



faculté de
médecine et
de **P**harmacie



1811
Université
de Poitiers

Année
2016

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 Novembre 2016 à Poitiers

Par Mlle Inès PARAÏSO

Née le 12 Mai 1993

Effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention et le traitement des cancers colorectaux

Mécanismes d'action et applications en clinique

Composition du jury :

Président : **M. William COUET**, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers

Examineurs : **M. David TOUGERON**, Professeur de Gastro-entérologie, Faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers

M. Sébastien PAPOT, Professeur de Chimie Organique, Faculté de Sciences Fondamentales et Appliquées de Poitiers

Directeur de thèse : **M. Jérôme GUILLARD**, Professeur de Chimie Organique, Faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers

Co-directeur de thèse : **M. Omar BENZAKOUR**, Professeur de Biologie Cellulaire, Faculté de Sciences Fondamentales et Appliquées de Poitiers



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

À mon directeur de thèse, le Professeur Jérôme GUILLARD pour m'avoir soutenu dans le choix du sujet de cette thèse que j'ai rédigé avec énormément d'enthousiasme, mais aussi pour vos précieux conseils qui m'ont permis d'orienter mes choix professionnels de manière optimale.

À Monsieur le Professeur Omar BENZAKOUR, pour avoir accepté de codiriger ce travail. Votre expertise sur le sujet a été extrêmement appréciée lors de la rédaction de cette thèse.

À Monsieur le Professeur William COUET, vous qui me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez accepter l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Sébastien PAPOT, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur David TOUGERON, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À mon papa, le Professeur Armand PARAISO pour ses conseils sur la rédaction de cette thèse, ses relectures attentives et corrections pertinentes. Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide tout au long de cette expérience.

À toutes les personnes qui m'ont accompagné durant ces années de formation, mes amis, ma famille et tout particulièrement, à mon tonton Paulo et ma sœur Cindy.

À ma maman chérie.

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé

APC : Adenomatous Polyposis Coli

BAD : Bcl-2-Associated Death promoter

BIRC5 : Baculoviral Inhibitor of apoptosis Repeat-Containing 5

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX : Cyclo-oxygénase

CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules

CYP450 : Cytochrome P450

EGF : Epidermal Growth Factor

FAK : Focal Adhésion Kinase

FDA : Food and Drug Administration

FGF-2 ou bFGF : Facteur de croissance fibroblastique de type 2 (Basic Fibroblast Growth Factor)

GSK-3 : Glycogen synthase kinase 3

HGF : Facteur de croissance des hépatocytes

IC : Intervalle de confiance

IGF : Insulin-Like Growth Factor

IL : Interleukine

IFN : Interféron

MDR-1 : Multi-Drug Resistance Protein 1

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

MMPs : Métalloprotéases matricielles

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PAX : Paxilline

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PG : Prostaglandine

PKB/Akt : Protéine Kinase B

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PLA₂ : Phospholipase A₂

PO : Per Os

PPAR δ : Peroxisome proliferator-activated receptor delta

PtdIns-(4,5)-P₂ : Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate

PtdIns-(3,4,5)-P₃ : Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

TGF β : Transforming Growth Factor β

TIMPs : Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases matricielles

TNF : Tumor Necrosis Factor

TXA₂ : Thromboxane A₂

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	3
Table des matières	5
Introduction	7
I- Classification pharmacologique et mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	8
A. Synthèse des prostaglandines	10
B. Rôle des prostaglandines dans la physiologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation	12
1. Physiopathologie de la fièvre	13
2. Physiopathologie de la douleur	13
3. Physiopathologie de l'inflammation	14
C. Effet des AINS sur la synthèse des prostaglandines.....	15
D. Indications actuelles et effets indésirables des AINS.....	17
II- Cancer	20
A. Mécanismes intervenant dans l'acquisition du phénotype cancéreux	21
B. Cancer colorectal	22
1. Statistiques	23
2. Oncogenèse colorectale	24
3. Évolution clinique du cancer colorectal	25
a. Forme sporadique	25
b. Cas de la polypose adénomateuse familiale	27
C. Thérapies anticancéreuses	27
III- Potentiel anticancéreux des anti-inflammatoires non stéroïdiens : études précliniques et cliniques	32
A. Les AINS dans la chimioprévention du cancer	32
B. Les AINS dans la chimiothérapie anticancéreuse.....	36

IV-	Mécanismes de l'effet anticancéreux des anti-inflammatoires non stéroïdiens	41
A.	Promotion de la cancérogenèse par l'inflammation	41
B.	Association entre COX-2 et cancer	45
1.	Preuves génétiques de l'association entre COX-2 et cancer	46
2.	COX-2 et cancer colorectal	47
C.	Mécanismes moléculaires de l'effet anticancéreux des AINS	48
1.	Induction de l'apoptose	49
a.	Inhibition de l'expression de Bcl-2 par les AINS.....	50
b.	Les AINS et la voie de signalisation Wnt	51
c.	Récapitulatif du rôle des AINS dans l'apoptose ...	53
2.	Inhibition de l'angiogenèse	53
3.	Inhibition de l'invasion	57
a.	Inhibition de la cascade d'adhésion cellulaire par les AINS	58
b.	Inhibition des métalloprotéases par les AINS	58
4.	Régulation de la réponse immunitaire	59
5.	Autres mécanismes de l'effet anticancéreux des AINS	61
V-	Applications en pratique clinique : balance bénéfique/risque et autres considérations	63
	Conclusion	67
	Références bibliographiques	68
	Résumé	84
	Abstract	85
	Serment de Galien	86

Introduction

Dès l'an 400 après J-C, les plantes telles que les arbres de saule contenant l'acide salicylique, précurseur de l'aspirine étaient données à des patients pour leur fonction analgésique. Aujourd'hui, l'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans le monde ; ils représentent une large famille de molécules aux propriétés thérapeutiques multiples. Le mécanisme général de ces AINS provient de leur capacité à inhiber les enzymes COX-1 et COX-2 responsables de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines, d'où leurs propriétés anti-inflammatoires. Outre leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, une quantité importante d'autres propriétés thérapeutiques leur sont attribuées, de la prévention des risques cardiovasculaires à la prévention de la carcinogenèse dans certains organes.

En effet, le niveau d'expression de COX-2 varie en fonction des tissus et est régulé à la hausse dans des situations spécifiques telles que l'inflammation ou le cancer. Son expression est associée à la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, l'inhibition de l'apoptose et la modulation négative de la réponse immunitaire locale. Un nombre impressionnant d'études ont montré un effet protecteur des AINS pour le cancer du colon, et les risques d'autres cancers gastro-intestinaux, du cancer du sein et de malignités urogénitales semblent également être diminués par la prise régulière d'AINS. De plus, le corps d'évidence basé sur des modèles animaux et des données épidémiologiques démontre que l'inclusion d'AINS dans le protocole de chimiothérapie de certains cancers améliorerait l'efficacité de ce dernier.

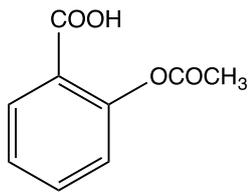
L'objectif de cette thèse est d'examiner les évidences de l'action anticancéreuse des AINS, aussi bien sur le plan préventif que d'un point de vue thérapeutique, de faire la synthèse des principaux mécanismes de cette action et d'évaluer la possibilité d'une application en clinique.

I. Classification pharmacologique et mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

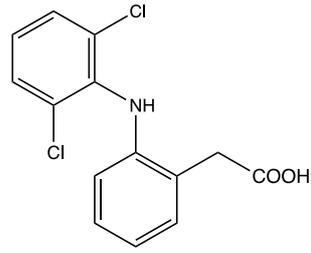
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent un groupe hétérogène de substances aux structures chimiques non uniformes, bien que la plupart soit des acides organiques (Fig.1). Ils partagent néanmoins les mêmes effets thérapeutiques et indésirables. Ce sont des médicaments qui n'agissent pas sur la cause mais sur les symptômes. Ils sont indiqués lorsque l'inflammation, processus physiologique de défense contre les agressions, devient gênante, notamment en raison de la douleur qu'elle engendre^{1,2}.

La classification pharmaco-thérapeutique des AINS les répartit dans la classe des anti-inflammatoires, mais aussi dans celle des antalgiques/ antipyrétiques. Les AINS sont également une classe majeure en rhumatologie. En effet, ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines (PG), substances responsables de l'inflammation et qui interviennent dans la douleur et la fièvre^{1,2,3}.

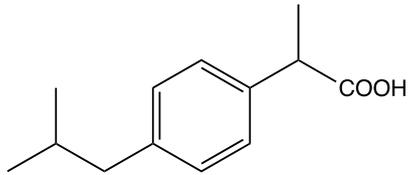
Les AINS sont composés de molécules appartenant aux salicylés (Acide acétylsalicylique), pyrazolés (Phénylbutazone), fénamates (Acide niflumique), de dérivés arylcarboxyliques (Diclofénac, Ibuprofène, Kétoprofène), dérivés oxicams (Meloxicam, Piroxicam), dérivés indoliques (Indométacine, Sulindac) et une nouvelle classe d'inhibiteurs, les coxibs (Célécoxib, Etoricoxib, Parécoxib, Rofécoxib)¹ qui, contrairement aux AINS classiques n'ont pas de groupement carboxylique.



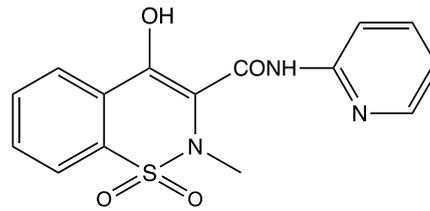
Acide acétylsalicylique ASPIRINE®



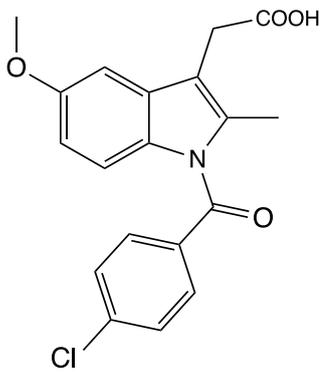
Diclofénac VOLTARENE®



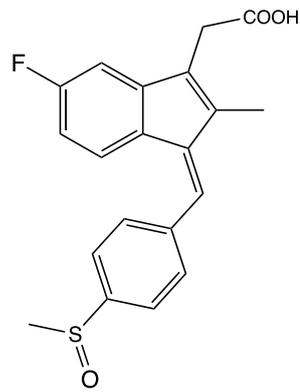
Ibuprofène ADVIL®



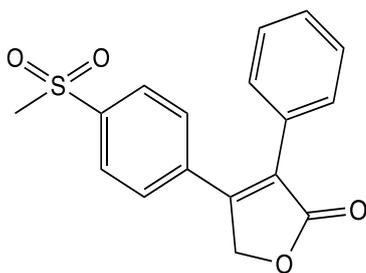
Piroxicam FELDENE®



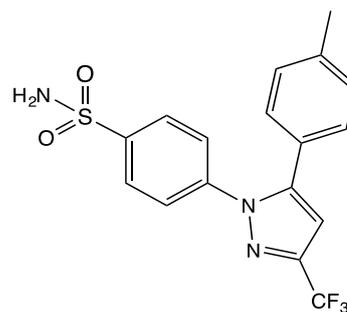
Indométacine INDOCID®



Sulindac ARTHROCINE®



Rofécoxib (retiré du marché)



Célécoxib CELEBREX®

Fig. 1 : Structure chimique de certains AINS et noms commerciaux.

A. Synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines (PG) sont des molécules liposolubles importantes pour les fonctions homéostatiques, telles que le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique, le maintien d'une fonction plaquettaire normale et la régulation du débit sanguin rénal^{4, 7}. Les prostaglandines également appelées prostanoïdes font partie d'une grande famille de molécules régulatrices, les eicosanoïdes qui sont généralement des acides gras polyinsaturés dérivés de l'acide arachidonique (Fig.2).

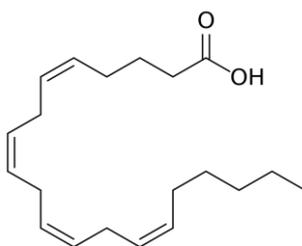


Fig. 2 : Acide arachidonique

Les PG peuvent être produites dans presque tous les types de cellules humaines et agir en tant que médiateurs autocrine et/ou paracrine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques^{7, 34}. La synthèse de novo de PG commence par la cyclisation oxydative des cinq atomes de carbone au centre de l'acide arachidonique (AA) libéré de la membrane plasmique sous l'action de la phospholipase A₂ (PLA₂) en réponse à une variété de facteurs physiques, chimiques et neuro-hormonaux (cytokines, facteurs de croissance, stress). L'AA libre est rapidement métabolisé en produits oxygénés par deux voies enzymatiques différentes : celle des cyclo-oxygénases et celle des lipoxygénases. Les intermédiaires de la voie des cyclo-oxygénases sont convertis en prostaglandines primaires dont la prostaglandine H₂ (PGH₂) tandis que les produits des lipoxygénases sont convertis en leucotriènes⁷.

Les cyclo-oxygénases (COX) également appelées prostaglandines G/H synthases sont les enzymes limitantes dans la production de prostanoïdes, prostaglandines et thromboxanes (TX) à partir de l'AA libéré de la membrane phospholipidique par la PLA₂. Les COX sont situées du côté cytoplasmique de

la membrane du réticulum endoplasmique et du noyau de la cellule, dans presque tous les tissus de l'organisme. Ce sont des enzymes bi-fonctionnelles avec une fonction cyclo oxygénase permettant la synthèse de la prostaglandine G₂ (PGG₂) à partir de l'AA et de deux molécules de O₂, ainsi qu'une fonction peroxydase permettant la réduction de PGG₂ de deux électrons pour former PGH₂. Il existe plusieurs isoformes des cyclo-oxygénases. La COX-1, exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus, est responsable de la production basale de PG. A l'opposé, la COX-2 est le produit d'un gène de réponse précoce rapidement inductible et strictement régulé. Dans les conditions basales, l'expression de la COX-2 est restreinte et son expression est considérablement augmentée au cours de l'inflammation, en réponse à des cytokines inflammatoires, des facteurs de croissances et autres agents pro-inflammatoires³.

La PGH₂ dérivée de l'acide arachidonique par la voie des cyclo-oxygénases est le précurseur des prostaglandines biologiquement actives PGE₂, PGF₂, PGI₂, PGD₂, et thromboxanes TXA₂, obtenues grâce à des isomérases et des prostaglandine synthases souvent exprimées de manière spécifique à chaque type cellulaire. La thromboxane-A synthase est exprimée dans les plaquettes et macrophages ; la PGF synthase, dans l'utérus ; la PGD synthase, dans les cellules neurales et les mastocytes^{3, 4, 16}...

Les prostaglandines biologiquement actives sont libérées des cellules productrices par diffusion passive et par transport actif grâce aux transporteurs des prostaglandines (PGT) puis se lient à des récepteurs membranaires spécifiques exprimés sur les cellules cibles³. Les prostaglandines ont des effets très diversifiés, leur rôle diffère selon l'environnement, le type et l'état de la cellule, le type de récepteur exprimé. Les PGE et PGI₂ sont produites par l'endothélium ainsi que la paroi vasculaire pour maintenir la microcirculation et neutraliser l'effet vasoconstricteur et proagrégant du TXA₂. Les prostaglandines des séries E et I sont donc des vasodilatateurs puissants dans certains vaisseaux, résultant en une diminution de la tension artérielle et une stimulation réflexe de la fréquence cardiaque.

Les PGE et PGF mais pas les PGI causent une contraction forte du muscle utérin ; les PGE détendent les muscles bronchiques tandis que les PGF entraînent une bronchoconstriction, leur déséquilibre pouvant contribuer à l'élévation du tonus bronchique dans l'asthme bronchique⁷.

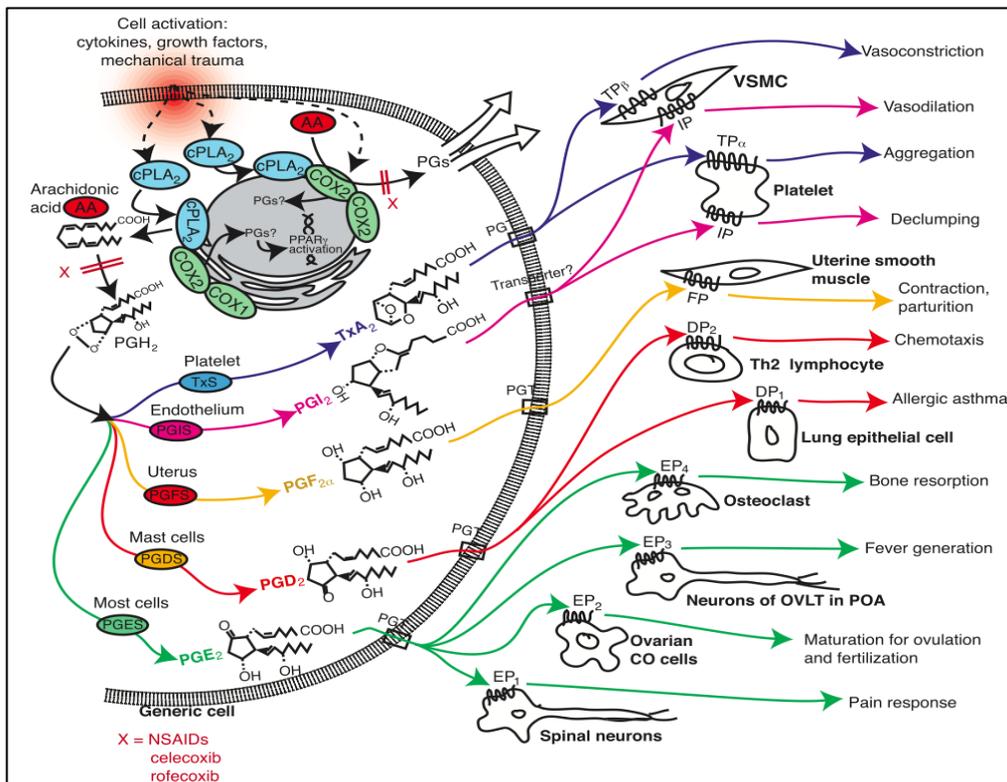


Fig. 3 : Synthèse des prostaglandines et actions physiologiques.

Figure à partir de Funk, Colin D., (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294.5548: 1871-1875. Reproduite avec la permission de Science/AAAS.

B. Rôle des prostaglandines dans la physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation

Les cinq PG primaires biologiquement actives agissent comme messagers secondaires en interagissant avec des récepteurs prostanoides couplés aux protéines G et autres récepteurs. Etant les produits finaux du métabolisme des acides gras obtenus par la voie des cyclo-oxygénases, les PG ont longtemps été

reconnues pour leur fonction de médiateurs physiologiques^{4, 126} mais aussi pour leur rôle dans la genèse et le maintien de processus physiopathologiques complexes tels que l'inflammation, la fièvre et la douleur.

1. Physiopathologie de la fièvre

La fièvre est une réaction physiologique non spécifique déclenchée par l'organisme en réponse à l'action de pyrogènes tels que les agents pathogènes infectieux, la progestérone, certains médicaments (vaccins, interféron recombinant). Ces pyrogènes stimulent la libération par les cellules immunitaires de cytokines dont les interleukines IL-1, IL-6 et le '*Tumor Necrosis Factor*' (TNF α) qui parviennent *via* la circulation sanguine au niveau de l'hypothalamus où ils dérèglent le thermostat interne par induction de la synthèse de prostaglandine E2 (PGE₂), métabolite de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase (COX)⁵.

La production de PGE₂ centrales est donc à l'origine du dérèglement du thermostat interne hypothalamique responsable de la fièvre.

