

Année 2019

**CARACTÉRISATIONS CLINIQUE, PARACLINIQUE,
HISTOLOGIQUE, IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET
CLONALITÉ LYMPHOÏDE COMPARÉES DU LYMPHOME T
DIGESTIF DE BAS GRADE ET DE LA MALADIE
INFLAMMATOIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE DE
L'INTESTIN SUR UN PANEL PROSPECTIF DE 44 CHATS
(2016-2019)**

**INTÉRÊT ET CONCORDANCE DU MODÈLE FÉLIN DANS
L'ÉTUDE DE LA MALADIE LYMPHOPROLIFÉRATIVE
INDOLENTE À LYMPHOCYTES T DIGESTIVE HUMAINE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 13 juin 2019

Par

Mathieu, Victor PAULIN

Né le 19 mai 1994 à Luxembourg

JURY

Président : Pr

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directrice : Dr Nathalie CORDONNIER

Maître de conférences, unité d'histologie et d'anatomie pathologique

Codirectrice : Dr Valérie FREICHE

Praticien hospitalier, unité de médecine interne

Assesseur : Pr Laurent TIRET

Professeur, unité de physiologie, éthologie et génétique

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

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

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

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

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Herout Valentin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mesplouhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guérec Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	--

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</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Augustin Jean-Christophe* - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Balif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquibet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloït Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquibet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevalier 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)* <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites :
 Mmes et MM. : Combrisson Hélène, Enriquez Brigitte, Panthier Jean-Jacques, Paragon Bernard.

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Professeur à la Faculté de médecine de Créteil,
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Hommage respectueux.

À Madame le Docteur Nathalie CORDONNIER-LEFORT,

Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,
pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse.
Je suis reconnaissant de votre soutien, votre rigueur et votre patience.
Mes remerciements les plus respectueux et les plus sincères

À Madame le Docteur Valérie FREICHE,

Praticien hospitalier à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,
pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la codirection de ma thèse.
Vous m'avez offert des opportunités inespérées, un soutien inconditionnel, et
une qualité de travail constructive pendant quatre années. Je vous remercie
infiniment pour votre bienveillance quotidienne et votre suivi d'une grande
rigueur. Vous m'avez enseigné la prise de responsabilité, le professionnalisme
et la collégialité.
Mes remerciements les plus chaleureux.

À Monsieur le Professeur Laurent TIRET,

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,
pour m'avoir fait l'honneur d'être mon assesseur.
Vous n'êtes pas seulement mon assesseur ; j'ai eu la chance de rencontrer une
personne d'exception, toujours disponible et à l'écoute. Je vous remercie pour
notre relation de confiance et votre rôle de parrain que vous avez toujours
endossé sans contrepartie. Votre esprit passionnel et votre sens du partage
m'ont appris à gérer les aléas de notre profession.
Mes remerciements les plus chaleureux.

A Madame le Docteur Lucile COURONNÉ,

Praticien hospitalier à l'Hôpital Necker et chercheur à l'Institut Imagine,
pour m'avoir accueilli dans vos laboratoires et m'avoir soutenu dans ce projet.
Mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Julie BRUNEAU,

Maître de conférences des Universités à l'Hôpital Necker dans le service
d'anatomie pathologique, pour l'intérêt et la disponibilité dont vous avez fait
prouve tout au long de ce travail.
Je vous remercie chaleureusement d'avoir partagé votre expertise.
Votre contribution a considérablement enrichi cette étude.

Mes plus sincères remerciements.

À mes parents, Myriam et Pascal,

Pour m'avoir aimé et soutenu durant ces 25 années. Pour vos sacrifices à vouloir m'offrir de parfaites études, pour votre écoute quotidienne et toute cette tendresse dans les moments où j'avais besoin de réconfort. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui.

À mon grand frère, Rémi,

Pour m'avoir martyrisé à couper de l'aneth et m'avoir condamné au poste de marmiton. Nos sept ans d'écart nous ont séparés trop tôt, mais tu resteras le gardien de mon identité. *Quand deux frères travaillent ensemble, les montagnes se transforment en or.*

À ma grand-mère, Simone,

Pour ton amour, ta cuisine, tes récits d'autrefois. Un homme sans histoire est comme un arbre sans racine, et tu appartiens à notre Histoire.

À mon grand-père, Victor

Je n'oublierai jamais que le prénom Victor vient du verbe latin « *vincere* » qui signifie vaincre.
Ceux qui vivent sont ceux qui se battent.

À ma famille,

À mes cousines, Lise et Clara, pour notre complicité. À ma famille, pour avoir toujours cru en moi.

À Victor,

**« Sans les animaux la nature de l'homme
serait encore plus incompréhensible »**

De Buffon GLL. (1843) De la nature des animaux.
*In L'*histoire naturelle de l'homme et des animaux.**

Paris, Chez Firmin Didot Frères, p 461

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	- 13 -
Première partie - Étude bibliographique	- 15 -
1.1. <i>L'appareil digestif du chat : anatomie, histologie et immunité</i>	- 15 -
1.1.1. Anatomie de l'appareil digestif félin	- 15 -
1.1.2. Structure histologique de l'intestin	- 18 -
1.1.3. Les défenses du tube digestif	- 23 -
1.2. <i>Le lymphome digestif de bas grade félin (LDBG)</i>	- 33 -
1.2.1. Classification des lymphomes digestifs félin	- 33 -
1.2.2. Épidémiologie du LDBG félin	- 34 -
1.2.3. Étiologie du LDBG félin	- 34 -
1.2.4. Présentation clinique et paraclinique du LDBG félin	- 38 -
1.2.5. Diagnostic du LDBG félin	- 40 -
1.2.6. Traitements et pronostic du lymphome digestif de bas grade félin	- 46 -
1.3. <i>La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)</i>	- 53 -
1.3.1. Histoire, terminologie, définition et classification	- 53 -
1.3.2. Épidémiologie de la MICI féline	- 54 -
1.3.3. Étiologie de la MICI féline	- 54 -
1.3.4. Présentation clinique et paraclinique de la MICI féline	- 56 -
1.3.5. Diagnostic de la MICI féline	- 58 -
1.3.6. Traitement et pronostic de la MICI féline	- 59 -
1.4. <i>Méthodes de diagnostic sur biopsies</i>	- 65 -
1.4.1. Réalisation de biopsies	- 65 -
1.4.2. Histologie	- 67 -
1.4.3. Immunohistochimie	- 75 -
1.4.4. Clonalité lymphoïde	- 80 -
1.5. <i>Bilan comparatif et diagnostic du LDBG et de la MICI</i>	- 85 -
1.5.1. Démarche diagnostique générale lors de trouble digestifs	- 85 -
1.5.2. Bilan comparatif du LGAL et de la MICI	- 85 -
1.5.1. Démarche diagnostique pour différencier un LDBG d'une MICI	- 86 -

1.6. Les lymphoproliférations digestives T humaines	- 87 -
1.6.1. Les lymphomes T associés aux entéropathies	- 87 -
1.6.2. La maladie lymphoproliférative indolente à lymphocyte T humaine (Tc-LPD)	- 89 -
1.6.3. Oncologie comparée entre le LDBG et la Tc-LPD	- 91 -
1.6.4. La médecine comparée : une médecine qui a déjà fait ses preuves	- 93 -
2. Deuxième partie - Étude expérimentale	- 95 -
2.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	- 95 -
2.2. <i>Matériel et méthode</i>	- 96 -
2.2.1. Recrutement des chats	- 96 -
2.2.2. Protocole de l'étude	- 96 -
2.2.3. Recueil des données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire	- 98 -
2.2.4. Recueil des données échographiques	- 100 -
2.2.5. Réalisation des prélèvements	- 101 -
2.2.6. Histologie	- 102 -
2.2.7. Immunomarquage et méthode de comptage	- 104 -
2.2.8. Clonalité	- 105 -
2.2.9. Outils statistiques	- 105 -
2.3. <i>Résultats</i>	- 107 -
2.3.1. Données cliniques et paracliniques dans le diagnostic du LDBG versus MCI	- 107 -
2.3.1. Localisations intestinales	- 118 -
2.3.1. Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques	- 119 -
2.4. <i>Discussion et intérêt du modèle félin en pathologie comparée (LDBG et Tc-LPD)</i>	- 137 -
2.4.1. Limites générales de l'étude	- 137 -
2.4.2. Discussion sur l'étude clinique et paraclinique du LDBG et de la MCI	- 137 -
2.4.3. Discussion sur l'étude histologique, immunohistochimique et clonalité PARR	- 142 -
2.4.4. Définition d'un nouveau <i>gold standard</i>	- 149 -
2.4.5. Intérêt du modèle félin pour comprendre la Tc-LPD humaine	- 149 -
2.4.6. Publications et perspectives	- 151 -
Conclusion de l'étude	- 153 -
Bibliographie	- 157 -
Annexes	- 179 -

Liste des figures

Figure 1 : Conformation anatomique générale externe de l'estomac chez le chat	- 16 -
Figure 2 : Répartition des différents types de muqueuses gastriques.....	- 16 -
Figure 3 : Longueur des différents segments du tube digestif félin.....	- 18 -
Figure 4 : Vascularisation sanguine et lymphatique de l'intestin	- 18 -
Figure 5 : Composition cellulaire des villosités	- 19 -
Figure 6 : Structure histologique du duodénum et du jéjuno-iléon.....	- 22 -
Figure 7 : Principe général de la réponse immunitaire	- 24 -
Figure 8 : Mise en place de la réponse immunitaire adaptative.....	- 25 -
Figure 9 : Les compartiments immunitaires du GALT de l'intestin grêle	- 27 -
Figure 10 : Section d'une plaque de Peyer d'un jéjunum distal d'un chat atteint de LDBG	- 27 -
Figure 11 : Structure schématique d'une plaque de Peyer.....	- 27 -
Figure 12 : Structure d'un nœud lymphatique mésentérique	- 28 -
Figure 13 : Illustration moléculaire du phénomène de gut-homing	- 29 -
Figure 14 : Absorption de l'antigène et reconnaissance antigénique par les lymphocytes T intestinaux	- 30 -
Figure 15 : Fonctions proposées de l'immunoglobuline de classe A sur la muqueuse intestinale	- 31 -
Figure 16 : Coopération de l'intestin et du foie dans le rôle immunitaire des IgA	- 31 -
Figure 17 : Concept général de la tolérance orale	- 32 -
Figure 18 : Les lymphomes digestifs au sein des tumeurs lymphohématopoïétiques	- 34 -
Figure 19 : Colonisation bactérienne de la muqueuse chez des chats atteints de LDHG	- 37 -
Figure 20 : Stratification normale de la paroi intestinale identifiée à l'échographie.....	- 41 -
Figure 21 : Lésions de lymphome digestif visibles à l'échographie abdominale chez un chat	- 43 -
Figure 22 : Limite de l'échographie dans le diagnostic du LDBG	- 44 -
Figure 23 : Aspect équivoque de lymphadénomégalie mésentérique lors de MICI et de LDBG.....	- 45 -
Figure 24 : Masses tumorales intestinales et hépatiques lors de LDHG	- 46 -
Figure 25 : Pronostic du lymphome digestif de bas grade en fonction de la rémission clinique.....	- 50 -
Figure 26 : Pathogénèse de l'inflammation intestinale	- 53 -
Figure 27 : Altération de la compartmentation bactérienne comme hypothèse pathogénique de la MICI. -	55 -
Figure 28 : Approche diagnostique schématique d'une MICI féline	- 58 -
Figure 29 : Recommandations thérapeutiques dans la gestion de la MICI.....	- 60 -
Figure 30 : Rôle des probiotiques	- 63 -
Figure 31 : Cathétérisme du sphincter iléo-colique à l'aide d'une pince à biopsie.....	- 65 -
Figure 32 : Images d'endoscopie duodénale de chat présentant divers degrés de lésions.....	- 66 -
Figure 33 : Caractéristiques histologiques du LDBG et de la MICI lymphoplasmocytaire	- 67 -
Figure 34 : Nids et plaques intraépithéliales fortement en faveur d'un LDBG	- 69 -

Figure 35 : Comparaison histologique des LDBG, LDHG et LGLL.....	- 70 -
Figure 36 : Coupe histologique d'une biopsie intestinale d'un chat atteint de MICI.....	- 71 -
Figure 37 : Composition leucocytaire d'un intestin sain (A) et infiltration leucocytaire lors de MICI (B).....	- 73 -
Figure 38 : Différents motifs d'infiltrations leucocytaires intestinales lors de LDBG	- 74 -
Figure 39 : Principes généraux de l'immunohistochimie.	- 75 -
Figure 40 : Concentration nucléaire de l'antigène Ki67 au cours du cycle de division cellulaire.....	- 77 -
Figure 41 : Marqueurs de différenciation des populations lymphocytaires	- 78 -
Figure 42 : Marquage anti-CD3 du lymphome digestif de bas grade félin.....	- 79 -
Figure 43 : Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du LDBG et de la MICI.....	- 79 -
Figure 44 : Schéma simplifié de la technique de clonalité PARR	- 81 -
Figure 45 : Les différents profils électrophorétiques de la PARR.....	- 82 -
Figure 46 : Rôle de l'histologie, immunohistochimie et clonalité dans l'approche diagnostique.....	- 86 -
Figure 47 : Principes généraux du concept One Health appliqué à la recherche clinique	- 87 -
Figure 48 : La Tc-LPD au sein des lymphomes chez l'homme	- 89 -
Figure 49 : Comparaison histologique et immunohistochimique du LDBG et de la Tc-LPD	- 92 -
Figure 50 : Objectifs généraux et objectif transverse de notre étude prospective.	- 95 -
Figure 51 : Protocole de l'étude prospective, validée par le COMERC n°2017-05-09 (EnvA).	- 97 -
Figure 52 : Modalités de prélèvements des biopsies digestives.....	- 102 -
Figure 53 : Immunomarquages utilisés dans cette étude et leur intérêt dans l'identification cellulaire ..	- 104 -
Figure 54 : Méthode semi-quantitative de comptage utilisée pour l'immunohistochimie	- 105 -
Figure 55 : Distribution du sexe dans les groupes LDBG et MICI	- 108 -
Figure 56 : Âge et poids des chats atteints de LDBG ou de MICI	- 108 -
Figure 57 : Fréquence de diarrhée de l'intestin grêle chez les chats atteints de LDBG versus MICI	- 109 -
Figure 58 : Absence de diarrhée de l'intestin grêle chez certains chats avec lésions jéjunales et iléales. .	- 110 -
Figure 59 : Durée d'évolution des signes cliniques à la date de la première consultation au CHUVA	- 110 -
Figure 60 : Cobalaminémie chez les chats atteints de LDBG et MICI.....	- 112 -
Figure 61 : Albuminémie et protéinémie totale dans les groupes LDBG et MICI	- 113 -
Figure 62 : Concentration sérique en ALAT, PAL et fPL chez les chats atteints de LDBG et de MICI	- 113 -
Figure 63 : Données hématologiques des groupes LDBG et MICI.....	- 115 -
Figure 64 : Rapport échographique φ chez les chats atteints de LDBG et de MICI.....	- 116 -
Figure 65 : Médiane de l'épaisseur du nœud lymphatique mésentérique lors de LDBG et de MICI.....	- 117 -
Figure 66 : Présentation des paramètres échographiques binaires lors de LDBG et MICI	- 117 -
Figure 67 : Lymphadénomégalie mésentérique, épaisissement pariétal et épanchement abdominal	- 118 -
Figure 68 : Localisations digestives des LDBG et MICI de la cohorte	- 118 -
Figure 69 : Caractéristiques de l'infiltration lymphocytaire de l'épithélium lors de LDBG et de MICI	- 120 -
Figure 70 : Nid de lymphocytes intra-épithéliaux chez un chat atteint de LDBG	- 120 -

Figure 71 : Anomalies villositaires et cryptiques à l'histologie dans les groupes LDBG et MICI	- 121 -
Figure 72 : Images histologiques d'anomalies villositaires et cryptiques lors de LDBG et de MICI	- 121 -
Figure 73 : Durée d'évolution des signes cliniques et gradient lymphocytaire lors de LDBG	- 123 -
Figure 74 : Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire dans la <i>lamina propria</i> lors de LDBG et de MICI...	- 124 -
Figure 75 : <i>Lamina propria</i> avec zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire lors de LDBG.....	- 124 -
Figure 76 : Gradient lymphocytaire basillo-apexien lors de LDBG	- 125 -
Figure 77 : Composition de l'infiltration leucocytaire de la <i>lamina propria</i> lors de LDBG et de MICI	- 125 -
Figure 78 : Infiltration lymphocytaire des couches profondes lors de LDBG et de MICI	- 126 -
Figure 79 : Infiltration lymphocytaire dans la <i>lamina propria</i> et dans les couches profondes	- 126 -
Figure 80 : Marquages immunohistochimiques obtenus	- 129 -
Figure 81 : Gradient basillo-apexien observé avec un anticorps anti-CD3 lors de LDBG	- 130 -
Figure 82 : Expression de CD3 dans la <i>lamina propria</i> et dans l'épithélium lors de LDBG ou de MICI	- 131 -
Figure 83 : Expression de BLA36 dans la <i>lamina propria</i> et dans l'épithélium lors de LDBG ou de MICI....	- 131 -
Figure 84 : Expression de CD20 dans la <i>lamina propria</i> et dans l'épithélium lors de LDBG ou de MICI	- 132 -
Figure 85 : Expression de L1 dans la <i>lamina propria</i> et dans l'épithélium lors de LDBG ou de MICI.....	- 132 -
Figure 86 : Expression de Ki-67 dans la <i>lamina propria</i> et dans l'épithélium lors de LDBG ou de MICI.....	- 133 -
Figure 87 : Valeur seuil d'expression de Ki-67 proposée à 20 %.....	- 133 -
Figure 88 : Réarrangement monoclonal et réarrangement polyclonal du TCR	- 134 -
Figure 89 : Résultats issus de l'analyse de la clonalité lymphoïde du TCR lors de LDBG ou de MICI	- 135 -

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des lymphomes gastrointestinaux félin.....	- 33 -
Tableau 2 : Prévalence des données paracliniques lors de LDBG.....	- 40 -
Tableau 3 : Les types de lymphomes digestifs et leurs localisations préférentielles.....	- 41 -
Tableau 4 : Répartition des lésions lymphomateuses dans l'intestin grêle lors de LDBG.....	- 41 -
Tableau 5 : Lésions identifiables à l'échographie lors de suspicion de lymphome digestif	- 42 -
Tableau 6 : Protocoles de chimiothérapie et leur efficacité pour le traitement du LDBG.....	- 47 -
Tableau 7 : Efficacité de la lomustine en sauvetage selon le type et la localisation du lymphome	- 48 -
Tableau 8 : Points forts sur le lymphome digestif de bas grade félin	- 51 -
Tableau 9 : Description des données paracliniques lors de MICI	- 57 -
Tableau 10 : Comparaison des critères échographiques lors de LDBG et de MICI.....	- 59 -
Tableau 11 : Prébiotiques et probiotiques : définitions, principales souches et rôles.	- 62 -
Tableau 12 : Calcul de l'index d'activité d'entéropathie chronique féline	- 64 -
Tableau 13 : Point forts sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin féline	- 64 -
Tableau 14 : Recommandations pour la réalisation de biopsies intestinales par endoscopie	- 65 -
Tableau 15 : Sensibilité et spécificité de tests pour différencier un LDBG d'une MICI.....	- 80 -
Tableau 16 : Sensibilité et spécificité de l'histologie, immunohistochimie et de la clonalité.....	- 83 -
Tableau 17 : Comparaison étiologique, épidémiologique, et clinique lors de LDBG et de MICI.....	- 85 -
Tableau 18 : Caractéristiques cliniques, paracliniques des lymphomes digestifs de phénotype T humains	- 88 -
Tableau 19 : Comparaison de LDBG félin et de la Tc-LPD	- 91 -
Tableau 20 : Paramètres épidémiologiques étudiés dans la caractérisation du LDBG et de la MICI.....	- 98 -
Tableau 21 : Paramètres cliniques étudiés dans la caractérisation du LDBG et de la MICI.....	- 99 -
Tableau 22 : Intervalles de référence des paramètres biologiques étudiés.....	- 100 -
Tableau 23 : Sélection des paramètres échographiques	- 101 -
Tableau 24 : Paramètres histologiques étudiés.....	- 103 -
Tableau 25 : Seuils de <i>p</i> -valeurs utilisés dans cette étude.	- 106 -
Tableau 26 : Caractéristiques épidémiologiques des chats atteints de LDBG ou de MICI.....	- 107 -
Tableau 27 : Caractéristiques cliniques des chats atteints de LDBG ou MICI.	- 109 -
Tableau 28 : Données cliniques issues de la palpation abdominale dans les groupes LDBG et MICI	- 111 -
Tableau 29 : Caractéristiques biochimiques d'intérêt chez les chats atteints de LDBG et de MICI.....	- 111 -
Tableau 30 : Paramètres échographiques étudiés chez les chats atteints de LDBG et de MICI.	- 115 -
Tableau 31 : Caractéristiques histologiques étudiées chez les chats atteints de LDBG et de MICI.	- 119 -
Tableau 32 : Résultats semi-quantitatifs immunohistochimiques lors de LDBG ou de MICI.....	- 130 -

Tableau 33 : Résultats issus de l'analyse de la clonalité lymphoïde TCR lors de LDBG ou de MICI	- 134 -
Tableau 34 : Synthèse comparée des caractéristiques cliniques et évolutives du LDBG et de la Tc-LPD ...	- 150 -
Tableau 35 : Bilan des principaux résultats issus de cette étude	- 155 -

Liste des annexes

Annexe 1 : Consentement éclairé signé par le propriétaire - 179 -

Annexe 2 : Enquête épidémiologique rendue par le propriétaire - 180 -

Liste des acronymes et des abréviations

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés	IHC : ImmunoHistoChimie
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	IEL : Lymphocytes Intra-Épithéial (Intraepithelial lymphocyte)
ALAT : ALanine AminoTransférase	kg : Kilogramme
ASAT : ASpartate AminoTransférase	l : Litre
BCR : Récepteur des Cellules B (B-Cell Receptor)	LB : Lymphocyte B
CD : Cluster de Différenciation	LD : Lymphome Digestif
CDR3 : Région Déterminant la Complémentarité 3 (Complementary Determining Region 3)	LDBG : Lymphome Digestif de Bas Grade
CFU-s : Cellules à l'Origine des Colonies Spléniques (Colony Forming Unit Spleen)	LDHG : Lymphome Digestif de Haut Grade
CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort	LGLG : Lymphome à Grands Lymphocytes Granuleux
CMR : Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques	LNH : Lymphome non-hodgkinien
CPA : Cellule-Présentatrice d'Antigène	LPE : Entérite LymphoPlasmacytaire (LymphoPlasmacytic Enteritis)
dL : Décilitre	LPL : Lymphocyte dans la <i>Lamina Propria</i> (Lamina Propria Lymphocyte)
EATL : Lymphome T Associé aux Entéropathies (Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma)	LT : Lymphocyte T
EBV : Virus d'Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus)	LTC : Lymphocyte T cytotoxique
ECVIM : Collège Européen de Médecine Interne Vétérinaire (European College of Veterinary Internal Medicine)	LTh : Lymphocyte T Auxiliaire (Lymphocyte T helper)
ECVDI : Collège Européen d'Imagerie Diagnostique Vétérinaire (European College of Veterinary Diagnostic Imaging)	MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)
EE : Entérocolite Éosinophilique (Eosinophilic Enterocolitis)	MEITL : Lymphome T Monomorphe Épithéliotropique (Monomorphic Epitheliotropic T-Cell Lymphoma)
EIL : Lymphome Intestinal Épithéliotrope (Epitheliotropic Intestinal Lymphoma)	mg : Milligramme
EnvA : École nationale vétérinaire d'Alfort	uL : Microlitre
ENVT : École nationale vétérinaire de Toulouse	MGG : May-Grünwald-Giemsa
FcaGHV1 : Gamma-HerpèsVirus Félin de type 1 (<i>Felis catus</i> Gamma-HerpèsVirus type 1)	MICI : Maladie Inflammatoire Cryptogénétique ou Chronique de l'Intestin
FCEAI : Index d'Activité des Entéropathies Chroniques félines (Feline Chronic Enteropathy Activity Index)	ml : Millilitre
FeLV : Virus Leucémogène Félin (Feline Leukemia Virus)	Tc-LPD : Maladie Lymphoproliférative GastroIntestinale Indolente à Lymphocytes T (T-cell LymphoProliferative Disorder)
FISH : Hybridation In Situ en Fluorescence (Fluorescence in situ hybridization)	mm³ : Millimètre cube
FIIV : Virus de l'Immunodéficience Féline (Feline Immunodeficiency Virus)	NCIWF : National Cancer Institute Working Formulation
FFPE : [Échantillon] Fixé au Formol et Inclu en Paraffine (Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded)	NFS : Numération Gormule Sanguine
FOS : Fructo-Oligo-Saccharides	NK : Lymphocyte Tueur Naturel (Natural Killer)
fPLI : LIpase Pancréatique féline (Feline Pancreatic LIpase)	NL : Nœud Lymphatique
FRE : Entéropathie Répondant au changement Alimentaire (Food-Responsive Enteropathy)	PAL : Phosphatase Alcaline
ftLI : Trypsine Immunoréactive Féline (Feline Trypsin-Like Immunoreactivity)	PARR : PCR des Réarrangements des Récepteurs Antigéniques (PCR for Antigen Receptor gene Rearrangement)
g : Gramme	PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase (Polymerase Chain Reaction)
GALT : Tissu Lymphoïde Associé au tube Digestif (Gut-Associated Lymphoid Tissue)	PEG : Gastrostomie Endoscopique Percutanée (Percutaneous Endoscopic Gastroscopy)
γGT : Gamma-Glutamyl-Transférase	pg : picogramme
GI : Gros Intestin	PhD : Doctorat en Philosophie (Philosophiae doctor)
HES : Hématoxiline – Éosine – Safran	PIF : Péritonite Infectieuse Féline
Hhe : <i>Helicobacter heilmannii</i>	PO : <i>Per Os</i>
HHV-4 : HerpèsVirus Humain de type 4 (Human HerpesVirus type 4)	PUPD : PolyUro-PolyDipsie
HHV-6 : HerpèsVirus Humain de type 6 (Human HerpesVirus type 6)	RT-PCR : Reverse Transcriptase PCR
HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine (Human Immunodeficiency Virus)	SIV : Virus de l'Immunodéficience Simienne
HTLV-1 : Virus T-Lymphotropique Humain de type 1 (Human T-lymphotropic Virus type 1)	T4 : Thyroxine
IG : Intestin Grêle	TCR : Récepteur des Cellules T (T-Cell Receptor)
IGH : locus des gènes des chaînes lourdes des lymphocytes B (Immunoglobulin heavy locus)	TGA : TransGlutaminAse
	TGFβ : Facteur de Croissance Transformant bêta (Transforming Growth Factor Beta)
	UI : Unité Internationale
	WHO : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)
	WSAVA : Association Mondiale de médecine Vétérinaire des Petits Animaux (World Small Animal Veterinary Association)

INTRODUCTION

Le lymphome, premier cancer chez le chat, se définit par une prolifération clonale de lymphocytes T néoplasiques dans les organes solides. Les lymphomes félin sont habituellement classés selon leurs localisations anatomiques. Le lymphome digestif (LD) est la forme la plus fréquemment rencontrée chez le chat. Le LD est défini selon trois grades histologiques (bas grade, grade intermédiaire, et haut grade). Selon la définition actuelle, le lymphome digestif de bas grade (LDBG) est caractérisé par une infiltration de la *lamina propria* et de l'épithélium de l'intestin grêle par des lymphocytes T néoplasiques. Le LDBG est une entité émergente depuis une décennie et constitue un défi diagnostique pour le clinicien car il présente des caractéristiques cliniques et paracliniques similaires avec la maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin (MICI). Un diagnostic de certitude est nécessaire afin de préciser le pronostic de l'animal et de mettre en place une thérapie appropriée.

La première partie de ce travail fut la synthèse des connaissances actuelles sur le LDBG et la MICI. Le LDBG est peu décrit dans la littérature, principalement du fait que les articles publiés ne différenciaient pas les sous-groupes de lymphome (de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade). Ce travail constitue la première synthèse bibliographique s'intéressant exclusivement au LDBG. La seconde partie est une étude prospective portant sur 22 chats atteints de LDBG et 22 chats atteints de MICI, visant à mieux caractériser ces deux entités.

À ce jour, le diagnostic de LDBG repose sur des examens histologiques et immunohistochimiques. Le premier objectif est de mieux caractériser le LDBG et la MICI sur les plans histologiques et immunohistochimiques en définissant une nouvelle grille de lecture. Le second objectif est la caractérisation clinique, de laboratoire, et échographique de ces entités. Enfin, nous essayerons de préciser l'intérêt de la clonalité, souvent jugée comme diagnostic de référence dans la littérature. La clonalité permet-elle de classer les cas douteux ?

En médecine humaine, dans le groupe des lymphomes digestifs primaires, la maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocytes T est une entité décrite dans la littérature depuis 1994. Elle est décrite comme une prolifération clonale de lymphocytes T, associée à une évolution clinique indolente. Cette maladie est une entité rare, seulement évoquée dans la littérature par des *case-report* ou des petites séries de cas. L'objectif transverse de cette étude est de comparer le LDBG félin à la maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocytes T de l'homme, et de définir si le LDBG peut être un modèle animal spontané pour l'étude de cette maladie.

Ce travail a été mis en place par le Dr Valérie Freiche et s'intègre dans le cadre de son PhD, auprès d'une équipe de médecins chercheurs de l'Institut Imagine (Paris), nous permettant ainsi d'avoir le matériel et les financements nécessaires à sa réalisation. Il constitue la première étude prospective du LDBG ayant été menée en collaboration avec des anatomopathologistes en médecine humaine.

La description des lymphomes digestifs de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade, a fait l'objet de deux publications dans la revue *Le Point Vétérinaire* (Paulin *et al.*, 2017a et b). La synthèse bibliographique du LDBG présenté dans ce manuscrit a déjà été publié dans le journal *BMC Vet Res* (Paulin *et al.*, 2018). Les résultats de cette étude ont fait l'objet de deux présentations orales au congrès de médecine interne *ECVIM* (*European College of Veterinary Internal Medicine*) 2018 par le Dr Valérie Freiche (Freiche *et al.*, 2018a et b).

Première partie - Étude bibliographique

1.1. L'appareil digestif du chat : anatomie, histologie et immunité

L'anatomie du tube digestif répond à la spécialisation carnivore du chat (Bradshaw *et al.*, 1996). La connaissance anatomique du tractus digestif, du foie et du pancréas est un prérequis nécessaire à l'abord des lymphomes digestifs (LD) et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). La réalisation de biopsies par laparotomie requiert également de bonnes notions topographiques des organes atteints. La connaissance de la structure histologique de l'intestin permet d'aborder l'étiopathogénie inflammatoire et tumorale des LD et de la MICI.

1.1.1. Anatomie de l'appareil digestif félin

L'appareil digestif félin comprend un tube digestif court composé de la cavité orale, du pharynx, du canal alimentaire ainsi que des organes annexes répondant aux critères physiologiques de l'espèce (dents, langue, glandes salivaires, foie et pancréas). Le canal alimentaire comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin.

1.1.1.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est un organe musculaire et sécrétoire dans lequel le bol alimentaire est transformé en un produit partiellement digéré : le chyme.

Conformation anatomique générale externe de l'estomac - Le chat est une espèce monogastrique : son estomac est simple et glandulaire et d'une capacité de 0,3-0,5 l. Viscère post-diaphragmatique, il est la première portion dilatée du tube digestif. Il fait suite à l'œsophage à partir du cardia et se termine par le pylore où il est prolongé par l'intestin grêle. L'estomac présente une face diaphragmatique et une face viscérale, et se compose de trois parties : le fundus, le corps et l'antre pylorique. Cette organisation incurve l'estomac, créant une grande courbure et une petite courbure (Figure 1) (Lignereux, 1995 ; Barone, 1997).

Conformation anatomique générale interne de l'estomac - La cavité de l'estomac est tapissée d'une muqueuse glandulaire fundique et pylorique, formant des replis gastriques longitudinaux mais moins marqués que dans l'espèce canine (Figure 2). La paroi gastrique est épaisse et renforcée par des fibres musculaires, d'avantage développées dans les sphincters cardiaque et pylorique. Le cardia est large et extensible, ce qui rend les vomissements possibles dans l'espèce féline (Lignereux, 1995 ; Barone, 1997).

Structure pariétale de l'estomac - La paroi gastrique comprend, de l'extérieur vers la lumière de l'estomac : une séreuse (péritoine viscéral), une musculeuse, une sous-muqueuse, une musculaire-muqueuse et une muqueuse (Barone, 1997).

Vascularisation et innervation de l'estomac - Les principaux vaisseaux cheminent le long des grandes et petites courbures de l'estomac. La vascularisation artérielle est assurée par des branches de l'artère cœliaque, branches naissant à la face ventrale de l'aorte à hauteur de la première vertèbre lombaire chez le chat. Le drainage veineux est réalisé par des veines satellites qui rejoignent la veine porte. Cette dernière ramène le sang de la masse gastrointestinale vers le foie. Enfin, les vaisseaux

lymphatiques efférents de la muqueuse gastrique rejoignent les différents nœuds lymphatiques (NL) du lymphocentre cœliaque (NL spléniques, gastriques, hépatiques, pancréatico-duodénaux, omentaux et cœliaques) (Barone, 1997 ; Day, 2005).

L'innervation parasympathique provient des nerfs vagues alors que l'innervation orthosympathique provient du plexus cœliaque.

Rapports anatomiques et moyens de fixité de l'estomac - La topographie de l'estomac est variable selon son état de réplétion. Moins extensible que chez le chien, son volume restreint encourage le chat à manger de petits repas (300-350 ml maximum) à plusieurs reprises. L'estomac est en relation avec le diaphragme, le foie, les anses intestinales, le pancréas, le rein gauche et la rate. Les moyens de fixité sont majoritairement représentés par la continuité avec les autres segments du tube digestif (œsophage et intestin) et les ligaments formés par l'accolement du péritoine viscéral des faces diaphragmatiques et viscérales : ligament suspenseur gastrophrénique, grand omentum (grande courbure), formant également le ligament gastrosplénique, le petit omentum (petite courbure) (Barone, 1997).

Figure 1 : Conformation anatomique générale externe de l'estomac chez le chat (d'après Barone, 1997).

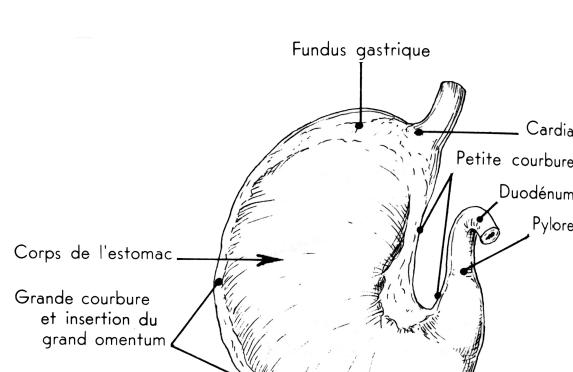
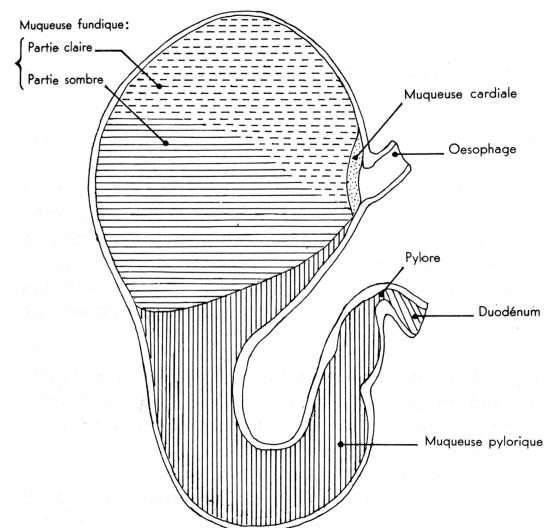


Figure 2 : Répartition des différents types de muqueuses gastriques (d'après Barone, 1997).



1.1.1.2. Anatomie de l'intestin

L'intestin débute au pylore et se termine à l'anus. Il se divise en l'intestin grêle (IG), situé entre le pylore et l'ostium iléal, et le gros intestin (GI), de l'ostium iléal à l'anus. L'IG assure la digestion et l'absorption des nutriments et la progression aborale du contenu luminal. Le GI sert de réservoir et permet l'absorption de l'eau et des électrolytes (Figure 3) (Barone, 1997).

Conformation anatomique générale externe de l'intestin - L'IG se divise sur le plan fonctionnel en duodénum, jéjunum et iléon. Le duodénum représente 10 % de la longueur de l'IG et se divise en quatre parties : crâniale (du pylore à l'infexion caudale), descendante (jusqu'à l'infexion transverse), transverse (jusqu'à l'infexion crâniale) et ascendante (jusqu'à la courbure duodénojéjunale). Le jéjunum est un long tube cylindroïde formant des circonvolutions. L'iléon est court et rectiligne, reliant le jéjunum au GI. Le jéjunum et l'iléon présentent un bord mésentérique et

un bord anti-mésentérique. Le mésentère désigne le repli du péritoine reliant les anses de l'IG (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a ; Barone, 1997)

Le GI, de 30 à 40 cm, soit 20 % de la longueur totale de l'intestin, fait suite à l'iléon et se compose du cæcum, côlon, rectum et canal anal. Son calibre est deux à trois fois supérieur à celui de l'IG. Le cæcum est un diverticule de 2 à 4 cm dépourvu de pli entre l'iléon et le côlon, et recourbé en crochet chez le chat. Ce diverticule vestigial est considéré comme secondaire à l'adaptation à une alimentation carnée stricte. Le côlon se divise en trois parties : ascendante (jusqu'à l'infexion transverse), transverse (jusqu'à l'infexion caudale) et descendante (jusqu'au rectum). Le rectum est pelvien et se termine par un court canal anal (6 à 9 mm), sans ampoule rectale. L'anus se termine par la jonction anocutanée (Slatter, 1993 ; Sturgess *et al.*, 2001).

Conformation anatomique générale interne de l'intestin - Le duodénum reçoit les sécrétions biliaires (conduit cholédoque) et pancréatiques. Dans l'espèce féline, le conduit pancréatique principal et le canal cholédoque fusionnent en un canal commun avant de pénétrer dans la lumière duodénale en formant la papille duodénale majeure dans la courbure crâniale à 2-5 cm du pylore. Chez 20 % des chats, un conduit pancréatique accessoire s'ouvre également sur la papille duodénale mineure, 1,5 à 2 cm en aval du précédent. La paroi de l'IG contient 5 à 20 formations lymphoïdes ovalaires de 1 à 8 cm appelées lymphonodules agrégés ou plaques de Peyer. Les muqueuses caecale et rectale sont riches en lymphonodules solitaires. La muqueuse caecale du chat est pourvue d'une tonsille caecale correspondant à l'agrégation de ces nodules, absente chez le chien (Lignereux, 1995 ; Barone, 1997).

Structure pariétale de l'intestin - La structure pariétale intestinale est similaire à celle de l'estomac : séreuse (péritoine viscérale), musculeuse, sous-muqueuse, musculaire-muqueuse et muqueuse. Les villosités intestinales (au nombre de 40 par mm³ environ), longues et fines (environ 1 mm d'épaisseur) accroissent la surface d'absorption d'un facteur 15 (environ 1 m²/kg de poids vif) comparé à un facteur huit chez le chien (Lignereux, 1995).

