



HAL
open science

Evaluation immunohistochimique de l'expression de Cox-2 dans les carcinomes nasaux chez le chat

Nicolas Diop

► **To cite this version:**

Nicolas Diop. Evaluation immunohistochimique de l'expression de Cox-2 dans les carcinomes nasaux chez le chat. Médecine vétérinaire et santé animale. 2021. dumas-04811658

HAL Id: dumas-04811658

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04811658v1>

Submitted on 29 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2021

**ÉVALUATION IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE L'EXPRESSION
DE COX-2 DANS LES CARCINOMES NASAUX CHEZ LE
CHAT**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 15 juin 2021

par

Nicolas, Elliot DIOP

sous la direction de

Edouard REYES-GOMEZ

et avec la participation en tant qu'invité de

Jérémy BÉGUIN

Président du jury :	M. Pascal CLAUDEPIERRE	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1^{er} Assesseur :	M. Edouard REYES-GOMEZ	Maître de Conférences à l'EnvA
2^{ème} Assesseur :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement



Directeur : Pr Christophe Degueurce
Directeur des formations : Pr Henry Chateau
Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Professeurs émérites : Pr Pascal Fayolle, Pr Bernard Paragon
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - **Adjoint** : Pr Blot Stéphane

<p>Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Pr Verwaerde Patrick</p> <p>Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel</p> <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : dermatologie - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche-Praticienne hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tallaj Amélie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel</p>	<p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benckroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences - Dr Mortier Jérémy, Maître de conférences associé</p> <p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Fontbonne Alain - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Manassero Mathieu - Dr Maurice Emeline, Assistante d'Enseignement et de Recherche Contractuelle - Pr Viateau-Duval Véronique*</p>
---	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - **Adjoint** : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences* - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Dr Guélin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel - Dr Ravary-Plumioën Bérange, Maître de conférences</p>	<p>Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences* - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew</p> <p>Rattachée DPASP - Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle</p>
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - **Adjoint** : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline*</p> <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Jouvion Grégory, Professeur associé - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée</p>	<p>Unité de parasitologie, mycologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Pr Guillot Jacques - Dr Polack Bruno, Maître de conférences* - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud</p> <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Rattachée DSBP - Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)</p>
--	---

* responsable d'unité pédagogique

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur Pascal CLAUDEPIERRE à la Faculté de Médecine de Créteil,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Hommage respectueux.

Au Docteur Edouard REYES-GOMEZ, Maitre de conférences à l'EnvA,

Merci pour votre implication et votre suivi depuis la 3^{ème} année sur ce joli projet qu'est cette thèse mais également pour le temps accordé pour me recevoir et discuter des différents tenants et aboutissants de ce manuscrit.

Au Docteur Morgane CANNONE-GUIBERT, Maitre de conférences à l'EnvA,

Merci pour votre rapidité de relecture et votre soutien sans faille pendant ces 3 ans de travail en commun. Je vous remercie également de toute la bienveillance et pour toute la bonne humeur transmise au cours de nos différents échanges.

Au Docteur Jeremy BEGUIN, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour tout le soutien et l'accompagnement réalisés pour la réalisation de ce projet, je vous remercie. Malgré tous vos projets en cours et votre départ au cours de l'année, vous avez toujours su m'accompagner et m'accorder du temps en apportant un regard critique et juste sur ce travail. Merci.

Au personnel du secteur anatomo-cytopathologie du Biopôle de l'EnvA : Agnès Champeix, Sophie Château-Joubert, Hélène Huet et Jean-Luc Servely,

Pour leur gentillesse et leur rapidité d'analyse des prélèvements.

À ma famille,

Pour le soutien et les encouragements que vous m'apportez au quotidien. Parce que sans vos conseils et votre amour je ne serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie et vous aime !

À mes amis,

Pour la joie transmise dans les bons moments et le soutien que vous m'apportez dans les mauvais, Merci et à très vite.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	9
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Liste des annexes	12
INTRODUCTION	13
Partie 1 : COX-2, le gène, l'expression, la protéine	15
A. COX-2, transcription, traduction et expression	15
1. Localisation, situation et séquence des COX-2	15
2. La protéine COX-2 : un complexe multienzymatique	16
a. Structure tridimensionnelle	16
b. Localisation sub-cellulaire	17
3. Activité enzymatique et rôle physiologique de la COX-2	18
a. Synthèse des prostanoïdes.....	18
b. Fonctionnement du complexe multienzymatique	19
c. Régulation de l'expression de COX.....	22
4. Implication pathologique des COX.....	23
a. Rôles dans l'organisme.....	23
b. Rôles dans la douleur	23
c. Rôle dans l'inflammation.....	24
d. Implication dans les processus tumoraux	24
5. COX-2 et environnement tumoral	26
a. Apoptose	26
b. Néoangiogenèse.....	26
c. Immunomodulation.....	27
B. COX-2 : État des connaissances en cancérologie humaine et vétérinaire.....	28
1. Expression de COX-2 dans les carcinomes chez l'Homme	28
2. Expression de COX-2 chez l'animal.....	30
a. Chez le chien	30
b. Chez le chat.....	30
3. Expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux.....	31
Partie 2 : Tumeurs nasales et nasopharyngées chez le chat : incidence, fréquence, localisation	35
A. Rappels anatomiques et histologiques des cavités nasales et du nasopharynx chez le chat ...	35
1. Rappels anatomiques	35
2. Rappels histologiques	36
B. Etude anatomopathologique et clinique des carcinomes nasaux chez le chat	37
1. Classification et grade histopronostique des tumeurs nasales et nasopharyngées félines.....	37
a. Classification anatomopathologique des tumeurs nasales et nasopharyngées félines	37
b. Grading histopronostique des carcinomes nasaux.....	38
2. Incidence.....	39
3. Signalement	39
4. Diagnostic	40
a. Présentation clinique.....	40
b. Démarche diagnostique	40
c. Examen tomodensitométrique.....	41
d. Rhinoscopie	42
e. Examen histologique et immunohistochimique.....	42
5. Pronostic des carcinomes nasaux chez le chat	43
6. Modalités thérapeutiques des carcinomes nasaux.....	43
7. Diagnostic immunohistochimique	45

a.	Déroulé de l'immunomarquage	45
b.	Evaluation semi-quantitative des résultats	47
Partie 3 :	Etude de l'expression des COX-2 dans les carcinomes nasaux du chat.....	49
A.	Objectifs	49
B.	Matériels et méthodes.....	49
1.	Recrutement des cas et critères d'inclusion et d'exclusion	49
1.	Population d'étude	49
2.	Signalement.....	49
3.	Antécédents médicaux, traitement en cours	50
4.	Signes cliniques	50
5.	Examens complémentaires	50
6.	Traitements	51
2.	Etude immuno-histochimique	51
a.	Prélèvement et préparation des échantillons	51
C.	Résultats.....	54
1.	Signalement	54
a.	Race et sexe.....	54
b.	Âge.....	55
2.	Signes cliniques et évolution des signes cliniques	56
a.	Motif de consultation et signes cliniques.....	56
b.	Évolution des signes cliniques	59
3.	Examens complémentaires	59
a.	Examens sanguins.....	59
b.	Examen d'imagerie	60
c.	Examen histologique	62
4.	Traitements.....	63
a.	Antibiothérapie	63
b.	Utilisation des anti-inflammatoires	64
c.	Chimiothérapie, thérapie ciblée & radiothérapie	64
d.	Rhinotomie	64
e.	Autres traitements	65
5.	Evaluation immunohistochimique de COX-2	65
6.	Etude de la survie des animaux de l'étude	71
D.	Discussion.....	71
CONCLUSION.....	76	
Bibliographie.....	77	
Annexes	81	

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
COX : Cyclooxygénase
ChuvA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
EGF : Facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor*)
FGF : Facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Factor*)
FSH : Hormone folliculostimulante (*Follicle Stimulating hormone*)
IFN γ : Interféron gamma
IHC : Immunohistochimie
IL-1 : Interleukine 1
KB : Kilobase
kDA : Kilodalton
LH : Hormone lutéinisante
LT : Lymphocyte T
LPS : Lipopolysaccharide
MDA : Monoaldéhyde
PDGF : Facteur de croissance des dérivés plaquettaires (*Platelet Derived Growth Factor*)
PGD₂ : Prostaglandine D₂
PGF_{2 α} : Prostaglandine F_{2 α}
PGE₂ : Prostaglandine E₂
PGG₂ : Prostaglandine G₂
PGH₂ : Prostaglandine H₂
PGI₂ : Prostaglandine I₂
TNF α : Facteur alpha de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor Alpha*)
TPA : Anti-inflammatoire ToPique
TxA₂ : Thromboxane A₂
TxB₂ : Thromboxane B₂
UTR : Région non traduite (*UnTranslated Regions*)
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

Liste des figures

Figure 1 : Localisation du gène <i>PTGS2</i> dans le génome félin.	16
Figure 2 : Structure tridimensionnelle de la protéine COX-2 humaine	17
Figure 3 : Synthèse des prostanoides.....	19
Figure 4 : Voie de biosynthèse des prostanoides.....	21
Figure 5 : Mode d'action de la protéine COX-2	24
Figure 6 : Implication physiologique de COX-2 dans les processus tumoraux.	26
Figure 7 : Corrélation négative entre le nombre de lymphocyte T CD8 ⁺ et l'expression de COX-2 dans les cellules cancéreuses.....	28
Figure 8 : Anatomie des voies aériennes extra thoraciques du chat (coupe médiane de la tête et ablation du septum nasal)	36
Figure 9 : Schéma et coupe histologique de la muqueuse olfactive, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine/Safran.....	37
Figure 11 : Voie d'action des anti-COX dans les carcinomes nasaux chez l'Homme.....	45
Figure 12 : Etapes cellulaires de la réalisation d'un immunomarquage.....	46
Figure 13 : Histologie (à gauche) et immunomarquage de COX-2 (à droite) d'un carcinome nasal chez un chien.	46
Figure 14 : Étapes d'une révélation via l'immunohistochimie	52
Figure 15 : Protocole d'immunohistochimie et caractéristiques des anticorps utilisés lors de notre étude	53
Figure 16 : Répartition des différentes races au sein de la cohorte.....	54
Figure 17 : Répartition des chats atteints de carcinomes nasaux en fonction de leur âge, au moment de l'apparition des signes cliniques.	56
Figure 18 : Répartition des motifs de consultation au CHUVA pour les chats atteints de carcinomes nasaux.....	57
Figure 19 : Modification des paramètres sanguins parmi les chats atteints de carcinomes nasaux ayant eu des analyses sanguines.....	60
Figure 20 : Répartition des différents diagnostics histologiques établis chez les chats atteints de carcinomes nasaux.	63
Figure 21 : Antibiotiques utilisés pour le traitement des chats atteints de carcinomes nasaux.....	64
Figure 22 : Répartition des chats atteints de carcinomes nasaux en fonction des différents traitements instaurés (N = 12).	65
Figure 23 : Coupe histologique de rein de chat traitée par immunohistochimie sans anticorps primaire.	66
Figure 26 : Coupe histologique du carcinome nasal du chat n°18 marquée par immunohistochimie..	69
Figure 27 : Coupe histologique du carcinome nasal du chat n°17 marquée par immunohistochimie..	70
Figure 28 : Facteurs influençant les résultats d'une immunohistochimie.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Localisation des COX dans les tissus de l'espèce humaine	18
Tableau 2 : Expression de COX-2 dans différents cancers et lésions précancéreuses humains.....	29
Tableau 3 : Expression de COX-2 dans certaines tumeurs canines.	30
Tableau 4 : Expression de COX-2 dans certaines tumeurs félines.....	31
Tableau 5 : Expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux chez le chien.	32
Tableau 6 : Expression de COX-2 et signalement dans les tumeurs nasales chez le chat	33
Tableau 7 : Classification anatomopathologique des tumeurs nasales du chat.....	38
Tableau 8 : Classification Tumor Nodes Metastasis.	39
Tableau 9 : Comparaison de la pertinence des examens rhinoscopiques et tomodensitométriques dans différentes tumeurs nasales et nasopharyngées chez le chat.....	42
Tableau 10 : Classification clinique d'Adams modifiée pour les tumeurs nasales canines	43
Tableau 11 : Évaluation semi-quantitative de l'expression de COX-2 par immunohistochimie.....	47
Tableau 12 : Répartition des chats de l'étude en fonction de leur race.	54
Tableau 13 : Répartition des chats de l'étude en fonction de leur sexe (entiers et stérilisés confondus).	55
Tableau 14 : Signes cliniques présentés lors de la consultation au CHUVA pour les chats atteints de carcinomes nasaux.	58
Tableau 15 : Évolution des signes cliniques pour les chats atteints de carcinomes nasaux.	59
Tableau 16 : Lésions visibles à l'examen tomodensitométrique des cavités nasales chez les chats atteints de carcinomes nasaux.	61
Tableau 17 : Lésions visibles à la rhinoscopie chez les chats atteints de carcinomes nasaux.	62
Tableau 18 : Résultat de l'examen immunohistochimique des chats de l'étude.	67
Tableau 19 : Différences entre les anticorps monoclonaux et polyclonaux.....	72
Tableau 20 : Différents anticorps anti COX-2 disponibles sur le marché.	73

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification Tumor Nodes Metastasis (TNM) par l'Organisation mondiale de la Santé ...	81
Annexe 2 : Caractéristiques épidémiologiques des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	82
Annexe 3 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux(1/3).....	83
Annexe 4 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (2/3).....	84
Annexe 5 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (3/3).....	85
Annexe 6 : Caractéristiques rhinoscopiques des chats ayant des carcinomes nasaux	86
Annexe 7 : Traitements proposés des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.....	87
Annexe 8 : Motifs de consultation des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	88
Annexe 9 : Examen biochimique et électrolytique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	89
Annexe 11 : Caractéristiques de l'examen tomodensitométrique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (1/2).....	91
Annexe 12 : Caractéristiques de l'examen tomodensitométrique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (2/2).....	92
Annexe 13 : Bilan d'extension des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	93
Annexe 14 : Diagnostic histologique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	94
Annexe 15 : Caractéristiques immunohistochimiques des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux	95

INTRODUCTION

Le cancer est l'affection la plus étudiée de la médecine moderne. De nombreuses recherches sont réalisées sur les mécanismes physiopathologiques du cancer. Il a été ainsi démontré que des molécules (facteurs de croissance, cytokines pro-inflammatoires...) étaient capables de jouer un rôle sur le développement, l'installation, la pérennisation et la dissémination du cancer. C'est le cas, entre autres, de la cyclooxygénase-2 (COX-2) (Dannenber *et al.*, 2001).

L'implication de la protéine COX-2 a été observée dans de nombreux cancers chez l'Homme (adénocarcinome pulmonaire, carcinome urothélial, carcinome mammaire...) (Hashemi Goradel *et al.*, 2019). Comme nous le verrons dans la suite de ce manuscrit, COX-2 est une protéine exprimée dans de nombreux organes. En revanche, en cas de processus tumoral, une dérégulation de cette expression est observée. La protéine COX-2 s'exprime alors dans le tissu néoplasique, offrant à ce dernier de nombreux avantages assurant son développement et sa croissance.

L'implication de COX dans les processus tumoraux a conduit à une adaptation de la prise en charge avec l'utilisation d'anti-inflammatoire anti-COX-2 en combinaison avec une chimiothérapie conventionnelle (Chau T. Dang, 2002).

Les tumeurs au sein de l'espèce canine étant considérées proches de celles de l'Homme, de nombreuses recherches ont étudié la physiopathologie de ces dernières, l'implication de COX a donc été beaucoup étudiée chez le chien. Ainsi une expression anormale de COX-2 a pu être documentée dans le cadre de nombreux cancers (carcinome mammaire, mélanome, carcinome rénal...).

En revanche, chez le chat, les publications sont nettement moins nombreuses. Dans cette espèce, aucune étude à ce jour n'a recherché l'expression de l'enzyme COX au sein des tumeurs nasales ou nasopharyngées.

Bien que rares (1 à 2% des tumeurs), les tumeurs nasales et nasopharyngées représentent, chez le chat, 35 à 39% des affections chroniques des voies respiratoires supérieures (Soyer *et al.*, 2007). Un diagnostic précoce permettrait une meilleure prise en charge et un prolongement de la durée de vie des animaux. La suspicion clinique de tumeur nasale ou nasopharyngée repose sur l'anamnèse et les données de l'examen clinique. Les résultats obtenus à l'issue des examens d'imagerie et endoscopiques sont des éléments paracliniques importants mais le diagnostic de certitude est histologique.

L'objectif de cette étude était donc de rechercher l'expression éventuelle de COX-2 au sein de prélèvements histologiques obtenus chez des chats présentant un carcinome nasal.

Dans une première partie, une étude bibliographique sera présentée afin de rappeler le rôle de COX-2 dans l'organisme et dans les processus pathologiques. Elle sera suivie par une revue bibliographique des carcinomes des cavités nasales chez le chat. Dans un second temps, une étude rétrospective sera réalisée après recrutement d'une population de chats présentant un carcinome et une évaluation immunohistochimique sera conduite sur les prélèvements des cavités nasales obtenus pour chaque cas inclus. Le recrutement a eu lieu au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Maisons-Alfort (ChuvA). Les examens histologiques et immunohistologiques ont été conduits à partir de coupes tissulaires incluses en paraffine par le Biopôle de Maisons-Alfort.

Partie 1 : COX-2, le gène, l'expression, la protéine

La cyclooxygénase (COX) est un complexe multienzymatique catalysant la synthèse des prostanoïdes. Les prostanoïdes étant définis comme une vaste famille de dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone, jouant le rôle de médiateurs dans de nombreux processus variés (inflammation, agrégation plaquettaire, vasoconstriction...). On connaît actuellement deux isoformes principales de cette molécule, appelées COX-1 et COX-2. Une troisième forme a été découverte, COX-3, dérivée de COX-1. Celle-ci est principalement exprimée par les cellules nerveuses centrales (cerveau et moelle épinière) mais son rôle est très peu connu à ce jour (Chandrasekharan *et al.*, 2002). COX-1 est l'isoforme constitutive, responsable de la production physiologique des prostanoïdes. Quant à COX-2, il s'agit de l'isoforme inductible, impliquée dans la synthèse des prostanoïdes lors de réactions inflammatoires. Depuis la fin des années 1990, l'implication de COX-2, notamment dans la carcinogénèse, est de mieux en mieux connue et documentée (Spugnini *et al.*, 2005).

Dans cette première partie, nous exposerons les caractéristiques moléculaires du gène *PTGS2* codant pour la protéine COX-2 ainsi que sa régulation. Puis nous présenterons la protéine COX-2, sa localisation et son rôle dans l'organisme. Nous verrons les propriétés physiologiques et inflammatoires de cette famille moléculaire pour enfin expliquer le rôle de COX-2 dans le développement et l'installation des cancers. Dans un second temps, nous ferons une rétrospective sur l'état des connaissances de l'expression de COX-2 dans différents processus cancéreux chez l'Homme, le chien et le chat.

A. COX-2, transcription, traduction et expression

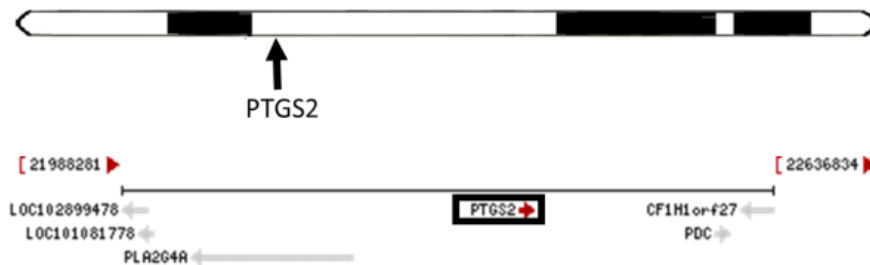
1. Localisation, situation et séquence des COX-2

Dans le génome félin, le gène *PTGS2* se situe sur le chromosome F1. C'est lui qui, après transcription, donnera la protéine COX-2. Ce gène mesure 7461 paires de bases et se situe entre la paire de bases n°21510374 et la paire de bases n°21517835 selon une orientation centromère-téломère (« *PTGS2* prostaglandin-endoperoxide synthase 2 [*Felis catus* (domestic cat)] - Gene - NCBI », s. d.).

La figure 1 réalisée par Beam *et al.* (2003) montre la localisation du gène *PTGS2* dans le génome félin.

Une analyse génétique a comparé les différentes séquences codantes pour les gènes de COX dans différentes espèces. Une forte similarité a été retrouvée entre les séquences du chat et celles d'autres espèces (homologie à 96% avec celle du chien, 93% avec celle du cheval et 89% avec celles de l'Homme) (Beam *et al.*, 2003).

Figure 1 : Localisation du gène *PTGS2* dans le génome félin.



La figure 1 illustre le gène *PTGS2*. Elle représente le génome félin entre la paire de bases n°21510374 et la paire de bases n°21517835. Les cadres noirs représentent les parties non codantes du génome tandis que les parties blanches montrent les parties codantes de ce dernier.

2. La protéine COX-2 : un complexe multienzymatique

a. Structure tridimensionnelle

Les enzymes COX sont des protéines monotopiques membranaires, ce qui signifie qu'elles sont en contact uniquement avec un seul compartiment défini par la membrane. Leur domaine de liaison à la membrane est une série d'hélices α amphipathiques (présence d'un groupe hydrophile et d'un groupe hydrophobe).

COX-1 et COX-2 sont des enzymes bifonctionnelles qui effectuent deux réactions chimiques séquentielles au niveau de sites actifs spatialement distincts mais couplés mécaniquement. Les sites actifs de la COX et de la peroxydase sont tous deux situés dans le domaine catalytique, qui représentent environ 80% de la protéine. Le domaine catalytique est hautement homologues aux peroxydases de mammifères telles que la myéloperoxydase (Picot *et al.*, 1994).

COX-2 est un homodimère (Figure 2) avec une masse moléculaire d'environ 70 kDA.

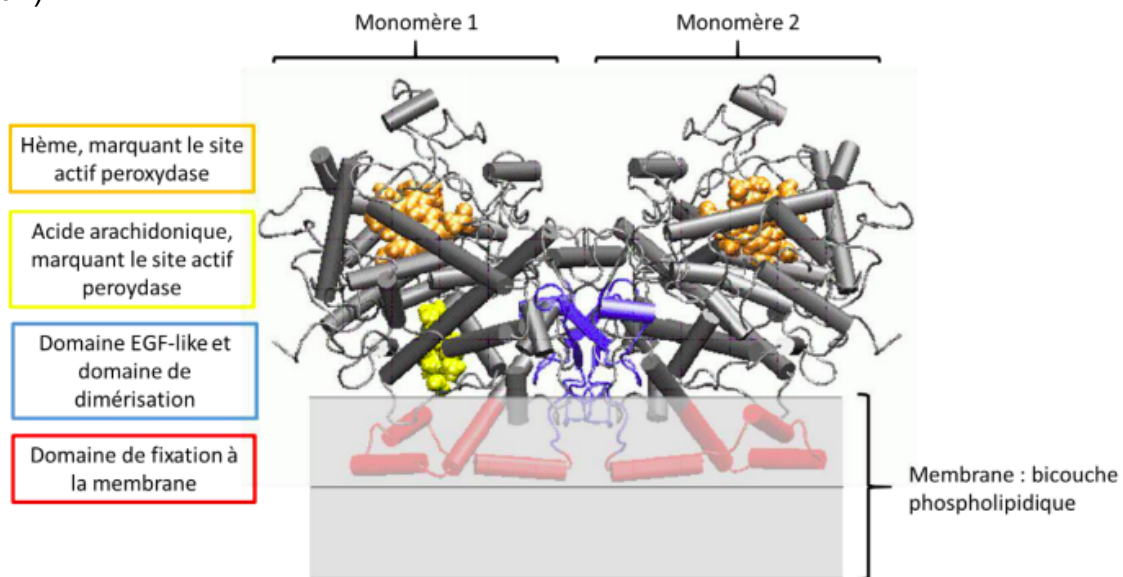
Elle possède la même structure tertiaire et quaternaire que ses isomères.

Chacune des sous-unités est composée de trois domaines distincts :

- Un court domaine N-terminal correspondant à un domaine EGF-like,
- Un domaine d'ancrage à la membrane via des hélices α ,
- Un domaine C-terminal catalytique.

La figure 2 montre la structure tridimensionnelle de la protéine COX-2 chez l'Homme. Elle est composée de deux monomères reliés par un domaine de dimérisation pour former l'homodimère actif. Cet homodimère possède un domaine de fixation à la membrane plasmique via la présence de structures amphipathiques.

Figure 2 : Structure tridimensionnelle de la protéine COX-2 humaine (Kurumbail *et al.*, 2001).



b. Localisation sub-cellulaire

En condition physiologique, les protéines COX diffusent librement à travers la membrane du réticulum endoplasmique granuleux ainsi que dans les membranes nucléaires internes et externes. Elle est orientée vers la lumière du réticulum endoplasmique granuleux et de l'enveloppe nucléaire où elle libère ses produits de synthèse.

La distribution de COX-1 et de COX-2 est très différente selon les tissus (Tableau 1). Celle-ci peut aussi être hétérogène au sein d'un même tissu (Iseki, 1995; Yamagata *et al.*, 1993). La distribution de COX-1 et de COX-2 peut également varier selon les espèces (Feng *et al.*, 1993; O'Neill *et al.*, 1993; Seibert *et al.*, 1994).

COX-1 est présente dans la plupart des tissus, alors que COX-2 n'est exprimée que dans très peu d'organes. En situation pathologique, l'expression de COX-2 peut néanmoins être induite dans un grand nombre de tissus.

