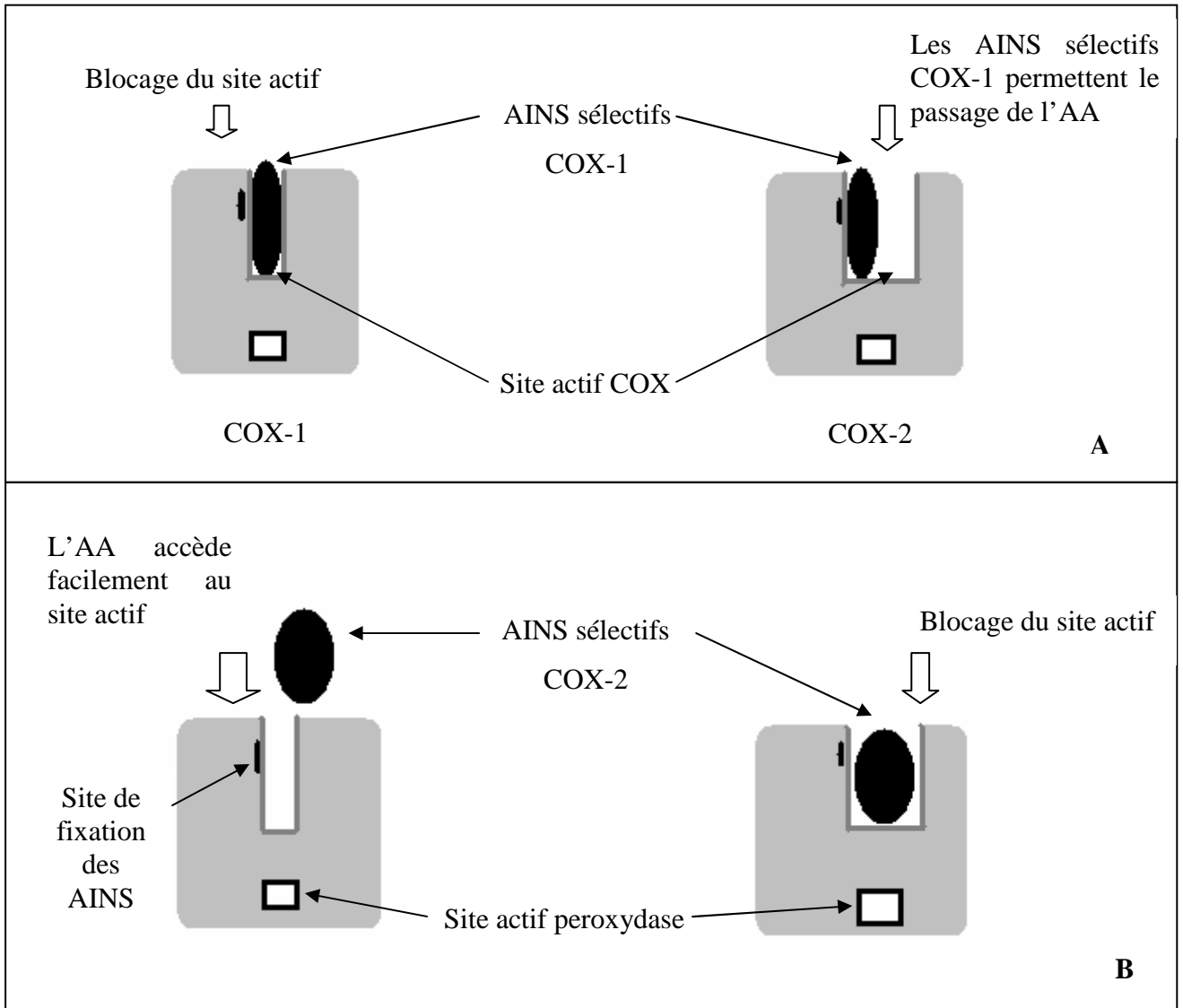
- Les AINS se fixent sur le site catalytique hydrophobe de l'acide arachidonique de façon **compétitive** et **réversible** et bloquent son catabolisme. C'est le cas de l'ibuprofène et de l'indométacine. (117)
- D'autres comme l'aspirine se fixent de façon **irréversible** sur la cyclo-oxygénase et bloquent son activité même après disparition de l'AINS

Mais le mécanisme d'action de certains AINS comme le paracétamol reste encore inconnu ; celui-ci aurait peu d'effet sur COX 1 et 2 mais inhiberait une troisième cyclo-oxygénase (COX-3) qui n'aurait pas les effets secondaires rencontrés avec COX-1. D'autre mécanisme, comme une interférence avec la sérotonine ou une action *via* les endorphines, sont évoqués.

Les différences structurales entre les deux isoformes se trouvent au niveau de leur site catalytique ; le caractère lipophile et les effets de gêne stérique de certains AINS permettent d'expliquer leur affinité pour l'une ou l'autre des COX (**figure 4**).

Le canal hydrophobe de la COX-2 serait plus large que celui de la COX-1. Les AINS COX-1 sélectifs sont incapables de bloquer entièrement le site COX-2 (**figure 4A**). Les AINS COX-2 sélectifs pourraient agir par encombrement stérique ou modification de l'entrée du canal, ce qui empêche l'entrée de l'acide arachidonique (AA) (**figure 4B**).

Figure 4 : Principe d'action supposé des AINS COX-1 sélectifs (A) et COX-2 sélectifs (B) (118)



c) Autres voies d'action

(1) Inhibition des autres enzymes

Certains AINS, comme le kétoprofène et l'acide tolfénamique, inhiberaient outre la COX, la lipo-oxygénase responsable de la formation des leucotriènes. Mais cet effet semble n'avoir que peu d'importance *in vivo*. (24,43)

En revanche, le tepoxalin (ZUBRINND), est une molécule avec un effet double inhibiteur. Il inhibe autant la COX que la lipo-oxygénase et inhibe donc la synthèse de prostaglandine, de thromboxane et de leucotriènes (7,15).

(2) Inhibition de la migration des leucocytes

La migration des leucocytes et des macrophages consomme de l'ATP. Les AINS, en découplant la phosphorylation oxydative ou en modifiant les propriétés membranaires de ces cellules, inhiberaient leur déplacement. (25,45,71,105)

(3) Stabilisation des membranes

La dégradation des membranes cellulaires et lysosomiales dans un foyer inflammatoire aboutit à la libération de nombreuses enzymes destructrices (phosphatases, glucuronidase). Certains AINS (aspirine, phénylbutazone) *in vitro*, empêchent cette libération, de façon indirecte par le biais des transferts calciques membranaires et/ou des stocks d'AMPc. (71)

(4) Interférence avec le système des kinines

Certains AINS (phénylbutazone, ibuprofène...) semblent capables de diminuer la production de bradykinine dans un foyer inflammatoire, mais cette voie n'a pas encore à l'heure actuelle été précisée (39,71,105)

(5) Interférence avec la sécrétion de cortisol

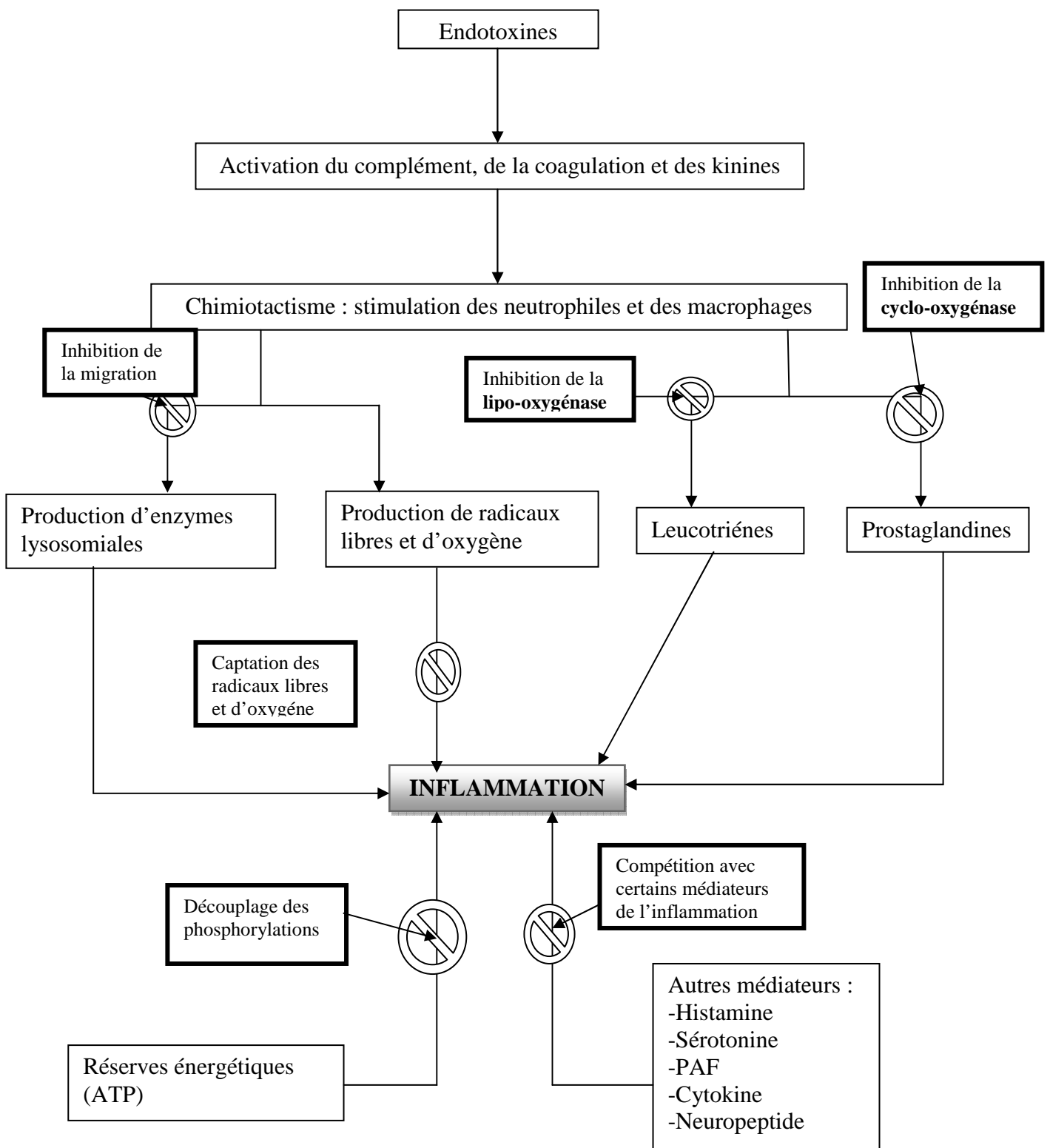
Certains AINS comme les salicylés augmentent la cortisolémie par une action "CRH like" (Cortisol relasing hormone). D'autres, par leur compétition sur les sites de transport, augmentent la concentration de cortisol libre. Ces mécanismes sont toutefois d'importance mineure. (39)

(6) Captation de radicaux libres oxygénés

Ces derniers peuvent être responsables de phénomènes inflammatoires et lésionnels. Leur destruction pourrait donc inhiber certains aspects de la réaction inflammatoire. Le paracétamol et la phénylbutazone semblent capables de capturer ces radicaux libres.

L'ensemble des mécanismes d'action des AINS et leur place dans la réaction inflammatoire sont résumés dans la **Figure 5**.

Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des AINS dans la réaction inflammatoire (54)



d) Conséquences thérapeutiques

Le mécanisme d'action de l'inhibition de la COX par les AINS a été beaucoup étudié ; il en ressort très schématiquement que :

- les effets thérapeutiques souhaités reposeraient sur l'inhibition de la COX2.
- les effets indésirables seraient à imputer à l'inhibition de la COX1.

Des recherches sur l'activité inhibitrice des différents AINS envers la COX1 ou la COX2 ont alors été engagées. Il ressort que les anti-inflammatoires présentent des affinités différentes pour l'une ou l'autre des cyclo-oxygénases.

L'inhibition simultanée des cyclo-oxygénases et de la 5 lipo-oxygénase assure une efficacité anti-inflammatoire élevée et prévient les effets pro-inflammatoires et gastro-intestinaux nuisibles des leucotriènes. Ces constatations sont à l'origine du développement des doubles inhibiteurs dont le tepoxalin, première molécule disponible sur le marché (usage vétérinaire).

Classiquement, les AINS sont classés selon leur potentiel d'inhibition des COX-1, des COX-2 (Tableau 9). C'est ainsi que sont distingués :

- les inhibiteurs non sélectifs de COX (inhibition des COX-1 et des COX-2, faible ratio COX-1 et COX-2)
- les inhibiteurs préférentiels des COX-2 (faible inhibition de COX-1 en comparaison de la COX-2, ratio COX-1/COX-2 élevé)
- les inhibiteurs sélectifs des COX-2 (pas d'inhibition de la COX-1 à dose thérapeutique, ratio COX-1/COX-2 très élevé)
- les inhibiteurs mixtes COX/LOX (inhibant à la fois les COX et les LOX)

Tableau 9 : Classification de divers AINS selon leurs affinités pour COX-1 ou COX-2

Auteurs	COX2>COX1	COX2=COX1	COX1>COX2
Engelhardt (30)	Méloxicam Diclofénac	Ténoxycam	Piroxicam Indométacine
Vane et Botting (123)	Méloxicam Diclofénac	Ac. Tolfénamique Ibuprofène Paracétamol	Piroxicam Aspirine Sulindac Indométacine
Grossman et al.(44)	Nimésulide Diclofénac Sulindac	Ac. Niflumique Naproxène Piroxicam	Kétoprofène Indométacine Phénylbutazone Flurbiprofène
Churchill et al.(22)	Méloxicam Diclofénac Nimésulide	Indométacine	Ibuprofène Aspirine
Ricketts et al.(101)	Carprofène Nimésulide Ac. Tolfénamique Méloxicam	Flunixin Etodolac	Ketoprofène Aspirine
Laine et al.(67)	Rofecoxib Celecoxib		
Brideau et al.(12)	Méloxicam Celecoxib Carprofène	Indométacine Diclofénac	Phénylbutazone Ketoprofène

On remarque, au regard de ces différentes études, que malgré des *ratios* qui peuvent être très différents en valeurs absolues (en fonction des différents modèles et protocoles expérimentaux), l'affinité des différentes molécules pour les deux isoformes reste cohérente quel que soit le modèle expérimental. Ainsi, nimésulide, méloxicam, célécoxib inhibent plutôt la COX2, les autres molécules semblent avoir une affinité équivalente pour les deux isoformes ou inhibent préférentiellement COX-1. Une exception est à souligner : le sulindac est inhibiteur préférentiel de COX1 dans l'étude de Vane et botting(123) et inhibiteur préférentiel de COX2 dans celle de Grosman et al. (44)

Cependant, un certain nombre d'études récentes ont soulevé de sérieuses questions quant à cette dualité COX1 / COX2. En effet, il semblerait que la COX2 joue aussi un rôle physiologique dans plusieurs fonctions de l'organisme : maintien de la fonction rénale chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale. Des données plus récentes prouvent que la COX2 est induite pendant la phase de résolution d'une réponse anti-inflammatoire et à ce moment, elle produit des prostaglandines anti-inflammatoires (PGD2 et PGF2 α) mais pas pro-inflammatoires (PGE2). Son inhibition serait alors à l'origine d'une persistance de l'inflammation (7,15).