Vascularisation et innervation de l'intestin - La vascularisation artérielle de l'intestin est assurée par les artères mésentériques crâniale et caudale naissant de l'aorte en regard respectivement des 2^e et 5^e vertèbres lombaires. L'origine de l'artère mésentérique crâniale est entourée du mésentère et constitue la racine du mésentère. L'artère mésentérique crâniale vascularise l'ensemble de l'intestin à l'exception du colon descendant et du rectum vascularisés par l'artère mésentérique caudale. Le drainage veineux est assuré par les veines satellites mésentériques crâniale et caudale qui fusionnent ensuite et forment la veine porte. Les vaisseaux lymphatiques convergent vers les différents NL des lymphocentres mésentériques crânial (jéjunal) et caudal. Les NL jéjunaux, recevant les vaisseaux lymphatiques jéjuno-iléaux, sont pertinents en clinique car leur hypertrophie les rend palpables au travers de la paroi abdominale sur un animal non obèse. L'innervation végétative parasympathique provient des nerfs vagus. Le système orthosympathique est relayé par les plexus mésentériques et joue un rôle mineur dans la fonction intestinale (Figure 4) (Guilford, 1996a ; Barone, 1997 ; Schreurs *et al.*, 2008).

Moyens de fixité de l'intestin - La fixité est assurée par la continuité avec les autres segments digestifs et les mésos. Les mésos relient le péritoine pariétal sous-lombaire aux bords mésentériques de l'intestin et se composent du mésoduodénum, mésentère, mésocolon et mésorectum. Le jéjunum, moins maintenu, occupe une place ventrale dans l'abdomen et peut être palpé sur toute sa longueur (Guilford, 1996a ; Barone, 1997).

Figure 3 : Longueur des différents segments du tube digestif félin (modifiée d'après Santos et al., 2011).

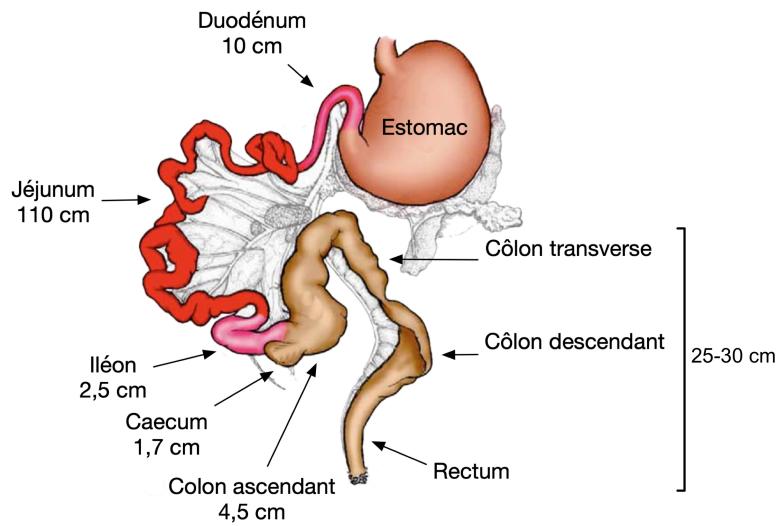
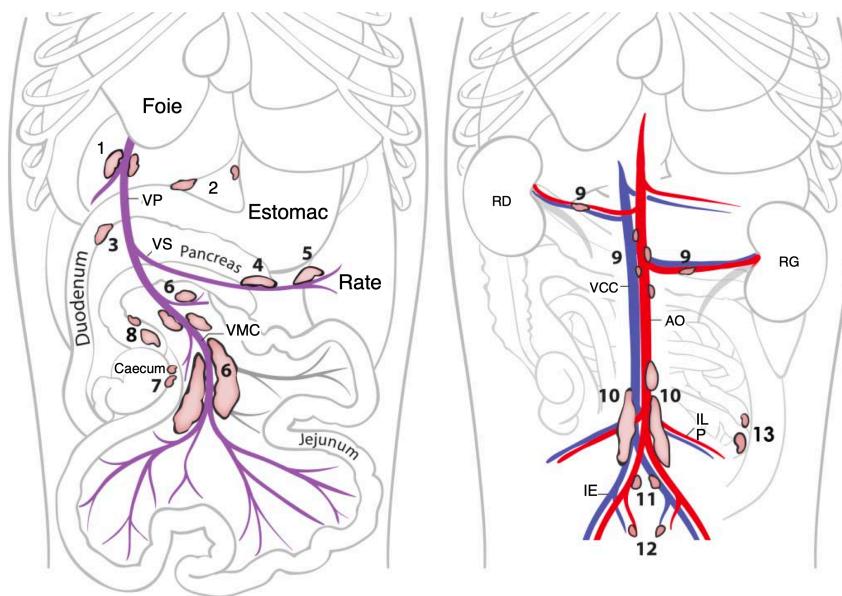


Figure 4 : Vascularisation sanguine et lymphatique de l'intestin (modifiée d'après Penninck et d'Anjou, 2015).



1 : NL hépatiques – 2 : NL gastriques – 3 : NL pancréatico-duodénal – 4 et 5 : NL spléniques – 6 : NL jéjunaux – 7 : NL iléo-coliques – 8 : NL coliques – VCC : Veine Cave Caudale – VP : Veine Porte – VS : Veine Splénique – VMC : Veine Mésentérique Crâniale – ILP : vaisseaux Iliques Circonflexes Profonds – IE : vaisseaux Iliques Externes – RD : Rein Droit – RG : Rein Gauche – AO : Aorte.

1.1.2. Structure histologique de l'intestin

La connaissance microscopique du tube digestif normal est fondamentale avant d'aborder les modifications secondaires à l'inflammation chronique et à l'infiltration tumorale.

1.1.2.1. Histologie de l'intestin grêle

L'intestin comprend, de l'extérieur vers la lumière, une séreuse (péritoine viscéral), une musculeuse, une sous-muqueuse, une musculaire-muqueuse et une muqueuse (Guilford, 1996a).

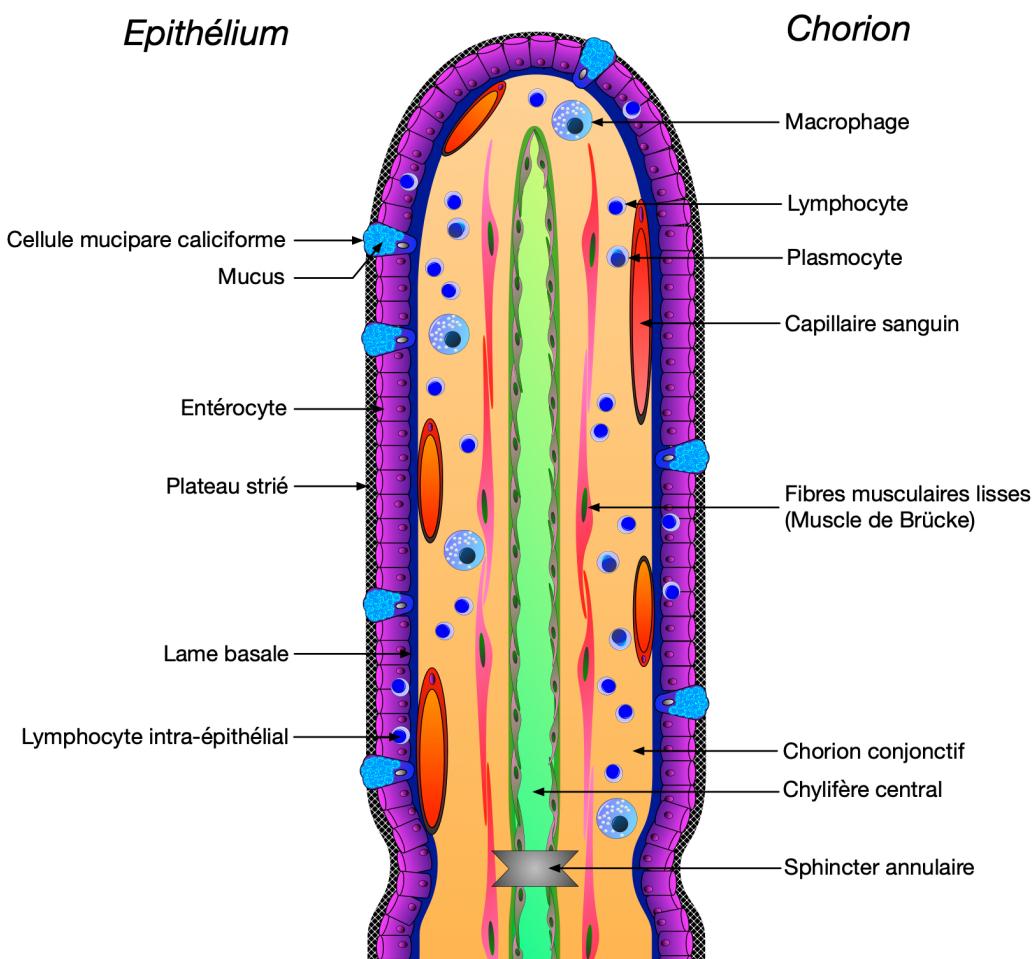
1.1.2.1.1. La muqueuse de l'intestin grêle

La muqueuse a des fonctions de sécrétion, d'absorption et de barrière entre l'environnement extérieur et l'organisme. Elle est constituée d'un épithélium cylindrique simple reposant sur un chorion aussi appelé *lamina propria*, et présente en surface des villosités et en profondeur des invaginations formant les glandes intestinales ou glandes de Lieberkühn (Guilford, 1996a).

1.1.2.1.1.1. Les villosités

La hauteur des villosités varie de 0,2 à 1 mm, représente environ deux tiers de la hauteur de la muqueuse et tend à diminuer dans les segments postérieurs où les villosités deviennent plus trapues. Une atrophie villositaire est décrite lorsque la hauteur des villosités est inférieure à ce rapport (deux-tiers). Cylindriques ou foliacées, l'extrémité des villosités apparaît arrondie à la coupe. La densité chez le chat est de 10 à 40 villosités par mm² de muqueuse, permettant ainsi de multiplier la surface d'échange muqueuse-lumière d'un facteur dix. L'épithélium villositaire comprend des entérocytes et des cellules mucipares (Figure 5) (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a ; Durgut, 2000)

Figure 5 : Composition cellulaire des villosités (modifiée d'après Cordonnier et al., 2014).



Les entérocytes sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium intestinal. Elles sont cylindriques, mesurent 20 à 30 µm de hauteur et 8 à 10 µm de largeur. Elles sont polarisées avec un pôle apical constitué d'un plateau strié microvillositaire de 1-1,5 x 0,08-1 µm, aussi appelé bordure en brosse. Une villosité comporte approximativement 3000 microvillosités ; la surface d'absorption est alors multipliée par 30. Ces entérocytes sécrètent à leur surface un glycocalyx polysaccaridique facilitant la digestion, l'absorption et protégeant la muqueuse des protéases luminales. Les cellules mucipares caliciformes, dispersées entre les entérocytes, sont gorgées de mucine empaquetée dans des granules de sécrétion (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a)

1.1.2.1.1.2. Les glandes intestinales ou glandes de Lieberkühn

Les glandes de Lieberkühn sont des glandes exocrines de l'épithélium intestinal sécrétant divers enzymes comme la sucrase et la maltase. Les invaginations de la partie profonde de la muqueuse intestinale forment les conduits glandulaires qui s'enfoncent dans la *lamina propria*. Ces glandes se composent d'entérocytes, de cellules mucipares caliciformes, de cellules argentochromaffines et de cellules progénitrices (entéroblastes) (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a).

Les entérocytes permettent l'absorption des nutriments digérés. Leur taille et leur degré de différenciation diminue progressivement vers le fond de la glande. La partie profonde de la glande comporte des entéroblastes non différenciés pouvant se diviser. Les cellules mucipares caliciformes sont peu nombreuses et absentes dans les deux tiers profonds. Les cellules argentochromaffines se situent majoritairement dans le fond de la glande et leur fonction est neuroendocrine (sécrétion de sérotonine et de peptide intestinal vasoactif). Les cellules progénitrices, situées dans le tiers inférieur des cryptes et regroupées en zones germinatives, se différencient en entérocytes ou en cellules caliciformes. Leur migration dure deux jours mais les cellules sont pleinement matures quand la migration en est à sa moitié. Les cellules épithéliales de la muqueuse desquamant physiologiquement à partir du sommet de la villosité. La gastrine et les corticostéroïdes ont un effet trophique sur l'épithélium en augmentant la division cellulaire. À l'inverse, les traumatismes physiques ou chimiques, déséquilibres de la flore, infections ou infestations parasitaires, changements alimentaires, médicaments antimitotiques ou carences en vitamine B12 ou B9 diminuent le renouvellement de la muqueuse (Guilford, 1996a).

1.1.2.1.1.3. Le chorion ou *lamina propria*

La *lamina propria* est un tissu conjonctif et vasculaire formant les axes villositaires et interposé sous et entre les glandes de Lieberkühn. Le stroma collagène et réticulinique est riche en lymphocytes, plasmocytes et macrophages (Guilford, 1996a ; Tizard, 2000).

1.1.2.1.1.4. Perméabilité muqueuse

L'intégrité de la muqueuse est essentielle afin d'empêcher la pénétration d'agents infectieux et d'endotoxines. La muqueuse est semi-perméable à l'eau et aux électrolytes et régule l'absorption de fluides du fait des jonctions serrées unissant les cellules entre elles. Ces jonctions sont plus perméables dans l'iléon et le GI, ce qui rend l'absorption de fluides plus efficace. L'augmentation de la perméabilité peut être observée dans les inflammations et néoplasies digestives. La perte liquidienne et électrolytique se traduit par de la diarrhée (Guilford, 1996a).

1.1.2.1.2. Les autres couches de la paroi de l'intestin grêle

La musculaire-muqueuse est une fine couche musculaire lisse organisée en un plan musculaire circulaire interne et un plan longitudinal externe. L'axe de chaque villosité est formé par le muscle de Brücke, une expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse (Guilford, 1996a).

La sous-muqueuse sert de support conjonctif mécanique et d'approvisionnement vasculaire, lymphatique et nerveux à la muqueuse. Dans le duodénum, la sous-muqueuse est glandulaire avec la présence de glandes tubuleuses contournées de Brünner s'abouchant au fond des cryptes et sécrétant du mucus alcalin qui joue un rôle dans la neutralisation du suc gastrique et la lubrification du tube digestif. Dans le jéjuno-iléon, la sous-muqueuse est dépourvue de glandes (Guilford, 1996a).

La muscleuse est une épaisse couche musculaire lisse organisée en plan musculaire circulaire interne et plan longitudinal externe, ce qui permet la progression du contenu intestinal. La muscleuse comporte également des cellules interstitielles de Cajal intervenant dans le contrôle de la motilité (Guilford, 1996a).

La séreuse est une fine lame conjonctivo-vasculaire recouverte par le mésothélium péritonéal lubrifié, ce qui réduit les forces de friction au cours des mouvements digestifs (Guilford, 1996a).

1.1.2.1.3. Histologie de la vascularisation et de l'innervation de l'intestin grêle

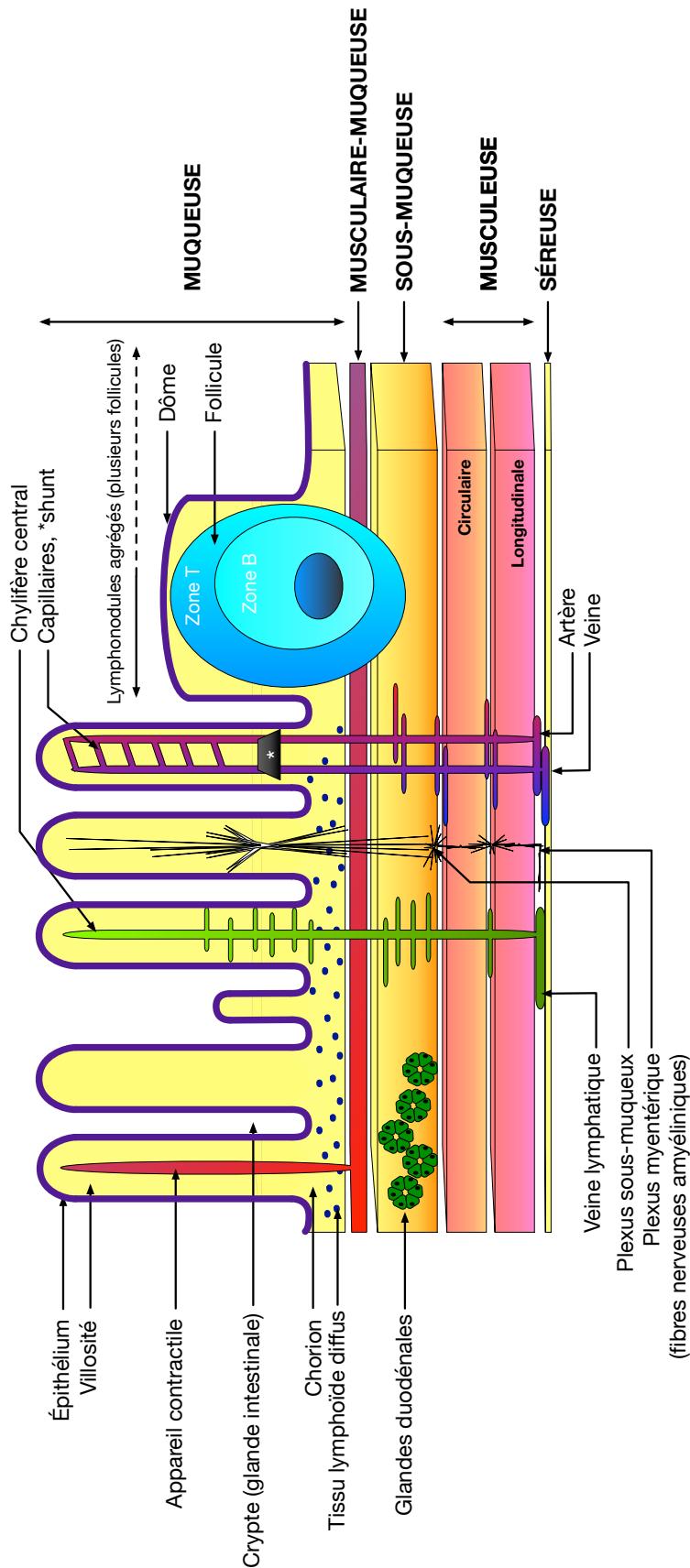
Les branches des artères mésentériques cheminent le long de l'intestin sous le mésothélium péritonéal et se divisent en branches perforantes infiltrant la paroi intestinale pour donner des branches intermusculaires, des rameaux sous-muqueux profonds et superficiels et des branches artériolaires périglandulaires et villositaires donnant elles-mêmes les capillaires muqueux. De nombreux capillaires sanguins fenestrés sont situés sous et au contact de la basale épithéliale. La circulation veineuse est satellite et drainée par la veine porte. Des anastomoses artério-veineuses à la base des villosités adaptent la vascularisation sanguine au repos et à la digestion. Dans chaque villosité naît axialement un chylifère central, principale voie d'absorption des triglycérides qui seront transportés sous la forme de chylomicrons. Le réseau lymphatique est drainé par les vaisseaux lymphatiques et NL mésentériques (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a).

L'innervation est assurée par des fibres amyéliniques neurovégétatives, par le plexus nerveux myentérique (plexus d'Auerbach) et le plexus sous-muqueux (plexus de Meissner). L'innervation assure la vasomotricité, la motricité des villosités et le rôle excito-sécrétoire (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a).

En définitive, l'augmentation considérable de la surface d'échange par les villosités et microvillosités, l'organisation de la vascularisation et la perméabilité du chorion constituent autant de caractères favorables au processus d'absorption intestinale (Figure 6).

Histologie topographique de l'intestin grêle

Figure 6 : Structure histologique du duodénum et du jéjuno-iléon (modifiée d'après Cordomier et al., 2014).



1.1.2.2. Structure histologique du gros intestin

La muqueuse colique est lisse, dépourvue de villosités et soulevée par les plis irréguliers effaçables longitudinaux du colon et transverses du rectum. Les glandes de Lieberkühn sont profondes, riches en cellules mucipares caliciformes et permettent de lubrifier le GI au passage des selles. La profondeur des glandes diminue en se rapprochant de l'anus. Le reste de la paroi du côlon est histologiquement comparable à l'IG (Lignereux, 1995 ; Guilford, 1996a ; Sturgess *et al.*, 2001).

1.1.3. Les défenses du tube digestif

Le contenu intestinal est un milieu septique. La perméabilité épithéliale sélective doit permettre une nutrition adéquate tout en évitant la pénétration d'antigènes. Les défenses sont assurées par des mécanismes non spécifiques et spécifiques. Seules les défenses gastrointestinales seront détaillées (Harley *et al.*, 2003a ; Harley *et al.*, 2003b ; Colliard, 2017).

1.1.3.1. Les défenses non spécifiques gastrointestinales

Les mécanismes non spécifiques comprennent l'épithélium, le mucus, les contractions péristaltiques, les sécrétions digestives anti-infectieuses, la flore intestinale et le drainage portal (Cordonnier *et al.*, 2014).

Le renouvellement de l'épithélium limite les adhérences des agents pathogènes. Le mucus forme un film protecteur à la surface de la muqueuse, empêchant son autodigestion et piégeant les agents pathogènes. De plus, les mucines inhibent les effets délétères de certaines entérotoxines bactériennes. Les contractions musculaires péristaltiques aborales ont lieu pendant et après les repas à une vitesse de 0,5 à 2 cm par seconde. Lorsque l'animal est à jeun, trois phases d'intensité croissante se succèdent, la dernière étant brève mais d'intensité maximale, permettant l'élimination régulière des débris et des pathogènes de l'intestin. Les sécrétions digestives comprennent des acides gastriques, des lysozymes et de la bile, tous trois possédant une action antivirale et antibactérienne. De plus, la digestion aboutit à la fragmentation des épitopes, diminuant ainsi leurs propriétés antigéniques. De petits fragments antigéniques peuvent également induire une tolérance immunitaire (cf. *infra*). La flore intestinale limite la colonisation de la muqueuse par des micro-organismes pathogènes grâce à un mécanisme de compétition et domination par les souches saprophytes. Cette flore permettrait également de stimuler le développement du système immunitaire intestinal. Enfin, le drainage veineux portal assure une filtration hépatique avant le retour du sang à la circulation systémique (Willard, 1992 ; Guilford *et al.*, 1996b ; Cordonnier *et al.*, 2014).

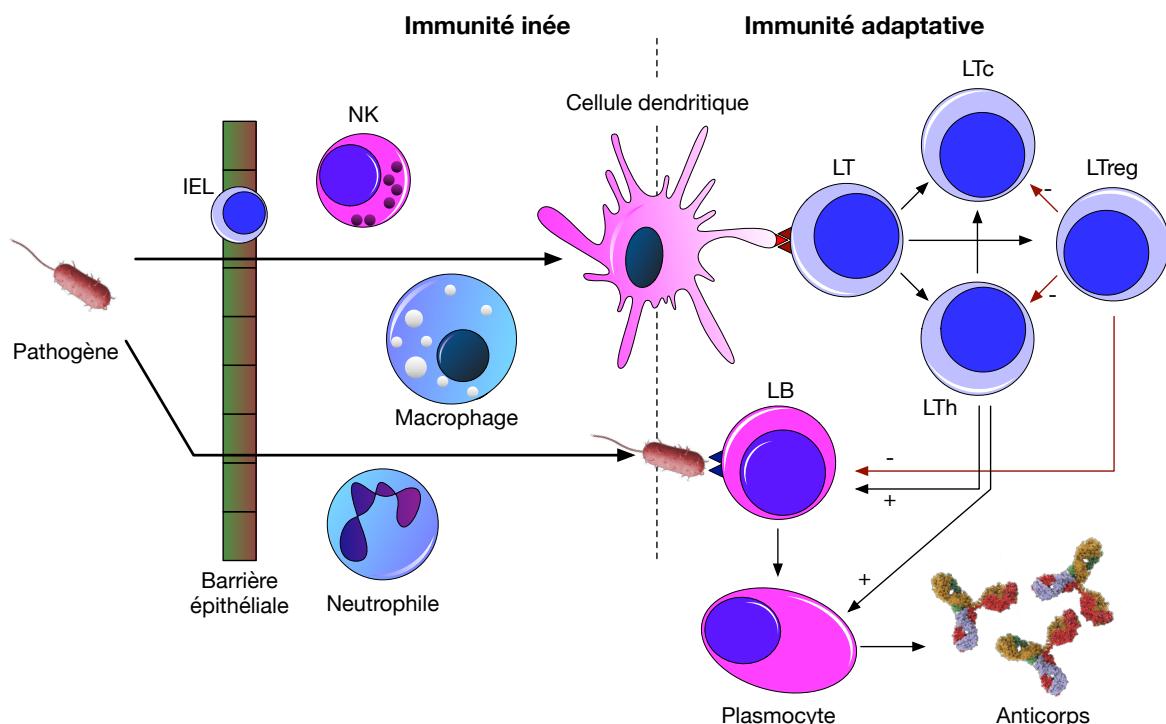
1.1.3.2. La protection immunitaire gastro-intestinale

Le tractus gastrointestinal dispose d'un important tissu immunitaire. Hautement régulé, la réponse immunitaire est spécifiquement dirigée contre les pathogènes alors qu'elle ignore la flore commensale et les particules alimentaires bénéfiques à l'organisme : c'est la « tolérance muqueuse ». Les constatations proviennent essentiellement d'études réalisées chez des rongeurs et non chez le chat (Elwood et Garden, 1999). La connaissance du système immunitaire gastrointestinal est essentielle à la compréhension de l'étiopathogénie et à la prise en charge des maladies à composante immunitaire telles que les MICI ou les LD.

1.1.3.2.1. Systèmes immunitaires inné et adaptatif

Le système immunitaire gastrointestinal se divise en immunité innée (ou passive) et adaptative (ou active). L'immunité innée constitue la première ligne de défense alors que l'immunité adaptative désigne les réactions spécifiquement dirigées contre des antigènes (Day, 2005) (Figure 7). Les cellules de l'immunité dérivent de l'hématopoïèse.

Figure 7 : Principe général de la réponse immunitaire (d'après Day, 2005).



Un antigène étranger rencontre des cellules du système immunitaire inné. Les cellules dendritiques assurent la présentation de l'antigène et l'activation de la réponse immunitaire spécifique. NK : Natural Killer ; T : lymphocyte T ; Tc : lymphocyte T cytotoxique ; Th : Lymphocyte T helper ; Treg : lymphocyte T régulateur ; B : lymphocyte B ; IEL : Lymphocyte Intra-Épithélial.

Après la naissance, l'hématopoïèse est assurée par la moelle osseuse ; le foie et la rate deviennent inactifs même s'ils conservent un potentiel hématopoïétique. Les cellules sanguines proviennent de cellules souches totipotentes indifférenciées de la moelle osseuse, appelées CFU-s (*Colony Forming Unit Spleen*). Les CFU-s se différencient en cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes. La lignée myéloïde se différenciera en érythrocytes, thrombocytes, mastocytes, granulocytes (neutrophiles, basophiles et éosinophiles), et monocytes (donnant dans les tissus les macrophages et cellules dendritiques). La lignée lymphoïde se différenciera en lymphocytes T (LT) et B (LB, donnant les plasmocytes), en cellules Natural Killer (NK) (ou grands lymphocytes granuleux) et enfin - tout comme la lignée myéloïde – en cellules dendritiques (Bryder et al., 2006 ; Rieger et Schroeder, 2012 ; Jagannathan-Bogdan et Zon, 2013 ; Le Roux, 2014).

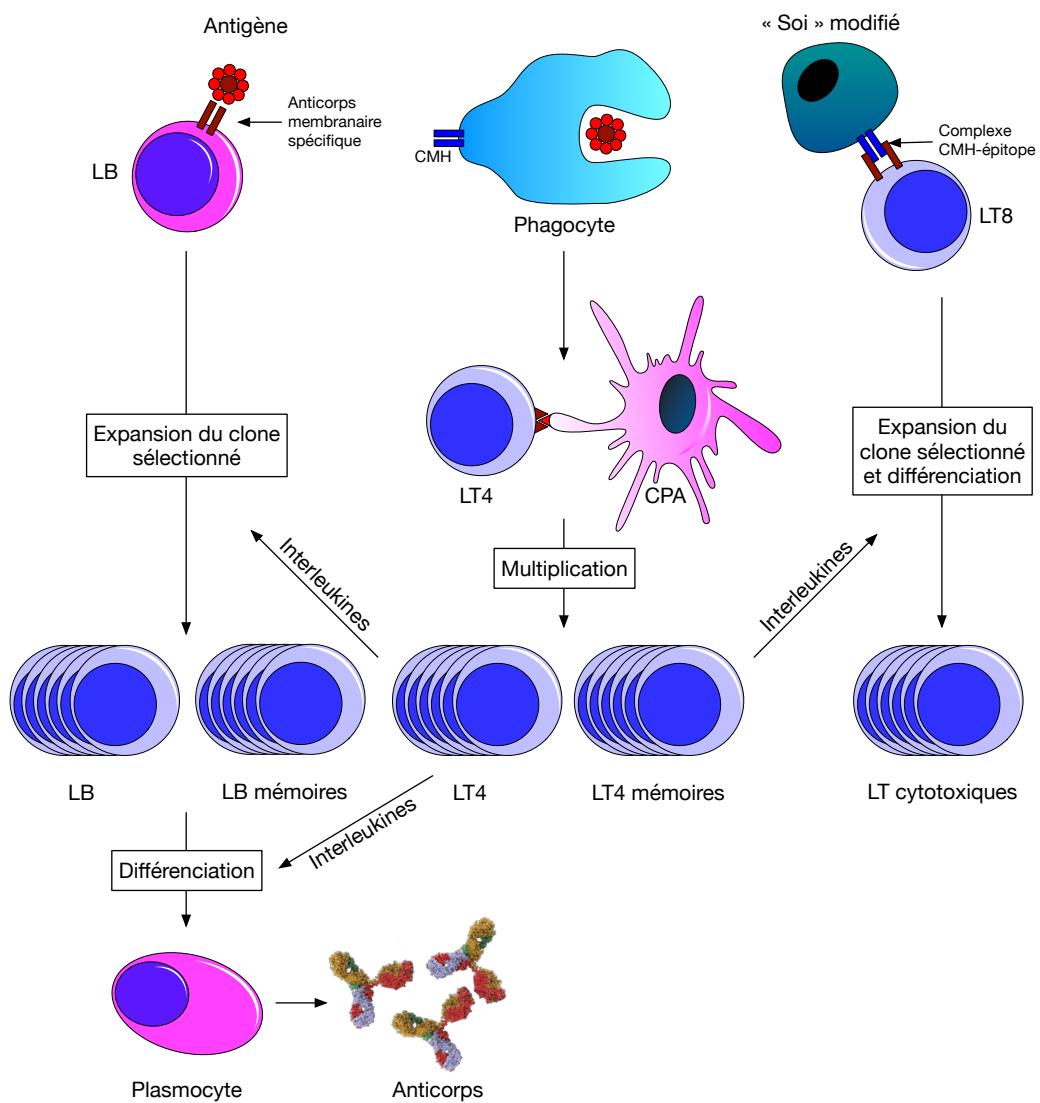
Les LB participent majoritairement à la réponse humorale alors que les LT engagent une réponse cellulaire. L'immunité humorale repose sur la production d'anticorps (immunoglobuline Ig) et agit essentiellement sur les phases extracellulaires des infections bactériennes et virales. L'immunité cellulaire lutte contre les pathogènes intracellulaires et les tissus étrangers. Les LT cytotoxiques (LTc) contiennent des granules cytoplasmiques qui, lorsqu'ils sont libérés, lysent la

membrane de la cellule cible. Les cellules lymphoïdes sont présentes dans les compartiments de production (tissu hématopoïétique), de multiplication et de maturation (organes lymphoïdes primaires : moelle osseuse et thymus) et dans les compartiments effecteurs (organes lymphoïdes secondaires : NL, rate et formations lymphoïdes associées aux muqueuses MALT) (Bernex, 2006).

Le système immunitaire inné inclut : la sécrétion d'Ig polyclonales (IgA et IgM) capables de se lier avec une faible spécificité à un large panel d'antigènes, la voie de la lectine et la voie alternative dans l'activation du complément, et certaines cellules non spécifiques dont les neutrophiles, mastocytes, macrophages, cellules dendritiques, cellules NK et certains sous-types de LT comme les lymphocytes intraépithéliaux (IEL pour *intraepithelial lymphocyte*). Les IEL sont de phénotype T et expriment un récepteur T (TCR pour *T-cell receptor*) comprenant les chaînes γ et δ .

Le système immunitaire adaptatif inclut les LT, les LB, les plasmocytes sécrétant les Ig, le système du complément, les cytokines (interleukines et monokines) assurant la médiation cellulaire et les chimiokines permettant de diriger les mouvements cellulaires (Figure 8).

Figure 8 : Mise en place de la réponse immunitaire adaptative (d'après Le Roux, 2014).



CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène, CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité, LT/B : lymphocyte T/B.

La mise en place de la réponse immunitaire adaptative nécessite que l'antigène étranger soit absorbé (généralement par phagocytose) par une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA, cellules dendritiques ou macrophages) et présenté au tissu lymphoïde régional par migration lymphatique. L'antigène est décomposé dans le cytoplasme de la CPA en petits fragments peptidiques qui sont ensuite ré-exprimés sur la surface de la CPA en association avec des molécules de classe I ou II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Au sein du tissu lymphoïde, les LT auxiliaires (LTh pour LT *helper*, LTCD4+ ou LT4) reconnaissent le fragment antigénique par l'interaction TCR/CMH-épitope. Les interactions moléculaires de surface et les signalisations par les cytokines activent les LT et LB. Les LTh sont impliqués dans l'expansion clonale et la différenciation du clone sélectionné de LT et LB spécifique de l'antigène.

Les LT et LB activés sont alors exportés dans la circulation sanguine et sortent sélectivement des capillaires sanguins à proximité de l'antigène grâce à l'interaction de molécules spécifiques exprimées par les lymphocytes et l'endothélium vasculaire local : c'est la diapédèse lymphocytaire. La dernière phase, phase effectrice, permet l'élimination de l'antigène par production d'anticorps assurant l'opsonisation, par la phagocytose, la lyse par le complément (immunité humorale), ou par la cytotoxicité des LTC (immunité cellulaire). Une fois la phase effectrice achevée, des LT suppresseurs éliminent les cellules à l'exception de quelques LT et LB *mémoires* qui joueront un rôle dans la réponse immunitaire secondaire contre un antigène déjà rencontré (Figure 8) (German *et al.*, 1998 ; Elwood et Garden, 1999 ; Tizard, 2000 ; Day, 2005 ; Le Roux, 2014).

1.1.3.2.2. Anatomie du système immunitaire de l'estomac et de l'intestin grêle

L'estomac a longtemps été considéré comme stérile du fait de son acidité et son système immunitaire a donc été peu étudié. La muqueuse comporte des lymphonodules isolés présentant des aires T et B, majoritairement situés dans le fundus (Kolbjørnsen *et al.*, 1994). Un faible infiltrat diffus de lymphocytes, plasmocytes, macrophages et occasionnellement d'éosinophiles, est visible dans la *lamina propria* (Day, 2005). De nombreuses recherches actuelles s'intéressent au rôle des bactéries hélicoïdales telles qu'*Helicobacter* spp., longtemps considérées comme bactéries commensales de la muqueuse gastrique mais qui pourraient jouer un rôle dans l'étiopathogénie inflammatoire et tumorale. En effet, les chats porteurs d'*Helicobacter* spp. montrent souvent une inflammation de la muqueuse gastrique associée à une hyperplasie des lymphonodules (Day, 2005).

L'intestin grêle possède un système immunitaire propre : le tissu lymphoïde associé au tube digestif, ou GALT (*gut-associated lymphoid tissue*). Le GALT n'est pas propre à l'intestin grêle mais rassemble les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses digestives. Premier MALT de l'organisme, il contient plus de 50 % du tissu lymphoïde total de l'organisme et environ 25 % de la masse muqueuse intestinale est composée de tissu lymphoïde. Le GALT est formé des plaques de Peyer et du tissu lymphoïde diffus. Il est drainé par les NL jéjunaux (Figure 9).

Les plaques de Peyer sont situées à cheval sur la muqueuse et la sous-muqueuse, principalement dans l'iléon, et se définissent comme des agrégats de 5 à 200 follicules lymphoïdes secondaires recouverts par un dôme et dépourvu de villosités et de glandes (Figure 10 & Figure 11). Cet agrégat les rend visibles macroscopiquement en face interne de la muqueuse. Les follicules contiennent majoritairement des LB dans leur centre germinatif et des CPA en périphérie. La zone interfolliculaire est principalement constituée de LT. Dans l'IG, les follicules sont séparés de la lumière intestinale par des cellules épithéliales M (pour *microfold cells*). Un réseau vasculaire sous folliculaire permet le passage de cellules immunitaires dans la circulation systémique. Des lymphonodules isolés sont également rapportés dans la littérature (Elwood et Garden, 1999 ; Day, 2005 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Moore *et al.*, 2011).

Figure 9 : Les compartiments immunitaires du GALT de l'intestin grêle : plaques de Peyer, tissu lymphoïde diffus et entérocytes (modifiée d'après Mowat, 2003).

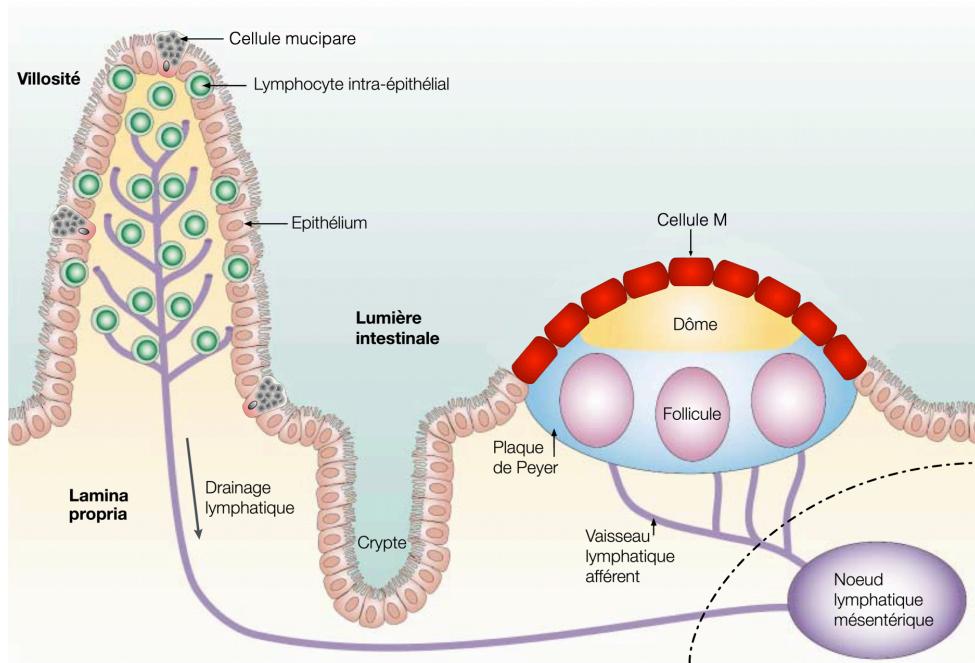


Figure 10 : Section d'une plaque de Peyer d'un jéjunum distal d'un chat atteint de lymphome digestif de bas grade.
Notons l'expansion du tissu lymphoïde en forme de dômes. Coloration HES. Crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA

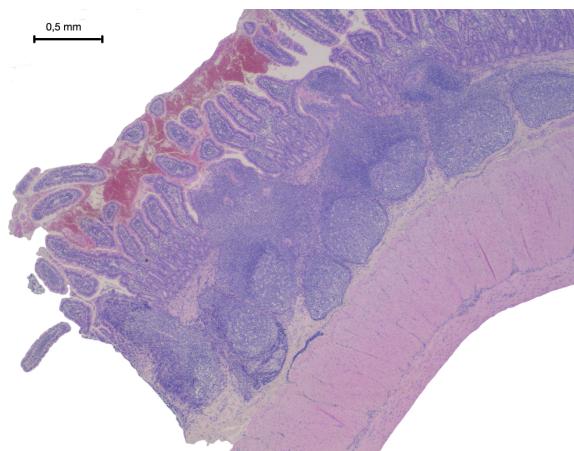
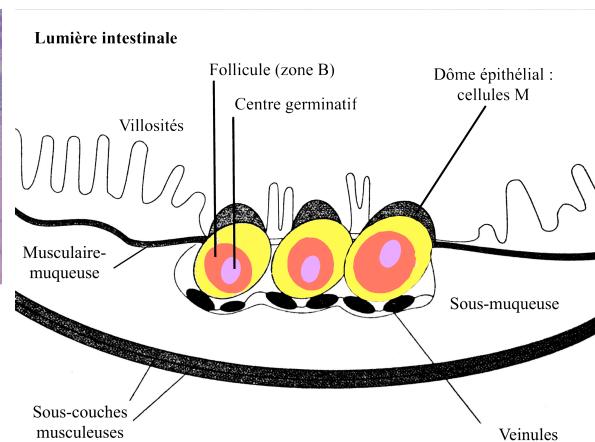


Figure 11: Structure schématique d'une plaque de Peyer (modifiée d'après Male, 1995).