Le tableau 1 présente les différentes localisations des COX dans les tissus chez l'Homme. Il est à remarquer qu'il existe une grande diversité de localisation pour ces protéines. COX-1 et COX-2 ne semblent ainsi pas exprimées dans les mêmes tissus. D'autre part, l'isoforme constitutive (physiologique) de COX-2 n'est pas localisée dans les mêmes tissus que l'isoforme induite.

Tableau 1 : Localisation des COX dans les tissus de l'espèce humaine (Kuca, 2013).

SN = Système nerveux

Isoforme	Organe/ Tissu	Cellules
COX-1	Cerveau SN périphérique	Neurones
	Muscle squelettique	Myocytes
	Poumon	Cellules épithéliales
	Rein	Artérioles, glomérules, tube collecteur
	Estomac	Cellules à mucus profondes
	Intestin grêle	
	Pancréas	Îlots de Langerhans
	Sang	Plaquettes, monocytes, macrophages
	Ovaires	
	Utérus	Endomètre
	Placenta	
	Prostate	
COX-2 constitutive	Cerveau	Neurones du cortex, hippocampe, amygdale
	Poumon	Cellules épithéliales
	Rein	<i>Macula densa</i> , cellules interstitielles de la médulla
	Estomac	Cellules à mucus de surface
	Intestin grêle	
	Ovaires	Follicules avant ovulation
	Utérus	
	Placenta	Epithélium amniotique
Prostate		
COX-2 induite	Sang	Macrophages, lymphocytes, monocytes, neutrophiles
	Os	Ostéoblastes
	Cartilage	Chondrocytes articulaires
	Membrane synoviale	Synoviocytes
	Foie	Cellules de Küpffer, hépatocytes
	Vaisseaux sanguins	Cellules musculaires lisses
	Cerveau	Endothélium cérébral, cellules microgliales, neurones de l'hippocampe, cortex cérébral
	Pancréas	Îlots de Langerhans

3. Activité enzymatique et rôle physiologique de la COX-2

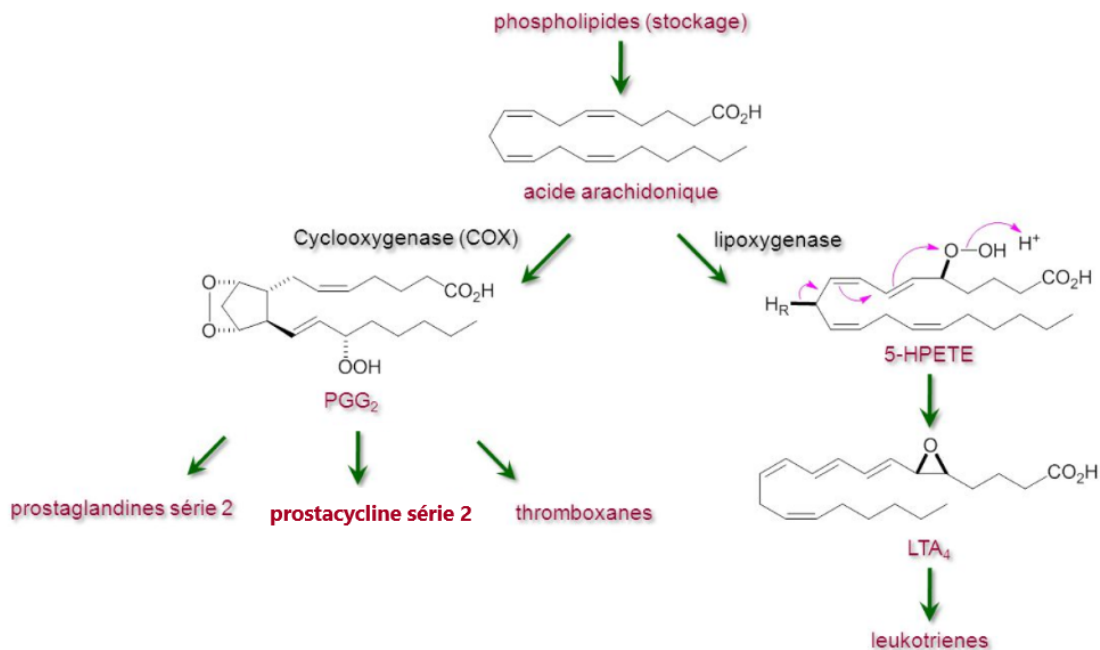
a. Synthèse des prostanoides

La biosynthèse des prostanoides se réalise à partir de trois acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone. Le nombre d'insaturations du précurseur détermine la série du prostanoides :

- l'acide dihomog- γ -linoléique (DGLA) (4 insaturations) ;
- l'acide arachidonique (AA) (4 insaturations);
- l'acide eicosapentaénoïque (EPA) (6 insaturations).

La figure 3 résume la voie de synthèse des prostanoides. Les COX permettent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. Par ailleurs, par l'action de la lipoxygénase (voie LOX), l'acide arachidonique peut être transformé en leucotriène. La formation de ces leucotriènes passe par la formation d'une molécule intermédiaire, l'acide 5-hydroxyperoxyeicosatétraénoïque (5-HPETE).

Figure 3 : Synthèse des prostanoides (Liu *et al.*, 2015).



b. Fonctionnement du complexe multienzymatique

La COX permet la transformation de l'acide arachidonique sur deux sites distincts et en deux étapes successives. La première étape est une dioxygénation permettant la formation en prostaglandine G₂ (PGG₂). La seconde est une peroxydation qui transforme la PGG₂ en prostaglandine H₂ (PGH₂).

La PGH₂ est le précurseur immédiat de tous les prostanoides, parmi lesquels on distingue :

- les prostaglandines (PG), se caractérisant par un cycle pentagonal à 5 carbones ;
- les thromboxanes ;
- les prostacyclines.

L'acide arachidonique est libéré de la membrane plasmique vers le cytosol sous l'action de lipases membranaires, comme la phospholipase A₂ qui agit sur la phosphatidylcholine (Tomlinson *et al.*, 1994).

Dans certains tissus ou types cellulaires, l'action combinée d'isomérase, de synthase et de réductase permet la conversion de la PGH₂ en prostanoides. Ces

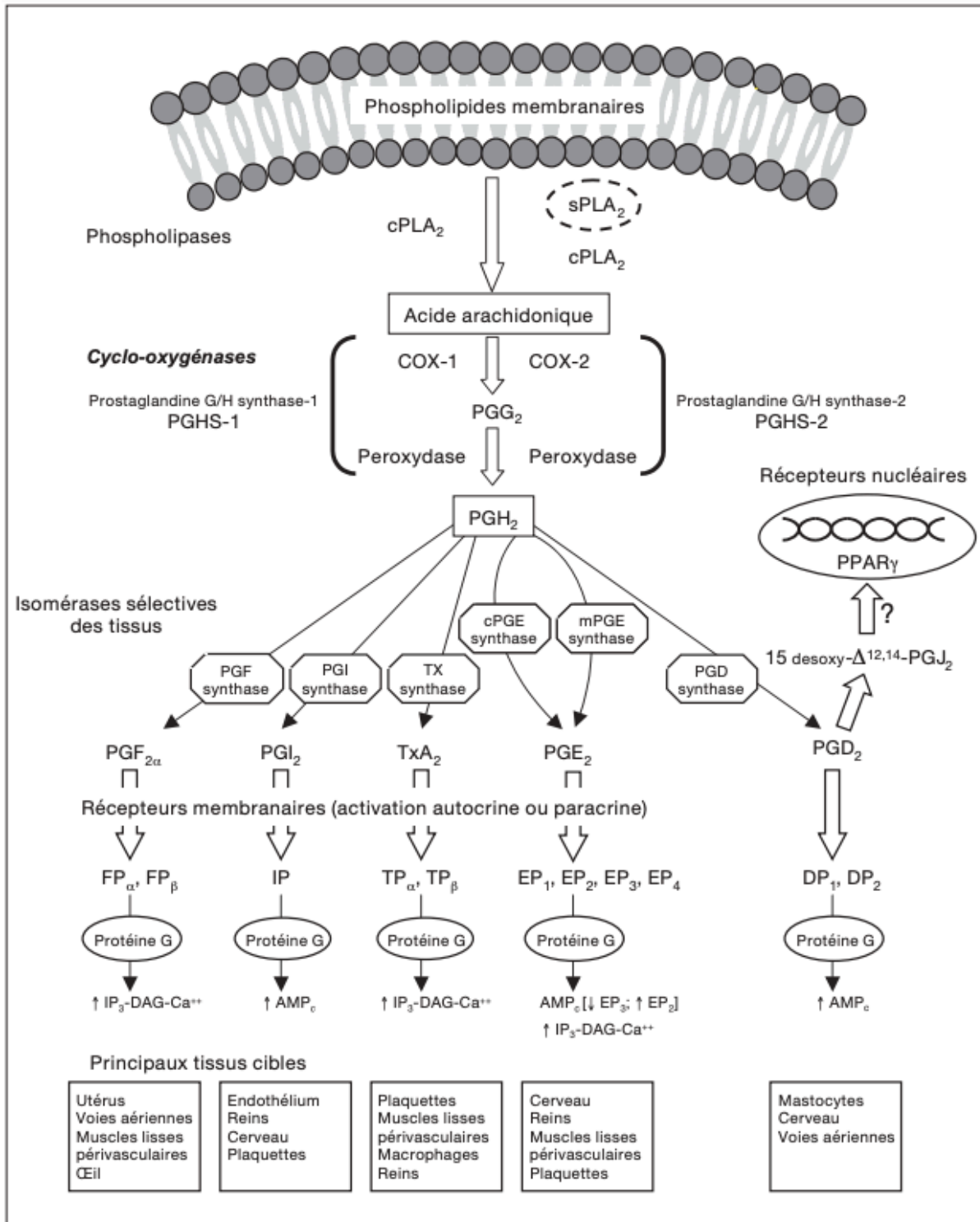
enzymes sont situées à proximité de la COX sur la face cytoplasmique du réticulum endoplasmique (RE)(Kuehl et *al.*, 1980). Il se forme :

- La PGI₂ ou prostacycline, sous l'action de la prostaglandine I₂ (PGI₂) synthétase ;
- La thromboxane A₂ (TxA₂) sous l'action de la TxA₂ synthétase dont la demi-vie est de l'ordre de la seconde et qui est rapidement modifiée en thromboxane B₂ (TxB₂) ;
- La PGH₂, à l'origine de la formation de la prostaglandine G₂ (PGD₂) sous l'action de la PGD synthétase ;
- La prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}) sous l'action de la PGF synthétase ;
- La prostaglandine E₂ (PGE₂) sous l'action de la PGE isomérase.

Ces différents métabolites finaux ont une réelle implication dans diverses fonctions de l'organisme (Kuehl et *al.*, 1980).

La figure 4 illustre le devenir de l'acide arachidonique via l'action des cyclooxygénases. Grâce à l'action de ces protéines, l'acide arachidonique est transformé en prostanoides. Ces derniers induisent une action sur les récepteurs membranaires et nucléaires (via un mode d'action autocrine ou paracrine).

Figure 4 : Voie de biosynthèse des prostanoides (Jouzeau *et al.*, 2004).



Les phospholipases A2 cytosoliques (cPLA₂) puis sécrétées (sPLA₂) permettent la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est transformé par l'action des COX en prostaglandine G₂, laquelle va subir une transformation en prostaglandine H₂ par l'action de peroxydase.

Par la suite, la prostaglandine H₂ est transformée en prostanoides par l'action de différentes isomérases (Jouzeau *et al.*, 2004).

Ces différents prostanoides se fixeront alors sur leurs récepteurs membranaires et permettront, grâce à la transduction d'un signal intracellulaire, leur action sur les cellules cibles par voie autocrine et paracrine.

Enfin, la voie de biotransformation de la PGD₂ en 15-desoxy- Δ 12,14-prostaglandine J₂ a été à l'origine de nombreuses investigations, puisque ce métabolite participerait à la résolution de la réaction inflammatoire.

c. Régulation de l'expression de COX

Comme détaillé précédemment, COX-2 est le produit d'un gène dénommé *PTGS2*, est transcrit au cours des phases précoces de l'inflammation et de carcinogenèse. Sa taille inférieure à 10 kb lui permet d'être rapidement transcrit, facilitant ainsi la maturation de l'ARN messager et permettant d'apporter une réponse immédiate et adaptée au stress cellulaire (Tanabe *et al.*, 2002). La présence de nombreux éléments de réponse aux facteurs de transcription sur le promoteur du gène *PTGS2* montre que ce gène peut faire l'objet d'une régulation transcriptionnelle. De nombreuses séquences d'instabilité sont par ailleurs présentes dans la région 5' non traduite de son ARN messager, expliquant ainsi la régulation fine nécessaire à l'expression maîtrisée de COX-2.

L'expression du gène codant pour la protéine COX-2 est fortement régulée, notamment par la nature hautement inductible de son promoteur. La COX-2 est exprimé en réponse à :

- des facteurs pro-inflammatoires (Interleukine 1 (IL-1), Facteur de Nécrose Tumoral α (TNF α), Interféron γ (IFN γ), Lipopolysaccharide (LPS) et Topique Anti-inflammatoire (TPA)) ;
- des hormones (Hormone folliculostimulante (FSH), Hormone lutéinisante (LH) et œstrogènes) ;
- des facteurs de croissance (Facteur de croissance de l'épiderme (EGF), Facteur de croissance des dérivés plaquettaires (PDGF) et Facteur de croissance des fibroblastes (FGF)) ;
- des oncogènes (v-Src et v-Ras).

L'induction rapide de COX-2 fait intervenir différentes cascades de signalisation, notamment la cascade MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*, comprenant les sous-groupes de kinases ERKs, JNKs/SAPKs et p38 MAPK), ainsi que divers facteurs de transcription, dont NF-KB (Tanabe *et al.*, 2002).

4. Implication pathologique des COX

a. Rôles dans l'organisme

COX-1 est l'isoforme constitutive, responsable de la production physiologique des prostanoides assurant l'homéostasie tissulaire. En outre, la COX-1 permet à l'échelle tissulaire d'assurer une protection de la muqueuse gastro-intestinale par la synthèse de PGE2 et participe à l'activation plaquettaire ou encore à la régulation du flux sanguin local par la synthèse de TXA2 ou de prostacyclines (PGI2, 6-keo-PGF1a) (Tanabe et al., 2002).

Concernant COX-2, c'est une isoforme inductible permettant la production de prostanoides lors d'une inflammation. Depuis le début des années 2000, l'implication de COX-2 dans la carcinogenèse a été prouvée et de mieux en mieux documentée (Hashemi Goradel et al., 2019).

b. Rôles dans la douleur

La protéine COX-2 est impliquée au niveau central et périphérique. Elle engendrerait une sensibilisation du système nerveux par une inflammation périphérique (Jayr, 2004).

Les prostaglandines produites par la voie de la cyclooxygénase (surtout PGE2 et PGI2) ont la capacité d'abaisser le seuil d'excitation des nocicepteurs des fibres C. Ils sensibilisent donc ces récepteurs de la douleur aux stimuli mécaniques et chimiques, soit directement, soit via d'autres médiateurs comme la bradykinine et l'histamine.

Les métabolites produits envoient des signaux paracrines aux cellules adjacentes ou stimulent de manière autocrine les cellules voisines émettrices (Figure 5). La faible portée de ces signaux est attribuée à la courte durée de vie de ces prostaglandines.

La libération de ces signaux par voie sanguine engendre le processus douloureux avec la libération d'effecteurs (Figure 5), à l'origine d'un stimulus nociceptif chimique.

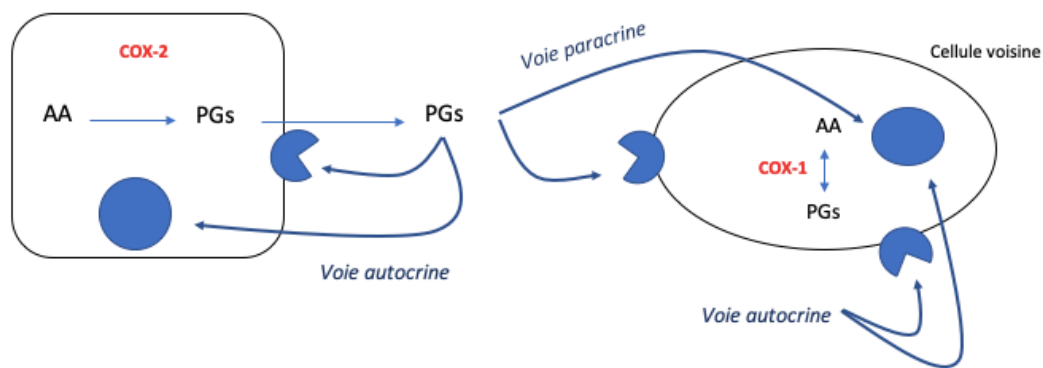
La figure 5 montre les voies d'actions de COX-2. En effet, il existe deux mécanismes d'action :

- Autocrine : sur la cellule par laquelle est synthétisée la protéine ;
- Paracrine : sur une cellule proche de la cellule excrétrice.

La transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par la protéine COX permet l'activation de ces deux voies métaboliques en engendrant des réactions en chaîne à la fois sur la cellule sécrétrice mais également sur les cellules voisines.

Figure 5 : Mode d'action de la protéine COX-2 (Katori et al., 2000).

AA = acide arachidonique



La figure 5 explicite le mode d'action de COX-2 sur la formation des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (AA). La production des prostaglandines (PGs) permet une action par voie autocrine directement sur la cellule « productrice » mais également sur les cellules voisines (voie paracrine).

c. Rôle dans l'inflammation

En temps normal, la COX-2 n'est exprimée que dans peu de cellules. En revanche, elle est exprimée dans un contexte inflammatoire par les monocytes ou les fibroblastes, sous l'action de cytokines (IL-1 β , TNF- α , IFN γ), d'endotoxines bactériennes, de facteurs de croissance ou d'esters de phorbol. Après transcription et traduction, COX-2 est rapidement dégradée par l'organisme (activité de quelques heures environ) (Patrignani et al., 1994).

d. Implication dans les processus tumoraux

Dans les tissus tumoraux, COX-2 est exprimée à la fois dans les cellules tumorales et dans les cellules environnantes de la tumeur : cellules inflammatoires, cellules endothéliales ou fibroblastes du stroma. La localisation subcellulaire de COX-2 y est plus variable. En effet, en plus de sa localisation périnucléaire classique (Williams et al., 1999), COX-2 peut être distribuée en foyers diffus non organisés au sein du cytoplasme, dans la membrane plasmique ou même dans les membranes mitochondriales (Liou et al., 2001).

En fonction de la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouvent les cellules tumorales, la quantité de COX-2 fonctionnelle et ses effets biologiques sont différents. En effet, l'expression de COX-2 est initiée au cours de la transition G0/G1 et diminue progressivement au cours des phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. En phase de quiescence G0, l'activité de COX-2 permet la mise en place de l'inflammation locale. En phase S, les cellules sont particulièrement soumises au stress oxydant généré par l'activité de COX-2, ce qui favorise les mutations et l'initiation tumorale (Sobolewski, 2011).

Plusieurs mécanismes semblent être à l'origine de l'implication de COX-2 dans les processus de cancérisation (Figure 6).

Une action directe de COX-2 au cours de la cancérisation peut être imputée à son implication dans le métabolisme des xénobiotiques dans les tissus non hépatiques. Par exemple, la sous-unité à activité peroxydase de COX-2 catalyse la conversion de pro-carcinogènes, tels que le benzo[a]pyrène, en carcinogènes comme le benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (Dannenber *et al.*, 2001).

COX-2 libère également des radicaux hydroperoxydes qui exercent un rôle dans l'activation de carcinogènes en catalysant l'oxydation de nombreux xénobiotiques en intermédiaires réactifs susceptibles de se lier à l'ADN.

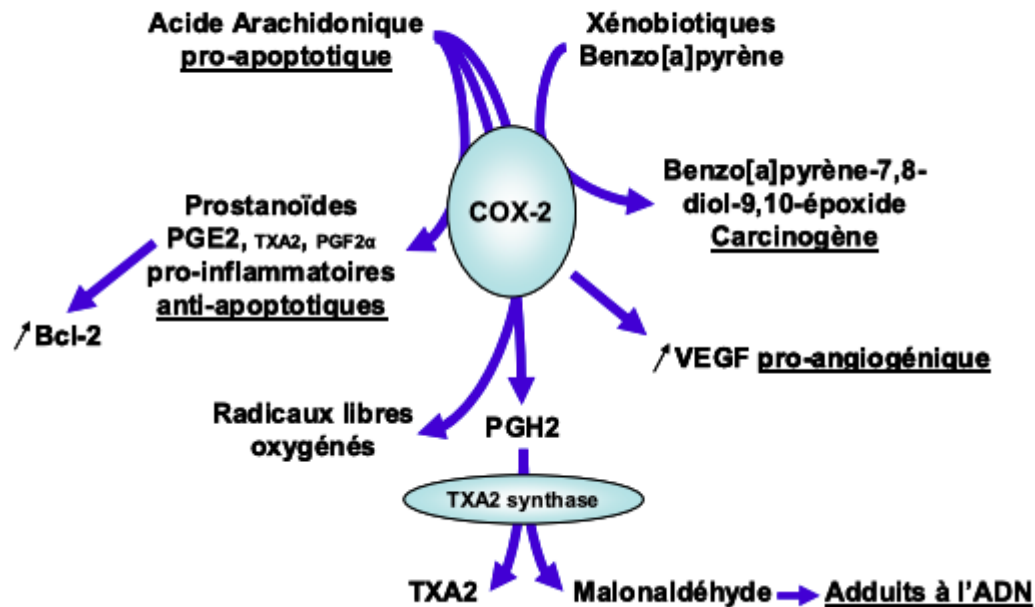
La COX-2 permet également la formation de malonaldéhyde (MDA) sous la dépendance de l'activité de la TXA2 synthase (Figure 6), un agent mutagène capable de former des adduits à l'ADN (fixation d'une molécule à un site nucléophile de l'ADN par liaison covalente) (Rodrigues *et al.*, 2004).

Enfin, la COX-2 participe également à la stimulation de la néoangiogenèse au sein des tumeurs en stimulant l'expression de VEGF (Facteur de croissance vasculaire ; « *Vascular Endothelial Growth Factor* ») qui stimule l'angiogenèse et favorise la vascularisation des tumeurs (Dannenber *et al.* 2001).

L'implication de COX-2 dans les processus tumoraux est diverse. La figure 6 en résume les principales modalités. Par l'intermédiaire de xénobiotiques et de l'acide arachidonique, COX-2 assure la production de métabolites aux actions diverses : pro-angiogénique, formation d'adduits à l'ADN, production de radicaux libres oxygénés, anti-apoptotique ou encore activation de carcinogènes.

Figure 6 : Implication physiologique de COX-2 dans les processus tumoraux (Dannenberget al. 2001).

PGE2 : Prostaglandine E2, PGH2 : Prostaglandine H2, TXA2 : Thromboxane A2, VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*



5. COX-2 et environnement tumoral

a. Apoptose

Plusieurs études ont montré que l'acide arachidonique était un agent favorisant l'apoptose dans les tissus (Figure 6).

Cependant, associé à la surexpression de COX-2, l'acide arachidonique est transformé en prostanoïdes et limite la quantité d'acides aminés dans la cellule. Ceci concourt à une prévention de l'apoptose (Chau, 2002).

L'inhibition de l'apoptose passe également par l'interruption de la régulation de la protéine Mcl-1 (appartenant à la famille des Bcl-2) en favorisant une résistance à l'apoptose des cellules surexprimant cette protéine (Ma et al., 2006).

b. Néoangiogenèse

Gately et al. (2004) ont montré que l'effet pro-angiogénique de la COX-2 est principalement dû aux métabolites de l'acide arachidonique : le TXA₂, la PGE₂ et la PGI₂.

La néoangiogenèse observée passe alors par :

- La production de facteur de VEGF ;
- Le recrutement de précurseurs des vaisseaux ;
- Les facteurs de croissance et de protection des cellules endothéliales (Bcl-2 et de signaux Akt) ;
- L'induction de métalloprotéinases matricielles ;
- La suppression de la production d'interleukine-12.

c. Immunomodulation

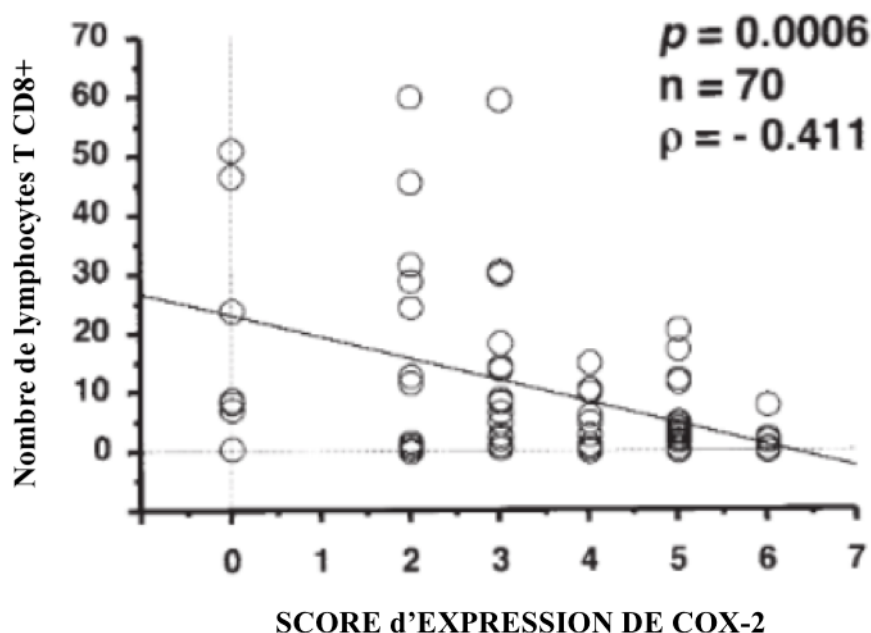
Une étude réalisée par Ohno *et al.* en 2005 montre que COX-2 permettrait aux cellules tumorales d'échapper à la réponse immunitaire anti-tumorale via une modulation de la production de cytokines, une dysfonction des cellules dendritiques et une suppression de la prolifération des lymphocytes tels que les lymphocytes CD8⁺(Figure 7).