Les **tableaux 10 et 11** présentent les principaux AINS chez le chien et le chat (52).

Tableau 10 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien

Famille	Nom	COX-1 / COX-2	Remarques	Posologie (Mg/kg)	Voie	Durée (h)
Acide Propionique	Kétoprofène	0,25		0,5 a 1	PO	24
		0,6		<2	SC IM	12
	Carprofène	129		2	PO	12
		6,5		4	SC,IV	6 à 18
	Védaprofène			0,5	PO	24
	Acide niflumique	0,5		6	PO	12
Flunixinine	0,7		Une seule administration recommandée	0,5 à 1	IM, IV	24
Oxicam	Méloxicam	3		0,2	SC,IV	24
		10		0,2 puis 0,1	PO	24
	Nimésulide	38				
	Acide tolfénamique	15				
	Tépoaxalin			Inhibiteur COX/LOX	PO	24
Coxib	Firocoxib	384		5	PO	24

SC : Sous cutané IM : intra musculaire IV : Intra veineux

Tableau 11 : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chat

Famille	Nom	COX-1 / COX-2	Remarques	Posologie (mg/kg)	Voie	Durée (h)	
Acide propionique	Kétoprofène			0,5 à 1	PO	24	
				1 à 2	SC, IM, IV	24	
	Carprofène	5,5		4	SC, IV	>24	
	Flunixinine			1	SC, PO	24	
Oxicam	Méloxicam			0,1 à 0,3	SC	24	
				0,1	PO	24	
	Acide tolfénamique			Inhibiteur COX/LOX	4	SC	48
				Inhibiteur COX/LOX	4	PO	24

3. Actions pharmacologiques

a) Activité anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires résultent directement du pouvoir que possèdent ces molécules d'inhiber les prostaglandines. Les prostaglandines PGE2 et PGI2 jouent un rôle important dans le stade précoce de la réaction inflammatoire. Elles sont responsables de la vasodilatation artériolaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. L'effet majeur des AINS est donc une réduction de l'œdème inflammatoire. On comprend donc facilement l'effet notable et précoce sur les inflammations aiguës et la récupération fonctionnelle qu'ils autorisent.

Par contre, les AINS ont peu d'effet sur l'infiltration locale par les cellules sanguines et la libération ultérieure de médiateurs. Cette action chimiotactique est surtout due aux leucotriènes dont la synthèse est bloquée par les corticoïdes et les doubles inhibiteurs (COX/LOX).

Lors d'inflammation chronique, l'effet bénéfique des AINS est moins prononcé et nécessite des administrations prolongées.

b) Activité analgésique

L'analgésie est surtout périphérique et s'exerce directement au niveau du foyer douloureux. Les prostaglandines (surtout PGE2 et PGI2) ont la capacité d'abaisser le seuil d'excitation des nocicepteurs des fibres C. Ils sensibilisent donc ces récepteurs de la douleur aux stimuli mécaniques et chimiques, soit directement, soit *via* d'autres médiateurs comme la bradykinine et l'histamine. C'est ce qui explique le fort pouvoir analgésique des AINS sur les douleurs d'origine inflammatoire ou lésionnelle ainsi que leur action bénéfique sur les douleurs postopératoires (40,43,71,117).

Certains AINS ont une action centrale en inhibant plus spécifiquement la synthèse de prostaglandines dans le système nerveux central comme le paracétamol. Ceci serait lié à une affinité supérieure de ces AINS pour des cyclo-oxygénases cérébrales (COX-3). D'autres mécanismes ont

été suggérés afin d'expliquer l'action analgésique centrale de certains AINS (diclofénac, indométacine, kétoprofène) :

- Une interaction directe ou indirecte avec le système morphinique.
- Une diminution des taux de sérotonine dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière.
- Une inhibition des récepteurs aux acides aminés comme le N méthyl D aspartate qui jouent un rôle important dans le phénomène de sensibilisation centrale.

Enfin, l'activité antalgique des AINS sur les douleurs coliques pourrait s'expliquer en partie par l'inhibition des spasmes des muscles lisses induits par certaines prostaglandines. Notons cependant que les AINS restent peu efficaces lors de douleurs sévères d'origine somatique ou viscérale notamment celles associées par exemple aux distensions viscérales ou aux torsions (103).

c) Activité antipyrétique

Les substances pyrogènes générées par diverses maladies (infection, tumeur...) peuvent induire directement ou indirectement, via l'interleukine 1 ou la cachectine, la synthèse de PGE2 par des cyclo-oxygénases de l'hypothalamus ce qui entraîne un dérèglement du thermostat hypothalamique (6).

On comprend donc l'activité antipyrétique des AINS qui bloquent le processus déclenchant la fièvre sans provoquer d'hypothermie chez un animal sain. Tous les AINS n'ont pas le même pouvoir antipyrétique en fonction de leur capacité à passer la barrière hémato-méningée et à inhiber les cyclo-oxygénases hypothalamiques : les acétanilides sont les plus puissantes (paracétamol) (103).

d) Activité anticoagulante

En inhibant la synthèse de thromboxane, les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et donc induisent une prolongation du temps de saignement.

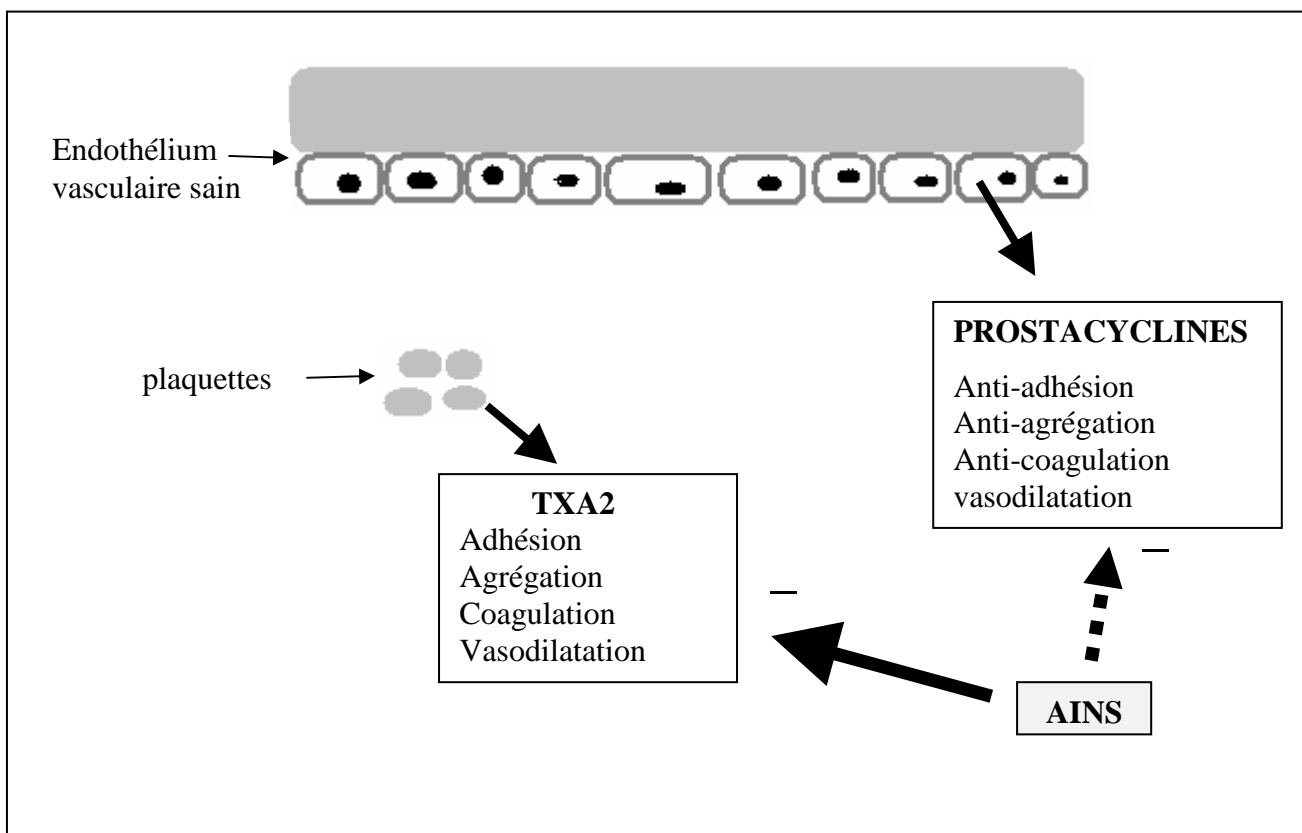
Cet effet antiagrégant plaquettaire peut être recherché dans la prévention de certaines affections (thrombo-embolies du chat, Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)...) mais peut

également s'avérer dangereux chez certains animaux prédisposés aux hémorragies (chirurgie, anomalie de la coagulation, ulcères digestifs...).

L'intensité et la durée de cette action anti-plaquettaire varient selon le type d'AINS. Elle est essentiellement provoquée par les salicylés. En effet, l'aspirine induit un blocage irréversible de la coagulation des plaquettes avec comme conséquence une inhibition de l'agrégation plaquettaire durant plusieurs jours (une semaine) après administration d'une dose unique (107).

Il est à noter que les prostacyclines dont l'effet est inverse par rapport au thromboxane sont 10 à 250 fois moins sensibles aux AINS (**figure 6**)

Figure 6 : Action des AINS sur les prostacyclines et le thromboxane sur l'endothélium vasculaire (34).



Les différentes propriétés pharmacologiques des AINS sont résumées dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Propriétés pharmacologiques des AINS (34)

	Action anti-inflammatoire	Action antalgique	Action antipyrétique
Salicylés	++	+++	+++
Pyrazolés	+++	+	++
Noramidopyrine	+/-	+++	+++
Fénamate	++	++	+
Glafénine	+/-	+++	-
Indométacine	+++	+	+++
Paracétamol	-	+++	+++
Carprofène	+++	++	+++

Les propriétés pharmacologiques et l'activité des AINS peuvent varier suivant l'espèce cible, les doses et les molécules utilisées (**tableaux 12 et 13**)

Tableau 13 : Variation des paramètres pharmacocinétiques de l'aspirine et du kétoprofène chez le chat et le chien (41,120).

		Voie	Posologie	Vc	Cl	T1/2	F	Cmax	
Aspirine	Chien	IV	39 mg/kg	0.19		8.6			
			50 mg/kg	0.154	0.072	6.13			
		PO	25 mg/kg/8h (comprimé)						91-119
			25 mg/kg/8h (tamponée)						73-105
			25 mg/kg/8h (gastro résistante)						60-130
			30-40 mg/kg				133		
	30-40 mg/kg (gastro resistant)				41-117				
	Chat	IV	39 mg/kg	0.2		37.6			
		PO	5 mg/kg			21.8			
			12.5 mg/kg			26.8			
		25 mg/kg			44.6				
Kétoprofène	Chien	IV	1 mg/kg	0.098	0.062	4.07			
		PO	1 mg/kg				89	2.47	
			1 mg/kg (5 fois à 24h)			3.42	80	2.41	
	Chat	IV	1 mg/kg	0.058	0.149	1.13			
		PO	1 mg/kg (5 fois à 24h)			1.22	69		

Vc : Volume du compartiment central (en l/kg)

Cl : Clairance corporelle (en l/kg/h)

T1/2 : Temps de demi vie plasmatique (en h)

F : Biodisponibilité (en %)

Cmax : Pic de concentration plasmatiques (en µg/ml)

II. Effets secondaires des AINS

A. Effet, prévention et traitement des effets secondaires digestifs

Les effets digestifs sont de loin les plus fréquents et la sévérité des lésions est extrêmement variable. Les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent aller d'une douleur épigastrique modérée à des gastrites érosives, des ulcérations peptiques et des hémorragies qui peuvent mettre en danger la vie des patients. Les ulcérations gastro-intestinales peuvent s'accompagner d'une anémie secondaire et d'hypoprotéïnémie causées par les pertes de protéines plasmatiques et de sang (54,65)

1. Physiopathologie

Le mécanisme d'action des AINS sur la muqueuse gastro-intestinale est encore débattu. Le mécanisme classiquement évoqué implique :

- Une irritation locale

Les AINS causent des dégâts chimiques directs sur la muqueuse, par altération de la perméabilité des cellules de la muqueuse gastrique aux ions hydrogènes. Cette modification de perméabilité induit un piégeage des ions dans les cellules de la muqueuse et provoquent des lésions puis la mort des cellules. (51)

- L'inhibition de la synthèse des prostaglandines de la muqueuse gastrique

Les prostaglandines ont un rôle primordial dans la protection de la muqueuse stomacale vis à vis de sa propre sécrétion acide (**tableau 14**)

Elles stimulent (53,65):

- la synthèse de mucus insoluble.
- la synthèse de surfactant.
- la diffusion des ions bicarbonates.
- la régénération cellulaire et la migration des cellules.
- le flux sanguin intra-muqueux.

En inhibant la synthèse des prostaglandines, les AINS diminuent fortement l'efficacité de la barrière mucus bicarbonate. De plus, dans les cellules bordantes, les prostaglandines PGE2 et PGI2 participent au rétro-contrôle inhibiteur que les protons exercent sur leur propre sécrétion. L'inhibition de ces prostaglandines entraîne une augmentation de la sécrétion acide. Cependant ce mode d'action semble peu important aux doses normales d'emploi.

Tableau 14 : Effets des prostaglandines et de leur inhibition par les AINS sur les composants de la barrière mucus-bicarbonates (99)

		Prostaglandines		AINS	
		Effets	Conséquence	Effet	Conséquence
Mucus	Synthèse	Stimulée	Lubrification et protection contre la pepsine	Inhibée	Lubrification et protection diminuée
	Épaisseur	Augmentée	Formation d'un gradient de pH	Diminuée	Baisse du gradient de pH lumière-muqueuse
	Composition	Peu soluble	Visqueux, imperméable aux protons	Soluble	Perméabilité aux protons
Surfactant	Synthèse	Stimulée	Participe à l'imperméabilité	Inhibée	Perméabilité aux protons accrue
HCO₃⁻	Sécrétion	Stimulée	Neutralisation des protons contre la muqueuse	Inhibée	Baisse du gradient de pH lumière-muqueuse
Flux sanguin muqueux	Perfusion et oxygénation	Augmentée	Apport de substrat et d'oxygène, transport des ions rétrodiffusés	Diminuée	Baisse des transports ioniques rétrodiffusés, renouvellement cellulaire amoindri, microthrombi
Renouvellement cellulaire	Multiplication, différenciation, migration	Stimulée	Réparation permanente	Inhibée	Turn-over diminué

2. Prévention (40,68,84,125)

- Les pansements gastro-intestinaux classiques (phosphate d'aluminium : PHOSPHALUGEL_{ND}) sont intéressants lors du traitement des lésions, mais peu actifs dans la prévention. De plus, ils modifient la biodisponibilité des AINS.
- Les agents dits "couvrants" (sucralfate ULCAR_{ND}) ont une action préventive sur les ulcères mais à court terme.
- Les analogues des PGE2 (misoprostol CYTOTEC_{ND}) semblent donner d'excellents résultats en prévention.