2. Physiopathologie de la douleur

La douleur est la perception consciente d'un stimulus nociceptif. Elle met en jeu plusieurs partenaires constituant une chaîne reliant le site de l'agression au cortex cérébral⁶. L'initiation d'un message nociceptif périphérique provient de la stimulation des terminaisons des fibres C et A δ localisées dans la peau, les muscles striés squelettiques, les parois des viscères par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, IL-1, IL-6, TNF α libérés au voisinage des tissus agressés. Des doses élevées de prostaglandines PGE₂ ou PGF₂ α peuvent également déclencher un influx douloureux. À doses plus faibles, les prostaglandines sensibilisent les nocicepteurs en abaissant leur seuil de réponse aux médiateurs endogènes entraînant ainsi l'augmentation de l'intensité du message nociceptif pour une même stimulation périphérique.

Les prostaglandines favorisent donc l'initiation du message nociceptif et la douleur.

3. Physiopathologie de l'inflammation

L'inflammation est une des composantes de la réponse physiologique complexe de l'organisme aux agents pathogènes, cellules endommagées ou aux irritants. Elle se caractérise par un trépied classique association douleur, chaleur et œdème. Cette réponse implique la communication coordonnée entre différentes cellules du système immunitaire et des vaisseaux sanguins par l'intermédiaire d'une cascade complexe de signaux moléculaires.

Au niveau moléculaire

Trois facteurs de transcription interviennent en tant que modulateurs clés dans la réponse inflammatoire : le facteur de transcription nucléaire, NF κ B, le facteur induit par l'hypoxie, HIF-1 α , ainsi que le transducteur du signal et activateur de la transcription, STAT. Lorsque l'inflammation devient chronique, ces facteurs peuvent conduire au cancer⁵⁵.

NF κ B régule positivement l'expression de protéines pro-inflammatoires (cytokines, COX, molécules d'adhésion...) lors de la phase aiguë de l'inflammation³². Son activation exagérée peut provoquer un choc septique et l'implication de ce facteur dans la cancérogenèse et la résistance des tumeurs aux traitements a été soulignée par de nombreuses publications^{55, 127, 128}.

HIF-1 α intervient dans la réponse cellulaire à l'hypoxie. En effet, les cellules immunitaires présentes sur le lieu de l'inflammation sont soumises à une diminution de l'oxygène. L'activation de HIF-1 α accroît la survie cellulaire en entraînant la transcription de gènes contrôlant les processus tels que l'angiogenèse et l'érythropoïèse. Il a également été démontré que NF κ B se lie à des promoteurs de HIF-1 α ⁵⁶.

Les protéines STAT interviennent dans différents processus cellulaires tels que la croissance, la différenciation ou l'apoptose. La famille STAT est composée de 7 membres : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b et STAT6. Ils peuvent avoir un effet pro- ou anti-inflammatoire en fonction de la protéine activée et du signal activateur. Par exemple, les cytokines de la famille des interférons (IFNs) sécrétés en grande quantité en cas d'infections virales

notamment activent STAT1 et STAT2 qui agissent en tant qu'antiviraux pour réduire l'inflammation. En revanche, STAT6 contribue à la différenciation des cellules T auxiliaires pouvant influencer positivement l'inflammation allergique et affecter négativement l'auto-immunité⁵⁷.

Au niveau cellulaire et tissulaire

Lors de l'inflammation, les macrophages tissulaires activés libèrent des amines vasoactives (histamine, sérotonine) et des médiateurs tels que les prostaglandines et leucotriènes. Ces effecteurs entraînent la vasodilatation locale et l'augmentation de la perméabilité capillaire accompagnée de l'infiltration de plasma et de leucocytes vers la zone concernée causant l'œdème¹³⁰. Les conditions inflammatoires chroniques dont l'agent inducteur n'est pas toujours bien défini, sont de plus en plus courantes et sont associées avec d'autres conditions telles que l'obésité, le diabète de type 2, l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives et les cancers^{33, 129}.

Les prostaglandines participent donc au phénomène inflammatoire.

C. Effet des AINS sur la synthèse des prostaglandines

Les taux des prostanoides augmentent considérablement et de manière immédiate lors de l'inflammation aiguë. Cette augmentation rapide de leur sécrétion est dépendante de la COX-2 dont l'expression est induite par les agents pro-inflammatoires⁷. Les AINS réduisent la biosynthèse tissulaire des produits des cyclo-oxygénases, leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables résultent de cette inhibition des COX. La découverte de l'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines a permis de préciser leur mécanisme d'action dans la réponse inflammatoire, la douleur et la fièvre permettant la synthèse de nouvelles molécules aux effets indésirables moins importants. De nouvelles indications de l'aspirine, telles que la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ont également été validées¹.

Les AINS inhibent les isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase, enzyme limitante dans la synthèse des prostaglandines. La COX-1 constitutive est impliquée dans la signalisation cellulaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Dans les

plaquettes, COX-1 est responsable de l'agrégation plaquettaire physiologique à travers la production de TXA₂. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant le principal responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale, et certaines fonctions du SNC telles que la fonction cognitive^{7, 131}. Dans le tube digestif, COX-1 produit des prostanoides impliqués dans la défense et la réparation de la muqueuse gastro-intestinale tandis que COX-2 est exprimée en réponse à des stimuli pro-inflammatoires. Des variations dans la structure chimique des AINS aboutissent à des affinités différentes pour les COX-1 et COX-2. Les AINS traditionnels tels que l'aspirine sont généralement moins sélectifs pour COX-2, tandis que les Coxibs ou inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Célécoxib, Rofécoxib) ont une meilleure sélectivité pour COX-2. Compte tenu des rôles différents des enzymes COX-1 et COX-2 dans le tube digestif, les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont démontré avoir une toxicité gastro-intestinale moindre que les AINS traditionnels⁸.

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des AINS ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes COX impliquées dans la synthèse des prostaglandines par acétylation des résidus sérine en position 530 pour la COX-1 et 516 pour la COX-2^{1, 2} (Figure 4). L'acide salicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du TXA₂.

Les AINS non salicylés sont également des inhibiteurs des COX, peu sont des inhibiteurs irréversibles, c'est le cas de l'Indométacine et du Flurbiprofène. La majorité inhibe de manière compétitive et réversible les COX-1 et/ou COX-2. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou « COXIBs » évitent le blocage de la COX-1 responsable en particulier de gastrotoxicité des AINS³ et réduisent la formation de prostaglandines systémiques sans altérer le thromboxane plaquettaire. Les représentants de cette classe sont le Célécoxib CELEBREX[®],

Etoricoxib ARCOXIA®, Parécoxib DYNASTAT®¹.

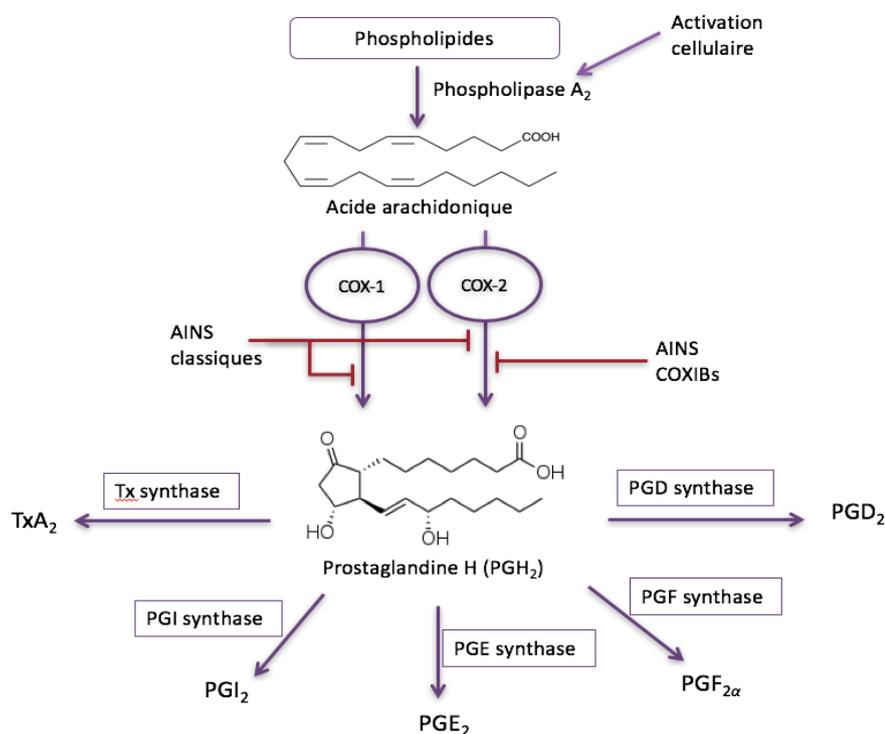


Fig. 4 : Effet des AINS sur la synthèse des prostaglandines médiée par les cyclooxygénases.

D. Indications actuelles et effets indésirables des AINS

Les AINS sont des médicaments qui ont un effet anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Ce sont des analgésiques de palier I selon la classification de l'OMS qui comporte 3 paliers. Ils sont utilisés de façon très large dans un grand nombre d'affections symptomatiques, et plus spécifiquement en présence d'inflammation. Les AINS s'administrent par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou locale (gel, pommade, collyre...).

Les AINS sont indiqués dans le :

- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ ou fébriles ;

- Traitement symptomatique des douleurs post-opératoires ou d'origine néoplasique ;
- Traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en stomatologie ou chirurgie dentaire ou ORL ;
- Traitement symptomatique des dysménorrhées essentielles ;
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques, de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, arthrites microcristallines, lombalgies et radiculagies sévères⁸.

Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Leurs indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Le choix d'un AINS repose sur la considération des profils de sécurité propres à chaque AINS, des facteurs de risque individuels du patient et de ses préférences¹³². En guise d'exemple, les COXIB doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour chaque patient en raison de l'augmentation du risque cardio-vasculaire⁸.

Outre ces effets avantageux des AINS, l'inhibition prolongée de la COX-1 peut conduire à des complications graves provoquant une morbidité, voire la mortalité. L'inactivation des thromboxanes dans les plaquettes par exemple se traduit par une altération de l'agrégation plaquettaire et l'augmentation du temps de saignement. Cet effet à un intérêt thérapeutique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, pour la prévention des événements thrombotiques mais peut entraîner des effets secondaires chez les patients avec d'autres indications de prescription¹. En outre, l'inhibition de COX-1 et de la production de PGI₂ et PGE₂ dans les voies digestives supérieures peut entraîner des troubles digestifs tels que des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux.

Pour diminuer ces effets indésirables, tout en conservant les propriétés anti-inflammatoires et anti-analgésiques des AINS, la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 a été développée. Cependant, même si les COXIBs semblent être moins nocifs pour la muqueuse digestive que d'autres AINS, cette classe n'est pas dénuée de risques. Lors d'un essai clinique dont le but était de savoir si le

Rofécoxib est capable de réduire le risque de cancer chez les personnes ayant eu des polypes intestinaux, il a été observé une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires graves – infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux – au-delà de 18 mois de traitement quotidien continu conduisant au retrait de la molécule du marché¹³².

De plus, les prostaglandines rénales jouant un rôle modulateur en limitant la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau, l'inhibition prolongée des COX pourrait provoquer une rétention hydrosodée et une augmentation du volume plasmatique associées à des œdèmes et possiblement, l'hypertension artérielle. Les effets indésirables cutanéomuqueux sont fréquents : prurit, éruption cutanée, rhinite. Les AINS, particulièrement les oxicams, peuvent par ailleurs entraîner de très exceptionnelles mais gravissimes nécrolyses épidermiques toxiques (Stevens-Johnson, Lyell)¹.

II. Cancer

Un cancer ou tumeur maligne est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Le terme général de « cancer » s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde avec en 2012, 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie⁹.

L'inflammation chronique, joue un rôle important dans le développement de divers cancers, en particulier dans les organes digestifs, notamment le cancer de l'estomac associé à *Helicobacter pylori*, le carcinome hépatocellulaire associé au virus de l'hépatite C et les cancers du côlon associés aux colites infectieuses et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). La formation du cancer se caractérise par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques de divers proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Au cours de l'inflammation chronique, des agents infectieux tels que *H. pylori* et le virus de l'hépatite C, ainsi que les médiateurs intrinsèques des réponses inflammatoires, notamment les cytokines pro-inflammatoires, les dérivés réactifs de l'oxygène et les espèces azotées, peuvent induire des modifications génétiques et épigénétiques. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, délétions, duplications, recombinaisons, ainsi que la méthylation de divers gènes à travers divers mécanismes²⁹.

Par ailleurs, l'inflammation module l'expression de micro-ARN qui influencent la production de plusieurs ARN messagers ou protéines impliquées dans la formation de cellules tumorales. Ces mécanismes moléculaires induits par l'inflammation chronique altèrent des voies de signalisations importantes pour la fonction cellulaire normale et accélèrent donc le développement d'un cancer associé à l'inflammation²⁹.

A. Mécanismes intervenants dans l'acquisition du phénotype cancéreux

Le cancer débute par la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale, un processus de plusieurs étapes. Les 'Hallmarks' du cancer sont des propriétés biologiques acquises par les tumeurs au cours de leur développement, listées pour rationaliser les complexités de la maladie néoplasique. Dans leur article, Hanahan and Weinberg (2000) suggèrent que la transformation cellulaire passe par l'acquisition d'au moins six propriétés¹⁰ :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération : les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier, les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal ;
- Insensibilité aux signaux et mécanismes antiprolifératifs ;
- Résistance aux mécanismes d'apoptose ou à la mort cellulaire programmée ;
- Acquisition d'une capacité proliférative illimitée : les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite grâce à l'activité supérieure de la télomérase ;
- Capacité de susciter l'angiogenèse ainsi que des métastases ;
- Acquisition d'un pouvoir invasif. Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe ou elles vont générer une métastase.

Plus tard, d'autres attributs des cellules cancéreuses, importants pour le développement du cancer ont été reportés. Colotta et al., (2009) suggèrent que le passage d'un phénotype sain au phénotype tumoral passe par la présence d'une 7^{ème} clause : l'inflammation³². Deux voies ont été identifiées pour expliquer les circuits moléculaires et cellulaires reliant l'inflammation et le cancer. Dans la voie intrinsèque, des événements génétiques entraînant la néoplasie, initient l'expression de programmes liés à l'inflammation qui guident la construction d'un microenvironnement inflammatoire. Les différentes familles d'oncogènes partagent la capacité d'orchestrer des circuits

pro-inflammatoires. Dans la voie extrinsèque, les états inflammatoires facilitent le développement du cancer. Les déclencheurs de l'inflammation chronique qui augmentent le risque de progression du cancer comprennent les infections mais aussi les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires d'origine incertaine. La connexion entre les voies intrinsèques et extrinsèques étant assurée par des facteurs de transcription et cytokines pro-inflammatoires.

Se basant sur ces études supplémentaires, Hanahan and Weinberg (2011) identifient des propriétés additionnelles telles que la capacité des cellules cancéreuses de modifier ou reprogrammer le métabolisme cellulaire pour supporter de manière plus effective la prolifération néoplasique ainsi que d'éluder la destruction par le système immunitaire. De plus, ces auteurs ont mis en avant deux caractéristiques découlant de la néoplasie et qui facilitent à leur tour l'acquisition de ces propriétés. Il s'agit de l'instabilité génomique caractéristique dans les cellules cancéreuses et responsable de la diversité génétique accélérant l'acquisition du phénotype cancéreux ainsi que de l'inflammation causée par les cellules immunitaires qui peut avoir un effet bénéfique sur les propriétés des cellules tumorales¹¹.

Cette définition bien qu'exhaustive des mécanismes intervenants dans l'apparition du phénotype cancéreux a permis l'orientation des nombreuses recherches vers le développement de thérapies ciblées dans la lutte contre le cancer.

B. Cancer colorectal

Les organes digestifs couvrent une grande partie de la surface corporelle en contact avec l'environnement extérieur. Par conséquent, ils sont habités non seulement par de nombreux micro-organismes, mais aussi exposés à des agents chimiques ou alimentaires ingérés et infiltrés par de nombreuses cellules immunitaires aussi bien dans des situations pathologiques que dans des conditions normales, supportant ainsi la perpétuation de l'inflammation.

Il est donc compréhensible que de nombreux cancers digestifs soient associés à l'inflammation.

1. Statistiques

Avec 42.152 nouveaux cas estimés en France en 2012 dont 55 % chez l'homme, le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents après le cancer de la prostate et le cancer du sein²⁸. Le cancer colorectal est responsable de 17.722 décès en 2012, dont 52% chez l'homme, le positionnant au 2^{ème} rang en terme de mortalité après le cancer du poumon. La maladie touche dans 95% des cas, des personnes âgées de plus de 50ans avec un âge moyen de 70ans chez les hommes et 73ans chez les femmes au moment du diagnostic. Le cancer colorectal est de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. La survie relative à 5ans est de 91% pour les stades localisés mais de 11% dans les situations métastatiques qui représentent environ 25% des patients au moment du diagnostic¹³³.

La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome qui représente plus de 95% des cancers colorectaux. Les autres types sont les tumeurs neuroendocrines, lymphomes digestifs, les tumeurs stromales et les sarcomes. Dans 60 à 80% des cas, les cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome, généralement sous la forme d'un polype ou plus rarement, sous une forme plane plus difficile à détecter. Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15% des cas et surviennent sur un terrain de prédisposition génétique dans 5% des cas. Les facteurs de risque clairement identifiés sont liés au régime alimentaire, à l'âge et à l'exercice physique, aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin type Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique ainsi qu'à des antécédents de cancer¹³³.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), à l'échelle de la population, on peut différencier, 3 groupes en fonction du niveau de risque :

- Les personnes à risque très élevé de développer un cancer colorectal : ce sont celles avec des formes familiales liées à une prédisposition

génétique type polypose adénomateuse familiale (PAF) ou syndrome de Lynch. Une surveillance spécifique et une chirurgie prophylactique peuvent être indiquées.

- Les personnes à risque élevé de développer un cancer colorectal : ce sont celles avec un antécédent personnel ou un antécédent familial au 1^{er} degré, d'adénome ou de cancer colorectal ou avec une maladie inflammatoire chronique
- Les personnes à risque moyen : ce sont les sujets de moins de 50ans

2. Oncogenèse colorectale

Le cancer colorectal survient à travers une série progressive de modifications histologiques, dont chacune est accompagnée d'une modification génétique spécifique⁴⁹. Les progrès récents dans la biologie moléculaire ont permis d'identifier aux moins deux types de mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse colorectale : l'instabilité chromosomique (CIN) et l'instabilité génétique ou micro-satellitaire. Autrement dit, une cellule intestinale devrait satisfaire à deux exigences essentielles pour se transformer en cellule maligne : acquérir un avantage sélectif pour permettre l'expansion de la cellule initiale et l'instabilité génétique permettant des mutations multiples dans d'autres gènes responsables de la transformation maligne et de la progression tumorale. Bien que ces deux mécanismes moléculaires soient différents, les voies de signalisations impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques semblent être identiques. 80% des cas de cancers colorectaux sporadiques sont caractérisés par des pertes alléliques sur les chromosomes 5, 8, 17, 18 et 22, associées à des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs p53, APC, SMAD2 et SMAD4⁵⁰. Des mutations de l'oncogène KRAS situé sur le chromosome 12 sont également retrouvées dans 50% des cas de cancer colorectal⁴⁹. Toutes ces altérations sont regroupées sous le phénotype CIN. Une instabilité génétique appelée MSI (Microsatellite Instability) résultant d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN est présente dans 12 à 15% des cancers colorectaux⁵⁰. Elle conduit à l'accumulation de mutations dans des gènes

contrôlant l'apoptose et le cycle cellulaire (BAX, caspase 5 et le récepteur de $TGF\beta$ de type II, $TGF\beta RII$).