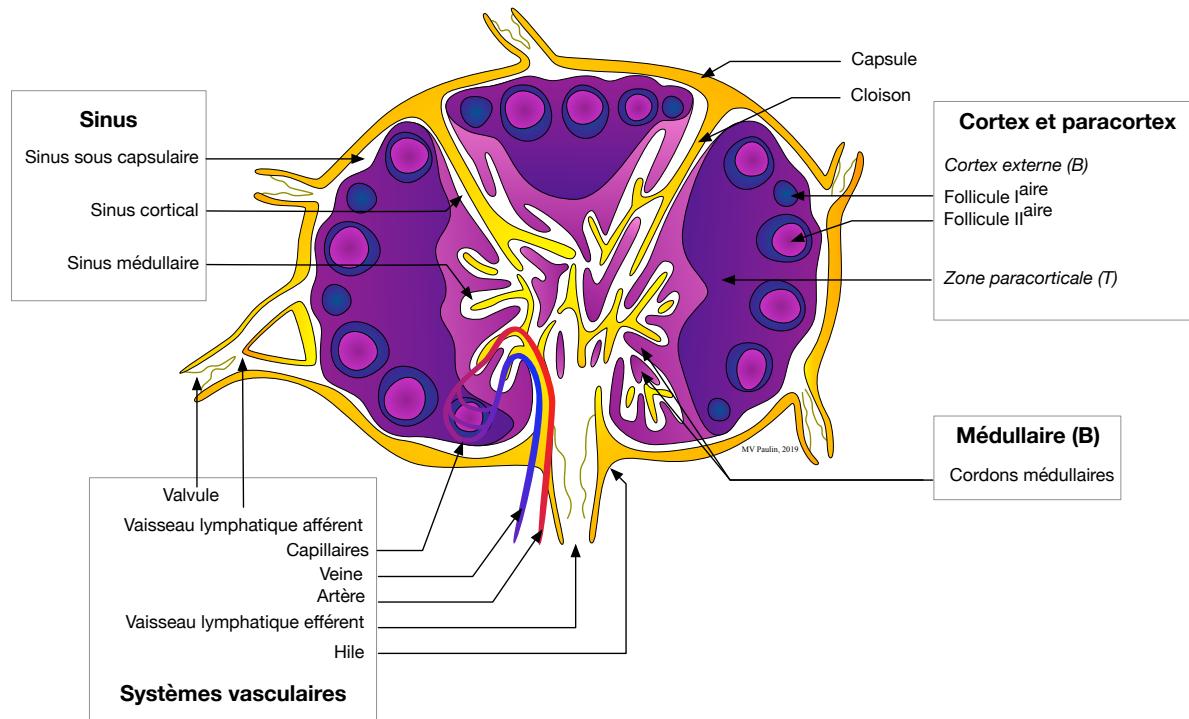
Le tissu lymphoïde diffus est disséminé dans la lamina propria (LPL pour *lamina propria lymphocyte*) et dans l'épithélium (IEL pour *intraepithelial lymphocyte*). Il se compose d'une majorité de lymphocytes T et de plasmocytes bien que quelques macrophages, monocytes et mastocytes peuvent y résider. Les IEL sont très mobiles, majoritairement de phénotype T et possèdent des granulations cytoplasmiques de perforine et granzyme A. Les LTc ont une répartition constante alors que les LTh sont en quantité croissante jusqu'à l'iléon. Les plasmocytes, moins nombreux et

majoritairement producteurs d'IgA, sont en quantité croissante de l'apex villositaire à la base des glandes et du duodénum vers l'iléon. Cette répartition pourrait refléter l'adaptation à la population bactérienne, croissante du duodénum vers l'iléon, observée chez des chats sains (German *et al.*, 1999a ; Roccabianca *et al.*, 2000 ; Sturgess *et al.*, 2001 ; Waly *et al.*, 2001 ; Day, 2005 ; Moore *et al.*, 2010).

Le troisième compartiment se compose des entérocytes. Longtemps exclus du système immunitaire, le rôle immunitaire actif des entérocytes est à présent reconnu puisqu'ils peuvent agir comme des CPA locales, mais ils ne doivent pas être considérés comme du tissu lymphoïde (Mowat, 2003 ; Day, 2005).

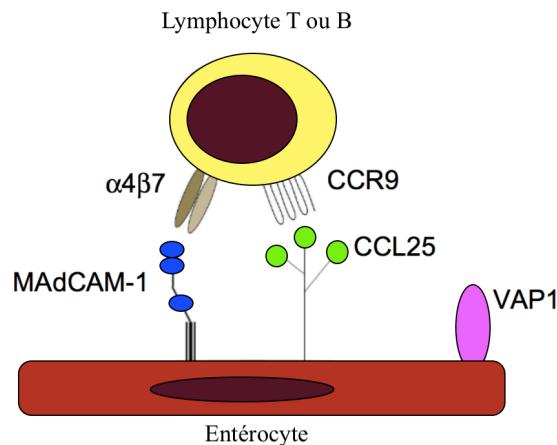
Enfin, les NL jéjunaux sont des organes lymphoïdes secondaires dont la position et la structure facilitent l'élimination des antigènes. Ils sont composés d'une capsule et d'un parenchyme lymphoïde (Figure 12). Le parenchyme lymphoïde comprend la corticale superficielle (follicules lymphoïdes B primaires et secondaires), la corticale profonde (nODULES para-corticaux lymphoïdes T) et la médullaire (cordons lymphoïdes B). Les follicules lymphoïdes primaires n'assurent pas dépourvus de réponse immunitaire mais assurent la multiplication des LB. La stimulation antigénique est à l'origine de la croissance des follicules secondaires, dans lesquels se produira une réponse immunitaire. Les NL agissent comme un filtre où la lymphe afférente entre par le cortex et progresse vers la médulla tout en étant ralentie par le dédale des sinus lymphatiques. Les structures anormales véhiculées par la lymphe sont la proie des monocytes ou macrophages médullaires, ou des cellules dendritiques corticales. La lymphe peut également conduire des CPA ayant déjà acquis l'antigène dans un territoire drainé par le NL mésentérique. Celles-ci migrent ensuite dans le cortex et présentent les antigènes aux LB et LT (Guilford, 1996b ; Tizard, 2000 ; Bernex, 2006 ; Day, 2011).

Figure 12 : Structure d'un nœud lymphatique mésentérique (modifié d'après Cordonnier *et al.*, 2014).



Les lymphocytes issus des NL jéjunaux montrent une tendance à revenir dans ces mêmes NL et dans la *lamina propria* intestinale : ce phénomène est appelé « *gut homing* » et est principalement décrit chez l'Homme. Chez le chien, ce processus repose sur l'interaction clé entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (récepteur d'adhésion cellulaire) et la protéine d'adhérence MAdCAM-1. De plus, cette interaction serait renforcée par la présence du récepteur de chimiokine CCR9 interagissant avec la cytokine CCL25. La protéine VAP-1 exprimée par les entérocytes jouerait un rôle dans la fixation et la migration des lymphocytes (Figure 13). Le blocage de ces récepteurs est une piste d'intérêt pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'Homme (German *et al.*, 1999b ; Allenspach, 2011 ; De Calisto *et al.*, 2011 ; Petkau et Eksteen, 2016).

Figure 13 : Illustration moléculaire du phénomène de *gut-homing* (modifiée d'après Petkau et Eksteen, 2016).



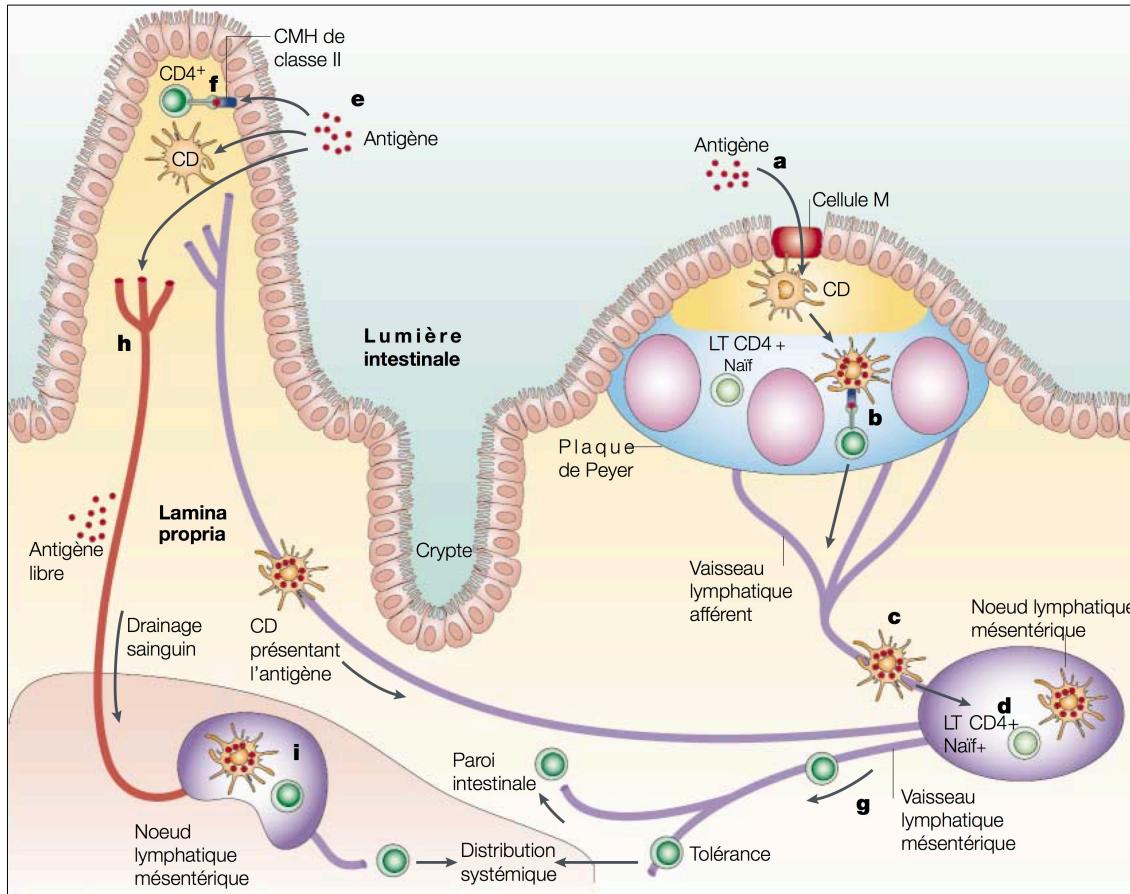
1.1.3.2.3. Fonctionnement du système immunitaire gastro-intestinal

Le système immunitaire propre à l'IG est le plus représentatif du système immunitaire gastro-intestinal. L'efficacité de l'immunité dépend de quatre processus : « l'exclusion muqueuse » de l'antigène luminal, son élimination ou sa tolérance et la régulation de la réponse immunitaire. L'antigène exposé par le pathogène est tout d'abord absorbé par le GALT et ce majoritairement via les entérocytes et les cellules épithéliales M recouvrant les plaques de Peyer. Les cellules M transmettent l'antigène aux CPA, LT et LB sous-épithéliaux en attente (veille immunitaire), déclenchant une réponse immunitaire soit dans la plaque de Peyer concernée soit dans les NL mésentériques satellites. Certains lymphocytes activés dans l'intestin peuvent également quitter la circulation et migrer vers d'autres muqueuses telles que les muqueuses des voies respiratoires, des glandes mammaires, les muqueuses oculaire ou urogénitale (Figure 14) (Guilford *et al.*, 1996b ; Weiner, 1997 ; German *et al.*, 1999b ; Mowat, 2003 ; Day, 2005 ; Cordonnier *et al.*, 2014).

La réponse immunitaire effectrice implique la production de LTc mais aussi d'IgA et IgE. Produits par des plasmocytes dans la *lamina propria* en tant que dimères reliés par une chaîne protéique J, ils se fixent au récepteur plgR (pour *polymeric immunoglobulin receptor*) sur la lame basale épithéliale, et sont transportés vers l'apex des entérocytes. Les dimères sont largués dans la lumière en présence d'une partie du plgR, constituant la pièce sécrétatoire, qui protège les IgA contre les enzymes protéolytiques et leur permet d'être maintenus dans la couche de mucus surplombant l'épithélium intestinal. Les fonctions proposées des IgA sont exposées dans la Figure 15. Lorsque la barrière muqueuse est défective, les pathogènes envahissent la muqueuse et sont phagocytés dans le foie (Figure 16) (Elwood et Garden, 1999 ; German *et al.*, 2000 ; Tizard, 2000 ; van Egmond *et al.*, 2001 ; Lamm et Philips-Quagliata, 2002 ; Phalipon *et al.*, 2002 ; Allenspach, 2011).

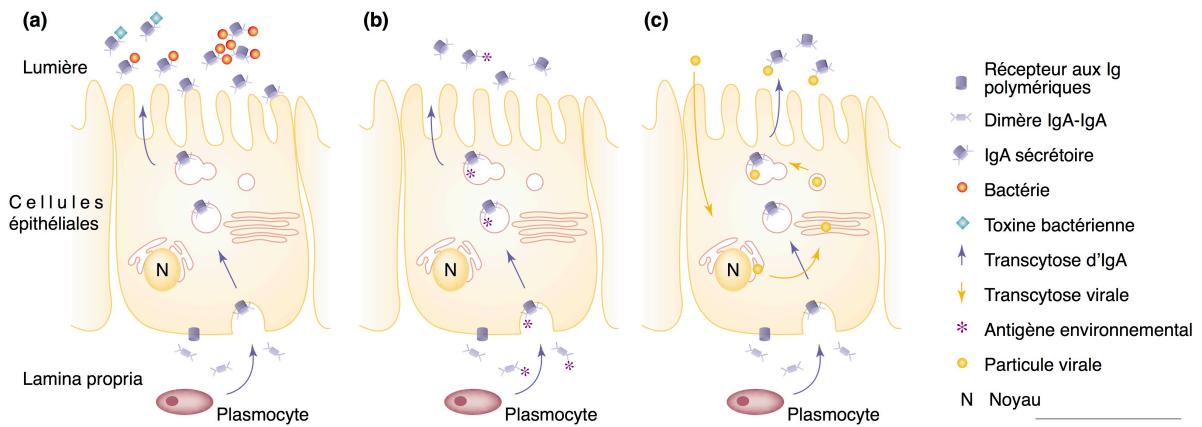
Les IgE sont majoritairement produites et sécrétées au travers de l'épithélium dans la lumière intestinale, en réponse aux infestations parasitaires, en particulier helminthiques, et aux réactions d'hypersensibilité telles que les allergies. Les LTc et leurs cytokines, telles que IFN γ , sont majoritairement dirigés contre les virus (Elwood et Garden, 1999 ; Day, 2005).

Figure 14 : Absorption de l'antigène et reconnaissance antigénique par les lymphocytes T (LT) intestinaux (modifiée d'après et Mowat, 2003).



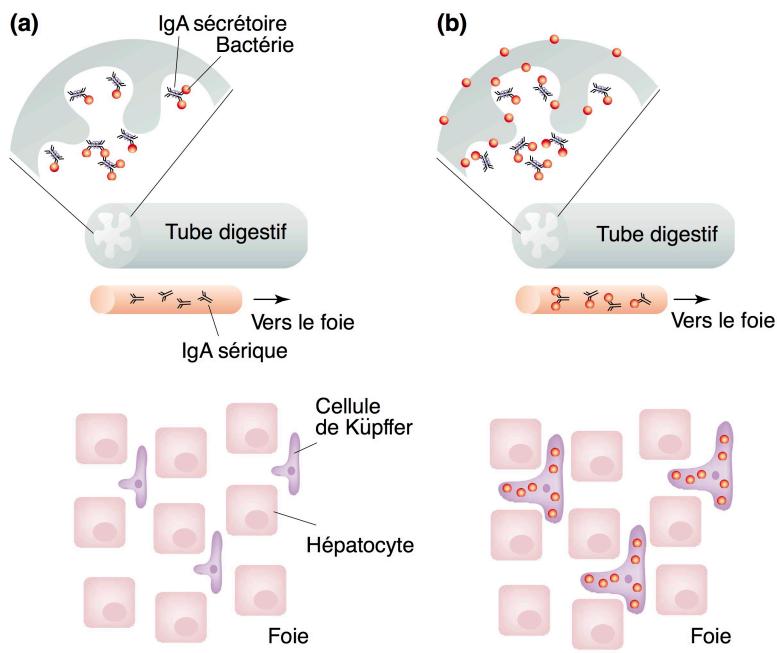
Des antigènes pénètrent via les cellules M ou les entérocytes (a, e). Après transfert aux cellules dendritiques locales (CD), l'antigène est présenté soit directement aux LT de la plaque de Peyer (b) ou plus rarement dans les nœuds lymphatiques mésentériques (NLM) (c). La reconnaissance ultérieure de l'antigène sera assurée par des LT dans les NLM (d). Les entérocytes de CMH II peuvent également agir comme des cellules présentatrices d'antigènes locaux (f). Dans tous les cas, les LT CD4+ sensibles à l'antigène acquièrent l'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, quittent les NLM (g), entrent dans la circulation sanguine par le canal thoracique puis se logent dans la lamina propria par diapédèse. L'antigène peut également entrer dans la circulation sanguine à partir de l'intestin (h) et interagir avec les LT dans d'autres tissus lymphoïdes périphériques (i).

Figure 15 : Fonctions proposées de l'immunoglobuline de classe A sur la muqueuse intestinale (modifiée d'après van Egmond, 2001).



Les plasmocytes de la lamina propria produisent des IgA dimériques qui se lient au récepteur aux Ig polymériques (pIgR) exprimé sur les membranes basolatérales des entérocytes. Ces complexes sont transportés au travers des entérocytes où les pIgR sont clivés, libérant l'IgA sécrétatoire. (a) - Les IgA protègent la muqueuse de la pénétration bactérienne, agglutinent les bactéries, interfèrent avec leur motilité et neutralisent les produits bactériens. (b) - Les antigènes de la lamina propria sont liés par les IgA et peuvent être transportés à travers les entérocytes, débarrassant ainsi la muqueuse des antigènes en excès. (c) - Pendant la transcytose, les IgA peuvent intercepter les antigènes viraux et interférer avec la synthèse virale et l'assemblage, neutralisant ainsi les virus intracellulaires.

Figure 16 : Coopération de l'intestin et du foie dans le rôle immunitaire des IgA (modifiée d'après Egmond et al., 2001).



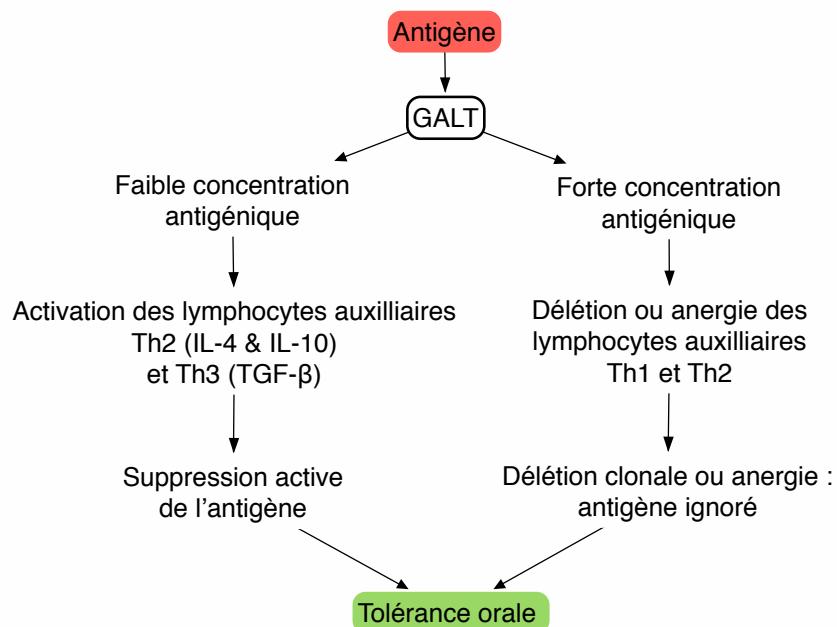
Dans des conditions physiologiques (a) l'IgA sécrétatoire ne déclenche pas de processus inflammatoire détruisant les pathogènes. Lorsque la barrière muqueuse est défectueuse (b), les bactéries sont exposées aux IgA sériques de la circulation porte, et les complexes immuns se fixent aux cellules de Kupffer hépatiques exprimant des récepteurs aux IgA (FcαRI) et assurant la phagocytose.

1.1.3.2.4. La tolérance orale

Le système immunitaire gastro-intestinal ignore sélectivement les antigènes non-pathogènes (bactéries commensales, particules alimentaires) selon un mécanisme actif : la tolérance orale. De faibles quantités d'antigènes entraînent leur suppression alors que de grandes quantités sont tolérées suite à l'anergie et la déletion clonale lymphoïde. L'anergie est un état de non-réponse spécifique induit dans un LT. La déletion clonale correspond à l'apoptose des lymphocytes avant qu'ils n'évoluent en lymphocytes immunocompétents (Figure 17).

L'antigène à ignorer pénètre dans la *lamina propria* à travers les entérocytes ou les cellules dendritiques villositaires dont les processus cytoplasmiques se prolongent à travers les jonctions épithéliales serrées. L'antigène en faible quantité est présenté par la cellule dendritique ou l'entérocyte et active les LT producteurs d'interleukines IL4&10 et les LTh3 synthétisant le facteur de croissance transformant bêta (TGF β). Ces lymphocytes induisent une absence de réponse locale et peuvent rejoindre le système immunitaire systémique pour réguler la tolérance systémique. La tolérance orale décroît si l'antigène n'est plus régulièrement réexposé. Les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont plus rapidement supprimées que celles à médiation humorale, à l'exception des réponses IgE (James, 1993 ; Benson et Whitacre, 1997 ; Elwood et Garden, 1999 ; Tizard, 2000 ; Mowat, 2003 ; Day, 2005 ; Bernex, 2006).

Figure 17 : Concept général de la tolérance orale en fonction de la concentration d'antigène dans la lumière intestinale (d'après Weiner, 1997).



GALT : gut-associated lymphoid tissue ; IL : interleukine ; TGF- β : facteur de croissance transformant β ; Th : lymphocyte T helper ou LT CD4+.

La connaissance de la tolérance orale est fondamentale avant d'aborder l'étiopathogénie des MICI car les consensus parlent d'un défaut de tolérance à la microflore bactérienne endogène (German et al, 2003 ; Mowat, 2003). Les nouvelles thérapies envers la maladie de Crohn humaine s'intéressent au blocage des voies immunitaires décrites ci-dessus (Weiner, 1997 ; Day, 2005).

1.2. Le lymphome digestif de bas grade félin (LDBG)

Le lymphome, défini comme une prolifération clonale de lymphocytes tumoraux dans des organes solides, représente la tumeur digestive la plus fréquente chez le chat. Les lymphomes félin sont habituellement classés selon leurs localisations anatomiques : médiastinal, multicentrique, extranodal ou digestif. Les lymphomes digestifs (LD) félin peuvent infiltrer le tractus gastro-intestinal, les NL de drainage, le foie, le pancréas et, secondairement, la rate. Le LD représente la forme la plus répandue des lymphomes félin et la plus fréquente des tumeurs intestinales félines. Le GALT est le site primaire de la prolifération néoplasique (Gabor *et al.*, 1998 ; Vail *et al.*, 1998 ; Couto, 2001 ; Ettinger, 2003 ; Richter, 2003 ; Twomey et Alleman, 2005 ; Pohlman *et al.*, 2009 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Moore *et al.*, 2012).

Les signes cliniques du lymphome digestif de bas grade félin (LDBG) ne sont pas spécifiques. Établir un diagnostic de certitude nécessite d'avoir une démarche rigoureuse et de recourir à des méthodes de diagnostics complémentaires. Le lymphome digestif de bas grade étant peu documenté, cette synthèse a fait l'objet de deux publications dans *Le Point Vétérinaire* (Paulin *et al.*, 2017a ; Paulin *et al.*, 2017b) et une publication dans *BMC Vet. Res.* (Paulin *et al.*, 2018).

1.2.1. Classification des lymphomes digestifs félin

La classification des LD peut être définie par deux modèles : la classification REAL/WHO qui se fonde sur les critères morphologiques (petites ou grandes cellules) et immunophénotypiques des lymphocytes tumoraux (T ou B) et la classification du National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF) décrivant la fréquence des mitoses pour trois grades histologiques (bas grade, grade intermédiaire et haut grade) (Tableau 1) (Harris *et al.*, 1994 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Valli *et al.*, 2000 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Moore *et al.*, 2012 ; Willard, 2012 ; Chino *et al.*, 2013 ; Wolfesberger *et al.*, 2016, Paulin *et al.*, 2017a).

Tableau 1 : Classification et correspondance des lymphomes gastrointestinaux selon les modèles REAL/WHO et National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF) (Paulin *et al.*, 2017a ; Paulin *et al.*, 2018).

NCIWF	REAL/WHO
LGAL (<i>low-grade alimentary lymphoma</i>), lymphome digestif de bas grade (LDBG)	<ul style="list-style-type: none">Lymphome à petites cellulesLymphome lymphocytiqueLymphome bien différenciéLymphome épithéiotrope à petites cellules T
IGAL (<i>intermediary-grade alimentary lymphoma</i>), lymphome digestif de grade intermédiaire (LDIG)	Lymphome mixte
HGAL (<i>high-grade alimentary lymphoma</i>), lymphome digestif de haut grade (LDHG)	<ul style="list-style-type: none">Lymphome à grandes cellulesLymphome lymphoblastiqueLymphome mal différencié
	LGLL (<i>large granular lymphocyte lymphoma</i>), lymphome à grands lymphocytes granuleux (LGLG)

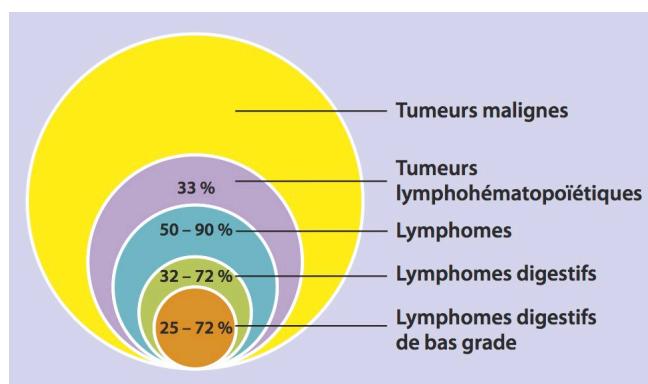
Une classification plus récente mais plus complexe a été publiée par Moore *et al.* (2012) et distingue deux entités. La première entité, décrite sous « forme muqueuse », est généralement de bas grade (LDBG) et les lymphocytes néoplasiques sont essentiellement de petite taille et de phénotype T (diamètre nucléaire inférieur à deux fois le diamètre des globules rouges). Moore *et al.* (2012) comparent cette forme muqueuse aux lymphomes T associés aux entéropathies de type 2 (EATL pour enteropathy-associated T-cell lymphoma ou récemment renommé MEITL pour monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma). La médiane de survie de la forme muqueuse est de 29 mois.

La deuxième entité, décrite sous « forme transmurale », est généralement de haut grade (LDHG) et infiltre la sous-muqueuse et la muscleuse. Les lymphocytes néoplasiques peuvent être de petite ou de grande taille et de phénotype T ou B. La sous-catégorie de LD félin transmuraux à lymphocytes T de taille intermédiaire à grande correspondrait aux EATL de type 1 pour Moore *et al.* selon la classification WHO. Lorsqu'ils sont à grandes cellules, ces EATL de type 1 seraient d'avantage représentés par les lymphomes à grands lymphocytes granuleux (LGLL) connus sous cette appellation dans les deux espèces et exprimant des protéines cytotoxiques comme les granzymes B. La médiane de survie de la forme transmurale, tous sous-groupes confondus, est de 1,5 mois. Le LGLL est la forme la plus agressive de LD félin (Krick *et al.*, 2008 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Moore *et al.*, 2012 ; Sapierzyński *et al.*, 2015).

1.2.2. Épidémiologie du LDBG félin

Les tumeurs hématolymphopoïétiques représentent un tiers des tumeurs malignes chez le chat. Parmi ces tumeurs, 50 à 90 % sont des lymphomes. Les LD représentent la première forme de néoplasie gastrointestinale chez le chat, devant les adénocarcinomes, les mastocytomes et les léiomyosarcomes digestifs. Le LDBG est le sous-type le plus fréquemment rencontré (Figure 18). Étonnamment, la prévalence du LDBG augmente depuis ces dix dernières années (Wilson, 2008 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Russell *et al.*, 2012 ; Chino *et al.*, 2013 ; Paulin *et al.*, 2017a).

*Figure 18 : Les lymphomes digestifs au sein des tumeurs lymphohématopoïétiques : synthèse des études les plus récentes et significatives (Paulin *et al.*, 2017a).*



Les LDBG concernent essentiellement les chats d'âge avancé (médiane d'âge de 13 ans) (Kiselow *et al.*, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Rissetto *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Russell *et al.*, 2012). Quelques études évoquent une possible prédisposition des mâles au LDBG (Gabor, 1998 ; Zwahlen *et al.*, 1998 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Wilson, 2008). Les races Européenne, Siamoise et Orientale semblent être plus sujettes au LD mais, à ce jour, aucune association n'a été évoquée concernant le LDGB (Court *et al.*, 1997 ; Ettinger, 2003 ; Louwerens *et al.*, 2005, Gieger, 2011 ; Rissetto *et al.*, 20011).

1.2.3. Étiologie du LDBG félin

L'étiologie du LDBG est peu comprise bien que plusieurs facteurs aient été décrits comme prédisposants aux LD. Néanmoins, leur rôle reste discutable en ce qui concerne leur pathogénie pour le phénotype et le grade histologique (Willard, 2012).

1.2.3.1. Les rétrovirus félin

Le rôle des rétrovirus leucémogènes (virus de la leucose féline [FeLV] et virus de l'immunodéficience féline [FIV]) dans l'oncogenèse des LD est évoqué mais non déterminé, principalement pour les lymphomes T médiastinaux (Fujino *et al.*, 2009 ; Nesina *et al.*, 2015). Cette hypothèse est d'ailleurs contestée par Louwerens *et al.* (2005) qui ont observé que les lymphomes à petites cellules n'étaient généralement pas associés aux rétrovirus.

1.2.3.1.1. Le virus leucémogène félin (FeLV)

Le FeLV infecte les tissus lymphoïdes, l'intestin et la moelle osseuse (Ettinger, 2003). L'infection par le FeLV est suspectée être un facteur de risque majeur de développement des leucémies et lymphomes chez le chat, en particulier de lymphomes médiastinaux à lymphocytes T (Fujino *et al.*, 2009 ; Nesina *et al.*, 2015). En effet, le FeLV est détecté par immunohistochimie (IHC) dans 50 à 70 % de l'ensemble des lymphomes félin (Jackson *et al.*, 1996 ; Couto, 2001 ; Ettinger, 2003 ; Sato *et al.*, 2014). L'infection par le FeLV est, de plus, associée à un pronostic sombre pour tous les types de lymphomes (Callanan *et al.*, 1996 ; Richter, 2003). Le mécanisme exact par lequel le FeLV favorise la transformation néoplasique n'est pas connu. L'hypothèse actuelle est liée aux modalités de l'insertion virale qui modulerait l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (Mikkers et Berns, 2003 ; Fujino *et al.*, 2009).

Le rôle du FeLV dans l'oncogenèse des LD reste flou et son identification au sein des LD est variable (Callanan *et al.*, 1996 ; Weiss *et al.*, 2010 ; Stützer *et al.*, 2011). Les lymphomes, incluant le LD, peuvent effectivement se développer sans exposition préalable au FeLV chez des chats de laboratoire dépourvus de pathogènes (*pathogen-free cats*) (Richter, 2003 ; Delverdier *et al.*, 2010). Au cours des 30 dernières années, une antigénémie FeLV positive a été observée dans 2,5 à 30 % des chats atteints de LD (Mahony *et al.*, 1995 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Ettinger, 2003 ; Weiss *et al.*, 2010 ; Stützer *et al.*, 2011) alors que la plupart des LD sont maintenant associés à une antigénémie FeLV négative (Sato *et al.*, 2014). Ce constat pourrait être en partie expliqué par la mise en place mondiale de vaccins et de tests FeLV qui ont permis de diminuer considérablement la prévalence du FeLV chez les chats (Vail *et al.*, 1998 ; Richter, 2003 ; Pohlman *et al.*, 2009 ; Stützer *et al.*, 2011).

Seulement 3 % des chats atteints de LD ont une immunohistochimie positive à un antigène du FeLV (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Stützer *et al.*, 2011) alors que des séquences provirales sont détectées sur des biopsies de tumeur fixées au formol et incluses en paraffine, dans plus de 33 % des LD félin à LB et dans plus de 62,5 % des LD félin à LT (Weiss *et al.*, 2010). Ce résultat conforte l'hypothèse que le FeLV peut, dans certains cas, résider sous forme latente. A l'opposé, l'étude de Stützer *et al.* (2011) portant sur 32 LD félin rapporte qu'aucune forme provirale du FeLV n'a été détectée chez les 30 chats ayant une antigénémie FeLV négative. Les divergences entre les deux études pourraient être expliquées par la sensibilité différente des tests utilisés. Weiss *et al.* (2010) ont en effet utilisé un test PCR très sensible, ce qui pourrait expliquer la prévalence élevée de la détection provirale. Le cas échéant, des analyses supplémentaires épidémiologiques et moléculaires très sensibles sont donc nécessaires pour établir un lien de causalité entre FeLV et LD. Un autre défi serait l'étude du lien de causalité entre FeLV et les différents types histologiques du LD. L'antigénémie FeLV positive est généralement observée en cas de LDHG mais il serait nécessaire de réévaluer sa prévalence lors de LDBG.

Si le provirus se révélait être en cause, il est actuellement peu probable de le dépister à l'aide d'un test sérologique disponible pour les praticiens (Paulin *et al.*, 2017a).

1.2.3.1.2. Le virus de l'immunodéficience féline (FIV)

Tout comme les virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et simienne (SIV), le FIV pourrait jouer un rôle indirect dans l'oncogenèse par perte partielle de la capacité d'immunosuppression tumorale de l'organisme (Lutz et al., 1983 ; Beatty et al., 1998). L'infection par le FIV est en particulier suspectée être un facteur de risque au développement de lymphomes et en particulier des LD (Callanan et al., 1996 ; Court et al., 1997 ; Couto, 2001 ; Willard, 2012 ; Kaye et al., 2016). Cependant, les données de la littérature à propos du FIV sont moins nombreuses que pour le FeLV (Paulin et al., 2018) et seulement une faible proportion de chats atteints de LD présente une sérologie positive pour le FIV (Zwahlen et al., 1998 ; Waly et al., 2005).

1.2.3.1.3. L'Herpèsvirus félin

Un dernier virus proposé dans les facteurs étiologiques est le Gammaherpèsvirus félin de type 1 (FcaGHV1 pour *Felis catus gammaherpèsvirus 1*). Ce virus est connu pour infecter au moins un quart des chats. Un rôle étiologique a été suggéré au regard de la détection de deux gammaherpèsvirus humains dans certains cas de lymphome (virus associés au sarcome d'Epstein-Barr et de Kaposi) (Parkin, 2006 ; Plummer et al., 2016). Cependant, dans l'étude de McLuckie et al. (2018), ni la détection d'ADN FcaGHV1, ni la charge virale dans le sang n'ont été associées à un diagnostic de lymphome. Cela dit, la présence d'ADN FcaGHV1 circulant a été associée à une survie significativement plus courte par rapport aux cas dont la PCR était négative à FcaGHV1 (McLuckie et al., 2018). Les critères de sélection de cette étude excluaient le LDBG : d'autres études sont nécessaires afin de caractériser l'association entre l'Herpèsvirus félin et le LDBG.

1.2.3.2. Les infections bactériennes

Depuis deux décennies, la colonisation bactérienne de la muqueuse, et en particulier par *Helicobacter spp.*, est suspectée être un facteur oncogénique dans les cancers gastriques félines par une stimulation antigénique chronique (Simpson et al., 2000 ; Bridgeford et al., 2008).

Dans la littérature humaine, l'infection à *Helicobacter pylori* est fortement associée au développement d'adénocarcinomes et de lymphomes digestifs (Farinha et Gascoyne, 2005 ; Wang et al., 2014). Bien que leur impact soit méconnu, leur présence chez des chiens Beagle de laboratoire a été associée à la présence de follicules lymphoïdes gastriques considérés dans la littérature humaine comme précurseurs des LD (Rossi et al., 1999).

Dans l'étude de Bridgeford et al. (2008), incluant 47 lymphomes gastriques félines, la présence de souches gastriques d'*Helicobacter heilmannii* (*Hhe*) était significativement associée aux lymphomes lymphoblastiques gastriques en particulier pour les souches *Hhe2* et *Hhe4* (2/16 lymphomes à petits lymphocytes et 14/16 lymphomes à grands lymphocytes).