3. Traitement (55,125)

- Suspension de l'administration du médicament.
- diète complète de 12 heures avec réintroduction progressive de l'eau sur 12-24 heures.
- Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazol MOPRAL_{ND}) à la posologie de 0.5 à 1 mg une fois par jour *per os* pendant trois à quatre semaines.
- En cas de suspicion d'ulcère (vomissements sanguinolents avec baisse de l'état général), utilisation d'antihistaminique tel que cimétidine (TAGAMET_{ND}) à la posologie de 5 mg/kg trois fois par jour ou ranitidine (RANIPLEX_{ND}) à la posologie de 2 mg/kg deux à trois fois par jour *per os* chez le chien ou 3.5 mg/kg deux fois par jour *per os* chez le chat.
- Pansements gastriques (PHOSPHALUGEL_{ND}, SMECTA_{ND}).
- Antiémétiques (MOTILIUM_{ND}, PRIMPERAN_{ND}).
- Correction des déséquilibres hydro-électriques en cas de vomissements importants.

B. Effet et prévention des effets secondaires rénaux

Les effets indésirables rénaux sont les plus importants après les effets digestifs. Ils sont essentiellement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et apparaissent dans la majorité des cas sur des animaux déjà insuffisant rénal ou d'une affection concomitante qui diminue la perfusion rénale.

1. Rôle des prostaglandines dans la fonction rénale.

a) Maintien du flux sanguin rénal

Dans des conditions d'hypoperfusion rénale, les PGE₂ et les PGI₂ provoquent la dilatation des artéioles afférentes qui maintiennent le flux sanguin rénal et contrebalancent les effets des vasoconstricteurs systémiques (angiotensine, noradrénaline, vasopressine)

b) Libération de rénine

Outre leur effet sur le tonus vasculaire rénal, les prostaglandines rénales (les PGI₂ et les PGE₂) sont nécessaires à la libération de rénine par le rein. En réponse à la diminution de la pression sanguine et de la concentration en sodium au niveau de la macula densa, les PG rénales augmentent la synthèse de rénine et sa sécrétion. La formation d'angiotensine II qui en résulte stimule alors la libération d'aldostérone qui est nécessaire à la sécrétion tubulaire rénale de potassium. Les PG sont participants ainsi indirectement au maintien de l'homéostasie du potassium(35).

c) Diurèse et natriurèse

Les PG médullaires (les PGE₂) sont nécessaires à l'excrétion tubulaire rénale de sodium et de l'eau. La natriurèse peut se faire grâce à l'augmentation du flux sanguin rénal par les PG. Elles inhibent aussi le transport de sodium de la courbe ascendante de l'anse de Henlé vers l'interstitium

médullaire, et antagonisent l'action de la vasopressine sur les canaux collecteurs. Ceci diminue leur perméabilité à l'eau et ainsi diminue la réabsorption d'eau.(36,40,65)

2. Classification des effets indésirables rénaux et mécanismes d'apparition.

a) Les insuffisances rénales aiguës.

- Les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles ou hémodynamiques

Elles apparaissent lorsque la perfusion rénale est compromise. En bloquant la synthèse de prostaglandines, les AINS s'opposent aux effets modulateurs de ces dernières sur le flux sanguin rénal et sur la filtration glomérulaire. Ce type d'insuffisance rénale aiguë peut apparaître aux doses thérapeutiques, dans un délai bref, et est réversible à l'arrêt du traitement (54) (5).

- Les néphrites interstitielles aiguës

Elles surviennent généralement plusieurs mois après le début du traitement et s'accompagnent parfois de manifestations d'hypersensibilité. L'insuffisance rénale est grave et les séquelles ne sont pas rares. La physiopathologie reste obscure : l'inhibition de la cyclo-oxygénase orienterait le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la lipo-oxygénase suscitant une réaction d'hypersensibilité retardée avec infiltration lymphocytaire T dans l'interstitium rénal et une augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire glomérulaire(37). Cet effet indésirable a été rapporté en médecine humaine avec le fénoprofène dans plus de la moitié des cas mais également avec le naproxène, le sulindac et l'indométacine. Les néphrites interstitielles aiguës sont cependant d'un diagnostic difficile chez les carnivores puisqu'il nécessite une biopsie rénale et qu'elles ne surviennent le plus souvent qu'après des traitements de longues durées rares en médecine vétérinaire.

- Les nécroses tubulaires aiguës

Elles seraient liées à une néphrotoxicité propre des AINS et pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

b) Les nécroses papillaires.

Une diminution chronique du flux sanguin médullaire ajouté à la baisse du débit sanguin rénal peut aussi entraîner une ischémie médullaire qui s'exprime à long terme par une nécrose papillaire (72) (40). Cette affection apparaît le plus souvent suite à des traitements prolongés et elle semble favorisée par l'existence d'une maladie sous jacente (infection urinaire, lupus érythémateux disséminé) (91). En médecine vétérinaire elle a plusieurs fois été décrite chez le cheval ayant reçu de la phénylbutazone. Le piroxicam a également été suspecté de provoquer une nécrose papillaire à la posologie de 1 mg/kg/j chez le chien. (115)

c) La rétention hydrosodée.

Elle a deux origines :

- L'effet anti-prostaglandine qui est comme nous l'avons vu précédemment diurétique et natriurétique.
- Un effet aldostérone-like des AINS qui a été mis en évidence chez le chat parfois même aux doses thérapeutiques notamment pour la phénylbutazone et l'aspirine. (5,54)

3. Traitement.

Un certain nombre d'insuffisances rénales aiguës sont réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres, comme la nécrose papillaire, sont généralement irréversibles. Le traitement est celui de l'insuffisance rénale aiguë associant perfusion, correction des déséquilibres hydroélectriques. L'emploi de la dopamine et/ou de la dobutamine peut réduire la gravité de l'insuffisance rénale. La dialyse péritonéale peut s'avérer nécessaire si une insuffisance rénale oligurique ou anurique apparaît. (65)

C. Effet et prévention des troubles hématologiques

1. Inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Les AINS en inhibant la biosynthèse de la thromboxane A₂, agent agrégant plaquettaire, peuvent être responsables d'un allongement du temps de saignement, même aux doses thérapeutiques.

L'aspirine possède la particularité d'inhiber de façon irréversible la COX. Cet effet apparaît pour une dose de 10 mg/kg/j et persiste alors pendant toute la durée de vie de la plaquette. L'aspirine possède l'effet antiagrégant plaquettaire le plus important mais tous les AINS, aux doses thérapeutiques, sont susceptibles d'entraîner des troubles de l'hémostase primaire.

Ces différents troubles peuvent se manifester sous forme d'hématomes, de saignements gingivaux, d'épistaxis ou d'une hémarthrose. Les AINS possédant une activité anti-agrégante marquée comme le sont les COX-1 sélectifs ou préférentiels sont à utiliser avec précaution dans certaines chirurgies où la perte sanguine est importante. (3,74)

2. Toxicité médullaire

Une hypoplasie médullaire a été décrite chez les carnivores après l'utilisation prolongée et à forte dose d'aspirine et de phénylbutazone, justifiant ainsi son interdiction chez l'homme en raison des risques d'aplasie médullaire qu'il représentait chez certains sujets prédisposés. (55,92)

Des anémies hémolytiques ont été décrites chez l'homme après administration de dérivés d'acide méclofenamique.

D. Autres effets toxiques

1. Hépatiques

Les lésions hépatiques observées chez les carnivores sont principalement une dégénérescence graisseuse, mais ne concernent essentiellement que les intoxications massives (84) et n'apparaissent pas aux doses thérapeutiques. Une augmentation des enzymes biochimiques hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines sériques) sans répercussion clinique a pu être observée lors d'utilisation de flunixin chez le chat à la posologie de 1 mg/kg (119). Les atteintes hépatiques de type cytolytique, rencontrées chez l'homme, relèvent probablement plus d'un mécanisme immuno-allergique que toxique.

2. Nerveux (34)

Les troubles nerveux surviennent rarement lorsque les médicaments sont utilisés aux doses thérapeutiques mais se révèlent constants lors d'intoxication. Tous les AINS peuvent entraîner ces troubles à des doses toxiques. Ainsi, l'utilisation de l'aspirine à des doses trois fois supérieures aux doses thérapeutiques peut conduire à l'apparition de troubles nerveux avec : convulsion chez le chien, prostration chez le chat, ataxie, hyperthermie, dépression respiratoire, coma précédant la mort.

On observe ces phénomènes surtout chez le chat ou les petits chiens lorsque les propriétaires pratiquent l'automédication sur leur animal avec des formulations dosées pour l'homme.

Le pronostic lors d'intoxication aux AINS avec symptômes nerveux est très réservé.

3. Cutanéomuqueux et allergiques

En médecine humaine, on peut observer, lors de l'emploi de certains AINS, des phénomènes allergiques avec urticaire, érythème, prurit, purpura et pétéchies pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke (124)

Il faut également noter que chez l'homme, l'utilisation de certains AINS (aspirine, fénamates) peut induire une bronchoconstriction à l'origine de crises d'asthme(124). Ces effets indésirables sont jusqu'à présent très peu documentés en médecine vétérinaire, mais restent néanmoins possibles. Ils ont été décrits avec le carprofène à la posologie habituelle (95). Leur importance paraît cependant moindre par rapport aux autres effets secondaires.

4. Gestation et mise bas

Les AINS inhibent la synthèse des PG nécessaires à la contraction de l'utérus et au déclenchement de la mise bas et par là même, prolongent la durée de gestation et induisent une fermeture prématurée du canal artériel. Il a été montré en effet que la concentration de la COX-2 est 100 fois supérieure à celle de la COX-1 dans l'amnios chez l'homme, ce qui laisserait supposer un rôle physiologique de cette enzyme dans la parturition. (112)

Le **tableau 15** permet de résumer les principaux risques d'effets indésirables chez le chien

Tableau 15 : Principaux risques d'effets indésirables des AINS chez le chien. (41)

Effets	Digestifs	Rénaux	Hépatiques	Agrégation plaquettaire	Hématopoïèse
Aspirine	+++	+	++	+++	++
Phénylbutazone	++	+++	++	+	+++
Indométacine	++++	+	+	+	+
Sulindac	++	+	+	+	+
Flunixin	++	+	+	+	+
Acide tolfénamique	++	+	+	+	+
Ibuprofène	+++	+	+	+	+
Ketoprofène	++	+	+	+	+
Naproxène	++	+	ND	ND	ND
Nimésulide	++	++	+	+	+
Piroxicam	++	+	+	+	+
Diclofénac	++	+	+	+	+
Paracétamol	+	+	+++	0	++

ND : Non documenté

E. Toxicité des inhibiteurs sélectifs COX-2 en médecine humaine

1. Problématique

Les inhibiteurs sélectifs COX-2 ont été mis sur le marché en médecine humaine en 2000, avec notamment le rofécoxib, puis le célécoxib. Ils ont été particulièrement utilisés en raison des effets indésirables moins fréquents sur le tractus digestif, limitant ainsi la co-prescription d'inhibiteur des pompes à protons et de pansements gastriques.

Rapidement leur innocuité rénale et cardiovasculaire a été remise en cause et, en 2004, plusieurs études de cohorte ont révélé une incidence plus élevée d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde) chez les patients traités par un AINS COX-2 sélectif en comparaison avec des malades recevant un AINS non sélectif comme le naproxène.

2. Élément de réponse pharmacologique

Les COX-1 sont constitutivement exprimées dans les plaquettes où elles sont responsables de la production de thromboxane (comme vu précédemment) qui est un vasoconstricteur puissant. Dans le même temps, les COX-1 et les COX-2 présentes dans les cellules endothéliales sont susceptibles de produire des prostaglandines vasodilatatrices, en réponse à une augmentation de la pression exercée par le flux sanguin sur les parois vasculaires(52).

Ainsi le blocage de la COX-1 peut diminuer les risques de thrombose et de vasoconstriction ; inversement, le blocage de la COX-2 peut favoriser la survenue de tels événements, l'inhibition sélective de COX-2 induit un déséquilibre et une augmentation de TXA2 augmentant ainsi le risque de thrombose.

En médecine vétérinaire, les données actuellement disponibles sur un inhibiteur spécifique des COX2, le firocoxib, ne concernent que l'espèce canine et ne mettent pas en évidence un tel risque.

Deuxième partie : Processus tumoraux et expression de la cyclo-oxygénase

I. Mise en évidence de l'expression de COX-2 dans certaines tumeurs

A. Rappel du rôle de la cyclo-oxygénase

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le mécanisme d'action principal des AINS est l'inhibition de la cyclo-oxygénase avec comme conséquence le blocage de la synthèse de prostaglandines. La cyclo-oxygénase existe sous différentes isoformes ; la COX-2 inducible, exprimée par les cellules en réponse à un stimulus inflammatoire et la COX-1 physiologique.

La mise en évidence de l'expression et des rôles de COX-2 dans certains phénomènes tumoraux permet d'envisager l'utilisation des AINS en traitement adjuvant de certains cancers.

B. Phénomènes tumoraux et expression de COX-2

1. Expression de la cyclo-oxygénase dans certains cancers humains

Le principe de ces études est la comparaison de l'expression de COX-2 dans le tissu tumoral et dans le tissu sain dont la tumeur est issue. Les premières études sont relativement récentes (la première date de 1998), et au final de nombreux types tumoraux ont été étudiés. La comparaison de l'expression de la COX-2 entre le tissu sain et le tissu tumoral se fait par immuno-histochimie et Western Blot.

Ces études ont mis en évidence une surexpression de COX-2 dans :

- L' adénocarcinome à cellules transitionnelles de la vessie (82)
- Le carcinome épidermoïde (Epithélioma spinocellulaire) de la vessie (111)
- L' adénocarcinome œsophagien (134)
- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage (134)
- L' adénocarcinome colorectal (113)
- L' adénocarcinome pulmonaire, le carcinome épidermoïde du poumon et le carcinome à petites cellules du poumon (113,130)
- L' adénocarcinome mammaire (113)
- Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (16)
- Le carcinome hépatocellulaire (110)

Le **tableau 16** résume les résultats détaillés de certaines de ces études.