Ces différents mécanismes ne sont pas bien connus mais il semblerait que la PGE₂ soit responsable de cette immunomodulation par :

- Une inhibition de la présentation des antigènes par les cellules dendritiques aux cellules de l'immunité,
- Une restriction de la production d'IFN de manière directe,
- Une inhibition des effets des récepteurs à l'IL-12 ainsi qu'une diminution de l'intensité de leur réponse,
- Une modification de la prolifération et de l'activation des lymphocytes T (LT) cytotoxiques en altérant l'équilibre des cytokines.

La figure 7 montre une corrélation négative quasi linéaire entre l'expression de COX-2 et la quantité de LT CD8⁺circulants. La présence de COX-2 semblerait donc engendrer une immunomodulation (Ohno *et al.*, 2005).

Figure 7 : Corrélation négative entre le nombre de lymphocyte T CD8⁺ et l'expression de COX-2 dans les cellules cancéreuses (Ohno *et al.*, 2005).



B. COX-2 : État des connaissances en cancérologie humaine et vétérinaire

1. Expression de COX-2 dans les carcinomes chez l'Homme

Chez l'Homme, différentes études (Hashemi Goradel *et al.*, 2019 ; Ohno *et al.*, 2005) ont mis en évidence une surexpression de la COX-2 dans de nombreux cancers : vessie, colon, rectum, estomac, œsophage, foie, pancréas, peau, poumon, sein. De surcroît, une surexpression de COX-2 est présente à des degrés moindres dans les lésions pré-tumorales de certains cancers : adénome atypique du poumon, métaplasie de Barrett (remplacement de l'épithélium malpighien œsophagien distal par un épithélium intestinal), dysplasie de la vessie et dans les tissus voisins de ces cancers.

Le tableau 2 recense différentes études menées entre 1998 et 2004 sur l'expression de COX-2 dans différents carcinomes chez l'Homme. L'expression de

COX-2 est ainsi retrouvée dans des carcinomes de localisations très différentes et dans des organes très différents. Il est à rappeler que COX-2 ne s'exprime pas ou très peu de manière physiologique dans les tissus étudiés.

Tableau 2 : Expression de COX-2 dans différents cancers et lésions précancéreuses humains (Devaux, 2008).

Origine tumorale	Type tumoral étudié	% de tissu sain exprimant COX-2	% de tissu tumoral exprimant COX-2	Références
Vessie	Carcinome urothélial	0 %	86 % (21 cas)	Mohammed <i>et al.</i> , 1999
	Carcinome épidermoïde	0 %	100 % (29 cas)	Shirahama et Sakakura, 2001
Poumon	Adénocarcinome	0 %	90 % (intensité plus importante lors de différenciation)	Wolff <i>et al.</i> , 1998 Soslow <i>et al.</i> , 2000
	Carcinome épidermoïde	0 %	100 % (11 cas) : intensité assez faible	
Œsophagien	Carcinome épidermoïde	Faible intensité	90 % (172 cas)	Honjo <i>et al.</i> , 2004
	Adénocarcinome	Faible intensité	77 %	
	Endobrachyoesophage	0 %	45 %	
Tissu mammaire	Carcinome mammaire	Faible intensité	56 %	Soslow <i>et al.</i> , 2000
Colon	Adénome	0 %	86 %	

On considère que les cancers des cavités nasales et des fosses sinusales représentent chez l'Homme environ 3 % des cancers des voies respiratoires supérieures (Hashemi Goradel *et al.* (2019)).

D'après Hashemi Goradel *et al.* (2019), on distingue 6 grands types histologiques de cancers qui concernent les cavités nasales :

- Le carcinome épidermoïde,
- Le carcinome indifférencié naso-sinusien (SNUC),
- L'adénocarcinome,
- Le carcinome adénoïde kystique,
- L'esthésioneuroblastome,
- Le mélanome.

2. Expression de COX-2 chez l'animal

a. Chez le chien

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une expression de COX-2 dans certains processus tumoraux chez le chien.

En perspective de ces publications, il s'agissait d'estimer l'éventuelle efficacité d'un traitement utilisant un anti-COX-2 dans cette espèce car les processus tumoraux canins présentent de nombreuses similitudes histologiques et biologiques avec certains cancers humains (Spugnini *et al.*, 2005).

Le tableau 3 recense différentes études menées entre 1999 et 2011 évaluant l'expression de COX-2 dans différentes tumeurs chez le chien. Il est constaté, comme chez l'Homme, qu'il existe une expression importante de COX-2 lors de processus tumoraux, qu'ils soient bénins ou malins. Néanmoins, il semblerait que lors de carcinomes, l'expression de COX-2 soit plus fréquente mais aucune étude comparative n'a été réalisée sur ce point.

Tableau 3 : Expression de COX-2 dans certaines tumeurs canines.

Type tumoral	Tumeur exprimant COX-2	% de tumeurs exprimant COX-2	Références
Carcinome urothélial	54/61	89 %	Mohammed <i>et al.</i> , 1999, 2001; Khan <i>et al.</i> , 2001
Carcinome épidermoïde	47/50	94 %	Pestili de Almeida <i>et al.</i> , 2001, Doré, 2011
Adénome intestinal	13/20	65 %	McEntee, 2002, Doré, 2011
Carcinome intestinal	1/7	14 %	McEntee, 2002
Carcinome nasal	17/21	81 %	Kleiter <i>et al.</i> , 2004
Carcinome rénal	3/3	100 %	Khan <i>et al.</i> , 2001; Doré, 2011
Carcinome prostatique	23/30	77 %	Tremblay <i>et al.</i> , 1999, Doré, 2011
Adénome mammaire	15/63	24 %	Doré <i>et al.</i> , 2003, Doré 2011
Carcinome mammaire	55/92	60 %	Mohammed <i>et al.</i> , 2001; Doré, 2011
Ostéosarcome	38/59	64 %	Mohammed <i>et al.</i> , 2001; Doré, 2011
Mélanome	5/10	50 %	Mohammed <i>et al.</i> , 2001; Doré, 2011

b. Chez le chat

Chez le chat, certaines tumeurs expriment également COX-2. En effet, l'étude réalisée par Beam *et al.* (2003) et reprise dans le tableau 4 montre que COX-2

s'exprime dans les carcinomes urothéliaux ou encore dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale. Cette étude se place comme une étude pionnière dans l'évaluation de l'expression de COX-2 dans les tumeurs félines. Pour les mêmes types tumoraux étudiés que chez le chien, l'expression de COX-2 s'avère plus faible voire inexistante. Néanmoins, l'absence d'expression de COX-2 à l'examen immunohistochimique dans les autres tumeurs étudiées pourrait être liée à la taille réduite des échantillons retenus ou à la technique employée. En outre, chez le chien, près de 90 % des carcinomes urothéliaux exprimeraient COX-2 contre seulement 37 % chez le chat.

Contrairement à l'étude de Beam (2003), Castro-López *et al.* (2018) ont étudié l'expression de COX-2 dans l'épithélium intestinal et le chorion sur des prélèvements de lymphomes digestifs de bas grade. Selon cette publication, 67 % des échantillons expriment COX-2.

Tableau 4 : Expression de COX-2 dans certaines tumeurs félines (Beam *et al.*, 2003).

Diagnostic	Localisation	Nombre de tumeurs exprimant COX-2 (%)	Nombre total de tumeurs étudiées
Carcinome urothélial	Vessie	7 (37 %)	19
Carcinome épidermoïde	Cavité orale	2 (9 %)	21
	Peau	0	6
Adénocarcinome	Glande mammaire	0	9
	Intestin	0	7
	Poumon	0	8
Lymphome	Intestin	0	6
	Cavité nasale	0	6
Fibrosarcome	Cutané (site d'injection de vaccin)	0	10

3. Expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux

Dans l'espèce canine, les tumeurs nasales épithéliales représentent environ 60 à 75 % des tumeurs intranasales malignes. Quatre études (Kleiter *et al.*, 2004 ; Impellizeri et Esplin, 2008 ; Belshaw *et al.*, 2011 ; Kuca, 2013) ont mis en évidence que la majorité (71 à 90 %) des tumeurs nasales épithéliales canines expriment COX-2. Parmi ces tumeurs, on retrouve des carcinomes papillaires et anaplasiques, des

adénocarcinomes, des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à cellules transitionnelles.

Le tableau 5 réunit les résultats de 4 études réalisées entre 2004 et 2013 qui ont étudié l'expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux du chien. Dans l'espèce féline, une seule étude (Mukaratirwa *et al.*, 2001) a recherché l'expression des COX-2 dans les tumeurs nasales. Cette dernière tend à montrer que l'expression au sein des tumeurs nasales est assez faible (Tableau 6). En revanche, il est possible de constater que les tumeurs qui exprimeraient le plus COX-2 seraient les adénocarcinomes ou les lymphomes.

Tableau 5 : Expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux chez le chien.

Type tumoral	Nombre de cas dans l'étude	% de tumeurs exprimant Cox-2	Méthode	Référence
Carcinomes nasaux	42	90	Immunohistochimie	Belshaw <i>et al.</i> , 2011
	15	87		Kuca, 2013
	21	81		Kleiter <i>et al.</i> , 2004
	24	71		Impellizeri <i>et al.</i> , 2008

Tableau 6 : Expression de COX-2 et signalement dans les tumeurs nasales chez le chat (Mukaratirwa *et al.*, 2001).

	Type tumoral	Nombre de cas	% de cas total exprimant COX-2	Nombre de mâles	Nombre de femelles	Âge moyen (années)	Intervalle d'âge (années)
Tumeur épithéliale	Adénome	5	4.0	3	2	13.4	10-16
	Carcinome basocellulaire	2	1.6	2	0	13.0	10-15
	Adénocarcinome	18	14.6	10	8	14.9	10-16
	Carcinome indifférencié	9	7.3	6	3	9.7	8-12
	Neuroblastome olfactif	2	1.6	1	1	9.0	8-10
Tumeur non-épithéliale	Lymphome	35	28.5	19	16	9.6	5-18
	Mastocytome	3	2.4	3	0	11.9	8-17
	Plasmocytome	5	4.1	2	3	12.0	7-17
	Fibrosarcome	10	8.1	5	5	8.7	4-14
	Fibrome	1	0.8	1	0	16 semaines	
	Chondrosarcome	3	2.4	1	2	8.4	6-10
	Ostéosarcome	2	1.6	1	1	11.4	11-12
	Hémangiosarcome	1	0.8	1	0	18	
	Tumeurs de la gaine des nerfs périphériques	2	1.6	2	1	7.5	6-9
	Mélanome	5	4.0	3	2	9.6	7-14
	Tumeur mésenchymateuse maligne	3	2.4	3	0	15.7	15-16

Partie 2 : Tumeurs nasales et nasopharyngées chez le chat : incidence, fréquence, localisation

Chez le chat, parmi les affections tumorales des cavités nasales et du nasopharynx, on retrouve majoritairement le lymphome (prédisposition des races orientales) et des tumeurs épithéliales telles que les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Les autres tumeurs malignes, comme les sarcomes, sont rares. En outre, les tumeurs de la truffe et du planum nasal constituent une entité distincte des tumeurs nasales et nasopharyngées et ne seront pas détaillées dans ce manuscrit (Malinowski, 2006).

Les tumeurs nasales et nasopharyngées restent chez le chat une entité probablement sous-diagnostiquée du fait de la nécessité d'une démarche diagnostique spécialisée incluant l'examen tomodensitométrique des cavités nasales et la réalisation d'une rhinoscopie en vue de la collecte de biopsies.

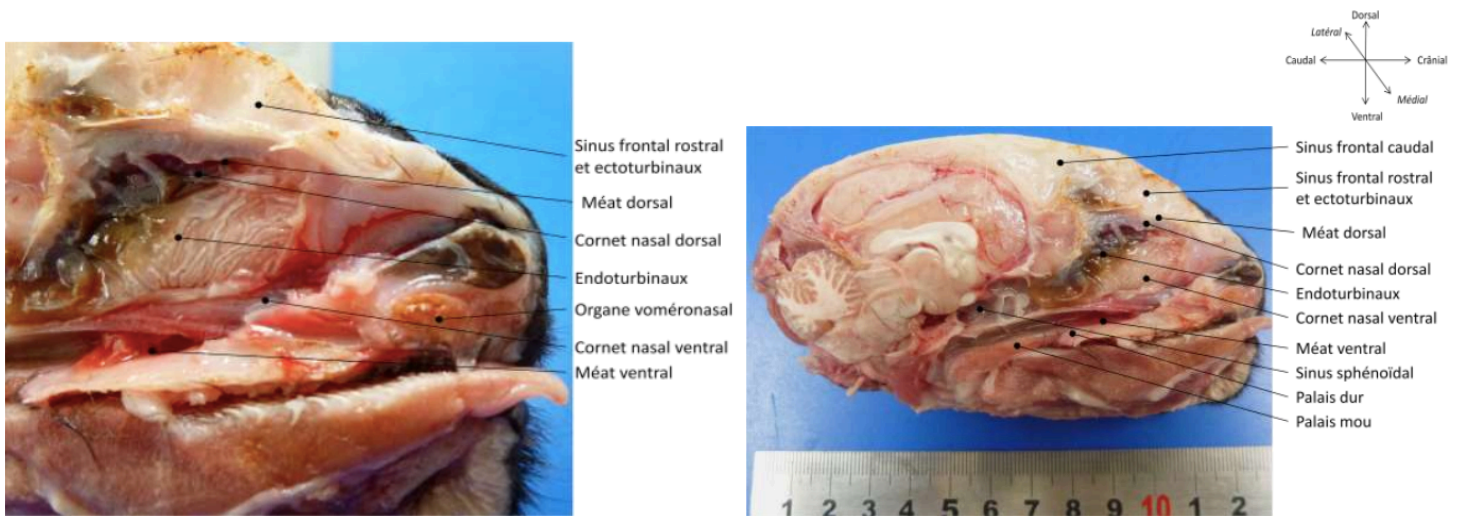
Dans cette partie, un rappel anatomique et histologique des cavités nasales et du nasopharynx chez le chat sera réalisé. Dans un second temps, les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des carcinomes nasaux chez le chat seront détaillés.

A. Rappels anatomiques et histologiques des cavités nasales et du nasopharynx chez le chat

1. Rappels anatomiques

Les voies respiratoires extra-thoraciques du chat comprennent : les narines externes, le vestibule nasal, les cavités nasales, l'organe voméro-nasal (ou de Jacobson), les cornets nasaux, les sinus paranasaux, le nasopharynx, l'oropharynx, le larynx et la partie extra-thoracique de la trachée. La figure 8 présente les différentes parties composant les cavités nasales et le nasopharynx du chat. Elles regroupent les narines (non détaillées sur la coupe), l'organe voméro-nasal, les cornets nasaux et les sinus paranasaux (sphénoïdal et frontaux).

Figure 8 : Anatomie des voies aériennes extra thoraciques du chat (coupe médiane de la tête et ablation du septum nasal) (Del Fabbro, 2014).



2. Rappels histologiques

Les cavités nasales et le nasopharynx sont terminés par les narines externes. Au cours de l'inspiration, l'air entre à travers les narines jusqu'à la portion la plus rostrale de la cavité nasale : le vestibule nasal.

Le vestibule nasal est recouvert d'un épithélium malpighien et kératinisé puis non kératinisé (transition peau / cavité nasale) (Jennings et al., 2017). Cet épithélium n'est localisé qu'à cette portion puis celui-ci est remplacé par l'épithélium respiratoire (Figure 9).

L'épithélium respiratoire est surtout composé de cellules épithéliales ciliées. Il est pseudostrafié et cylindrique. L'épithélium comprend également des cellules basales (cellules souches), des cellules neurosensorielles olfactives (neurones) et des cellules sustentaculaires pigmentées qui maintiennent les cellules neurosensorielles fonctionnelles.

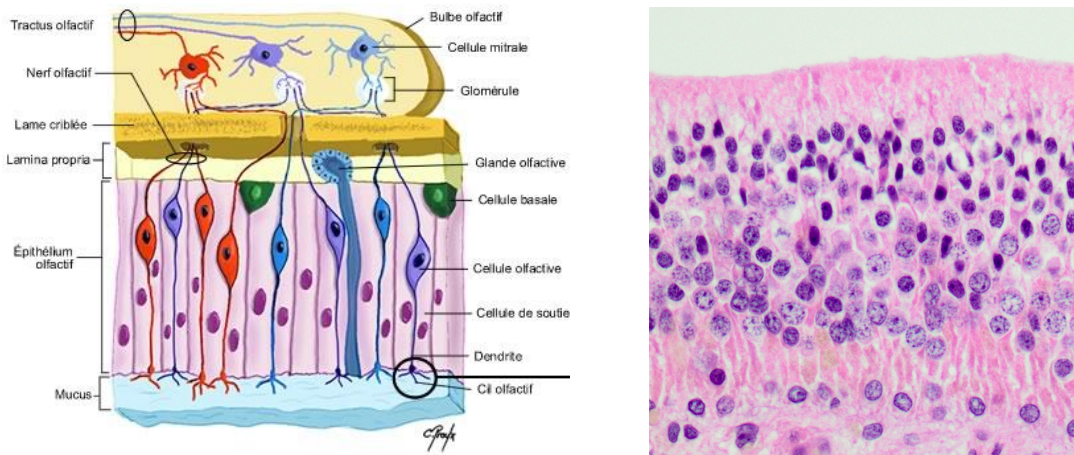
L'épithélium respiratoire repose sur un chorion contenant de nombreuses glandes tubulo-alvéolaires. Le chorion est composé de glandes acineuses séromuqueuses pigmentées (lipofuscine) et de volumineuses fibres nerveuses amyéliniques sensibles.

D'autre part, il existe un tissu lymphoïde propre aux cavités nasales, nommé NALT (*Nasal-Associated Lymphoid Tissue*). Ce tissu permet d'assurer une immunité et une protection locale à l'entrée des voies aériennes.

En ce qui concerne le nasopharynx, on y trouve également une muqueuse respiratoire avec des glandes à mucus uniquement.

La figure 9 reprend les différentes couches cellulaires composant l'épithélium respiratoire au niveau de la muqueuse olfactive.

Figure 9 : Schéma et coupe histologique de la muqueuse olfactive, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine/safran (Jennings et *al.*, 2017).



B. Etude anatomopathologique et clinique des carcinomes nasaux chez le chat

1. Classification et grade histopronostique des tumeurs nasales et nasopharyngées félines

a. Classification anatomopathologique des tumeurs nasales et nasopharyngées félines

Il existe de nombreuses tumeurs pouvant toucher les cavités nasales et le nasopharynx. Le tableau 7 permet de présenter les différentes tumeurs nasales de l'espèce féline.

Tableau 7 : Classification anatomopathologique des tumeurs nasales du chat (Wilson, 2016).

Tumeurs épithéliales	Papillome
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome transitionnel
	Adénocarcinome
	Carcinome adénoquameux
	Carcinome adénoïde kystique
	Carcinome indifférencié
Tumeurs mésenchymateuses	Fibrome/ Fibrosarcome
	Chondrome/ Chondrosarcome
	Hémangiome/ Hémangiosarcome
	Léiomyosarcome
	Rhabdomyome/ Rhabdomyosarcome
	Myxosarcome
	Myoépithéliome
	Sarcome indifférencié
Autres tumeurs	Esthésioneuroblastome (= neuroblaste olfactif)
	Carcinome neuroendocrine
	Tumeurs de la gaine des nerfs périphériques
	Lymphomes
	Mélanome

b. Grading histopronostique des carcinomes nasaux

Une classification existe afin de caractériser le stade histopronostique des tumeurs : il s'agit de la classification TNM (*Tumor Nodes Metastasis*) définie par l'OMS (Tableau 8).

Pour rappel, la classification TNM se base sur la taille de la tumeur primitive, l'envahissement des nœuds lymphatiques et également la présence ou l'absence de métastases à distance. Trois niveaux sont donc pris en compte : local (T), régional (N) et à distance (M).

La classification précise est détaillée dans l'Annexe 1. Elle permet de préciser l'état d'avancement de la tumeur, le pronostic et potentiellement d'orienter sur l'option thérapeutique la plus adaptée pour l'animal.

Tableau 8 : Classification Tumor Nodes Metastasis (Owen *et al.*, 1980).

	Stade	Description	
Tumeur primitive	T0	Pas de signes de tumeur	
	T1	Tumeur unilatérale, une lyse osseuse minime ou absente	
	T2	Tumeur bilatérale et/ou destruction osseuse modérée	
	T3	Tumeur envahissant les structures adjacentes	
Nœuds lymphatiques	N0	Pas de signes d'envahissement des nœuds lymphatiques	
	N1	Nœuds lymphatiques ipsilatéraux mobiles	
		N1a	Nœuds lymphatiques considérés comme non envahis
		N1b	Nœuds lymphatiques considérés comme envahis
	N2	Nœuds lymphatiques ipsilatéraux ou controlatéraux mobiles	
		N2a	Nœuds lymphatiques considérés comme non envahis
		N2b	Nœuds lymphatiques considérés comme envahis
	N3	Nœuds lymphatiques fixes	
Métastases à distance	M0	Pas de signe de métastases à distance	
	M1	Signes de métastases à distance	

2. Incidence

Des études rapportent que parmi 77 chats présentant un jetage et / ou des éternuements chroniques, 30 cas présentaient un processus tumoral, pour une incidence générale de 38,9% (Henderson *et al.*, 2004). Dans la majorité des cas, les processus tumoraux sont strictement localisés à la cavité nasale ou au nasopharynx et une dissémination systémique est rare.

D'autre part, il apparaît que les tumeurs des cavités nasales, nasopharyngées et sinusales chez le chat représentent moins de 1% des tumeurs recensées dans cette espèce (Théon *et al.*, 1995). Cependant, des études plus récentes ont montré que cette incidence serait aujourd'hui plus proche des 8% (Malinowski, 2006 ; Wilson, 2016).

3. Signalement

Il apparaît que les tumeurs nasales et nasopharyngées chez le chat touchent en priorité les individus d'âge moyen (entre 7 et 10 ans principalement). En outre, concernant les carcinomes, il ne semble pas exister de prédispositions raciales ou sexuelles (Mukaratirwa *et al.*, 2001).

Le tableau 6 permet de constater que la grande majorité des néoplasies touchant à l'appareil respiratoire se déclare à un âge moyen compris entre 8 et 15 ans, à l'exception des fibromes qui, eux, se développeraient dans le plus jeune âge des animaux. En revanche, il n'est pas rapporté dans cette étude de prévalence plus importante en fonction du sexe de l'animal.

4. Diagnostic

a. Présentation clinique

En début d'évolution, les signes cliniques (Mukaratirwa *et al.*, 2001) sont souvent frustrés et en général non spécifiques : jetage unilatéral séromuqueux ou mucopurulent (39%), épistaxis (15%), dyspnée inspiratoire (21%). On retrouve plus rarement des éternuements. De même, de la toux peut être observée en cas de sécrétions s'écoulant caudalement, depuis le nasopharynx.

Si la tumeur est envahissante, le jetage initialement unilatéral peut devenir bilatéral après destruction du septum nasal.

La survenue d'un cornage ou ronflement traduit une obstruction de la cavité nasale ou du nasopharynx.

D'autre part, il est possible d'observer d'autres signes moins spécifiques comme un épiphora provoqué par la compression mécanique des canaux lacrymaux, une procidence de la membrane nictitante ou encore une modification de la position de l'œil (exophtalmie), de même qu'une déformation de la face ou du palais dur.

Si la tumeur progresse et s'accompagne d'une lyse de la lame criblée de l'ethmoïde, l'apparition de signes nerveux centraux (ataxie, convulsions, troubles de la vigilance et du comportement...) peut être relevée. En effet, deux tiers des tumeurs nasales ont un point de départ caudal dans la cavité nasale (Mukaratirwa *et al.*, 2001). Ainsi, dans de rares cas, certains chats sont présentés pour des signes neurologiques en absence de troubles respiratoires supérieurs.

Dans les cas les plus avancés, les chats peuvent présenter une léthargie, un amaigrissement, une dysphagie ou une anorexie. En cas d'extension lymphatique, une adénomégalie mandibulaire ou rétro-pharyngienne uni- ou bilatérale peut être détectée.

b. Démarche diagnostique

La biopsie est l'examen incontournable pour confirmer la présence d'une tumeur nasale ou nasopharyngée. La réalisation d'un examen tomodensitométrique reste également nécessaire afin de localiser précisément la lésion et de réaliser un bilan d'extension loco-régionale. L'examen rhinoscopique est déterminant pour caractériser visuellement les lésions et permettre la réalisation de biopsies de qualité.

c. Examen tomodensitométrique

Une étude réalisée par Finck *et al.* (2015) a montré l'intérêt de l'examen tomodensitométrique dans ce contexte. En effet, selon cette étude regroupant des chats et des chiens, le scanner permettrait de différencier une tumeur d'une lésion inflammatoire dans 92% des cas. Cette étude est néanmoins à nuancer, du fait du faible nombre d'individus (22 animaux).