Plus récemment, l'existence d'un troisième phénotype a été suggérée. La caractérisation principale associée à ce groupe de cancers colorectaux est l'hyper-méthylation de la région promotrice de nombreux gènes, conduisant à leur inactivation. Une mutation activatrice de l'oncogène B-RAF est fréquemment associée à ce phénotype⁵⁰. Par conséquent, le cancer colorectal montre une hétérogénéité génétique mais les conséquences en termes d'altérations des voies de signalisation sont similaires. Par exemple, l'activation des voies de signalisation Wnt peut résulter de l'inactivation du gène suppresseur de tumeur APC dans le phénotype CIN ou d'une mutation activatrice de la β -caténine dans les tumeurs MSI^{50, 134}. L'inactivation de la voie du $TGF\beta$ est également présente dans les deux types de tumeurs ; dans les cancers de phénotype CIN, elle est entraînée par SMAD4 ou plus rarement par une mutation inactivant SMAD2 tandis que dans les tumeurs MSI, elle découle d'une mutation du gène du $TGF\beta RII$ ^{50, 135, 136}. La voie RAS-MAP kinase est activée par des mutations de l'oncogène K-RAS dans les tumeurs CIN ou par une mutation de B-RAF dans les tumeurs MSI. La voie p53 est inactivée par l'inactivation du gène TP53 dans les tumeurs CIN ou par une mutation du gène BAX dans les tumeurs MSI.

3. Evolution clinique du cancer colorectal

a. Forme sporadique

L'épithélium intestinal est un épithélium prismatique unistratifié formé de villosités appelées cryptes de Lieberkühn ou glandes intestinales. Il s'agit de replis de la muqueuse intestinale et du tissu conjonctif sous-jacent permettant l'amplification des processus d'absorption par augmentation de la surface intestinale et du nombre de cellules. Les cellules progénitrices capables de s'auto-renouveler sont situées dans le tiers inférieur des cryptes tandis que les types différenciés occupent les deux tiers supérieurs. Dans les conditions physiologiques, les cellules migrent en continu vers le haut des cryptes et sont éliminées dans la lumière du tube digestif par l'apoptose. Le cancer colorectal

survient suite à la prolifération incontrôlée des cryptes de Liber Kühn.

Les premières manifestations de néoplasie colorectale sont des foyers de cryptes aberrantes (ACF), uniquement visibles par coloration au bleu de méthylène ou par microscopie. Les ACF englobent un nombre réduit de cryptes et peuvent être composés d'un mélange de cellules normales et de cellules dysplasiques⁴⁹. Ces dernières sont les plus susceptibles d'évoluer en polypes, masses tumorales bénignes en forme de saillies situées à la surface de l'épithélium. Comme les ACF, les polypes peuvent être hyperplasiques (non dysplasiques), l'architecture et la morphologie cellulaire y sont préservés et ces polypes resteront bénins. Dans 70% des cas, les polypes sont adénomateux (adénomes), l'organisation inter- et intracellulaire y est perturbée et ils sont susceptibles de se transformer en adénocarcinome.

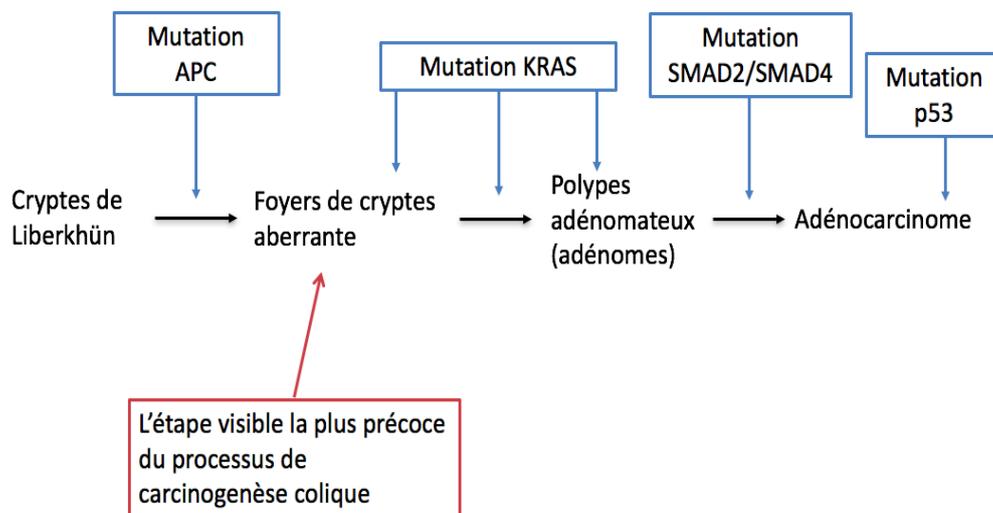


Fig. 5 : Étapes anatomopathologiques du cancer du côlon.

Figure adaptée à partir de Fodde, R., Smits, R., & Clevers, H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 55-67. Reproduite avec la permission de Nature Publishing Group.

b. Cas de la polypose adénomateuse familiale

Une minorité de cancers colorectaux se déclenchent dans un contexte de maladie à transmission héréditaire autosomique dominante : polypose adénomateuse familiale (PAF) ou cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome de Lynch)¹³³.

La PAF ne représente que 1% de tous les cancers colorectaux. Elle causée par une mutation génétique dans laquelle deux gènes sont connus pour être impliqués : le gène APC et le gène MYH^{49, 133}. La PAF est caractérisée par le développement de centaines ou de milliers de polypes dans la paroi interne du côlon et du rectum dès l'adolescence. Individuellement, ces polypes ne sont pas plus susceptibles de devenir cancéreux que les polypes observés chez une personne non atteinte de PAF. Cependant, en raison de leur nombre élevé, le risque que l'un d'entre eux devienne cancéreux s'accroît. Si la PAF n'est pas traitée (la chirurgie prophylactique est le traitement de référence), le risque de développer un cancer avant l'âge de 40 ans est presque de 100 % pour une personne atteinte de cette affection^{133, 137}.

C. Thérapies anticancéreuses

Les avancées dans la compréhension des mécanismes de carcinogenèse au niveau cellulaire et moléculaire ont permis une approche ciblée pour la caractérisation et l'utilisation de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses. Cependant, les progrès dans le domaine de la thérapie anticancéreuse restent insuffisants pour réduire de manière significative le taux de mortalité de la plupart des tumeurs et le besoin de stratégies aussi bien préventives que curatives reste présent.

A l'heure actuelle, les médicaments autorisés en France dans le traitement des différentes formes de cancer sont¹ :

- Les anticorps monoclonaux (ex. Alemtuzumab) ;
- Les agents différenciateurs (ex. Rétinoïde) ;
- Les agents photo-sensibilisants (ex. Porfimère) ;
- Les anti-angiogènes (ex. Thalidomide) ;

- Les inhibiteurs de l'angiogenèse (ex. Aflibercept) ;
- Les inhibiteurs de la voie Hedgehog (ex. Vismodégib) ;
- Les inhibiteurs des enzymes PARP (ex. Olaparib) ;
- Les inhibiteurs des protéines tyrosine-kinases (ex. Axitinib) ;
- Les inhibiteurs des protéines kinases (ex. Evérolimus) ;
- Les produits radio-pharmaceutiques ;
- Les agents alkylants et apparentés (ex. Platines) ;
- Les agents du fuseau (ex. Vinca-alkaloïdes) ;
- Les anti-métabolites (ex. Méthotrexate, 5-Fluorouracile) ;
- Les inhibiteurs des topo-isomérases I et II (ex. Irinotécan) ;
- L'hormonothérapie : hormones et antihormones ;
- Les modificateurs de la réponse immunitaire : cytokines, BCG thérapie.

En traitements associés, sont prescrits en fonction des cas, des antiémétiques, des chimio-protecteurs, des corticoïdes, des inhibiteurs de la résorption osseuse, des modulateurs de l'activité des anti-métabolites et/ou des stimulants de l'hématopoïèse¹.

Selon le guide ALD du cancer colorectal (HAS, Edition 2012), la chirurgie est le traitement de référence dans les cancers du côlon à chaque fois qu'elle est possible. Le type de chirurgie pratiqué dépend de la position de la tumeur dans le tube digestif et de l'étendue de la maladie. Lorsque la résection endoscopique d'un polype a permis l'ablation d'une lésion cancéreuse limitée ne présentant pas de facteurs pronostiques péjoratifs, elle en constitue en général, le seul traitement. Lorsque ces critères ne sont pas remplis, une intervention chirurgicale sera nécessaire¹³³.

Aux stades 0 et I du cancer colorectal, la chirurgie est recommandée. De même, aux stades II et III, la chirurgie reste le traitement de référence, elle peut être précédée ou suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie. La prise en charge des patients présentant un cancer colorectal de stade IV (stade métastatique) est discutée au cas par cas, en prenant en compte le caractère symptomatique ou non de la tumeur primitive ainsi que le caractère résécable ou non des métastases. La plupart des métastases sont hépatiques

ou pulmonaires. En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie est généralement recommandée et peut être accompagnée de traitements symptomatiques. Les protocoles utilisés dans le cancer colorectal et dans le cadre de leur AMM associent principalement pour les stades non métastatiques, le 5-Fluoro-Uracile (anti-métabolite anti-pyrimidique), l'Oxaliplatine (agent alkylant), l'Irinotecan (inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I), la Capécitabine (anti-métabolite anti-pyrimidique), l'acide folinique (modulateur de l'activité des anti-métabolites), la Mitomycine C (antibiotique de la classe des alkylants). Pour les stades métastatiques, en plus des molécules utilisées dans les stades non métastatiques, le Raltitrexed (anti-métabolite) ainsi que des traitements ciblés tels que le Cétuximab et le Panitumumab sont recommandés¹³³.

Un aspect important de la prise en charge des patients atteints de cancer est la prise en charge symptomatique. Elle repose principalement sur la prise en charge de la douleur, de la toxicité de la chimiothérapie, de l'état psychologique et du maintien d'un état nutritionnel satisfaisant. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale du patient. Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ ou aux traitements mis en œuvre. Les douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur) répondent aux antalgiques, dans ce cas, en fonction de l'intensité de la douleur, le paracétamol, les AINS et/ ou les opioïdes (Codéine, Tramadol, Sulfate de morphine, Fentanyl) sont utilisés. En cas de douleurs neuropathiques, ressenties comme des décharges électriques, sensations de brûlures ou de froid, picotements et élancements dans le territoire des nerfs atteints, le traitement de première ligne est par les gabapentinoïdes (Gabapentine, Prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (Imipramine, Amitriptyline, Clopramine). Les douleurs mixtes sont traitées par des opioïdes^{117, 133}.

En plus de leur rôle incontestable dans la prise en charge de la douleur chez les patients atteints de cancer, de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales^{13, 14, 73} ont démontré l'effet bénéfique des AINS dans la

prévention du développement de tumeurs dans un certain nombre d'organes, avec un accent particulier sur le cancer colorectal. Les résultats de ces études ont permis l'approbation par la FDA (Food and Drug Administration) du Célécoxib CELEBREX®, en tant que complément oral aux besoins habituels – surveillance endoscopique et chirurgie – pour réduire le nombre de polypes adénomateux colorectaux chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).

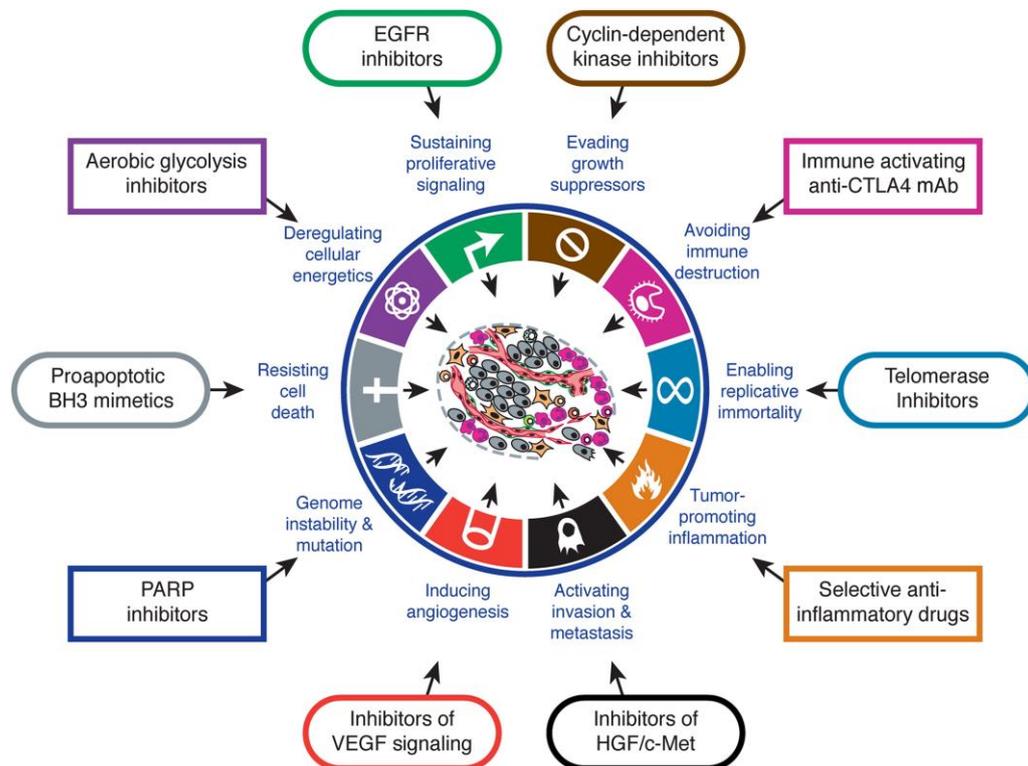


Fig. 6: Propriétés des cellules cancéreuses et ciblage thérapeutique.

Figure à partir de Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg, (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144.5: 646-674. Reproduite avec la permission de Nature Publishing Group.

Hanahan and Weinberg (2011) offrent un aperçu de la manière dont la caractérisation des propriétés des cancers contribue au développement thérapeutique. Il ne s'agit pas d'une énumération des innombrables thérapies utilisées dans le traitement des cancers mais d'une représentation non

exhaustive de médicaments en cours d'essais cliniques ou commercialisés, dont les mécanismes d'action interfèrent avec les propriétés nécessaires au développement et à la progression des tumeurs (Figure 6)¹¹.

III. Potentiel anticancéreux des AINS : études précliniques et cliniques

Compte tenu de son implication dans le processus tumoral, l'inflammation est devenue une cible dans la chimioprévention et la thérapie anti-cancéreuse. COX-2 reste la cible la plus fréquemment évaluée bien que plusieurs autres cibles, telles que NFκB, les cytokines et chimiokines et leurs récepteurs, FGF/FGFR et VEGF aient également été étudiés¹³. Depuis la production de l'aspirine, les AINS bénéficient d'une énorme attention clinique. Inhibiteurs des deux isoformes de la cyclo oxygénase ou prostaglandine G/H synthase, ils ont vu le cercle de leurs applications s'élargir avec un intérêt accru pour les COXIBs, inhibiteurs spécifiques de l'enzyme inducible COX-2, et leur possible utilisation dans la prévention et le traitement de cancers. En effet, les AINS semblent agir en réduisant la synthèse des prostaglandines *via* l'inhibition de COX-2, enzyme souvent surexprimée dans les cancers, résultant en la suppression de la prolifération, éventuellement par amélioration de l'apoptose¹⁴.

Un nombre considérable d'études ont investigué l'effet de la prise d'AINS dans la prévention et le traitement de cancers, particulièrement gastro-intestinaux. La plupart des cancers gastro-intestinaux ont une transition en plusieurs étapes à partir de lésions précurseur, telles que celles résultant d'une inflammation chronique vers des lésions malignes. La phase de transition peut s'étendre sur plus de 15 à 20ans. Ce long cours fournit une fenêtre d'opportunités pour des interventions préventives efficaces, notamment par chimioprévention à un stage précoce de la cancérogenèse²⁶.

A. Les AINS dans la chimioprévention du cancer

La meilleure compréhension de la biologie tumorale et des différentes étapes menant à la cancérogenèse humaine a fourni des cibles moléculaires potentielles et permis d'envisager un nouveau domaine d'intervention : la chimioprévention, qui implique le recours à des agents pharmacologiques ou naturels pour réduire le risque d'être atteint d'un cancer. Le potentiel de la

chimio-prévention dans la réduction de la mortalité associée aux cancers épithéliaux courants a été reconnu dans les populations à risque élevé, le meilleur exemple étant l'utilisation du Tamoxifène dans la prévention du cancer du sein¹⁸. La chimio-prévention peut donc être utile dans le ciblage des personnes à risque particulièrement élevé de développer un cancer (chimio-prévention primaire), dans le ciblage des patients ayant des lésions pré-néoplasiques (chimio-prévention secondaire) ainsi que pour prévenir la récurrence de la maladie chez des patients ayant déjà été traités pour ce cancer (chimio-prévention tertiaire).

La COX-2 est surexprimée et joue un rôle important dans la carcinogenèse des cancers gastro-intestinaux. Cette évidence rend le ciblage des états inflammatoires par les AINS, une proposition attrayante pour la chimio-prévention. La possibilité d'administrer les AINS en association avec d'autres agents utilisés dans la prévention du cancer et de développer ainsi, des inhibiteurs spécifiques des différentes étapes menant au développement de tumeurs permettrait la conception de protocoles améliorés avec une réduction des effets indésirables liés aux thérapies préventives.

La première étude reportant un rôle protecteur de l'aspirine contre le développement du cancer est parue en 1988 (Kune et al., 1988), en documentant une association négative avec le cancer colorectal dans une vaste étude de 715 cas et 727 contrôles à Melbourne, Australie¹⁵. Par la suite, d'autres essais cliniques, cas-témoins et cohortes, ont indiqué que l'utilisation à long terme de l'aspirine ou d'autres AINS diminue l'incidence non seulement des cancers gastro-intestinaux dont les cancers colorectaux, gastriques et cancers de l'œsophage, mais aussi des cancers du sein, du poumon et de la vessie^{14, 16}. Bien que les études initiales soient centrées essentiellement sur les AINS à large spectre, inhibant COX-1 et COX-2, l'intérêt s'est rapidement porté sur les inhibiteurs spécifiques de COX-2 tels que le Célécoxib avec l'objectif de réduire le risque d'effets secondaires graves.

Preuves expérimentales de l'effet des AINS en tant qu'agents de chimioprévention des cancers colorectaux

Dans les études précliniques, l'aspirine administrée expérimentalement à des doses élevées comme faisant partie du régime alimentaire a montré relativement tôt une inhibition du développement des lésions précancéreuses et des tumeurs dans le côlon⁵⁸, mais aussi dans le foie et la vessie du rat¹⁴. Le Sulindac a également été largement étudié, ayant un effet protecteur en particulier sur le côlon de rats et souris⁵⁹⁻⁶² et sur les glandes mammaires, la vessie et les poumons¹⁴. Un autre AINS ayant fait ses preuves en tant qu'agent protecteur du côlon lors de nombreuses études précliniques est l'Indométacine⁶³⁻⁶⁵.

Plusieurs études cliniques relatent également l'efficacité des AINS dans la réduction de l'incidence du cancer du côlon et du sein⁶⁶⁻⁶⁷. Une régression des polypes rectaux suite à l'administration d'Indométacine en suppositoires ou de Sulindac a été reportée dans la PAF⁶⁸⁻⁶⁹. Takayama et al., (1998) prouvent que l'administration de Sulindac chez des patients atteints de PAF entraîne la régression du nombre de foyers de cryptes aberrantes, considérés comme l'étape visible la plus précoce du processus de carcinogenèse colique et par conséquent une diminution de l'occurrence d'adénomes intestinaux⁷⁰.