Tableau 16 : Pourcentage de cellules tumorales exprimant COX-2 en fonction du type et de l'origine tumorale chez l'homme

Origine tumorale	Type tumoral étudié	% de tissu sain exprimant COX-2	% de tissu tumoral exprimant COX-2	Etude en cause
Vessie	TCC	0%	86% (21 cas)	Mohammed et al. (82)
	SCC	0%	100% (29 cas)	Shirahama et al. (111)
Poumon	Adénocarcinome	0%	90% (intensité plus importante lors de différenciation +++)	Wolff et al. (130)
	SCC	0%	100% (11 cas) : intensité assez faible	
Œsophagien	SCC	Faible intensité	90% (172 cas)	Zimmerman et al. (134)
	Adénocarcinome	Faible intensité	77%	
	Métaplasie de Barrett	0%	45%	

TCC : Carcinome à cellules transitionnelles

SCC : Carcinome épidermoïde

Au final les différentes études ont mis en évidence une surexpression de la cyclo-oxygénase 2 dans des cancers affectant de nombreux organes : vessie, colon, rectum, estomac, œsophage, foie, pancréas, peau, poumon, sein. Mais cette surexpression est aussi présente à des degrés moindres dans les lésions pré-tumorales de ces cancers : adénome atypique du poumon, métaplasie de barrett, dysplasie de la vessie... et dans les tissus voisins de ces cancers (1). Cette dernière constatation laisse supposer que l'expression de COX-2 est un marqueur précoce de certains cancers et que l'utilisation d'inhibiteur de COX pourrait prévenir certains cancers...

Pour de nombreux processus tumoraux on constate que l'expression varie en fonction du stade du cancer, et de manière générale, plus le stade est avancé (lésion de grande taille, évoluant depuis longtemps) plus l'expression de COX-2 est importante (immunofluorescence plus intense). Mais certains cancers, notamment l'adénocarcinome gastrique, ne montrent pas de relation entre l'évolution du cancer et l'augmentation de l'expression de COX-2 (73).

2. Expression de COX-2 dans les néoplasies des carnivores domestiques

En parallèle aux études humaines, certains auteurs ont mis en évidence l'expression de COX-2 dans certaines tumeurs des carnivores permettant d'obtenir un modèle animal pour les traitements par les anti-COX.

De la même manière, la recherche de cyclo-oxygénases se fait sur coupe histologique de tissus tumoraux par immuno-histochimie et western blot.

La surexpression de la COX-2 chez les carnivores domestiques a été mise en évidence dans :

- L'adénocarcinome à cellules transitionnelles de la vessie (56,64)
- L'adénocarcinome colorectal (64)
- L'adénocarcinome et l'adénome mammaire (29)
- L'épithélioma spinocellulaire cutané (94)
- L'adénocarcinome, le carcinome à cellules transitionnelles et l'épithélioma spinocellulaire nasale (11,60)

Les résultats de ces études sont rassemblés dans le **tableau 17**

Tableau 17 : Pourcentage de cellules exprimant COX-2 en fonction du type et de l'origine tumorale chez le chien.

Organe cible	Type tumorale	% de tissu sain exprimant COX-2	% de tissu tumoral exprimant COX-2	Etude source
Vessie	TCC (21 cas)	0 %	100%	<i>Khan et al. (56)</i>
	TCC (26 cas)	0 %	100 % (différence d'intensité suivant le stade)	<i>Knottenbelt et al. (64)</i>
Rectum	Adénocarcinome	ND	38 % (intensité variable) et 19 % n'exprime ni COX-1 ni COX-2	<i>Knottenbelt et al (64)</i>
	Adénocarcinome	ND	47 %	<i>Mc Entee et al. (78)</i>
	Adénome	ND	67 %	
Cavités nasales	TCC (6 cas)	0 %	83 %	<i>Kleiter et al. (60)</i>
	Adénocarcinome (11 cas)	0 %	73 %	
	SCC (4 cas)	0 %	100%	
	Adénocarcinome, SCC, TCC (15 cas)	0 %	87 %	<i>Borzacchiello et al. (11)</i>
Rein	Carcinome (3 cas)	Moyenne (stt sur les néphrons immatures)	66 %	<i>Khan et al. (57)</i>
Mamelles	Adénome (63 cas)	0 %	24 %	<i>Dore et al. (29)</i>
	Adénocarcinome (84 cas)	0 %	56 %	
Peau	Epithélioma spinocellulaire (40 cas)	0 %	100 %	<i>Pestili et al. (94)</i>

Comme chez l'homme, les néoplasies des carnivores qui sur-expriment COX-2 proviennent d'organes différents : vessie, rectum, colon, tête, reins, mamelles et peau.

On remarque que pour des types tumoraux identiques, par exemple l'adénocarcinome, on trouve une expression de COX-2 différente suivant l'organe touché : 40% des cellules tumorales issues du rectum expriment COX-2 alors que pour les cavités nasales, 80% expriment COX-2 et pour les mamelles 60% expriment COX-2. Cette différence d'expression pourrait expliquer la différence de réponse au traitement par les AINS (cf. partie 2 II).

Certaines de ces études laissent supposer que pour certains types tumoraux, la surexpression de COX-2 est plus importante dans la lésion pré tumorale que dans la lésion tumorale elle-même. En effet, on constate qu'il y a plus de tissu tumoral exprimant COX-2 dans l'adénome colorectal (lésion bénigne) que dans l'adénocarcinome colorectal (78). La cyclo-oxygénase serait donc impliquée dans la croissance tumorale (cf. partie 2 I B). Cette hypothèse reste discutée ; des études portant sur des tumeurs d'origines diverses arrivent à des résultats contradictoires :

- Une étude humaine portant sur le cancer du poumon (130) et une étude animale sur une lésion précoce du carcinome épidermoïde de la vessie (la métaplasie squameuse) (111) confirment l'hypothèse.
- Alors qu'une autre étude humaine portant sur le cancer œsophagien et la lésion précoce associée (métaplasie de Barrett) (134) et l'étude des tumeurs mammaires chez la chienne (29) infirment cette hypothèse.

On retiendra de ces différentes études humaines et animales que :

- Il existe une surexpression de COX-2 dans de nombreux phénomènes tumoraux touchant des organes diverses : vessie, rectum, colon, reins, foie, seins, peau, poumon, estomac, œsophage, et tête.
- Les tumeurs expriment COX-2 de façon variable suivant le type tumoral et l'organe touché par le cancer. Cette différence d'expression laisse supposer une réponse différente au traitement par les AINS.
- La cyclo-oxygénase pourrait être impliquée dans la croissance tumorale de certaines tumeurs et donc être la cible de traitements préventifs.

C. Expression de COX-2 et type cellulaire

Les nombreuses études décrites précédemment montrent que la surexpression de COX-2 dans les phénomènes tumoraux est dépendante de l'organe touché par le cancer et du type tumoral en cause.

Les résultats des études précédentes laissent supposer que cette surexpression est liée à un type cellulaire particulier (on retrouve de nombreuses fois l'adénocarcinome, le carcinome au sens large). Mohammed et al. (81) dans une étude récente ont cherché à isoler les grands types tumoraux exprimant COX-2.

L'étude porte sur la recherche de l'expression de COX (1 et 2) par immuno-histochimie (avec grading) sur 101 coupes histologiques de tissus tumoraux. Les tissus étudiés proviennent de différentes tumeurs avec des types cellulaires variés :

- Epithéliales : carcinome prostatique (PCA), carcinome à cellules squameuses (SCC), carcinome mammaire (MCA), mélanome (MEL)
- Mésoenchymateuses : fibrosarcome (FSA), ostéosarcome (OSA)
- Lymphoïdes : lymphome (LSA)
- Tissus sains de chaque type.

Les résultats sont rassemblés dans le **tableau 18**.

Tableau 18 : Expression de COX-1 et COX-2 dans certains cancers (81)

Type cellulaire	COX-1		COX-2	
	% de cellules exprimant	Intensité	% de cellules exprimant	Intensité
Muqueuse normale	100 %	Faible	0%	NSP
SCC	65 %	Faible	65 %	forte
Fibrosarcome	100 %	Faible	0%	NSP
Mélanome	30 %	Faible	60 %	moyenne
Tissus mammaire normal	100 %	ND	10 %	ND
MCA	90 %	ND	61 %	ND
Tissu prostatique normal	100 %	ND	0 %	NSP
PCA	100 %	ND	55 %	moyenne
Tissu lymphoïde normal	0 %	NSP	0 %	NSP
Lymphome	0 %	NSP	0 %	NSP
Tissu osseux normal	100 %	ND	0 %	NSP
Ostéosarcome	61 %	Faible	23 %	faible

MCA : Carcinome Mammaire

ND : Non déterminé

SCC : Carcinome épidermoïde

NSP : Ne s'applique pas

PCA : Carcinome prostatique

Ces résultats confirment les conclusions des études décrites précédemment :

- Il existe une surexpression de COX-2 dans les carcinomes mammaires, prostatiques et épidermoïdes (29,94,121)
- Il n'y a pas d'expression de COX-2 dans ces tissus de façon physiologique

De plus, cette étude identifie les types tumoraux qui pourront être la cible de traitement par des inhibiteurs de la COX-2 car leurs cellules expriment cette enzyme :

- les tumeurs épithéliales : on peut supposer que la réponse de ces tumeurs sera variable en fonction du type tumoral car l'expression de COX-2 est plus ou moins intense.
- Les mélanomes

Et ceux qui ne présenteront pas ou peu de réponse au traitement AINS car ils n'expriment pas la cyclo-oxygénase 2 (ou de façon peu constante et faible) :

- Les tumeurs mésenchymateuses : fibrosarcome et ostéosarcome
- Les tumeurs lymphoïdes : le lymphome

D. Expression de COX-2 : Un facteur pronostic ?

Le **tableau 19** résume les résultats obtenus par différentes études sur la durée de survie de patients présentant des tumeurs avec une surexpression de COX-2 par rapport à d'autres patients présentant le même type tumoral sans surexpression de COX-2.

Les résultats obtenus (**tableau 19**) démontrent que la surexpression de COX-2 dans certains cancers diminue la durée de survie des patients par rapport à d'autres patients atteints du même cancer sans surexpression de COX-2. Pour certaines études, la présence de résultats contradictoires (cancer du sein, colorectal, cervical et cavité buccale) remet en cause l'importance de la cyclo-oxygénase dans la croissance de ces cancers, surtout pour les stades avancés, et l'intérêt d'utiliser les inhibiteurs de COX dans le traitement de ces processus tumoraux.

Tableau 19 : Influence de la surexpression de COX-2 sur la durée de survie

Etude	Type tumorale	Nombre de patients	Méthode de recherche de COX-2	Diminution de la durée de survie
<i>Yuan et al. (133)</i>	Cancer du poumon (autre que petites cellules)	60	IHC RT-PCR	OUI
<i>Kim et al. (59)</i>		84	IHC	OUI
<i>Khuri et al. (58)</i>		160	IHC	OUI
<i>Ferrandina et al. (33)</i>	Carcinome cervical	175	IHC	OUI
<i>Chen et al. (18)</i>	Adénocarcinome cervical	53	IHC	NON
<i>Erkinheimo et al. (31)</i>	Carcinome ovarien	442	IHC RT-PCR WB	OUI
<i>Gallo et al.(38)</i>	Epithélioma spinocellulaire de la tête et du cou	52	IHC	OUI
<i>Ranelletti et al.(100)</i>	Epithélioma spinocellulaire de la cavité buccale	61	IHC	NON
<i>Wulfing et al.(131)</i>	Cancer de la vessie	157	IHC	OUI
<i>Sumaoro et al.(116)</i>	Cancer colorectal	288	IHC	OUI
<i>Hull et al.(49)</i>	Cancer colorectal avec métastase	35	IHC	NON
<i>Baldi et al.(4)</i>	Mésothéliome	29	IHC	OUI
<i>Buskens et al.(14)</i>	Adénocarcinome œsophagien	145	IHC	OUI
<i>Okano et al.(89)</i>	Cancer gastrique	166	IHC	OUI
<i>Denkert et al.(27)</i>	Cancer du sein	221	IHC	OUI
<i>Wulfing et al.(132)</i>		200	IHC	NON

II. Les rôles potentiels de COX-2 dans le développement de ces tumeurs

A. Un mécanisme incompris

Bien que de nombreuses études (humaines et animales) semblent montrer un réel effet des anti-inflammatoires chez des individus atteints de certains cancers (cf. partie III.), le mécanisme d'action n'est pas encore totalement compris.

Il a d'abord été suspecté que les AINS avaient, comme les molécules de chimiothérapie, un effet cytotoxique sur les cellules tumorales.

Une étude de 1995 compare *in vitro* la cytotoxicité de trois AINS (aspirine, piroxicam et indométhacine) sur la croissance tumorale de quatre types cellulaires : carcinome à cellules transitionnelles, mélanome, carcinome à cellules squameuses et sarcome de tissu mou (61). Ces trois AINS avaient prouvé leurs effets bénéfiques sur la survie d'animaux atteints de ces types de tumeur *in vivo*.

Tableau 20 : Résultats de l'étude de Knapp et al. (61)

Molécules	Tumeurs	Concentration provoquant 50% d'inhibition de la croissance tumorale à 72h (IC50 en μM)
Piroxicam	Mélanome	530
Piroxicam	Sarcome	540
Piroxicam	SCC	615
Piroxicam	TCC	460
Indomethacine	Mélanome	150
Aspirine	Mélanome	>1000
Carboplatine	TCC	6
Carboplatine + 100 μM Piroxicam	TCC	7.2
Carboplatine	Mélanome	6.1
Carboplatine + 100 μM Piroxicam	Mélanome	6.2
Cisplatine	TCC	3
Cisplatine + 100 μM Piroxicam	TCC	2.8
Cisplatine	TCC	1.3
Cisplatine + 250 μM Piroxicam	TCC	2.3
Cisplatine	Mélanome	1.6
Cisplatine + 250 μM Piroxicam	Mélanome	1.9

Les résultats de cette étude infirment l'hypothèse d'effet cytotoxique car l'inhibition de la croissance tumorale n'est obtenue pour tous les AINS (COX inhibiteur) qu'à des concentrations supérieures aux doses tolérées par l'organisme (2 à 33 μM pour le piroxicam chez le chien et 10 μM pour l'indomethacine chez l'homme). De plus, l'association d'un inhibiteur de la lipo-oxygénase (ZILEUTON) avec ces AINS ne diminue pas les doses provoquant l'inhibition de la croissance tumorale.

L'inhibition de la croissance tumorale constatée *in vivo* (cf. plus loin) ne peut pas être due à une cytotoxicité des AINS.

Plusieurs hypothèses sur le rôle de COX-2 dans le développement tumoral sont en cours d'étude.