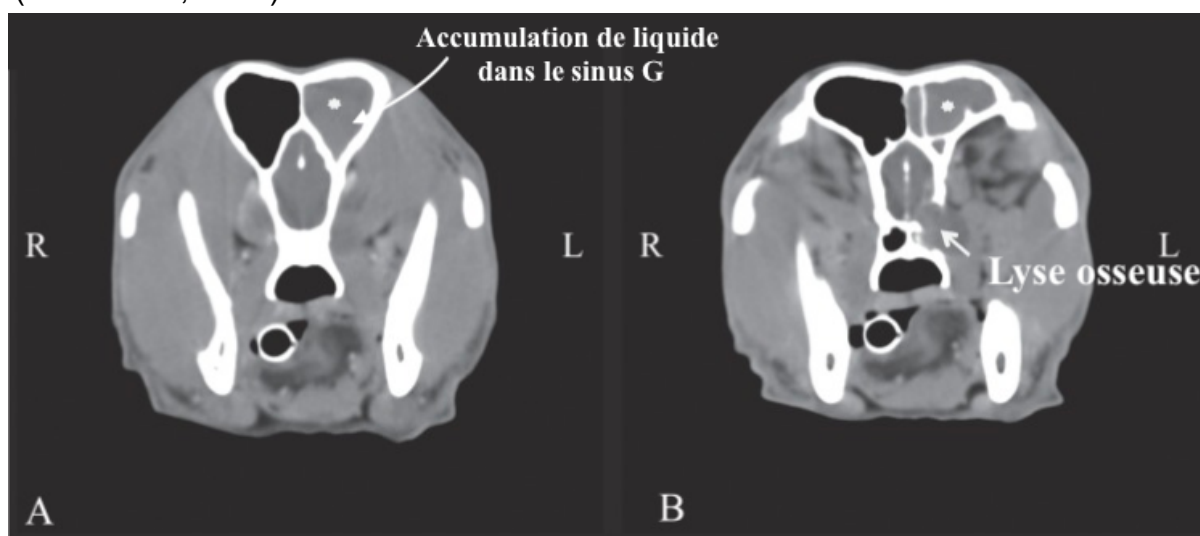
L'examen tomodensitométrique demeure donc un examen fondamental dans la démarche diagnostique des tumeurs du nez et du nasopharynx. Près de 74% des chats présentant une tumeur nasale ou nasopharyngée présentent une lyse osseuse contre seulement 14% des chats présentant une rhinite chronique. Les critères retenus pour différencier un processus tumoral d'un processus inflammatoire regroupent principalement l'envahissement des structures osseuses paranasales et la présence d'une lyse osseuse (Schoenborn *et al.*, 2003).

Les principales modifications à rechercher sur un examen tomodensitométrique lors de tumeur du nez ou du nasopharynx chez le chat sont :

- Une lyse osseuse (Figure 10) ;
- Un effet de masse ;
- Une atténuation / déformation des tissus mous ;
- La déformation de structures extra-nasales ;
- Une atteinte des nœuds lymphatiques locorégionaux (mandibulaires et rétropharyngés) ;
- Une obstruction avec remplissage liquidien des sinus (Figure 10).

De même, l'utilisation de l'imagerie médicale à résonance magnétique (IRM) permet d'augmenter la sensibilité dans l'éventualité d'un envahissement des tissus mous.

Figure 10 : Résultat tomodensitométrique d'un adénocarcinome nasal chez un chat (Finck *et al.*, 2015).



d. Rhinoscopie

L'examen rhinoscopique est un examen de choix (Finck *et al.*, 2015) (tableau 9) pour confirmer la présence d'une tumeur nasale ou nasopharyngée. Bien que l'étude citée dans le paragraphe précédent révèle que l'examen rhinoscopique permet de confirmer une tumeur nasale ou nasopharyngée dans seulement 64% des cas, cette procédure reste relativement spécifique et indispensable pour guider la collecte de biopsies nasales représentatives.

Tableau 9 : Comparaison de la pertinence des examens rhinoscopiques et tomodensitométriques dans différentes tumeurs nasales et nasopharyngées chez le chat (traduit de Finck *et al.*, 2015).

Patient et Espèce	Diagnostic morphologique	Conclusion suite à l'endoscopique	Conclusion suite au scanner
4. Chat	Adénocarcinome	Très en faveur	Pas d'élément en faveur
7. Chat	Adénocarcinome	Très en faveur	
14. Chat	Sarcome	Pas d'élément en faveur	
19. Chat	Carcinome		Compatible avec
21. Chat	Lymphome B		Très en faveur

Les critères à rechercher lors d'une rhinoscopie dans un contexte de suspicion de tumeur nasale ou nasopharyngée sont :

- Des modifications de la muqueuse nasale :
 - Une masse nasale mobile ;
 - Une masse friable au niveau des choanes ;
 - Un aspect prolifératif diffus de la muqueuse ;
 - Une érosion / lyse des cornets nasaux ;
 - Une hyperhémie de la muqueuse ;
- Des exsudats / écoulements.

e. Examen histologique et immunohistochimique

Après la réalisation d'une biopsie le plus souvent endoguidée, l'examen histologique permet de caractériser le processus tumoral. En effet, comme vu précédemment, il existe de nombreux processus néoplasiques de natures différentes et la caractérisation histologique détermine le pronostic et la prise en charge thérapeutique (Harris, 2015). Nagata *et al.* (2014) ont évalué l'intérêt de l'analyse immunohistochimique dans le diagnostic du lymphome et du carcinome nasal ou nasopharyngé chez le chat. Il montre que sur 15 conclusions diagnostiques établies selon l'examen conventionnel (2 observateurs donnant des résultats indépendamment), l'analyse immunohistochimique confirmait le diagnostic dans 3 cas sur 15 et l'infirmais dans 10 cas sur 15.

L'intérêt d'utiliser l'examen histologique et l'analyse immunohistochimique est double : la confirmation du diagnostic et l'orientation pronostique et thérapeutique.

5. Pronostic des carcinomes nasaux chez le chat

Une classification clinique a été proposée afin d'établir un stade, lequel permet d'obtenir une idée du pronostic et de la thérapie dans le cas des tumeurs nasales du chien. Le descriptif de l'étude ne semble pas décrire sa possible application dans le cadre des tumeurs nasales ou nasopharyngées chez le chat. Cependant, Giuliano *et al.* (2020) utilisent cette classification chez le chat, afin d'établir un pronostic de survie (Tableau 10).

Tableau 10 : Classification clinique d'Adams modifiée pour les tumeurs nasales canines (Kuca, 2013).

Stade	Description
I	Restreint aux cavités nasales, au sinus nasal ou paranasal, sans implication osseuse après les cornets nasaux
II	Atteinte osseuse sans implication des orbites ou du tissu sous-cutané ou sous muqueux
III	Atteinte de l'orbite et/ou nasopharyngée et/ou du tissu sous-cutané ou sous muqueux.
IV	Atteinte de la lame criblée et envahissement cérébral

Le pronostic des carcinomes nasaux ou nasopharyngés est sombre, comprenant une durée de survie courte ; ainsi, la médiane de survie sans traitement ou après un traitement chirurgical ou chimiothérapeutique est comprise entre 2 et 4 mois. En revanche, avec l'utilisation de la radiothérapie externe, la médiane de survie augmente et permet d'allonger l'espérance de vie de 8 à 25 mois en fonction du protocole utilisé. A l'issue d'un protocole de radiothérapie externe, une survie de 2 ans a pu être observée pour 20 à 40% des cas (Lana *et al.*, 1997; Baba *et al.*, 2007).

6. Modalités thérapeutiques des carcinomes nasaux

La rhinotomie est une option thérapeutique pouvant être envisagée dans le cas d'un carcinome nasal. Cependant, cette intervention chirurgicale est associée à une morbidité significative (douleur significative et récupération longue et difficile). De plus, il en ressort que la réalisation d'une intervention chirurgicale seule serait associée à des récurrences assez rapides (1 à 12 semaines en moyenne) (Baba *et al.*, 2007). Lorsque la radiothérapie externe est utilisée seule (orthovoltage ou mégavoltage), tous les sujets étudiés présentent une récurrence ou des métastases (au nœud lymphatique local ou aux poumons) 11 mois après l'initiation du traitement (Malinowski, 2006). En revanche, lorsque l'exérèse chirurgicale est associée à un protocole adjuvant de radiothérapie externe, les récurrences semblent plus rares. Ainsi, les éventuelles récurrences sont observées environ 1 an après la réalisation conjointe de ces deux procédures (Malinowski, 2006).

Les effets secondaires de la rhinotomie sont peu marqués. Ces derniers semblent moins négatifs pour la qualité de vie du chat que pour l'espèce canine chez qui une desquamation de la muqueuse nasale ou encore des complications oculaires sont redoutées (Malinowski, 2006).

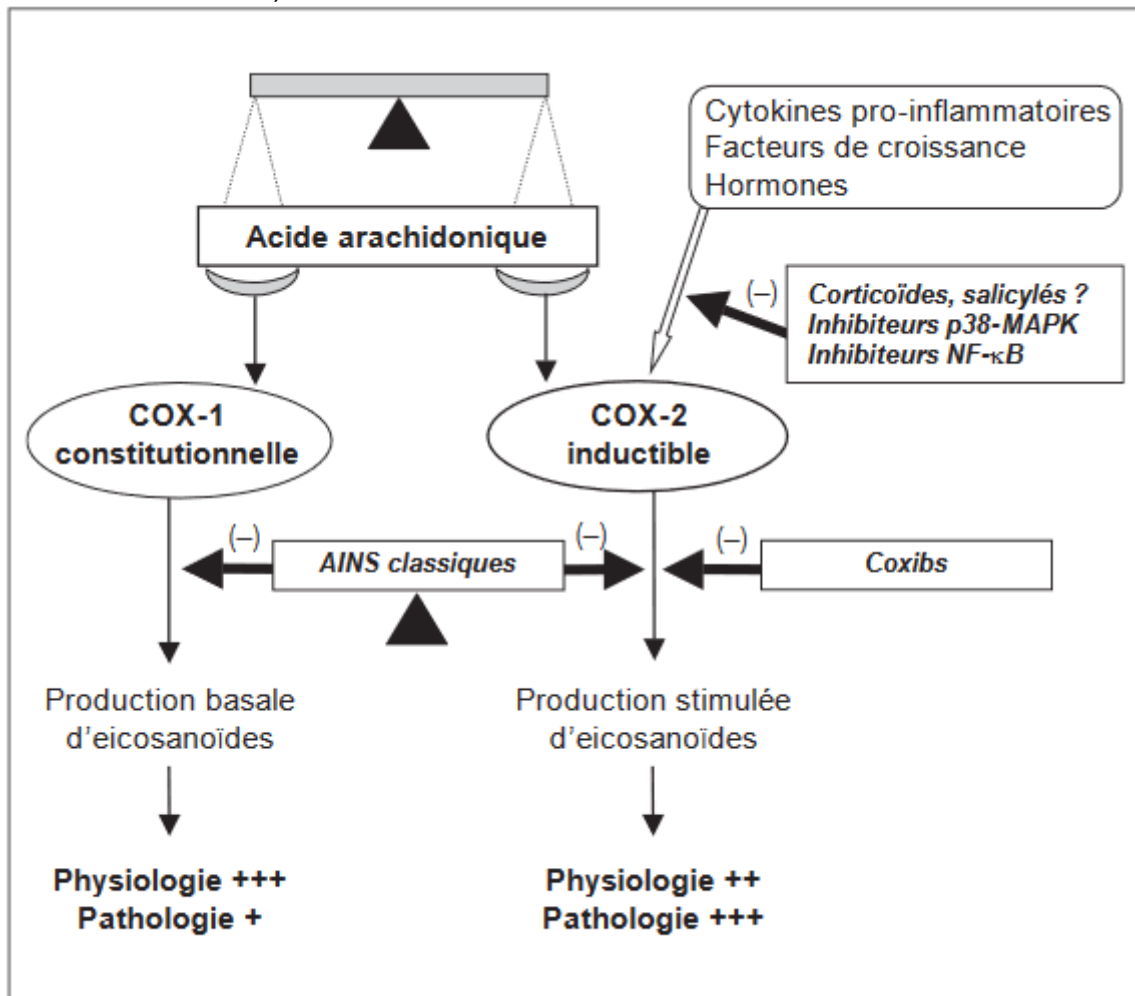
Contrairement à l'étude de Malinowski (2006), une publication plus récente (Vozenin *et al.*, 2019) a montré de meilleurs résultats avec l'utilisation de la radiothérapie seule. En appliquant une dose totale entre 25 et 41 Gray, une rémission macroscopique chez les 6 chats étudiés était observée.

Certaines études ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie comme seule prise en charge. Le cyclophosphamide et la vincristine n'auraient aucun effet sur l'intervalle entre les récurrences. En revanche, le carboplatine serait une option prometteuse dans le cadre du traitement des carcinomes nasaux chez le chat (Malinowski, 2006).

A ce jour, peu de publications concernant les carcinomes nasaux abordent l'utilisation des anti-COX2 dans le cas de carcinomes nasaux ou nasopharyngés chez le chat. Cependant, de nombreuses études montrent qu'il existe un intérêt dans l'application d'anti-COX pour les carcinomes exprimant COX-2 (Knapp *et al.*, 2013).

La figure 11 illustre l'action de différentes molécules sur les voies de signalisations en aval des protéines COX. On peut voir que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) « classiques », du moins les plus répandus, inhibent certes l'action COX-2 dans les processus pathologiques mais également les molécules produites par COX-1. A contrario, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de COX-2, comme les coxib, cible uniquement COX-2.

Figure 11 : Voie d'action des anti-COX dans les carcinomes nasaux chez l'Homme (Jouzeau et al., 2004).



7. Diagnostic immunohistochimique

a. Déroulé de l'immunomarquage

L'immunohistochimie est une méthode de mise en évidence d'un antigène d'intérêt. Cette technique permet de préciser la localisation et l'intensité de l'expression de cet antigène (Rolls et al., 2019).

Les échantillons étant fixés dans de la paraffine sur les lames, la première étape consiste à ôter la couche de paraffine couvrant l'échantillon et à ajouter de la peroxydase exogène afin d'exposer l'antigène d'intérêt, ici COX-2 (Figure 12).

Dans un second temps, il convient d'inhiber les sites pouvant réagir avec l'anticorps primaire qui sera utilisé afin d'éviter des liaisons non spécifiques engendrant des faux positifs.

Ensuite vient la méthode de mise en évidence de l'antigène d'intérêt. Pour cela, un anticorps primaire spécifique de COX-2 est mis en incubation avec le tissu. Ce dernier se fixe alors sur les sites sur lesquels COX-2 est exprimé.

Dans un deuxième temps, un second anticorps, cette fois-ci spécifique de l'anticorps précédemment décrit, est mis en incubation avec l'échantillon. Ce second anticorps est lié à une enzyme qui, lors de la fixation de l'anticorps sur son site d'intérêt engendre une réaction chimique permettant la libération d'un substrat coloré à l'endroit de la fixation.

Par la suite, une contre-coloration peut être réalisée afin d'augmenter le contraste sur la lame et faciliter sa lecture.

Enfin, une lecture de cette lame est réalisée par microscopie optique (Figure 13).

Figure 12 : Etapes cellulaires de la réalisation d'un immunomarquage (Rolls et al., 2019).

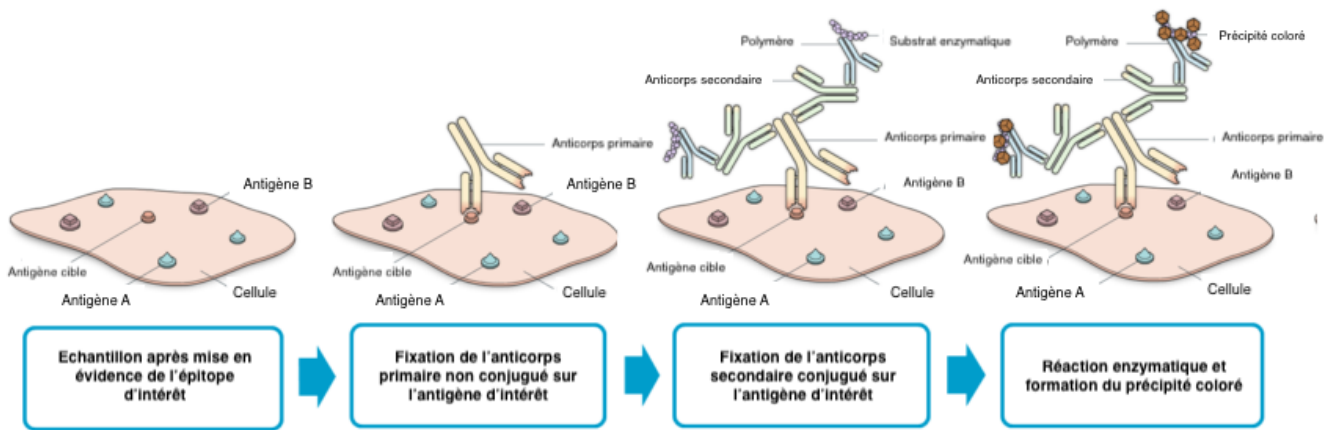
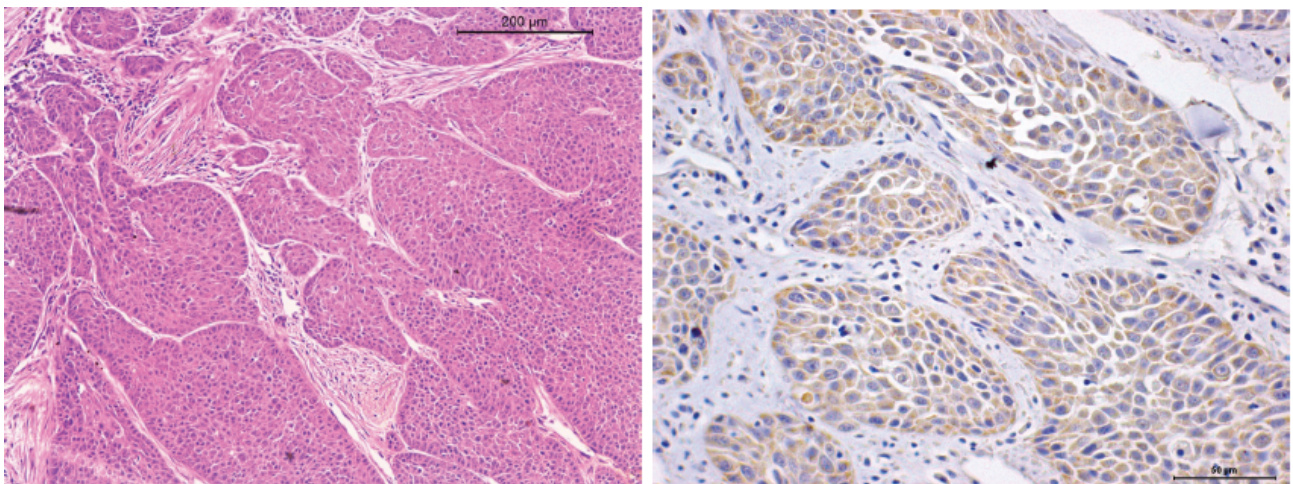


Figure 13 : Histologie (à gauche) et immunomarquage de COX-2 (à droite) d'un carcinome nasal chez un chien (Fonseca-Alves et al., 2014).



b. Evaluation semi-quantitative des résultats

Afin de traiter au mieux les différents résultats obtenus par immunohistochimie, différents auteurs (Fedchenko et al., 2014 ; Bukhari et al., 2015) ont défini une classification pour obtenir une évaluation semi-quantitative de l'expression de COX-2 (Tableau 11). L'utilisation de ces grilles permet de définir différents niveaux d'expression de COX-2 dans les tumeurs. Le tableau 11 est un condensé d'une étude réalisée en 2014 par Fedchenko et al. Celle-ci vise à comparer les différentes méthodes de scoring pour l'immunohistochimie. Il s'avère qu'avec une double entrée, le pourcentage de cellules tumorales et l'intensité de la réponse, il est possible d'obtenir un score d'immunoréaction. Ce dernier est plus fiable et plus reproductible que les autres.

Tableau 11 : Évaluation semi-quantitative de l'expression de COX-2 par immunohistochimie (Fedchenko et al., 2014 ; Bukhari et al., 2015).

A : % de cellules tumorales exprimant COX-2	B : Intensité de la réponse	Score d'immunoréaction (A X B)
0 : Aucune cellule positive	0 : Aucune réaction	0-1 : Négatif
1 : Moins de 5 à 10 %	1 : Réaction moyenne	2-3 : Moyenne
2 : 10 à 30%	2 : Réaction modérée	4-8 : Modérée
3 : 30 à 50%	3 : Réaction intense	9-12 : Fortement positif
4 : Plus de 50 %		

Partie 3 : Etude de l'expression des COX-2 dans les carcinomes nasaux du chat

A. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer qualitativement puis quantitativement l'expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux chez le chat. Un groupe témoin de chats sains a été par ailleurs inclus, chez lesquels une biopsie nasale à l'aveugle a été réalisée. En cas d'expression significative, la pertinence d'un essai thérapeutique ultérieur comprenant des anti-cyclooxygénases pourra être réfléchi dans la prise en charge des tumeurs nasales félines.

L'objectif secondaire de l'étude était d'étudier également la survie des chats et de rechercher l'éventuelle association entre expression de COX-2 et la survie à long terme.

B. Matériels et méthodes

1. Recrutement des cas et critères d'inclusion et d'exclusion

1. Population d'étude

Ont été recrutés des chats présentés au centre hospitalier universitaire de l'école vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2007 et 2020 pour lesquels un diagnostic histologique a été établi. Les chats ayant reçu des AINS pendant une longue durée (>1 mois) préalablement au diagnostic ont été exclus.

De même, les chats dont le diagnostic histologique n'a pas été réalisé par un membre du service d'Anatomopathologie du Biopôle (Maisons-Alfort) n'ont pas été retenus.

2. Signalement

Les données cliniques et paracliniques des chats inclus ont été collectées à partir du logiciel Clovis® utilisé au CHUVA et centralisées dans un tableur.

Les chats ont été identifiés par leur numéro de dossier Clovis® (présenté sous la forme Ax-y, le « A » signifiant Alfort, x étant les deux derniers chiffres de l'année de création du dossier, et y pour le y-ème dossier de cette année. Exemple : A13-140 correspond à un dossier créé en 2013, et il s'agit du 140ème dossier créé cette année-là à Alfort).

Le nom, la race, le sexe, le poids, l'âge et le caractère castré/stérilisé des différents chats ont été recensés lors de leur première admission au CHUVA (Annexe 2).

3. Antécédents médicaux, traitement en cours

Pour chaque chat inclus dans l'étude, il a été recueilli le motif de consultation, la durée d'évolution des signes cliniques et si un traitement antérieur avait déjà été mis en place (nature, durée).

4. Signes cliniques

Différentes informations anamnestiques et cliniques ont été récupérées (Annexe 3, 4 et 5) concernant les chats de l'étude parmi lesquelles, on retrouve :

- L'âge à la présentation des premiers signes cliniques
- La présence d'écoulements nasaux, leur latéralisation, leur aspect, la présence d'une épistaxis
- La présence d'écoulements oculaires (= épiphora), leur latéralisation, leur aspect
- La présence d'éternuements, de toux, ou d'« étternuements à l'envers » (*reverse sneezing*)
- La présence de difficultés respiratoires : tirage nasal ou costal, respiration buccale
- La présence de bruits respiratoires (stridor, stertor)
- La présence d'une modification du comportement alimentaire : dysphagie, dysorexie, anorexie
- La modification de l'état général de l'animal : abattement, hyperthermie, amaigrissement.

L'épistaxis est définie comme un écoulement nasal sanguinolent ou une hémorragie nasale souvent discrète.

Le « *reverse sneezing* », ou « étternuements à l'envers » est un réflexe caractérisé par une forte inspiration, bruyante et gueule fermée, s'accompagnant d'un collapsus du nasopharynx. Il s'agit d'un signe spécifique d'une atteinte nasopharyngée (corps étranger, sécrétions, tumeur, polype, sténose).

Le stertor est une respiration bruyante, proche du ronflement. Il est majoritairement inspiratoire lors d'atteinte des cavités nasales.

5. Examens complémentaires

i. Analyses sanguines

Des analyses sanguines pré-anesthésiques ont été réalisées sur la plupart des chats inclus dans l'étude.

ii. Examen tomodensitométrie

Une majorité des animaux de l'étude ont eu un examen tomodensitométrie (scanner). En fonction des conclusions et du rapport de cet examen, il a été recueilli :

- La latéralisation de la masse / prolifération tumorale, le caractère symétrique de celle-ci
- La présence, la localisation et l'étendue d'une éventuelle lyse osseuse

- La présence de sécrétions ainsi que leur latéralisation
- La présence d'une atteinte sinusale (uni ou bilatérale)
- La présence de comorbidités (atteinte oculaire, auriculaire, lymphatique, réplétion de la bulle tympanique)
- La présence d'un rehaussement des structures osseuses

iii. Rhinoscopie

Un examen endoscopique a été réalisé sur plus de la moitié des chats de l'étude. Cet examen a été réalisé par l'équipe du service de médecine interne du CHUVA. Les différents rapports ont permis l'obtention d'informations (Annexe 6) sur :

- La latéralisation de la lésion
- La présence de sécrétions, leur aspect et leur quantité
- L'aspect de la muqueuse (érythème, œdème, friabilité, érosion)
- La présence d'une sténose ou d'une obstruction des choanes
- La présence et l'étendue d'une éventuelle lyse des cornets

iv. Examen histologique

Seuls ont été inclus les chats pour lesquels l'examen histologique des biopsies nasales a été réalisé par le Biopôle. Il s'agit en réalité d'un impératif quant à l'accessibilité des échantillons afin de réaliser l'analyse immunohistochimique.

v. Bilan d'extension

Un bilan d'extension a été réalisé chez les chats de l'étude. Ce dernier a été réalisé par la réalisation de radiographie thoracique (face / profil droit et gauche) afin de déterminer la présence de métastases pulmonaires. De même, la taille des nœuds lymphatiques locorégionaux a été évaluée lors de l'interprétation des examens tomodensitométriques.