Ces premières études ouvrent la porte à un grand nombre d'autres études incluant un nombre plus élevé de patients. Une des études les plus extensives est celle menée par Yang et al., (2012) démontrant une association entre la réduction du risque de cancer colorectal et la prise d'inhibiteurs sélectifs de COX-2. Cette étude cas-témoin basée sur la population, contenant 21.460 patients atteints de cancer colorectal et 79.331 contrôles s'est servi de la base de données de l'organisme national d'assurance maladie de Taiwan. Une réduction significative du risque de cancer colorectal a été observée chez les patients ayant pris des AINS pendant plus de 6 mois (28 % ; Odds Ratio = 0,72), 1 an (40 % ; OR= 0,6), 3 ans (42 % ; OR= 0,58) et 5 ans (49 % ; OR= 0,51), par rapport au groupe-témoin non traité, cet effet étant similaire chez les hommes et les femmes. L'absence de résultats significatifs dans les groupes ayant pris

des AINS pendant 3 mois, laisse suggérer qu'une période minimum de traitement est nécessaire afin d'observer les potentiels effets de chimioprévention²³.

L'étude cohorte de Bertagnolli et al., (2006) incluant 2.035 patients avec des antécédents d'adénomes colorectal, indique que le risque de développer un ou plusieurs adénomes à 3 ans est réduit de 33 % chez les patients traités avec 200 mg de Célécoxib par jour et de 45 % chez les patients recevant 400 mg de Célécoxib, par rapport au groupe placebo²⁴. Une étude similaire menée par Arber et al., (2006) va dans le même sens en montrant une réduction de 36 % dans la récurrence de tous types d'adénomes et une réduction 51 % dans la récurrence des adénomes avancés chez les patients prenant 400 mg de Célécoxib par jour^{23, 25}. L'âge médian des sujets dans ces deux études étant respectivement, 59 et 61 ans. De même, une étude cohorte incluant 7.621 patients décrite par Siemes et al., (2008) démontre que toutes les classes d'AINS sont associées à un risque réduit de cancer colorectal. Cette étude souligne une modeste réduction supplémentaire du risque avec les AINS spécifiques de la COX-2⁷².

Bien que de nombreux essais cliniques indiquent l'absence d'amélioration significative dans la prévention à long terme de différents cancers, la plupart de ces études ont une période de suivi relativement courte, inférieure à 10 ans. L'examen des données provenant d'études aux périodes de suivi les plus longues démontre que l'utilisation de l'aspirine à une dose journalière de 300 mg pendant 5 ans ou plus peut réduire le risque de récurrence d'adénomes du côlon après une période de latence de 10 ans¹⁰⁴. La prise d'autres AINS, dont l'ibuprofène et le Piroxicam, a également été associée à une réduction du risque de développer un cancer^{105, 106}. Ainsi, il semble y avoir une corrélation significative entre l'utilisation d'AINS et la diminution de l'incidence des cancers primaires et récurrents, bien que les effets varient selon la dose, la durée de l'exposition, la durée du suivi et le type de cancer.

En outre, les AINS ont démontré un effet bénéfique sur les facteurs de risque du cancer colorectal. En effet, l'OMS énumère les principaux facteurs de risque

du cancer colorectal comme étant la consommation d'alcool, le tabagisme, une mauvaise alimentation, la surcharge pondérale ou l'obésité ainsi que le manque d'exercice physique⁹. L'utilisation d'AINS a été associée à un risque réduit de l'incidence des cancers liés à l'obésité, ces derniers faisant partie des cancers associés à l'inflammation, et l'administration d'aspirine a réduit les taux plasmatiques de triglycérides chez des souris présentant une hypertriglycéridémie. De plus, plusieurs études suggèrent que l'effet cancérigène de l'alcool serait en partie dû à l'induction de l'acétaldéhyde et de l'inflammation, et que l'utilisation d'AINS peut effectivement prévenir le développement du cancer colorectal chez les buveurs occasionnels¹⁴⁴.

Cependant, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont associés à un risque accru d'évènements cardiovasculaires. Aussi bien le retrait du marché du Rofécoxib que la cessation anticipée des études de Bertagnolli²⁴ et Arber²⁵ se sont fait en raison de l'occurrence d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Dans ces études, les COXIBs ont également été associés à des symptômes gastro-intestinaux, ainsi qu'à des atteintes rénales. L'utilisation de ces agents reste donc controversée. Néanmoins, leur toxicité restant modeste par rapport à celle d'agents chimio-thérapeutiques classiques, divers agents anti-inflammatoires sont encore en cours d'étude pour le traitement et la prévention du cancer. L'utilisation des COXIBs dans des groupes à risque de développer un cancer colorectal est une option à considérer pour la chimioprévention.

De plus, tous ces agents ont été approuvés par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé) pour des indications différentes, et pourraient être facilement ajoutés aux régimes de chimioprévention et à la thérapie cancéreuse.

B. Les AINS dans la chimiothérapie anticancéreuse

En 1983, William Waddell reportait la régression de polypes rectaux dans un petit groupe de patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) en

réponse à l'AINS Sulindac soulignant ainsi la possibilité d'un rôle bénéfique des AINS même après apparition du cancer colorectal⁷¹.

Cependant, une étude décisive ayant joué un rôle majeur dans l'approbation par la FDA en 1999 du Célécoxib pour la réduction des polypes chez les patients atteints de PAF fût celle de Phillips et al., publiée en 2001. Dans cette étude, 83 patients ont reçu soit un placebo, soit 100 mg ou 400 mg deux fois par jour de CELEBREX® Célécoxib. Des examens endoscopiques ont été réalisés au début et après 6 mois de traitement et il a été conclu que dans l'ensemble, les patients prenant 400 mg de Célécoxib deux fois par jour ont montré une réduction de 14,5 % dans les zones concernées par rapport à 1,4 % pour le placebo ($p = 0,436$). Cependant, les patients pour lesquels l'étendue des polypes était supérieure à 5 % au départ ont montré une réduction de 31 % dans les zones concernées avec la même dose de Célécoxib, comparativement à 8 % pour le placebo ($p = 0,049$)¹⁰⁷. La conclusion a donc été tirée que le Célécoxib à la dose de 400 mg deux fois par jour entraîne la régression de polypes colorectaux.

À ce jour, le Célécoxib reste le seul AINS approuvé par la FDA pour la réduction des polypes et uniquement chez les patients atteints de PAF. Pourtant de nombreuses études épidémiologiques ont démontré une association entre la prise d'AINS et la diminution du taux de mortalité de cancers colorectaux, cancers de l'œsophage, de l'estomac, du sein, du poumon, de la prostate, de la vessie et de l'ovaire¹⁰⁸. De plus, certains résultats appuient fortement l'hypothèse selon laquelle les AINS inhibent l'apparition et / ou la progression du cancer colorectal dans la population générale, et pas seulement chez les patients PAF^{108, 109}. Cependant, l'utilisation des AINS en monothérapie est généralement insuffisante pour éradiquer complètement le cancer. Il existe des preuves que les agents anti-inflammatoires sont des adjuvants efficaces dans les thérapies classiques¹¹⁰, un certain nombre d'études cliniques et précliniques suggèrent que l'utilisation combinée d'agents anti-inflammatoires et des thérapies conventionnelles permettrait d'améliorer le pronostic du patient.

L'administration orale de Célécoxib (40 mg/kg) à des souris présentant des tumeurs de la prostate pendant 42 jours induit une diminution de la croissance tumorale et un contrôle amélioré de la tumeur lorsqu'associé au Docétaxel¹¹³. Han et al., (2013) démontrent que, lorsque le Célécoxib est utilisé en combinaison avec la chimiothérapie FOLFOX4 (Oxaliplatine, Leucovorine et 5-FU), la combinaison standard chez les patients atteints de cancer gastrique avancé, il y a une réduction progressive des niveaux de VEGF et de COX-2 circulants, à l'opposé des patients traités uniquement par FOLFOX4. Ces deux biomarqueurs sériques sont couramment utilisés pour prédire la récurrence tumorale, ce qui suggère un bénéfice supplémentaire de l'inhibition de la COX-2 dans la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique avancé¹¹¹. De plus, Bock et al. (2007), démontrent que lorsque la radiothérapie est utilisée pour traiter les cancers de la tête et du cou après la chirurgie, les cellules les plus résistantes à la radiothérapie sont dans la phase de S. Ainsi, la destruction sélective des cellules tumorales en phase S par le Célécoxib suggère que l'utilisation du médicament de manière simultanée à la radiothérapie pourrait permettre l'élimination des cellules radio-résistantes, et fournir un meilleur contrôle tumoral que la radiothérapie seule¹¹³.

Une étude clinique incluant 20 patientes atteintes de cancer du sein avancé, testant l'efficacité du Célécoxib (200 mg x2/jour) en association au Cyclophosphamide a montré une stabilisation prolongée de la maladie et de rémission partielle pour 10/20 et 1/20 patients, respectivement. Le traitement a montré un faible profil de toxicité et une excellente tolérance. La combinaison a eu un effet anti-angiogénique¹²⁰. De même, une étude observationnelle de patients atteints de cancer du côlon de stade III a trouvé des associations statistiquement significatives entre l'utilisation d'aspirine et autres AINS, et la récurrence du cancer et réduction de la mortalité. Parmi 799 patients éligibles, l'utilisation d'aspirine a été associée à une amélioration de la survie sans récurrence de la maladie et la survie globale¹²⁴.

Une méta-analyse de 11 essais cliniques randomisés visant à établir le profil d'efficacité et de sécurité du Célécoxib dans le traitement des cancers avancés

et incluant 2570 patients atteints de cancer avancé a montré que l'ajout de Célécoxib au régime de traitement a augmenté de manière significative le taux de réponse, sans aucun effet sur la mortalité à 1 an. Les résultats se sont révélés significatifs avec le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer colorectal. Cependant, le Célécoxib semble augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et l'anémie ; la balance bénéfice-risque est à prendre en compte lorsqu'il s'agit de cancers avancés¹²¹. Lipton et al., (2010) reporte que la combinaison de Gemcitabine/ Irinotécan/ Célécoxib est un traitement actif pour le cancer du pancréas inopérable, la toxicité du traitement étant tolérable et la majorité des patients ont rapporté une diminution de la douleur et une amélioration significative de leur qualité de vie¹²².

La synergie entre les AINS et les traitements anticancéreux peut reposer sur de multiples facteurs. Les AINS, en particulier l'aspirine, peut se révéler bénéfique en tant qu'agent anti-thrombotique si administrée en combinaison avec des traitements conventionnels de chimiothérapie puisqu'environ 90% des patients atteints de cancer exhibent une hypercoagulabilité. L'administration concomitante d'AINS anti-thrombotiques peut aider à prévenir les thromboses artérielles, permettant aux agents cytotoxiques d'atteindre plus facilement les foyers tumoraux microscopiques améliorant ainsi le pronostic des patients atteints de cancer¹¹². De plus, les agents anti-inflammatoires peuvent avoir d'eux-mêmes, des effets anti-cancéreux qui, lorsqu'ils sont combinés avec ceux des agents conventionnels, agissent de manière synergique. Un grand nombre d'études examinant les effets du Célécoxib avec d'autres agents ont démontré que le Célécoxib induit des effets cytotoxiques synergiques *in vitro* en combinaison avec la Doxorubicine, l'Étoposide, l'Irinotécan, le Docétaxel ou la Vincristine^{113, 114}.

Plusieurs études ont également prouvé que l'administration d'agents anti-inflammatoires peut diminuer la toxicité des chimiothérapies classiques. Par exemple, l'association du Célécoxib au Docétaxel diminue la toxicité hématologique de ce dernier chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique réfractaire¹¹⁵. De même, l'addition de Célécoxib au protocole

FOLFIRI (Acide folinique, 5-FU et Irinotécan) diminue l'incidence de diarrhées chez les patients, permettant l'administration de doses d'Irinotécan plus élevées que généralement tolérées¹¹⁶.

D'autre part, l'expression de COX-2 par les cellules peut contrecarrer l'efficacité de la chimiothérapie en induisant la résistance à l'apoptose. En outre, COX-2 est parfois régulé à la hausse dans les cellules cancéreuses après une chimiothérapie cytotoxique¹⁰² pouvant non seulement provoquer une diminution de l'efficacité du traitement anti-tumoral, mais également être impliquée dans les effets secondaires, tels que la diarrhée sévère. Par conséquent, la combinaison de la chimiothérapie avec des COXIBs semble être une stratégie intéressante pour améliorer l'activité anti-tumorale tout en limitant la toxicité⁷³. Les résultats dans les modèles de cancer chez les rongeurs indiquent que le Célécoxib améliore de manière significative l'effet anti-tumoral de l'Irinotécan, inhibiteur de topoisomérase I, efficace contre le cancer colorectal¹⁰³. Ces preuves montrent que la combinaison des AINS, COXIBs en particulier avec la chimiothérapie conventionnelle semble être prometteuse.

IV. Mécanismes de l'effet anticancéreux des AINS

Le processus de cancérogenèse est étroitement lié à la résistance à l'apoptose, une prolifération non régulée, l'invasion, les métastases et l'angiogenèse. Au cours du 19^{ème} siècle, Rudolph Virchow note que des cellules inflammatoires sont présentes dans les tissus tumoraux et que les tumeurs se développent au niveau des sites d'inflammation chronique et suggère que l'inflammation chronique joue également un rôle important dans le développement du cancer²⁹. Depuis lors, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont confirmé une forte association entre l'inflammation et le cancer. Par exemple, des études épidémiologiques ont montré qu'environ 10-15% des cancers ont été associés à des infections chroniques par des virus, bactéries ou parasites et qu'en outre, plus de 25% de tous les cancers ont été associés à une inflammation chronique, indépendamment de la présence ou de l'absence d'une infection¹². Certaines études ont démontré une augmentation de jusqu'à 25% du risque de cancer colorectal en raison de colites ulcéreuses et une multiplication par 10-20 du risque de développer un cancer du pancréas chez les patients ayant eu une pancréatite¹³. La présence d'une inflammation semblerait donc bien induire ou faciliter la cancérogenèse indiquant que l'élimination de l'inflammation peut représenter une stratégie valide pour la prévention et la thérapie anticancéreuse.

Cependant, les mécanismes exacts de l'activité anticancéreuse des AINS restent à élucider. L'effet anti-tumoral des AINS n'est pas uniquement lié à leur potentiel inhibiteur de COX. Ces composés possèdent des propriétés pharmacologiques supplémentaires qui sont tout à fait indépendantes de leur activité inhibitrice des cyclooxygénases²⁶.

A. Promotion de la cancérogenèse par l'inflammation

Des études récentes ont jeté un nouvel éclairage sur des circuits moléculaires et cellulaires liant l'inflammation et le cancer. Deux sentiers ont été

schématiquement identifiés : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. La voie intrinsèque est activée par des événements génétiques responsables de la néoplasie qui amorcent l'expression de programmes conduisant à la création d'un microenvironnement inflammatoire. Ces événements génétiques comprennent l'activation de différents oncogènes par des mutations type réarrangement chromosomique ou amplification ainsi que l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs^{12 32}. Les membres de la famille RAS sont les oncogènes les plus fréquemment mutés dans les cancers humains et les composants de la voie de signalisation RAS-RAF vont à leur tour induire la production de chimiokines et de cytokines inflammatoires favorisant les tumeurs. Un autre oncogène, MYC, code pour un facteur de transcription surexprimé dans de nombreuses tumeurs humaines, l'expression dérégulée de ce gène déclenche et maintient les principaux aspects du phénotype tumoral. MYC participe également au remodelage du microenvironnement extracellulaire avec des cellules inflammatoires et des médiateurs ayant un rôle important dans ce processus. Dans la voie intrinsèque, les cellules transformées de cette manière produisent donc des médiateurs de l'inflammation, ce qui génère un microenvironnement inflammatoire dans les tumeurs pour lesquelles il n'y a pas de maladie inflammatoire sous-jacente (cancer du sein par exemple)¹².

En revanche, dans la voie extrinsèque, des états inflammatoires ou infectieux augmentent le risque de développer un cancer à divers sites anatomiques tels que le côlon, le pancréas et la prostate. En effet, les cellules tumorales profitent non seulement des facteurs trophiques produits par les cellules inflammatoires, mais utilisent également les mêmes molécules d'adhésion, chimiokines, et récepteurs pour faciliter leur migration notamment au cours du processus métastatique³³. Les voies intrinsèques et extrinsèques convergent et activent des facteurs de la transcription, notamment le facteur nucléaire NF κ B, le transducteur de signal et activateur de la transcription STAT3 et le facteur HIF1 α inductible par l'hypoxie qui sont toutes des voies surexprimées dans les cellules tumorales.

Ces facteurs de la transcription régulent la production de médiateurs de l'inflammation, à savoir les « *Colony Stimulating Factors* » (CSF) qui favorisent la survie et le recrutement des leucocytes au site de l'inflammation ; l'IL-1 β , une des principales cytokines inflammatoires ; COX-2, fréquemment exprimé par les cellules cancéreuses ; des chimiokines qui attirent les monocytes et cellules dendritiques (CCL-2 et CCL-20) ; des chimiokines qui favorisent l'angiogenèse (IL-8 encore appelée CXCL-8) ; la molécule d'adhésion (L-sélectine)... Ces molécules recrutent et activent des cellules de l'immunité, en particulier des leucocytes de la lignée myéloïde (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes ou polynucléaires) qui produisent à leur tour des cytokines qui activent les mêmes facteurs de la transcription essentiels dans les cellules inflammatoires, stromales et les cellules tumorales. Par conséquent, il y a production de plus de médiateurs de l'inflammation et un microenvironnement inflammatoire associé au cancer est créé¹².

Molécules impliquées dans le cancer associé à l'inflammation

Dans la panoplie d'acteurs moléculaires impliqués dans le cancer associé à l'inflammation, les forces motrices (promoteurs endogènes) peuvent être identifiées comme étant NF κ B, STAT3 et les cytokines pro-inflammatoires primaires (IL-6, IL-1 β et TNF- α). Aussi bien dans les cellules inflammatoires que dans les cellules cancéreuses, NF κ B est activé par le Toll-Like Receptor (TLR)-MyD88 et cytokines inflammatoires IL-1 β et TNF- α ^{32,73}. De plus, l'activation de NF κ B peut être le résultat d'altérations génétiques dans les cellules tumorales. NF κ B induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires, de molécules d'adhésion, de COX-2, de facteurs pro-angiogéniques et de gènes anti-apoptotiques (Bcl-2) et favorise ainsi l'initiation et la progression tumorale³². Son inactivation spécifique dans les leucocytes infiltrant les tumeurs a montré une inhibition du cancer colorectal associé aux colites, fournissant une preuve génétique sans équivoque du rôle de NF κ B et des cellules immunitaires dans la carcinogenèse intestinale⁴⁸.

Il a été démontré que l'activation de STAT3 est indispensable au maintien de la voie de signalisation NF κ B. Ce facteur de transcription est activé de manière

constitutive dans les cellules inflammatoires et cancéreuses et joue un rôle dans la carcinogenèse ainsi que dans l'évasion immunitaire des cellules tumorales en empêchant la maturation des cellules dendritiques. Des études sur le cancer du côlon ont révélé que STAT3 est un régulateur majeur de la prolifération et de la survie cellulaire par la régulation de l'expression de l'oncogène c-Myc, de la cycline D, et de Bcl-2.

Une molécule effectrice principale dans l'activation de NFκB et également liée à STAT3 est l'IL-6, cytokine multifonctionnelle produite par les cellules myéloïdes, promoteur critique au cours de la carcinogenèse intestinale. L'IL-6 protège les cellules épithéliales normales et précancéreuses de l'intestin contre l'apoptose et favorise la prolifération des cellules initiatrices de tumeurs. En collaboration avec IL-6, et entres autres cytokines pro-inflammatoires, TNF et IL-1 jouent un rôle important dans la naissance et la croissance tumorale³².