B. COX-2 et naissance de la tumeur

Deux études expérimentales sur des souris Knock out (KO) permettent d'envisager le rôle de la cyclo-oxygénase 2 dans la naissance tumorale :

- La première étude (90) utilise des souris « Apc KO hétérozygote » qui développent dans tous les cas des polypes intestinaux. Les auteurs effectuent un double KO entre les souris « Apc KO hétérozygote » et des souris « COX-2 KO homozygote » (ces souris ne possèdent pas le gène de COX-2 donc ne l'expriment pas).
 - ➔ Seulement 14% des doubles KO ont des polypes contre 100 % chez les Apc KO. L'absence du gène de COX-2 diminue fortement l'expression de polype chez les souris double KO (86 %)
- La deuxième étude (19) utilise des souris « Min » qui développent des tumeurs intestinales dans tous les cas. Ces souris sont croisées avec des souris COX-1 ou COX-2 KO.
 - ➔ Seulement 20 à 30 % des souris issues du croisement Min X Cox-1 ou 2 KO expriment des polypes intestinaux. L'absence du gène de COX (1 ou 2) diminue fortement l'expression de polype chez les souris Min X Cox KO (70 à 80 %)

Au vu des résultats de ces deux études, on peut conclure que les cyclo-oxygénase (1 et 2) jouent un rôle clé dans la naissance des tumeurs intestinales chez la souris.

On peut supposer que le rôle des COX pourrait être le même pour les autres tumeurs exprimant COX bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune étude effectuée sur d'autres types tumoraux.

C. COX-2 et néovascularisation

La néovascularisation est un événement crucial pour la croissance tumorale et l'inhibition de celle-ci est une cible importante pour les molécules de chimiothérapie. Une croissance tumorale de plus de 2 à 3 mm requière une néovascularisation ; l'inhibition de celle-ci est une cible potentielle des molécules de chimiothérapie.

La première observation de l'effet de néovascularisation de COX date de 1997 (106) ; les deux enzymes (COX-1 et 2) sont impliquées dans la néovascularisation tumorale. Comme nous l'avons vu précédemment (cf. partie I) les cyclo-oxygénases permettent la synthèse de prostaglandines (PGE2 et PGI2 notamment), or PGI2 est impliquée dans la croissance de l'endothélium des vaisseaux (85) et PGE2 peut induire la production de plusieurs facteurs de croissance et notamment du : « le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire » (VEGF) permettant la croissance vasculaire (85) et du : « facteur de croissance des fibroblastes » (bFGF)

L'augmentation de la production de prostaglandine peut induire la production par des cellules non tumorales de VEGF, qui va à son tour stimuler les cellules endothéliales proches pour qu'elles colonisent la tumeur (66). Une étude de 2000 (128) montre qu'il existe une diminution de 94 % de la concentration de VEGF dans les cellules du stroma sur des souris KO pour COX-2 et que l'exposition à un inhibiteur de COX-2 provoque une diminution de 92% de la concentration en VEGF chez des souris sauvages. Ces résultats sont confirmés par une analyse par immunofluorescence montrant qu'il existe une corrélation entre l'expression de COX-2 et celle de VEGF. L'inhibition de COX-2 pourrait diminuer la néovascularisation tumorale.

D. COX-2 et progression tumorale

De manière générale, la progression tumorale est induite par certaines hormones (comme les hormones sexuelles) mais aussi par les prostaglandines et par l'inhibition ou la diminution de la synthèse des protéines provoquant l'apoptose.

Dans certains cancers humains, notamment le cancer du sein (13), la surexpression de PGE2 dans la tumeur stimule la production d'une aromatasase dans les cellules adipeuses et la production d'œstrogènes qui stimulent la croissance tumorale. De plus, on constate une forte corrélation entre l'expression de COX-2 et l'activité de l'aromatase ; COX-2 pourrait donc être la cause de la prolifération tumorale par une stimulation directe des cellules tumorales ou de façon indirecte en stimulant l'activité de l'aromatase qui produit les œstrogènes.

Dans une étude *in vitro* sur des cellules de carcinome colorectal modifiées ne synthétisant pas de PGE2, l'ajout de PGE2 à la culture stimule la synthèse d'ARN et la croissance tumorale (109). Cette observation laisse supposer un rôle de PGE2 dans la progression de certains cancers, d'autres études sont nécessaires pour expliciter le rôle de COX-2 dans la progression tumorale.

Le mécanisme d'action anti tumorale des AINS est l'objet de nombreuses études, à l'heure actuelle, les hypothèses expliquant les résultats obtenus lors des études cliniques chez l'animal sont(26):

- L'utilisation d'AINS diminuerait la production d'un ensemble de protéines anti-apoptose par un effet COX-2 mais aussi un effet indépendant de COX-2 (encore inconnu) ce qui augmenterait l'efficacité des agents de chimiothérapie.
- L'utilisation de certain AINS induirait la production de facteurs pro-apoptose et la mort de la cellule, cet effet serait indépendant de COX.
- Les inhibiteurs de COX rendraient les cellules plus sensibles à la radiothérapie par augmentation de la production d'O2 (23) et par d'autres mécanismes encore inconnus.

Troisième partie : Les AINS en chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques

I. Rappels sur les tumeurs cibles : pronostic et traitements conventionnels chez les carnivores domestiques

A. Le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (TCC)

1. Présentation (47)

C'est la néoplasie de la vessie la plus fréquente (50 à 75 % des tumeurs). Il existe une prédisposition raciale chez le scottish terrier et le berger des shetlands, on constate aussi que les femelles sont plus touchées que les mâles et que l'âge moyen est de 11 ans.

La présentation clinique classique est une cystite récidivante avec symptômes urinaires chroniques : pollakiurie, strangurie, hématurie, ténesme

Le diagnostic définitif se fait par imagerie médicale (en particulier l'échographie avec biopsie), le carcinome se trouve préférentiellement au niveau du trigone vésical ce qui complique son exérèse chirurgicale.

Le grade de la tumeur est évalué par le système TNM (Tumeur, Nœud lymphatique, Métastases) (**Tableau 21**).

Cette tumeur métastase assez fréquemment, Norris signale des métastases dans 37 % des cas au moment du diagnostic et dans 50 % des cas lors de l'autopsie (87). Les métastases les plus fréquentes sont pulmonaires.

Tableau 21 : Grade clinique de la TNM pour les tumeurs de la vessie (47)

T : Tumeur primitive	
T0	Pas de tumeur primitive
T1	Tumeur papillaire superficielle (carcinome in situ)
T2	Tumeur envahissant les parois vésicale avec induration
T3	Tumeur envahissant les organes adjacents (prostate, utérus, vagin)
t	Tous T avec envahissement trigonal
N : Nœud lymphatique régional	
N0	Pas d'infiltration du nœud lymphatique régional
N1	Infiltration du nœud lymphatique régional et juxta-régional
M : Métastase à distance	
M0	Pas de métastase
M1	Présence de métastase

2. Traitements conventionnels et résultats

Les options thérapeutiques sont nombreuses, et dépendent de la localisation de la tumeur, des moyens financiers des propriétaires et de la disponibilité des techniques.

- **Traitement Chirurgical**

Dans ce type de tumeur, le traitement chirurgical est considéré comme une procédure palliative ; en effet on constate de nombreuses récurrences du fait de la fréquence des métastases et de la localisation de la tumeur (au niveau du trigone vésical) qui empêche une exérèse large. Les options chirurgicales et leurs pronostics sont présentés dans le **tableau 22**

Tableau 22 : Techniques chirurgicales et pronostic

Technique utilisée	Résultats
Cystectomie partielle	Survie à 1 an : 54 % (114) Médiane de survie : 106 jours (62) Récidive dans 50 % des cas dans l'année
Cathéter permanent (tube de cystotomie)	Médiane de survie : 106 jours (47) Permet de lever l'obstruction sans toucher à la tumeur → Faible coût pour les propriétaires
Cystectomie totale et reconstruction vésicale	Médiane de survie avec traitement adjuvant (chimiothérapie + AINS) : 414 jours (47) Inconvénient : Intervention chirurgicale traumatisante (motivation des propriétaires !)
Anastomose uréthro-cutanée	Médiane de survie : 7 mois (47) Inconvénient : sortie toutes les 4 heures (plus de vessie !), intervention lourde.

Les deux techniques les plus employées sont la cystectomie partielle et le cathétérisme permanent. La première a visé curative donne des résultats décevant du fait d'une exérèse incomplète de la tumeur (métastases fréquentes et récidives) ce qui conduit dans une majeure partie des cas à l'associer à une chimiothérapie. La seconde est le traitement palliatif de choix mais nécessite une chimiothérapie adjuvante pour diminuer la progression tumorale.

- **Traitement médical et chimiothérapie**

Il existe différentes molécules utilisées en chimiothérapie du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie. Les résultats de l'utilisation de quelques molécules sont rassemblés dans le **tableau 23**

- Cisplatine

Le cisplatine est un dérivé du platine ayant des propriétés cytotoxiques importantes, le platine qu'il libère dans le cytoplasme des cellules se fixe de façon covalente à l'ADN au niveau des bases de guanine, empêche la cellule de se diviser et provoque sa mort.

Malgré une cytotoxicité apparente sur le TCC *in vitro*, cet agent ne donne pas de très bon résultats *in vivo*, utilisé à la dose de 60 mg/m² toutes les 3 semaines, le pourcentage de rémission ne dépasse pas 25 % (aucune rémission complète) et la médiane de survie lorsqu'il est utilisé en monothérapie est comprise entre 4 et 6 mois suivant les études (21,62,83,108). De plus il présente une toxicité hématologique modérée, une toxicité rénale importante qui est le facteur limitant de son utilisation en médecine vétérinaire (76).

- Carboplatine

Cet agent semble être une bonne alternative au Cisplatine : bien qu'il soit plus cher, il est mieux toléré (moins de toxicité rénale). Les résultats en monothérapie sont aussi mauvais que pour le premier agent (20) (**tableau 23**) mais la non toxicité rénale permet de l'associer plus facilement avec d'autres agents. (20).

- Mitoxantrone

A la différence des deux autres agents présentés, le mitoxantrone n'est pas un composé de platine, il ne présente aucune toxicité rénale, ce qui fait de lui l'agent de choix pour une association avec le piroxicam (cf. ci après). C'est aussi un des agents qui présente les meilleurs résultats en monothérapie(88).

- L'adriamycine (ou doxorubicine)

Cette molécule est un antibiotique naturel produit par une souche de levures du genre *Streptomyces*. Elle fait partie de la famille des agents intercalants et, de ce fait, présente une forte affinité pour l'ADN cellulaire dont elle perturbe la synthèse et la transcription. Le facteur limitant son utilisation

en chimiothérapie anticancéreuse est sa toxicité cardiaque cumulative apparaissant à partir d'une dose cumulée de 180 mg/m² (6 à 8 injections) et pouvant provoquer une cardiomyopathie dilatée.

Tableau 23 : Résultat d'une mono-chimiothérapie pour le traitement du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie chez le chien (86)

Agent	Dosage (mg/m ²)	Cas traités	CR/PR	% (CR+PR)	Survie (jours)
Cisplatine	60	25	0/3	12	130
	50	15	0/3	20	132
	25-50	8	0/1	25	NA
Carboplatine	300	14	0/0	0	132 *
Mitoxantrone	2.5 -5	6	0/2	33	NA
Adriamycine (Doxorubicine)	30	5	0 / 1	20	NA
Actinomycin D	0.5 – 1.1	6	0/1	17	NA

CR : Rémission complète

PR : Rémission partielle

* : traitement par piroxicam après échec du traitement

Les études présentées dans le **tableau 23** sont des essais cliniques prospectifs, tous les animaux inclus dans l'étude ont une réponse au traitement objectivé par échographie. Les résultats d'une mono-chimiothérapie sont moyens. D'autres auteurs ont cherché à associer plusieurs molécules de chimiothérapie. Ces études sont rétrospectives, la réponse au traitement n'a pas été objectivée. La première porte sur 11 chiens présentant un TCC traité par l'association doxorubicine et cyclophosphamide, les auteurs obtiennent une médiane de survie de 259 jours (46). La seconde portent sur 15 chiens traité par l'association d'une anthracycline (doxorubicine ou mitoxantrone) et d'un dérivé de platine (cisplatine ou carboplatine), ils obtiennent une médiane de survie de 358 jours (102). L'association de plusieurs molécules semblent augmenté la médiane de survie mais aucune étude prospective objectivant la réponse au traitement n'a a ce jour été publié.

B. Le carcinome à cellules squameuses de la cavité buccale

1. Présentation

Le carcinome épidermoïde (ou épithélioma spinocellulaire ou carcinome à cellules squameuses) est une tumeur maligne qui provient de l'épithélium malpighien, c'est la deuxième tumeur maligne de la cavité buccale (après les mélanomes malins), elle représente 20 % des tumeurs de la cavité buccale et affecte principalement les amygdales (45 % des cas) et les gencives (33 % des cas).

Cette tumeur touche principalement les chiens de grande taille, âgés (moyenne 10 ans).

Ces tumeurs sont agressives localement (ostéolyse dans 75 % des cas), jamais multicentrique, et métastasent assez rarement (ganglions : 20 % des cas ; poumons: 10 %).

Les signes cliniques sont surtout locaux (déformation, difficultés de préhension, perte de dents) et quelque fois généraux (amaigrissement, troubles respiratoires).

2. Traitement conventionnel

En général, les tumeurs localisées aux gencives métastasent peu. Les carcinomes épidermoïdes sont très agressifs localement. Le traitement de choix est donc l'exérèse chirurgicale large.

- L'exérèse se fait très souvent, car la tumeur atteint souvent l'os sous jacent, par maxillectomie ou mandibulectomie (totale ou non suivant l'extension locale).
- Au vu de l'agressivité et de la localisation de la tumeur, La chirurgie carcinologique n'est pas toujours possible (des marges suffisantes ne sont pas toujours obtenues), la radiothérapie, souvent associée à la chirurgie, permet d'assainir les marges et donne de bons résultats (la sensibilité du carcinome est supérieure à celle du mélanome et du fibrosarcome).

- La chimiothérapie (Cisplatine, mitoxantrone, et doxorubicine) a des effets anti-tumoraux limités sur ce type de tumeurs (104).

3. Pronostic

Le pronostic dépend du stade de la tumeur (**tableau 24**).

Tableau 24 : Classification TNM et stade clinique pour les tumeurs de la cavité buccale (76,77)

Classification TNM			
T = Tumeur primitive	N = Nœuds lymphatiques régionaux	M = Métastase	
T0 = pas d'ostéolyse sous jacente	N0 = pas d'envahissement lymphatique	M0 = pas de métastases pulmonaire	
T1 = diamètre < 2cm T1a = sans invasion osseuse T1b = avec invasion osseuse	N1 = ganglion ipsilateral hypertrophié, mobile N1a = histologiquement négatif N1b = histologiquement positif	M1 = métastases (images suspectes sur les radiographies thoracique)	
T2 = 4cm T2a = sans invasion osseuse T2b = avec invasion osseuse	N2 = ggl bilatéralement hypertrophiés et mobiles N2a = histologiquement négatifs N2b = histologiquement positifs		
T3 = diamètre > 4 cm T3a = sans invasion osseuse T3b = avec invasion osseuse	N3 = ggl hypertrophié et fixe N3a = histologiquement négatif N3b = histologiquement positif		
Stade clinique			
Stade	Tumeur primitive	Nœud lymphatiques régionaux	Métastase
1	T0 T1	N0 N1a ou N2a	M0
2	T2	N0 N1a ou N2a	M0
3	T3	N0 N1a ou N2a	M0
	Tout T	N1b	
4	Tout T	N2b ou tout N3	M0
	Tout T	Tout N	M1

- Le pronostic est d'autant plus favorable que la lésion touche la partie rostrale de la bouche. Le taux de survie à 1 an est de 90 %.
- Pour les petites lésions stade 1 et 2, la chirurgie large peut être curative.
- Pour les lésions de stade 3, le traitement ne peut être que palliatif et associe une chirurgie large, une radiothérapie et une chimiothérapie.
- Pour les lésions de stade 4, seul un traitement symptomatique palliatif jusqu'à l'euthanasie est possible.
- La guérison est rare et le pronostic dépend essentiellement de la détection précoce.