6. Traitements

Les différents traitements envisagés à la suite du diagnostic ont été recensés. Ces derniers ont alors été classés en fonction des familles pharmacologiques auxquelles ils appartiennent (AINS, antibiotiques...) (Annexe 7).

2. Etude immuno-histochimique

a. Prélèvement et préparation des échantillons

Ont été rétrospectivement collectées les biopsies ante-mortem ou post-mortem révélant la présence d'un carcinome. Dix-huit prélèvements de carcinomes nasaux ont

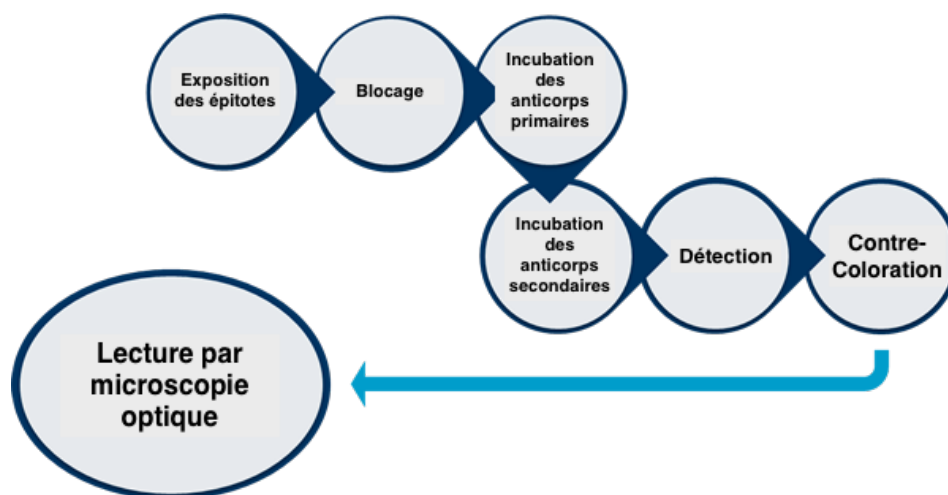
été effectués et archivés depuis 2007. Tous les échantillons ont été fixés dans du formol 10% et fixés dans un bloc de paraffine. Le diagnostic final de carcinome nasal a été établi par un anatomopathologiste sur coupe histologique colorée par l'hématoxyline-éosine-safran (HES).

En outre, cinq chats considérés comme sains ont été prélevés en post-mortem (euthanasie ou décès naturel pour des causes non respiratoires). Des biopsies nasales ont été prélevées dans la journée suivant le décès de ces chats, et analysées par le service d'anatomopathologie du Biopôle afin d'exclure une tumeur nasale débutante. Ces chats seront considérés comme un groupe témoin.

À partir des blocs histologiques archivés, un marquage anti-COX-2 a été effectué par technique immunohistochimique (Figure 14 et 15) et l'expression de la protéine a été évaluée qualitativement et quantitativement par microscopie optique. L'anticorps utilisé pour révéler l'expression de COX-2 était un anticorps monoclonal de lapin dirigé contre COX-2 humain (Cox-2 (D5H5), Cell Signaling, France, 1228S [Lot 0002/06-2016]).

L'anticorps a été validé sur des cellules rénales (*macula densa*) dans lesquelles s'exprime COX-2 de manière physiologique (Doré, 2011).

Figure 14 : Étapes d'une révélation via l'immunohistochimie (Rolls *et al.*, 2019).



b. Analyse des échantillons

Les prélèvements des chats de l'étude ont été fixés dans des blocs de paraffine. Des coupes de 5 microns environ ont ensuite été préparées à partir de ces blocs et déposées sur des lames.

Ces lames sont alors placées dans un automate, le « Ventana Discovery XT » lequel permettait la réalisation du processus immunohistochimique complet. La solution tampon utilisée lors du procédé immunohistochimique était la solution «*Cell Conditioning 1* », c'est un tampon à base de Tris, d'un pH légèrement basique (pH = 8), qui, à des températures élevées, a la propriété de casser les liaisons covalentes formées par le formol dans les tissus.

L'anticorps primaire utilisé était un anticorps anti-COX2 (D5H5) monoclonal de lapin (Cell Signaling 12282S [Lot 0002/06-2016]).

Dans le cadre de l'étude, la solution d'anticorps a été diluée au 1/500^{ème} et le temps d'incubation de l'échantillon a été de 32 minutes à 37°C.

L'anticorps secondaire, « OmniMap anti-Rabbit HRP » (Ventana Roche, OmniMap anti-Rb HRP 4311), utilisé a été mis en contact avec l'échantillon et incubé pendant 16 minutes.

La révélation a été par la suite réalisée avec un kit de détection « Omni-UltraMap HRP XT » (commercialisé par Ventana, Roche) qui couple l'anticorps secondaire avec la peroxydase de Raifort.

L'ensemble des informations concernant la technique immunohistochimique est résumé dans la figure 15, adapté du tableau fourni par le Biopôle de l'EnvA.

Figure 15 : Protocole d'immunohistochimie et caractéristiques des anticorps utilisés lors de notre étude (Biopôle de l'EnvA).

COX-2 (D5H5) : Anticorps monoclonal de lapin	
Ventana Discovery XT	
Programme n° :	582
Déparaffinage	EZ Prep Standard
Conditionnement cellulaire	CC1 Standard
Bloqueurs : biotine endogène	Sans
Bloqueurs supplémentaires	Sans
Anticorps primaire	1/500ème (x µg/mL)
Temps et température	32 min à 37°C
Post fixation	Sans
Anticorps secondaire	Omap anti-Rb HRP [4311] 16 minutes
Kit de détection	Omni-UltraMap HRP XT
Contre coloration à l'aide de l'hématoxyline	4min
Traitement post coloration	4min
Anticorps	Cell Signaling 12282S [Lot 0002/06-2016 /-20°C
Marquage attendu	Cytoplasmique

C. Résultats

Dix-huit cas de carcinomes nasaux ont été inclus avec une moyenne de 1,5 cas par an.

1. Signalement

a. Race et sexe

Parmi notre cohorte de 18 chats, une majorité de chats dits européens (78 % soit 14 animaux) a été observée. La seconde race la plus représentée était la race Sacré de Birmanie (11 % soit 2 animaux). Et enfin on retrouvait, le Ragdoll (6%, 1 animal) et le Maine Coon (6 %, soit 1 animal) (Figure 16, Tableau 12).

Figure 16 : Répartition des différentes races au sein de la cohorte.

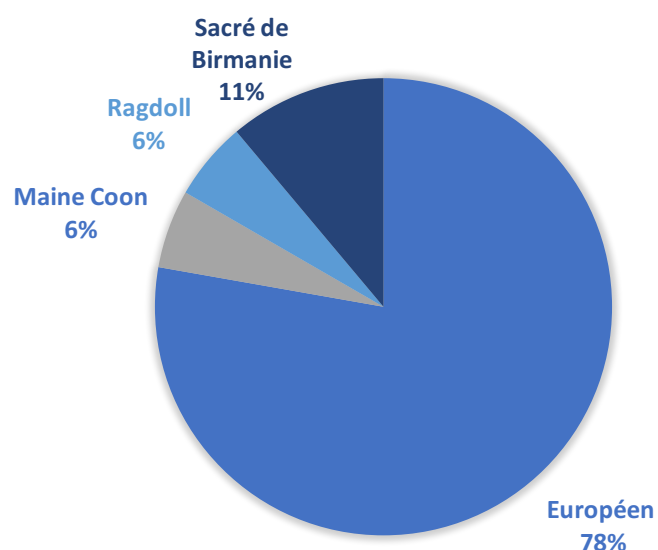


Tableau 12 : Répartition des chats de l'étude en fonction de leur race.

Races	Nombre d'individus	Pourcentage
Européen	14	77,8 %
Maine Coon	1	5,6 %
Ragdoll	1	5,6 %
Sacré de Birmanie	2	11,1 %
Total	18	100 %

L'âge moyen des animaux présentés était de 14 ans ([5,5-23]) avec une médiane à 13,5 ans.

En ce qui concerne la répartition des sexes, les mâles et les femelles étaient représentés dans des proportions équivalentes, 50% de mâles et 50% de femelles. Parmi eux, les femelles stérilisées et les mâles castrés étaient majoritaires (respectivement 7 chattes et 8 chats, représentant 83% de la population totale). Les chats entiers mâles et femelles représentaient quant à eux 17% de la population avec, de nouveau, des proportions quasi équivalentes (2 femelles entières et 3 mâles non castrés) (Tableau 13).

Tableau 13 : Répartition des chats de l'étude en fonction de leur sexe (entiers et stérilisés confondus).

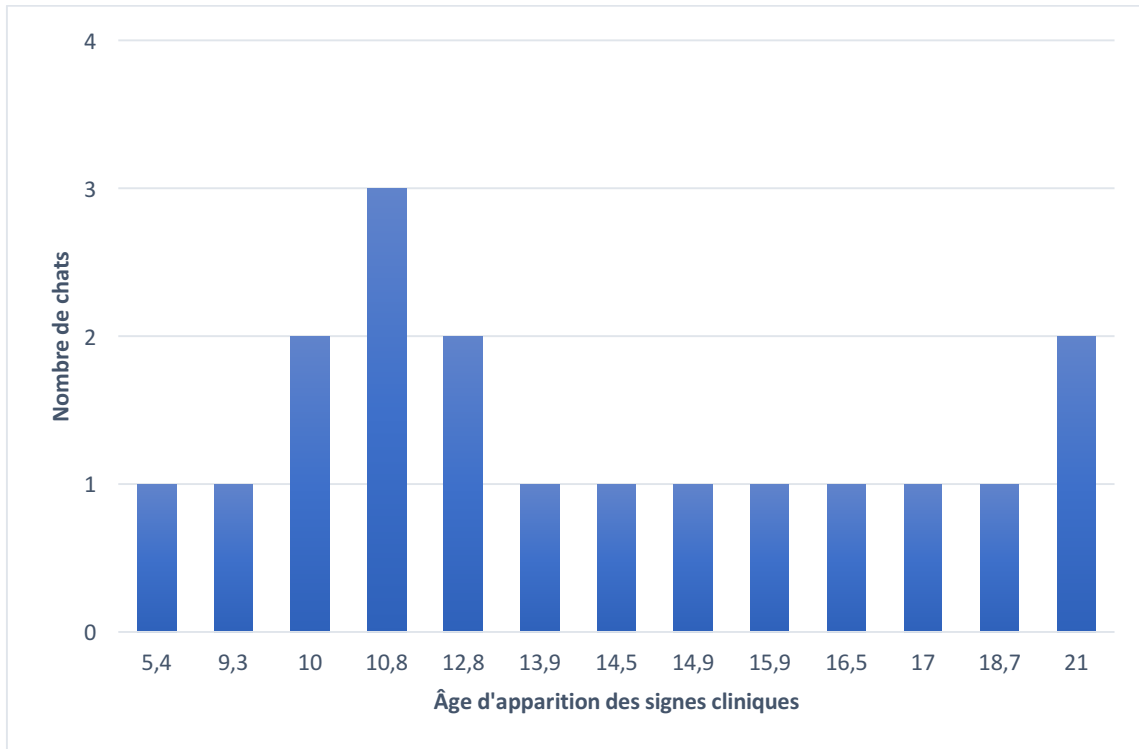
Sexe	Nombre d'individus	Pourcentage
Mâle	9	50 %
Femelle	9	50 %
Total	18	100 %

b. Âge

Deux informations ont été récoltées quant à l'âge des animaux ; leur âge à la première présentation en clinique au CHUVA et l'âge à l'apparition des signes cliniques.

Outre deux animaux dont la durée d'évolution des signes cliniques n'a pas été précisée, l'âge à l'apparition des signes cliniques variait entre 5,4 ans et 21 ans, avec une médiane de 13,4 ans (Figure 17).

Figure 17 : Répartition des chats atteints de carcinomes nasaux en fonction de leur âge, au moment de l'apparition des signes cliniques.



2. Signes cliniques et évolution des signes cliniques

a. Motif de consultation et signes cliniques

Les motifs de consultation des animaux, pour lesquels un diagnostic de carcinome nasal a été établi, étaient divers. Dans notre étude, 6 motifs ont été retrouvés :

- Difficultés respiratoires avec anorexie
- Apparition d'une épistaxis
- Apparition d'une déformation de la face
- Présence d'un jetage (muco)purulent
- Apparition de lésions ulcératives au niveau du planum nasal
- Présence d'éternuements chroniques et d'un larmoiement

La répartition de ces différents motifs de consultation est regroupée dans la Figure 18.

Les signes cliniques présentés au cours de la première consultation au CHUVA par les 18 animaux de l'étude sont indiqués dans le Tableau 14 et dans l'Annexe 8.

Soixante-six pourcents des chats de l'étude présentaient un jetage nasal. De même l'observation d'une épistaxis et d'une dyspnée a été constatée chez la moitié des cas pour chacun de ces signes.

Figure 18 : Répartition des motifs de consultation au CHUVA pour les chats atteints de carcinomes nasaux.

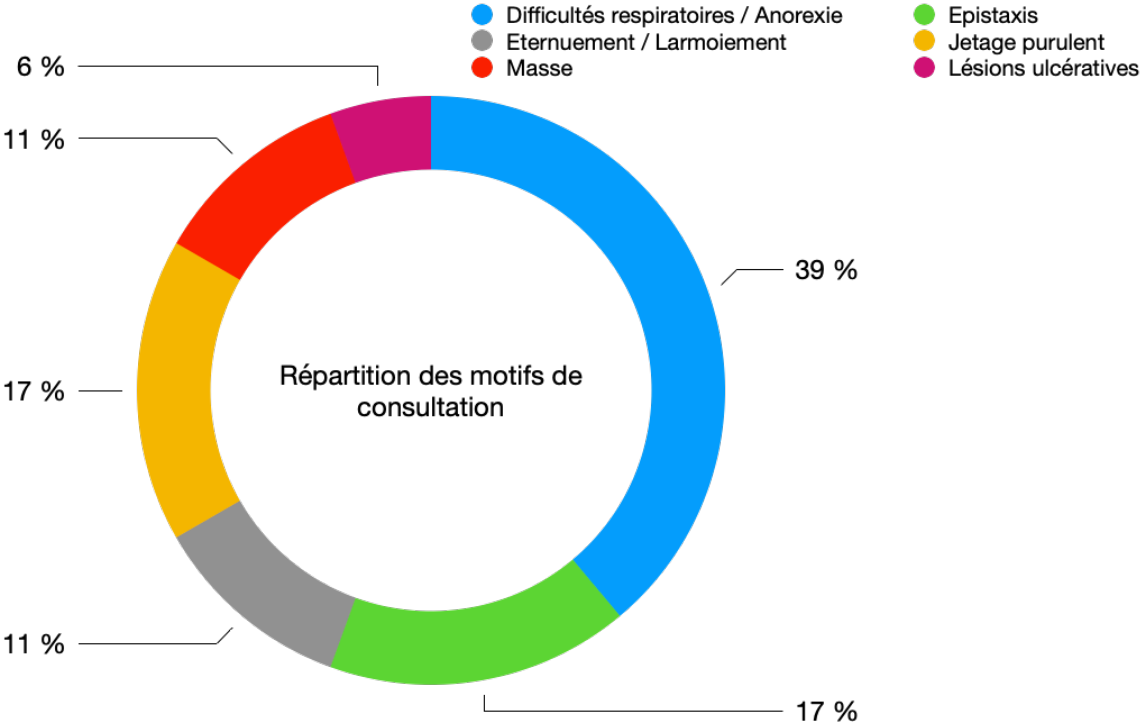


Tableau 14 : Signes cliniques présentés lors de la consultation au CHUVA pour les chats atteints de carcinomes nasaux.

Signes cliniques		Fréquence d'observation	Intervalle de confiance à 95%
Ecoulements nasaux		66,7 %	[44.9% , 88.5%]
Latéralité	Unilatéral	50,0 %	[26.9% , 73.1%]
	Bilatéral	16,7 %	[0.0% , 33.9%]
Aspect	Sanguinolent	33,3 %	[11.5% , 55.1%]
	Purulent	27,8 %	[7.1% , 48.5%]
	Mucopurulent	16,7 %	[0.0% , 33.9%]
Perméabilité des colonnes nasales		56,3%	[40,0% , 80.6%]
Ecoulements oculaires		27,8 %	[7.1% , 48.5%]
Latéralité	Unilatéral	22,2 %	[3.0% , 41.4%]
	Bilatéral	5,6 %	[0.0% , 16.2%]
Aspect	Séreux	27,8 %	[7.1% , 48.5%]
	Muco purulent	0,0 %	[0.0% , 16.7%]
Gonflement périoculaire		11,1%	[0.0% , 26.5%]
Alopécie périoculaire		11,1%	[0.0% , 26.5%]
Déformation faciale		16,7%	[0.0% , 35,0%]
Adénomégalie		11,1%	[0.0% , 26.5%]
Eternuements		61,1 %	[38.6% , 83.6%]
Dyspnée		50,0 %	[26.9% , 73.1%]
Respiration sifflante		27,8 %	[7.1% , 48.5%]
Toux		33,3 %	[11.5% , 55.1%]
Stertor		22,2 %	[3.0% , 41.4%]
« Reverse Sneezing »		5,6 %	[0.0% , 16.2%]
Dysphagie		22,2 %	[3.0% , 41.4%]
Epistaxis		50,0 %	[26.9% , 73.1%]
Anorexie / Dysorexie		33,3 %	[11.5% , 55.1%]
Hyperthermie		11,1 %	[0.0% , 25.6%]
Abattement		27,8 %	[7.1% , 48.5%]

Parmi les comorbidités retrouvées dans notre cohorte, un chat était atteint d'une maladie rénale chronique. Trois des dix-huit chats présentaient une hyperthyroïdie.

b. Évolution des signes cliniques

Il a été délicat d'étudier l'évolution des signes cliniques (Tableau 15) chez les chats inclus. En effet, la notion de dégradation a été employée en cas d'apparition de nouveaux signes cliniques, ayant pu par ailleurs conduire à procéder à une euthanasie. Cependant, il est possible de voir que 4 animaux ont présenté une amélioration clinique.

Tableau 15 : Évolution des signes cliniques pour les chats atteints de carcinomes nasaux.

Évolution général	Pourcentage	Pourcentage corrigé
Amélioration	22,2 %	33,4 %
Dégradation	38,9 %	58,3 %
Stabilisation	5,6 %	8,3 %
Non rapporté	33,3 %	

3. Examens complémentaires

a. Examens sanguins

Un tableur a été créé et recense les différentes informations disponibles, analyses biochimiques, hormonales, hématologiques, électrolytiques ainsi que des informations complémentaires (Annexe 9 et 10).

Un bilan biochimique complet et / ou hématologique a été réalisé sur 12 chats (Figure 19). Parmi eux, 6 chats présentaient une hyperprotéïnémie soit 46,2%. Le caractère clonal de celle-ci n'a néanmoins pas été évalué par une électrophorèse des protéines sériques.

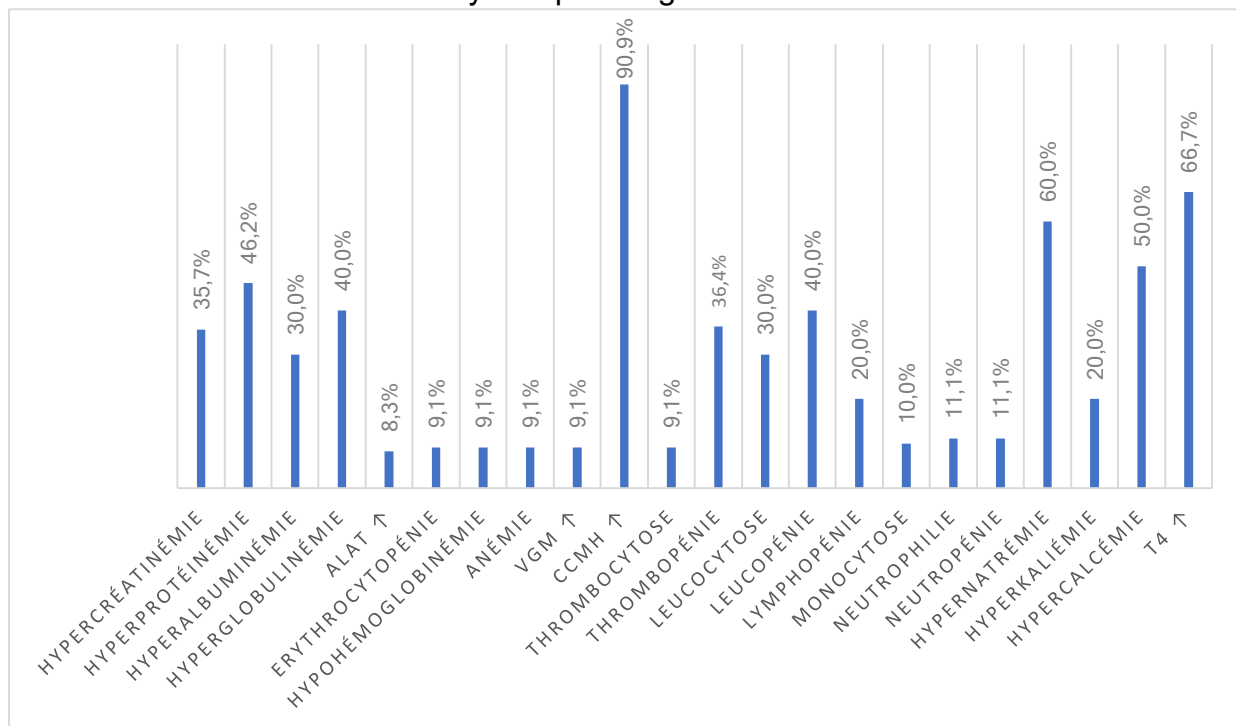
Une anémie microcytaire normochrome a été retrouvée sur l'un des chats de l'étude, soit 9% des animaux étudiés. Quatre chats présentaient une thrombopénie (soit 36% des animaux) et un chat présentait une thrombocytose. Quatre et trois chats présentaient respectivement une leucopénie et une leucocytose.

Cinq chats de l'étude présentaient une créatininémie augmentée, soit 36%. Parmi les 3 chats ayant eu un bilan thyroïdien, 2 d'entre eux présentaient une hyperthyroïdie soit 67%.

Un bilan électrolytique a été effectué sur 5 des 12 chats ayant eu un bilan sanguin. Aucun des chats ne présentait de diminution des concentrations sériques en sodium, potassium ou calcium. Cependant, une hypernatrémie et une hyperkaliémie ont été détectées chez respectivement 2 et 1 cas.

Figure 19 : Modification des paramètres sanguins parmi les chats atteints de carcinomes nasaux ayant eu des analyses sanguines.

ALAT : Alanine aminotransférase, CCMH : Concentration sanguine en hémoglobine, VGM : Volume globulaire moyen, T4 : Thyroxine totale, ↗ : augmentation de la concentration ou de l'activité enzymatique sanguine



b. Examen d'imagerie

i. Examen tomodensitométrique

Chez 13 des 18 chats de l'étude, un examen tomodensitométrique des cavités nasales a été réalisé. Celui-ci a été relu par des imageurs spécialisés (Annexe 11 et 12).

Les caractéristiques des lésions tomodensitométriques sont répertoriées dans le Tableau 16 avec les intervalles de confiance.

L'atteinte des cavités nasales était bilatérale pour 6 chats (46%) et les lésions étaient alors asymétriques pour tous ces chats.

Une lyse osseuse concernait 69% des chats. Cette lyse concernait principalement les cartilages nasaux ou la lame criblée.

De même, chez 85% des chats, une réplétion du sinus temporal était observée.

Tableau 16 : Lésions visibles à l'examen tomodensitométrique des cavités nasales chez les chats atteints de carcinomes nasaux.

		Fréquence d'observation	Intervalle de confiance à 95%
Scanner		72 %	[52% , 93%]
Latéralisation de l'atteinte	Unilatérale	54 %	[27% , 81%]
	Bilatérale	46 %	[19% , 73%]
Symétrie	Symétrique	0 %	[0% , 50%]
	Asymétrique	100 %	[50% , 100%]
Lyse osseuse		69 %	[44% , 94%]
Atteinte de la lame criblée		34%	[10% , 57%]
Sécrétions		62 %	[35% , 88%]
Effet masse		46 %	[19% , 73%]
Atteinte sinusale		85 %	[65% , 100%]
Latéralité	Unilatérale	46 %	[16% , 75%]
	Bilatérale	55 %	[25% , 84%]
Nœuds lymphatiques atteints		46 %	[19% , 73%]
Comorbidité (atteintes oculaires ou auriculaires)		0 %	[0% , 23%]
Atteinte des bulles tympaniques		0 %	[0% , 23%]
Rehaussement		31 %	[6% , 56%]

ii. Rhinoscopie

Un examen rhinoscopique a été réalisé chez 8 chats. Les caractéristiques des lésions endoscopiques sont répertoriées dans le Tableau 17. Les lésions étaient présentes de manière bilatérale dans 50 %. Pour 5 et 6 chats sur 8, une obstruction des choanes et une sténose des cavités ont été respectivement observées.

Tableau 17 : Lésions visibles à la rhinoscopie chez les chats atteints de carcinomes nasaux.