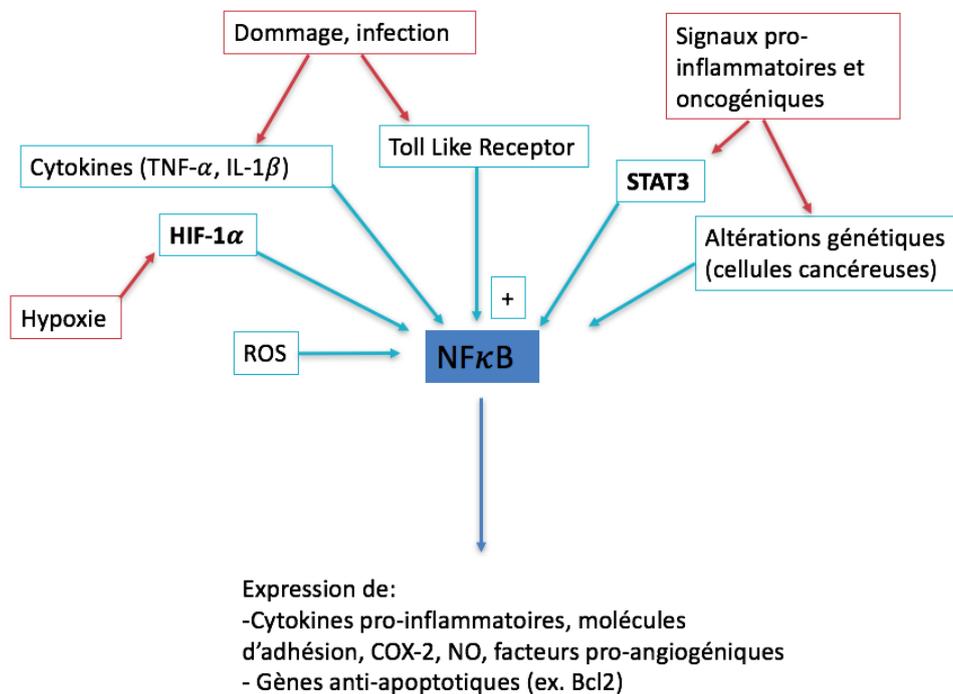


Fig. 7 : Mécanismes d'activation de NFκB dans l'inflammation et le cancer.

COX-2 est rapidement induite localement en réponse à des endotoxines (LPS), hormones, facteurs de croissance et cytokines (TNF, IL-1, IFN). Lors de la liaison du TNF, de l'IL-1 ou du LPS à leurs récepteurs une réponse intracellulaire est induite, conduisant à l'activation des kinases IB (IKK) qui à leur tour activent le facteur de transcription NFκB. NFκB pénètre par la suite dans le noyau et active la transcription du gène de la COX-2 et autres gènes pro-inflammatoires et joue un rôle important dans l'immunité innée et l'inflammation physiologique.

B. Association entre COX-2 et cancer

Les enzymes COX-1 et COX-2 sont responsables de la formation de prostanoïdes pro-inflammatoires à partir de l'acide arachidonique. Le gène humain codant pour COX-1 est situé sur le chromosome 9, contient 11 exons et s'étend sur 40 kilobases (kb) ; son ARN messager est d'environ 2,8kb³⁴. COX-1, exprimée de manière constitutive dans la plupart des cellules et tissus dont l'activité semble dépendre entièrement de la disponibilité du substrat³⁵.

COX-2 en revanche est encodée par un gène de réponse précoce (c'est-à-dire, un gène apparaissant parmi les premiers facteurs de transcription lorsque la cellule passe de l'état quiescent G₀ à l'état préparatoire à la division cellulaire G₁ dans le cycle cellulaire) situé sur le chromosome 1, contenant 10 exons sur 7,5kb pour un transcrit de 4,5kb³⁴. COX-2 est une enzyme inductible en réponse à des cytokines, facteurs de croissance et autres stimuli. Dans la plupart des cellules, COX-2 n'est pas exprimée dans les conditions normales, mais des taux élevés sont détectés pendant l'inflammation.

Plusieurs études ont démontré une expression constitutive et augmentée dans des cellules cancéreuses humaines de COX-2 qui serait impliquée dans la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse, la diminution de l'immunité de l'hôte, l'invasion et la métastase^{34, 38, 73}. Bien que de multiples altérations génétiques soient nécessaires pour l'invasion de cellules cancéreuses et les métastases, COX-2 s'avère être un élément central dans l'orchestration de ce processus. A la

lumière de ces découvertes, COX-2 est devenu une cible privilégiée pour la prévention et le traitement de cancers.

1. Preuves génétiques de l'association entre COX-2 et carcinogénèse

Des études portant sur un modèle murin de polypose adénomateuse familiale (PAF), souris APC^{Δ716}, ont fourni la première preuve génétique d'un lien entre COX-2 et la carcinogénèse. Les souris APC^{Δ716} ont été croisées avec des souris contenant des mutations ciblées inactivant le gène PTGS2 codant pour la COX-2, la taille et le nombre de polypes intestinaux et du côlon ont été réduits significativement en comparaison à la portée de souris APC^{Δ716} x PTGS2 (+/+) ³⁶. Le niveau d'expression de COX-2 varie en fonction des tissus et est régulé à la hausse dans des situations spécifiques telles que l'inflammation ou le cancer. Dans l'inflammation, l'expression de COX-2 est régulée à la fois au niveau de la transcription et au niveau post-transcriptionnel. L'hyper méthylation de l'îlot CpG dans le gène de la COX-2 est la cause majeure du dérèglement qui intervient dans les cancers gastro-intestinaux ²⁶. Son expression est associée à la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, l'inhibition de l'apoptose et la modulation négative de la réponse immunitaire locale ⁷³ et se révèle être en partie influencée par des variations dans son gène ¹²⁵. COX-2 est inductible par les oncogènes RAS et SRC, de même que par les agents carcinogènes, cytokines pro-inflammatoires et facteurs de croissance. Les antioxydants et la protéine suppresseur de tumeur, p53, suppriment l'expression de COX-2 ³⁸.

Parmi les diverses prostaglandines produites en aval, la PGE₂ semble jouer un rôle prépondérant dans le processus carcinogène pour les raisons suivantes ³⁴: (i) la concentration de PGE₂ est augmentée dans les tissus cancéreux du côlon où la COX-2 est surexprimée, (ii) l'inactivation du gène codant pour le récepteur de la PGE entraîne une diminution du nombre de foyers de cryptes aberrantes, considérés comme l'étape visible la plus précoce du processus de carcinogénèse colique ; (iii) PGE₂ peut induire l'angiogénèse *in vitro* et augmente la résistance cellulaire à l'apoptose en accordance avec les mécanismes proposés de l'effet pro-carcinogène de COX-2.

2. COX-2 et cancer colorectal

Eberhart et al. (1994) reporte pour la première fois la surexpression de COX-2 dans le cancer du côlon humain⁴⁶. D'une manière générale, la surexpression de COX-2 est considérée comme un événement précoce au cours du développement du cancer du côlon, ce qui corrèle bien avec l'effet prophylactique des AINS. En clinique, les polypes distaux peu susceptibles de devenir cancéreux chez les patients atteints de PAF expriment COX-2 faiblement mais les cas correspondants de cancers colorectaux expriment COX-2 de manière plus importante. De plus, le niveau d'expression de COX-2 augmente en corrélation avec la taille des polypes et la progression vers le stade de carcinome invasif^{34, 47}.

En dehors de la voie pro-inflammatoire, des mécanismes spécifiques aux cellules cancéreuses conduisant à la surexpression de COX-2 existent. Ils impliquent des facteurs de croissance (IGF), le proto-oncogène RAS et en particulier, la voie de signalisation APC/ β -caténine⁷³. Les patients atteints de PAF et de cancer colorectal présentent généralement des mutations dans le gène APC conduisant à une hausse de l'expression de COX-2⁷⁰. Dans le cancer colorectal, la perte fonctionnelle de la protéine APC provoque l'accumulation, le transport vers le noyau et la liaison de la β -caténine au facteur de transcription TCF-4 ou TCF7L2 entraînant la transcription des gènes cibles dont le gène codant pour la COX-2. D'autre part, la majorité des cancers du côlon présente des mutations de l'oncogène RAS. La forme activée de RAS induit l'expression de COX-2³⁸ en stabilisant l'ARN messager de la protéine par l'activation de la voie de signalisation Raf/ MEK/ ERK canonique. Ensemble, l'activation de ces voies explique l'expression élevée de COX-2 dans les cancers colorectaux⁷³. La surexpression de COX-2 a également été reportée dans d'autres types de cancer tels que le cancer du sein et de la prostate, mais aussi dans le cancer de la peau, du poumon, de la vessie et du pancréas.

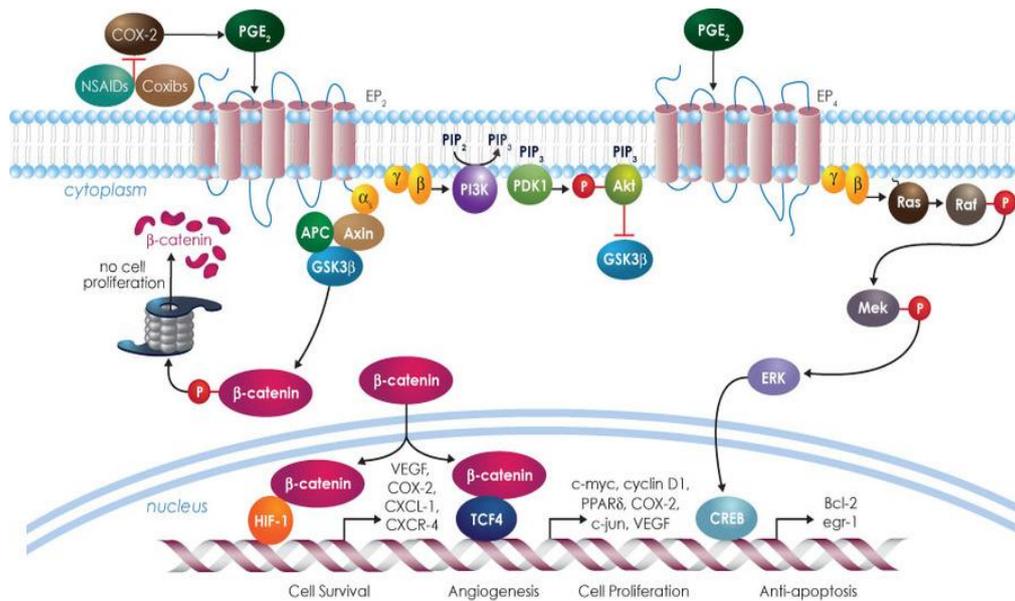


Fig. 8 : Activation des voies de signalisation APC/ β -caténine et Raf/ MEK/ ERK canonique par la PGE₂, substrat de COX-2.

Figure à partir de l'article "COX-2/PGE₂ signaling : A target for colorectal cancer prevention". Reproduite avec la permission de Cayman Chemical.

C. Mécanismes moléculaires de l'effet anticancéreux des AINS

Au moins cinq (5) mécanismes ont été identifiés par lesquels la COX-2 contribue à la tumorigenèse et au phénotype malin des cellules tumorales. Ce sont l'inhibition de l'apoptose, la stimulation de l'angiogenèse, l'induction d'un phénotype invasif, la modulation de la réponse immunitaire et la conversion des substances cancérigènes. De nombreuses cibles ont été citées, y compris p27Kip1, p21Waf1, p53, facteurs de transcription E2F, ERK / MAPK, β -caténine, et une variété d'autres. L'inhibition du protéasome, ce qui conduit également à la régulation négative de l'activité de NF κ B peut également être un mécanisme sous-jacent de l'activité pro-apoptotique de certains des composés^{73, 138}.

1. Induction de l'apoptose

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est un processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. En effet, la vie d'une cellule dépend d'un équilibre entre des facteurs moléculaires favorisant sa survie, dits anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-xL...) et des facteurs moléculaires pro-apoptotiques (Bax, Bak...) provoquant la mort cellulaire. L'induction exogène de la mort cellulaire est déclenchée par l'activation par des cytokines et cellules cytotoxiques des récepteurs de la mort exprimés dans la membrane cellulaire, conduisant à la cascade d'activation des caspases, protéases jouant un rôle primordial dans l'apoptose. Plusieurs voies de signalisation interviennent dans la régulation de l'apoptose, dont APC, p53, NFκB et BIRC5 (survivine).

Lors de la carcinogenèse, les cellules sont soumises à de nombreux dommages, notamment, mutations et anomalies chromosomiques ainsi qu'à un stress important pouvant être causé par une répartition hétérogène de l'oxygène et des nutriments⁴⁴. L'accumulation d'altérations génétiques et la suppression de l'apoptose permettent la survie et l'expansion des cellules malignes. Dans la carcinogenèse colorectale, les gènes suppresseurs de tumeurs APC et p53 sont inactivés par des mutations tandis que les gènes impliqués dans la suppression de l'apoptose comme Bcl-2 et la survivine sont généralement fortement exprimés⁷⁷. Les agents qui perturbent la fonction anti-apoptotique tels que les AINS peuvent entraîner une augmentation remarquable de la mort cellulaire. En effet, l'observation a été faite que les AINS sont capables d'induire l'apoptose dans des cellules en culture⁴⁵. Le rôle exact de la COX-2 dans la régulation de l'apoptose est inconnue. L'analyse immuno-histochimique du cancer du côlon montre que l'expression de la COX-2 est associée à une régulation négative de l'apoptose. De plus l'expression de la COX-2 est associée à une régulation à la hausse de Bcl-2 et de la survivine, et dans les cellules cancéreuses, à la suppression de l'apoptose⁷⁸.

a. Inhibition de l'expression de Bcl-2 par les AINS

La protéine kinase B Akt/PKB est une sérine/thréonine kinase dans la voie de la PI3-kinase (PI3K). Akt phosphoryle un grand nombre de substrats différents, conduisant à un large éventail d'effets sur la cellule. Akt contrôle des fonctions cellulaires vitales telles que la survie, l'apoptose et la progression du cycle cellulaire. La stimulation de Akt provoque une inhibition de l'apoptose, en partie par la phosphorylation de BAD (promoteur de la mort, associé à la protéine Bcl-2), ce qui entraîne la libération de protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, tels que Bcl-xL. Akt active également NFκB qui induit l'expression des protéines anti-apoptotiques. L'inactivation de la voie de signalisation Akt/PKB par les AINS est accompagnée par une induction de l'apoptose décrite dans plusieurs modèles *in vitro*^{80, 81}. Fait intéressant, ces effets sont observés indépendamment du niveau d'expression de COX-2⁸², de plus, l'expression de BAX et Bcl-xL n'est pas altérée par l'expression de COX-2³⁴; ce qui suggère un mécanisme pro-apoptotique des AINS indépendant de COX-2. Un antagoniste majeur de l'activité de la PI3K est la phosphatase PTEN qui désactive PtdIns-(3,4,5)-P₃. Le gène codant pour PTEN est un suppresseur de tumeur souvent muté et inactif dans les cellules cancéreuses^{73, 79}. L'activation de la PI3K par des stimuli externes conduit à la génération de la phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PtdIns-(3,4,5)-P₃) et l'activation subséquente de PKB/Akt. Cette voie induit la libération de protéines anti-apoptotiques et l'inhibition de l'apoptose⁷⁹ (Figure 9).

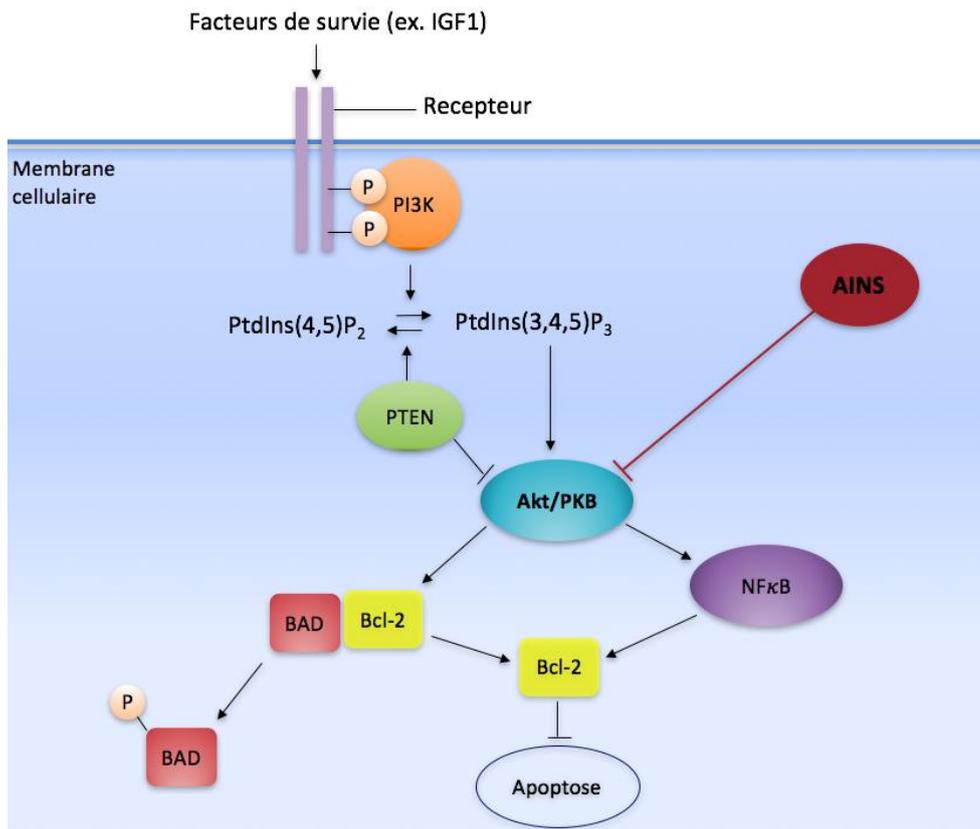


Fig. 9 : Activation de la voie de signalisation PI3K-PKB. PtdIns-(4,5)-P₂ : Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate ; PtdIns-(3,4,5)-P₃ : Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate ; PTEN : Phosphatase and TENSin homolog ; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase.

Figure adaptée à partir de Ohashi, P. S., (2002). T-cell signalling and autoimmunity: molecular mechanisms of disease. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 427-438. Reproduite avec la permission de Nature Publishing Group.

b. Les AINS et la voie de signalisation Wnt

La formation d'adénomes bénins dans le colon est déclenchée par des événements mutationnels se produisant dans les gènes de l'APC et de la β -caténine. APC et la β -caténine opèrent dans la même cascade de signalisation, la voie de signalisation Wnt. Cette voie de transduction du signal contrôle la division et la différenciation cellulaire, la morphogénèse au cours du développement embryonnaire et lors du renouvellement épithélial survenant

dans les cryptes coloniques. Dans la cancérogenèse, les mutations dans cette voie conduisent à l'activation consécutive de la signalisation Wnt provoquant la dédifférenciation et la prolifération cellulaire. La famille de glycoprotéines Wnt regroupe des facteurs de croissance qui interagissent avec les récepteurs Wnt transmembranaires, les protéines Frizzled et des protéines apparentées aux récepteurs de lipoprotéines 5 et 6 (LRP-5/6) pour initier la cascade de signalisation⁸³.

Un complexe formé par la protéine APC, axine et GSK-3 phosphoryle la β -caténine cytosolique permettant sa dégradation par le protéasome. L'activation de la voie de signalisation Wnt provoque l'inhibition de GSK-3, ce qui entraîne une accumulation cytoplasmique de β -caténine. La perte d'activité de l'APC ou de la β -caténine conduit à une signalisation Wnt inappropriée et à l'accumulation de β -caténine dans le cytoplasme et le noyau, où elle induit la transcription de gènes contrôlant la dédifférenciation, augmentant la prolifération et inhibant l'apoptose⁸⁴. Les oncogènes dont la transcription est augmentée par la β -caténine comprennent la cycline D1, c-Myc, la survivine, COX-2 et PPAR δ , surexprimés dans le cancer colorectal⁷³.

In vitro, il a été démontré que l'exposition de lignées cancéreuses du côlon aux AINS entraîne la phosphorylation de la β -caténine et donc sa dégradation. En outre, les AINS diminuent l'activité de transcription du complexe β -caténine/TCF dans le noyau entraînant ainsi une régulation négative des oncogènes.