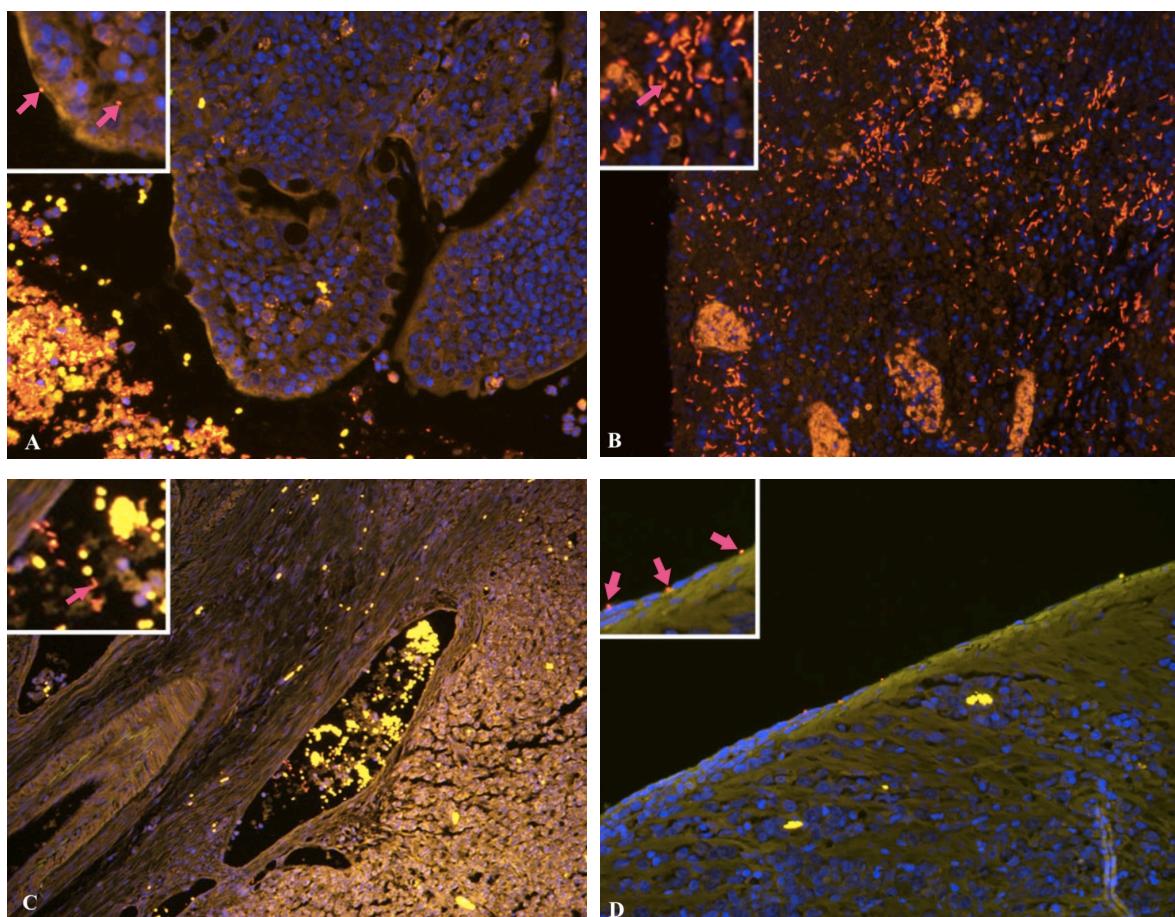
Hoehne et al. (2016) ont étudié l'association entre la présence d'un lymphome digestif félin et la présence d'une colonisation bactérienne de la muqueuse intestinale, sur des biopsies obtenues par endoscopie ou laparotomie exploratrice. Lors d'infiltration de l'intestin grêle, les auteurs ont identifié une colonisation bactérienne (souches non identifiées) de la muqueuse et de la séreuse plus importante pour les 17 LDHG (respectivement 82 % et 57 %) que pour les 33 LDBG (respectivement 18 % et 11 %). De plus, aucune bactérie n'a été observée dans la lumière des vaisseaux sanguins de la muqueuse intestinale prélevée chez les chats atteints de LDBG alors que des bactéries intravasculaires ont été observées dans 29 % des LDHG (Figure 19). Pour certains auteurs, la colonisation bactérienne est donc un facteur de risque de LD mais d'autres évoquent plutôt une colonisation bactérienne

opportuniste secondaire à une atteinte du tractus digestif (Simpson *et al.*, 2000 ; Hoehne *et al.*, 2016). Le cas échéant, des études prospectives supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier la permissivité de la muqueuse intestinale lymphomateuse aux colonisations bactériennes.

1.2.3.1. L'inflammation chronique

Les entéropathies chroniques pourraient également être un facteur de risque de LDBG, compte tenu du fait qu'une MICI concomitante a été décrite dans plusieurs de LD (Carreras *et al.*, 2003 ; Moore *et al.*, 2005 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Kiupel *et al.*, 2011). Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle les MICI peuvent précéder ou favoriser la néoplasie digestive (Waly *et al.*, 2005 ; Lingard *et al.*, 2009, Paulin *et al.*, 2018).

*Figure 19 : Colonisation bactérienne de la muqueuse chez des chats atteints de lymphomes digestifs de haut grade (Hoehne *et al.*, 2016).*



Hybridation in situ en fluorescence ; rouge = sonde eubactérienne EUB-338-Cy3 ; vert = sonde non pertinente EUB-338-6-FAM contrôlant les hybridations non spécifiques ; bleu = marquage nucléaire DAPI. A – Bactéries intraluminales infiltrant une villosité (encadré : une bactérie adhérente à une villosité et une bactérie infiltrant la villosité). B – Infiltration bactérienne de la muqueuse (encadré : détails). C – Bactéries intravasculaires dans la sous-muqueuse (encadré : détails, les erythrocytes sont marqués en vert jaune). D – Trois bactéries sont adhérentes à la séreuse.

Cependant, à notre connaissance, aucune donnée concernant spécifiquement le LDBG n'a encore été publiée (Paulin *et al.*, 2018) et aucun article ne démontre le développement d'un LD consécutif à une inflammation chronique de l'intestin. Dans la littérature humaine, il a été suggéré que certaines maladies cœliaques pourraient être en réalité des lymphomes T épithéliotrope de bas grade plutôt qu'une prolifération inflammatoire (Chott *et al.*, 1992 ; Dieter et Duque, 2000).

Dans l'étude récente de Castro-Lopez *et al.* (2017), les expressions du gène MDR1 codant pour une glycoprotéine P (transporteur transmembranaire de pompe de reflux) et du gène de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) ont été évaluées par RT-PCR sur biopsies obtenues par endoscopies chez des chats présentant des entéropathies chroniques. Ces deux paramètres étaient significativement plus élevés chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI. L'état des connaissances actuelles ne permet pas de déterminer si l'augmentation de l'expression de MDR1 joue un rôle dans l'étiopathogénie du LDBG et de la MICI féline. En revanche, la surexpression du gène MDR1 pourraient diminuer la biodisponibilité des xénobiotiques et ainsi expliquer la nécessité d'un traitement plus agressif pour le LDBG (Castro-Lopez *et al.*, 2017). Les patients humains atteints de MICI montrent également une expression réduite de MDR1 dans le côlon. La surexpression de COX2 peut être expliquée par la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (Panwala *et al.*, 1988 ; Ohsawa *et al.*, 2006).

1.2.3.2. Les autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risques ont été suggérés : des facteurs géographiques et environnementaux, des prédispositions génétiques, le tabagisme passif et le régime alimentaire (Mahony *et al.*, 1995 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Bertone *et al.*, 2002 ; Louwerens *et al.*, 2005 ; Wilson, 2008 ; Pohlman *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012). Concernant le tabagisme passif, Bertone *et al.* (2002) ont observé que la durée d'exposition au tabagisme passif est corrélée linéairement au développement d'un LD chez le chat (2,4 à 3,2 fois plus de risque). Le rôle du régime alimentaire dans l'oncogenèse des LD félins reste très controversé tout comme chez l'homme. À ce jour, aucun résultat discriminant n'a été publié dans la littérature (Louwerens *et al.*, 2005 ; Wilson, 2008 ; Withrow *et al.*, 2013 ; Paulin *et al.*, 2018).

1.2.4. Présentation clinique et paraclinique du LDBG félin

1.2.4.1. Présentation clinique

Les signes cliniques du LDBG sont non spécifiques, souvent similaires à ceux des MICI. Le tableau clinique est dominé par une perte de poids (80 à 90 % des cas), une anorexie (60 à 70 % des cas) et des troubles digestifs (vomissements dans 70 à 80 % des cas et diarrhée dans 50 à 65 % des cas). D'autres signes plus rares peuvent également être observés : ictere, splénomégalie, polyuro-polydipsie (PUPD) et léthargie (Mahony *et al.*, 1995 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Couto, 2001 ; Ettinger, 2003 ; Richter, 2003 ; Waly *et al.*, 2005 ; Evans *et al.*, 2006 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Kiupel *et al.*, 2011 ; Smith *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012). Les signes cliniques peuvent évoluer pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. La difficulté majeure du diagnostic est de différencier le LDBG d'une MICI puisque ces deux entités ne sont pas différenciables cliniquement.

La palpation abdominale est une étape essentielle de l'examen physique car elle permet de classer les différentes hypothèses avant de poursuivre les investigations. Bien que la palpation abdominale puisse être normale lors de LDBG, un épaississement des anses intestinales est souvent rapporté. La présence de masses palpables n'est pas classique lors de LDBG mais elle est, en revanche,

évacatrice de LDHG et de LGL. Une lymphadénomégalie, une péritonite et une ascite sont le plus généralement en faveur d'un LDHG (Twomey et Alleman, 2005 ; Couto, 2001 ; Ettinger, 2003 ; Almakdisi *et al.*, 2005 ; Barrs et Beatty, 2012a). Cependant, la palpation abdominale ne permettra pas de différencier un LDBG d'une MICI (Richter, 2003 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Jergens, 2012).

Les signes cliniques des LDHG et des LGLG sont similaires à ceux des LDBG mais plus marqués (abattement, anorexie, vomissements, diarrhée) (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Barrs et Beatty, 2012a).

1.2.4.2. Présentation paraclinique

Un bilan à la fois hématologique, biochimique, hormonal et enzymatique est préconisé afin d'exclure, en particulier, une insuffisance rénale chronique (créatinine, urée), une hyperthyroïdie (thyroxine [T4] totale), une atteinte hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], γ -glutamyltransférase [γ GT], phosphatase alcaline [PAL]), une pancréatite (lipase pancréatique féline [fPLI]), une maladie infectieuse y compris parasitaire (Numération et Formule Sanguines [NFS]). À titre pronostique, un test de dépistage FIV (anticorps) – FeLV (antigènes) peut être effectué (Gieger, 2011). Le tractus gastrointestinal étant la localisation première des LDBG, la quantification des biomarqueurs de l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la paroi digestive est nécessaire (Burke *et al.*, 2013).

L'hypoalbuminémie est rapportée chez 70 % des chats atteints de LD, 49 % des chats atteints de LDBG et 77 % des chats atteints de MICI (référence : 3,2–4,7 g/dL) (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Burke *et al.*, 2013). Une hypothèse serait que les lymphocytes tumoraux produisent en excès la cytokine IL6 dont la fonction est de réduire la synthèse de l'albumine (Declue *et al.*, 2011 ; Soare *et al.*, 2012). La plus faible prévalence de l'hypoalbuminémie dans le groupe des LDBG pourrait s'expliquer par une meilleure conservation de l'intégrité de la paroi intestinale (Richter, 2003 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012).

L'hypocobalaminémie (hypovitaminose B12) est rapportée dans 50 à 80 % des LDBG (référence : >290 ng/L). La cobalamine est absorbée dans l'iléon distal, localisation habituelle du LDBG. L'hypocobalaminémie peut également aggraver la diarrhée, les vomissements, la dysorexie, l'amaigrissement et, dans les cas sévères, peut entraîner une léthargie et une hyposthénie (Simpson *et al.*, 2001 ; Richter, 2003 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Wilson, 2008 ; Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Maunder *et al.*, 2012 ; Puig *et al.*, 2015).

Les autres marqueurs d'intérêt pour le diagnostic du LD sont synthétisés dans le Tableau 2. Un ionogramme doit être réalisé afin d'évaluer et de corriger les désordres électrolytiques associés aux troubles digestifs.

Aucune différence significative de ces paramètres entre les différentes formes de LD n'a été montrée : leur pertinence dans le diagnostic spécifique du LDBG reste à étudier. De plus, aucune étude ne prouve un intérêt significatif à l'utilisation des marqueurs biochimiques dans le diagnostic différentiel des LDBG versus MICI (Paulin *et al.*, 2018).

Tableau 2 : Prévalence des données paracliniques lors de lymphome digestif (LD) et de bas grade (LDBG) (Paulin et al., 2018).

Paramètres	Intérêt	Évolution	Échantillon	
			LD	Prévalence
Albuminémie	Reflet de malabsorption ou de pertes digestives ¹	Hypoalbuminémie Réf : 3,2-4,7 g/dL ¹	LDBG	49 % (21/43) ²
Cobalaminémie (Vitamine B12)	Absorbée dans l'iléon ^{3,4}	Hypocobalaminémie Réf : >290 ng/L ¹	LDBG	50-80 % ^{1,3,4,5,6,7,8,9,10}
Folatémie (Vitamine B9)	Absorbée dans l'intestin grêle proximal ^{3,4}	Hypo- ou hyperfolatémie Réf : 9,7-21,6 ng/mL ¹	LDBG LD	37 % (10/27) > 21.6 ng/ml ⁴ 31 % (4/13) < 9.7 ng/ml ^{1,9}
Lactatémie déshydrogénase	Biomarqueur de la nécrose cellulaire ¹¹	Hyper-[LDH] sérique Réf : 0-273 U/L ¹²	LDBG	47 % (9/19) ¹²
Concentration fécale en inhibiteur d'α1-protéinase	Biomarqueur de la perte protéique intestinale ¹	Concentration augmentée dans les fèces Réf : ≤ 1,6 µg/g de fèces ¹	LD	100 % (8/8) ¹
Protéinémie totale	Biomarqueurs de malabsorption et de perte protéique intestinale ¹	Hipoprotidémie Réf : 6,5-8,9 g/dL ¹	LD	100 % (7/7) ¹

¹(Burke et al., 2013), ²(Fondacaro et al., 1999), ³(Barrs et Beatty, 2012a), ⁴(Kiselow et al., 2008), ⁵(Richter et al., 2003), ⁶(Wilson, 2008), ⁷(Gieger, 2011), ⁸(Puig et al., 2015), ⁹(Simpson et al., 2001), ¹⁰(Maunder et al., 2012), ¹¹(La Garza et al., 2013), ¹²(Terragni et al., 2016).

1.2.4.3. Évaluation du stade

Les critères d'évaluation du stade habituellement définis par la classification TNM et utilisés pour caractériser les autres types de lymphomes ne peuvent pas être utilisés pour évaluer le LDBG félin (Mahony et al., 1995 ; Vail et al., 1998 ; Fondacaro et al., 1999 ; Ettinger, 2003).

1.2.5. Diagnostic du LDBG félin

1.2.5.1. Localisations gastrointestinales et phénotypes cellulaires

Le GALT est le site primaire de prolifération néoplasique. Les lésions de LD peuvent être localisées ou diffuses, uniques ou multiples, voire affecter l'ensemble du tractus digestif. Les organes cibles témoignant d'une atteinte extradigestive sont variés : NL, foie, rate, pancréas, glandes salivaires etc. Concernant spécifiquement les LDBG, les lésions sont habituellement diffuses mais peuvent également être focales ou multiples et affecter les divers éléments du tractus digestif, y compris les organes suivants, rapportés dans la littérature : estomac, IG, GI, NL mésentériques, foie et rate (Mahony et al., 1995 ; Richter, 2003 ; Wilson, 2008 ; Willard, 2012 ; Lingard et al., 2009, Delverdier et al., 2010 ; Rissetto et al., 2011). Les segments de l'intestin grêle ne sont pas atteints avec la même fréquence selon le type de LD rencontré (Tableau 3) (Paulin et al., 2017a).

Les localisations les plus fréquemment atteintes lors de LDBG chez le chat sont résumées dans le Tableau 4. L'atteinte gastrique est rarissime (Twomey et Alleman, 2005 ; Fondacaro et al., 1999 ; Lingard et al., 2009 ; Kiupel et al., 2011 ; Moore et al., 2012 ; Daniaux et al., 2014 ; Bernardin et al., 2015).

Tableau 3 : Différents types de lymphomes digestifs et localisation préférentielle au sein du tractus digestif et de ses annexes (Paulin et al., 2017).

TYPE		LDBG			LDIG			LDHG			LGL		
Proportion du type/LD ⁽¹⁾		25 à 72 %			NR			15 à 54 %			6 à 7 %		
Phénotype		T	B	NK	T	B	NK	T	B	NK	T	B	NK
		> 90 %	< 10 %	≈ 0 %	NR	NR	≈ 0 %	< 50 %	> 50 %	≈ 0 %	> 90 %	= 0 %	< 10 %
Localisations préférentielles	Estomac	+/-			+			+++			+++		
	Intestin grêle	+++			+			+++			+++		
	Gros intestin	+/-			+			+++			+++		
	NL mésentériques	+++			+			+++			+++		
	Extra-intestinales (NL, foie, rate, moelle osseuse)	-			+			+			+++		
Pronostic		Favorable			Réservé			Réservé			Sombre		

(1) Analyse sur des publications de 1996 à 2016 dont Valli et al., 2000 ; Twomey, 2005 ; Wilson, 2008 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012 ; Chino et al., 2013. LD : lymphome digestif ; LDBG : LD de bas grade ; LDIG : LD de grade intermédiaire ; LDHG : LD de haut grade ; LGL : lymphome à grands lymphocytes granuleux ; NL : nœud lymphatique ; NK : natural killer ; NR : non renseigné. +/- localisation variable ; + localisation fréquente ; +++ localisation principale.

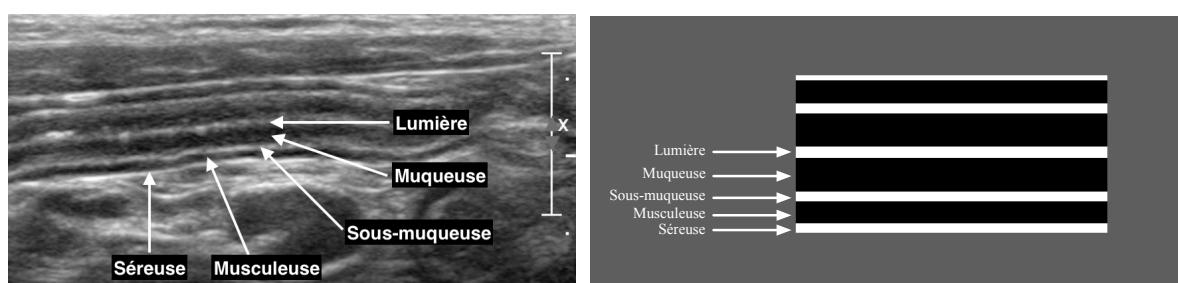
Tableau 4 : Répartition des lésions lymphomateuses dans l'intestin grêle lors de lymphome digestif de bas grade félin (Lingard et al., 2009).

Régions de l'intestin grêle	Prévalence
Duodénum	83 % (10/12)
Jéjunum	100 % (15/15)
Iléon et jonction iléo-colique	93 % (13/14)

1.2.5.2. Examen échographique

L'échographie abdominale, à l'aide d'une sonde de haute fréquence, permet de visualiser l'épaississement focal ou diffus, les modifications de la stratification de la paroi digestive, le péristaltisme et le contenu endoluminal (Zwingenberger et al., 2010 ; Daniaux et al., 2014). Lors de cet examen, la paroi gastrointestinale normale apparaît en quatre couches avec une alternance de strates hyper- et hypoéchogènes correspondant à la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et à la séreuse (Figure 20) (Paulin et al., 2017a).

Figure 20 : Stratification normale de la paroi intestinale identifiée à l'échographie abdominale chez un chat. Coupe longitudinale. Crédit photographique : service d'imagerie de l'EnvA, Dr Pascaline Pey.



L'échographie abdominale permet la mise en évidence de lésions digestives et/ou extradigestives dans 90 % des LD, tous phénotypes confondus : épaissement de la paroi intestinale (focal, multifocal, diffus, symétrique ou asymétrique), perte de la stratification pariétale, lymphadénomégalie, masse intestinale, infiltration splénique et/ou hépatique, splénomégalie et hépatomégalie et/ou épanchement péritonéal (Paulin *et al.*, 2017a). Lors de LDBG, les modifications échographiques peuvent être très minimes, voire absentes. Ainsi, un examen échographique normal ne permet jamais d'écartier avec certitude la présence d'un LDBG dans l'espèce féline (Wilson, 2008 ; Paulin *et al.*, 2018).

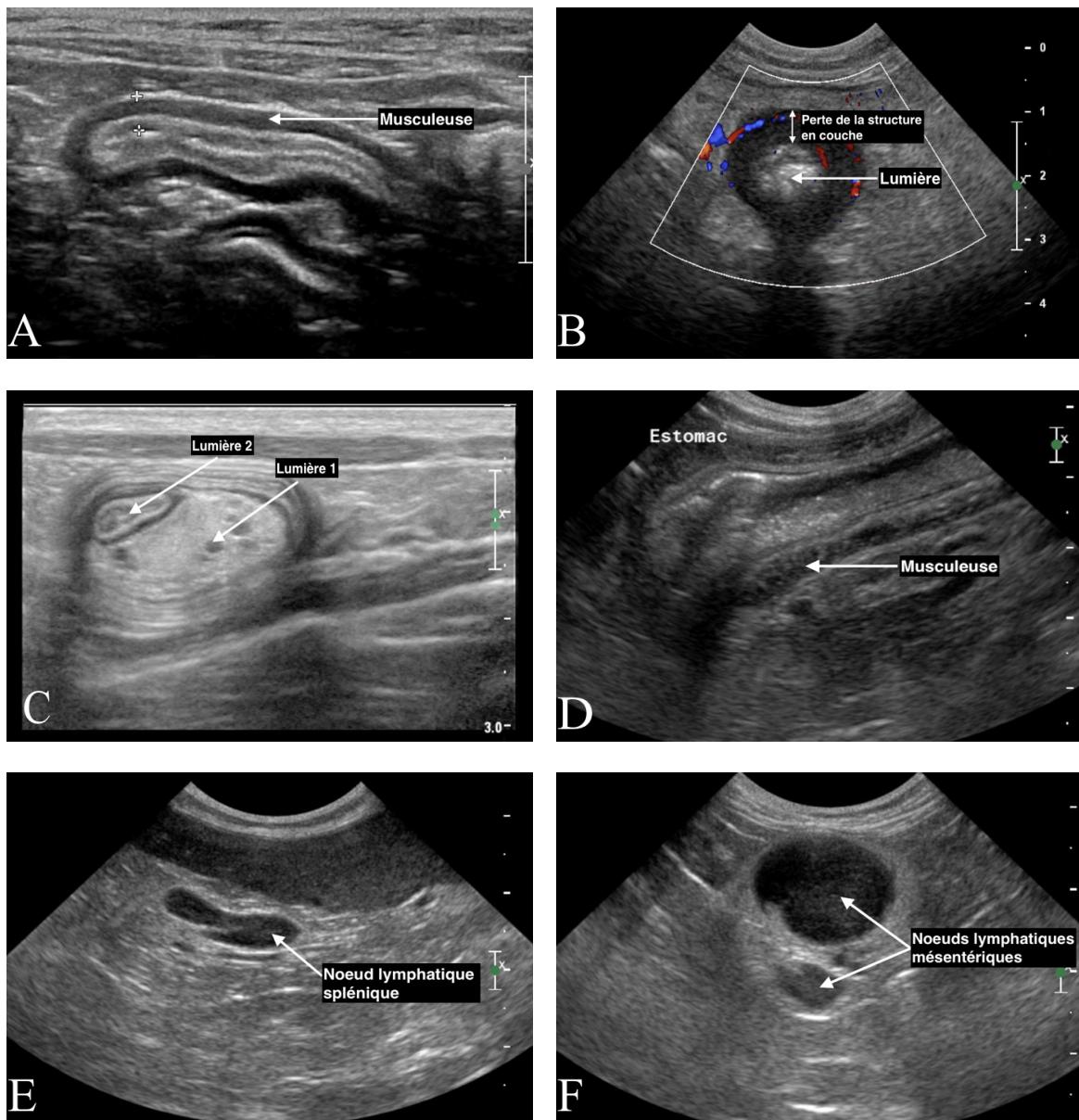
Les altérations échographiques les plus fréquentes du tractus digestif lors de tumeurs gastrointestinales sont les suivantes : épaissement ou modifications de la structure en couches, hypertrophie des NL de drainage, lymphadénomégalie et/ou splénomégalie, hépatomégalie et/ou épanchement péritonéal. Un épaissement de la musculeuse segmentaire ou généralisé est fréquemment associé au LD (notamment lors de LDBG) bien qu'il soit aussi compatible avec une cause inflammatoire (MICI) (Tableau 5 et Figure 22) (Richter, 2003 ; Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Penninck et D'Anjou, 2015).

*Tableau 5 : Lésions identifiables à l'échographie lors de suspicion de lymphome digestif (Paulin *et al.*, 2017a ; Paulin *et al.*, 2018).*

Lésions	LDBG et MICI	LDIG, LDHG et LGL
Épaisseur de la paroi gastro-intestinale Référence : duodénum & jéjunum 2-2,5 mm, iléon 2,5-3,2 mm, côlon 1,4-2,5 mm	Normale à augmentée	Augmentée
Stratification de la paroi intestinale	Normale à modifiée	Altérée, perte de la structure en couches
Motilité intestinale	Normale à diminuée	Hypomotilité
Nœuds lymphatiques mésentériques Référence : < 4,5 mm	Lymphadénomégalie possible	Lymphadénomégalie possible
Échogénicité de la paroi digestive	Normale à modifiée	Réduite
Intussusception	Rarissime (complication)	Possible
Masses intestinales ou extra-intestinales	Très rares	Fréquentes
Atteinte hépatique, pancréatique ou splénique	Très rare	Fréquente

La présentation classique du LDBG à l'échographie est un épaissement diffus de la musculeuse. Il convient de retenir que l'absence d'anomalie à l'échographie abdominale (préservation de la structure en couches, absence d'épaisseissement pariétal et NL mésentériques normaux) ne permet pas d'exclure un diagnostic de LDBG (Richter, 2003 ; Paulin *et al.*, 2017a). De plus, les paramètres échographiques actuels ne permettent pas de différencier avec certitude les LDBG des MICI (Figure 21 & Figure 22) (Barrs et Beatty, 2012a).

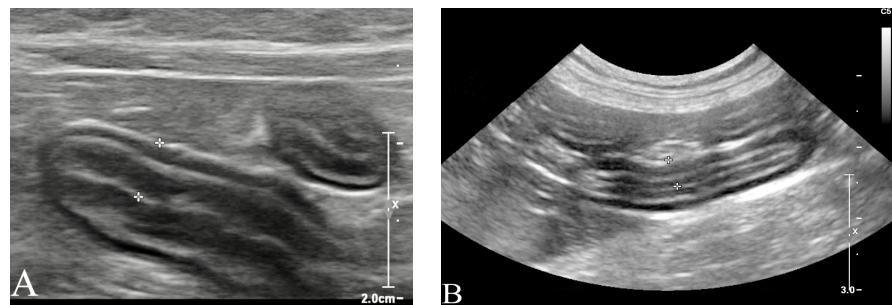
Figure 21 : Lésions de lymphome digestif (LD) visibles à l'échographie abdominale chez un chat
 (Paulin et al., 2017a ; Paulin et al., 2018).



A – LDBG : épaissement diffus de la paroi intestinale (3,7 mm). Coupe longitudinale. **B – LDHG :** masse tumorale intestinale et sa vascularisation. Coupe transversale. **C – LDHG :** intussusception iléocæcale. Invagination de l'iléon (lumière 2) dans le cæcum (lumière 1). Coupe transversale. **D – LDHG :** localisation gastrique. Épaississement pariétal majeur localisé, associé à une perte de la structure en couches. Coupe longitudinale. **E – LDHG :** infiltration splénique (rate d'aspect léopard) et lymphadénopathie splénique. **F – LDHG :** lymphadénopathie mésentérique majeure.

Crédits photographiques : Service d'imagerie de l'EnvA, Dr Pascaline Pey.

Figure 22 : Limite de l'échographie dans le diagnostic du lymphome digestif de bas grade (LDBG) (Paulin et al., 2017a ; Paulin et al., 2018).



Un épaississement diffus similaire de la paroi intestinale est observé chez un chat atteint d'un LDBG (A) et d'un chat atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (B). A - LDBG duodénal à un stade avancé : épaissement modéré de la musculeuse et paroi digestive de 3,7 mm d'épaisseur (entre les croix). B - MICI éosinophilique jéjunale : aspect similaire de la paroi et épaisseur de 3,9 mm (entre les croix).

Crédits photographiques : service d'imagerie de l'EnvA, Dr Pascaline Pey.

L'épaississement de la paroi gastrointestinale est la lésion la plus fréquemment observée (50 à 80 % des cas de LDBG) (Richter, 2003 ; Evans *et al.*, 2006 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Daniaux *et al.*, 2013). Bien que des valeurs de référence de l'épaisseur pariétale aient été rapportées (Tableau 5), il n'existe à ce jour aucune valeur seuil discriminante entre une paroi normale et une paroi lymphomateuse (LD) ou inflammatoire (MICI) (Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Penninck et D'Anjou, 2015). Cependant, l'épaississement de la musculeuse est souvent rapporté dans la littérature chez les chats atteints de LDBG ou de MICI (Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Daniaux *et al.*, 2014) et plus sévèrement dans les cas d'entérite éosinophilique (Linton *et al.*, 2015). Dans l'étude de Daniaux *et al.* (2014), l'épaisseur moyenne de la musculeuse chez les chats atteints de LDBG ou de MICI est doublée. Un épaississement de la musculeuse est défini pour un ratio épaisseur de la musculeuse sur épaisseur de la sous-muqueuse supérieur ou égal à 0,5 (Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Daniaux *et al.*, 2014).

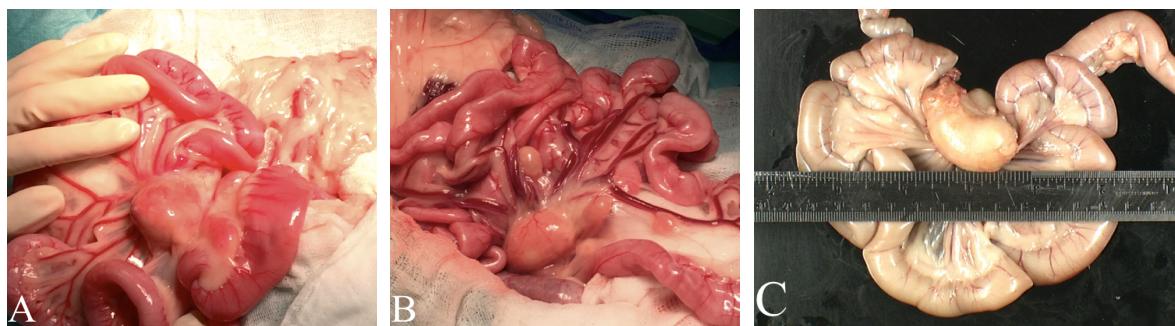
La lymphadénomégalie mésentérique est le plus souvent modérée (Richter, 2003 ; Daniaux *et al.*, 2014 ; Penninck et D'Anjou, 2015). En 2006, dans l'étude rétrospective d'Evans *et al.* portant sur 12 chats atteints de MICI et 10 chats atteints de LD (tous types confondus), 2 des 12 MICI et 6 des 10 LD étaient associés à une lymphadénomégalie. En 2009 est publiée la première étude s'intéressant exclusivement à la lymphadénomégalie mésentérique chez des chats atteints de LDBG (Lingard *et al.*, 2009). Sur 17 chats atteints de LDBG, 12 présentaient une lymphadénomégalie mésentérique dont le diamètre moyen du NL était de 15,9 mm (intervalle de 6,5 à 30 mm). Dans une étude plus récente (Daniaux *et al.*, 2014), les NL coliques de chats atteints de LDBG ont été rapportés comme étant 1,58 fois plus gros que la normale alors que l'hypertrophie des NL jéunaux n'était pas systématiquement observée. Au bilan, une hypertrophie modérée des NL mésentériques est probablement associée aux LDBG et aux MICI, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Aucune étude à ce jour ne discrimine la lymphadénomégalie mésentérique entre LDBG et MICI (Figure 23).

Enfin, l'échographie est utile à la cytoponction de masses intestinales ou extra-intestinales et de NL mésentériques permettant d'établir le diagnostic de LDHG et de LGLG. Un examen histologique est indispensable en l'absence de diagnostic cytologique. La cytologie est, en revanche, inadéquate pour le diagnostic de LDBG et un examen histologique est alors toujours privilégié. En effet, la population de lymphocytes tumoraux est essentiellement constituée de petits lymphocytes et n'est souvent pas considérée comme anormale dans un NL. Elle peut donc être confondue avec des lésions d'hyperplasie lymphoïde bénigne ou d'infiltration inflammatoire lymphocytaire

(Paulin *et al.*, 2017a). L'échographie reste moins sensible que l'endoscopie pour détecter de petites lésions (Richter, 2003 ; Gieger, 2011 ; Scott *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b).

Les paramètres échographiques ne permettent donc pas de différencier le LDBG de la MICI, comme le montre l'étude de Gianella *et al.* (2017) dans laquelle aucune différence significative n'a été observée entre 22 chats atteints d'entéropathie chronique répondant au changement alimentaire, 17 chats atteints de MICI et 17 chats atteints de LD. Cependant, en prenant en compte les données épidémiologiques, Jergens *et al.* (2010) et Zwingenberger *et al.* (2010) diagnostiquent davantage de LD que de MICI chez les vieux chats présentant un épaissement de la musculeuse à l'échographie.

*Figure 23 : Aspect équivoque de lymphadénomégalie mésentérique lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), de lymphome digestif de bas grade félin (LDBG) et de lymphome à grands lymphocytes granuleux (LGLG) (Paulin *et al.*, 2017a).*



A – **MICI** : Aspect macroscopique du tractus digestif chez une chatte stérilisée de 12 ans présentée pour dysorexie et vomissements chroniques. L'hypertrophie des nœuds lymphatiques est majeure et aurait pu évoquer une lésion tumorale.
B – **LDBG** : Aspect macroscopique du tractus digestif chez un chat mâle stérilisé de 13 ans présenté pour vomissements non alimentaires chroniques. La paroi digestive semble peu modifiée et l'adénomégalie n'est pas plus marquée que celle de la photo A. Pourtant, l'analyse immunohistochimique a mis en évidence une lymphoprolifération intestinale T de bas grade avec atteinte du nœud lymphatique mésentérique .C – **LGLG** : Aspect post-mortem : lymphadénomégalie marquée et comparable au LDBG. Crédits photographiques : service d'anatomopathologie de l'EnvA.

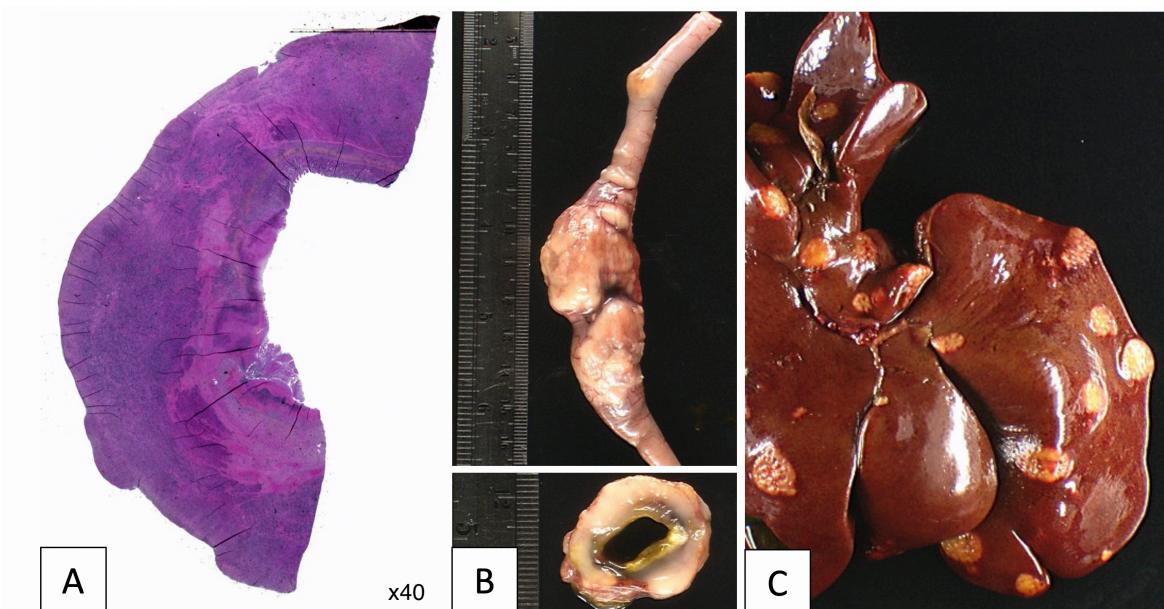
1.2.5.3. Endoscopie et laparotomie exploratrice

L'endoscopie et la laparotomie exploratrice permettent la réalisation de biopsies, respectivement superficielles et de pleine épaisseur (ou étagées) à des fins d'analyses histologique et immunohistochimique, et de clonalité. Dans le contexte spécifique du diagnostic différentiel entre un LDBG et une MICI, aucun argument macroscopique ne permet de les discriminer au cours de l'intervention chirurgicale. Les masses intestinales et les infiltrations d'autres organes sont rares lors de LDBG et sont plutôt en faveur d'un LDHG ou un LGGL (Figure 24).

Dans un autre contexte, une rupture digestive d'origine néoplasique peut conduire à cet acte chirurgical. Bien que rapportée dans les cas de LDHG et LGLG, une rupture digestive est rarissime dans le LDBG (Ettinger, 2003 ; Bernardin *et al.*, 2015).

Indépendamment de la méthode utilisée, le diagnostic d'un LDBG reste donc difficile en raison de l'absence habituelle de modifications patentes des structures digestives. Des biopsies multiples et systématiques de toutes les régions digestives sont donc fortement recommandées en vue d'une analyse histologique plus ou moins immunohistochimique (IHC) (Kiupel *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012 ; Jergens, 2012 ; Willard, 2012). La réalisation de biopsies, l'analyse histologique, immunohistochimique et de clonalité seront détaillées dans les paragraphes dédiés.

Figure 24 : Masses tumorales intestinales et hépatiques lors de lymphome digestif de haut grade (LDHG) : aspect macroscopique évocateur (Paulin et al., 2017a).



A – Masse intestinale chez un chat atteint de LDHG ($\times 40$, coloration à l'hématoxyline-éosine-safran HES). B – Segment d'intestin grêle infiltré par une volumineuse masse lymphomateuse. La paroi est très épaisse et les différentes couches intestinales ne sont plus identifiables. C – Hépatomégalie et masses lymphomateuses parenchymateuses chez un chat présentant un LDHG. Crédits photographiques : service d'anatomopathologie de l'EnvA.

1.2.5.4. Bilan d'extension

Le bilan d'extension est dicté par le type de lymphome digestif identifié. Dans un contexte de LDBG, les lésions lymphomateuses sont généralement cantonnées au tractus digestif et aux NL de drainage (Barrs et Beatty, 2012a). Concernant les LDHG et LGLG, des clichés thoraciques et un myélogramme peuvent être préconisés. Quant au frottis sanguin, il est toujours associé à l'hémogramme afin d'exclure la présence de cellules tumorales circulantes.

1.2.6. Traitements et pronostic du lymphome digestif de bas grade félin

1.2.6.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie constitue le traitement de référence des LD. Le choix du protocole de chimiothérapie anticancéreuse est dicté par le type de LD (types histologique et immunohistochimique, grade et stade), l'état clinique de l'animal (présence de maladies intercurrentes, état des émonctoires), le comportement de l'animal (un chat non coopératif ne peut pas recevoir une chimiothérapie multi-agents en traitement hebdomadaire) et l'aptitude des propriétaires à lui administrer oralement les traitements (Richter, 2003 ; Paulin et al., 2017b).

Lors de LDBG, le traitement actuellement préconisé est une chimiothérapie *per os* (PO) à jours alternés associant le chlorambucil et la prednisolone. Le traitement de première ligne des autres formes (LDIG, LDHG, LGL) est actuellement fondé sur une polychimiothérapie (protocoles COP, L-COP, CHOP, L-CHOP...). Les principaux effets secondaires de ces agents de chimiothérapie sont

une myélosuppression (leucopénie et thrombocytopénie en particulier), une toxicité rénale ou hépatique et une toxicité gastrointestinale (diarrhée, vomissements, anorexie). Avant chaque séance de chimiothérapie, un hémogramme est recommandé ainsi qu'un examen biochimique selon la toxicité du produit utilisé. Le nombre d'agents et de protocoles préalablement administrés conditionne négativement la réponse à une nouvelle thérapie (Dutelle *et al.*, 2012 ; Paulin *et al.*, 2017b).