		Fréquence d'observation	Intervalle de confiance à 95%
Endoscopie		44 %	[21%, 67%]
Latéralité	Unilatérale	50 %	[15%, 85%]
	Bilatérale	50 %	[15%, 85%]
Lyse		25 %	[0%, 55%]
Muqueuse friable		25 %	[0%, 55%]
Obstruction des choanes		63 %	[29%, 96%]
Sécrétions		38 %	[4%, 71%]
Sécrétions mucopurulentes		13 %	[0%, 35%]
Présence d'un rétrécissement nasopharygé		75 %	[45%, 100%]

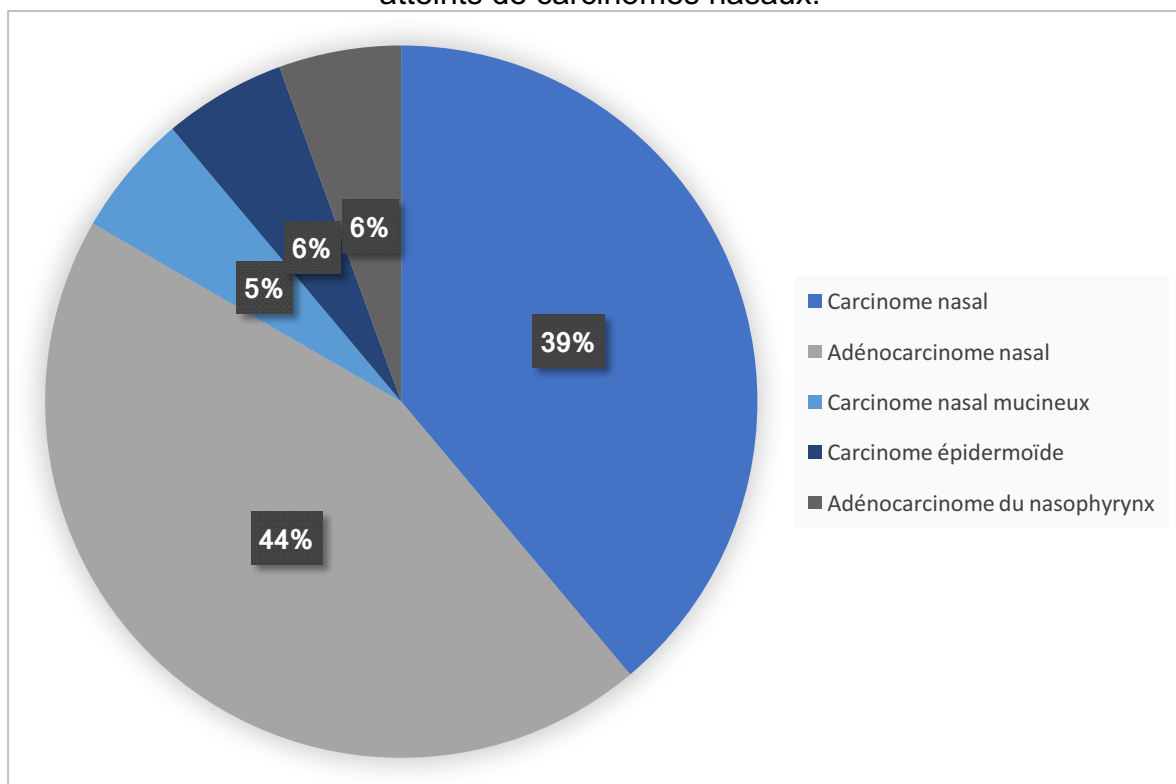
iii. Bilan d'extension

Un bilan d'extension a été réalisé sur 15 chats de l'étude (Annexe 13). Quatre chats présentaient des métastases, soit 27% : 2 d'entre eux (50%) présentaient des métastases pulmonaires et pour les 2 autres des métastases ganglionnaires ont été détectées.

c. Examen histologique

Un examen histologique a été réalisé pour établir un diagnostic pour chacun des 18 cas retenus pour l'étude. Parmi les diagnostics retenus, on observe 8 adénocarcinomes nasaux, soit 44% des chats. On observe également 7 carcinomes nasaux, soit 39% des chats (Figure 20, Annexe 14).

Figure 20 : Répartition des différents diagnostics histologiques établis chez les chats atteints de carcinomes nasaux.



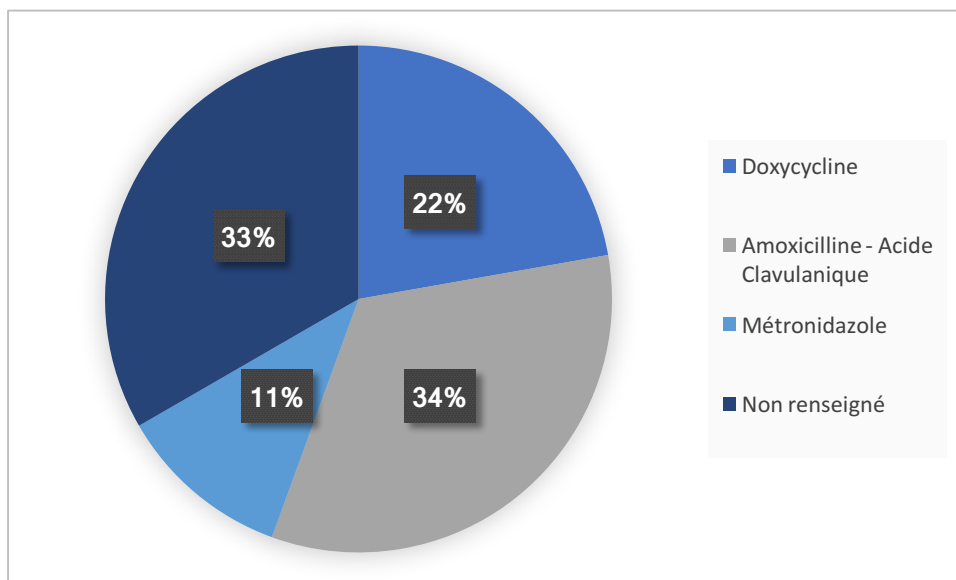
4. Traitements

Parmi les 18 chats de l'étude, 12 (67% des chats) ont suivi un traitement (Figure 21).

a. Antibiothérapie

Une antibiothérapie a été prescrite pour 75 % des chats de l'étude. Les différentes molécules prescrites incluaient la doxycycline, l'association amoxicilline-acide clavulanique et le métronidazole.

Figure 21 : Antibiotiques utilisés pour le traitement des chats atteints de carcinomes nasaux.



b. Utilisation des anti-inflammatoires

Pour 5 chats (soit 40%), une corticothérapie a été prescrite. La molécule utilisée dans l'ensemble des cas était la prednisolone.

En ce qui concerne les AINS, 7 chats en ont reçu, soit 58% des chats de l'étude. Un chat a reçu du piroxicam. Pour les autres, le méloxicam a été administré.

c. Chimiothérapie, thérapie ciblée & radiothérapie

Parmi les animaux de l'étude, du masitinib a été prescrit pour un chat ce qui s'est accompagné d'une amélioration de l'état général. De même, un protocole de radiothérapie externe a été réalisé chez un seul chat.

d. Rhinotomie

Deux chats ont subi une rhinotomie. Elles se sont déroulées sans complication et par un abord ventral. Cependant, une rechute clinique a été observée dans les mois suivant l'acte chirurgical pour les deux cas.

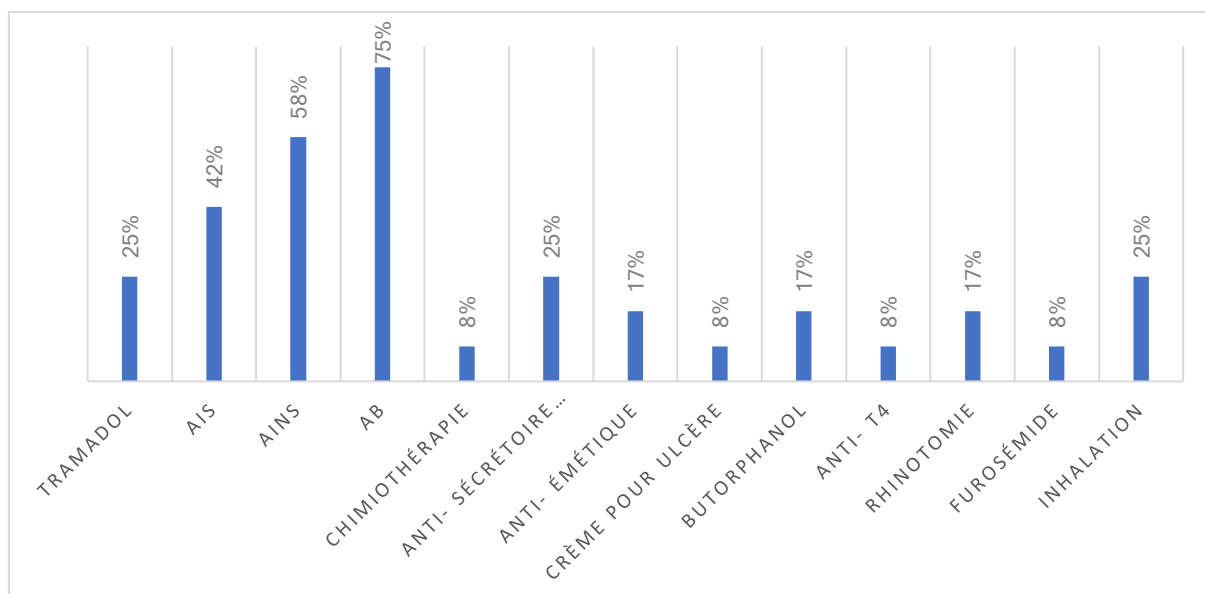
e. Autres traitements

D'autres traitements à visée palliative ont été prescrits (Figure 22). On retrouve des dérivés morphiniques avec l'usage de tramadol pour 3 chats et de butorphanol chez 2 chats.

Des nébulisations à l'aide de sérum physiologique hypertonique ont été recommandées pour 3 des 12 chats traités.

De même, il est retrouvé l'utilisation d'anti-émétique, de crèmes pour ulcères ou de furosémide afin d'améliorer le confort des chats.

Figure 22 : Répartition des chats atteints de carcinomes nasaux en fonction des différents traitements instaurés (N = 12).



5. Evaluation immunohistochimique de COX-2

Des coupes histologiques de rein de chat (témoin positif pour l'immunohistochimie) ont montré un marquage cytoplasmique des cellules de la *macula densa*, validant la technique sur tissus félines (Figure 22 et 23).

Les différents échantillons ont été traités et analysés afin de vérifier l'expression de COX-2 dans les cellules tumorales (Tableau 19).

Figure 23 : Coupe histologique de rein de chat traitée par immunohistochimie sans anticorps primaire.

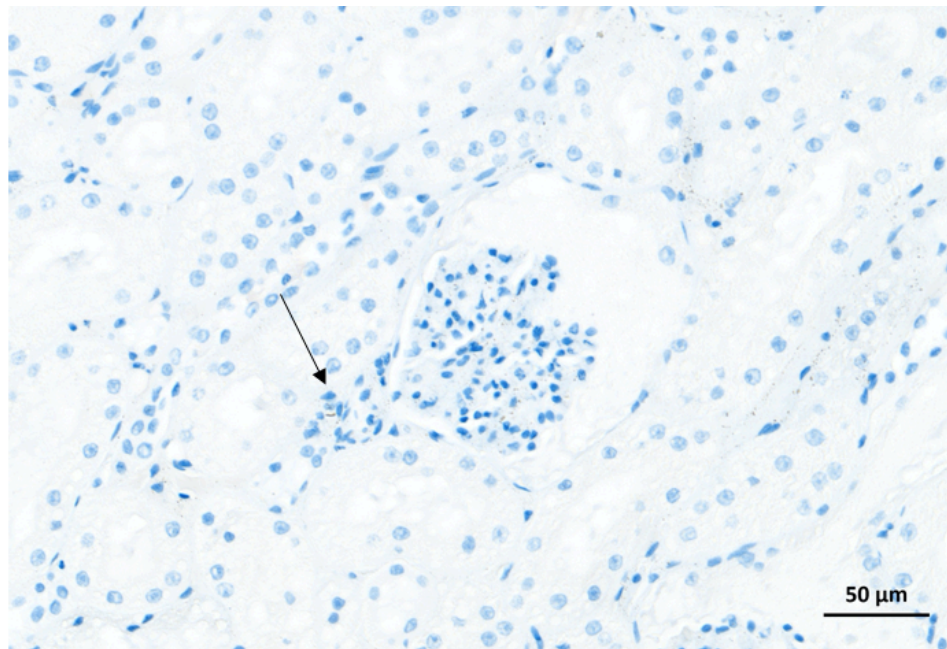
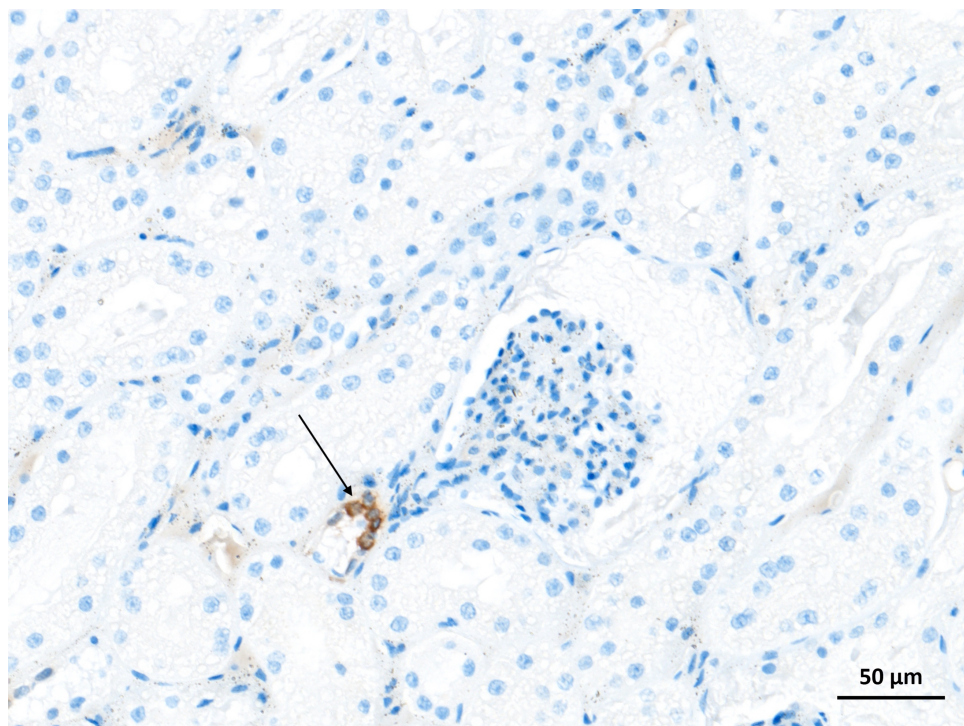


Figure 24 : Coupe histologique de rein de chat traitée par immunohistochimie avec anticorps primaire.

La zone pointée par la flèche correspond à la macula densa.



Les figures 23 et 24 servent de témoins respectivement positif et négatif à notre expérience. La figure 23 correspond à une coupe histologique de rein de chat, centrée

sur un glomérule rénal. La zone pointée par la flèche correspond à la *macula densa*. Cette zone exprime physiologiquement des COX-2. Sur cette lame, l'anticorps primaire n'a pas été ajouté, on remarque donc une absence de marquage (**témoin négatif**). Ceci permet de voir que sans anticorps primaire, il n'y a pas de fixation de l'anticorps secondaire et donc une absence de coloration. La lame sert de **témoin négatif**.

La figure 24 correspond également à une coupe histologique de rein de chat. Cette fois-ci, la lame a subi le procédé immunohistologique complet. Il est possible de voir un marquage cytoplasmique des cellules de la *macula densa*, lesquelles expriment COX-2. Cette lame permet de confirmer que le marquage fonctionne correctement. La lame sert alors de **témoin positif**.

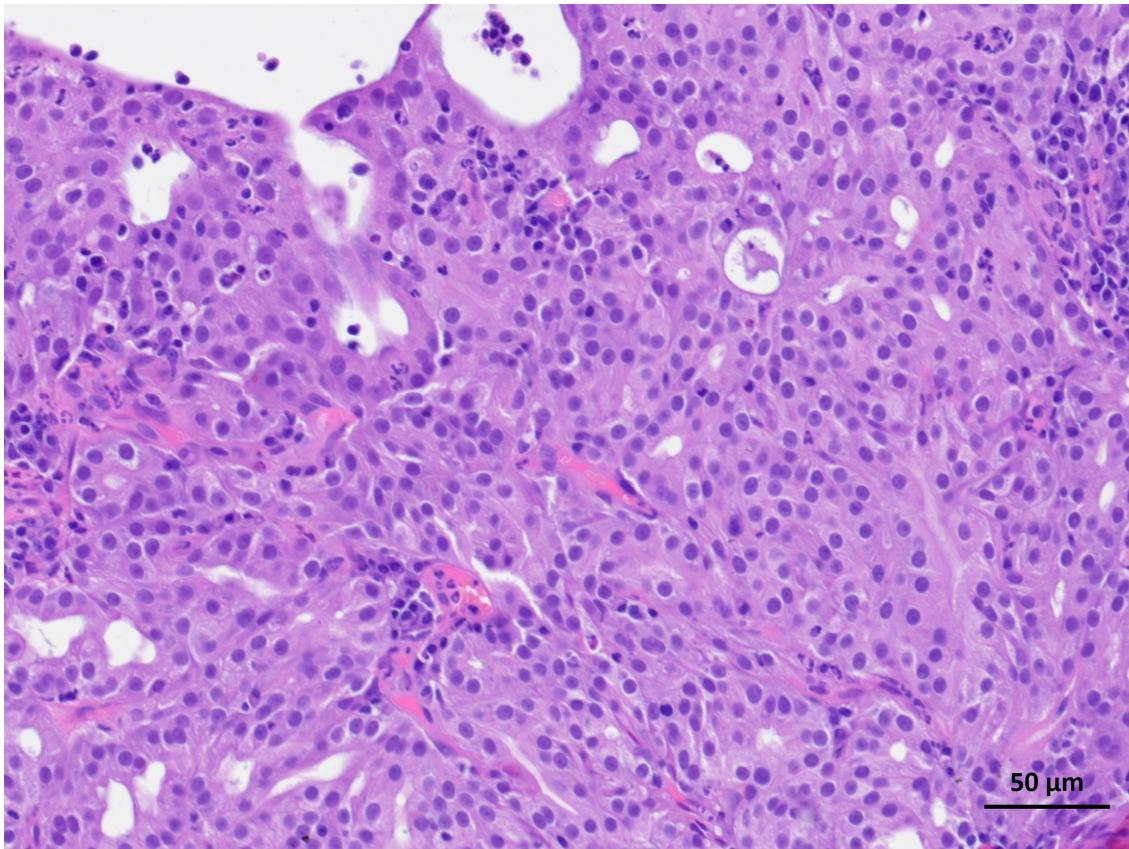
Tableau 18 : Résultat de l'examen immunohistochimique des chats de l'étude.

		Fréquence d'observation	Intervalle de confiance à 95%
Score A	0	72 %	[52% , 93%]
	1	28 %	[7% , 49%]
	2	0%	[0% , 17%]
	3	0 %	[0% , 17%]
Score B	0	78%	[59% 97%]
	1	22 %	[3% , 41%]
	2	0 %	[0% , 17%]
	3	0 %	[0% , 17%]
Score immunoréaction	0	78%	[59% , 97%]
	1	22 %	[3% , 41%]
	2	0%	[0% , 17%]
	3	0%	[0% , 17%]

Les résultats détaillés sont repris en Annexe 15 et synthétisés dans le tableau 18. La grande majorité des tumeurs étudiées n'exprimait pas COX-2 (14 animaux, soit 78%).

Quatre chats présentaient un score d'immunoréaction de 1, soit 22% des chats étudiés.

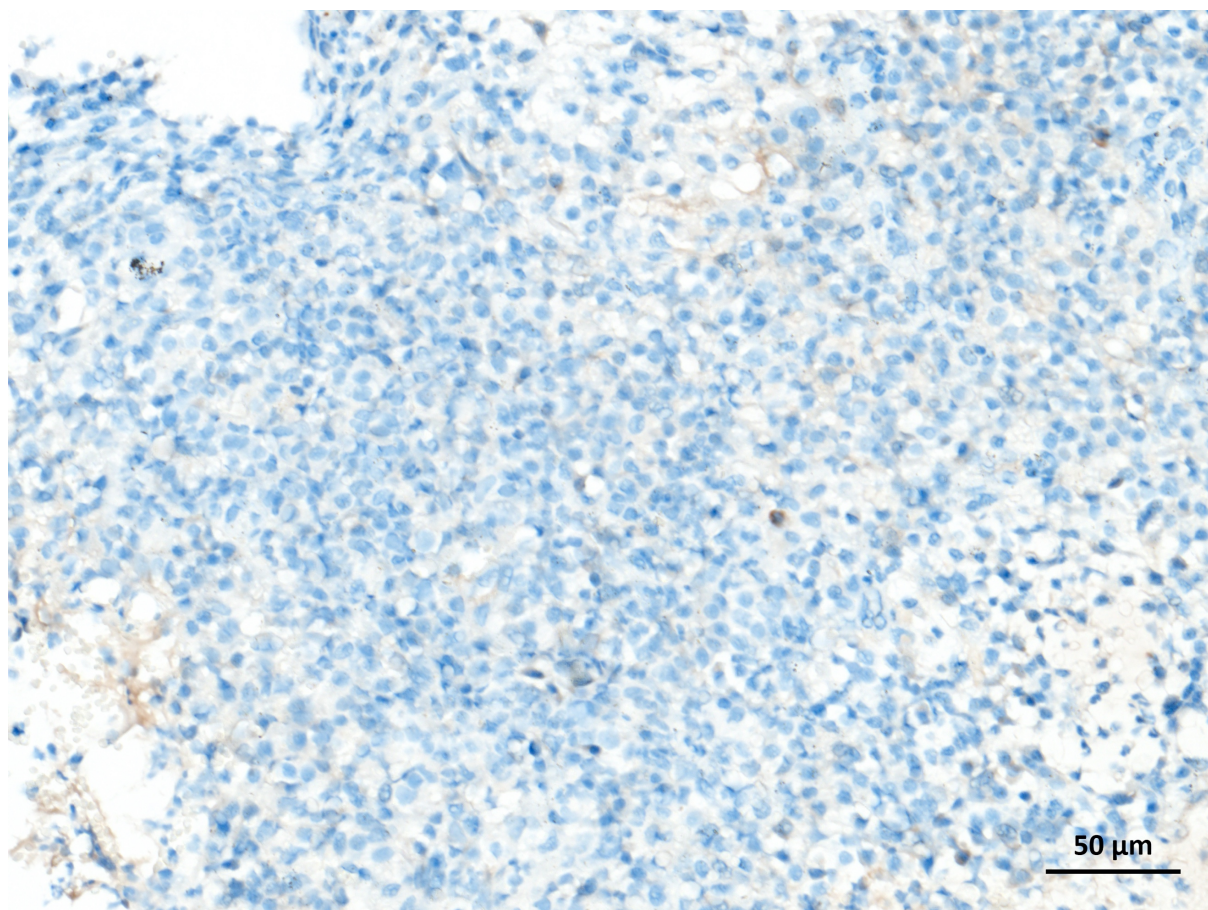
Figure 25 : Coupe histologique du carcinome nasal du chat n°18 colorée à l'hémalun éosine safran.



La coupe histologique de la figure 25 a été obtenue à partir du bloc ayant permis d'établir le diagnostic final de carcinome nasal. Il est possible d'y voir un nombre important de cellules au sein desquelles on peut retrouver une anisocytose, une anisocaryose ou encore des figures de mitoses.