Les différentes tumeurs de la cavité buccale, leurs traitements et leurs pronostics sont résumés dans le **tableau 25**.

Tableau 25 : Caractéristiques et traitement des principales tumeurs orales malignes (77).

Caractéristiques et traitement des principales tumeurs orales malignes					
Tumeurs	Fréquence	Localisation	Aspect macroscopique	Comportement biologique lors du diagnostic	Pronostic
Mélanome malin	-Environ 40% -Race de petit format à robe noires	-Gencives, -Palais, -Lèvres, -Pharynx, -Langue	Masse nodulaire infiltrante	Ostéolyse (57%) Métastase ggl (12%) Métastase pulmonaire (65% à l'autop)	Très sombre
Carcinome épidermoïde de l'amygdale	-Fréquence variable	Amygdale	Lésion ulcérée et nodulaire Petite taille	Métastase ggl (96%) Métastase pulmonaire (40% à l'autopsie)	Très sombre
Carcinome épidermoïde gingival	-Moins fréquent (25%) -Race de grand format	Gencives Joue Langue Palais Pharynx	Exophytique Térébrant	Ostéolyse (77%) Métastase ggl (10%) Métastase pulmonaire (25% à l'autopsie)	Très réservé à sombre
Carcinome épidermoïde papillaire	-Très rare -Chez le jeune	Muqueuse orale	Masse nodulaire délimité infiltrante localement Pigm rouge	Osteolyse (66%) Métastase (0%)	Bon
Fibrosarcome	-Le moins fréquent (10%) -Grande race	Gencive Palais Joue Langue Pharynx	Exophytique Nodule Volumineux Adhérent	Osteolyse (68%) Métastase ggl (19% à l'autopsie) Métastase pulmonaire (23% à l'autopsie)	Très réservé à sombre

II. Etude clinique de l'intérêt des AINS dans le traitement de certains processus tumoraux en médecine vétérinaire.

Après la mise en évidence de l'expression de COX dans les tumeurs épithéliales (cf. partie 2 I.) et au vu des résultats obtenus par les chimiothérapies conventionnelles sur ces tumeurs, certains auteurs ont imaginé l'utilisation d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme traitement adjuvant de ces cancers.

L'utilisation d'AINS a d'abord été envisagée en monothérapie puis en association avec d'autres molécules. Toutes les études présentées ci-après utilisent un anti-inflammatoire préférentiel COX-2, le piroxicam (FELDENE ND). Toutes ces études sont cliniques et leur interprétation est limitée par le nombre de cas inclus dans chaque étude.

A. Utilisation des AINS en monothérapie

L'efficacité du piroxicam a été étudiée sur deux principaux types tumoraux : SCC de la cavité buccale et TCC de la vessie. L'intérêt d'une chimiothérapie sur ces tumeurs est lié à leur localisation qui, dans certain cas, empêche l'exérèse chirurgicale large, traitement donnant les meilleurs résultats (cf. partie 2. II. A.)

Les résultats des études sur l'effet du piroxicam en monothérapie sont présentés dans le **tableau 26**.

Tableau 26 : Résultats des études sur l'effet du piroxicam en monothérapie sur certain cancer du chien

Dans ces trois études, les auteurs considèrent :

- Une rémission complète (CR) lorsqu'il y a disparition des signes macroscopiques de tumeur.
- Une rémission partielle (PR) lorsque la diminution des signes macroscopiques est comprise entre 50 et 100 %
- Une stabilité (SD) lorsqu'il y a moins de 50 % d'augmentation de taille de la tumeur et pas d'autre tumeur à 30 jours
- Une évolution (PD) lorsqu'il y a plus de 50 % d'augmentation de taille de la tumeur et/ou apparition de nouvelles tumeurs.

Tumeurs étudiées	Nombre d'individus	Dose de piroxicam	Résultats	Remarque
SCC (104)	17	0.3 mg/kg/24h	CR = 1, PR = 2 (18%) SD = 5, PD = 9 (82%) Medsurv = 223 j	Peu d'effets secondaires (1 seul cas)
TCC (79)	18	0.3 mg/kg/24h	CR = 0, PR = 6 (33%) SD = 9, PD = 3 (67%)	
TCC (63)	34	0.3 mg/kg/24h	CR = 2, PR = 4 (17%) SD = 18, PD = 10 (83%) Medsurv : 181j (28-720j)	Quelques effets toxiques digestifs (8 cas)

Les trois études sont des essais cliniques prospectifs non randomisés, non comparatifs. Le faible nombre d'individus inclus dans chaque étude est corrélé au caractère prospectif des études et à la difficulté de suivre les animaux pendant une durée suffisamment longue dans une étude clinique. Ces trois études mettent en évidence un effet du piroxicam en monothérapie sur certains des carcinomes :

- Présence de quelques rémissions (CR et PR)
- Médiane de survie supérieure à celle obtenue sans traitement ou avec d'autres molécules de chimiothérapie (86)
- Corrélation entre la diminution de la concentration en PGE2 et l'augmentation de l'index d'apoptose (animaux présentant une rémission) (63,79)

Le piroxicam présente donc un intérêt dans le traitement des carcinomes exprimant COX-2. Bien que les résultats obtenus lors de l'utilisation en monothérapie ne soient pas satisfaisants, son faible coût, sa facilité d'administration et son innocuité sont intéressants pour une utilisation en traitement adjuvant.

B. Utilisation en association avec une chimiothérapie conventionnelle.

1. AINS et dérivés de platine

Au vu des résultats obtenus avec le piroxicam utilisé seul, et compte tenu du fait que le mécanisme d'inhibition de la croissance tumorale des AINS semble différent de celui des agents dérivés de la platine (61), certains auteurs ont envisagé d'associer les deux molécules.

Une étude de 2000 de Knapp et al.(62) portant sur 22 chiens présentant un TCC confirmé par analyse histologique compare en séparant les animaux en 2 groupes, les effets du cisplatine seul et les effets du cisplatine associé au piroxicam.

- Groupe I : 8 chiens traités au cisplatine (60 mg/m² IV toutes les 3 semaines)
- Groupe II : 14 chiens (dont 6 rajoutés après le début de l'étude) traités au cisplatine (60 mg/m² IV toutes les 3 semaines) et recevant un traitement de piroxicam par voie orale (0.3 mg/kg/24h)

Les résultats de cette étude sont fortement significatifs : les animaux du groupe II présentent un pourcentage de rémission (CR et PR) significativement supérieur aux animaux du groupe I (6 rémissions pour le groupe II contre 0 rémission pour le groupe I). La médiane de survie est bonne pour ce type de tumeur (250 jours) mais les auteurs ont noté la présence d'une toxicité rénale importante et dose dépendante.

Dans une étude de 2007, Greene et al.(42) obtiennent des résultats similaires à Knapp et al. (62) avec une médiane de survie un peu supérieur (307 jours) qui s'explique par un nombre d'animaux moins important ; et une toxicité gastro-intestinale et rénale modérée à sévère.

Cette toxicité a conduit à une exploration du mécanisme d'inhibition de la croissance tumorale par l'association du cisplatine et du piroxicam. Mohammed et al.(80) étudient les effets du piroxicam associé au cisplatine sur la réponse tumorale, l'apoptose et la néovascularisation. Les auteurs observent :

- une induction de l'apoptose tumorale non reliée à la concentration en PGE2. L'effet anti-COX du piroxicam n'est donc pas à lui seul responsable de l'apoptose tumorale.
- Une diminution de la néovascularisation par diminution des facteurs favorisant la néovascularisation (VEGF et bEGF) pouvant être expliqué par l'action du piroxicam
- Des résultats similaires à l'étude de Knapp et al. (62) avec une médiane de survie de 329 j (97 à 1000 jours) et des pourcentages de rémission semblables.

L'ajout du piroxicam au cisplatine dans le traitement du TCC potentialise les effets de ce dernier (augmentation de la médiane de survie et du pourcentage de rémission) mais le mécanisme d'action reste inconnu.

La même association de molécules a été envisagée sur d'autres types tumoraux exprimant COX-2 : SCC et mélanome de la cavité buccale (10). Bien que le traitement de choix pour ces types tumoraux soit l'exérèse chirurgicale large et la radiothérapie (cf. partie 3 I. A. 2. A.), l'association

de ces deux molécules est intéressante pour le traitement des tumeurs dont l'exérèse chirurgicale est impossible ou non souhaitée par le propriétaire. En effet les médianes de survie obtenues sont de 119 jours pour le mélanome et 237 jours pour le SCC mais des effets secondaires essentiellement rénaux sont observés.

En conclusion, l'association du piroxicam et du cisplatine semble intéressante mais la toxicité rénale du cisplatine potentialisée par les effets rénaux des AINS réduit son application pratique.

L'association du piroxicam avec un autre dérivé de platine, le carboplatine, donne de bons résultats (28), avec une médiane de survie de 534 jours (étude rétrospective portant sur 7 chiens) et aucune toxicité rénale. Mais le coût du carboplatine rend difficile son utilisation en médecine vétérinaire.

2. AINS et mitoxantrone

Le mitoxantrone étant l'agent qui donne les meilleurs résultats en monothérapie contre les carcinomes de la vessie, son association avec le piroxicam fut étudié par Henry C. J. (48).

Cette étude porte sur 55 chiens ayant un TCC à différents stades (6 animaux avec métastases, 2 T1, 40 T2 et 7 T3). C'est une étude clinique prospective non randomisée. Tous les chiens ont reçu de la mitoxantrone à 5 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 12 semaines et du piroxicam à 0.3 mg/kg/j pendant toute la durée du traitement.

Les résultats obtenus sont :

- Une amélioration constatée par les propriétaires pour 75 % des animaux
- Une médiane avant échec du traitement de 194 jours (temps entre début du traitement et signes de progression tumorale)
- Une médiane de survie de 291 jours

- Peu d'effets toxiques rapportés : quelques cas de diarrhée et d'urémie.

L'association du piroxicam et de la mitoxantrone donne de bons résultats avec une meilleure réponse au traitement (34.5 %) que lors de traitement avec piroxicam seul (16.3% d'après Knapp et al.).(32)

De manière générale, l'association du piroxicam et d'une molécule de chimiothérapie potentialise les effets de cette molécule pour le traitement du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (48,62) mais elle en potentialise aussi les effets secondaires rénaux (62).

C. AINS et poly-thérapie

La combinaison de plusieurs traitements lors de cancer est issue de la médecine humaine, cette poly-thérapie permet de multiplier les effets bénéfiques de chaque traitement tout en ne provoquant pas d'effet secondaire trop important.

1. Chimiothérapie et radiothérapie

Lors de cancer de la vessie, la radiothérapie (per opératoire ou post opératoire) a montré une efficacité certaine avec une médiane de survie comprise entre 4 et 16 mois (87,127).

De plus, l'administration d'anti-inflammatoire augmenterait la pression partielle en oxygène des cellules et les rendraient plus sensible aux rayons (23), l'association du piroxicam et de la radiothérapie serait donc potentiellement intéressante.

Cette association a été étudiée par Poirier et al. L'étude porte sur 10 chiens atteints de TCC (97). Cette étude est retrospective seul les animaux présentant une confirmation histologique ou cytologique du TCC sont inclus dans l'étude. Les animaux reçoivent 6 séances de radiothérapie (5.75 Gy à chaque séance), de la mitoxantrone à la dose de 5 mg/m² IV tous les 21 jours et du piroxicam à la dose de 0.3 mg/kg pendant toute la durée de l'étude.

Les auteurs obtiennent des résultats comparables à ceux de l'association mitoxantrone/piroxicam :

- Médiane de survie de 326 jours
- 90 % d'amélioration subjective des signes cliniques urinaires
- Bonne tolérance du protocole

Bien sûr, l'étude ne comporte que peu de cas ce qui la rend peu significative, mais il en ressort que l'ajout de la radiothérapie ne donne pas de meilleur résultats que l'association piroxicam/mitoxantrone sans radiothérapie.

2. Chimiothérapie et chirurgie

Nous avons vu que la radiothérapie n'améliorait pas les résultats obtenus avec l'utilisation de l'association piroxicam/mitoxantrone ; Upton et al. (122) ont étudiés l'association de la chirurgie, traitement de choix pour de nombreuses tumeurs, et cette chimiothérapie.

Nous avons vu précédemment que la chirurgie lors de carcinome à cellules transitionnelles de la vessie s'avère difficile par la localisation de la tumeur au niveau du trigone vésicale. C'est pourquoi dans cette étude, les auteurs utilisent une ablation au laser (beaucoup plus précise) et l'association piroxicam/mitoxantrone aux doses courantes.

L'étude est rétrospective et porte sur 8 cas, ce qui la rend peu significative, Ils constatent :

- une médiane de survie comparable à la chimiothérapie seule (environ 300 jours)
- Une résolution des signes cliniques urinaires plus importants avec l'association chirurgie/chimiothérapie.

La chirurgie ne permet ici que d'améliorer la qualité de vie de l'animal. La localisation de la tumeur rendant la chirurgie carcinologique impossible, l'effet anti tumorale est obtenu par la chimiothérapie.

III. Perspectives d'avenir

Actuellement, l'utilisation des anti-inflammatoires inhibiteurs de COX en chimiothérapie vétérinaire se limite en pratique à l'utilisation du piroxicam pour le traitement des carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie.

A. AINS et traitement des autres tumeurs exprimant COX-2

Bien qu'aucune étude n'ait été publiée à ce sujet chez les carnivores domestiques, on peut supposer que les AINS seraient efficaces sur d'autres tumeurs exprimant COX (cf. Partie II. I.). En médecine humaine, plusieurs études traitent de ce sujet depuis une dizaine d'années.

Au début des années 1990, l'indométacine a été étudiée pour ces effets anticancéreux. Dans une étude comparative incluant 135 patients atteints de différents cancers à des stades avancés (tumeur colorectale, hépatique, pancréatique, et gastrique) et ayant une espérance de survie de 6 mois. Les individus sont séparés en 3 groupes, le premier reçoit un placebo, le second de la prednisolone, et le troisième de l'indométacine. L'ajout de l'AINS prolonge la médiane de survie de 8.7 mois par rapport aux individus traités avec un placebo (75).

D'autres études ont suivis et ont montré à des degrés plus ou moins importants l'efficacité de différents AINS sur une grande partie des tumeurs exprimant COX-2 chez l'homme (cf. partie II. I.)