Le traitement spécifique du LDBG félin ne fait pas l'objet de consensus à ce jour (Ettinger, 2003). Fondacaro *et al.* (1999) proposèrent les premiers de traiter les LDBG par une chimiothérapie moins agressive. Désormais, le LDBG semble habituellement traité par une chimiothérapie PO à jours alternés associant le chlorambucil et la prednisolone. Cette chimiothérapie nécessite un suivi régulier à l'aide d'une NFS et d'un examen échographique des lésions intestinales. Il existe différents schémas thérapeutiques, associés à des pronostics différents (Tableau 6) (Paulin *et al.*, 2018).

*Tableau 6 : Protocoles de chimiothérapie et leur efficacité jusqu'à rémission, associant le chlorambucil et la prednisolone pour le traitement du lymphome digestif de bas grade (LDBG) (Paulin *et al.*, 2017b ; Paulin *et al.*, 2018).*

DIAGNOSTIC DU LDBG		HISTOLOGIE	HISTOLOGIE ET IMMUNOHISTOCHIMIE	HISTOLOGIE
Étude (cas de LDBG)		Stein <i>et al.</i> (2010) (28 chats)	Lingard <i>et al.</i> (2009) (17 chats)	Kiselow <i>et al.</i> (2009) (41 chats)
Protocole	Prednisolone	1 à 2 mg/kg PO toutes les 24 h	3 mg/kg/j PO puis 1 mg/kg/j PO	5 mg/chat PO toutes les 12 à 24 h
	Chlorambucil	20 mg/m ² PO toutes les 2 semaines	15 mg/m ² PO toutes les 24 h, 4 jours consécutifs, toutes les 3 semaines	2 mg/chat PO toutes les 48 h
Taux de réponse globale		96 % (27/28)	76 % (13/17)	95 % (37/39)
Taux de rémission complète		NC	76 % (13/17)	56 % (22/39)
Temps médian de rémission pour les chats obtenant une réponse complète		786 jours	567 jours	897 jours

*Analyses des études de Kiselow *et al.* (2008), Lingard *et al.* (2009), Stein *et al.* (2010). PO : per os ; NC : non connu.*

La réponse initiale à la chimiothérapie conditionne le pronostic (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Lingard *et al.*, 2009.) La dose de prednisolone préconisée est également variable selon les données des publications et aucune étude comparant les différents protocoles n'est actuellement disponible. De même, aucune donnée n'est disponible sur la durée du traitement. Néanmoins, la chimiothérapie est rarement discontinue. Dans une étude portant sur 56 cas de lymphomes à petites cellules (dont 37 LD), les chats étaient traités avec des glucocorticoïdes et du chlorambucil et le traitement était arrêté après un an si une rémission clinique complète était observée. La réintroduction du traitement comme chimiothérapie de sauvetage a montré des bénéfices similaires à l'absence d'arrêt du traitement et la médiane de survie des chats atteints de LD était de 1148 jours (Pope *et al.*, 2015). Le choix du protocole dépend donc des habitudes du clinicien et de la capacité des propriétaires à administrer les traitements à leur domicile (par exemple, pour un chat peu coopératif, une chimiothérapie pulsée sur 3 jours est préférable) (Paulin *et al.*, 2017b).

L'administration de chlorambucil s'effectue par le propriétaire à son domicile ce qui impose des règles de protection afin de limiter l'exposition aux molécules CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques). Dans ce cadre, le port de gants et l'administration à l'aide d'un lance-pilule sont recommandés (Paulin *et al.*, 2017b).

Des protocoles d'échappement sont utilisés lors de non réponse à la première chimiothérapie. Ces protocoles sont habituellement basés sur l'utilisation de : Cyclophosphamide et Prednisolone ; Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisolone (protocole COP) +/- L-asparaginase et doxorubicine (protocole VELCAP-C) ; ou Lomustine par voie orale avec ou sans Prednisolone (Gabor *et al.*, 1998 ; Richter, 2003 ; Pohlman *et al.*, 2009).

Dans l'étude de Stein *et al.* (2010) portant sur 28 chats atteints de LGAL et traités par une combinaison de chlorambucil et glucocorticoïdes, 7 des 9 chats en récidive ont été traités avec un protocole de sauvetage à base de cyclophosphamide PO (200-250 mg/m² les jours 1 et 3 toutes les deux semaines) et de prednisolone (5 mg/chat tous les 48 heures). Le taux de réponse clinique était de 100 %. Cette évaluation se basait sur la résolution des signes cliniques et une palpation abdominale normale. Trois chats sont morts de maladies non apparentées, trois chats ont été perdus de vue lors de l'étude et le dernier chat a rechuté 241 jours après le début du protocole de sauvetage (Stein *et al.*, 2010).

L'utilisation de la doxorubicine en agent unique a été analysée dans l'étude rétrospective de Kristal *et al.* (2001) portant sur 19 lymphomes félinos dont 7 LD (25 mg/m² ou 1 mg/kg IV administrés en 20 minutes, à raison de cinq injections toutes les trois semaines). Une rémission complète n'a été observée que dans 26 % des cas, suggérant que la doxorubicine seule n'est pas un agent de choix en phase d'induction (Peaston et Maddison, 1999 ; Kristal *et al.*, 2001). Cependant, Moore *et al.* (1996) rapportent que la doxorubicine seule en phase de maintenance est significativement plus efficace pour maintenir en rémission les chats induits par un protocole COP que la poursuite de la phase de maintenance du protocole COP.

Lors d'échappement à un protocole de polychimiothérapie, l'administration de lomustine à la dose médiane de 44 mg/m² PO toutes les 3 à 4 semaines a été proposée. Dans ce cadre, l'étude de Dutelle *et al.* (2012) portant sur 39 lymphomes réfractaires dont 17 LD rapporte un échappement clinique ou l'euthanasie de l'animal en moyenne 39 jours après la première administration de lomustine. Cependant, l'intérêt de cette molécule est majeur dans le traitement des LD à petites cellules. En effet, les chats atteints de LD à petites cellules ont 4,7 fois moins de risques de rechute par rapport à ceux présentant des lymphomes non digestifs (Tableau 7) (Dutelle *et al.*, 2012).

*Tableau 7 : Efficacité de la lomustine en sauvetage selon le type et la localisation du lymphome (Paulin *et al.*, 2017b).*

TYPES DE LYMPHOMES	MPFI POUR LES CHATS ATTEINTS DE LYMPHOME NON DIGESTIF	MPFI POUR LES CHATS ATTEINTS DE LYMPHOME DIGESTIF
Lymphomes à grandes cellules (n = 16)	20,5 jours	23 jours
Lymphomes à petites cellules (n = 17)	37 jours	208 jours

MPFI : median progression-free interval, intervalle de temps médian entre la mise sous lomustine et la rechute de l'animal nécessitant soit le changement du protocole, soit une euthanasie.

Enfin, des thérapies ciblées sont à l'étude, telles que l'emploi d'un inhibiteur de tyrosine kinase (masitinib, utilisation hors autorisation de mise sur le marché) pour le traitement d'un LGLG systémique (Sapierzyński *et al.*, 2015). Des essais sur les LDBG seraient pertinents.

Les études évaluant l'efficacité de ces protocoles de sauvetage portent généralement sur l'ensemble des LD, tous types confondus. Des études centrées exclusivement sur le LDBG sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des protocoles dans ce groupe (Paulin *et al.*, 2018).

1.2.6.2. Intérêt d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie

Concernant la radiothérapie, aucune étude pourtant sur les LDBG n'est disponible à ce jour (Paulin *et al.*, 2017b).

1.2.6.3. Mesures diététiques pour le chat cancéreux

Le soutien nutritionnel doit couvrir le besoin énergétique quotidien des individus malades présentant très fréquemment une baisse de l'appétit (maldigestion et malabsorption par une muqueuse lymphomateuse et effets secondaires de la chimiothérapie) (Ogilvie, 1998). Cela implique le recours à des aliments de haute densité énergétique, de forte appétence et d'excellent digestibilité (Paulin *et al.*, 2017b).

Une étude portant sur une population de chats atteints de cancer (dont plus de 50 % de lymphome) et diagnostiqués dans un service d'oncologie universitaire, a rapporté que plus de 40 % d'entre eux étaient en mauvaise condition corporelle (inférieure à 5/9), plus de 90 % montraient des signes de fonte musculaire et plus de 60 % montraient des signes de fonte adipeuse (Baez *et al.*, 2007). Les chats ont été suivis sur plusieurs mois et la durée de survie était cinq fois plus élevée pour le groupe dont la condition corporelle était supérieure ou égale à 5/9 (moyenne de 16,9 mois de survie). Comparativement, le groupe dont la condition corporelle était inférieure à 5/9 avait une moyenne de survie de 3,3 mois.

A l'inverse, une étude similaire a été menée sur une population de chiens cancéreux. Plus de 55 % d'entre eux avaient une condition corporelle supérieure ou égale à 6/9 et seulement 35 % présentaient des signes de fonte musculaire (Michel *et al.*, 2004). Les états de cachexie cancéreuse caractérisés par une perte de masse adipeuse concomitante de la fonte musculaire semblent donc plus fréquents dans la population féline atteinte de cancer bien que des investigations plus poussées soient nécessaires. Il est donc conseillé d'établir un bilan du statut nutritionnel de l'animal (poids et historique pondéral, note de condition corporelle et évaluation de la masse musculaire) avant de proposer un premier niveau énergétique journalier. Il convient ensuite de réévaluer celui-ci lors des visites de suivi et d'ajuster le niveau énergétique et/ou protéique au besoin pour s'assurer que l'animal conserve une composition corporelle et une masse musculaire optimales (Paulin *et al.* 2017b).

De plus, les études conduites sur les autres espèces (homme, rongeurs, chien) s'accordent sur la présence de perturbations spécifiques du métabolisme des lipides, des protéines et des glucides induites par l'état tumoral et qui contribuent au développement du syndrome de cachexie cancéreuse. Un aliment de convalescence possédant les caractéristiques suivantes doit être privilégié : une excellente appétence, une haute digestibilité, un profil nutritionnel enrichi en lipides (plus de 50 % de la couverture énergétique) et en protéines (avoisinant les 5 g de protéines par kg de poids corporel pour le chat), une faible teneur en glucides (moins de 20 % de la couverture énergétique) et une forte teneur en acides gras de la série oméga 3 (plus de 0,5 %) afin de mettre à profit leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Aucun aliment formulé pour les chats cancéreux n'existe sur le marché. Un aliment de convalescence pour chat de très bonne qualité reste donc l'option de choix en attendant que des produits spécifiquement formulés pour chats cancéreux soient disponibles (Ogilvie *et al.*, 2000 ; Zaghini et Biagi, 2005 ; Gieger, 2011 ; Hewson-Hughes *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b).

1.2.6.4. Traitement hygiénique et de soutien

Lors de dysorexie ou d'anorexie, le recours à une alimentation assistée est nécessaire et permet un soutien nutritionnel efficace et précoce. Une alimentation par sonde d'œsophagostomie voire de gastrotomie (sonde de PEG : Gastrostomie Endoscopique Percutanée) peut être mise en place et prévient également la lipidose hépatique féline (Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b). Un traitement orexigène à base de mirtazapine (1,88 mg/chat PO tous les 2 jours) peut être instauré (Quimby et Lunn, 2013 ; Ferguson *et al.*, 2016). Un article récent décrit l'utilisation de sécrétagogues d'hormone de croissance tels que la capromoréline pour stimuler l'appétit chez le chat (Wofford *et al.*, 2018).

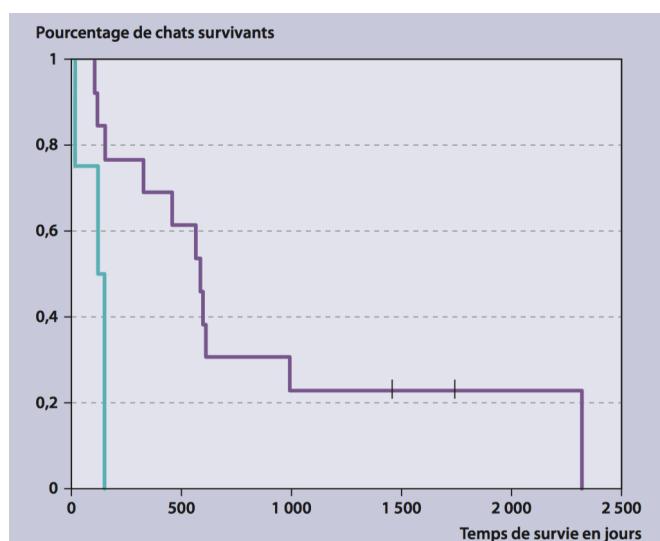
L'intérêt de la capromoréline a déjà été montré chez le chien et l'homme pour son rôle orexigène et anabolisant (White *et al.*, 2009 ; Zollers *et al.*, 2017). L'administration de capromoréline à la posologie de 6 mg/kg une fois par jour pendant 91 jours chez 8 chats de laboratoire en bonne santé a entraîné une prise de poids et une augmentation de la consommation alimentaire moyenne supérieure à celle de 4 chats traités avec un placebo. La dose clinique optimale de capromoréline chez le chat n'a pas encore été déterminée bien qu'aucun effet indésirable grave n'ait été observé pour le moment (Wofford *et al.*, 2018).

En cas d'hypocobalaminémie, une supplémentation hebdomadaire en vitamine B12 est nécessaire (250 µg par voie sous-cutanée, une fois par semaine pendant 6 semaines ; la fréquence d'administration est ensuite adaptée aux dosages ultérieurs) car elle optimise la réponse thérapeutique même si aucun consensus n'existe à ce jour concernant le LDBG (Simpson *et al.*, 2001 ; Kiselow et al., 2008 ; Krick *et al.*, 2013). Un traitement symptomatique des troubles digestifs peut être instauré (antiémétique, pansements digestifs et probiotiques). Le bénéfice clinique des prébiotiques, probiotiques ou des régimes sans gluten dans le traitement de soutien du LDBG n'a pas encore été prouvé mais est fortement suggéré (Barrs et Beatty, 2012b).

1.2.6.5. Pronostic

La forme histologique conditionne le pronostic du LD : les LDBG sont associés à un pronostic favorable (temps de survie médian de 19 à 29 mois) tandis que celui des LDHG est plus réservé (temps de survie médian de 7 à 10 mois). La forme LGGL est associée au plus mauvais pronostic (médiane de survie de 45 jours) (Fondacaro, 1999 ; Krick *et al.*, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b, Willard, 2012 ; Sato *et al.*, 2014). La réponse initiale à la chimiothérapie semble être l'indicateur pronostic le plus significatif (Figure 25) (Mooney *et al.*, 1989 ; Vail *et al.*, 1998 ; Zwahlen *et al.*, 1998 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Kristal *et al.*, 2001 ; Malik *et al.*, 2001 ; Lingard *et al.*, 2009).

*Figure 25 : Pronostic du lymphome digestif de bas grade (LGAL) en fonction de la rémission clinique (Paulin *et al.*, 2017b d'après Lingard *et al.*, 2009).*



Analyse de survie Kaplan-Meier pour 17 chats atteints de LGAL. Les treize chats ayant obtenu une rémission complète ont une médiane de survie significativement plus élevée (19,3 mois, ligne pleine) que les 4 chats ayant atteint une rémission partielle (4,1 mois, ligne en pointillée). Deux chats ont été censurés (traits verticaux) car ils étaient encore en vie à la fin d'étude.

Les autres facteurs pronostiques négatifs d'intérêt incluent l'état clinique de l'animal lors de sa prise en charge (anorexie, léthargie, vomissements), son statut paraclinique (FeLV/FIV positif) et la réponse initiale au traitement et une potentielle rémission clinique partielle. Aucune association n'a été observée entre la réponse au traitement et les facteurs suivants : âge, poids, sexe, durée des signes cliniques, présences de lésions extra-intestinales, hypoprotidémie, hypocobalaminémie et hypofolatémie (Mahony *et al.*, 1995 ; Patterson-Kane *et al.*, 2004 ; Hadden *et al.*, 2008 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Wilson, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Parshley *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b ; Krick *et al.*, 2013).

À ce jour, nous ne savons toujours pas si un LDBG peut évoluer au long terme vers une forme plus agressive. Les principales causes de décès rapportées incluent les rechutes, les comorbidités et l'euthanasie généralement demandée par le propriétaire.

Le Tableau 8 présente les points clefs à retenir sur le lymphome digestif de bas grade félin.

Tableau 8 : Points forts sur le lymphome digestif de bas grade félin

Points forts
Le lymphome digestif (LD) est classé histologiquement en quatre entités d'agressivité croissante : les LD de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade et le LD à grands lymphocytes granuleux.
Le LD de bas grade (LDBG) est une forme émergente et fréquemment rencontrée. L'un des enjeux diagnostiques est de différencier des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).
Un examen échographique normal ne permet en aucun cas d'écartier avec certitude la présence d'un LDBG dans l'espèce féline ni de différencier un LDBG d'une MICI.
Les cytoponctions échoguidées orientent le diagnostic lors de LD intermédiaire, de haut grade ou à grands lymphocytes granuleux. En revanche, leur sensibilité est très faible lors de LDBG.
Le LDBG doit être distingué des maladies inflammatoires chroniques intestinales car leurs traitements et leurs pronostics sont très différents.
Le traitement actuellement recommandé du LDBG est une chimiothérapie par voie orale à jours alternés associant le chlorambucil et la prednisolone. Le pronostic est favorable : temps de survie médian de 19 à 29 mois.
Les facteurs pronostiques négatifs des LD incluent l'état clinique dégradé de l'animal lors de sa prise en charge, son statut paraclinique (FeLV/FIV positif, hypocobalaminémie), l'infiltration des couches profondes de la paroi digestive, un stade élevé du lymphome et une mauvaise réponse initiale au traitement.

1.3. La maladie inflammatoire chronique de l'intestin

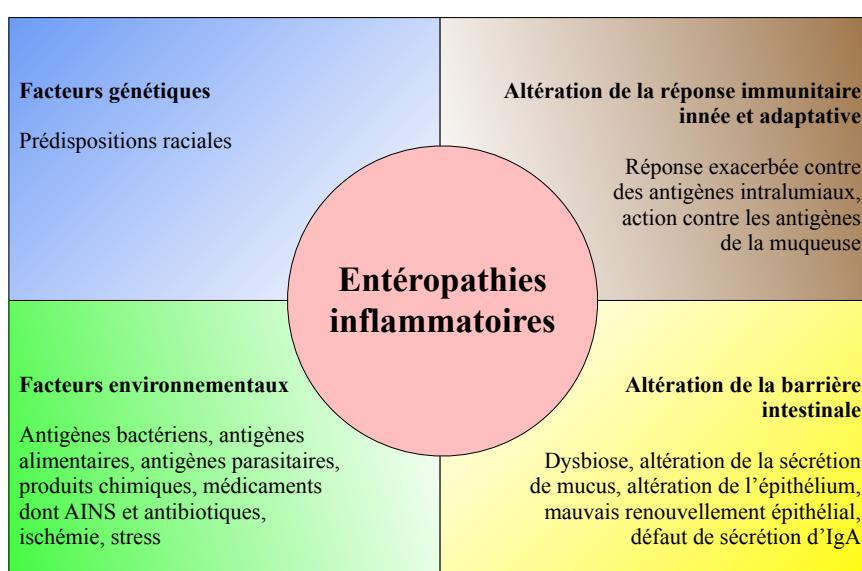
1.3.1. Histoire, terminologie, définition et classification

Avant les années 80, la littérature vétérinaire ne rassemble que très peu d'informations au sujet de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'animal. En 1954, une entérocolite régionale a été décrite chez deux Cocker Spaniels (Strande *et al.*, 1954) et des rapports histologiques sur la colite histiocytaire ulcérateuse du Boxer sont parus en 1965 (Van Kruiningen *et al.*, 1965), toujours en comparaison avec les maladies humaines associées (maladie de Crohn et colite ulcérateuse respectivement). Après les années 1980, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été reconnues fréquentes chez le chien et le chat. L'augmentation de leur prévalence est sans doute rattachable au développement de nouvelles technologies comme l'endoscopie ou l'immunohistochimie, indispensables pour établir leur diagnostic. Chez l'homme, la colite ulcérateuse fut individualisée en 1850 (Modigliana, 1993). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grêle ont été décrites comme une entité à part à partir de 1932 (Janowitz, 2000). Cette année-là, le Dr Crohn publiait son article « *Iléite régionale : une entité pathologique et clinique.* » et donnait son nom à la maladie de Crohn (Crohn *et al.*, 1932).

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) sont le pendant francophone des « Inflammatory Bowel Disease » (IBD) en anglais. Lorsque le terme MICI est utilisé en humaine, il ne fait référence qu'à deux maladies : la colite ulcérateuse de l'homme et la maladie de Crohn. En revanche, le terme MICI utilisé en médecine vétérinaire désigne l'ensemble des affections intestinales chroniques idiopathiques de nature inflammatoire.

De nombreux auteurs francophones ont fait le choix de traduire MICI par « maladie inflammatoire chronique de l'intestin » (« chronique » remplace « cryptogénétique »). Cette substitution a le mérite de préciser le caractère chronique de l'affection mais présente le gros défaut de ne pas souligner son caractère idiopathique. Les facteurs étiologiques d'une entéropathie chronique sont nombreux et il conviendra d'exclure toute origine alimentaire, parasitaire, bactérienne ou tumorale avant de conclure à une MICI (Figure 26). L'emploi de cette nomination, à double sens selon le domaine médical, crée une confusion dans l'esprit. Il faut donc être vigilant (Jergens, 1999). Nous avons choisi d'utiliser la définition vétérinaire au cours de ce manuscrit.

Figure 26 : Pathogénèse de l'inflammation intestinale (modifiée d'après Xavier et Podolsky, 2007 ; Jergens, 2012).



1.3.2. Épidémiologie de la MICI féline

Certains auteurs évoquent une prédisposition raciale pour les Siamois et les Persans bien que toutes les races félines puissent être atteintes de MICI et qu'aucune anomalie génétique n'ait encore été identifiée à ce jour. La MICI touche principalement des chats d'âge adulte moyen bien qu'elle puisse être retrouvée à tout âge y compris dès le plus jeune âge (Guilford *et al.*, 1996c ; Castro-Lopez *et al.*, 2017 ; Burke *et al.*, 2013 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017 ; Gianella *et al.*, 2017).

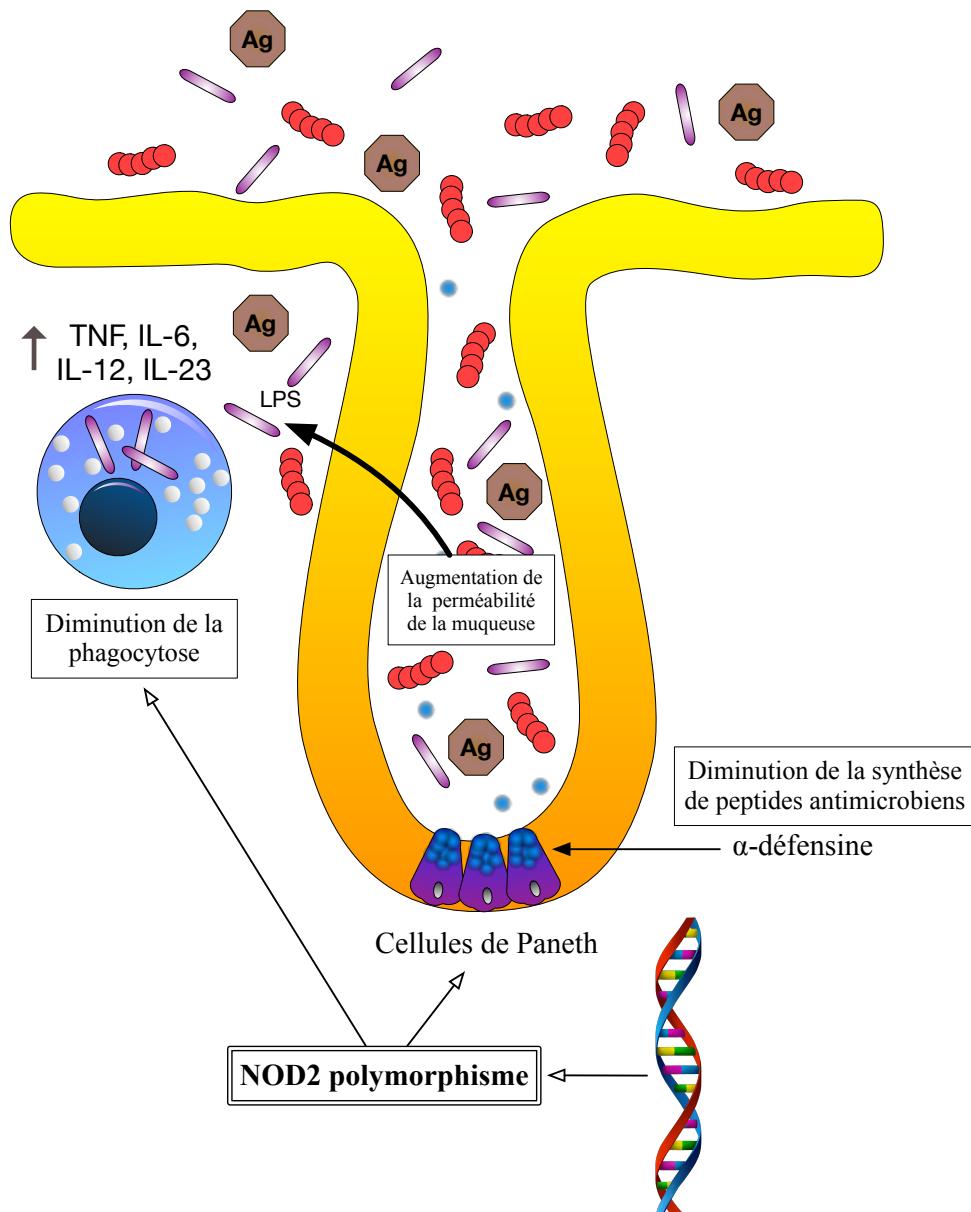
1.3.3. Étiologie de la MICI féline

L'étiologie de la MICI idiopathique féline est, comme l'indique sa définition, encore inconnue. Les hypothèses actuelles se basent sur les caractérisations canines et humaines et suggèrent des interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux (désordres du microbiote intestinal, composants alimentaires) et un système immunitaire intestinal défaillant (Figure 27) (Xavier et Podolsky, 2007 ; Packey et Sartor, 2009 ; Kathrani *et al.*, 2010 Jergens, 2012).

Chez le chat, des populations accrues de bactéries mucosales (*Enterobacteriaceae*) ont été associées à des signes cliniques exacerbés chez des individus atteints de MICI (Janeczko *et al.*, 2008). Waly *et al.* (2004) ont également rapporté une augmentation de la population de macrophages et une surexpression du CMH II dans la *lamina propria* et l'épithélium, dont le rôle et la conséquence restent à élucider. Enfin, les allergènes alimentaires restent une cause possible bien que la MICI (idiopathique) soit diagnostiquée après exclusion d'une entéropathie répondant à un changement alimentaire. En effet, l'ajout d'une diète hypoallergénique au traitement médical chez certains chats atteints de MICI (idiopathique) se révèle bénéfique et permet une réduction des signes cliniques (Jergens, 2012). Ainsi, l'étiologie de la MICI féline reste inconnue. La définition étiologique de la MICI actuellement reconnue est une réponse immunitaire exacerbée contre des pathogènes entériques commensaux chez des individus porteurs de mutations génétiques ne permettant plus de réguler la destruction et la clairance bactérienne, la réponse immunitaire et l'intégrité barrière intestinale (Figure 27).

Une meilleure caractérisation de la pathogénèse des MICI félines faciliterait la mise au point de traitements plus spécifiques et notamment l'utilisation de prébiotiques et probiotiques chez les chats.

Figure 27 : Altération de la compartimentation bactérienne comme hypothèse de la pathogénie des MICI félines en se basant sur les données humaines de la maladie de Crohn (modifiée d'après Xavier et Podolsky, 2007 ; Packey et Sartor, 2009).



Les anomalies génétiques altérant la reconnaissance des bactéries commensales et des bactéries pathogènes par le système immunitaire inné jouent un rôle central dans la pathogenèse des MICI canine et humaine. Des mutations des récepteurs de l'immunité inné chez l'homme (NOD2/CARD15) et chez le chien (TLR4, TLR5) ont été identifiées chez les malades. Le polymorphisme NOD2 conduit à un défaut de production d'α-défensines et à un défaut fonctionnel de phagocytose. Des cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL12, IL23, TNFa) sont produites en excès, augmentant la perméabilité membranaire et diminuant la clairance bactérienne finale est réduite. Les facteurs environnementaux modulent la susceptibilité génétique à la maladie et régissent probablement l'apparition ou la réactivation cyclique de l'inflammation.

1.3.4. Présentation clinique et paraclinique de la MICI féline

1.3.4.1. Présentation clinique

Les manifestations cliniques de la MICI sont non pathognomoniques et dépendent des organes affectés, du statut permanent ou cyclique de l'inflammation et des déficiences nutritionnelles comme l'hypocabalaminémie.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont des vomissements et de la diarrhée, souvent accompagnés d'une dysorexie et d'un amaigrissement. Les gastrites et inflammation de l'intestin grêle provoquent généralement des vomissements et de la diarrhée de l'intestin grêle alors que les colites provoquent de la diarrhée du gros intestin avec hématochézie, mucus ou épreinte. Dans le cas de MICI eosinophilique, la palpation abdominale peut révéler des anses intestinales épaissees dues à un infiltrat eosinophilique de la sous-muqueuse. Dans les autres cas de MICI, la palpation abdominale ne révèle généralement pas d'anomalie. Dans un contexte d'hyperéosinophilie féline, une lymphadénomégalie périphérique, une hépatomégalie et une splénomégalie peuvent être notées (Jergens, 1999 ; Ruaux *et al.*, 2005 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Jergens, 2012).

Certains chats présentent des maladies inflammatoires concomitantes du foie et du pancréas (appelées triade féline), ce qui contribue à l'exacerbation des signes cliniques (Weiss *et al.*, 1995 ; Weiss *et al.*, 1996 ; De Cock *et al.*, 2007). La prédisposition à présenter une pancréatite et une cholangite s'explique par la position du canal pancréatique : dans l'espèce féline, le conduit pancréatique principal et le canal cholédoque fusionnent en un canal commun ce qui favorise les infections ascendantes depuis l'intestin par reflux (majoritairement causées par *E. Coli*). De plus, l'inflammation intestinale sévère peut directement s'étendre au canal commun et affecter le pancréas et l'arbre biliaire (Jonhston *et al.*, 1993).

1.3.4.2. Données paracliniques

Les autres causes possibles d'entéropathie chronique doivent être exclues à l'aide de l'anamnèse, de l'examen clinique, des examens de laboratoire, de l'imagerie médicale et de l'histologie sur biopsies intestinales. Une NFS, un profil biochimique, hormonal et enzymatique de routine et une analyse d'urine sont essentiels afin d'éliminer les causes métaboliques et systémiques les plus fréquentes de vomissements et diarrhée, en particulier une insuffisance rénale chronique (créatinine, urée), une hyperthyroïdie (T4 totale), une hépatopathie (ALAT, ASAT, γGT, PAL, acides biliaires), une atteinte pancréatique (fPLI, TLI), un parasitisme digestif (NFS avec éosinophilie possible) ou une mycose digestive (Jergens, 2012).

Le tractus gastro-intestinal étant la localisation des MICI, la quantification des biomarqueurs de l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la paroi digestive est essentielle (Jergens, 2012). L'albumine et la cobalamine sont deux marqueurs d'intérêt souvent décrits dans la littérature. Les autres marqueurs seront décrits dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Description des données paracliniques lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin idiopathique (Paulin et al., 2018).

Paramètre	Intérêt	Évolution	Prévalence
Albumine	Reflet de malabsorption ou de pertes digestives ¹	Hypoalbuminémie Réf : 3,2-4,7 g/dL ¹	77 % (7/9) ¹
Protéines totales	Reflet de l'inflammation systémique ²	Hyperprotéinémie Réf : 6,1-8,0 g/dL ²	18 % (3/17) ²
Cobalamine (Vitamine B12)	Absorbée dans l'iléon ^{3,4}	Hypocobalaminémie Réf : >290 ng/L ¹	18-77 % ^{1,2,5}
Folate (Vitamine B9)	Production bactérienne, syndrome de prolifération bactérienne ^{3,4}	Hyperfolatémie Réf : 9,7-21,6 ng/mL ¹	22 % (2/9) ¹
Lactate déshydrogénase	Biomarqueur de la nécrose cellulaire ⁶	Hyper-[LDH] sérique Réf : 0-273 U/L ⁷	26 % (10/38) ⁷
ALAT et PAL	Marqueurs respectifs de cytolysé hépatique et de cholestase, contexte de triade féline ²	Augmentation des enzymes hépatiques ALAT : 20-125 IU/L PAL : 0-60 IU/L	23 % (4/17) ²
fPLI	Marqueur de cytolysé pancréatique, contexte de triade féline ^{2,8}	Augmentation Réf : ≤3,5 ug/L	18 % (3/17) ²
Phosphate	Pertes notamment en cas de diarrhée chronique ²	Diminution Réf : 4,0-7,6 mg/dL	47 % (8/17) ²

¹(Burke et al., 2013), ²(Jergens et al., 2010), ³(Barrs et Beatty, 2012a), ⁴Kiselow et al., 2008), ⁵(Gianella et al., 2017),

⁶(La Garza et al., 2013), ⁷(Terragni et al., 2016), ⁸(Hill et Van Winkel, 1993).

Une hypoalbuminémie est rapportée chez 77 % des chats atteints de MICI et 49 % des LDBG (référence : 3,2-4,7 g/dL) (Fondacaro et al., 1999 ; Burke et al., 2013). Une hypothèse serait la surproduction par les lymphocytes et macrophages de cytokine IL6 dont la fonction est de réduire la synthèse de l'albumine (Figure 27) (Declue et al., 2011). La plus forte prévalence de l'hypoalbuminémie dans le groupe des MICI pourrait s'expliquer par une plus grande destruction de l'intégrité pariétale intestinale au cours de l'inflammation (Richter, 2003 ; Xavier et Podolsky, 2007 ; Packey et Sartor, 2009 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012).

Une hypocobalaminémie est observée dans 18 à 77 % des MICI (référence : > 290 ng/L) (Simpson et al., 2001 ; Reed et al., 2007 ; Jergens et al., 2010 ; Burke et al., 2013 ; Gianella et al., 2017). La vitamine B12 est absorbée dans l'iléon distal, portion du tractus digestif fréquemment atteinte lors de MICI (70 à 90 %). L'hypocobalaminémie peut également aggraver la diarrhée, les vomissements, la dysorexie, l'amaigrissement et entraîner une léthargie et une hyposthénie (Paulin et al., 2017a).

Un ionogramme doit être réalisé afin de corriger les désordres électrolytiques associés aux troubles digestifs (diarrhée et vomissements) (Paulin et al., 2017a). Les concentrations de vitamine B12 et de vitamine B9 doivent être mesurées afin de supplémenter les chats au besoin. Elles permettent dans certains cas d'identifier le segment gastro-intestinal atteint (vitamine B9 absorbée dans le jéjunum et produite par les bactéries intraluminales et vitamine B12 absorbée dans l'iléon et provenant de l'alimentation).

1.3.4.3. Évolution

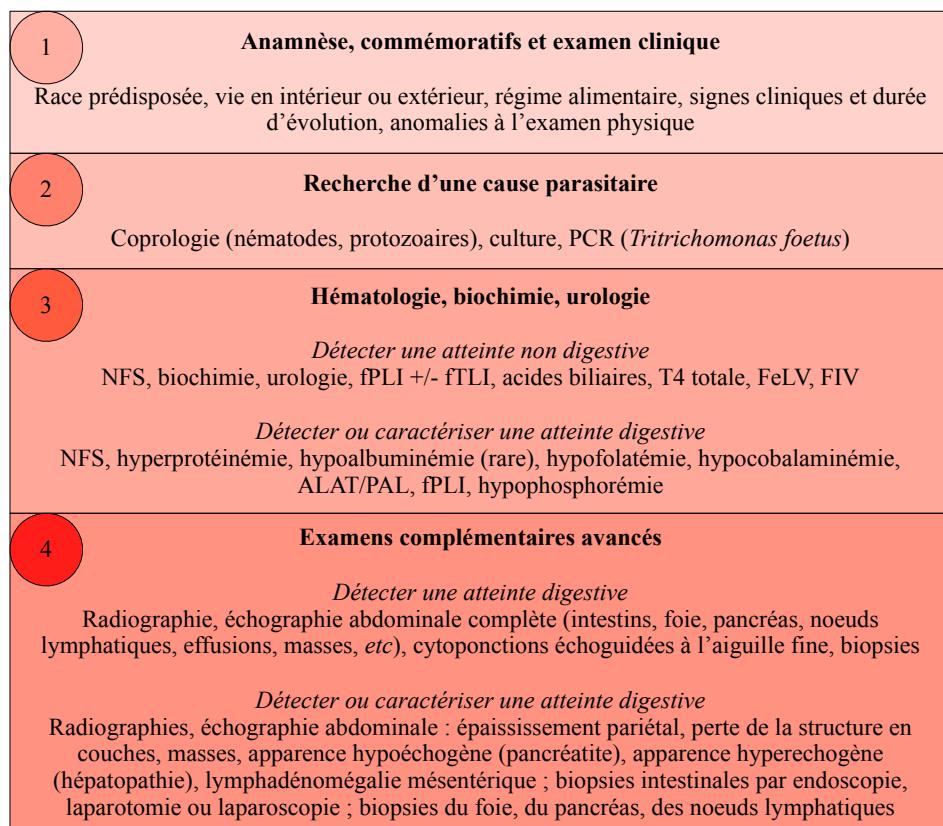
L'évolution clinique de la MICI peut être cyclique avec des phases de rechute et de rémission spontanées. Les facteurs déclenchants sont rarement identifiés mais ils incluent les indiscretions alimentaires et une exposition transitoire à des pathogènes intestinaux, des toxiques ou des xénobiotiques (stéroïdes, AINS, antibiotiques) (Jergens, 1999).

1.3.5. Diagnostic de la MICI féline

1.3.5.1. Approche diagnostique

Le diagnostic de la MICI idiopathique est un diagnostic d'exclusion et nécessite d'écartier d'autres entéropathies dont les signes cliniques sont comparables. Les signes cliniques sont non spécifiques et sont également retrouvés lors d'autres affections digestives ou extra-digestives félines. Après exclusion des causes parasitaires, des affections extra-digestives, de l'insuffisance pancréatique exocrine et des anomalies structurales intestinales (intussusception, tumeurs), les affections les plus fréquentes sont l'entéropathie répondant aux changements alimentaires (FRE), l'entéropathie répondant aux antibiotiques, la MICI (idiopathique) et le LD (Jergens, 2012). La Figure 28 propose une démarche diagnostique simplifiée et schématique. Différencier la MICI du LD, et particulièrement du LDBG, requiert des analyses histologiques et immunohistochimiques (Guilford *et al.*, 2001).

Figure 28 : Approche diagnostique schématique d'une maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin chez le chat (modifiée d'après Jergens *et al.*, 2010 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Jergens, 2012).