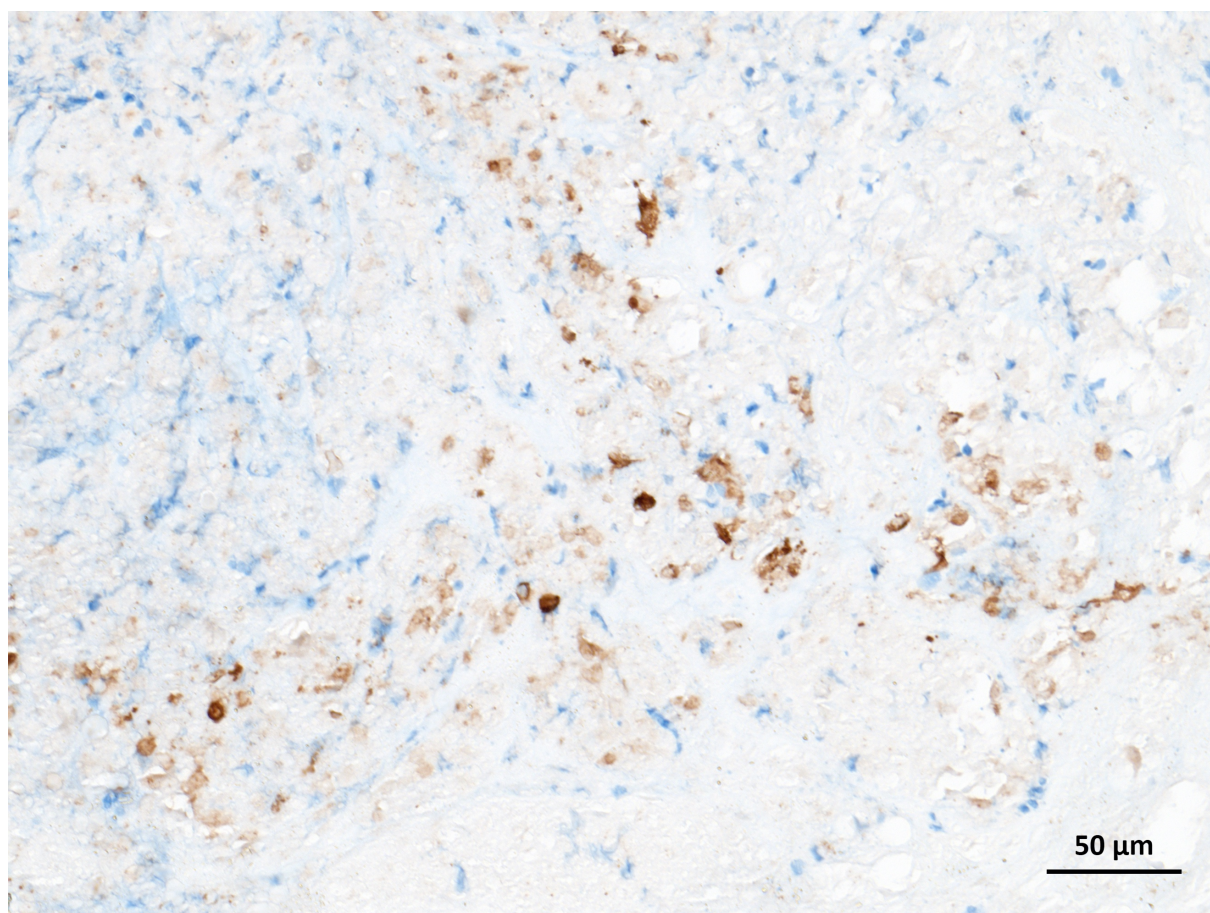
La coupe de la figure 26 a été obtenue à partir du même bloc que la figure 25. Cette figure nous montre une absence totale de marquage cytoplasmique, et donc l'absence d'expression de COX-2.

Figure 26 : Coupe histologique du carcinome nasal du chat n°18 marquée par immunohistochimie.



La figure 27 montre la présence d'un amas de cellules dégénérées, correspondant à une zone de nécrose sur la lame. Il est possible de voir que cette zone de nécrose est marquée grâce à la technique immunohistochimique. Ces zones de nécrose donnent, sur une vue plus large une impression d'expression de COX-2 au sein de la tumeur. Ces dernières engendrent donc une surévaluation de l'expression de COX-2, notamment par rapport au score A présenté dans le tableau 18.

Figure 27 : Coupe histologique du carcinome nasal du chat n°17 marquée par immunohistochimie.



6. Etude de la survie des animaux de l'étude

Quelques animaux de l'étude ont été perdus de vue. Cependant, la médiane de survie post-diagnostic étaient de 7 mois.

Parmi les motifs de décès des animaux, l'euthanasie était fréquente, avec 5 animaux sur les 7 dont les motifs de décès sont connus. Parmi les motifs d'euthanasie, seul 1 animal est mort d'affections différentes sans lien avec le processus néoplasique nasal.

D. Discussion

Les résultats de l'étude (Tableau 18) montrent un score d'immunoréaction de 0, 1, 2 ou 3 avec une répartition respectivement de 78%, 22%, 0% et 0% des chats de l'étude. Cependant, de nombreux facteurs peuvent influencer les résultats obtenus à l'issue d'une immunohistochimie (IHC).

La méthode d'échantillonnage est une étape clé. Au sein d'un tissu, la tumeur n'est pas toujours homogène. Si le prélèvement n'est pas représentatif de l'échantillon, des faux négatifs peuvent alors être observés dans une cohorte et apporter un biais dans les résultats obtenus.

La fixation dans du formol est une méthode très efficace pour la préservation des tissus étudiés. Cependant, cette même méthode peut engendrer une occultation des épitopes et une diminution de l'antigénicité de ces derniers (O'Hurley *et al.*, 2014). Une étude menée en 2011 par Xie *et al.* a montré que la conservation trop longue des échantillons pouvait mener à une diminution de la réceptivité de ces derniers aux méthodes immunohistochimiques. En effet, la présence d'eau endogène et exogène au sein des tissus conservés engendre une diminution de l'antigénicité des structures à révéler. Une conservation sous vide ou à froid (4° à -18°C) permettrait de mieux conserver les structures. Dans le cadre de notre étude, les prélèvements ont été analysés dans les 48h suivant le prélèvement.

L'étape suivante dans la réalisation d'une IHC est de faire un choix quant à l'anticorps utilisé pour la protéine d'intérêt. Or, il existe différents types d'anticorps, monoclonaux et polyclonaux, lesquels possèdent des sensibilités et spécificités propres aux différents épitopes d'intérêt (O'Hurley *et al.*, 2014) (Tableau 19).

Tableau 19 : Différences entre les anticorps monoclonaux et polyclonaux.

	Anticorps monoclonaux	Anticorps polyclonaux
Sélectivité des épitopes	Sélectivité pour un épitomé unique d'un antigène unique	Multitude d'anticorps reconnaissant de nombreux épisodes sur un unique antigène
Source	Souvent souris ou lapin	Beaucoup d'origines : lapins, chèvres, moutons, ânes
Reproductibilité	Toujours identiques	Variabilité d'un lot à l'autre
Réactivité croisé	Peu de réactions croisées avec d'autres protéines	Peut contenir des anticorps non spécifiques → Coloration de fond
Spécificité / Sensibilité	Meilleure spécificité liée à la reconnaissance de l'épitope mais moins bonne sensibilité .	Meilleure sensibilité car reconnaissance d'épitopes multiples mais moins bonne spécificité .

Doré (2011) rapporte dans son étude les différents anticorps disponibles sur le marché permettant la détection de COX-2 ainsi que les espèces d'intérêts dans lesquels peuvent être utilisés ces derniers (Tableau 20). Elle pointe d'ailleurs dans sa discussion le rôle potentiel des anticorps dans la variabilité des résultats obtenus dans les études précédemment réalisées.

Tableau 20 : Différents anticorps anti COX-2 disponibles sur le marché (Doré, 2011).

Aa = acide aminé / NS : non spécifié

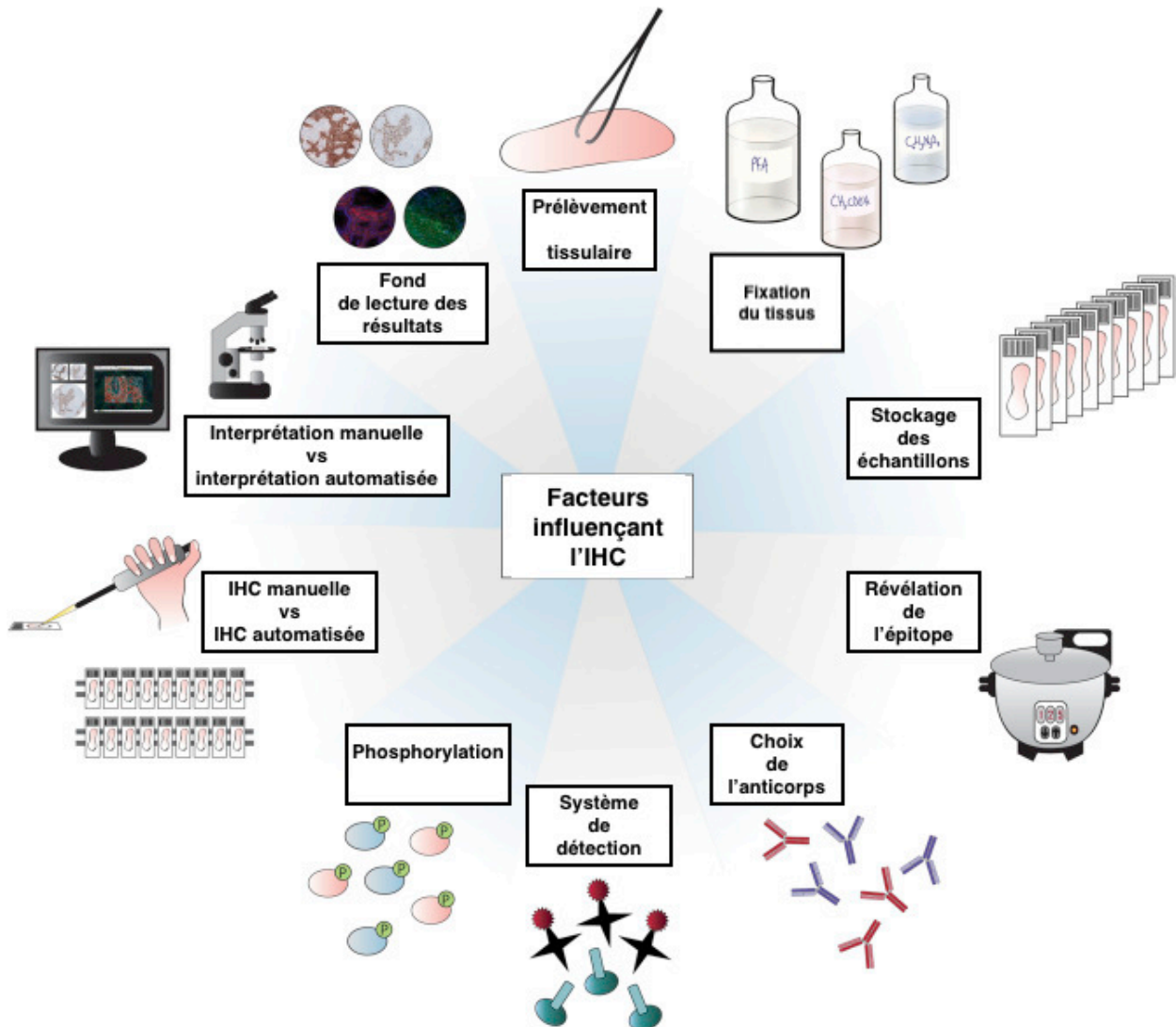
Anticorps	Immunogénicité	Source	Dilution	Espèces cibles
Monoclonaux anti - COX-2 de rat	aa 368-604	Transduction Laboratories	1:40	Chien
Monoclonaux anti-COX-2 humain	NS	Zymed	1:50	Chien
Monoclonal anti-COX-2 de rat	C-terminal	Lab Vision	NS	Chien
Polyclonal anti-COX-2 humain	c-terminal	Santa Cruz Biotechnology	1:100	Chien, chat
			1:300	Chien
			1:500	Cheval
Polyclonal anti-COX-2 humain	c-terminal	Oxford Biomedical	1:40	Chien
			1:100	Chien, chat, cheval
			1:250	Chien
			1:500	Chien
			1:800	Chat
Polyclonaux anti-COX-2 ovin	Protéine purifiée	Merck	1:7500	Chien, Chat
Polyclonaux anti-COX-2 de souris	aa 570-598	Cayman Chemical	1:200	Chien
			1:500	Chien
			NS	Cheval
Monoclonal anti-COX-2 de lapin	NS	Cell Signaling	1 : 500	Humain
Polyclonaux anti-COX-2 humain	aa 567-599	Cayman Chemical	1:1000	Chat

En outre, l'automatisation des techniques et celle d'interprétation des résultats permettent d'avoir des protocoles plus reproductibles et de s'écarter des erreurs « pré-analytiques » ou « analytiques » liées à la manipulation de l'opérateur. Prichard *et al.*, (2011) montrent qu'une automatisation des résultats en permettrait une lecture plus fiable.

Concernant l'analyse des résultats, l'utilisation d'un cadre de lecture foncé permettrait d'avoir une meilleure lecture des résultats notamment pour des degrés d'expression faible (Robertson *et al.*, 2008). L'absence d'utilisation d'un tel cadre pourrait engendrer également des divergences dans les résultats obtenus.

En résumé, de nombreux facteurs sont à l'origine de résultats modifiés, altérés ou diminués lors de la réalisation d'un prélèvement et d'une étude par immunohistochimie. Les différents facteurs cités ci-dessus (et résumés dans la figure 28) peuvent expliquer la divergence entre les résultats obtenus dans les quelques études concernant l'expression de COX-2 et ceux obtenus dans notre analyse.

Figure 28 : Facteurs influençant les résultats d'une immunohistochimie (O'Hurley et al., 2014).



Parmi les animaux de l'étude, un diagnostic de carcinome épidermoïde a été établi, lequel est associé à des zones de nécrose assez importantes. Or il a été montré que les zones de nécrose expriment fortement COX-2, ce qui majore les résultats. De même, la présence de la tumeur dans les cavités nasales engendre une inflammation au sein du tissu. Or, COX-2 étant une protéine inflammatoire, certaines cellules exprimaient COX-2 mais leur expression était majoritairement nucléaire, laquelle ne correspond pas avec l'expression cytoplasmique attendue (Doré, 2011). Enfin, certaines cellules en périphérie des biopsies apparaissaient comme légèrement dégénérées et ces cellules sont celles qui exprimaient majoritairement COX-2. Ainsi l'ensemble des résultats présentés surévalue légèrement l'expression de COX-2 chez les chats de notre étude.

Une évaluation de l'expression du Ki-67 était l'une des étapes suivant l'évaluation de l'expression de COX-2. Cependant, au vu des différents résultats (absence d'expression), l'évaluation du Ki-67 n'a pas été réalisée car il est fort probable que son expression au sein de la tumeur n'influe pas sur l'expression de COX-2 au sein des carcinomes nasaux.

L'idée originale de cette étude était d'étudier la présence de COX-2 dans l'ensemble des tumeurs nasales et nasopharyngées du chat. Cependant, par faute de moyen, notre étude s'est limitée à l'étude des cas de carcinomes nasaux. Au vu des résultats des différentes études menées, l'expression dans les lymphomes nasaux n'est pas certaine. En revanche, dans les autres espèces et dans les autres localisations de lymphome, son expression a largement été démontrée. C'est pourquoi, il serait intéressant de poursuivre ce travail afin d'en étudier l'expression au sein de ces tumeurs.

CONCLUSION

Les tumeurs nasales et nasopharyngées représentent 35 à 39% des affections respiratoires chroniques chez le chat. L'expression de la COX-2 est bien connue dans les cancers humains et canins. Cependant les études chez le chat manquent dans la littérature.

La découverte de l'expression de COX 2 a conduit à étudier son implication et ses fonctions dans la carcinogenèse et à élargir l'intérêt thérapeutique des molécules anti-COX-2 au domaine de la cancérologie. La COX-2 est encore au centre des recherches en oncologie vétérinaire et humaine et on connaît de mieux en mieux son rôle dans le mécanisme de développement du cancer.

Des études récentes ont montré que la COX-2 pourrait être utilisée comme un indicateur thérapeutique et un marqueur pronostique. Parmi ces publications, l'une indique que des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer les premiers résultats. Elle souligne toutefois l'intérêt d'un marquage de COX-2 en routine dans les maladies tumorales vétérinaires. Ce dernier permettrait, couplé à certains autres biomarqueurs, de préciser le pronostic des animaux atteints de tumeurs (Szweda *et al.*, 2020).

Cependant, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence l'expression de la COX-2 dans les carcinomes nasaux félines. Ces résultats semblent en accord avec les données préliminaires trouvées dans la littérature. Au vu des résultats, il apparaît que la mise en place d'un traitement spécifique anti-COX-2 dans la prise en charge thérapeutique des chats atteints de carcinome nasal ou nasopharyngé ne soit pas pertinente.

En revanche, il serait intéressant d'étudier l'expression d'autres facteurs (Ki-67, EGFR, VEGF...) afin de pouvoir adapter au mieux la prise en charge des chats atteints de carcinomes nasaux et nasopharyngées.

Cette étude s'est finalement limitée à l'étude du groupe « Carcinomes nasaux » par manque de financement. Il serait particulièrement intéressant de poursuivre cette étude par l'évaluation de COX-2 dans le groupe des lymphomes nasaux en évaluant une cohorte plus importante.

Bibliographie

- BABA A.I., CĂTOI C. (2007) TUMORS OF THE RESPIRATORY SYSTEM. The Publishing House of the Romanian Academy
- BEAM S.L., RASSNICK K.M., MOORE A.S., MCDONOUGH S.P. (2003) An Immunohistochemical Study of Cyclooxygenase-2 Expression in Various Feline Neoplasms. *Vet. Pathol.* 40(5), 496-500
- BELSHAW Z., CONSTANTIO-CASAS F., BREARLEY M.J., *et al.* (2011) COX-2 expression and outcome in canine nasal carcinomas treated with hypofractionated radiotherapy*†. *Vet. Comp. Oncol.* 9(2), 141-148
- BUKHARI M.H., SABA K., QAMAR S., *et al.* (2015) Histopathological and immunohistochemistry observations based bukhari grading for squamous cell carcinoma. *Acta Medica Int.* 2(2), 54
- CASTRO-LÓPEZ J., RAMIS A., PLANELLAS M., TELES M., PASTOR J. (2018) Cyclooxygenase-2 immunoexpression in intestinal epithelium and lamina propria of cats with inflammatory bowel disease and low grade alimentary lymphoma. *BMC Vet. Res.* 14
- CHANDRASEKHARAN N.V., DAI H., ROOS K.L.T., *et al.* (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99(21), 13926-13931
- CHAU T. DANG M.D. (2002) Potential Role of Selective COX-2 Inhibitors in Cancer Management. *In Cancer Network.* [<https://www.cancernetwork.com/review-article/potential-role-selective-cox-2-inhibitors-cancer-management>] (consulté le 24/02/2020).
- DANNENBERG A.J., ALTORKI N.K., BOYLE J.O., *et al.* (2001) Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol.* 2(9), 544-551
- DON J. HARRIS D.V.M. (2015) Nasal Neoplasia in the Dog and Cat. *VIN.com*
- DORÉ M., LANTHIER I., SIROIS J. (2003) Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Mammary Tumors. *Vet. Pathol.* 40(2), 207-212
- DORÉ M. (2011) Cyclooxygenase-2 Expression in Animal Cancers. *Vet. Pathol.* 48(1), 254-265
- FEDCHENKO N., REIFENRATH J. (2014) Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue – a review. *Diagn. Pathol.* 9
- FINCK M., PONCE F., GUILBAUD L., *et al.* (2015) Computed tomography or rhinoscopy as the first-line procedure for suspected nasal tumor: A pilot study. *Can. Vet. J.* 56(2), 185-192
- FONSECA-ALVES C., CORREA A., ELIAS F., CALAZANS S. (2014) Case Report Cyclooxygenase Inhibitor Associated with Carboplatin in Treatment of Metastatic Nasal Carcinoma in Dog. *Case Rep. Vet. Med.* 2014, 1-4
- GATELY S., LI W.W. (2004) Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin. Oncol., The Role of COX-2 Carcinogenesis* 31, 2-11
- GIULIANO A., DOBSON J. (2020) Clinical response and survival time of cats with carcinoma of the nasal cavity treated with palliative coarse fractionated radiotherapy. *J. Feline Med. Surg.* , 1098612X19893445
- HASHEMI GORADEL N., NAJAFI M., SALEHI E., FARHOOD B., MORTEZAEI K. (2019) Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *J. Cell. Physiol.* 234(5), 5683-5699
- HENDERSON S.M., BRADLEY K., DAY M.J., *et al.* (2004) Investigation of nasal disease in the cat—A retrospective study of 77 cases. *J. Feline Med. Surg.* 6(4), 245-257
- HONJO S., KASE S., OSAKI M., *et al.* (2004) Cyclooxygenase-2 Expression in Human

Gastric Tubular Adenomas and Carcinomas; Correlation with Intratumoral Microvessel Density and Apoptotic Index. *Anticancer Res.* 24(3A), 1439-1444

IMPELLIZERI J.A., ESPLIN D.G. (2008) Expression of cyclooxygenase-2 in canine nasal carcinomas. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 176(3), 408-410

JAYR C. (2004) [Analgesic effects of cyclooxygenase 2 inhibitors]. *Bull. Cancer (Paris)* 91 Suppl 2, S125-131

JENNINGS R., PREMANANDAN C. (2017) Chapter 10: Respiratory System. *In Veterinary Histology.* The Ohio State University

JOUZEAU J.-Y., DAOUPHARS M., BENANI A., NETTER P. (2004) Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 28, 7-17

K N., M L., M H G., L D., R M W. (2014) The Usefulness of Immunohistochemistry to Differentiate Between Nasal Carcinoma and Lymphoma in Cats: 140 Cases (1986-2000). *In Veterinary and Comparative Oncology Vet Comp Oncol.* [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520498/>] (consulté le 02/06/2020).

KHAN J., WEI J.S., RINGNÉR M., *et al.* (2001) Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat. Med.* 7(6), 673-679

KLEITER M., MALARKEY D.E., RUSLANDER D.E., THRALL D.E. (2004) Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. *Vet. Radiol. Htmlent Glyphamp Asciiamp Ultrasound* 45(3), 255-260

KNAPP D.W., HENRY C.J., WIDMER W.R., *et al.* (2013) Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin/Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J. Vet. Intern. Med.* 27(1), 126-133

KUCA T. (2013) Etude préliminaire de l'usage des inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement des tumeurs canines, Thèse Méd. Vét., ENVT

KUEHL F.A., EGAN R.W. (1980) Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science* 210(4473), 978-984

KURUMBAIL R.G., KIEFER J.R., MARNETT L.J. (2001) Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11(6), 752-760

LANA S.E., OGILVIE G.K., WITHROW S.J., STRAW R.C., ROGERS K.S. (1997) Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 33(4), 329-332

LIU J.Y., DENG W.G., GILROY D.W., SHYUE S.K., WU K.K. (2001) Colocalization and interaction of cyclooxygenase-2 with caveolin-1 in human fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 276(37), 34975-34982

LIU B., QU L., YAN S. (2015) Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int.* 15(1), 106

MA K., AM H., AF K., *et al.* (2006) Cyclooxygenase-2 Inhibition Induces Apoptosis Signaling via Death Receptors and Mitochondria in Hepatocellular Carcinoma. *In Cancer Research Cancer Res.* [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849551/>] (consulté le 01/06/2020).

MALINOWSKI C. (2006) Canine and Feline Nasal Neoplasia. *Clin. Tech. Small Anim. Pract., Nasal Disease* 21(2), 89-94

MCENTEE M.C. (2002) Reproductive oncology. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 17(3), 133-149

MOHAMMED S.I., KNAPP D.W., BOSTWICK D.G., *et al.* (1999) Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res.* 59(22), 5647-5650

MOHAMMED S.I., COFFMAN K., GLICKMAN N.W., *et al.* (2001) Prostaglandin E2 concentrations in naturally occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty*

Acids 64(1), 1-4

- MUKARATIRWA S., VAN DER LINDE-SIPMAN J., GRUYS E. (2001) Feline nasal and paranasal sinus tumours: clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. *J. Feline Med. Surg.* 3(4), 235-245
- OHNO Y., OHNO S., SUZUKI N., *et al.* (2005) Role of cyclooxygenase-2 in immunomodulation and prognosis of endometrial carcinoma. *Int. J. Cancer* 114(5), 696-701
- O'HURLEY G., SJÖSTEDT E., RAHMAN A., *et al.* (2014) Garbage in, garbage out: A critical evaluation of strategies used for validation of immunohistochemical biomarkers. *Mol. Oncol., Biomarker discovery* 8(4), 783-798
- OWEN L.N., UNIT W.H.O.V.P.H., ONCOLOGY W.C.C. for C. (1980) TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ edited by L.N. Owen.
- PESTILI DE ALMEIDA E.M., PICHE C., SIROIS J., DORÉ M. (2001) Expression of cyclooxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* 49(7), 867-875
- PICOT D., LOLL P.J., GARAVITO R.M. (1994) The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H 2 synthase-1. *Nature* 367(6460), 243-249
- PRICHARD J., BITTING A., MYERS J. (2011) Overview of Automated Immunohistochemistry. In *Handbook of Practical Immunohistochemistry: Frequently Asked Questions*. New York, NY, Springer, pp 23-30
- PTGS2 prostaglandin-endoperoxide synthase 2 [Felis catus (domestic cat)] - Gene - NCBI (s. d.) . [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100126581>] (consulté le 24/02/2020).
- ROBERTSON D., SAVAGE K., REIS-FILHO J.S., ISACKE C.M. (2008) Multiple immunofluorescence labelling of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue. *BMC Cell Biol.* 9(1), 13
- RODRIGUES S., BRUYNEEL E., RODRIGUE C.M., SHAHIN E., GESPACH C. (2004) Cyclo-oxygénase 2 et carcinogénèse. *Bull. Cancer (Paris)* 91(2), 61-76
- ROLLS G., WESTRA S., ANDERSON J. (2019) Immunohistochemistry: An Overview + Steps to Better IHC Staining.
- SCHOENBORN W.C., WISNER E.R., KASS P.P., DALE M. (2003) Retrospective Assessment of Computed Tomographic Imaging of Feline Sinonasal Disease in 62 Cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* 44(2), 185-195
- SHIRAHAMA T., SAKAKURA C. (2001) Overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 7(3), 558-561
- SOBOLEWSKI C. (2011) Effets d'inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 sur la prolifération et la survie de cellules cancéreuses hématopoïétiques. These de doctorat. Nancy 1
- SOSLOW R.A., DANNENBERG A.J., RUSH D., *et al.* (2000) COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 89(12), 2637-2645
- SOYER C., MULLER-SAURILLON C. (2007) Diagnostic et traitement des tumeurs des cavités nasales - Le Point Vétérinaire n° 275 du 01/05/2007. *Point Vét.* , 25-31
- SPUGNINI E.P., PORRELLO A., CITRO G., BALDI A. (2005) COX-2 overexpression in canine tumors: potential therapeutic targets in oncology. *Histol. Histopathol.* 20(4), 1309-1312
- SZWEDA M., RYCHLIK A., BABIŃSKA I., POMIANOWSKI A. (2020) Cyclooxygenase-2 as a biomarker with diagnostic, therapeutic, prognostic, and predictive relevance in small animal oncology. *J. Vet. Res.* 64(1), 151-160
- TANABE T., TOHNAI N. (2002) Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. Prostaglandins Other Lipid Mediat., In *Molecular Biology of the Arachidonate Cascade*, pp 95-114

- THÉON A., MADEWELL B., SHEARN V., MOULTON J. (1995) Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206(7), 991—996
- TREMBLAY C., DORÉ M., BOCHSLER P.N., SIROIS J. (1999) Induction of prostaglandin G/H synthase-2 in a canine model of spontaneous prostatic adenocarcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(16), 1398-1403
- VOZENIN M.-C., FORNEL P.D., PETERSSON K., *et al.* (2019) The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. *Clin. Cancer Res.* 25(1), 35-42
- WILLIAMS C.S., MANN M., DUBOIS R.N. (1999) The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 18(55), 7908-7916
- WILSON D.W. (2016) Tumors of the Respiratory Tract. *In Tumors in Domestic Animals.* John Wiley & Sons, Ltd, pp 467-498
- XIE R., CHUNG J.-Y., YLAYA K., *et al.* (2011) Factors Influencing the Degradation of Archival Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Sections. *J. Histochem. Cytochem.* 59(4), 356-365

Annexes

Annexe 1 : Classification Tumor Nodes Metastasis (TNM) par l'Organisation mondiale de la Santé.