B. Prévention des effets toxiques ; utilisation d'anti-COX-2 sélectifs

Actuellement le seul AINS ayant prouvé une efficacité en chimiothérapie anticancéreuse vétérinaire est le piroxicam, molécule COX-2 préférentielle mais non sélective. L'utilisation d'AINS COX-2 sélectifs (célocoxib, firocoxib, rofecoxib) permettrait de diminuer les effets secondaires inhérents à l'administration d'AINS et donc d'obtenir une meilleure tolérance du traitement anticancéreux.

Les différentes études chez l'homme de l'efficacité des AINS COX-2 sélectifs pour différents processus tumoraux montrent que leur utilisation donne d'aussi bons résultats que l'utilisation du piroxicam (26). Leur utilisation en médecine humaine est réduite à cause de leur toxicité cardiovasculaire. Chez l'animal, l'utilisation de ces AINS plus récents pourrait permettre de diminuer les effets secondaires rapportés, en particulier lors d'association avec une molécule de chimiothérapie conventionnelle.

Conclusion

Les AINS sont largement représentés sur le marché du médicament humain et vétérinaire. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition des cyclo-oxygénases. Cette inhibition explique l'effet anti-inflammatoire mais aussi les effets secondaires des AINS. En effet en inhibant les cyclo-oxygénases, donc la synthèse de prostaglandines, les AINS s'opposent à l'inflammation mais également à tout un ensemble de régulation aussi bien dans le système digestif et rénal que dans le système cardio-vasculaire et le sang.

La découverte de l'existence de plusieurs formes de cyclo-oxygénase a permis de mieux comprendre ce mécanisme d'action. La COX-1 physiologique est à l'origine des prostaglandines impliquées dans des fonctions protectrices et régulatrices de l'organisme ; son inhibition serait à l'origine des effets secondaires des AINS. La COX-2 inductible n'intervient que lors de l'inflammation et produit des prostaglandines pro-inflammatoires ; c'est son inhibition qui est à l'origine des effets anti-inflammatoires des AINS.

Récemment, la découverte de l'expression de COX-2 dans certains phénomènes tumoraux chez l'homme et l'animal a conduit à élargir leur prescription à la cancérologie. Le rôle de COX-2 dans le développement tumoral est encore incompris, elle semble intervenir dans toutes les phases du développement tumoral de certains cancers et son inhibition par les AINS serait à l'origine des effets anticancéreux observés lors des essais cliniques chez le chien. En effet plusieurs études cliniques ont montré une efficacité du piroxicam associé ou non à d'autres molécules de chimiothérapie dans le traitement du TCC de la vessie et du SCC des cavités nasales chez le chien.

Ainsi l'utilisation du piroxicam comme traitement adjuvant au TCC de la vessie est admise par de nombreux auteurs bien qu'aucune étude comparative portant sur un grand nombre d'individus n'ait été publiée à ce jour.

Soulignons enfin que de nouveaux AINS présentant moins d'effets secondaires que le piroxicam, ont fait leur apparition en médecine vétérinaire (méloxicam, carprofène, fibrocoxib...), ces molécules généralement mieux tolérées pourraient permettre de diminuer les effets indésirables rencontrés mais aucune étude clinique n'a démontré leur efficacité en chimiothérapie anticancéreuse...

Bibliographie

- 1 ACHIWA H., YATABE Y. et HIDA T. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 1999. **5**; p 1001-1005
- 2 ALLONCLE L. *Essai clinique contrôlé de l'acide tolfénamique et de la flunixinine méglumine dans le traitement des affections inflammatoires douloureuses de l'appareil locomoteur du chien*, Thèse de med. vet., Lyon. 1994; 120 p
- 3 AMREIN P. C., ELLMAN L. et HARRIS W. H. Aspirin-induced prolongation of bleeding time in perioperative blood loss. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1981. **245**; p 1825-1828
- 4 BALDI A., SANTINI D. et VASATURO F. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 and expression of cell cycle inhibitors p21 and p27 in human pleural malignant mesothelioma. *Thorax.* 2004. **59**; p 428-433
- 5 BERGER J. P. *Toxicité et effets indésirables des AINS et antalgiques mineurs chez les carnivores domestiques. Exploitation des données du CNITV*, Thèse méd. vet., Lyon. 1990; 110 p
- 6 BERGMAN J. H., VAN LAAR P. H. et HOEIJMAKERS M. Clinical efficacy of vedaprofen in dogs suffering of disorders of the musculoskeletal system. *Vet. Q.* 1997. **19**; p 28-29
- 7 BERTOLINI A., OTTANI A. et SANDRINI M. Dual acting anti-inflammatory drugs : a reappraisal. *Pharmacol. Res.* 2001. **44**; 6; p 437-450
- 8 BOEHRINGER-INGELHEIM Cox dossier. *St-Ives : Pope Woodhead and associates Ltd.* 1996.
- 9 BOOTHE D. M. The pathogenesis and pharmacologic control of inflammation. *Vet. Med.* 1989. **84**; 9; p 856-866

- 10 BORIA P. A., MURRY D. J., BENNETT P. F., GLICKMAN N. W., SNYDER P. W., MERKEL B. L., *et al.* Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004. **224**; 3; p 388 - 394
- 11 BORZACCHIELLO G., PACIELLO O. et PAPPARELLA S. Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in Canine Nasal Carcinomas. . *J. Comp. Path.* 2004. **131**; 1; p 70 - 76
- 12 BRIDEAU C., VAN STADEN C. et CHUNG CHAN C. In vitro effects of cyclo-oxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.* 2001. **62**; 11; p 1755-1760
- 13 BRUEGGEMEIR R. W., QUINN A. L., PARRETT P. L., JOARDER F. S., HARRIS R. E. et ROBETSON F. M. Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimen. *Cancer Lett.* 1999. **140**; p 27-35
- 14 BUSKENS C. J., VAN REES B. P. et SIVULA A. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in patients with adenocarcinoma of esophagus. *Gastroent.* 2002. **122**; p 1800-1807
- 15 CELOTTI F. et LAUFER S. Anti-inflammatory drugs : new multitarget compounds to face and hold problem. The dual inhibition concept. *Pharmacol. Res.* 2001. **43**; 5; p 429-436
- 16 CHAN G., BOYLE J. O. et YANG E. K. Cyclo-oxygenase 2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 1999. **59**; p 991-994
- 17 CHANDRASEKHARAN N. V., DAI H., LAMAR TUREPU ROOS K., EVANSON N. K., TOMSIK J., ELTON T. S., *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002. **99**; 21; p 13926-13931
- 18 CHEN Y. J., WANG L. S. et WANG P. H. High cyclooxygenase-2 expression in cervical adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 2003. **88**; p 379-385

- 19 CHULADA P. C., THOMPSON M. B. et MAHLER J. F. Genetic disruption of Ptgs-1, as well Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res.* 2000. **60**; p 4705-4708
- 20 CHUN R., KNAPP D. W., WIDMER W. R., DENICOLAS D. B., GLICKMAN N. W., KUCZEK T., *et al.* Phase II Clinical Trial of Carboplatin in Canine Transitional cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J. Vet. Intern. Med.* 1997. **11**; 5; p 279 - 283
- 21 CHUN R., KNAPP D. W., WIDMER W. R., GLICKMAN N. W., DENICOLAS D. B. et BONNEY P. L. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs : 18 cases (1983 - 1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1996. **209**; 9; p 1558 - 1591
- 22 CHURCHILL L., GRAHAM A. G. et SHIH C. K. Selective inhibition of human cyclooxygenase 2 by meloxicam. *Inflammopharmacol.* 1996. **4**; p 125-135
- 23 CROKART N., RADERMACHER K., JORDAN B. F., BAUDELET C., CRON G. O., GREGOIRE V., *et al.* Tumor Radiosensitization by antiinflammatory drugs : Evidence for a new mechanism involving the oxygen effect. *Cancer Res.* 2005. **65**; p 7911-7916
- 24 CUNNINGHAM F. M. et LEES P. Advances in anti-inflammatory therapy. *British Veterinary Journal.* 1994. **150**; 2; p 115-134
- 25 DAWSON J., LEES P. et SEDGWICK A. D. Influence of non steroidal anti-inflammatory drugs on equine leucocyte locomotion in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1987. **99**; suppl; p 624-628
- 26 DE GROOT D. J. A., DE VRIES E. G. E., GROEN, H. J. M. et DE JONG S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. **61**; 1; p 52-69
- 27 DENKERT C., WINZER K. J. et MULLER B. M. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patient with breast carcinoma. *Cancer.* 2003. **97**; p 2978-2987
- 28 DEVOS J. P., BURM A. G. D., FOCKER A. P., BOSCHLOO H., KARSIJNS M. et VANDERWALL I. Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma : a pilot study and a literature review of a canine

- model of human head and neck squamous cell carcinoma. *Vet. and Comp. Onc.* 2005. **3**; 1; p 16 - 24
- 29 DORE M., LANTHIER I. et SIROIS J. Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol.* 2003. **40**; p 207 - 212
- 30 ENGELHARDT G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br. J. Rheum.* 1996. **35**; supl; p 4-12
- 31 ERRKINHEIMO T. L., LASSUS H. et FINNE P. Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with altered expression of p53 and SMAD4 amplification of HER-2/neu, and poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004. **10**; p 538-545
- 32 ETTINGER S. J. et FELDMAN E. C. Cancer. *In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5eme edn., Philadelphia : WB Saunders.* 2000
- 33 FERRANDINA G., RANELLETI F. O. et LEGGE F. Prognostic role of the ratio between cyclooxygenase-2 in tumor and stroma compartments in cervical cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004. **10**; p 3117-3123
- 34 FERREIRA X. *Etude comparée des répercussions physiopathologiques et des effets secondaires du nimesulide et du ketoprofène administrés en période pré-opératoire chez le chien*, Thèse méd. vet., Lyon. 2002; 157 p
- 35 FLEMSTROM G. Gastric and duodenal mucosal bicarbonate secretion. *In: JOHNSON L. R. : Physiology of the gastro-intestinal tract, 2eme edn., New-York : Raven Press.* 1987; p 1011-1029
- 36 FRENIER O'NEAL S. L. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the kidney. *Canine Practice.* 1993. **18**; 4; p 23-27
- 37 FROHLICH J. C. et STICHTENOTH D. O. NSAID : Can renal side effects be avoided ? *In: Improved nonsteroidal anti-inflammatory drugs COX-2 enzyme inhibitor.* 1996; p 203-228

- 38 GALLO O., MASINI E., BIANCHI B. et BRUSCHINI L. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 2002. **33**; p 708-714
- 39 GOGNY M. et BIDON J. C. Activité thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rec. Med. Vet.* 1992. **168**; 8-9; p 603-608
- 40 GOGNY M. et BIDON J. C. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carnivores. *Point Vet.* 1997. **28**; Thérapeutique des carnivores domestiques; p 171 - 179
- 41 GOLDMAN-MOTTET S. *Utilisation, toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens : Actualités*, Thèse méd. vét., Alfort. 2004; 107 p
- 42 GREENE S. N., LUCROY M. D., GREENBERG C. B., BONNEY P. L. et KNAPP D. W. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 2007. **231**; 7; p 1056-1060
- 43 GRISNEAUX E. et PIBAROT P. La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'analgésie post-opératoire. *Med. Vet. Québec.* 1998. **28**; 1; p 19-22
- 44 GROSSMAN C. J., WISEMAN J. et LUCAS F. S. Inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDS and COX-2 inhibitors. *Inflamm. Res.* 1995. **44**; p 253-257
- 45 GUELFY J. F. et VILCOT C. Les fonctions des polynucléaires neutrophiles du chien et leurs anomalies. *Point Vet.* 1993. **25**; 154; p 299-307
- 46 HELFAND S. C., HAMILTON T. A., HUNGERFORD L. L. et JEGLUM K. A. Comparison of three treatments for transitional Cell carcinoma of the Bladder in the Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 1994. **30**; p 270 - 275
- 47 HENRY C. J. Management of transitional cell carcinoma. *Vet. Clinic Small Animal.* 2003. **33**; p 597 - 613

- 48 HENRY C. J., MCCAWE D. L., TYLER J. W., BRAVO L., SHEAFOR S., STRAW R. C., *et al.* Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2003. **9**; p 906-911
- 49 HULL M. A., FENWICK S. W., CHAPPLE K. S., SCOTT N., TOOGOOD G. J. et LODGE J. P. Cyclooxygenase-2 expression in colorectal cancer liver metastases. *Clin. Exp. Metastasis.* 2000. **18**; p 21-27
- 50 JOHNSTON S. A. et BUDSBERG S. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for management of canine osteoarthritis. *Vet. Clinics of North America (small animal practice).* 1997. **27**; 4; p 841 - 862
- 51 JOUZEAU J. Y., TERLAIN B., ABID A., NEDELEC E. et NETTER P. Cyclo-oxygenase isoenzymes : how recent findings affect thinking about NSAIDs. *Drugs.* 1997. **53**; 4; p 563-582
- 52 JUNOT S. et BONNET J. M. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : bien les utiliser. *Point Vet.* 2006. **270**; p 20-26
- 53 KAUFMANN G. Aspirin-induced gastric mucosal injury : lesson learned from animal models. *Gastroenterol.* 1989. **96**; p 606-614
- 54 KECK G. Toxicité et effets indésirables des AINS. *In: Le grand livre des AINS.* Ségré : Ed. Schering Plough Santé Animale. 1991; p 131-144
- 55 KECK G. Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Etude des cas rapportés au CNITV. *Rec. Med. Vet.* 1992. **168**; 8-9; p 615-620
- 56 KHAN K. N. M., KNAPP D. W., DENICOLAS D. B. et HARRIS K. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2000. **61**; p 478 - 481
- 57 KHAN K. N. M., STANFIELD K. M., TRAJKOVIC D. et KNAPP D. W. Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Renal Cell Carcinoma. *Vet. Pathol.* 2001. **38**; p 116 - 119
- 58 KHURI F. R., WU H. et LEE J. J. Cyclooxygenase-2 overexpression is a maker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001. **7**; p 861-867