1.3.5.2. Imagerie médicale

L'intérêt de la radiographie et de l'échographie est limité pour différencier ces deux affections. La radiographie abdominale n'est pas recommandée car sa sensibilité est très faible. Elle se justifie davantage pour explorer les causes extra-digestives causant une gastro-entérite (hépatomégalie, rénomégalie, obstruction intestinale, etc.). L'échographie abdominale est l'examen de choix, et permet une meilleure distinction de l'atteinte diffuse ou focale de la paroi digestive et permet d'investiguer l'épaisseur de la paroi, la présence de masse, la structure pariétale, la motilité, les invaginations, la

taille des nœuds lymphatiques mésentériques ainsi que l'apparence des parenchymes hépatique et pancréatique. L'échographie reste également fondamentale pour localiser les lésions en cas de biopsies futures et pour l'examen des autres structures (notamment des nœuds lymphatiques mésentériques, du foie et du pancréas) (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison des critères échographiques lors de lymphome digestif de bas grade et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Critères échographiques	LDBG	MICI idiopathique
Épaisseur de la paroi intestinale	Épaississement fréquent de la musculeuse	Épaississement fréquent de la musculeuse lors de MICI éosinophilique et possiblement lors de MICI lymphoplasmocytaire
Taille des nœuds lymphatiques	Lymphadénomégalie (> 5 mm) fréquente mais non systématique	Lymphadénomégalie (> 5 mm) fréquente mais non systématique
Masses intrapariétales	Rares	Rares
Structure pariétale en couche	Normale à modifiée	Normale à modifiée
Motilité intestinale	Normale à réduite	Normale à réduite
Intussusception	Rare mais possible	Extrêmement rare mais possible
Apparence du foie	Hypo- ou hyperéchogénicité possible, motifs lobulaires si le foie est atteint	Non spécifique
Pancréas	Absence de données	Modifications possibles suggérant une pancréatite (hypoéchogénicité pancréatique, stéatite)

D'après Richter, 2003 ; Xenoulis et Steiner, 2008 ; Lingard et al., 2009 ; Jergens et al., 2010 ; Zwingenberger et al., 2010 ; Gaschen et al., 2011 ; Gieger, 2011 ; Kiupel et al., 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Daniaux et al., 2013 ; Diana et al., 2013 ; Tucker et al., 2014 ; Gianella et al., 2017.

1.3.5.3. Endoscopie et laparotomie exploratrice

Comme pour le diagnostic de LDBG, des biopsies digestives peuvent être obtenues par endoscopie (biopsies partielles) ou par laparotomie exploratrice (biopsies étagées). Les biopsies intestinales sont nécessaires afin de confirmer la nature inflammatoire et les différentes couches pariétales infiltrées (Jergens et al., 2012). Les lieux de prélèvements sont dictés par les signes cliniques : un amaigrissement, des vomissements et une diarrhée de l'intestin grêle suggèrent la réalisation de biopsies de l'estomac et de l'intestin grêle ; des fèces mucoïdes, de l'hématochécie et du ténesme suggèrent la réalisation de biopsies du côlon. Les chats présentant des signes mixtes nécessitent des biopsies du petit et du gros intestin (Jergens et al., 2012).

L'emploi de la clonalité lymphoïde est présenté par différents auteurs, c'est pourquoi nous discuterons de son intérêt dans notre étude (Evans et al., 2006 ; Kleinschmidt et al., 2010 ; Gieger, 2011).

1.3.6. Traitement et pronostic de la MICI féline

1.3.6.1. Recommandations thérapeutiques

La plupart des chats atteints d'entéropathie chronique répondent aux changements alimentaires, aux antiparasitaires, aux antibiotiques ou aux immunomodulateurs. La Figure 29 présente les recommandations thérapeutiques séquentielles (Lichtenstein et al., 2006 ; Kuhbacher et Fölsch, 2007).

Figure 29 : Recommandations thérapeutiques dans la gestion de la MICI (Dennis et al., 1992 ; Jergens et al, 1992 ; Dennis et al., 1993 ; Jergens et al., 2010, Jergens, 2012).

	Traitement antiparasitaire empirique
	<p>Traiter contre les protozoaires (métronidazole 10-25 mg/kg PO q24h durant 7 jours) et les helminthes (pyrantel 57,5 mg/kg et praziquantel 5mg/kg PO q24h durant 5 jours) si le traitement antiparasitaire de l'animal n'est pas à jour. Les chats présentant une diarrhée du côlon doivent être testés pour <i>Trichomonas faetus</i> (PCR).</p>
	Essais alimentaires
	<p>Alimentation hypoallergénique stricte durant un minimum de 7 jours. Même si l'animal ne répond pas aux changements alimentaires, conserver cette alimentation et poursuivre la démarche séquentielle.</p>
	Antibiothérapie
	<p>Antibiothérapie à base de métronidazole (15mg/kg PO q24h durant 14 jours). Si le chat entre en rémission, diminuer la dose de 25% toutes les deux semaines jusqu'à suppression de l'antibiothérapie. Certains chats nécessiteront, après rémission, une antibiothérapie intermittente de courte durée (1-2 semaines) durant les poussées inflammatoires. Le maintien d'une rémission clinique peut être facilité par l'administration concomitante de probiotiques.</p>
	Thérapie immunosuppressive
	<p>Une thérapie immunosuppressive à base de prednisolone est indiquée chez les chats ne répondant pas aux changements alimentaires ni à l'antibiothérapie, à la dose de 2mg/kg PO q24h à diminuer de 25% toutes les deux semaines en fonction de la réponse clinique. Certains chats répondront davantage à l'association prednisolone et métronidazole. En cas d'absence de réponse, un essai à base de chlorambucil (2mg/cat q72h) ou de cyclosporine (5mg/kg PO q24h) durant 21 jours peut être envisagé. En cas de réponse durable à des doses faibles de médication, il est toujours envisageable de supprimer la médication et d'essayer de contrôler l'entéropathie chronique à l'aide uniquement d'un régime d'éviction.</p>

1.3.6.2. Essais alimentaires

Les essais alimentaires à base de régimes hypoallergéniques permettent de réduire l'exposition aux antigènes alimentaires et de contrôler la réponse inflammatoire excessive de l'hôte. Les essais alimentaires doivent être à base de protéines nouvelles jamais rencontrées par l'animal auparavant (ex : poisson blanc, canard) ou de protéines hydrolysées, être associées à une source de glucides hautement digestibles, être sans gluten, faibles en lactose, doivent répondre aux besoins nutritifs félin et être appétants (Guilford, 1996 ; Laflamme et al., 2011). Dans l'étude de Guilford et al. (2001) portant sur 55 MICI idiopathiques, une rémission clinique a été obtenue pour 50 % des chats, uniquement à l'aide d'un régime alimentaire hypoallergénique. Dans cette étude, les chats ont répondu rapidement en 2-3 jours, suggérant que des essais alimentaires de 7 jours sont généralement suffisants pour juger de la réponse clinique. L'avantage d'une source nouvelle ou hydrolysée de protéines par rapport à une autre et l'avantage d'une source intacte par rapport à une source hydrolysée n'ont pas été évalués dans la littérature (Jergens, 2012). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) de type oméga-3 peuvent également moduler la réaction inflammatoire en réduisant la production de métabolites pro-inflammatoires tels que le leucotriène B4 (Li et al., 2008 ; Park et Park, 2011). La posologie est empirique chez le chat et basée sur les données humaines : acide eicosapentaénoïque à 17–25 mg/kg/jour et acide docosahexaénoïque à 8–18 mg/kg/jour (Trepanier, 2009).

1.3.6.3. Antibiothérapie

Le métronidazole a été proposé comme thérapie unique ou en association avec des molécules immunosuppressives pour le traitement de la MICI (Jergens, 1999). Le métronidazole a une action antibactérienne (notamment contre *Clostridium spp.*), anti-protozoaire et possiblement des effets immunomodulateurs (Arndt *et al.*, 1994). Son principal inconvénient est son goût amer, responsable d'une mauvaise observance du patient. Une autre formulation, le benzoate de méthronidazole, est mieux tolérée par les chats, certainement en raison d'une différence de goût (Trepanier, 2009). Cette formulation ne contient que 60 % en poids de méthronidazole ; elle est donc administrée à une concentration orale plus élevée pour atteindre une quantité équivalente de xénobiotique (Alestig *et al.*, 1980). Cependant, l'utilisation du méthronidazole à long terme a été associée au développement de cancers chez les rongeurs (A-Kareem *et al.*, 1984) et chez un sous-groupe de patients atteints de la maladie de Crohn (Krause *et al.*, 1985).

1.3.6.4. Thérapie immunosuppressive

Les données cliniques évaluant l'efficacité des molécules immunosuppressives pour le traitement des MICI félines ne sont issues que de quelques grandes études de cas (Denis *et al.*, 1992 ; Denis *et al.*, 1993 ; Hart *et al.*, 1994 ; Jergens *et al.*, 2010).

La prednisolone seule ou en association avec la tylosine ou la sulfasalazine entraîne la résolution des signes cliniques chez les chats souffrant de MICI de l'intestin grêle ou du côlon (Denis *et al.*, 1992 ; Denis *et al.*, 1993). Dans l'étude récente de Jergens *et al.* (2010), les chats atteints de MICI et traités avec la prednisolone comme agent unique d'induction ont montré de bonnes réponses cliniques, une atténuation des signes gastro-intestinaux et une diminution de l'activité de la maladie.

Le chlorambucil (agent alkylant) peut également être utilisé en association avec les autres thérapies en cas de MICI réfractaires aux essais alimentaires et à la prednisolone, ou en cas de MICI lymphocytaire sévère suspectée mais difficile à différencier du LDBG. Le chlorambucil est bien toléré par la plupart des chats et peu myélosupresseur. Il est administré à raison de 2 mg/chat toutes les 48 à 72 heures ou à 20 mg/m² tous les 14 jours (Gieger, 2011). Les cliniciens doivent effectuer un hémogramme tous les 3 mois (en particulier neutrophiles et plaquettes) afin de s'assurer de l'absence de cytopénie (Paulin *et al.*, 2017b).

La ciclosporine est utilisée pour le traitement des MICI réfractaires canines. Son utilisation empirique chez le chat peut également être efficace dans ce contexte. La ciclosporine inhibe la fonction des lymphocytes T et, *de facto*, la production d'IL2 qui conduit à réduire l'inflammation intestinale chronique. Quelques articles rapportent une efficacité clinique sur les MICI félines à une dose de 5 mg/kg toutes les 24 heures mais la littérature est imprécise (Allenspach *et al.*, 2006).

1.3.6.5. Mesures hygiéniques et de soutien

Chez les chats atteints de colite, des fibres solubles (comme le psyllium à 1/4 de cuillère à café par repas) peuvent être utilisées comme substrat prébiotique pour la production d'acides gras à chaîne courte favorisant la cicatrisation du côlon.

La concentration en vitamine B12 doit être mesurée afin de complémenter l'animal au besoin. Une hypocabalaminémie peut retarder la rémission clinique même si le traitement immunorégulateur a été mis en place. Une réponse positive à la supplémentation en cobalamine inclut une reprise de

l'appétit, une prise de poids et une réduction des vomissements et des épisodes diarrhéiques chez les chats affectés (Riaux *et al.*, 2005).

L'efficacité des agents prébiotiques et probiotiques fait polémique dans la littérature humaine et vétérinaire ; leurs effets sont incertains et mal cernés (Sauter *et al.*, 2005 ; Ewaschuk et Dieleman, 2006 ; Sauter *et al.*, 2006). Les prébiotiques sont des substances alimentaires composées généralement de sucres liés (oligosaccharides et polysaccharides) à courte chaîne censés promouvoir de façon sélective la croissance de certaines bactéries. Les probiotiques sont des compléments alimentaires comportant des bactéries vivantes d'espèces supposées bénéfiques à l'organisme. Les probiotiques les plus utilisés sont des bactéries du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (Tableau 11) (Jergens, 2012).

Tableau 11 : Prébiotiques et probiotiques : définitions, principales souches et rôles (d'après Jergens, 2012).

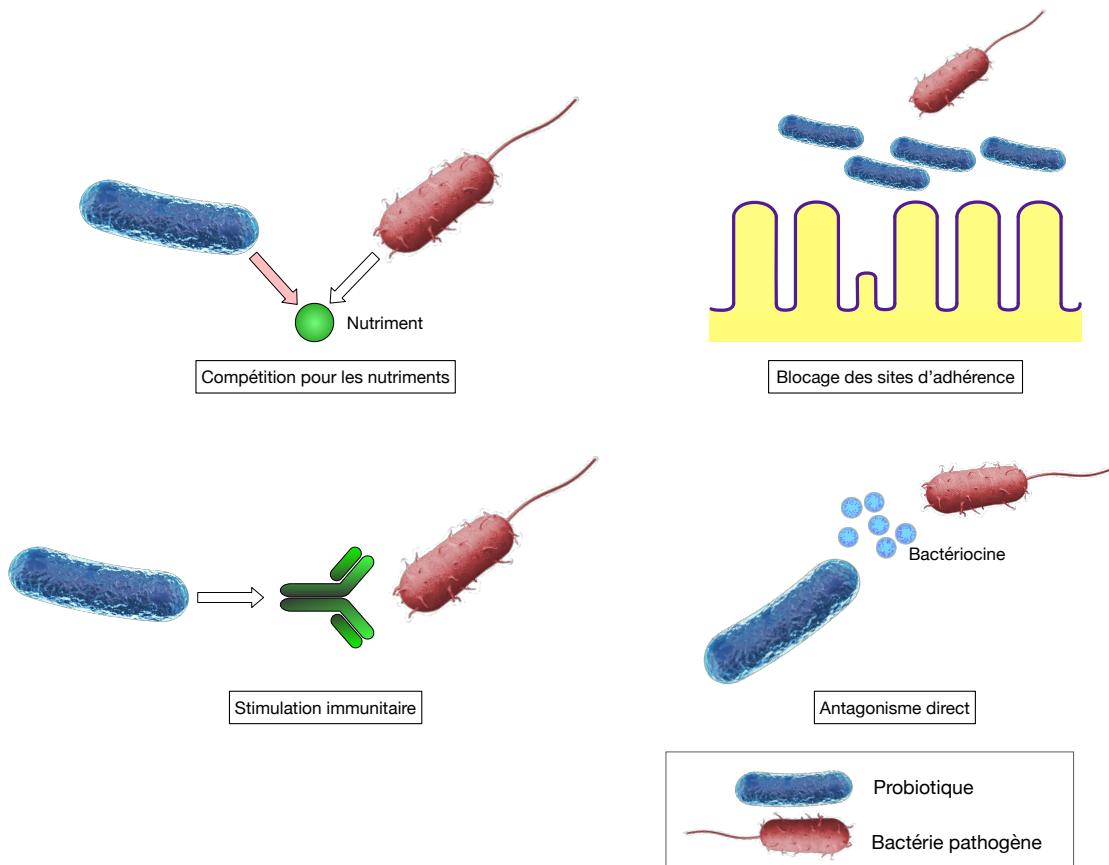
	Prébiotiques	Probiotiques
Définition	Glucides non digestibles stimulant la croissance de bactéries protectrices de la barrière intestinale	Micro-organismes vivants ingérés, supposés bénéfiques pour l'organisme
Exemples	Fructo-oligosaccharides Galacto-oligosaccharides Psyllium	<i>Lactobacillus spp</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Enterococcus faecium SF68</i> (FortiFlora®)
Rôles	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stimulent la croissance des bactéries <i>Bifidobacterium spp</i> ○ Améliorent la production d'acides gras à chaîne courte (butyrate) ○ Diminuent la perméabilité de la muqueuse intestinale ○ Diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Modifient la flore bactérienne et réduisent la concentration de bactéries pathogènes ○ Stimulent la production de peptides antimicrobiens ○ Diminuent la perméabilité de la muqueuse intestinale ○ Diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires

Dans une étude évaluant les effets des prébiotiques sur le microbiote intestinal des chats sains, les fructo-oligosaccharides (FOS) ont apporté des modifications qualitatives et quantitatives à la flore fécale (augmentation du nombre de bactéries *Lactobacillus* et *Bacteroides* et diminution du nombre de bactéries *E. Coli*) (Sparkes *et al.*, 1998a). Cependant, l'examen bactériologique du jus duodénal chez ces mêmes chats a montré une grande variation dans la composition de la flore au cours des périodes d'échantillonnage (Sparkes *et al.*, 1998b). Des résultats similaires ont été publiés chez les chiens concernant les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (Willard *et al.*, 2000).

L'efficacité clinique des probiotiques est inconnue mais ils permettraient de corriger la dysbiose et de réduire l'inflammation (Figure 30). Les souches bactériennes et leurs efficacités cliniques sont également inconnues (Jergens, 2012). Des études *in vitro* ont montré la capacité d'une association de trois souches différentes de *Lactobacillus* à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires chez les chiens présentant des entéropathies chroniques (Sauter *et al.*, 2005). Un probiotique commercial répandu en France (FortiFlora® - *Enterococcus faecium SF68*) a été rapporté efficace chez des chats atteints de diarrhée et vivant dans un refuge (pression pathogénique élevée) (Bybee *et al.*, 2011).

Aucun essai clinique évaluant l'efficacité du traitement prébiotique ou probiotique chez les chats atteints de MICI n'a été rapporté. Leur utilisation empirique peut être recommandée comme thérapie de soutien en plus des essais alimentaires et du traitement immunosuppressif. Un essai d'une durée d'au moins 6 à 8 semaines est recommandé et le traitement probiotique peut être poursuivi indéfiniment pour maintenir la rémission et prévenir les récidives en cas de rémission (Jergens, 2012).

Figure 30 : Rôle des probiotiques (d'après les données de Jergens, 2012).



1.3.6.6. Pronostic

Dans un contexte de triade féline, la présence concomitante de lipidose hépatique ou de pancréatite a été associée à un pronostic plus sombre par Akol *et al.* (1993). Cependant, dans l'étude de Bailey *et al.* (2010), les chats atteints de MICI et dont la fPLI était augmentée présentaient un pronostic non significativement différent des chats exclusivement atteints de MICI (Bailey *et al.*, 2010). Afin de préciser le pronostic de la MICI, un index de sévérité a été développé en médecine humaine pour la maladie de Crohn puis dans l'espèce canine (Best *et al.*, 1976 ; Harvey et Bradshaw, 1980 ; Van Hees *et al.*, 1980 ; Jergens *et al.*, 2003a ; Allenspach *et al.*, 2007). Jergens *et al.* (2010) ont publié un index similaire pour les chats atteints d'entéropathies chroniques, appelé index d'activité d'entéropathie chronique féline (FCEAI pour feline chronic enteropathy activity index). Cet index est calculé au regard des signes cliniques, des lésions à l'endoscopie, de la protéinémie totale, de l'activité enzymatique (ALAT et PAL) et de la concentration sérique en phosphore (Tableau 12). La magnitude du score est proportionnelle au degré de l'inflammation. De plus, parmi les chats répondant au traitement (régime hypoallergénique et prednisolone PO), une réduction significative du FCEAI après 21 jours de traitement a été observée. Le FCEAI peut donc être à la fois utilisé pour l'évaluation initiale de la sévérité de la MICI mais aussi pour suivre la réponse au traitement. L'utilité du FCEAI a été montré pour les MICI (idiopathiques) et les entéropathies répondant aux changements alimentaires (FRE) mais pas pour les LDBG (Jergens *et al.*, 2010).

Les raisons les plus fréquentes d'échecs thérapeutiques sont le non-respect des recommandations alimentaires par les propriétaires, la sévérité de l'inflammation intestinale, l'existence de maladies concomitantes (hépatopathie, pancréatite, hyperthyroïdie ou

hypocobalaminémie) ou la présence d'un LD (Jergens, 2003). L'hypocobalaminémie est un facteur pronostic négatif d'une entéropathie chronique (Jergens, 2012 ; Paulin et al., 2017b).

Tableau 12 : Calcul de l'index d'activité d'entéropathie chronique féline FCEAI (Jergens et al., 2010 ; Jergens, 2012).

Signes gastro-intestinaux	Score = 0	Score = 1	Score = 2	Score = 3	Magnitude
• Diminution de l'attitude, de l'activité	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère	= 0-3
• Diminution de l'appétit	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère	= 0-3
• Vomissements	<input type="checkbox"/> Absence	<input type="checkbox"/> Légers	<input type="checkbox"/> Modérés	<input type="checkbox"/> Sévères	= 0-3
• Diarrhée	<input type="checkbox"/> Absence	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère	= 0-3
• Amaigrissement	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Léger	<input type="checkbox"/> Modéré	<input type="checkbox"/> Sévère	= 0-3
Lésions endoscopiques	<input type="checkbox"/> Absence	<input type="checkbox"/> Présence			= 0-1
Taux de protéines totales	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Augmenté			= 0-1
Concentration en ALAT/PAL	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Augmentée			= 0-1
Concentration en phosphore sérique	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Diminuée			= 0-1
$\Sigma = \text{FCEAI}$					

Le Tableau 13 présente les points clefs à retenir sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin féline.

Tableau 13 : Point forts sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin féline

Points forts
Le terme « maladie inflammatoire chronique de l'intestin » (MICI) utilisé en médecine vétérinaire désigne l'ensemble des affections intestinales chroniques idiopathiques à médiation immunitaire caractérisées par des signes gastro-intestinaux persistants et récurrents et une inflammation diffuse visible à l'histologie.
L'étiologie de la MICI (idiopathique) féline reste à ce jour inconnue. Les hypothèses actuelles suggèrent des interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux (désordres du microbiote intestinal, composants alimentaires) et un système immunitaire intestinal défaillant.
Les principaux signes cliniques comprennent vomissements, diarrhée et amaigrissement. Les lésions inflammatoires peuvent toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal bien que l'intestin grêle soit préférentiellement atteint dans l'espèce féline. Les chats atteints peuvent également présenter une pancréatite et une cholangite dans un contexte de triade féline.
Il existe une association statistique entre la présence d'une cholangite et d'une pancréatite. Cependant, l'association avec l'inflammation intestinale reste à prouver.
Le diagnostic de MICI idiopathique est un diagnostic d'exclusion et demande la réalisation de biopsies intestinales pour caractériser le type d'infiltration inflammatoire et sa sévérité. L'apport de l'immunohistochimie et de la clonalité permettraient une meilleure distinction entre MICI et lymphome digestif.
L'iléon semble être un segment digestif régulièrement affecté et des biopsies doivent toujours être réalisées lorsque l'on soupçonne un lymphome ou une MICI.
Le traitement des MICI félines consiste en une thérapie alimentaire et pharmacologique. De nombreux chats répondent favorablement aux traitements diététiques, antibiotiques et immunosupresseurs.

1.4. Méthodes de diagnostic sur biopsies

1.4.1. Réalisation de biopsies

L'endoscopie est un examen complémentaire fréquemment utilisé chez le chat pour le diagnostic des LD et MICI lorsque les lésions suspectées siègent sur des segments accessibles. L'examen est peu invasif, rapide (moins de 30 minutes), permet de multiplier les prélèvements de la muqueuse et de la sous-muqueuse exclusivement et permet l'observation directe des anomalies de la muqueuse digestive. Dans certains cas, des lésions muqueuses non identifiables à l'échographie sont observables (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Gieger, 2011 ; Jergens, 2012 ; Daniaux *et al.*, 2014 ; Paulin *et al.*, 2018).

Les segments digestifs explorables par voie haute sont l'œsophage, l'estomac et le duodénum proximal. Par voie basse, il s'agit de l'iléon distal - lequel fait l'objet de biopsies par cathétérisme (Figure 31) -, le côlon et le rectum (Gieger, 2011). Le jéjunum n'est généralement pas accessible par endoscopie bien que certains spécialistes atteignent le jéjunum proximal et la jonction iléo-colique peut être difficile à franchir (Washabau *et al.*, 2010 ; Jergens *et al.*, 2016).

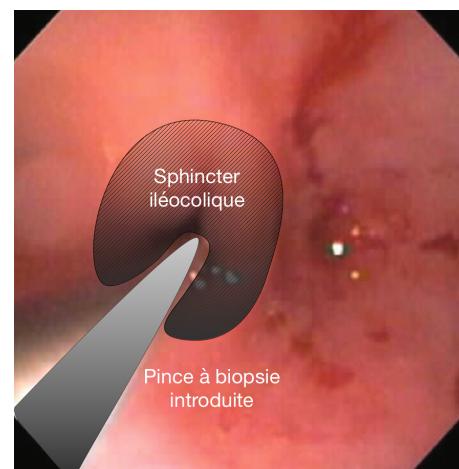
Les limites de cet examen sont tout d'abord topographiques, notamment lors de LDBG dont la localisation préférentielle est le jéjuno-iléon (Evans *et al.*, 2006). De plus, les prélèvements ne concernent que la muqueuse et la sous-muqueuse, ce qui masque les potentielles lésions infiltratives de la muscleuse (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Kiselow *et al.* 2008). La différenciation macroscopique entre des lésions inflammatoires (congestion, œdème, fibrose de la muqueuse) et des lésions de LDBG est impossible par endoscopie (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Barrs et Beatty, 2012b).

Des recommandations de la World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) ont été publiées afin de maximiser les chances de diagnostic lors de la réalisation de biopsies digestives chez le chat (Day *et al.*, 2008 ; Willard *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010). Ces recommandations précisent le nombre minimal de biopsies qu'il convient de réaliser selon le segment digestif (Tableau 14). De plus, le praticien vétérinaire doit systématiquement réaliser une endoscopie par voie haute et basse chez le chat (Fondacaro *et al.*, 1999).

Tableau 14 : Recommandations pour la réalisation de biopsies par endoscopie chez des chats atteints d'entéropathie chronique (Jergens, 2012). Les cliniciens doivent prélever le nombre indiqué de biopsies par segment anormal lors de l'endoscopie.

Figure 31 : Cathétérisme du sphincter iléocolique à l'aide d'une pince à biopsie en vue de prélever la muqueuse de l'iléon (d'après Jergens, 2012).

	Segment digestif	Nombre de biopsies
Estomac	Infiltrat cellulaire léger	≥ 4
	Infiltrat cellulaire modéré	≥ 6
Duodénum	Atrophie villositaire	≥ 6
	Infiltrat cellulaire léger	≥ 4
	Infiltrat cellulaire modéré	≥ 4
Iléon	Infiltrat cellulaire augmenté	≥ 3
Côlon	Infiltrat cellulaire augmenté	≥ 6



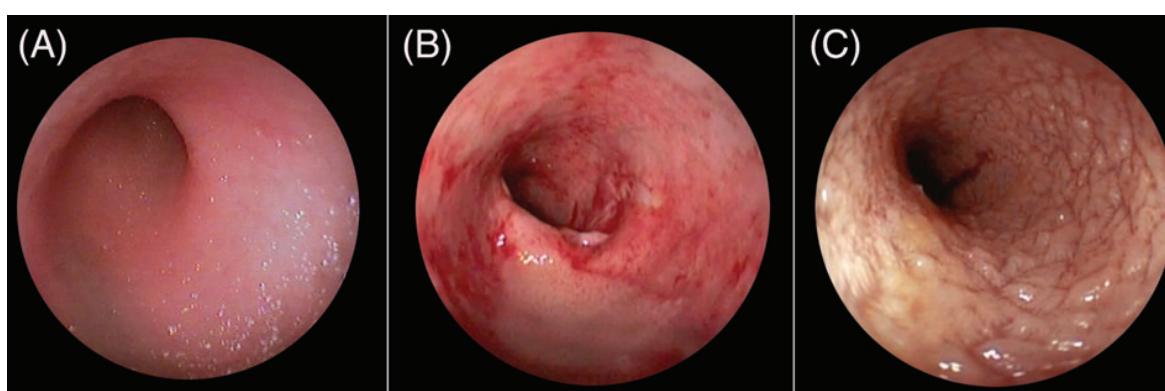
Pour toutes ces raisons, la laparotomie exploratrice serait préférable à l'endoscopie dans un contexte de suspicion de LDBG versus MICI (Evans *et al.*, 2006). Bien que la laparotomie exploratrice soit plus invasive que l'endoscopie, elle permet l'inspection de l'ensemble de tractus digestif, de l'estomac au côlon, et la réalisation de biopsies de pleine épaisseur (muqueuse, sous-muqueuse, muscleuse et séreuse). Enfin, des biopsies d'autres organes peuvent être réalisées (NL périphériques, foie, rate, pancréas) (Gabor, 1998 ; Ettinger, 2003 ; Wilson, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Jergens, 2012 ; Daniaux *et al.*, 2014). Dans l'étude de Kleinschmidt *et al.* (2010), les chances de diagnostic de LD étaient en effet supérieures lorsque des prélèvements étaient réalisés sur plusieurs segments intestinaux et différents NL intra-abdominaux.

Cependant, cette procédure plus invasive peut exposer l'animal à des complications post-opératoires qui restent rares mais qui doivent toutefois être présentées au propriétaire (Wilson, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011). De ce fait, un consentement éclairé doit être obtenu (Paulin *et al.*, 2017a). Néanmoins, dans une série de 70 biopsies gastro-intestinales de pleine épaisseur réalisées par Smith *et al.* (2011), aucun épanchement abdominal post-opératoire n'a été rapporté et seulement un faible pourcentage de cas ont présenté des complications post-opératoires. Jergens (2012) reste réservé quant aux biopsies de pleine épaisseur du côlon, pour lesquelles le risque de contamination bactérienne et de péritonite septique est accru.

L'association entre les lésions visibles à l'endoscopie et le niveau d'infiltration de la MICI féline a été évaluée chez le chien et le chat. Chez le chien, l'association n'est pas prouvée et les avis divergent selon les auteurs (Allenspach *et al.*, 2007 ; Garca-Sancho *et al.*, 2007). En revanche, chez le chat, l'intensité des lésions endoscopiques est corrélée à l'activité clinique de la MICI et à l'infiltration inflammatoire objectivée à l'histologie (Janeczko, 2008 ; Jergens *et al.*, 2010).

L'iléon étant fréquemment atteint lors de LDBG, il est recommandé de toujours prélever des biopsies iléales lors de suspicion de MICI afin d'affiner le diagnostic différentiel (Evans *et al.*, 2006 ; Day *et al.*, 2008 ; Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010 ; Scott *et al.*, 2011 ; Jergens, 2012). Rappelons également que l'iléoscopie est fortement indiquée lors d'hypocobalaminémie étant donné que la vitamine B12 est absorbée dans l'iléon (Maunder *et al.*, 2012).

*Figure 32 : Images d'endoscopie duodénale de chat présentant divers degrés de lésions (Sabattini *et al.*, 2016). (A) : Hyperhémie modérée. (B) : Hyperhémie marquée, granularité augmentée. (C) : Muqueuse pseudo-stratifiée.*



1.4.2. Histologie

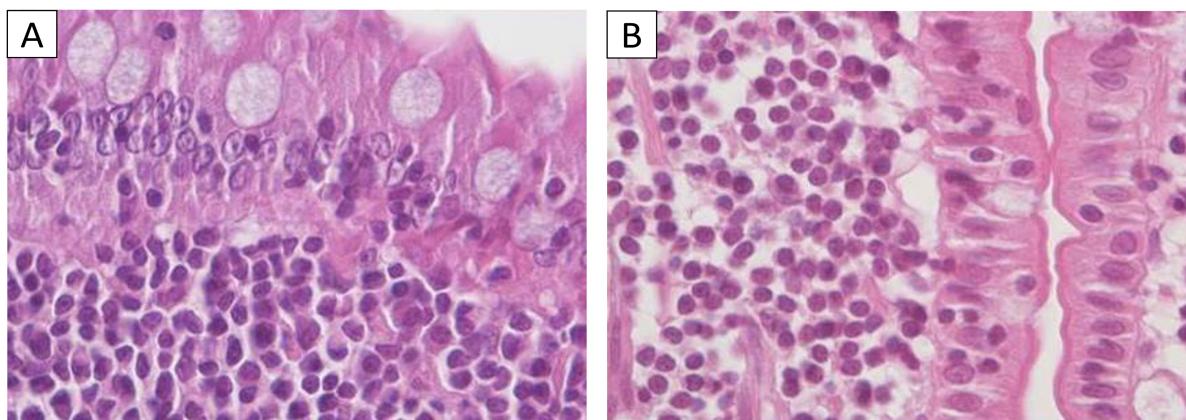
Une tentative de standardisation des critères histologiques nécessaires à objectiver l'inflammation gastrointestinale a abouti à une monographie histologique concernant les biopsies obtenues par endoscopie (World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group) (Day *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010).

1.4.2.1. Diagnostic histologique de LDBG

La cytologie et l'histologie peuvent être toutes deux utilisées dans le diagnostic des LD félin. Cependant, l'analyse cytologique des nœuds lymphatiques présente d'importantes limites dans le diagnostic du LDBG, où le pourcentage de prélèvements faux-négatifs issus des nœuds lymphatiques mésentériques avoisinent les 50 % (Carreras *et al.*, 2003 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012b ; Burkhard et Bienzle, 2013 ; Mangelsdorf *et al.*, 2015 ; Ku *et al.*, 2017). En effet, la population de lymphocytes tumoraux est essentiellement constituée de petits lymphocytes présentant le même aspect cytologique qu'une population lymphocytaire normale d'un nœud lymphatique sain (Gieger, 2011 ; Carreras *et al.*, 2003 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Sabattini *et al.*, 2016). En revanche, les analyses cytologiques de masses intestinales focales ou de NL mésentériques anormaux ont une bonne sensibilité pour le diagnostic du LDHG et du LGLL (Gianella *et al.*, 2017)

En revanche, l'analyse histologique et immunohistochimique sont des examens de choix pour l'étude des LD, quel que soit le sous type du lymphome, et en particulier pour le LDBG (Tableau 15) (Twomey, 2005 ; Stein *et al.*, 2010 ; Gaschen *et al.*, 2011 Russel *et al.*, 2012 ; Sabattini *et al.*, 2016 ; Ku *et al.*, 2017). Le LDBG est caractérisé par un infiltrat monomorphe de lymphocytes néoplasiques, de taille petite à intermédiaire et infiltrant essentiellement l'épithélium et la *lamina propria* des villosités intestinales (Figure 33). Une infiltration de la sous-muqueuse et de la musculeuse est également possible (Carreras *et al.*, 2003 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Gieger, 2011 ; Moore *et al.*, 2011). Le MALT est le site primaire de la prolifération néoplasique.

Figure 33 : Caractéristiques histologiques du lymphome digestif de bas grade félin (LDBG) et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) lymphoplasmocytaire (Paulin *et al.*, 2018).



Coloration Hématoxyline Éosine Safran (HES), grossissement x400. A – LDBG : infiltrat dense et monomorphe de petits lymphocytes avec des atypies nucléaires discrètes ; quelques plasmocytes sont présents. B – MICI lymphoplasmocytaire : infiltrat moins dense de petits lymphocytes avec un noyau dense.

Crédits photographiques : service d'anatomopathologie de l'ENVT, Dr Maxence Delverdier.

La différentiation entre un infiltrat néoplasique et inflammatoire est difficile puisque les caractéristiques histologiques du LDBG et de la MICI peuvent être similaires, particulièrement en cas de MICI lymphoplasmocytaire (Figure 33) (Briscoe et al., 2011 ; Gianella et al., 2017).

Néanmoins, l'épithéliotropisme semblerait plus important pour le LDBG que pour la MICI. L'épithéliotropisme se définit comme la présence de LT dans l'épithélium villositaire, en accord avec leur caractéristique de « gut homing » (Figure 13) (Carreras et al., 2003). En particulier, l'épithéliotropisme rencontré lors de LDBG semble comporter des « nids » et des « plaques » de LT (Figure 34). Un « nid épithélial » est défini par la présence d'au moins 5 petits lymphocytes accolés dans l'épithélium villositaire. Une « plaque épithéliale » se définit comme la présence d'au moins 5 cellules épithéliales adjacentes obscurcies par un infiltrat de petits lymphocytes (Carreras et al., 2003 ; Kiupel et al., 2011 ; Moore et al., 2011 ; Jergens, 2012 ; Swanson et al., 2012 ; Andrew et al., 2016).

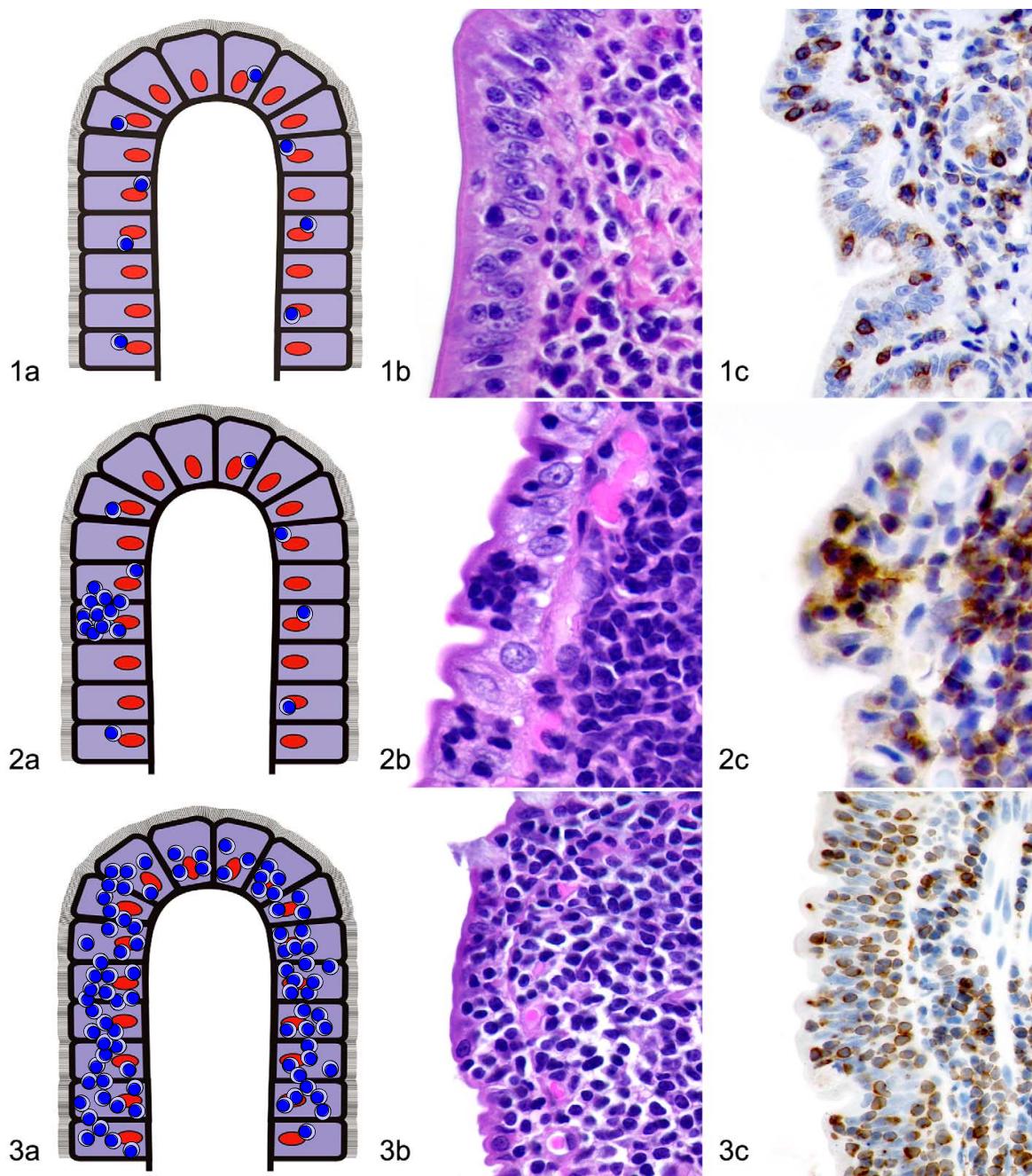
Deux études ont montré que la majorité des lymphocytes intraépithéliaux (IEL) chez des chats sains de laboratoire dépourvus de pathogènes (*pathogen-free cats*) exprimaient un phénotype CD3+ (Roccabianca et al., 2000 ; Waly et al., 2001). Bien que l'épithéliotropisme soit en faveur du LDBG plutôt que de la MICI, son absence ne peut en revanche être utilisée pour exclure un LDBG car il n'est pas observé chez tous les LDBG (Kiupel et al., 2011). De plus, l'épithéliotropisme n'est pas spécifique du LDBG mais peut être observé dans d'autres formes comme la forme transmurale et les LGLG (Roccabianca et al., 2006 ; Moore et al., 2011). L'épithéliotropisme est retrouvée dans 60 à 70 % des LDBG (Roccabianca et al., 2000 ; Moore et al., 2005 ; Moore et al., 2011 ; Carreras et al., 2017).