Morin P. J. et al., (1997) démontrent une expression diminuée de c-Myc dans les polypes de souris portant un gène APC muté après traitement de 7 jours par des AINS⁸⁵ ce qui indique une diminution de l'activité transcriptionnelle de la β -caténine. Le traitement par l'AINS, Meloxicam, de patients atteints de polypose familiale a conduit à la régulation négative de c-Myc et de la cycline D, deux cibles de Wnt dans leurs adénomes⁸⁶. Dans une autre étude, dans laquelle les patients ont été traités avec Sulindac pendant 6 mois, une expression diminuée de la β -caténine nucléaire a été observée dans les adénomes après traitement⁸⁷. L'exposition de cellules cancéreuses aux AINS

est également associée à diminution de la survivine et de PPAR δ , produits de la voie Wnt⁷³. Ces effets sont indépendants de la présence de COX-2.

c. Récapitulatif du rôle des AINS dans l'apoptose

L'induction de l'apoptose peut être un mécanisme majeur de l'activité anti-cancéreuse induite par les AINS. En dehors de l'activation des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et de l'inhibition de la voie Wnt/ APC/ β -caténine, d'autres cibles des AINS pourraient également participer à leur effet pro-apoptotique dans les cellules cancéreuses.

Le Célécoxib et l'Indométacine stimulent la libération de l'acide arachidonique conduisant à l'apoptose⁸⁸. En effet, l'AA est capable d'induire l'activité de sphingomyélinase catalysant l'hydrolyse de sphingomyéline pour produire des céramides, second messagers activant le mécanisme apoptotique. Ces données suggèrent que l'activité anti-cancéreuse d'un AINS peut être lié à la fois la réduction des prostaglandines et l'accumulation de l'acide arachidonique.

Bien que l'inhibition de la COX-2 soit cruciale dans certaines expériences, les mécanismes indépendants de COX-2 prédominent dans la plupart des études^{73, 76}. L'inhibiteur sélectif de la COX-2, Célécoxib a une capacité supérieure à induire l'apoptose par rapport à d'autres COXIBs et aux AINS non sélectifs, tandis que le Rofécoxib n'induit l'apoptose qu'à des concentrations très élevés⁸².

2. Inhibition de l'angiogénèse

L'angiogénèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Dans les conditions physiologiques, ce processus survient notamment lors du développement embryonnaire, mais c'est également un processus pathologique primordial dans la croissance des tumeurs malignes et le développement de métastases car un réseau vasculaire fonctionnel alimentant la tumeur est nécessaire pour la prolifération, l'invasion et les métastases. Les métastases hépatiques sont des complications fréquentes du cancer colorectal qui se développent chez 50-70% des patients.

Une fois que les métastases hépatiques sont développées, le pronostic est défavorable, avec une durée médiane de survie prévue de 7mois⁴¹.

La capacité d'induire l'angiogenèse est essentielle pour la croissance de la plupart des tumeurs solides au-delà de 2-3mm de diamètre. L'angiogenèse induite par le processus tumoral comprend une déstabilisation des vaisseaux sanguins préexistants, la prolifération de cellules endothéliales vasculaires, l'invasion de la matrice extracellulaire par les cellules endothéliales et, enfin, la migration et le positionnement des ces cellules endothéliales pour former de nouveaux vaisseaux. Cela se produit en réponse à différentes cytokines telles que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le facteur de croissance fibroblastique de type 2 (bFGF ou FGF-2) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).

L'une des premières études reportant le rôle de COX-2 dans l'angiogenèse, Seed M. P. et al., (1997) ont observé que le Diclofénac, inhibiteur non sélectif des COX supprime la croissance de cellules d'adénocarcinome du côlon chez des souris 'Nude' immunodéficientes³⁷. Par la suite, il a été largement reporté que l'expression de COX-2 est liée à la promotion de l'angiogenèse^{41, 42}. Des études menées afin d'explorer davantage l'implication de la COX-2 dans ce processus ont démontré que la COX-2 favorise l'angiogenèse à plusieurs niveaux, à la fois de manière directe et indirecte. La coloration immuno-histochimique de différents types de cancer a montré une co-localisation de facteurs de l'angiogenèse tels que VEGF, bFGF, PDGF, le facteur de croissance transformant (TGF β) avec la COX-2³⁸. Par conséquent, la surexpression de COX-2 par les cellules tumorales stimule directement la production des facteurs angiogéniques VEGF, PDGF, bFGF et TGF β par ces cellules³⁹. D'autre part, la surexpression de COX-2 conduit à une production élevée de prostaglandines. Les prostaglandines, en particulier PGE₂, stimulent l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* par induction du VEGF et FGF⁸⁹. De plus, la stimulation de l'angiogenèse par les prostaglandines est amplifiée par l'intermédiaire de mécanismes de rétroaction puisque VEGF active à son tour l'expression de COX-2 *via* un mécanisme autocrine et/ou paracrine⁹⁰. A travers ces facteurs de

l'angiogenèse et leurs récepteurs sur les cellules endothéliales, COX-2 entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et induit la prolifération et la migration de cellules endothéliales⁴⁰.

Les résultats d'une étude réalisée par Tsujii M. et al., (1998) ont montré que la voie des cyclooxygénases régule l'angiogenèse induite par le cancer colorectal selon deux mécanismes : COX-2 module la production de facteurs angiogéniques par les cellules cancéreuses du côlon, tandis que la COX-1 régule l'angiogenèse dans les cellules endothéliales. Des oligonucléotides antisens contre la COX-1 ont été capables de réduire la formation de tubes par les cellules endothéliales en co-culture avec des cellules de cancer du côlon produisant des facteurs de l'angiogenèse⁴⁰. Cela pourrait expliquer la raison pour laquelle les AINS et autres inhibiteurs des COX peuvent ralentir l'angiogenèse tumorale, même si les cellules cancéreuses elles-mêmes n'expriment pas la COX-2 et pourquoi dans certains cas, les inhibiteurs non sélectifs sont plus efficaces pour inhiber l'angiogenèse que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2³⁸.

De manière globale, *in vivo*, les cellules cancéreuses, endothéliales et les cellules inflammatoires infiltrant au niveau du site de tumorigenèse interagissent entre elles³⁴. Ces 3 types de cellules contribuent au pool élevé de prostaglandines. Dans les cellules cancéreuses, la fixation des prostaglandines à leurs récepteurs entraîne la production de facteurs de l'angiogenèse avec formation de néo-vaisseaux au site de tumorigenèse. Dans les cellules inflammatoires, les prostaglandines stimulent la sécrétion de molécules pro-inflammatoires, telles que l'IL-2, qui recrutent des monocytes circulants supplémentaires, amplifiant la réponse inflammatoire. Quant aux cellules endothéliales, en réponse aux taux élevés de prostaglandines, aux facteurs de pro-angiogéniques et aux molécules pro-inflammatoires, elles prolifèrent, migrent et se différencient en une structure de type capillaire pour former un réseau vasculaire, fournissant ainsi des éléments nutritifs nécessaires à la croissance des tumeurs et à la formation de métastases.

Ces résultats fournissent une explication à l'activité anti-angiogénique démontrée par les AINS. Dans un essai randomisé contenant 44 patients, une inhibition de l'angiogenèse pertinente sur le plan clinique a été démontrée avec de faibles doses de Rofécoxib (25mg par jour) sur les métastases hépatiques du cancer colorectal, caractérisée par une réduction significative de la densité micro-vasculaire dans les métastases par rapport au groupe placebo⁹¹. De plus, une inhibition deux fois plus efficace de la fonction des cellules endothéliales est observée lorsque le Rofécoxib est associé à des rayonnements ionisants *in vitro*⁹². Cette combinaison suggérant l'intérêt d'une stratégie avec à ramifications cliniques incluant les AINS pour cibler l'angiogenèse des tumeurs malignes.

Un autre mécanisme a également été proposé pour expliquer l'effet anti-angiogénique de l'aspirine, sur la base du rôle pro-angiogénique de plaquettes dans la néo-vascularisation. En effet, l'acide acétylsalicylique (Aspirine®, Kardegic®) est utilisé à faibles doses de 75 à 300mg PO/jour dans la prévention secondaire à la suite d'un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose¹. A ces doses, l'acide acétylsalicylique inhibe la synthèse du TXA₂ et prévient l'agrégation plaquettaire et la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins. Bien que les plaquettes sanguines contiennent plusieurs composants pro- et anti-angiogéniques libérés après activation plaquettaire, leur rôle global dans l'angiogenèse reste mal compris¹⁴². Les plaquettes sont fonctionnellement impliquées dans une série de processus dépendants de l'angiogenèse, dont des processus physiologiques tels que la cicatrisation des plaies. Cependant, elles facilitent également l'angiogenèse aberrante dans un éventail de maladies, y compris le cancer, l'athérosclérose et la rétinopathie diabétique¹⁴³. Ce qui suggère que le ciblage des plaquettes par l'aspirine entre autres antiplaquettaires, représente une stratégie thérapeutique prometteuse dans des maladies nécessitant une modulation angiogénique tels que le cancer. En outre, les thérapies antiplaquettaires exercent des effets protecteurs dans des troubles caractérisés par une angiogenèse persistante.

3. Inhibition de l'invasion

L'un des éléments essentiels à la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses est l'acquisition d'un phénotype invasif permettant aux cellules tumorales de proliférer. Plusieurs études reportent une réduction significative de la croissance et de la viabilité de lignées cellulaires cancéreuses après exposition aux AINS. L'inhibition de la prolifération par les AINS peut être médiée par des processus cellulaires distincts, y compris l'inhibition de l'apoptose et l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire. En effet, les AINS provoquent une diminution de l'expression des cyclines A, B1 et de kinases dépendantes de la cycline-1 telles que p34cdc2 et p33cdk2 intervenant dans le cycle cellulaire. Célécoxib réduit de manière significative l'antigène Ki-67, marqueur de la prolifération¹⁰¹ et biomarqueur pronostique mesuré en clinique pour prévoir la sensibilité d'une tumeur aux agents cytotoxiques. En outre, une expression accrue de protéines inhibitrices du cycle cellulaire telles que p21Waf1 et p27Kip1 est observée^{73, 76}. En effet, il a été établi que Célécoxib inhibe la prolifération des cellules tumorales à la fois *in vitro* et *in vivo*, par induction de l'apoptose et arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Le Célécoxib induit p21Waf1 / cip1 au niveau transcriptionnel de manière indépendante de p53, ce qui conduit à une diminution de l'expression de la cycline D1 et hypo-phosphorylation de Rb, avec une expression à la baisse de E2F-1 et l'activité de transactivation de E2F. La modification de l'expression des protéines de point de contrôle G1 et la diminution l'activité du facteur de transcription E2F1 sont critiques pour le passage des cellules d'une phase à l'autre du cycle cellulaire et pour le bon déroulement des activités en phase S comme réparation de l'ADN. Le Célécoxib conduit ainsi à la destruction sélective des cellules tumorales en phase S, mécanisme pouvant être bénéfique dans la thérapie anti-cancéreuse¹¹³.

L'arrêt du cycle cellulaire semble être indépendant de l'inhibition de COX-2 puisque ces effets sont également observés lorsque des lignées de cellules cancéreuses de côlon ne surexprimant pas COX-2 sont exposées aux AINS. En

outre, les AINS inhibent l'activation de la voie NF κ B et de la voie APC/ β -caténine impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose⁷³.

a. Inhibition de la cascade d'adhésion cellulaire par les AINS

Une étude récente par Silver K. et al., (2016) démontre que les AINS inhibent la migration cellulaire en désorganisant la cascade de l'adhésion cellulaire. L'exposition de cellules à l'Indométacine est associée à la réduction significative de molécules intervenant dans la cascade d'adhésion cellulaire telles que la calpaïne, PAX (Paxilline) phosphorylée, FAK (Focal Adhésion Kinase) phosphorylée et taline⁹³. Ces protéines s'associent à l'intégrine dans des complexes sous-membranaires participant à l'adhésion cellulaire. La FAK est activée par les intégrines, facteurs de croissance et hormones. Elle active à son tour les protéines de la famille Src qui régulent les mécanismes de survie cellulaire tels que la migration et la prolifération cellulaire. L'analyse d'échantillons de tumeurs humaines et des lignées cellulaires dérivées de tumeurs révèle une expression élevée de la FAK. Cette élévation est corrélée à une augmentation de la motilité des cellules cancéreuses, l'invasivité et la prolifération¹³⁹. De plus, Sulindac supprimerait l'expression de la Nesprine-2 dans les cellules du cancer colorectal menant à l'altération de la morphologie et de l'adhésion cellulaire⁹⁴. En effet, la Nesprine-2 est une protéine structurelle interagissant avec les filaments d'actine et indispensable à la perception des signaux mécano-sensoriels par les cellules. Son altération interfère avec la capacité de la cellule de détecter et de répondre aux défis mécaniques.

La perturbation de la morphologie, de l'adhésion et de la migration cellulaire par les AINS pourrait également intervenir dans leur mécanisme d'inhibition de l'invasion des cellules cancéreuses.

b. Inhibition des métalloprotéases par les AINS

D'autres études ont reporté que la surexpression de COX-2 conduit à la production de métalloprotéases matricielles (MMPs) qui jouent un rôle primordial dans l'invasion de la matrice extracellulaire par les cellules

tumorales par la dégradation du collagène de type IV contenu dans la membrane basale^{34, 41, 43}. La dégradation de la matrice extracellulaire est une étape clé dans l'invasion tumorale, principalement médiée par les MMPs et leurs inhibiteurs (TIMPs). La MMP-2 activée est localisée dans des régions où les cellules tumorales ont envahi la musculature, de même, les niveaux d'expression des MMP-1 et -9 sont significativement augmentés dans les tissus du cancer colorectal, et sont en corrélation avec le stade du cancer⁷³.

L'inhibition de COX-2 dans des lignées cellulaires de cancer colorectal entraîne une inhibition des MMP-2 et -9, accompagnée d'une diminution de l'invasion et de la migration cellulaire *in vitro*⁹⁷. Une étude dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) a montré que PGE₂ régule l'invasion induite par la COX-2 par l'intermédiaire de CD44, glycoprotéine de surface impliquée dans le processus métastatique et de MMP-2. L'inhibition génétique de l'expression de l'une ou l'autre de ces protéines bloque effectivement l'invasion médiée par COX-2/ PGE₂ dans ce modèle⁹⁸. En plus des MMPs et de CD44, le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et son récepteur, HGFR sont impliqués dans la progression du cancer et le comportement métastatique du cancer colorectal. Le traitement par les AINS a montré *in vitro* et *in vivo*, une régulation négative des ARNm de CD44 et HGFR, ainsi que de l'expression des protéines⁹⁹.

Ces données indiquent que les AINS ont un rôle potentiel, non seulement pour la chimioprévention, mais aussi en tant qu'agent adjuvant dans la prévention des métastases.

4. Régulation de la réponse immunitaire de l'hôte

L'inflammation associée à la croissance tumorale est caractérisée par la présence de sous-types de neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T. Les médiateurs sécrétés par ces cellules, qui, de manière directe ou indirecte promeuvent la prolifération tumorale comprennent des cytokines, chimiokines et facteurs de croissance tels que VEGF-A, IL-1, IL-6... Bien que l'inflammation ait des propriétés inhibitrices sur les tumeurs¹², les cellules tumorales peuvent échapper à la surveillance immunitaire en partie

en activant le système immunitaire. L'immunogénicité réduite des cellules tumorales peut être une conséquence d'une régulation à la baisse de la fonction de présentation d'antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou de la perte par les cellules tumorales d'antigènes activant l'immunité à médiation cellulaire^{52, 53}. La perte d'immunogénicité peut également être due au blocage de l'accès des lymphocytes T aux cellules tumorales et/ ou à la production de facteurs immunosuppresseurs^{53, 54}. Les mécanismes de modification du matériel génétique conduisant à la perte d'antigènes (*immunoediting*) entraîneraient la sélection de tumeurs produisant des facteurs immunosuppresseurs qui bloquent la réponse immunitaire innée portée par les interférons et/ ou empêchent l'activité des cellules T contre des antigènes tumoraux^{11, 53}. Toutefois, contrairement à ces mécanismes d' « *immunoediting* » par les cellules cancéreuses, la production de facteurs immunosuppresseurs est prédominante et offre une occasion unique pour une intervention thérapeutique immunitaire, tant que les déterminants antigéniques n'ont pas été perdus.

Les prostanoïdes produites par les tumeurs favorisent l'évasion immunitaire d'une part, en empêchant l'infiltration de la tumeur par des lymphocytes⁵⁴ mais également parce que la production de PGE₂ prévient l'activation de la réponse immunitaire médiée par l'interféron (IFN) de type I dans le microenvironnement tumoral¹¹. De plus, les prostanoïdes dérivés des tumeurs induisent directement la sécrétion par les cellules myéloïdes de facteurs bien connus pour favoriser la progression tumorale, tels que l'IL-6, le CXCL-1 et le facteur de croissance des granulocytes, G-CSF. Ces résultats indiquent que, au moins pour certaines tumeurs, le rôle principal de la production de prostanoïdes par les cellules cancéreuses est de promouvoir l'évasion immunitaire et que les effets sur l'angiogenèse, la survie et la prolifération tumorale sont probablement secondaires⁵³.

La surexpression de COX et la production de PGE₂ en découlant participent aux mécanismes d'évasion immunitaire des cellules tumorales. En effet, la

surexpression de COX-1 et COX-2 par une variété de cellules cancéreuses (cancers colorectal, du sein, des poumons, de l'estomac) entraîne la production de PGE₂ bouleversant le fonctionnement des cellules myéloïdes⁵³. La production locale de PGE₂ induit une réponse anti-inflammatoire médiée par les lymphocytes T auxiliaires (TH)-2 au lieu d'une réponse TH1. En outre, la cytotoxicité des lymphocytes NK (Natural Killer) et les lymphocytes T cytotoxiques à proximité de la tumeur sont régulés à la baisse par PGE₂, ce qui permet une survie prolongée des cellules cancéreuses.

In vitro, il a été démontré que l'inhibition de la COX-2 dans une lignée cellulaire tumorale aboutit à une diminution de la réponse TH2 et une réponse cytotoxique accrue contre les cellules cancéreuses⁹⁵. *In vivo*, il a été prouvé que l'infiltration de la tumeur par les LT cytotoxiques et les cellules NK est associée à une issue favorable⁹⁶. Ces observations suggèrent que les cellules cancéreuses du côlon possèdent en effet des propriétés immuno-modulatrices, et que l'inhibition de la COX-2 dans ces cellules améliorerait la réponse de l'hôte. Une synergie entre AINS et immunothérapie pourrait être une option à considérer afin d'aboutir à l'extermination de la tumeur.

De plus, l'altération de la fonction des monocytes chez des patients atteints de cancer peut être restaurée par un inhibiteur de COX-2¹⁰⁰. Cette altération serait due en partie à une régulation à la baisse du récepteur de chimiokines, CCR5, exprimé par les monocytes de ces patients. Dans les conditions physiologiques, CCR5 est exprimé à la surface des leucocytes et est impliqué dans le chimiotactisme des cellules T vers un tissu spécifique ou un organe cible. Après 21 jours de traitement, Rofécoxib induit une augmentation significative de l'expression de CCR5 et améliore la migration des monocytes vers le site de de la tumeur.

5. Autres mécanismes de l'effet anticancéreux des AINS

La glycoprotéine-P ou MDR-1 est une pompe d'efflux de médicaments et contribue à la résistance de certaines tumeurs aux agents chimiothérapeutiques. La surexpression de la COX-2 est corrélée à l'augmentation de la production et de l'activité de la glycoprotéine-P dans des cellules en culture,

un effet qui est prévenu par un traitement avec un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour établir l'implication clinique de cette interaction, il est attrayant de spéculer que les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 permettrait d'améliorer l'activité anti-tumorale de la chimiothérapie du cancer en réduisant la résistance à la polychimiothérapie^{131, 140}.