- 59 KIM H. S., YOUM H. R., LEE J. S., MIN K. W., CHUNG J. H. et PARK C. S. Correlation between cyclooxygenase-2 and tumor angiogenesis in non small lung cancer. *Lung Cancer*. 2003. **42**; p 163-170
- 60 KLEITER M., MALARKEY D. E., RUSLANDER D. E. et THRALL D. E. Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. *Vet. Radiol. and Ultrasound*. 2004. **45**; 3; p 255 - 260
- 61 KNAPP D. W., CHAN T. C. K., KUCZEK T. et REAGAN W. J. Evaluation of in vitro cytotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs against canine tumor cells. *Am. J. Vet. Res.* 1995. **56**; 6; p 801 - 805
- 62 KNAPP D. W., GLICKMAN N. W. et WIDMER W. R. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000. **46**; 3; p 221-226
- 63 KNAPP D. W., RICHARDSON R. C., CHAN T. C. K., BOTTOMS G. D., WIDMER W. R., DENICOLAS D. B., *et al.* Piroxicam Therapy in 34 Dogs With Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J. Vet. Intern. Med.* 1994. **8**; 4; p 273 - 278
- 64 KNOTTENBELT C., MELLOR D., NIXON C., THOMPSON H. et ARGYLE D. J. Cohort study of COX-1 and COX-2 expression in canine rectal and bladder tumours. *J. Small Anim. Pract.* 2006. **47**; p 196 - 200
- 65 KORE A. M. Toxicology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. : small Animal Practice*. 1990. **20**; 2; p 419-430
- 66 KRYSAN K., RECKAMP K. L. et DALWADI H. Prostaglandin E2 activates mitogen-activated protein kinase/Erk pathway signaling and cell proliferation in non small cell lung cancer cells in an epidermal growth factor receptor-independent manner. *Cancer Res.* 2005. **65**; p 6275-6281
- 67 LAINE L., HARPER S., SIMON T., BATH R., JOHANSON J. et SCHWARTZ H. A randomized trial comparing the effects of rofecoxib, a cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on gastroduodenal mucosa of patient with osteoarthritis. *Gastroent.* 1999. **117**; p 776-783

- 68 LECOINDRE P., RICHARD P., DELEFORGE J., CHEVALIER M. et DAVOT J. L. Tolérance gastrique de l'acide tolfénamique administré au chien pendant 5 semaines *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1995. **30**; 1; p 75-80
- 69 LEES P., MAY S. A. et MCKELLAR Q. A. Pharmacology and therapeutics of non steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat : general pharmacology. *J. Small Anim. Pract.* 1991. **32**; p 183-193
- 70 LEFEBVRE H. P., LAROUTE V., ALVINERIE M., SCHNEIDER M., VINCLAIR P., BRAUN J. P., *et al.* The effect of experimental renal failure on tolfenamic acid disposition in the dog. *Biopharmaceutics and drug disposition.* 1997. **18**; p 79-91
- 71 LEKEUX P. Pharmacodynamie des AINS. *In: Le grand livre des AINS.* Ségré : Ed. Schering Plough Santé Animale. 1991; p 29-37
- 72 LETOURNEL T. *Evaluation des effets indésirables digestifs et rénaux de 3 anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien*, Thèse méd. vet., Nantes. 1996; 110 p
- 73 LIM H. Y., JOO H. J. et CHOI J. H. Increased expression of cyclooxygenase 2 protein in human gastric carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2000. **6**; p 519-525
- 74 LIND S. E. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood.* 1991. **77**; p 2547-2552
- 75 LUNDHOLM K., GELIN J., HYLINDER A., LONNROTH C., SANDSTROM R., SVANINGER G., *et al.* Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res.* 1994. **54**; p 5602-5606
- 76 MAGNOL J. P., MARCHAL T., DELISLE F., DEVAUCHELLE P. et FOURNEL C. *Cancérologie clinique du chien Saint-Pierre-La-Palud* : Ed. Th. Marchal. 1998; 426 p
- 77 MARTINET B. Carcinome épidermoïde du maxillaire chez un carlin. *Point Vet.* 2005. **36**; 260; p 68-73
- 78 McENTEE M. F., CATES J. M., NEILSEN N. et Cyclooxygenase-2 Expression in Spontaneous Intestinal Neoplasia of Domestic Dogs *Vet. Pathol.* 2002. **39**; p 428 - 436

- 79 MOHAMMED S. I., BENNETT P. F., CRAIG B. A., GLICKMAN N. W., MUTSAERS A. J., SNYDER P. W., *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 Res.* 2002. **62**; p 356 - 358
- 80 MOHAMMED S. I., CRAIG B. A., MUTSAERS A. J., GLICKMAN N. W., SNYDER P. W., DEGORTARI A. E., *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. *Mol Cancer Ther.* 2003. **2**; p 183 - 188
- 81 MOHAMMED S. I., KHAN K. N. M., SELLERS R. S., HAYEK M. G., DENICOLAS D. B., WU L., *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2004. **70**; p 479 - 483
- 82 MOHAMMED S. I., KNAPP D. W., BOSTWICK D. G., FOSTER R. S., KHAN K. N. M., MASFERRER J. L., *et al.* Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Human invasive Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urinary Bladder. *Cancer Res.* 1999. **59**; p 5647 - 5650
- 83 MOORE A. S., CARDONA A., SHAPIRO W. et MADEWELL B. R. Cisplatin (cisdiamminedichloroplatinum) for Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder or Urethra *J. Vet. Intern. Med.* 1990. **4**; p 148 - 152
- 84 MOUNET E. *Prévention des effets indésirables digestifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens : étude expérimentale chez le chien.* , Thèse méd. vét., Nantes. 1993; 118 p
- 85 MUROHARA T., HOROWITZ J. R. et SILVER M. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation.* 1998. **97**; p 99-107
- 86 MUTSAERS A. J., WIDMER W. R. et KNAPP D. W. Canine Transitional Cell Carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2003. **17**; p 136 - 144
- 87 NORRIS A. M., LAING E. J., O., V. V. E., WITHROW S. J., MACY D. W., OGILVIE G. K., *et al.* Canine Bladder and Urethral Tumors : A Restrospective Study of 115 cases (1980 - 1985). *J. Vet. Intern. Med.* 1992. **6**; p 145 - 153

- 88 OGILVIE G. K., OBRADOVICH J. E. et ELMSLIE R. E. Efficacy of mitroxantrone against various neoplasms in dogs. *JAVMA*. 1991. **198**; p 1628-1621
- 89 OKANO H., SHINOHARA H., MYAMOTO A., TAKAORI K. et TANIGAWA N. Concomitant overexpression of cyclooxygenase-2 in HER-2-positive on smad4-reduced human gastric carcinomas is associated with a poor patient outcome. *Clin. Cancer Res.* 2004. **10**; p 6938-6945
- 90 OSHIMA M., DINCHULK J. E. et KARGMAN S. L. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knock-out mice by inhibition of cyclo-oxygenase 2. *Cell*. 1996. **87**; p 803-809
- 91 PAGES J. P., TROUILLET J. L. et FABRIES L. Necrose papillaire rénale chez un chat due à l'utilisation d'un AINS. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1996. **31**; 5; p 423-424
- 92 PAPICH M. G. Pharmacologic considerations for opiate analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clinic of North America*. 2000. **30**; 4; p 815-837
- 93 PARODI A. L. Histoire naturelle de la réaction inflammatoire. *In: Le grand livre des AINS*. Ségré : Ed. Schering Plough Santé Animale. 1991; p 9-18
- 94 PESTILI E. M., PICHE C., SIROIS J. et DORE M. Expression of cyclo-oxygenase 2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. *J. Histochem. Cytochem.* 2001. **49**; 7; p 867-875
- 95 PFIZER SANTE ANIMAL *Rimadyl : étude du dossier d'AMM*. 2000; 13 p
- 96 POINT VETERINAIRE *Dictionnaire Médicament Vétérinaire*, 13eme edn, Maisons Alfort : Ed. Point Vétérinaire. 2005; 1765 p
- 97 POIRIER V. J., FORREST L. J., VAIL D. M. et ADAMS W. M. Piroxicam, Mitoxantrone, and Coarse Fraction Radiotherapy for the Treatment of transitional Cell Carcinoma of the Bladder in 10 Dogs : A Pilot Study. . *JAAHA*. 2004. **40**; p 131-136
- 98 PUYT J. D., GOGNY M. et JOSEPH-ENRIQUEZ B. Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire : Présentation générales et pharmacocinétique. *Rec. Med. Vet.* 1992. **168**; 8/9; p 557-590

- 99 RAINSFORD K. D. Mechanisms of NSAID-induced ulcerogenesis : Structural properties of drugs, focus on the microvascular factors, and novel approaches for gastro-intestinal protection. *Acta. Phys. Hung.* 1992. **80**; 1,4; p 23-28
- 100 RANELLETTI F. O., ALMADORI G. et ROCCA B. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2001. **95**; p 343-349
- 101 RICKETTS A. P., LUNDY K. M. et SEIBEL S. B. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory. *Am. J. Vet. Res.* 1998. **59**; p 1441-1446
- 102 ROCHA T. A., MAULDIN G. N., PATNAIK A. K. et BERGMAN P. J. Prognostic factors in dogs with urinary bladder carcinoma. *J Vet. Internal Med.* 2000. **14**; p 486-490
- 103 RUBIN S. I. et PAPICH M. G. Non steroidal anti-inflammatory drugs. *In: KIRK R. W. Current veterinary therapy X.* Philadelphia : WB Saunders. 1989; p 47-54
- 104 SCHMIDT B. R., GLICKMAN N. W., DENICOLAS D. B., DEGORTARI A. E. et KNAPP D. W. Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dog. *JAVMA.* 2001. **218**; 11; p 1783 -1786
- 105 SCHORDERET M. et DAYER J. M. Analgesiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et substances apparentées. *In: Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.* Paris : Frisson-Roche-Slatkine. 1989; p 535-556
- 106 SEED M. P., BROWN J. R. et FREEMANTLE C. N. The inhibition of colon-26 adenocarcinoma development and angiogenesis by topical diclofenac in 2.5% hyaluronan. *Cancer Res.* 1997. **57**; p 1625-1629
- 107 SEKUT L., HAN B., BAERS P., VERGHESE M. W., SILVERSTEIN R., CLIFFTON L., *et al.* A canine model for determination of the therapeutic index of cytokine inhibitors. *lab. Anim. Sci.* 1995. **45**; 6; p 647-651
- 108 SHAPIRO W., KITCHELL B. E., FOSSUM T. W., COUTO C. G. et THEILEN G. Cisplatin for treatment of transitional cell and squamous cell carcinomas in dogs. *JAVMA.* 1988. **193**; 12; p 1530 - 1533

- 109 SHENG H., SHAO J., WASHINGTON M. K. et DUBOIS R. N. Prostaglandin E2 increase growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J. Biol. Chem.* 2001. **276**; p 18075-18081
- 110 SHIOTA G., OKUBO M. et NOUMI T. Cyclooxygenase-2 expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1999. **46**; p 407-412
- 111 SHIRAHAMA T. et SAKAKURA C. Overexpression of Cyclooxygenase-2 in Squamous Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Clin. Cancer Res.* 2001. **7**; p 558 - 561
- 112 SLATER D., BERGER L., NEWTON R., MOORE G. et BENNET P. Expression of cyclooxygenases types 1 and 2 in human fetal membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. **172**; p 77-82
- 113 SOSLOW R. A., DANNENBERG A. J., RUSH D., WOERNER B., KHAN K. N. et KOKI A. T. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic and mammary tumor. *Cancer*. 2000. **89**; p 2637-2645
- 114 STONE E. A., GEORGE T. F. et GILSON S. E. Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia : surgical technique and outcome in 11 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1996. **37**; 10; p 480-485
- 115 SUMANO H., DE VISKAYA A. et BRUMBAUGH G. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Isr. J. Vet. Med.* 1996. **51**; 1; p 27-29
- 116 SUMAORO L. T., UETAKE H., HIGUCHI T., TAKAGI Y., ENOMOTO M. et SUGIHARA K. Cyclooxygenase-2 expression : a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004. **10**; p 8465-8471
- 117 SWAN G. E. Non steroidal anti inflammatory drugs in domestic animals *J. South Afr. Vet. med. Ass.* 1991. **62**; p 35-38
- 118 TAYLOR P. M. Newer analgesics. Nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids and combinations. *Vet. Clin. North Am. : small Animal Practice.* 1999. **29**; 3; p 719-735
- 119 TAYLOR P. M., WINNARD J. G., JEFFERIES R. et LESS P. Flunixin in the cat : a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. *British Veterinary Journal.* 1994. **150**; 3; p 253-262

- 120 TOUTAIN P. L., LEFEBVRE H. P. et ALVINERIE M. Pharmacocinétique des anti-inflammatoires non-stéroïdiens chez les animaux domestiques. *In: Le grand livre des AINS*. Segre : Schering Plough Santé Animale. 1991; p 41-52
- 121 TREMBLAY C., DORE M., BOCHSLER P. N. et SIROIS J. Induction of prostaglandin G/H synthase-2 in a canine model of spontaneous prostatic adenocarcinoma. *J. Nast. Cancer. Inst.* 1999. **91**; p 1398-1403
- 122 UPTON M. L., TANGNER C. H. et PAYTON M. E. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2006. **228**; 4; p 549-553
- 123 VANE J. R. et BOTTING R. M. Overview-mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. *In: VANE J. R. : Improved non steroidal anti-inflammatory drugs COX-2 enzyme inhibitors*. London : Ed. William Harvey Press. 1996; p 1-22
- 124 VIDAL *Le dictionnaire du Vidal*, 82 edn, Issy les moulinaux : Ed du Vidal. 2008; 2750 p
- 125 VILLAR D., BUCK W. B. et GONZALEZ J. M. Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet. Hum. Toxicol.* 1998. **40**; 3; p 156-162
- 126 VOINOT-LAVAL G. *Toxicité comparée du meloxicam et du carprofen pour le traitement à long terme de l'arthrose du chien : Etude bibliographique*, Thèse méd. vet., Alfort. 2001; 109 p
- 127 WALKER M. et BREIDER M. Intraoperative radiotherapy of canine bladder cancer. *Vet. Radiol. and Ultrasound.* 1987. **28**; p 200-204
- 128 WILLIAMS C. S., TSUJII M., REESE J., DEY S. K. et DUBOIS R. N. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J. Clin. Invest.* 2000. **105**; p 1589-1594
- 129 WILLOUGHBY D. A., TOMLINSON A., GILROY D. et WILLIS D. Inducible enzymes with special reference to COX-2 in inflammation and apoptosis. *In: VANE J. R. : Improved non steroidal anti-inflammatory drugs COX-2 enzyme inhibitors*. London : William Harvey Press. 1996; p 67-81

- 130 WOLFF H., SAUKKONEN K., ANTTILA S., KARJALAINEN A., VAINIO H. et RISTIMAKI A. Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Lung Carcinoma. *Cancer Res.* 1998. **58**; p 4997-5001
- 131 WULFING C., ELTZE E., VON STRUENSEE D., WULFING P., HERTLE L. et PIECHOTA H. Cyclooxygenase-2 expression in bladder cancer : correlation with poor outcome after chemotherapy. *Eur. Urol.* 2004. **45**; p 46-52
- 132 WULFING P., DIALLO R. et MULLER C. Analysis of cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer : high throughput tissue microarray analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005. **129**; p 375-382
- 133 YUAN A., YU C. J. et SHUN C. T. Total cyclooxygenase-2 mRNA level correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non small cell lung cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2005. **115**; p 545-555
- 134 ZIMMERMANN K. C., SARBIA M., WEBER A-A., BORCHARD F., GABBERT H. E. et SCHROR K. Cyclooxygenase-2 Expression in Human Esophageal Carcinoma. *Cancer Res.* 1999. **59**; p 198 - 204