Par conséquent, les IEL, majoritairement de phénotype T, sont un critère histologique important à objectiver durant l'analyse de biopsies intestinales (Carreras et al., 2003 ; Moore et al., 2011). Chez des chats sains de laboratoire dépourvus de pathogènes (*pathogen-free cats*), les IEL sont beaucoup plus nombreux dans l'épithélium villositaire que dans l'épithélium cryptique, quelle que soit la région de l'intestin. Cette répartition est également observée chez les chats atteints de LD ou de MICI. Néanmoins, il y a significativement plus de lymphocytes intraépithéliaux chez les chats atteints de lymphome intestinal épithéiotrope que chez les chats atteints des autres formes de LD, de MICI ou chez les chats sains (Waly et al., 2001 ; Carreras et al., 2003).

Outre l'infiltration lymphocytaire et ses motifs, les autres lésions histologiques concomitantes dans les régions néoplasiques comprennent les micro-abcès lymphoïdes dans l'épithélium, une atrophie voire une fusion des villosités et/ou une infiltration plasmocytaire et éosinophilique de la *lamina propria* (Carreras et al., 2017).

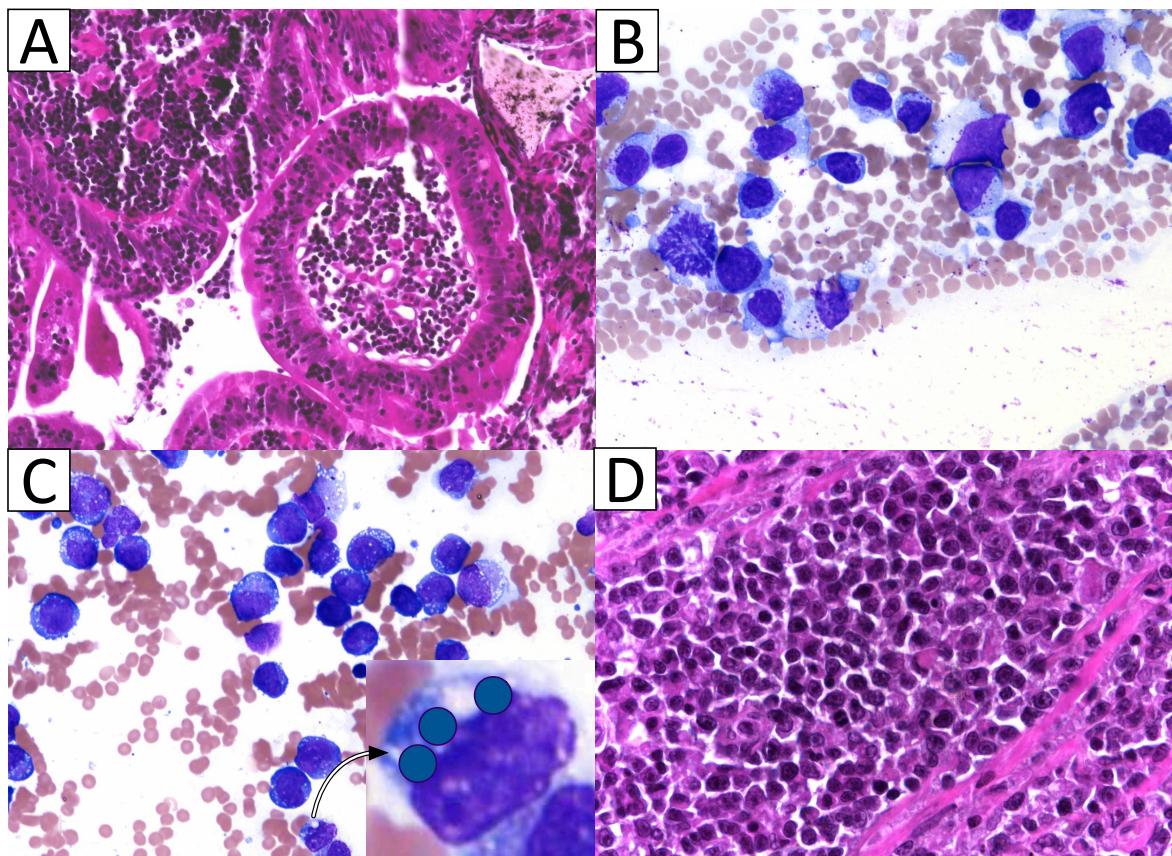
À titre de comparaison envers les autres sous-types de LD, la Figure 35 présente les critères histologiques ou cytologiques des LDBG, LDHG et LGLL. Le diagnostic des LDHG peut se faire par cytoponction échoguidée de masses intestinales ou extra-intestinales ou de NL mésentériques. Cependant, la sensibilité des cytoponctions n'est que de 50 %. Le diagnostic du LGLL, quant à lui, se fait principalement par cytoponctions (Gabor et al., 2000 ; Wilson, 2008 ; Lingard et al., 2009 ; Barrs et Beatty, 2012b ; Russell et al., 2012).

Figure 34 : Nids et plaques intraépithéliales fortement en faveur d'un lymphome digestif de bas grade (LDBG) (intestin grêle de chat) (Kiupel et al., 2011).



Partie 1 : Lymphocytes intraépithéliaux solitaires – (a) schémas, (b) coloration Hématoxyline-Éosine-Safran (HES), (c) immunohistochimie pour CD3, chromogène DAB et contre-coloration à l'hémalun. Partie 2 : Nids intraépithéliaux (≥ 5 lymphocytes accolés) – (a) dessin schématique, (b) coloration HES, (c) immunohistochimie pour CD3, chromogène et contre-coloration HES. Partie 3 : Plaques intraépithéliales (≥ 5 cellules épithéliales adjacentes obscurcies par un infiltrat de petits lymphocytes T) – (a) dessin schématique, (b) coloration HES, (c) immunohistochimie pour CD3, chromogène et contre-coloration HES

Figure 35 : Comparaison histologique des lymphomes digestifs de bas grade (LDBG), de haut grade (LDHG) et à grands lymphocytes granuleux (LGGL). Coloration à l'hématoxyline-éosine-safran (HES) ou May-Grünwald-Giemsa (MGG) (Paulin et al., 2017a).



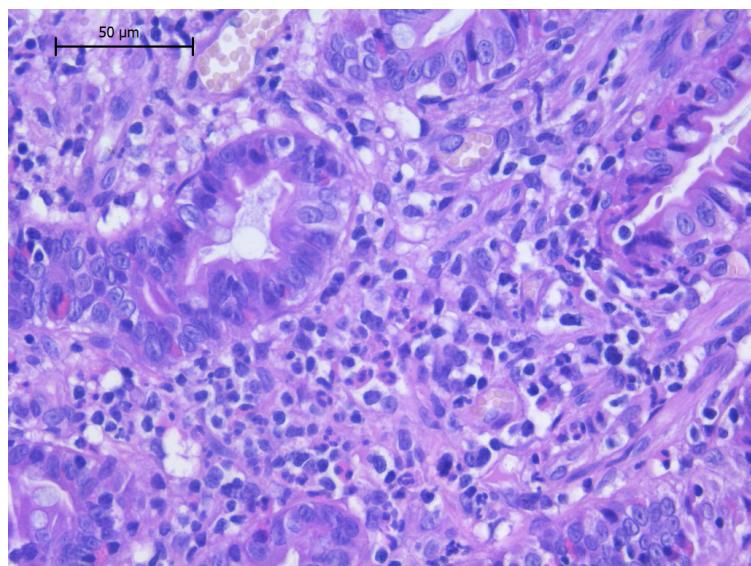
A – Coupe histologique d'un segment intestinal chez un chat atteint de LDBG (x400, HES). Infiltration de l'épithélium villositaire et du chorion par de petits lymphocytes tumoraux. B – Cytologie d'une ponction de masse intestinale chez un chat atteint de LDHG (x1000, coloration au MGG). Présence de lymphoblastes tumoraux (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, vacuoles cytoplasmiques et noyaux de forme variable au nucléole discret. C – Cytologie d'une ponction de masse intestinale chez un chat atteint d'un LGGL (x1000, coloration au MGG). Présence de grands lymphocytes granuleux au cytoplasme basophile et contenant de grandes granulations cytoplasmiques pourpres D – Histologie d'une masse intestinale chez un chat atteint de LDHG : infiltration par des lymphoblastes tumoraux (x1000, coloration HES). Crédits photographiques : service d'anatomopathologie de l'EnvA.

1.4.2.2. Diagnostic histologique de MICI

La MICI se caractérise à l'histologie par une infiltration cellulaire inflammatoire discrète à sévère de la muqueuse, avec des degrés variables de destruction de l'architecture pariétale. L'infiltration inflammatoire ne concerne généralement ni la muscleuse ni la séreuse (Figure 36) (Jergens, 2012). Il existe plusieurs classifications des MICI mais aucune d'entre elle ne fait l'unanimité auprès des anatomopathologistes. Nous utiliserons la classification classique en fonction de la population cellulaire prédominante de l'infiltrat inflammatoire dans la *lamina propria*. La MICI lymphoplasmocytaire est la forme la plus fréquente.

La gravité des lésions histologiques (atrophie villositaire, fibrose, infiltration cellulaire) semble être corrélée à la sévérité de la MICI (évaluée en partie par dosage de cytokines pro-inflammatoires) (Janeczko *et al.*, 2008). Dans une autre étude réalisée par Jergens *et al.* (2010), le degré d'inflammation intestinale objectivé à l'histologie était corrélé à l'intensité des signes cliniques, la sévérité des lésions endoscopiques (muqueuse friable, granuleuse, érosions et ulcères) et la sévérité des anomalies biochimiques (protéines totales augmentées, augmentation des ALAT, PAL et fPLI, hypophosphatémie et hypocobalaminémie) chez les chats atteints de MICI.

Figure 36 : Coupe histologique d'une biopsie intestinale d'un chat atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.



L'analyse histologique révèle une infiltration inflammatoire de lymphocytes, plasmocytes, et neutrophiles (Hématoxyline-Éosine-Safran). Crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA.

Dans la MICI lymphoplasmocytaire ou entérite lymphoplasmocytaire (LPE pour lymphoplasmacytic enteritis), la *lamina propria* est infiltrée par des lymphocytes et plasmocytes. La LPE est la forme la plus fréquente des MICI (Denis *et al.*, 1992 ; Denis *et al.*, 1993 ; Jergens *et al.*, 1994). Le terme de LPE est controversé en tant qu'entité à part entière car la LPE peut également être secondaire à une infestation parasitaire, à une hypersensibilité alimentaire et à une hyperthyroïdie (Jergens, 1999). De plus, certains chats atteints de LPE et montrant des signes cliniques intestinaux (diarrhée, vomissement) présentent un nombre similaire de lymphocytes et de plasmocytes dans les tissus intestinaux analysés que dans les tissus de chats sains. Cette assertion montre une origine polyfactorielle de la LPE (Waly *et al.*, 2004). Chez certains chats hyperthyroïdiens atteints de LPE, un traitement via l'I¹³¹ a entraîné une rémission clinique (Jergens, 2012). Une étude histologique évaluant l'infiltration inflammatoire intestinale avant et après traitement à l'I¹³¹ est nécessaire pour valider cette hypothèse.

Dans la MICI neutrophilique, la *lamina propria* est majoritairement infiltrée par des neutrophiles. Cependant, des neutrophiles sont habituellement observés quel que soit le type de MICI, suite aux érosions voire ulcères de la muqueuse. Avant de conclure à une MICI (idiopathique) neutrophilique, il conviendra de réaliser une culture voire une *hybridation in situ en fluorescence* (FISH) afin d'exclure la présence de bactéries et de justifier l'utilisation d'antibiotiques et de probiotiques. Lorsqu'aucune bactérie intramucosale n'est identifiée, un diagnostic de MICI

neutrophilique (idiopathique) est posé (Jergens, 2012). Les MICI neutrophiliques sont rares et majoritairement localisées dans le côlon (colite suppurative féline) (Leib *et al.*, 1986).

Dans la MICI éosinophilique, la *lamina propria* est infiltrée par des éosinophiles. Les lésions peuvent être focales ou diffuses. Cependant, la présence d'éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire polymorphe doit évoquer en premier lieu une infection parasitaire ou une intolérance alimentaire. L'infiltrat éosinophilique intestinal peut-être accompagné d'une éosinophilie sanguine et peut apparaître dans un contexte de syndrome d'hyperéosinophilie féline (Hendrick, 1981). Un traitement antiparasitaire et des régimes d'évitement alimentaire doivent être mis en place avant de conclure à une MICI (idiopathique) éosinophilique (Jergens, 2012). Aucune limite n'a été établie en-deçà de laquelle les anatomopathologistes peuvent conclure à une infiltration éosinophilique excessive : le diagnostic de MICI éosinophilique doit être renforcé par l'observation d'éosinophiles dans la sous-muqueuse et dans les NL mésentériques (Wilcock, 1992).

Les critères de différenciation entre MICI et LDBG sont illustrés dans les Figure 37 et 38.

1.4.2.1. Contraintes techniques et variations inter-observateurs

L'interprétation histologique des biopsies gastrointestinales souffre des contraintes techniques liées à la taille des échantillons et aux artefacts de traitements inhérents à l'évaluation des spécimens (Willard *et al.*, 2010). Une variabilité inter-observateur existe et l'histologie doit toujours être corrélée au statut clinique, à l'évolution et à la réponse au traitement (Willard *et al.*, 2002 ; Renshaw, 2001). Une discordance a été notée entre le faible nombre d'IEL observés en histologie (HES) et le plus grand nombre d'IEL observés en immunohistochimie, sans doute due à la difficulté à différencier les lymphocytes des entérocytes sur les coupes HES (Waly *et al.*, 2001 ; Carreras *et al.*, 2017).

Figure 37: Composition leucocytaire d'un intestin de chat sain (A), et infiltration leucocytaire lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (B) (MICI) (modifié d'après Kiupel et al., 2011)

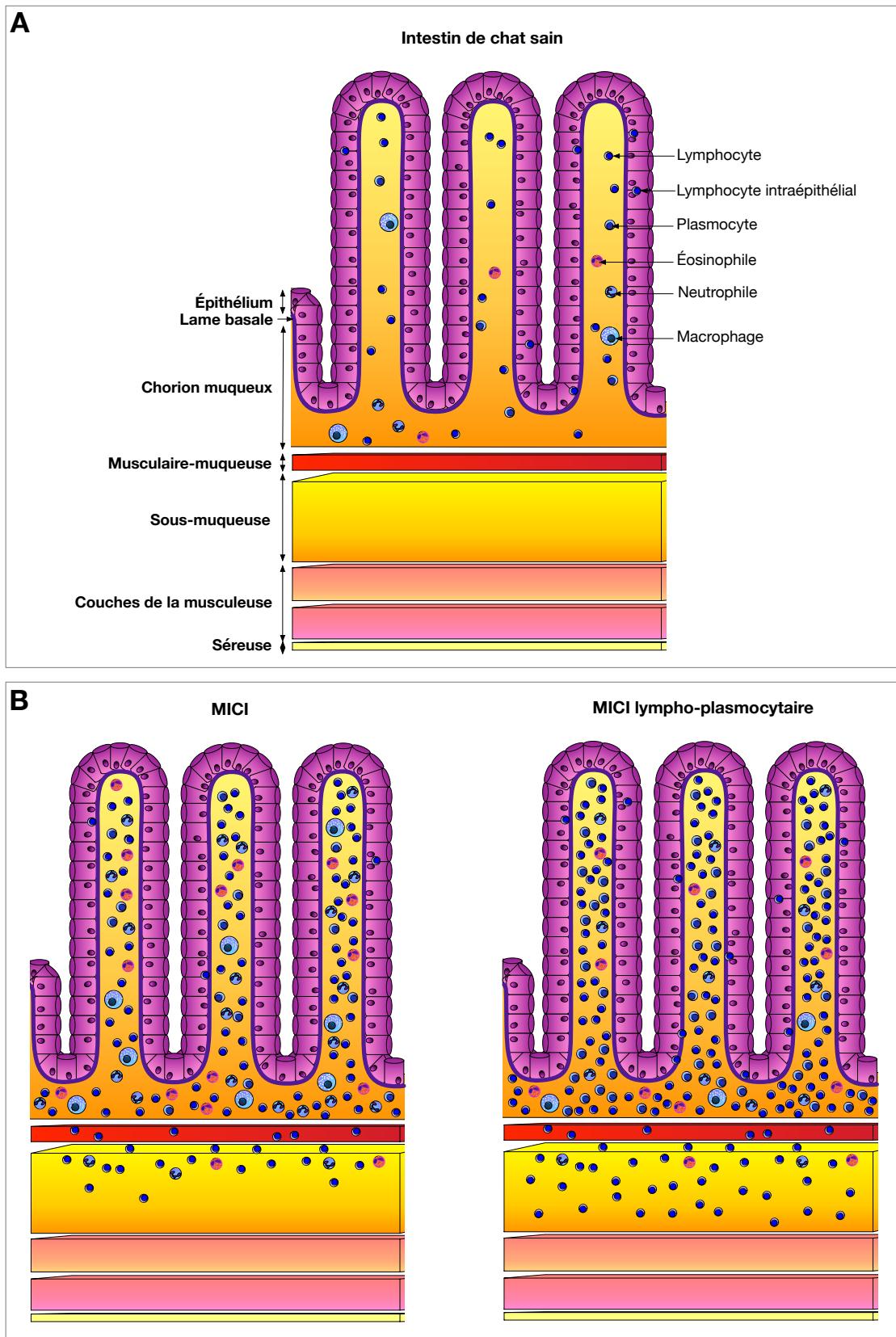
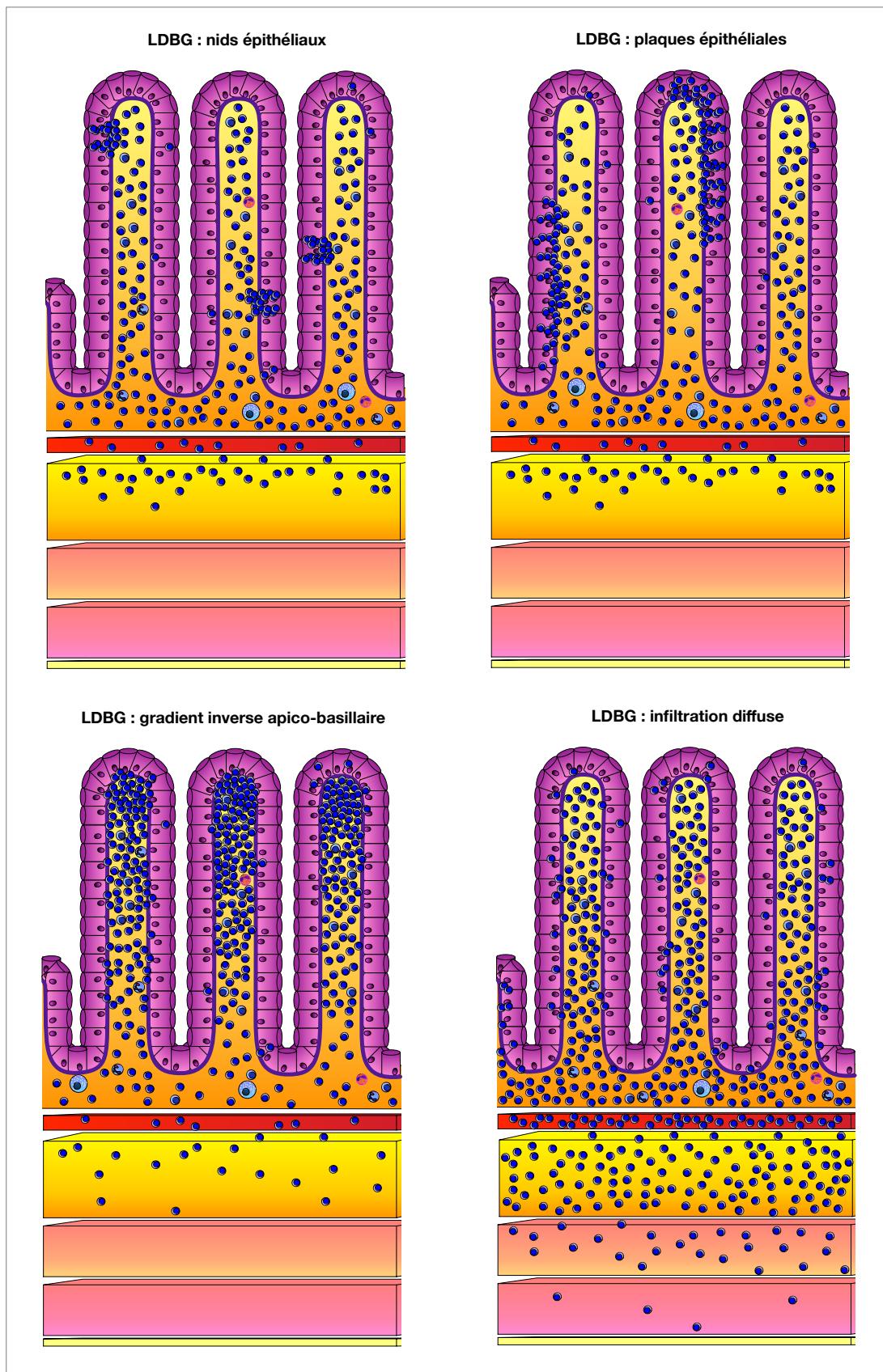


Figure 38 : Différents motifs d'infiltrations leucocytaires intestinales lors de lymphome digestif de bas grade (LDBG)



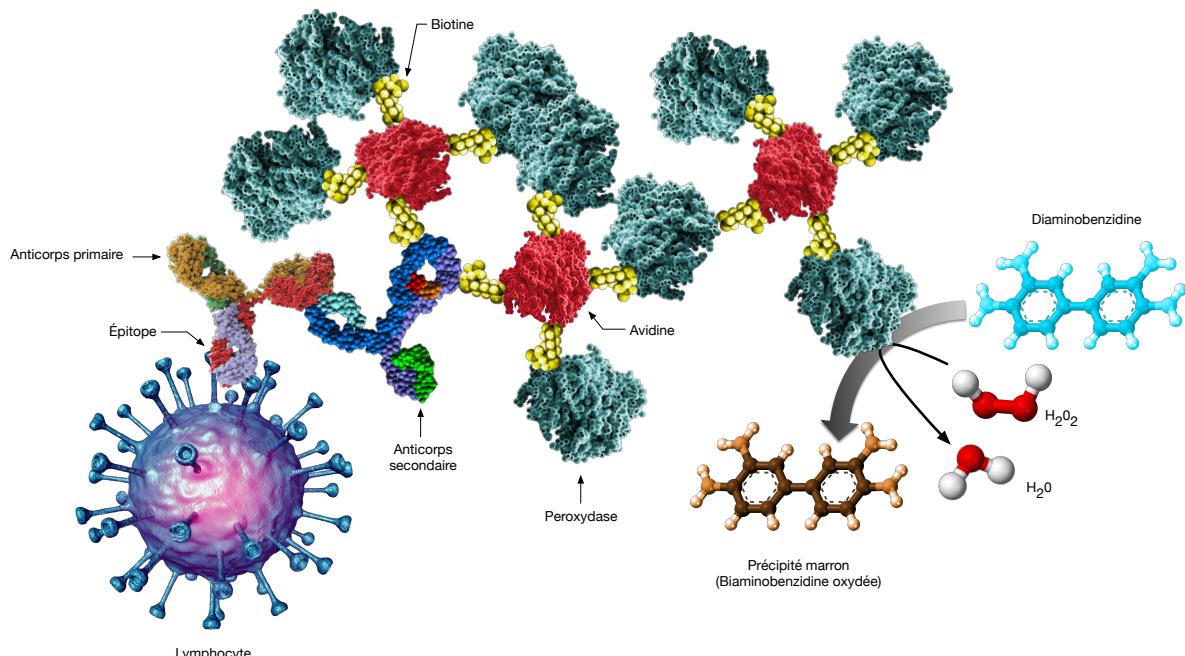
1.4.1. Immunohistochimie

1.4.1.1. Principes et généralités de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) permet d'étudier le phénotype cellulaire en révélant la présence spécifique de déterminants antigéniques (« épitopes ») par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques liés à des systèmes de révélation. L'IHC permet la détection de molécules d'identification cellulaire (appelées « marqueurs de différenciation ») et de molécules liées à un état fonctionnel (appelées « marqueurs de prolifération »). L'immunohistochimie peut, pour de nombreux épitopes, être effectuée sur des biopsies fixées au formol et incluses en paraffine (FFPE). Cet examen constitue donc une technique adjuvante facilement réalisable après lecture histologique standard.

Les méthodes les plus couramment utilisées en médecine vétérinaire utilisent la peroxydase comme enzyme de révélation, ayant comme substrat chromogène la DiAminoBenzidine (DAB) pour produire un précipité marron visualisable sur les coupes histologiques sur le site de fixation de l'anticorps. Le signal coloré est généralement amplifié par la technique avidine-biotine permettant d'accroître la concentration de peroxydases sur les sites de reconnaissance de l'épitope. Les molécules d'avidine (ou de streptavidine) peuvent lier avec une forte affinité plusieurs molécules de biotine dont certaines sont couplées aux anticorps anti-espèces (appelés conjugués ou anticorps secondaires) qui se fixent sur les complexes immuns formés par l'association des épitopes et des anticorps spécifiques primaires (Figure 39) (Ramos-Vara, 2005 ; Waly *et al.*, 2005 ; Burkhard et Bienzle, 2013).

Figure 39 : Principes généraux de l'immunohistochimie.



L'anticorps primaire (Ac1) se fixe sur l'épitope. L'anticorps secondaire (Ac2) se fixe sur Ac1. Un complexe avidine-biotine-peroxydase se fixe sur Ac2. La peroxydase oxyde le diaminobenzidine qui prend alors une couleur marron.

Les limites de l'IHC sont liées à la préparation des coupes, puisque la fixation FFPE entraîne une dénaturation des épitopes et en particulier des segments extracellulaires, et à la disponibilité des réactifs (issus de laboratoires de médecine humaine). Des études ont permis d'identifier les cibles

antigéniques des espèces animales capables d'être reconnues par les anticorps hétérologues dirigés contre les épitopes humains (Jones *et al.*, 1993 ; Delverdier *et al.*, 2010)

L'immunophénotypage à finalité diagnostique est bien moins répandu en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine, essentiellement pour des raisons financières. Cependant son utilisation est fondamentale dans certains cas, comme pour le diagnostic de LD versus MICI.

1.4.1.2. Les anticorps utilisés

Les anticorps les plus utilisés dans le diagnostic du LD et de la MICI sont dirigés contre les épitopes CD3 ε pour détecter les LT, couplés à des anticorps anti-CD79a, anti-CD20 et BLA36 pour détecter les LB. Les autres anticorps couramment utilisés sont dirigés contre la protéine S100A9 des neutrophiles et macrophages (anticorps MAC387), contre le CD57 des lymphocytes Natural Killer et la protéine granzyme B des lymphocytes T cytotoxiques et Natural Killer. Les anticorps anti-CD4, anti-CD8 α , anti-CD8 β se réalisent sur des coupes de tissu congelé et non des coupes incluses en paraffine. Enfin, le niveau de prolifération cellulaire peut être évalué par IHC en détectant l'expression de l'épitope Ki67 (Carreras *et al.*, 2003 ; Patterson Kane *et al.*, 2004 ; Waly *et al.*, 2005 ; Roccabianca *et al.*, 2006 Kiselow *et al.*, 2008 ; Pohlman *et al.*, 2009 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Kiupel *et al.*, 2011 ; Moore *et al.*, 2011 ; Jergens *et al.*, 2016 ; Jergens, 2012).

1.4.1.2.1. Classes de différenciation

Les déterminants antigéniques de différenciation des cellules lymphoïdes correspondent à des glycoprotéines généralement membranaires appelées « Cluster de Différenciation » (CD) suivi d'un nombre. Elles peuvent agir soit comme récepteurs ou ligands essentiels à la cellule et déclencher une cascade de signalisation modifiant le comportement de la cellule, soit participer à l'adhérence cellulaire. Plus de 360 CD différents ont été identifiés chez l'homme (Zola *et al.*, 2007).

L'anticorps monoclonal anti-CD3 est en réalité dirigé contre des séquences peptidiques ε de la portion intracytoplasmique de CD3. L'anticorps anti-CD3 ε est un anticorps pan-T, capable de reconnaître l'ensemble des sous-populations lymphocytaires T (CD4, CD8) (Pohlman *et al.*, 2009).

Les anticorps monoclonaux anti-CD4 et anti-CD8 α/β permettent de marquer respectivement les LTh et les LTC sur des coupes congelées.

Les anticorps monoclonaux anti-CD56 et anti-CD57 révèlent le caractère cytotoxique des LT et NK (Joling *et al.*, 1996)

L'anticorps monoclonal CD79a est dirigé contre la chaîne CD79a de l'hétérodimère CD79a-CD89b stabilisé par liaison disulfure présent à la surface des lymphocytes B et des plasmocytes (Willett et Callanan, 1995 ; Chu et Arber, 2001).

1.4.1.2.2. BLA36

Le BLA36 est un antigène exprimé sur la membrane plasmique des LB des centres germinatifs et du manteau, ainsi que par les cellules dendritiques des zones paracorticales des NL. Le marqueur BLA36 a cependant montré des limites dans l'espèce féline du fait de la variabilité de son marquage. Il est donc recommandé d'utiliser un second marqueur en association avec le marqueur BLA36 (Imam *et al.*, 1990 ; Darbès *et al.*, 1997).

1.4.1.2.3. Calprotectine

La calprotectine (ou L1) désigne le complexe de protéines cytoplasmiques S100A8-S100A9. En présence de calcium, la calprotectine est capable de séquestrer le manganèse et le zinc, lui conférant une propriété antimicrobienne. La calprotectine représente jusqu'à 60 % de la teneur en protéines solubles du cytosol d'un neutrophile et se trouve en quantité inférieure dans les monocytes, macrophages et cellules épithéliales malpighiennes. L'anticorps associé (MAC387) reconnaît les macrophages et les neutrophiles chez le chat (Striz et Trebichavski, 2004 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Marshall *et al.*, 2015).

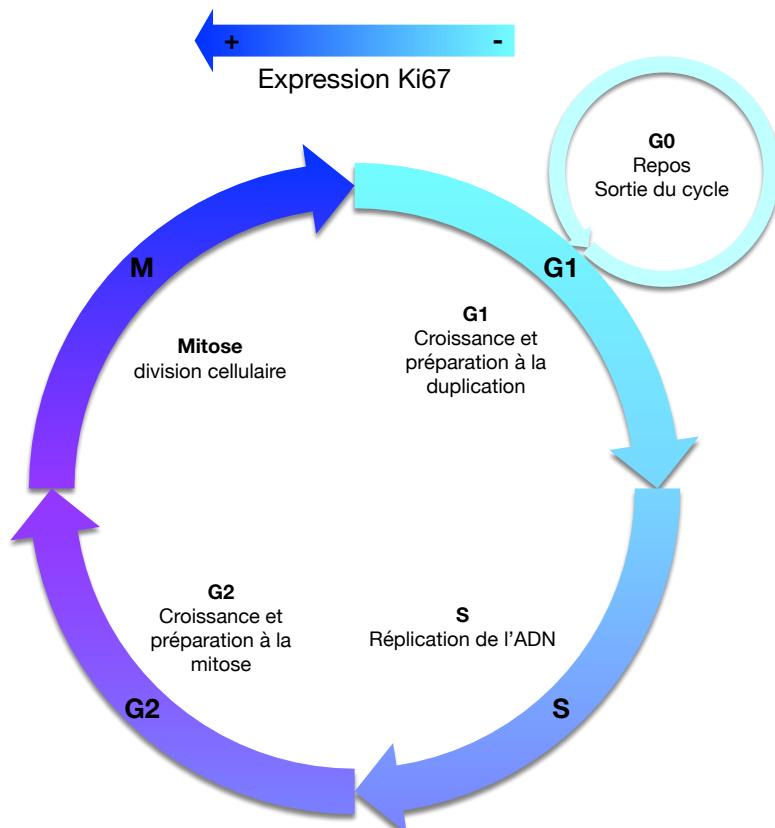
1.4.1.2.4. Granzyme B

La protéine granzyme B (C11) est une protéase située dans les granules des LTC et NK. Elle permet l'apoptose cellulaire induite par l'interaction avec les LTC et NK en pénétrant dans les cellules cibles pour y fragmenter l'ADN (Kurschus et Dieter, 2010).

1.4.1.2.5. Ki67

L'antigène Ki67 est exprimé dans le noyau (nucléoplasme et nucléole) durant toutes les phases du cycle cellulaire. Sa concentration nucléaire augmente au cours du cycle, devient maximale en phase M, avant de disparaître après la mitose (Figure 40) (Gerdes *et al.*, 1984 ; Jolting *et al.*, 1996 ; Laprie *et al.*, 2007 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Kim et Sederstrom, 2015). Bien que ce marqueur soit utile à des fins diagnostiques et pronostiques, aucune valeur seuil n'a été publiée à ce jour afin de différencier les différents sous-types de LD ni de différencier le LDBG de la MICI (Delverdier *et al.*, 2010).

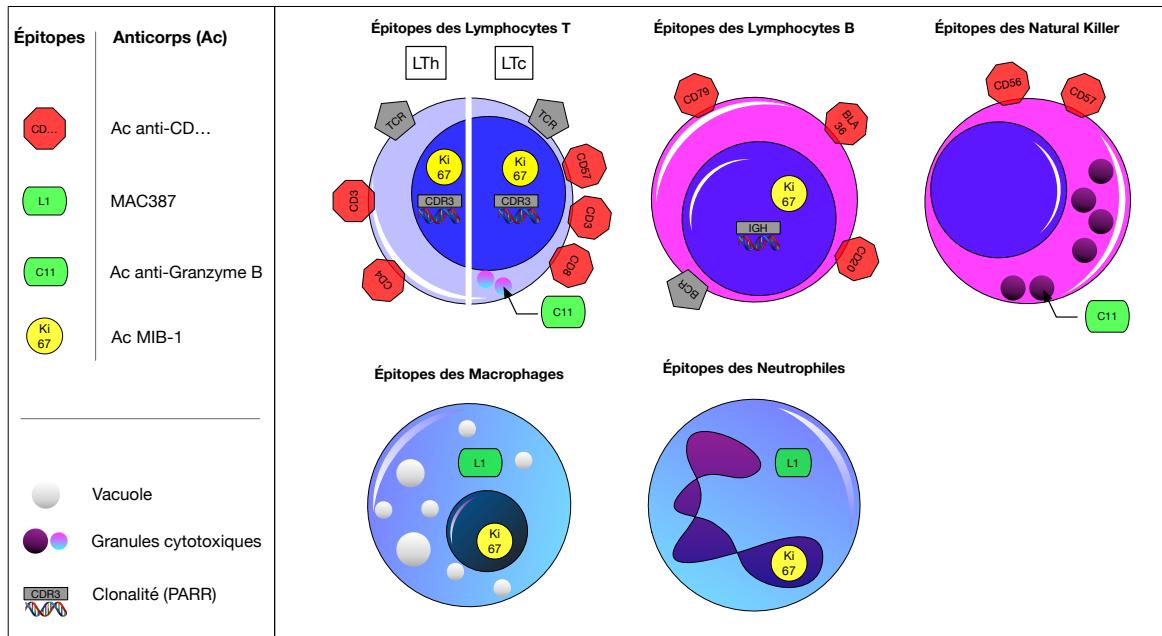
Figure 40 : Concentration nucléaire de l'antigène Ki67 au cours du cycle de division cellulaire (d'après Kim et Sederstrom, 2015).



1.4.1.2.6. Bilan des principaux anticorps utilisés dans le diagnostic du LDBG et de la MICI

La Figure 41 synthétise les différents anticorps couramment utilisés et les populations cellulaires majoritairement concernées lors des diagnostics de LD et de MICI (Kiselow *et al.*, 2008 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Moore *et al.*, 2012).

Figure 41 : Marqueurs de différenciation des populations lymphocytaires couramment utilisés dans le diagnostic du lymphome digestif et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin.



D'après Imam *et al.*, 1990 ; Striz et Trebichavski, 2004 ; Zola *et al.*, 2007 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Kurschus et Dieter, 2010 ; Moore *et al.*, 2012 ; Marshall *et al.*, 2015 ; Paulin *et al.*, 2017a).

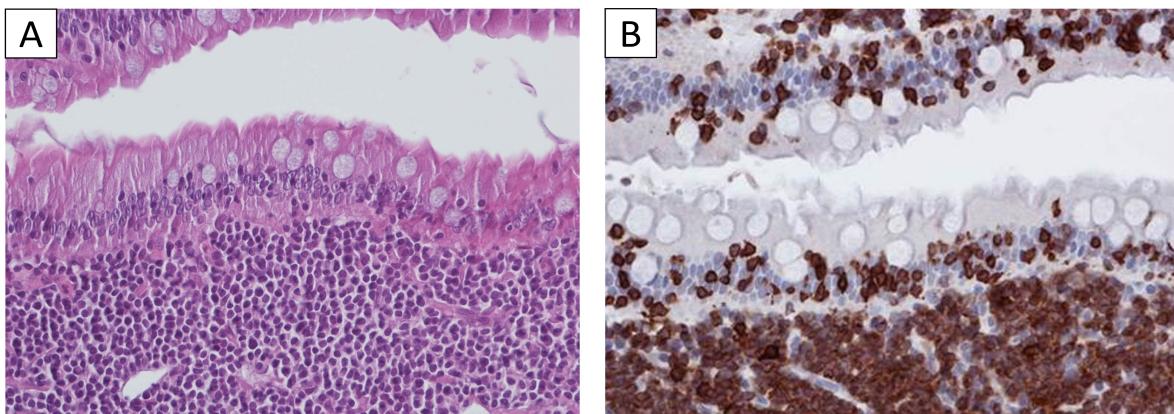
1.4.1.3. Diagnostic immunohistochimique

Le LDBG est de phénotype T dans 90 % des cas (marquage positif anti-CD3) (Figure 42). Un phénotype B peut être observé dans les 10 % de cas restants (Waly *et al.*, 2005 ; Delverdier *et al.*, 2010 ; Kleinschmidt *et al.*, 2010 ; Stein *et al.*, 2010 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Gieger, 2011 ; Moore *et al.*, 2011 ; Scott *et al.*, 2011 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017).

Néanmoins, des études ont montré que certains lymphomes T humains, canins et félines coexpriment des protéines de surfaces de LB (Rahemtullah *et al.*, 2008 ; Matnani *et al.*, 2013 ; Misra *et al.*, 2014 ; Noland et Kiupel, 2018). Des études complémentaires sont nécessaires afin de clarifier le phénotype du LDBG bien que le facteur limitant soit le nombre d'anticorps disponibles pour l'espèce féline.