De plus, les traitements antihormonaux sont une thérapie efficace pour la prévention et le traitement de certains cancers hormono-dépendants et l'inhibition de la production d'œstrogènes par les inhibiteurs de la COX-2 tels que les AINS peut être utile soit pour prévenir ou traiter les cancers hormono-dépendants^{131, 141}. En effet, l'étape finale dans la biosynthèse des œstrogènes est catalysée par l'aromatase et PGE₂ augmente l'activité de l'aromatase dans des cellules en culture. Par conséquent, PGE₂ devrait stimuler la prolifération cellulaire dans les cancers hormono-dépendants par augmentation de la biosynthèse des œstrogènes et cet effet serait prévenu par les AINS.

Un certain nombre d'études ont suggéré que l'activité anti-tumorale des AINS est au moins partiellement indépendante de leur inhibition de la COX-2. Cela pourrait permettre l'élargissement des indications aux cancers ne surexprimant pas COX-2. Aussi, plusieurs agents modélisés d'après les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 ont été conçus afin d'éliminer la toxicité des coxibs, permettant aux nouveaux agents d'exercer une activité anti-tumorale tout en évitant les effets secondaires liés à l'inhibition de la COX-2 tels que la toxicité gastro-intestinale et la cardiotoxicité. Par exemple, les "NOSH-AINS", molécules d'AINS classiques dans lesquelles des groupements monoxyde d'azote (NO) et sulfure d'hydrogène (SH) sont ajoutés, ont été développés¹²³. Ces molécules en cours d'étude, n'inhibent pas la COX-2 mais ont révélé exercer une activité anti-cancéreuse grâce à divers mécanismes d'action dont l'induction de l'anoïkose, l'inhibition des anhydrases carboniques, l'inhibition de la PDK1/Akt, l'inhibition de la MAPK ou de signalisation STAT3, ou en provoquant un arrêt du cycle cellulaire^{118, 119}.

V. Applications en pratique clinique : balance bénéfice/risque et autres considérations

Le réel débat se résume au contexte d'utilisation de ces composés, pouvant cibler, soit la prévention du cancer, impliquant l'utilisation à long terme, et/ ou le traitement du cancer avec une administration à court terme et une utilisation ciblée du médicament.

En interrompant les processus biologiques impliqués dans la carcinogenèse, les agents pharmacologiques utilisés pour la chimioprévention devraient inverser ou inhiber les processus cancérigènes et conduire à la réduction de l'incidence de cancers. Partant de ces considérations, la première étape dans la conception d'un protocole de chimioprévention est d'identifier des agents potentiellement efficaces qui peuvent être utilisés à des doses pharmacologiquement appropriées. Le choix de ces agents d'intérêt est généralement basé sur des données précliniques et observations épidémiologiques suggérant leurs propriétés anticancéreuses¹⁸. La chimioprévention avec le Sulindac (150 mg x 2/j) ou le Célécoxib (400 mg x 2/j) a été la plus étudiée. Elle s'est montrée efficace chez les patients atteints de PAF après chirurgie prophylactique, en complément de la surveillance endoscopique. Le Célécoxib se révèle également efficace avant colectomie¹⁴⁵. En outre, parce que ces agents sont administrés à des personnes en bonne santé, même si à haut risque de développer un cancer, colorectal ou de nature différente, ils doivent avoir un profil d'innocuité favorable et ne pas causer de toxicité significative¹⁸.

Dans le cadre du traitement, compte tenu que la durée du traitement est relativement courte, la balance bénéfice/risque devrait être évaluée de manière individuelle pour chaque patient concerné et les interactions médicamenteuses sont à considérer. En effet, chez les patients cancéreux, la prise en charge de la douleur en clinique implique généralement la

combinaison de plusieurs analgésiques pour le traitement des douleurs intenses, réfractaires. Le traitement de patients souffrant de graves douleurs neuropathiques liées au cancer, peut également nécessiter l'addition d'un antidépresseur, d'un anticonvulsivant, d'un patch de lidocaïne ou d'un traitement par les opioïdes. Compte tenu du nombre important de médicaments, analgésiques et autres, et du risque accru d'interactions médicamenteuses, une compréhension des différents types d'interactions médicamenteuses peut aider un clinicien à anticiper et minimiser les risques. Les interactions médicamenteuses peuvent être classées comme étant pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Les interactions pharmacocinétiques impliquent l'interférence d'un médicament avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un autre, ce qui entraîne des modifications dans la concentration de l'un ou l'autre. De nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques sont médiées par l'intermédiaire du cytochrome P450 hépatique (CYP450) dont les médicaments peuvent être classés en tant que substrats, inducteurs ou inhibiteurs. Les inducteurs des CYP450 par exemple, peuvent diminuer les niveaux sériques de médicaments substrats de ces enzymes.

En revanche, les interactions pharmacodynamiques impliquent des actions indépendantes de la pharmacocinétique et peuvent se rapporter à la concurrence pour le même récepteur, ou à la synergie des effets sur d'autres aspects que l'analgésie. Par exemple, l'administration simultanée d'un opioïde et d'une benzodiazépine cause la dépression du système nerveux central, et peut entraîner une sédation additionnelle. De même, il est déconseillé d'associer la prise d'un AINS à celle d'un corticostéroïde à cause du risque accru de toxicité gastro-intestinale et aux stades avancés de la pathologie cancéreuse, un corticostéroïde est couramment ajouté. Les glucocorticoïdes de synthèse tels que la Dexaméthasone et la Prednisone sont également fréquemment associés aux régimes de chimiothérapie, entre autres pour leurs propriétés analgésiques. Les corticostéroïdes possèdent des propriétés analgésiques pour une variété de syndromes douloureux associés au cancer,

douleurs osseuses, neuropathiques, maux de tête dus à l'augmentation de la pression intracrânienne, arthralgie¹¹⁷... Ce sont également des anti-inflammatoires puissants dont le mécanisme anti-inflammatoire primaire diffère de celui des AINS par le fait qu'il passe par l'induction de la synthèse de lipocortine-1. Cette dernière supprime la PLA₂, bloquant ainsi la production d'eicosanoïdes, et inhibant la production de diverses cytokines, ce qui diminue la production et la prolifération des lymphocytes. En d'autres termes, les glucocorticoïdes suppriment la réponse immunitaire, et étant donné que la plupart des agents chimio-thérapeutiques et de radiothérapie ciblent les cellules qui prolifèrent rapidement, ce mécanisme d'action préserve les cellules de la moelle osseuse et de la rate des dommages qu'elles reçoivent lors des chimiothérapies¹³. En outre, les glucocorticoïdes suppriment l'expression de la cyclooxygénase.

Cependant, avant d'envisager l'inclusion des AINS dans les protocoles de chimiothérapie et de considérer les interactions médicamenteuses, plusieurs paramètres tels que la dose administrée, la durée de traitement, l'instauration ou non d'une co-thérapie et les critères de sélection des patients devraient être davantage investigués. À ce jour, les organismes de santé et groupes de consensus ont été prudents en refusant toute recommandation concernant l'utilisation des AINS pour la prévention ou le traitement du cancer, à l'exception de l'utilisation du Célécoxib pour réprimer la croissance des polypes adénomateux colorectaux chez les patients atteints de PAF, autorisée par la FDA aux Etats-Unis¹⁰⁸. Ces précautions sont d'autant plus justifiées dans le cas de la chimioprévention qui est compliquée par le potentiel de toxicité grave des AINS, même rare, et la balance avec le bénéfice du traitement. En particulier lorsque le médicament est administré à des personnes en bonne santé avec un faible risque annuel de développer la maladie ciblée.

La prescription d'AINS dans un contexte chimioprophylactique pourrait être réservée dans un premier temps aux groupes à risques. Les personnes ayant des antécédents de polypes au colon constituent un groupe intéressant car l'intérêt des AINS tels que l'aspirine et le Célécoxib pour éviter les récives de

polypes est maintenant bien documenté. D'autre part tous les patients à risque qui prennent déjà des fluidifiants sanguins devraient si possible se voir proposer de l'aspirine. Afin de diminuer les risques d'ulcères et d'hémorragies digestives, la prise d'AINS peut être accompagnée d'un protecteur gastrique. Malgré son effet protecteur clair, des adénomes sont développés par certains patients prenant de l'aspirine. Pour cette raison, l'aspirine et les autres AINS ne peuvent être considérés comme un remplacement pour la surveillance de la coloscopie. Le dépistage et l'ablation systématiques des cancers et des lésions précancéreuses restent la base de la prise en charge des personnes à haut risque de cancer du côlon et du rectum.

Conclusion

Le dérèglement de l'inflammation joue un rôle majeur dans les maladies chroniques, dont le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, le psoriasis et le cancer. Il existe de nombreux agents anti-inflammatoires approuvés par l'ANSM pour certaines de ces indications, le cancer n'en fait pas partie. Pourtant, de nombreux agents anti-inflammatoires, notamment les AINS, peuvent altérer les tumeurs elles-mêmes ou le microenvironnement tumoral, ce qui pourrait diminuer la migration, induire l'apoptose, et augmenter la sensibilité des thérapies anti-cancéreuses conventionnelles ; ainsi, ces agents restent énormément prometteurs dans la lutte contre le cancer. Bien que plusieurs types de cancers aient été investigués et se soient révélés sensibles aux AINS, les évidences de leur rôle dans le cancer colorectal sont accablantes, en partie dû à une quantité énorme d'études. De plus, quoi qu'ils aient été conçus pour réduire ou prévenir l'inflammation, la plupart de ces agents présentent d'autres propriétés telles que antiémétiques, anti-diarrhéiques, anti-thrombotiques, les rendant candidats potentiels pour le traitement adjuvant du cancer, en association avec des agents chimio thérapeutiques conventionnels. En effet, compte tenu de leur toxicité et de la controverse entourant leur thérapeutique de prévention et de traitement du cancer, il est peu probable que les inhibiteurs de la COX-2 jouent un rôle majeur en tant que monothérapie pour le cancer, cependant, ils peuvent représenter des traitements efficaces lorsqu'ils sont utilisés comme adjuvants avec d'autres approches thérapeutiques. Étant donné que leur toxicité est faible par rapport aux agents des chimiothérapies classiques, divers agents anti-inflammatoires sont encore en cours d'étude pour le traitement et la prévention du cancer.

Références bibliographiques

1. Vidal.fr. <http://www.vidal.fr> Dernière consultation le 29.06.16 à 19h.
2. Vane, J. R., and R. M. Botting., (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis research* 110.5: 255-258.
3. Steinmeyer, Jürgen., (2000). Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis research* 2.5: 379-385.
4. Funk, Colin D., (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294.5548: 1871-1875.
5. Aronoff, David M., and Eric G. Neilson., (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American journal of medicine* 111.4: 304-315.
6. Schaible, Hans-Georg, Andrea Ebersberger, and Gabriel Natura., (2011). Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res Ther* 13.2: 210.
7. Konturek, S. J., and W. Pawlik, (1986). Physiology and pharmacology of prostaglandins. *Digestive diseases and sciences* 31.2: 6S-19S.
8. DOROSZ, P. Vital Durand D. and Le Jeune C. (2013). Guide pratique des médicaments. DOROSZ. Paris: Editions Maloine.
9. Who.int. <http://www.who.int> Dernière consultation le 1.09.16 à 15h
10. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg, (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100.1: 57-70.
11. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg, (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144.5: 646-674.
12. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454 (7203), 436-444.
13. Rayburn, E. R., Ezell, S. J., & Zhang, R. (2009). Anti-inflammatory agents for cancer therapy. *Molecular and cellular pharmacology*, 1(1), 29.
14. Wakabayashi, Keiji. (2000). NSAIDs as cancer preventive agents. *Asian Pac J Cancer Prev* 1.2: 97-113.
15. Kune, Gabriel A., Susan Kune, and Lyndsey F. Watson. (1988).

- Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer research* 48.15: 4399-4404.
16. Lee, J. M., Yanagawa, J., Peebles, K. A., Sharma, S., Mao, J. T., & Dubinett, S. M. (2008). Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 66(3), 208-217.
 17. Wagenlehner, F. M., Elkahwaji, J. E., Algaba, F., Bjerklund-Johansen, T., Naber, K. G., Hartung, R., & Weidner, W. (2007). The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU international*, 100(4), 733-737.
 18. Mao, J. T., Cui, X., Reckamp, K., Liu, M., Krysan, K., Dalwadi, H., ... & Dubinett, S. M. (2005). Chemoprevention strategies with cyclooxygenase-2 inhibitors for lung cancer. *Clinical lung cancer*, 7(1), 30-39.
 19. Wolff, H., Saukkonen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Vainio, H., & Ristimäki, A. (1998). Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer research*, 58, 4997-5001.
 20. Hida, T., Yatabe, Y., Achiwa, H., Muramatsu, H., Kozaki, K. I., Nakamura, S., ... & Takahashi, T. (1998). Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer research*, 58(17), 3761-3764.
 21. Tsubochi, H., Sato, N., Hiyama, M., Kaimori, M., Endo, S., Sohara, Y., & Imai, T. (2006). Combined analysis of cyclooxygenase-2 expression with p53 and Ki-67 in nonsmall cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 82(4), 1198-1204.
 22. Khuri, F. R., Wu, H., Lee, J. J., Kemp, B. L., Lotan, R., Lippman, S. M., ... & Xu, X. C. (2001). Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 7(4), 861-867.
 23. Yang, Y. H., Yang, Y. H. K., Cheng, C. L., Ho, P. S., & Ko, Y. C. (2012). The role of chemoprevention by selective cyclooxygenase-2 inhibitors in

- colorectal cancer patients-a population-based study. *BMC cancer* 12.1: 1.
24. Bertagnolli, M. M., Eagle, C. J., Zauber, A. G., Redston, M., Solomon, S. D., Kim, K., ... & Hess, T. M. (2006). Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 873-884.
25. Arber, N., Eagle, C. J., Spicak, J., Rácz, I., Dite, P., Hajer, J., ... & Rosenstein, R. B. (2006). Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 885-895.
26. Wang, R., Guo, L., Wang, P., Yang, W., Lu, Y., Huang, Z., & Tang, C. (2013). Chemoprevention of cancers in gastrointestinal tract with cyclooxygenase 2 inhibitors. *Current pharmaceutical design*, 19(1), 115-125.
27. Bouvier, A. M., Remontet, L., Jouglu, E., Launoy, G., Grosclaude, P., Buémi, A., ... & Guizard, A. V. (2004). Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28(10), 877-881.
28. Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., Remontet, L., Woronoff, A. S., & Bossard, N. (2013). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. *Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie, 1*, 122.
29. Chiba Tsutomu, Hiroyuki Marusawa, & Toshikazu Ushijima., (2012). Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 143.3: 550-563.
30. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
31. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers &*

- Prevention*, 23(5), 700-713.
32. Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30(7), 1073-1081.
 33. Coussens, Lisa M., and Zena Werb. (2002). Inflammation and cancer. *Nature* 420.6917: 860-867.
 34. Zha, S., Yegnasubramanian, V., Nelson, W. G., Isaacs, W. B., & De Marzo, A. M. (2004). Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer letters*, 215(1), 1-20.
 35. Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., & Mandal, S. C. (2010). COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacological Reports*, 62(2), 233-244.
 36. Oshima M., Dinchuk J. E., and Kargman. S. L., (1996). Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87.5: 803–809.
 37. Seed, M. P., Brown, J. R., Freemantle, C. N., Papworth, J. L., Colville-Nash, P. R., Willis, D., ... & Willoughby, D. A. (1997). The inhibition of colon-26 adenocarcinoma development and angiogenesis by topical diclofenac in 2.5% hyaluronan. *Cancer research*, 57(9), 1625-1629.
 38. Fosslien, E. (2001). Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in cancer-induced angiogenesis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 31(4), 325-348.
 39. Pradono, P., Tazawa, R., Maemondo, M., Tanaka, M., Usui, K., Saijo, Y., ... & Nukiwa, T. (2002). Gene transfer of thromboxane A2 synthase and prostaglandin I2 synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer research*, 62(1), 63-66.
 40. Tsujii, M., Kawano, S., Tsuji, S., Sawaoka, H., Hori, M., & DuBois, R. N. (1998). Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *cell*, 93(5), 705-716.
 41. Rao, M., Yang, W., Seifalian, A. M., & Winslet, M. C. (2004). Role of cyclooxygenase-2 in the angiogenesis of colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*, 19(1), 1-11.

42. Masunaga, R., Kohno, H., Dhar, D. K., Ohno, S., Shibakita, M., Kinugasa, S., ... & Nagasue, N. (2000). Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clinical Cancer Research*, 6(10), 4064-4068.
43. Ichikawa, Y., Ishikawa, T., Tanaka, K., Togo, S., & Shimada, H. (2001). Extracellular matrix degradation enzymes: important factors in liver metastasis of colorectal cancer and good targets for anticancer metastatic therapy. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 102(5), 376-380.
44. Lowe, S. W., & Lin, A. W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 485-495.
45. Lu, X., Xie, W., Reed, D., Bradshaw, W. S., & Simmons, D. L. (1995). Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(17), 7961-7965.
46. Eberhart, C. E., Coffey, R. J., Radhika, A., Giardiello, F. M., Ferrenbach, S., & Dubois, R. N. (1994). Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology-Orlando*, 107(4), 1183-1188.
47. Humar, B., Giovanoli, O., Wolf, A., Attenhofer, M., Bendik, I., Meier, R., ... & Dobbie, Z. (2000). Germline alterations in the cyclooxygenase-2 gene are not associated with the development of extracolonic manifestations in a large Swiss familial adenomatous polyposis kindred. *International journal of cancer*, 87(6), 812-817.
48. Greten, F. R., Eckmann, L., Greten, T. F., Park, J. M., Li, Z. W., Egan, L. J., ... & Karin, M. (2004). IKK β links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*, 118(3), 285-296.
49. Fodde, R., Smits, R., & Clevers, H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 55-67.
50. Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K. (2010). [Colorectal oncogenesis]. *Bulletin du cancer*, 97(11), 1311-1321.
51. Toyota, M., Shen, L., Ohe-Toyota, M., Hamilton, S. R., Sinicrope, F. A.,

- & Issa, J. P. J. (2000). Aberrant methylation of the Cyclooxygenase 2 CpG island in colorectal tumors. *Cancer research*, *60*(15), 4044-4048.
52. DuPage, M., Mazumdar, C., Schmidt, L. M., Cheung, A. F., & Jacks, T. (2012). Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting. *Nature*, *482*(7385), 405-409.
53. Zelenay, S., van der Veen, A. G., Böttcher, J. P., Snelgrove, K. J., Rogers, N., Acton, S. E., ... & Sahai, E. (2015). Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity. *Cell*, *162*(6), 1257-1270.
54. Joyce, J. A., & Fearon, D. T. (2015). T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, *348*(6230), 74-80.
55. Hoesel, B., & Schmid, J. A. (2013). The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Molecular cancer*, *12*(1), 1.
56. Scholz, C. C., & Taylor, C. T. (2013). Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity. *Current opinion in pharmacology*, *13*(4), 646-653.
57. Kaplan, M. H. (2013). STAT signaling in inflammation. *JAK-STAT*, *2*(1), e24198.
58. Reddy, B. S., Rao, C. V., Rivenson, A., & Kelloff, G. (1993). Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis*, *14*(8), 1493-1497.
59. Moorghen, M., Ince, P., Finney, K. J., Sunter, J. P., Appleton, D. R., & Watson, A. J. (1988). A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *The Journal of pathology*, *156*(4), 341-347.
60. Skinner, S. A., Penney, A. G., & O'Brien, P. E. (1991). Sulindac inhibits the rate of growth and appearance of colon tumors in the rat. *Archives of Surgery*, *126*(9), 1094-1096.
61. Alberts, D. S., Hixson, L., Ahnen, D., Bogert, C., Einspahr, J., Paranka, N., ... & Burt, R. W. (1995). Do NSAIDs exert their colon cancer chemoprevention activities through the inhibition of mucosal prostaglandin synthetase? *Journal of Cellular Biochemistry*, *59*(S22), 18-23.