VPH/CMO/80.20
page 49

CLINICAL STAGES (TNM) OF CANINE AND FELINE TUMOURS OF THE NASAL CHAMBER AND SINUSES

Case number Name of owner Date

Species Age Sex ... Breed Body weight lbs
(1 kg = 2.2 lbs) kgs

The following are the minimum requirements for assessing the T, N and M categories. (If these cannot be met the symbols TX, NX and MX should be used.)

T categories : Clinical, surgical and radiographic examination

N categories : Clinical examination

M categories : Clinical examination, radiography of thorax

Circle appropriate category

T: Primary Tumour

- T0 No evidence of tumour
- T1 Tumour ipsilateral, minimal or no bone destruction
- T2 Tumour bilateral and/or moderate bone destruction
- T3 Tumour invading neighbouring tissues

The symbol (m) added to the appropriate T category indicates multiple tumours

N: Regional Lymph Nodes (RLN)*

- N0 No evidence of RLN involvement
- N1 Movable ipsilateral nodes
 - N1a Nodes not considered to contain growth**
 - N1b Nodes considered to contain growth**
- N2 Movable contralateral or bilateral nodes
 - N2a Nodes not considered to contain growth**
 - N2b Nodes considered to contain growth**
- N3 Fixed nodes

M: Distant Metastasis

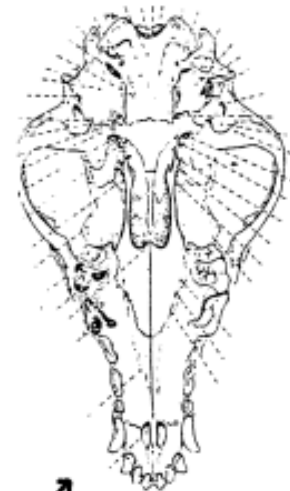
- M0 No evidence of distant metastasis
- M1 Distant metastasis detected (including distant nodes) - specify site(s)

STAGE GROUPING: No stage grouping is at present recommended

Comments:

.....

*The regional lymph nodes are the submandibular, anterior cervical and pharyngeal nodes
 **(-) = histologically negative, (+) = histologically positive



Circle site(s) involved



Annexe 2 : Caractéristiques épidémiologiques des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

	N° de dossier	Nom	Race	Âge (ans)	Poids (kg)	Sexe	Castré / Stérilisé	Décès
1	A13-882	Satine	1	17	4,4	F	1	1
2	A09-3275	Galinette	1	23	7,5	F	1	0
3	A14-13496	Mimi	1	19	3,5	F	1	0
4	A16-3764	Bettyblue	4	13	2,2	F	1	0
5	A10-2534	Savana	1	21	3,2	F	0	0
6	A11-2608	Casimir	1	17	6,7	M	1	1
7	A18-10733	Simba	2	11	4,8	M	1	0
8	A11-7437	Flamme	1	10	5,5	F	0	0
9	A18-7435	Angie	1	15	5,0	M	1	0
10	A07-322	Venus Star	3	16	5,4	F	1	0
11	A19-7736	Pépère	1	10	4,5	M	1	0
12	A08-3843	Kiki	1	11	3,0	F	1	0
13	A12-1781	Poum	1	13	5,0	M	0	0
14	A19-1668	Gribouille	1	10	6,3	M	1	0
15	A16-9611	Canelle	1	14	3,3	F	1	1
16	A20-10153	Moki	1	5,5	3,2	M	1	1
17	A20-10439	Flocon	1	15	3,4	M	1	1
18	A09-11776	Eccio	4	11	3,0	M	1	0
	Total :						15	5

Annexe 3 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (1/3).

N° de dossier	< 10 ans	Âge d'apparition des signes cliniques (ans)	Ecoulements nasaux	Latéralité		Aspect			Perméabilité des colonnes nasales
				Unilatéral	Bilatéral	Sanguinolent	Purulent	Mucopurulent	
A13-882	0	17,0	1	1	0	1	0	0	1
A 09-3275	0	21,0	1	1	0	1	0	0	0
A14-13496	0	18,7	1	0	1	1	0	0	NR
A16-3764	0	12,8	1	0	1	0	1	0	0
A10-2534	0	21,0	1	0	1	1	0	0	1
A11-2608	0	16,5	1	1	0	0	1	0	1
A18-10733	0	10,9	1	1	0	1	0	0	0
A11-7437	0	10,0	0	0	0	0	0	0	0
A18-7435	0	14,5	0	0	0	0	0	0	1
A07-322	0	15,9	1	1	0	0	0	1	0
A19-7736	0	10,0	0	0	0	0	0	0	1
A08-3843	0	10,8	1	1	0	1	1	0	NR
A12-1781	0	12,8	1	1	0	0	1	0	1
A19-1668	1	9,3	0	0	0	0	0	0	1
A16-9611	0	13,9	0	0	0	0	0	0	1
A20-10153	1	5,4	0	0	0	0	0	0	0
A20-10439	0	14,9	1	1	0	0	1	1	0
A09-11776	0	10,8	1	1	0	0	0	1	1
Total	2		12	9	3	6	5	3	9

Annexe 4 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (2/3).

N° de dossier	Ecoulements oculaires	Latéralité		Aspect		Gonflement peri oculaire	Déformation faciale	Présence d'une adénomégalie	Alopécie périoculaire	Examen de la cavité bucale
		Unilatéral	Bilatéral	Séreux	Muco purulent					
A13-882	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
A 09-3275	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Tartre
A14-13496	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Tartre
A16-3764	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Halitose
A10-2534	0	0	0	0	0	0	0	0	0	RAS
A11-2608	1	0	1	NR	NR	0	0	0	0	RAS
A18-10733	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A11-7437	1	1	0	1	0	0	0	0	0	RAS
A18-7435	1	1	0	1	0	0	1	0	0	Gingivite + halitose
A07-322	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
A19-7736	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
A08-3843	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
A12-1781	1	1	0	1	0	0	1	0	0	RAS
A19-1668	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A16-9611	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Déformation inflammée sur le palais dur + halitosis + gingivite
A20-10153	1	1	0	1	0	0	0	1	0	Rougeur du palais dur
A20-10439	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0
A09-11776	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Total	7	5	2	6	0	2	3	2	2	0

Annexe 5 : Examen clinique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (3/3).

N° de dossier	Eternuements	Dyspnée	Respiration sifflante	Toux	Stertor	Reverse Sneezing	Dysphagie	Epistaxis	Anorexie / Dysorexie	Hyperthermie	Abattement
A13-882	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
A 09-3275	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
A14-13496	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A16-3764	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0
A10-2534	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
A11-2608	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A18-10733	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
A11-7437	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A18-7435	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A07-322	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
A19-7736	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0
A08-3843	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
A12-1781	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A19-1668	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A16-9611	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
A20-10153	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
A20-10439	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1
A09-11776	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Total	13	10	5	6	4	1	4	10	6	2	5

Annexe 6 : Caractéristiques rhinoscopiques des chats ayant des carcinomes nasaux.

N° de dossier	Endoscopie	Latéralité de la masse		Lyse	Muqueuse friable	Obstruction des choanes	Sécrétions	Sécrétions mucopurulentes	Présence d'une sténose
		Unilatérale	Bilatérale						
A13-882	1	0	1	1	0	0	0	0	1
A09-3275	1	1	0	0	1	0	0	0	0
A14-13496	0								
A16-3764	0								
A10-2534	0								
A11-2608	0								
A18-10733	1	0	1	0	0	1	0	0	1
A11-7437	1	1	0	0	0	1	1	NR	1
A18-7435	0								
A07-322	1	0	0	0	0	1	1	NR	0
A19-7736	1	0	1	0	0	1	0	0	1
A08-3843	0								
A12-1781	0								
A19-1668	0								
A16-9611	1	1	0	0	0	1	0	0	1
A20-10153	1	0	1	0	1		0	0	1
A20-10439	0								
A09-11776	1	1	0	1	0	0	1	1	0
Total :	9	4	4	2	2	5	3	1	6

Annexe 7 : Traitements proposés des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

N° de dossier	Traitement													
	Tramadol	AIS	AINS	AB	Chimiothérapie	Radiothérapie	Anti- proton	Anti- vomitif	Crème pour ulcère	Butorphanol	Anti- T4	Rhinotomie	Furosémide	Inhalation
A13-882	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A09-3275	0	1	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A14-13496	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A16-3764	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A10-2534	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A11-2608	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A18-10733	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
A11-7437	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A18-7435	0	0	1	1	1		0	0	1	0	0	0	0	0
A07-322	0	1	0	1	0		0	0	0	0	0	0	0	1
A19-7736	0	1	0	1	0		0	1	0	0	1	0	0	0
A08-3843	1	1	0	1	0		0	0	0	1	0	1	0	0
A12-1781	0	0	1	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A19-1668	1	0	1	1	0		1	0	0	0	0	1	0	0
A16-9611	0	0	1	1	0		1	1	0	0	0	0	1	0
A20-10153	0	0	1	1	0		0	0	0	1	0	0	0	1
A20-10439	0	0	1	1	0		0	0	0	0	0	0	0	0
A09-11776	0	0	1	0										
Total :	3	5	7	9	1	1	3	2	1	2	1	2	1	3

Annexe 8 : Motifs de consultation des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

Motif de consultation	Nbre d'animaux	%
Difficultés respiratoires et anorexie	7	38,9 %
Epistaxis	3	16,7 %
Eternuement et larmolement	2	11,1 %
Jetage purulent	3	16,7 %
Masse	2	11,1 %
Lésion ulcératione	1	5,6 %

Annexe 9 : Examen biochimique et électrolytique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

Glu : glycémie, Créat : créatinine, TP : protéines totales, ALT : Alanine aminotransférase, Na⁺ : sodium, K⁺ : potassium, Ca : calcium, P : phosphore

N° de dossier	BIOCHIMIE						ionogramme			
	Glu	Urée	Créat	TP	Albumine	ALT	Na ⁺	K ⁺	Ca	P
	g/L	g/L	mg/L	g/L	g/L	UI/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
A13-882	2,01	0,65	11	81	33	68				
A09-3275	1,47	0,75	29	77	33	56				
A14-13496										
A16-3764				75			161	3,7		
A10-2534	0,8	0,5	12			58				
A11-2608										
A18-10733	1,4	0,609	22,9	64		41	159	4		
A11-7437	1,04	0,5	18	82	34	47				
A18-7435	1,55	0,39	14	88	32	36				
A07-322	1,6	0,43	14	88	36	38				
A19-7736	1,88	0,537	13,4	84	34	132	152,9	3,94	1,08	
A08-3843										
A12-1781			13	72						
A19-1668	1,74	0,43	14	91	33	32			0,98	53
A16-9611	1,33	0,64	14	75	32	33				40
A20-10153	1,11	0,312	12,5	72	32	56	151,4	4,58	1,27	
A20-10439	0,97	0,546	16,5	75	30	64	156,2	4,11	1,25	
A09-11776		0,62	19,8							49,48
Moyenne :	1,4	0,5	16,0	78,8	32,9	55,1	156,1	4,1	1,1	47,5

Annexe 10 : Examen hématologique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

GR : Globule rouge, Hb : Hémoglobine, Ht : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, CCMH : concentration moyenne en hémoglobine,
 PLT : plaquettes, GB : globule blanc, Lymp : lymphocyte

N° de dossier	Hématologie									
	GR	Hb	Ht	VGM	CCMH	PLT	GB	Lymp	Monocyte	Neutrophile
	10 ¹² /L	g/dL	%	fl	g/dl	10 ⁹ /L	10 ⁹ /L	10 ⁹ /L	10 ⁹ /L	10 ⁹ /L
A13-882	9,73	14	39,9	41	35,1	97000	15270	1680	310	12220
A09-3275	6,67	9,8	27,8	41,7	35,3	378000	4870	330	210	4160
A14-13496										
A16-3764										
A10-2534										
A11-2608										
A18-10733	9,08	13,8	41,6	45,8	33,2	129000	8600	1700	390	5860
A11-7437	8,01	12	33,4	41,7	35,9	465000	22300	1560	890	18730
A18-7435	9,14	11,9	36,1	39,5	33	452000	18090	2770	610	13900
A07-322	10,33	16,3	42	40,7	38,8	170000	6990	1260	350	5170
A19-7736	6,26	8,7	26,3	42	33,1	102000	23300	2200	540	
A08-3843										
A12-1781			49							
A19-1668	5,47	6,7	20,3	37,1	33	539000	9170	1780	540	6680
A16-9611	9,53	13	35,7	37,5	36,4	315000	6140	3193	246	2088
A20-10153	8,52	12,5	34,4	40,4	36,3	176000	6760	2430	330	3410
A20-10439	9,21	13,4	38	46,6	14,5	576000	16960			
A09-11776										
Moyenne :	8,4	12,0	35,4	41,3	33,1	309000,0	12586,4	1890,3	441,6	8024,2

Annexe 11 : Caractéristiques de l'examen tomodensitométrique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (1/2).

N° dossier	Scanner	Latéralité de la masse		Symétrie si bilatérale		Localisation de l'atteinte			Lyse osseuse cartilagineuse	Atteinte de la lame criblée	Sécrétions
		Unilatérale	Bilatérale	Symétrique	Asymétrique	Crâniale	Moyenne	Caudale			
A13-882	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	
A09-3275	1	0	1	0	1	NR	NR	NR	1	0	1
A14-13496	0										
A16-3764	0										
A10-2534	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
A 11-2608	0										
A18-10733	1	0	1	0	1	NR	NR	NR	0	0	1
A11-7437	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1
A18-7435	1	1	0	0	0	NR	NR	NR	1	1	1
A07-322	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
A19-7736	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
A08-3843	0										
A12-1781	0										
A19-1668	1	1	0	0	0	NR	NR	NR	0	0	0
A16-9611	1										
A20-10153	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1
A20-10439	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
A09-11776	1	1	0	0	0	NR	NR	NR	0	NR	1
Total =	13	6	6	0	6	5	6	5	9	4	8

Annexe 12 : Caractéristiques de l'examen tomodensitométrique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux (2/2).

N° dossier	Effets masses	Atteintes sinusales	Latéralité		Noeuds lymphatiques	Comorbidité (atteintes oculaires ou auriculaires)	Atteintes des bulles tympaniques	Réhaussement
			Unilatérale	Bilatérale				
A13-882	1	1	0	1	0	effet masse sur le globe oculaire G + lyse focale de la lame criblée sans évidence d'envahissement. Nodules pulmonaire Métastases pulmonaires probables	0	0
A09-3275	0	1	0	1	1	infiltration des NL loco-régionaux	0	0
A14-13496								
A16-3764								
A10-2534	0	1	1	0	0			
A 11-2608								
A18-10733	0	1	0	1	1			1
A11-7437	1	1	0	1	1	Atteinte de l'espace rétrobulbaire	0	1
A18-7435	1	1	1	0	0	extension intracrânienne	0	1
A07-322	1	0	0	0	1		0	0
A19-7736	1	1	0	1	0	Atteinte du nasopharynx, adénome des thyroïdes, Maladie parodontale multifocale marquée associée à une résorption ostéoclastique. Discopathie dégénérative en C4-C5, C5-C6 et C6-C7.	0	0
A08-3843								
A12-1781								
A19-1668	0	0	0	0	0		0	0
A16-9611								
A20-10153	0	1	1	0	1			
A20-10439	1	1	0	1	1			
A09-11776	0	1	1	0	0			1
Total =	6	10	4	6	6	0	0	4

Annexe 13 : Bilan d'extension des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

N° de dossier	Métastases	Pulmonaire	Noeuds lymphatiques	Autres
A13-882	1	1	0	0
A09-3275	1	0	1	
A14-13496	0	0	0	0
A16-3764	0	0	0	0
A10-2534	0	0	0	0
A11-2608	0	0	0	0
A18-10733	1	0	1	0
A11-7437	0	0	0	0
A18-7435	1	1	0	0
A07-322	0	0	0	0
A19-7736	NR	NR	NR	NR
A08-3843	0	0	0	0
A12-1781	0	0	0	0
A19-1668	0	0	0	0
A16-9611	0	0	0	0
A20-10153	0	0	0	0
A20-10439	NR	NR	NR	NR
A09-11776	0	0	0	0
Total :	4	2	2	0

Annexe 14 : Diagnostic histologique des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

n° de dossier	Histologie	N° d'histologie	Index mitotique	Embole	Diagnostic histologique
A13-882	1	15 0695-00	NR	0	Carcinome nasal, sans signe de franchissement de la lame basale (carcinome in situ).
A 09-3275	1	14 1281-80	NR	0	Adénome / adénocarcinome nasal
A14-13496	1	14 1400-46	NR	0	Adénocarcinome nasal
A16-3764	1	16 0871_35	NR	0	Adénocarcinome nasal
A 10-2534	1	11 1485-95	Faible	0	Adénocarcinome nasal tubulopapillaire
A 11-2608	1	11 0451_41	NR	0	Adénocarcinome tubulaire des cavités nasales
A18-10733	1	18 0873-61	2-3 mitoses / champs	0	Adénocarcinome nasal
A11-7437	1	18 0906-74 18 1087-75	Plusieurs	0	Carcinome nasal de type transitionnel
A18-7435	1	18 0666-68	0	0	Adénocarcinome nasal ou sinusal bien différencié.
A07-322	1	19 0392-28	10 / 10 champs	0	Carcinome des cavités nasales d'architecture mixte
A19-7736	1	19 0754-96	Faible	0	Adénocarcinome du nasopharynx
A08-3843	1	08 0524-01	5 mitoses / champs	0	Carcinome nasal, solide, en grande partie anaplasique, de haut grade de malignité
A12-1781	1	12 0129-70	1 à 3 mitoses / champs	0	Adénocarcinome nasal mucineux de bas grade
A19-1668	1	19 0304-13	0	1	Carcinome épidermoïde
A16-9611	1	20 0181-75	NR	0	Carcinome peu différencié
A20-10153	1	20 0551-73	NR	0	Carcinome nasal dont la morphologie, d'après le matériel biopsique examiné, évoque en premier lieu un carcinome muco-épidermoïde
A20-10439	1	20 0572-76	Nombreuses	0	Carcinome nasal peu différencié, très infiltrant, nécrotique et surinfecté
A09-11776	1	ECCIO	Faible	0	Adénocarcinome nasal tubulaire

Annexe 15 : Caractéristiques immunohistochimiques des chats de l'étude ayant des carcinomes nasaux.

N° de dossier	N° histologie	Immunohisto réalisée	% de cellules tumorales exprimant COX-2	Score correspondant (A)	Intensité de l'expression des COX-2		Score correspondant (B)	Score d'immunoréaction (A X B)	Distribution				
					Nucléaire	Cytoplasmique			Focale	Multifocale	Inégale	Diffuse	
A13-882	15 0695-00	1	0,1 %	1	0	1	1	1	0	0	0	0	
A09-3275	14 1281-80	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A14-13496	14 1400-46	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A16-3764	16 0871_35	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A10-2534	11 1485-95	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A11-2608	11 0451_41	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A18-10733	18 0873-61	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A11-7437	18 0906-74 18 1087-75	1	0,1 %	1	1	1	1	1	0	1	0	0	
A18-7435	18 0666-68	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A07-322	19 0392-28	1	1 %	1	0	1	1	1	0	0	0	0	
A19-7736	19 0754-96	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A08-3843	08 0524-01	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A12-1781	12 0129-70	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A19-1668	19 0304-13	1	1 %	1	1	1	3	3	0	1	0	0	Marqua tissus n
A16-9611	20 0181-75	1	1 %	1	0	1	1	1	1	0	0	0	
A20-10153	20 0551-73	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A20-10439	20 0572-76	1	10 %	1	1	1	2	2	0	0	1	0	Marqua zone de
A09-11776	ECCIO	1	0 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total		18							1	2	1	0	
Moyenne			0,7 %	0,3	0,2	0,3	0,5	0,5					
Mediane			0 %	0	0	0	0	0					
				0 : Aucune cellule positive 1: Moins de 5% à 10% 2: 10 à 30% 3: 30 à 50% 4 : plus de 50%			0 : aucune réaction 1: réaction moyenne 2 : réaction modérée 3 : réaction intense						

ÉVALUATION IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE L'EXPRESSION DE COX-2 DANS LES CARCINOMES NASAUX CHEZ LE CHAT

AUTEUR : Nicolas DIOP

RÉSUMÉ :

Les tumeurs nasopharyngées représentent 35 à 39% des affections respiratoires chroniques chez le chat. L'expression de COX-2 dans les cancers est bien connue chez l'homme. Cependant les études chez le chat manquent dans la littérature. Deux études se sont intéressées à l'expression de COX-2 dans plusieurs types de tumeurs félines mais elles ne concernaient qu'un faible nombre de cas. Le but de ce travail était d'étudier l'expression de COX-2 dans une série de carcinomes nasaux félines.

Dans une première partie bibliographique, nous présenterons les caractéristiques et la physiologie des protéines COX ainsi que des rappels d'anatomie des cavités, puis la physiopathologie et l'expression de COX-2 dans les tumeurs nasopharyngées. Une synthèse des connaissances actuelles, portant sur l'épidémiologie, les méthodes de diagnostic et les options thérapeutiques sera également réalisée.

Dans une seconde partie, nous présenterons notre étude rétrospective portant sur 18 cas de carcinomes nasaux diagnostiqués entre 2007 et 2020 au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA). Cette étude a porté sur l'expression immunohistochimique de COX-2 ainsi que sur les données cliniques associées.

Dans notre étude, il n'a pas été observé d'expression de COX-2 dans les carcinomes nasaux du chat par méthode immunohistochimique. Ces résultats sont en accord avec les rares études publiées qui suggèrent une faible expression de COX-2 dans les tumeurs félines.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'anti-inflammatoires anti-COX-2 ne semble pas une option thérapeutique pertinente dans le traitement des carcinomes nasaux du chat.

Cette étude s'inscrit dans une compréhension et une caractérisation des facteurs pouvant favoriser le développement de carcinomes nasaux chez le chat. Il serait intéressant de poursuivre ce travail par une étude de COX-2 dans les autres tumeurs nasopharyngées et/ou la recherche d'autres facteurs pronostics.

MOTS CLÉS :

COX-2, TUMEUR, CANCER, CARCINOME, NASOPHARYNX, IMMUNOHISTOCHIMIE, CHAT, DIAGNOSTIC, AFFECTIONS RESPIRATOIRES

JURY :

Président : Pr CLAUDEPIERRE Pascal

1^{er} Assesneur : Dr REYES GOMEZ Edouard

2nd Assesneur : Dr CANONNE GUIBERT Morgane

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF COX-2 EXPRESSION IN FELINE NASAL CARCINOMAS

AUTHOR: Nicolas DIOP

SUMMARY:

Nasopharyngeal tumors represent 35 to 39% of feline chronic respiratory diseases. The expression of COX-2 in cancers is well known in humans, however studies in cats are lacking in the literature. Few studies investigated COX-2 expression in several types of tumors in cats, but only a small number of cases were studied. The aim of this work was to investigate the expression of COX-2 in feline nasal carcinomas.

In a first part, biochemical characteristics and physiology of COX proteins, anatomy of the nasal cavities followed by a bibliographic review of the physiopathology and expression of COX-2 in nasopharyngeal tumors are presented. A review of current knowledge related to epidemiology, diagnostic methods and therapeutic options was also carried out.

In the second part, our retrospective study including 18 cats with nasal carcinoma diagnosed between 2007 and 2020 at Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA) is detailed. The study focused on the evaluation of the immunohistochemical expression of COX-2 in this group of nasal samples.

The study failed to detect COX-2 expression in any tumoral sample. These results are consistent with the few studies on this topic that suggest a low COX-2 expression in feline tumors.

Based on these results, the use of specific anti COX-2 anti-inflammatory drugs does not appear as a relevant therapeutic option in the treatment of nasal carcinoma in cats.

This study is part of a process to better understand and characterize feline nasal tumors. Further studies including other nasal tumors and/or other immunohistochemical markers are warranted.

KEYWORDS:

COX-2, TUMOR, CANCER, CARCINOMA, NASOPHARYNX, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, CAT, DIAGNOSIS, RESPIRATORY DISEASE

JURY:

Chairperson: Pr CLAUDEPIERRE Pascal

1st Assessor: Dr REYES GOMEZ Edouard

2nd Assessor: Dr CANONNE GUIBERT Morgane