62. Rao, C. V., Rivenson, A., Simi, B., Zang, E., Kelloff, G., Steele, V., & Reddy, B. S. (1995). Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer research*, *55*(7), 1464-1472.
63. Narisawa, T., Satoh, M., Sano, M., & Takahashi, T. (1983). Inhibition of initiation and promotion by N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in rats by non-steroid anti-inflammatory agent indomethacin. *Carcinogenesis*, *4*(10), 1225-1227.
64. Kudo, T., Narisawa, T., & Abo, S. (1980). Antitumor activity of indomethacin on methylazoxymethanol-induced large bowel tumors in rats. *Gann= Gan*, *71*(2), 260-264.
65. Tanaka, T., Kojima, T., Yoshimi, N., Sugie, S., & Mori, H. (1991). Inhibitory effect of the non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin on the naturally occurring carcinogen, 1-hydroxyanthraquinone in male ACI/N rats. *Carcinogenesis*, *12*(10), 1949-1952.
66. Giardiello, F. M., Hamilton, S. R., Krush, A. J., Piantadosi, S., Hylind, L. M., Celano, P., ... & Offerhaus, G. J. A. (1993). Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine*, *328*(18), 1313-1316.
67. Giovannucci, E., Egan, K. M., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Speizer, F. E. (1995). Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New England Journal of Medicine*, *333*(10), 609-614.
68. Labayle, D., Fischer, D., Vielh, P., Drouhin, F., Pariente, A., Bories, C., ... & Attali, P. (1991). Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, *101*(3), 635-639.
69. Hirata, K., Itoh, H., & Ohsato, K. (1994). Regression of rectal polyps by indomethacin suppository in familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum*, *37*(9), 943-946.
70. Takayama, T., Katsuki, S., Takahashi, Y., Ohi, M., Nojiri, S., Sakamaki, S., ... & Niitsu, Y. (1998). Aberrant crypt foci of the colon as precursors of

- adenoma and cancer. *New England Journal of Medicine*, 339(18), 1277-1284.
71. Waddell, W. R., & Loughry, R. W. (1983). Sulindac for polyposis of the colon. *Journal of surgical oncology*, 24(1), 83-87.
72. Siemes, C., Visser, L. E., Coebergh, J. W. W., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., & Stricker, B. H. (2008). Protective Effect of NSAIDs on Cancer and Influence of COX-2 C. *Current cancer drug targets*, 8(8), 753-764.
73. Tuynman, J. B., Peppelenbosch, M. P., & Richel, D. J. (2004). COX-2 inhibition as a tool to treat and prevent colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 52(2), 81-101.
74. Waskewich, C., Blumenthal, R. D., Li, H., Stein, R., Goldenberg, D. M., & Burton, J. (2002). Celecoxib exhibits the greatest potency amongst cyclooxygenase (COX) inhibitors for growth inhibition of COX-2-negative hematopoietic and epithelial cell lines. *Cancer research*, 62(7), 2029-2033.
75. Kazanov, D., Dvory-Sobol, H., Pick, M., Liberman, E., Strier, L., Choen-Noyman, E., ... & Arber, N. (2004). Celecoxib but not rofecoxib inhibits the growth of transformed cells in vitro. *Clinical cancer research*, 10(1), 267-271.
76. Grösch, S., Tegeder, I., Niederberger, E., Bräutigam, L., & Geisslinger, G. (2001). COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *The FASEB journal*, 15(14), 2742-2744.
77. Koornstra, J. J., De Jong, S., Hollema, H., de Vries, E. G. E., & Kleibeuker, J. H. (2003). Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*, 45(1), 37-53.
78. DuBois, R. N., Shao, J., Tsujii, M., Sheng, H., & Beauchamp, R. D. (1996). G1 delay in cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cancer research*, 56(4), 733-737.
79. Ohashi, P. S. (2002). T-cell signalling and autoimmunity: molecular mechanisms of disease. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 427-438.

80. Leng, J., Han, C., Demetris, A. J., Michalopoulos, G. K., & Wu, T. (2003). Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through AKT activation: Evidence for AKT inhibition in celecoxib-induced apoptosis. *Hepatology*, *38*(3), 756-768.
81. Hsu, A. L., Ching, T. T., Wang, D. S., Song, X., Rangnekar, V. M., & Chen, C. S. (2000). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(15), 11397-11403.
82. Yamazaki, R., Kusunoki, N., Matsuzaki, T., Hashimoto, S., & Kawai, S. (2002). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors show a differential ability to inhibit proliferation and induce apoptosis of colon adenocarcinoma cells. *FEBS letters*, *531*(2), 278-284.
83. Bhanot, P., Brink, M., Samos, C. H., Hsieh, J. C., Wang, Y., Macke, J. P., ... & Nusse, R. (1996). A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature* *382*, 225-230.
84. Bienz, M., & Clevers, H. (2000). Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell*, *103*(2), 311-320.
85. Morin, P. J., Sparks, A. B., Korinek, V., Barker, N., Clevers, H., Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (1997). Activation of β -catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in β -catenin or APC. *Science*, *275*(5307), 1787-1790.
86. Dobbie, Z., Muller, P. Y., Heinemann, K., Albrecht, C., D'Orazio, D., Bendik, I., ... & Bauerfeind, P. (2001). Expression of COX-2 and Wnt pathway genes in adenomas of familial adenomatous polyposis patients treated with meloxicam. *Anticancer research*, *22*(4), 2215-2220.
87. Boon, E. M. J., Keller, J. J., Wormhoudt, T. A. M., Giardiello, F. M., Offerhaus, G. J. A., Van Der Neut, R., & Pals, S. T. (2004). Sulindac targets nuclear β -catenin accumulation and Wnt signalling in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer cell lines. *British journal of cancer*, *90*(1), 224-

229.

88. LEVINE, L. (2003). Does the release of arachidonic acid from cells play a role in cancer chemoprevention? *The FASEB journal*, 17(8), 800-802.
89. Cheng, T., Cao, W., Wen, R., Steinberg, R. H., & LaVail, M. M. (1998). Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Müller cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(3), 581-591.
90. Tamura, M., Sebastian, S., Gurates, B., Yang, S., Fang, Z., & Bulun, S. E. (2002). Vascular endothelial growth factor up-regulates cyclooxygenase-2 expression in human endothelial cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(7), 3504-3507.
91. Fenwick, S. W., Toogood, G. J., Lodge, J. P. A., & Hull, M. A. (2003). The effect of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib on human colorectal cancer liver metastases. *Gastroenterology*, 125(3), 716-729.
92. Dicker, A. P., Williams, T. L., & Grant, D. S. (2001). Targeting angiogenic processes by combination rofecoxib and ionizing radiation. *American journal of clinical oncology*, 24(5), 438-442.
93. Silver, K., & Lillich, J. (2016). NSAIDs Inhibit Cell Migration by Disrupting the Cellular Adhesion Signaling Cascade. *The FASEB Journal*, 30(1 Supplement), lb696-lb696.
94. Liggett, J. L. (2013). Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Cellular Structure and Adhesion Proteins in Human Colorectal Cancer. *Doctor of philosophy dissertation*. University of Tennessee.
95. Smyth, G. P., Stapleton, P. P., Barden, C. B., Mestre, J. R., Freeman, T. A., Duff, M. D., ... & Daly, J. M. (2003). Renal cell carcinoma induces prostaglandin E2 and T-helper type 2 cytokine production in peripheral blood mononuclear cells. *Annals of surgical oncology*, 10(4), 455-462.
96. Coca, S., Perez-Piqueras, J., Martinez, D., Colmenarejo, A., Saez, M. A., Vallejo, C., ... & Moreno, M. (1997). The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*, 79(12), 2320-2328.

97. Yao, M., Lam, E. C., Kelly, C. R., Zhou, W., & Wolfe, M. M. (2004). Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer. *British journal of cancer*, *90*(3), 712-719.
98. Dohadwala, M., Batra, R. K., Luo, J., Lin, Y., Krysan, K., Pöld, M., ... & Dubinett, S. M. (2002). Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(52), 50828-50833.
99. Boon, E. M., van der Neut, R., van de Wetering, M., Clevers, H., & Pals, S. T. (2002). Wnt signaling regulates expression of the receptor tyrosine kinase met in colorectal cancer. *Cancer research*, *62*(18), 5126-5128.
100. Lang, S., Lauffer, L., Clausen, C., Löhr, I., Schmitt, B., Hölzel, D., ... & Zeidler, R. (2003). Impaired monocyte function in cancer patients: restoration with a cyclooxygenase-2 inhibitor. *The FASEB Journal*, *17*(2), 286-288.
101. Mao, J. T., Fishbein, M. C., Adams, B., Roth, M. D., Goodglick, L., Hong, L., ... & Dubinett, S. M. (2006). Celecoxib decreases Ki-67 proliferative index in active smokers. *Clinical Cancer Research*, *12*(1), 314-320.
102. Cassidy, P. B., Moos, P. J., Kelly, R. C., & Fitzpatrick, F. A. (2002). Cyclooxygenase-2 Induction by Paclitaxel, Docetaxel, and Taxane Analogues in Human Monocytes and Murine Macrophages Structure-Activity Relationships and Their Implications. *Clinical cancer research*, *8*(3), 846-855.
103. Gill, S., Thomas, R. R., & Goldberg, R. M. (2003). Colorectal cancer chemotherapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *18*(7), 683-692.
104. Flossmann, E., & Rothwell, P. M. (2007). Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *The Lancet*, *369*(9573), 1603-1613.

105. Calaluce, R., Earnest, D. L., Heddens, D., Einspahr, J. G., Roe, D., Bogert, C. L., ... & Alberts, D. S. (2000). Effects of piroxicam on prostaglandin E2 levels in rectal mucosa of adenomatous polyp patients: a randomized phase IIb trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 9(12), 1287-1292.
106. Harris, R. E., Chlebowski, R. T., Jackson, R. D., Frid, D. J., Ascenseo, J. L., Anderson, G., ... & McTiernan, A. (2003). Breast Cancer and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Prospective Results from the Women's Health Initiative. *Cancer Research*, 63(18), 6096-6101.
107. Phillips, R. K. S., Wallace, M. H., Lynch, P. M., Hawk, E., Gordon, G. B., Saunders, B. P., ... & Rodrigues-Bigas, M. (2002). A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 50(6), 857-860.
108. Thun, M. J., Henley, S. J., & Patrono, C. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(4), 252-266.
109. Thun, M. & Hennekens, C. (2001). Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of cancer development. *Cancer: principles & practice of oncology*. p. 601–10.
110. De Groot, D. J. A., De Vries, E. G. E., Groen, H. J. M., & De Jong, S. (2007). Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical reviews in oncology/hematology*, 61(1), 52-69.
111. Han, X., Li, H., Su, L., Zhu, W., Xu, W., Li, K., ... & Liu, H. (2014). Effect of celecoxib plus standard chemotherapy on serum levels of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with gastric cancer. *Biomedical reports*, 2(2), 183-187
112. Salman, M. C., & Ayhan, A. (2006). Use of anti-thrombotic agents during chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Medical hypotheses*, 66(6), 1179-1181.

113. Dandekar, D. S., Lopez, M., Carey, R. I., & Lokeshwar, B. L. (2005). Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib augments chemotherapeutic drug-induced apoptosis by enhancing activation of caspase-3 and-9 in prostate cancer cells. *International journal of cancer*, *115*(3), 484-492.
114. Ponthan, F., Wickström, M., Gleissman, H., Fuskevåg, O. M., Segerström, L., Sveinbjörnsson, B., ... & Johnsen, J. I. (2007). Celecoxib prevents neuroblastoma tumor development and potentiates the effect of chemotherapeutic drugs in vitro and in vivo. *Clinical cancer research*, *13*(3), 1036-1044.
115. Albouy, B., Tourani, J. M., Allain, P., Rolland, F., Staerman, F., Eschwege, P., & Pfister, C. (2007). Preliminary results of the Prostatec phase II trial in hormonal refractory prostate cancer. *BJU international*, *100*(4), 770-774.
116. Javle, M. M., Cao, S., Durrani, F. A., Pendyala, L., Lawrence, D. D., Smith, P. F., ... & Rustum, Y. M. (2007). Celecoxib and mucosal protection: translation from an animal model to a phase I clinical trial of celecoxib, irinotecan, and 5-fluorouracil. *Clinical cancer research*, *13*(3), 965-971.
117. Lussier, D., Huskey, A. G., & Portenoy, R. K. (2004). Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist*, *9*(5), 571-591.
118. Ding, H., Han, C., Guo, D., Wang, D., Duan, W., Chen, C. S., & D'Ambrosio, S. M. (2008). Sensitivity to the non-COX inhibiting celecoxib derivative, OSU03012, is p21WAF1/CIP1 dependent. *International Journal of Cancer*, *123*(12), 2931-2938.
119. Schönthal, A. H. (2007). Direct non-cyclooxygenase-2 targets of celecoxib and their potential relevance for cancer therapy. *British journal of cancer*, *97*(11), 1465-1468.
120. Perroud, H. A., Alasino, C. M., Rico, M. J., Mainetti, L. E., Queralt, F., Pezzotto, S. M., ... & Scharovsky, O. G. (2016). Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with

- cyclophosphamide and celecoxib: clinical outcomes and biomarkers of response. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 77(2), 365-374.
121. Chen, J., Shen, P., Zhang, X. C., Zhao, M. D., Zhang, X. G., & Yang, L. (2014). Efficacy and Safety Profile of Celecoxib for Treating Advanced Cancers: A Meta-analysis of 11 Randomized Clinical Trials. *Clinical therapeutics*, 36(8), 1253-1263.
122. Lipton, A., Campbell-Baird, C., Witters, L., Harvey, H., & Ali, S. (2010). Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(4), 286-288.
123. Kashfi, K. (2016). Development and therapeutic potential of NOSH-NSAIDs: A new class of anti-inflammatory pharmaceuticals. *The FASEB Journal*, 30(1 Supplement), 1272-8.
124. Ng, K., Meyerhardt, J. A., Chan, A. T., Sato, K., Chan, J. A., Niedzwiecki, D., ... & Whittom, R. (2015). Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), dju345.
125. Papafili, A., Hill, M. R., Brull, D. J., McAnulty, R. J., Marshall, R. P., Humphries, S. E., & Laurent, G. J. (2002). Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression evidence of role in acute-phase inflammatory response. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(10), 1631-1636.
126. Narumiya, S., Sugimoto, Y., & Ushikubi, F. (1999). Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiological reviews*, 79(4), 1193-1226.
127. Dolcet, X., Llobet, D., Pallares, J., & Matias-Guiu, X. (2005). NF- κ B in development and progression of human cancer. *Virchows archiv*, 446(5), 475-482.
128. Hardwick, J. C., van den Brink, G. R., Offerhaus, G. J., Van Deventer, S. J., & Peppelenbosch, M. P. (2001). NF- κ B, p38 MAPK and JNK are highly expressed and active in the stroma of human colonic adenomatous polyps. *Oncogene*, 20(7), 819-827.

129. Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A. R., Oliveira, F. A., Curi, R., & Martins, F. D. S. (2014). The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of immunology research*, 2014.
130. Movat, H. Z. (Ed.). (2012). *Inflammatory reaction* (Vol. 68). Springer Science & Business Media.
131. Zarghi, A., & Arfaei, S. (2011). Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (4), 655-683.
132. ansm.sante.fr. <http://ansm.sante.fr> Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – Juillet 2013. Dernière consultation : 29.06.16 à 20h.
133. has-sante.fr. <http://www.has-sante.fr> Guide – Affection de Longue Durée (ALD). Cancer colorectal Adénocarcinome – Janvier 2012. Dernière consultation : 01.07.16 à 10h.
134. Bienz, M., & Clevers, H. (2000). Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell*, 103(2), 311-320.
135. Xu, Y., & Pasche, B. (2007). TGF- β signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Human molecular genetics*, 16(R1), R14-R20.
136. Jakowlew, S. B. (2006). Transforming growth factor- β in cancer and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 25(3), 435-457.
137. Steinbach, G., Lynch, P. M., Phillips, R. K., Wallace, M. H., Hawk, E., Gordon, G. B., ... & Su, L. K. (2000). The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine*, 342(26), 1946-1952.
138. Jana, N. R. (2008). NSAIDs and apoptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(9), 1295-1301
139. Parsons, J. T. (2003). Focal adhesion kinase: the first ten years. *Journal of cell science*, 116(8), 1409-1416.
140. Sorokin, A. (2004). Cyclooxygenase-2: potential role in regulation of drug efflux and multidrug resistance phenotype. *Current pharmaceutical design*, 10(6), 647-657.

141. Konturek, P. C., Kania, J., Burnat, G., Hahn, E. G., & Konturek, S. J. (2005). Prostaglandins as mediators of COX-2 derived carcinogenesis in gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 56, 57-73.
142. Rhee, J. S., Black, M., Schubert, U., Fischer, S., Morgenstern, E., Hammes, H. P., & Preissner, K. T. (2004). The functional role of blood platelet components in angiogenesis. *Thrombosis and haemostasis*, 92(2), 394-402.
143. Walsh, T. G., Metharom, P., & Berndt, M. C. (2015). The functional role of platelets in the regulation of angiogenesis. *Platelets*, 26(3), 199-211.
144. Hamoya, T., Fujii, G., Miyamoto, S., Takahashi, M., Totsuka, Y., Wakabayashi, K., ... & Mutoh, M. (2016). Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. *Genes and Environment*, 38(1), 1.
145. Kim, B., & Giardiello, F. M. (2011). Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 25(4), 607-622.

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments très couramment utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Certaines de ces molécules possèdent également des propriétés anti-thrombotiques bénéfiques dans la prévention secondaire de risques cardiovasculaires et des propriétés anticancéreuses. De nombreuses études expérimentales, épidémiologiques et cliniques suggèrent que les AINS, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), sont prometteurs en tant qu'agents anticancéreux. Ils ont démontré expérimentalement le potentiel de stimuler l'apoptose et d'inhiber l'angiogenèse et contribuent ainsi à supprimer la transformation maligne et la croissance tumorale. En outre, des études épidémiologiques ont montré que l'utilisation à long terme des AINS est associée à un risque plus faible de cancer colorectal et, dans une certaine mesure, d'autres cancers, d'où l'examen de leur utilisation en tant qu'agents chimioprophylactiques. La reconnaissance de leur efficacité est une étape importante vers l'obtention de leur validation par les organismes de santé et leur utilisation en clinique. De véritables protocoles de prise en charge devront être mis en place et plusieurs paramètres tels que le réglage de la dose, la durée de traitement, l'utilisation en co-thérapie et les critères de sélection des candidats restent à étudier.

Mots-clés : anti-inflammatoires non stéroïdiens, cyclooxygénases, cancer colorectal, prévention, traitement.

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are very commonly used for their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. Some of these molecules also have anti-thrombotic properties beneficial in the secondary prevention of cardiovascular diseases, as well as anticancer properties. Many experimental, epidemiologic and clinical studies suggest NSAIDs, especially selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, hold convincing promises as anticancer agents. Experimentally, they have demonstrated the potential to stimulate apoptosis and inhibit angiogenesis, therefore contributing to the inhibition of malignant transformation and tumor growth. In addition, epidemiologic studies have shown that long-term NSAID use is associated with a lower risk of colorectal cancer and to some extent, other cancers, hence the consideration of their use in chemoprophylaxis.

Recognition of their effectiveness is a crucial step toward approval by health organizations and clinical use. Treatment protocols would need to be implemented and several parameters such as the dose, duration of the treatment, their use in co-therapy, and the criteria for selection of the candidates, are yet to be thoroughly investigated.

Key words: anti-inflammatory drugs, cyclooxygenases, colorectal cancer, prevention, treatment.

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.