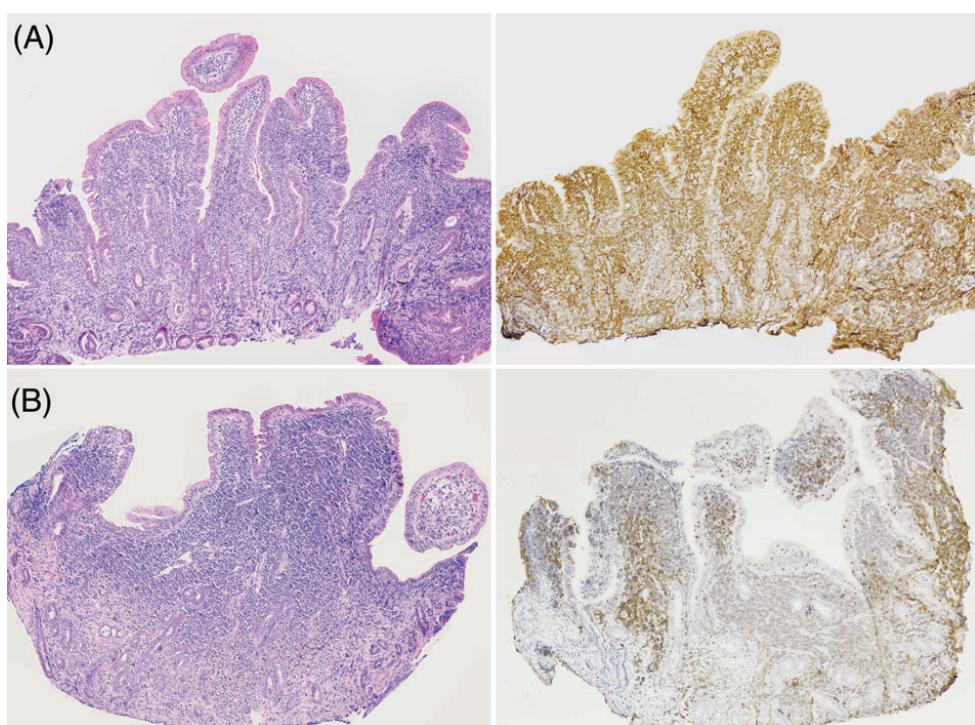
Les MICI sont positives à l'IHC pour différents marqueurs selon la population prédominante de l'infiltrat (MICI à dominante lymphoplasmocytaire, neutrophilique ou éosinophilique). L'IHC est essentielle dans le diagnostic différentiel du LDBG versus MICI (Figure 43).

Figure 42 : Marquage anti-CD3 du lymphome digestif de bas grade félin (Paulin et al., 2018).



Biopsies d'intestin grêle. A – coloration hématoxyline-éosine-safran, x200. B – marquage anti-CD3, immunoperoxydase, x200. Les deux images montrent une infiltration dense du chorion muqueux, composée de petits lymphocytes T CD3+ et de quelques plasmocytes. Un épithéiotropisme marqué est observé. Crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'ENVT.

Figure 43 : Apport de l'IHC dans le diagnostic différentiel du lymphome digestif de bas grade (LDBG) et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (illustrations de Sabattini et al., 2016).



Biopsies endoscopiques duodénales. Coloration hématoxyline-éosine-safran à gauche et immunohistochimie anti-CD3 à droite, x20. (A) - À l'histologie, une MICI lymphoplasmocytaire sévère a été diagnostiquée puis reclassée en lymphome digestif T après immunophénotypage. (B)- À l'histologie, un lymphome digestif T a été diagnostiqué puis reclassé en MICI lymphoplasmocytaire sur la base de l'hétérogénéité du phénotype à l'immunohistochimie.

En guise de conclusion à ces trois examens (étude cytologique de biopsies aplatis sur lame [« squash »], étude histologique et étude immunohistochimique), le Tableau 15 présente la sensibilité et la spécificité des analyses pour différencier un LDBG d'une MICI selon les résultats de l'étude de Sabattini *et al.* (2016).

*Tableau 15 : Sensibilité et spécificité de tests pour différencier un lymphome digestif de bas grade (LDBG) d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), d'après l'étude de Sabattini *et al.* portant sur 39 MICI et 38 LDBG confirmés par un test de clonalité.*

Méthode	MICI	LDBG	Sensibilité	Spécificité
	Nombre de cas	Nombre de cas		
Cytologie	58/77 (75,3 %)	19/77 (24,7 %)	36,8 %	87,2 %
Histologie	61/77 (79,2 %)	16/77 (20,8 %)	39,5 %	97,4 %
Immunohistochimie	52/77 (67,5 %)	25/77 (32,5 %)	63,2 %	97,4 %
Diagnostic final par clonalité	39/77 (50,6 %)	38/77 (49,4 %)		

1.4.2. Clonalité lymphoïde

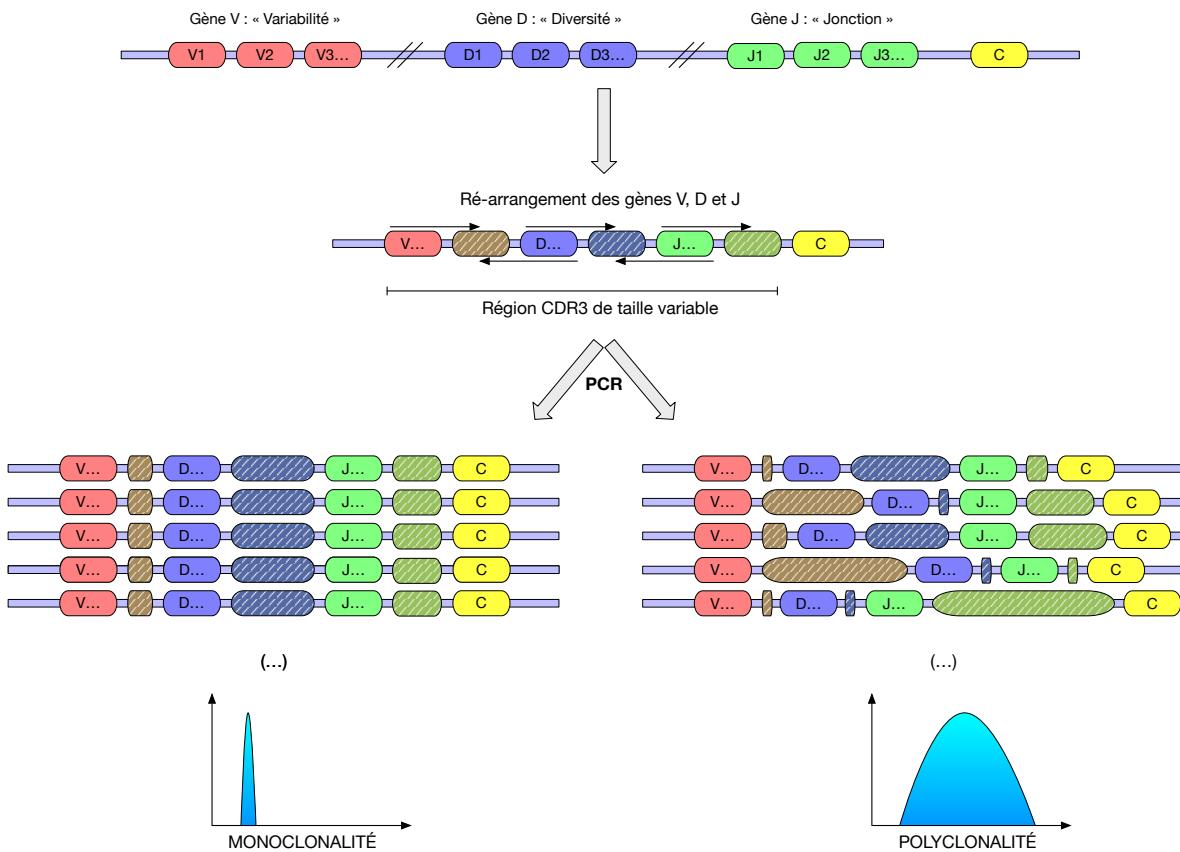
1.4.2.1. Principes généraux

La clonalité lymphoïde est de plus en plus utilisée en médecine vétérinaire en association avec les autres techniques de diagnostic (histologie, immunohistochimie) afin de différencier les proliférations lymphoïdes néoplasiques des proliférations inflammatoires et notamment les LDBG des MICI (Moore *et al.*, 2011 ; Keller *et al.*, 2016 ; Sabattini *et al.*, 2016). Les tests de clonalité sont encore peu disponibles en France. Au cours de la période 2015-2016, les analyses de clonalité vétérinaires réalisées en France portaient majoritairement sur des échantillons digestifs (35 %), tégumentaires (22 %) et des NL (12 %) (Couraud, 2016).

La technique la plus couramment utilisée est la PARR (polymerase chain reation [PCR] to assess antigen receptor gene rearrangements). Elle consiste en l'amplification d'une région génomique spécifique des lymphocytes codant pour les récepteurs aux antigènes : CDR3 pour le récepteur TCR des LT et IGH pour le récepteur BCR des LB. La taille de cette région amplifiée est variable après rearrangement des loci et spécifique d'une lignée lymphocytaire. Autrement dit, chaque lymphocyte est caractérisé par une taille unique de la région CDR3 ou IGH (Figure 44) (Moore *et al.*, 2005 ; Werner *et al.*, 2005 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Andrews *et al.*, 2016).

Le test repose sur l'hypothèse suivante décrite dans la littérature : les lésions tumorales sont clonales (les cellules tumorales sont toutes issues d'une même cellule et partagent alors son patrimoine génétique) alors que les lésions non tumorales, réactionnelles ou inflammatoires, sont polyclonales (Briscoe *et al.*, 2011 ; Moore *et al.*, 2012 ; Keller *et al.*, 2016).

Figure 44 : Schéma simplifié de la technique de clonalité PARR.



Les boîtes *V*, *D*, *J* et *C* alignées représentent l’alignement génétique dans le génome des lymphocytes. *V 1 à 3*, *D 1 à 3*, *J 1 à 3* et *C* sont des gènes codant pour différentes régions des récepteurs TCR (T cell receptor des lymphocytes T) et IGH (Immunoglobulin heavy locus des lymphocytes B). Le CDR3 (Complementary determining region 3) désigne la région génétique dans laquelle s’associent aléatoirement les gènes *V*, *D* et *J*. Les diagrammes schématisent les résultats des électrophoreses réalisées à partir des amplificats de PCR.

1.4.2.2. Mise en œuvre de la PARR

Historiquement, l’examen de clonalité était réalisé sur des coupes de tissu congelé. La PARR est maintenant réalisée sur les prélèvements ayant servi à l’analyse histologique. Dans le cas de biopsies digestives, les coupes de tissu sont fixées au formol et incluses en paraffine (FFPE) (Gress *et al.*, 2016).

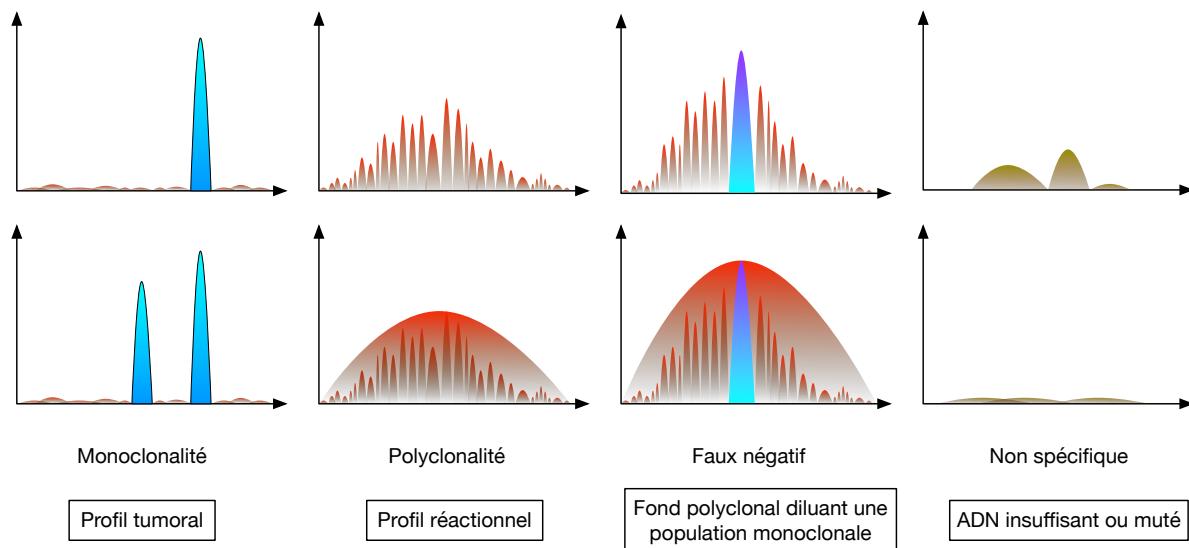
L’amplification est permise par l’ajout de sondes génomiques. Ces sondes sont synthétisées artificiellement et n’existent que pour les espèces humaine, canine, féline et équine. Les sondes viennent s’hybrider de part et d’autre de la région CDR3 (Keller *et al.*, 2016). La visualisation des produits d’amplification de la PCR est donnée sous la forme de courbes gaussiennes ou de pics, dont les données ont été obtenues par une électrophorèse (Keller *et al.*, 2016).

La PARR est encore peu développée en France. Les échantillons doivent permettre une extraction suffisante d’ADN de bonne qualité (100 ng / 50 µL) (Keller *et al.*, 2016). Une conservation trop longue dans le formol et l’autolyse sont les deux dommages limitants pour la réalisation d’une PARR (Couraud, 2016).

1.4.2.3. Interprétation des résultats du test de clonalité

Le test de clonalité ne renseigne pas sur l'immunophénotype de la population lymphoïde mais permet uniquement la mise en évidence d'une population clonale (profil tumoral) ou polyclonale (profil réactionnel). En aucun cas une PARR ne doit être réalisée sans examen histologique, voire immunohistochimique, préalable (Moore *et al.*, 2012). Les trois grands profils reconnus à l'électrophorèse sont donc le profil monoclonal, polyclonal et non spécifique (Figure 45) (Couraud, 2016 ; Keller *et al.*, 2016).

Figure 45 : Les différents profils électrophorétiques de la PARR.



Un profil monoclonal correspond à la mise en évidence d'un ou de deux pics distincts sur chaque PCR. Le plus souvent, un profil clonal correspond à un profil lymphomateux mais il faut être vigilant quant à l'interprétation et toujours bien corrélérer le résultat à la clinique, l'histologie et l'immunohistochimie. En effet, un profil monoclonal peut aussi être observé en cas d'hyperstimulation antigénique lors de réaction inflammatoire à forte médiation immune ou lors de régression d'histiocytome par exemple (Burkhard et Bienzle, 2013 ; Andrews *et al.*, 2016 ; Couraud, 2016 ; Hammer *et al.*, 2017).

Un profil polyclonal correspond à la visualisation d'une population panachée de lymphocytes sous la forme d'une courbe gaussienne. Ce profil correspond généralement à un processus inflammatoire. Il faut être également attentif à l'interprétation d'une population polyclonale car un fond lymphoïde polyclonal peut diluer une population lymphoïde monoclonale (Couraud, 2016).

Les profils non spécifiques correspondent à une quantité ou une qualité d'ADN insuffisantes après extraction, voire même à un manque d'affinité de la sonde d'amplification (Couraud, 2016).

1.4.2.4. Clonalité dans le diagnostic différentiel du LDBG et de la MICI

L'utilisation de la clonalité lymphoïde appliquée au LDBG félin est récente, et a été rapportée pour la première fois par Moore *et al.* en 2005. Dans la littérature, plus de 90 % des LDBG présentent un réarrangement clonal ou oligoclonal du gène TCR alors que les MICI présentent un réarrangement

polyclonal (Moore *et al.*, 2005 ; Moore *et al.*, 2011). De plus, la sensibilité et la spécificité de la PARR pour la détection du réarrangement du gène TCR félin est proche de 90 % (Moore *et al.*, 2005 ; Moore *et al.*, 2011 ; Weiss *et al.*, 2011 ; Hammer *et al.*, 2017). Par conséquent, Sabattini *et al.* (2016) recommandent dans leur étude la réalisation de la PARR sur les biopsies digestives afin d'augmenter la sensibilité au diagnostic de LGAL versus MICI. L'apport de l'immunohistochimie et de la clonalité à l'analyse histologique a été décrit par Kiupel *et al.* (2011) et les résultats sont présentés dans le Tableau 16.

*Tableau 16 : Sensibilité et spécificité de l'histologie (H), l'immunohistochimie (IHC – CD3, CD79) et de la clonalité (PARR) pour le diagnostic du lymphome digestif (tous sous-types confondus) (d'après les résultats de Kiupel *et al.*, 2011).*

Méthodes	Sensibilité	Spécificité
H	72 %	99 %
H + IHC	78 %	99 %
H + IHC + PARR	82 %	99 %

Ainsi, nous retiendrons que la clonalité doit être interprétée au regard des résultats cliniques, paracliniques, histologiques et immunophénotypiques afin de réduire les risques d'erreur de diagnostic (Kiupel *et al.*, 2011 ; Moore *et al.*, 2011 ; Swanson *et al.*, Keller *et al.*, 2011 ; 2012 ; Gianella *et al.*, 2017). La PARR fournit des informations complémentaires mais son utilité pour le diagnostic des LDBG reste à préciser. À ce jour, les cliniciens doivent éviter de reclasser une MICI en LDBG sur la base de la PARR. La combinaison de l'histologie et de l'immunohistochimie reste le diagnostic de référence.

1.5. Bilan comparatif et diagnostic du lymphome digestif de bas grade et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin

1.5.1. Démarche diagnostique générale lors de trouble digestifs

L'expression clinique des LD et des MICI est similaire à celle de nombreuses affections gastrointestinales primaires ou secondaires, notamment l'hyperthyroïdie et l'insuffisance rénale, pancréatique ou hépatique. Le diagnostic différentiel échographique doit inclure les masses gastrointestinales, les lymphadénomégalies mésentériques (péritonite infectieuse féline, yersiniose), les épaissements de la paroi digestive (entéropathies chroniques, trichomonose). En particulier, le LDBG et la MICI (idiopathique) représentent le diagnostic différentiel le plus complexe. De plus, une MICI peut coexister avec un LD et même, selon certains auteurs, initier le phénomène néoplasique (Lingard *et al.*, 2009).

1.5.2. Bilan comparatif du LGAL et de la MICI

Le Tableau 17 compare les caractéristiques cliniques et les résultats d'examens complémentaires du LGAL et de la MICI précédemment décrits (Paulin *et al.*, 2018).

*Tableau 17 : Comparaison étiologique, épidémiologique, et clinique entre les chats atteints de lymphome digestif de bas grade (LDBG) et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin idiopathique (MICI) (Paulin *et al.*, 2018).*

	LDBG	MICI
Étiologie	Inconnue à ce jour	Inconnue à ce jour, bien que l'hypothèse première soit une maladie multifactorielle (génétique, dysbiose, infection...)
Age	Principalement les vieux chats	Tout âge
Race	Aucune prédisposition raciale prouvée	Siamois et Persans supposés prédisposés
Localisations digestives	Toutes mais le jéjunum et l'iléon sont les locations les plus communes (90 %)	Toutes mais le duodénum et l'iléon sont les plus communes (70-90 %)
Signes cliniques	Amaigrissement, vomissements, anorexie, diarrhée, léthargie	Amaigrissement, vomissements, anorexie, diarrhée, léthargie
Examen physique	Normal +/- anses intestinales épaissees	Normal +/- anses intestinales épaissees, douleur abdominale crâniale (cholangite, pancréatite)
Biomarqueurs	Albumine	Diminuée (49 %)
	Protéines totales	Absence de données
	Cobalamine	Diminuée (50-80 %)
	Folate	Augmenté (37 %)
	LDH	Augmenté (47 %)
	ALAT/PAL	Absence de données
	fPLI	Absence de données
	Phosphate	Absence de données
Échographie	Musculaire souvent épaisse, lymphadénomégalie mésentérique fréquente, masses intramurales très rares, stratification, architecture et motilité normales à diminuées	Musculaire souvent épaisse surtout lors d'entérite eosinophile et occasionnellement lors de d'entérite lymphoplasmocytaire, lymphadénomégalie mésentérique fréquente, masses intramurales très rares, stratification, architecture et motilité normales à diminuées
Histologie et immunohistochimie	Infiltration monomorphe diffuse par des petits lymphocytes T néoplasiques	Infiltration inflammatoire polymorphe par des lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles, eosinophiles, macrophages.
Test de clonalité	Population clonale de lymphocytes	Population polyclonale de lymphocytes

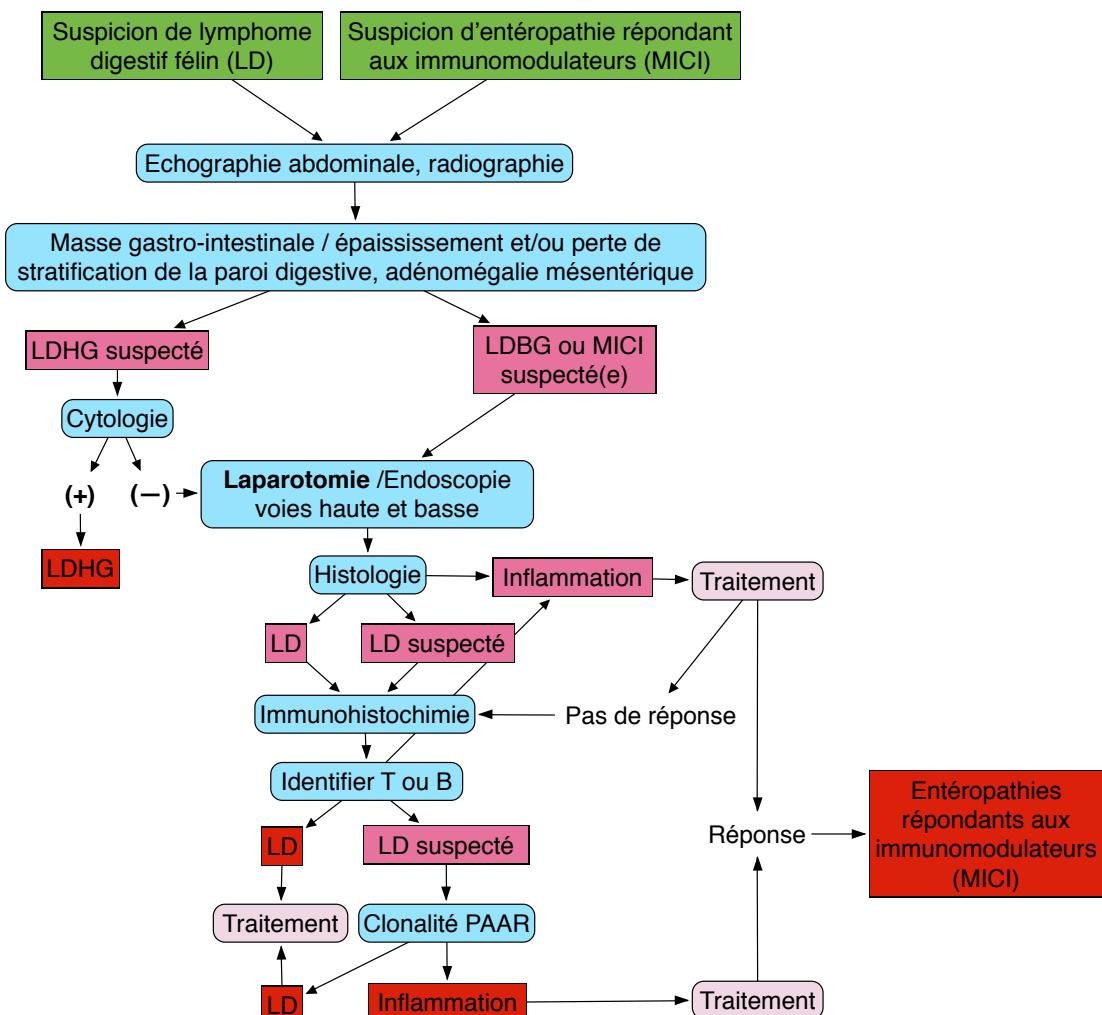
1.5.1. Démarche diagnostique pour différencier un LDBG d'une MICI

L'histologie, l'immunohistochimie et le test de clonalité sont complémentaires dans l'approche diagnostique du LDBG et de la MICI féline. La Figure 46 présente un algorithme décisionnel à la lumière des données publiées dans la littérature. Nous émettons cependant, d'ores et déjà, une réserve quant à l'utilisation de la clonalité comme diagnostic de référence. La clonalité doit être impérativement analysée à la lumière de l'histologie et de l'immunohistochimie (cf. partie étude)

Conclusion

Les LD sont fréquents chez le chat et, parmi eux, le LDBG est une maladie émergente. L'origine des LD reste inconnue et des études doivent être menées afin d'identifier les facteurs d'oncogenèse. Le défi diagnostique repose sur la différenciation entre les formes de bas grade et les MICI. Un diagnostic de certitude associe impérativement l'histologie conventionnelle à l'immunohistochimie et aux tests de clonalité. Le test de clonalité ne doit pas être considéré comme l'examen diagnostic de référence.

Figure 46 : Rôle de l'histologie, immunohistochimie et clonalité dans l'approche diagnostique (Paulin et al., 2017a)

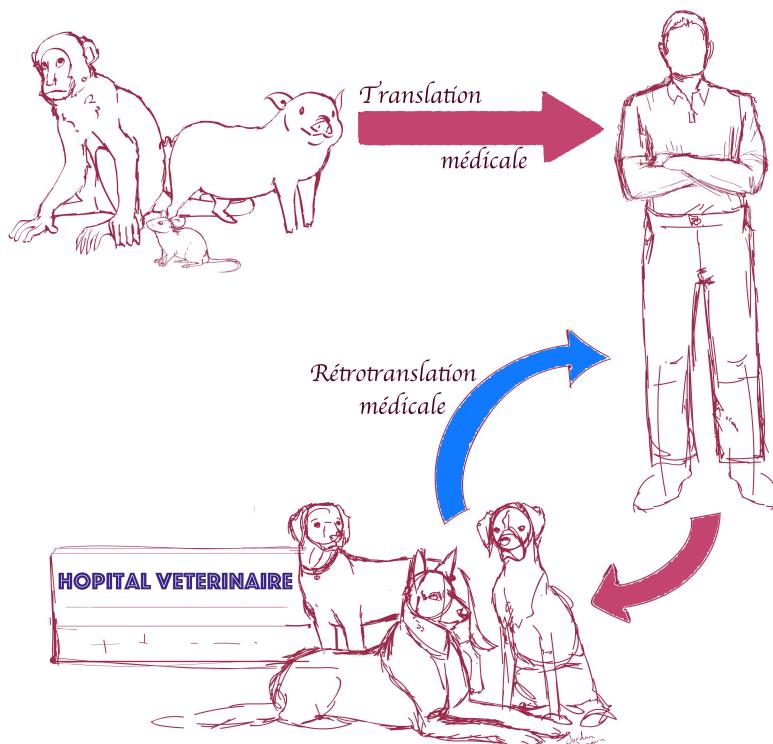


LD : lymphome digestif ; LDBG : lymphome digestif de bas grade, LDHG : lymphome digestif de haut grade, MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; PAAR : PCR for antigen receptor rearrangement.

1.6. Les lymphoproliférations digestives T humaines

Le concept « *One Health* » est une stratégie mondiale visant à élargir les collaborations et les communications interdisciplinaires dans les domaines de la santé humaine et vétérinaire et de l'environnement. Longtemps négligée, l'initiative « *One Health* » s'est affirmée suite à l'épidémie de maladie due au virus Ébola qui a sévi en Afrique de l'Ouest en 2014 et 2015 (**Erreur ! Source du r envoi introuvable.** et Figure 47) (Mwangi *et al.*, 2016).

Figure 47 : Principes généraux du concept *One Health* appliqués à la recherche clinique (modifié d'après Scheider *et al.*, 2017).



La translation médicale illustre l'utilisation des animaux de laboratoire à des fins de recherches médicales humaines. La rétrotranslation médicale vise à utiliser les connaissances des médecins vétérinaires dans leurs espèces de prédilection afin d'élargir les connaissances médicales générales et d'en tirer profit pour comprendre certaines maladies humaines.

Avec ce concept *One Health*, le chat domestique est considéré comme un modèle d'études biomédicales pertinent. En effet, les tumeurs félines semblent avoir des caractéristiques comparables aux tumeurs de l'homme et leur étude pourraient donc contribuer à la fois à l'avancée scientifique humaine et vétérinaire (Yuhki *et al.*, 2007 ; Thomas, 2015 ; Mwangi *et al.*, 2016).

1.6.1. Les lymphomes T associés aux entéropathies

Les lymphomes gastrointestinaux primaires sont très rares chez l'homme (moins de 5 % des lymphomes non hodgkiniens [LNH]). Cependant, les lymphomes gastrointestinaux sont les LNH primitifs extranodaux les plus fréquents (25 %) (Foukas et De Leval, 2015). Leur localisation majeure concerne l'estomac (50-60 % des cas). Les lymphomes intestinaux sont moins fréquents et affectent l'intestin grêle et le gros intestin dans 20-30 % et 10-20 % des cas respectivement (Koch *et al.*, 2001 ; Andrews *et al.*, 2008 ; Howell *et al.*, 2012).

Les lymphomes digestifs T humains sont classés, selon l'organisation mondiale de la santé, en lymphome T associés aux entéropathies (EATL for enteropathy-associated T-cell lymphoma) de type 1 et 2. Les dernières études en médecine humaine montrent que les EATL de type 1 et 2 consistent en deux affections dont les différences concernent la morphologie cellulaire, les anomalies génétiques et la fréquence de leur association avec la maladie cœliaque aussi appelée intolérance au gluten (Tableau 18) (Delabie *et al.*, 2011).

*Tableau 18 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des différents sous-types de lymphomes digestifs de phénotype T humains (Perry *et al.*, 2013 ; Said, 2013 ; Nijeboer *et al.*, 2015 ; Ondrejka *et al.*, 2016 ; Swerdlow *et al.*, 2016 ; Matnani *et al.*, 2017 ; Paulin *et al.*, 2018).*

	EATL de type 1	MEITL (EATL de type 2)	Tc-LPD
Étiopathogénie	Maladie cœliaque (intolérance au gluten)	Apparition sans historique de maladie cœliaque	Inconnue
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hyperplasie des cryptes ○ Atrophie villositaire ○ Pléiomorphisme : moyens à grands lymphocytes néoplasiques ○ Infiltration lymphocytaire transmurale ○ Présence d'autres cellules inflammatoires (histiocytes, éosinophiles) ○ Lymphocytose intra-épithéliale dans la muqueuse non tumorale et l'épithélium distant de la masse 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'hyperplasie des cryptes ○ Possible atrophie villositaire ○ Monomorphisme ○ Épithéliotropisme ○ Infiltration lymphocytaire transmurale 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hyperplasie des cryptes ○ Atrophie villositaire de degré variable ○ Monomorphisme : petits lymphocytes T ○ Infiltration lymphocytaire non destructive, principalement dans la <i>lamina propria</i> ○ Infiltration possible dans sous-muqueuse ○ Pas d'épithéliotropisme majeur
Immunologie	CD3+, CD5-, CD8-/, CD56-, CD103+, souvent CD30+, phénotype cytotoxique +/-, TCR $\alpha\beta+$ (généralement)	CD3+, CD5-, CD4-, CD8+, CD56+, phénotype cytotoxique, CD30-, TCR $\gamma\delta+$ (généralement)	CD3+, CD4+ (fréquent) ou CD8+ (rare), CD2+, CD5+/-, CD7+/-, CD30-, CD56-, TCR $\alpha\beta+$
Évolution	Agressive	Agressive	Indolente, chronique et rechutes fréquentes

Tc-LPD: maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocyte T ; EATL : lymphome T associé aux entéropathies (enteropathy-associated T-cell lymphoma) ; MEITL : lymphome T monomorphe épithéliotropique (monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma)

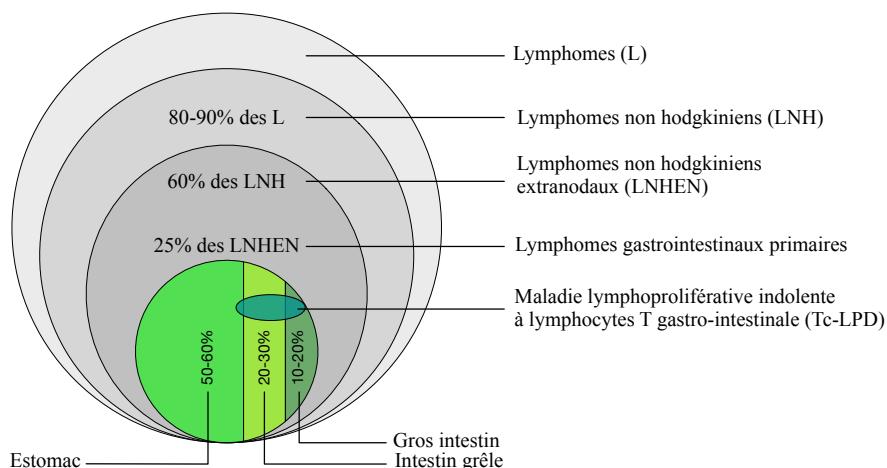
L'EATL de type 1 (80-90 % des EATL) est caractérisé génétiquement par un gain du chromosome 9q31.3 ou une délétion au chromosome 16q12.1. L'EATL de type 1 est fortement associée à la maladie cœliaque et à l'haplotype HLA-DQ2. Il est généralement caractérisé par de grands lymphocytes T pléiomorphes et pouvant exprimer CD30.

L'EATL de type 2 (10-20 % des EATL) est caractérisé génétiquement par un gain du chromosome 8q24 (moins fréquemment aux chromosomes 1 et 5), est plus rarement associé à la maladie cœliaque et à l'haplotype HLA-DQ2. Il est caractérisé par une population monomorphe de lymphocytes T avec une expression fréquente de CD56. L'EATL de type 2 a récemment été renommé en « lymphome T monomorphe épithéliotrope » (MEITL for monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma) ce qui remet en question son appartenance au groupe des EATL et suggère que le MEITL soit une entité à part (Delabie *et al.*, 2011 ; Perry *et al.*, 2013 ; Said, 2013 ; Nijeboer *et al.*, 2015 ; Ondrejka et Jagadeesh, 2016 ; Swerdlow *et al.*, 2016 ; Matnani *et al.*, 2017)

1.6.2. La maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocyte T humaine

Dans le groupe des lymphomes digestifs primaires, la maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocytes T (Tc-LPD pour T-cell lymphoproliferative disorder) est une entité nouvellement décrite dans la littérature. Sa place au sein des lymphomes chez l'homme est illustrée dans la Figure 48. La Tc-LPD est décrite comme une prolifération clonale de lymphocytes T, associée à une évolution clinique indolente après une prise en charge à long terme. Cette maladie est une entité rare, seulement évoquée dans la littérature par des *case-report* ou des petites séries de cas (Carbonnel *et al.*, 1994 ; Egawa *et al.*, 1995 ; Hirakawa *et al.*, 1996 ; Ranheim *et al.*, 2000 ; Zivny *et al.*, 2004 ; Svrcik *et al.*, 2007 ; Margolskee *et al.*, 2013 ; Perry *et al.*, 2013 ; Malamut *et al.*, 2014).

*Figure 48 : Maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T gastrointestinale (Tc-LPD) au sein des lymphomes chez l'homme. Diagramme non à l'échelle, à titre d'illustration (Koch *et al.*, 2001 ; Andrews *et al.*, 2008 ; Howell *et al.*, 2012 ; Foukas et De Leval, 2015).*



La pathogénie de la Tc-LPD est méconnue et peu décrite dans la littérature. Dans certains cas, des entéropathies auto-immunes avaient déjà été diagnostiquées chez des patients atteints de Tc-LPD, comme la maladie de Crohn, ce qui a motivé certains auteurs à suggérer qu'une dérégulation immunitaire jouerait un rôle dans la pathogénie de la Tc-LPD. Des facteurs environnementaux comme l'alimentation et les agents infectieux (virus, bactéries) pourraient également être impliqués dans le développement de la maladie (Carbonnel *et al.*, 1999 ; Zivny *et al.*, 2004, Margolskee *et al.*, 2013, Perry *et al.*, 2013 ; Malamut *et al.*, 2014). L'Herpèsvirus humain type 6 (HHV-6) a été détecté dans des biopsies issues de l'intestin grêle d'un patient par analyse PCR et une sérologie positive au virus T-lymphotropique humain (HTLV-1) a été obtenue chez deux patients au moment du diagnostic. Cependant, aucune intégration virale ni altération génétique n'a été observée au sein des biopsies intestinales (Malamut *et al.*, 2014). Le virus d'Epstein-Barr (EBV) n'est généralement pas retrouvé dans les biopsies intestinales chez les patients atteints de Tc-LPD. L'EBV est bien connu en médecine humaine pour être responsable de plusieurs maladies, notamment la mononucléose infectieuse et le lymphome de Burkitt (Margolskee *et al.*, 2013 ; Perry *et al.*, 2013 ; Leventaki *et al.*, 2014 ; Malamut *et al.*, 2014 ; Correia *et al.*, 2018). Une surreprésentation des hommes a été récemment rapportée pour la Tc-LPD chez l'homme (Sharma *et al.*, 2018).

L'origine anatomique des lymphocytes néoplasiques de la Tc-LPD reste inconnue à ce jour. Chez certains patients, l'immunohistochimie a révélé une expression de CD103, suggérant que les lymphocytes néoplasiques provenaient de lymphocytes T précurseurs de la muqueuse digestive (Matnani *et al.*, 2017). Une meilleure caractérisation immunohistochimique de la Tc-LPD est nécessaire afin de préciser son étiopathogénie.

Les patients atteints de Tc-LPD manifestent généralement une diarrhée chronique, un amaigrissement, une dysorexie et, dans certains cas, des douleurs abdominales ou des saignements rectaux peuvent être rapportés. Cette affection est indolente dans la plupart des cas et les patients atteints sont bien souvent encore en vie après plusieurs années de suivi (Perry *et al.*, 2013 ; Leventaki *et al.*, 2014 ; Malamut *et al.*, 2014). Néanmoins, trois patients rapportés dans la littérature ont développé une forme agressive de lymphome T plusieurs années après le diagnostic. Chez ces patients, la chimiothérapie conventionnelle n'a pas conduit à une réponse clinique et histologique durable mais était associée à une toxicité élevée (Margolskee *et al.*, 2013).

L'analyse macroscopique (endoscopie, autopsie) révèle un érythème de la muqueuse parfois associé à des érosions ou de petites ulcérasions, et occasionnellement la présence de polypes. La présence d'une masse n'est pas en faveur d'une Tc-LPD. Les lésions histologiques sont multiples et disséminées le long du tractus gastrointestinal. Les localisations les plus fréquemment décrites dans la littérature sont l'intestin grêle et le côlon (Figure 48) (Foukas et De Leval, 2015).

L'analyse histologique révèle une *lamina propria* richement infiltrée par une population monomorphe de lymphocytes de petite taille. Une atrophie villositaire sévère est notée, consécutive à l'infiltration lymphocytaire. Cependant, il n'y a aucun signe de destruction de l'épithélium villositaire (Foukas et De Leval, 2015).

L'analyse immunohistochimique révèle des lymphocytes tumoraux CD3+, et CD4+ (plus fréquents) ou CD8+ et rarement CD4-/CD8-. Les lymphocytes tumoraux exprimant CD8 ont un profil cytotoxique (TIA1+, granzyme B+/-). Les antigènes CD56, CD30 et CD103 ne sont habituellement pas exprimés par les lymphocytes tumoraux. L'expression du Ki-67 est faible, entre 5 à 10 %. Les lymphocytes tumoraux expriment des récepteurs TCR $\alpha\beta$ ou TCR $\gamma\delta$. Les récepteurs TCR $\alpha\beta$ sont les plus fréquemment rencontrés, notamment lors de Tc-LPD CD4+ (Margolskee *et al.*, 2013 ; Perry *et al.*, 2013 ; Leventaki *et al.*, 2014 ; Malamut *et al.*, 2014).

Il a été suggéré par Moore *et al.* (2011) que le LDBG félin se rapprocherait des EATL de type 1 ou des lymphomes T ou des MEITL.

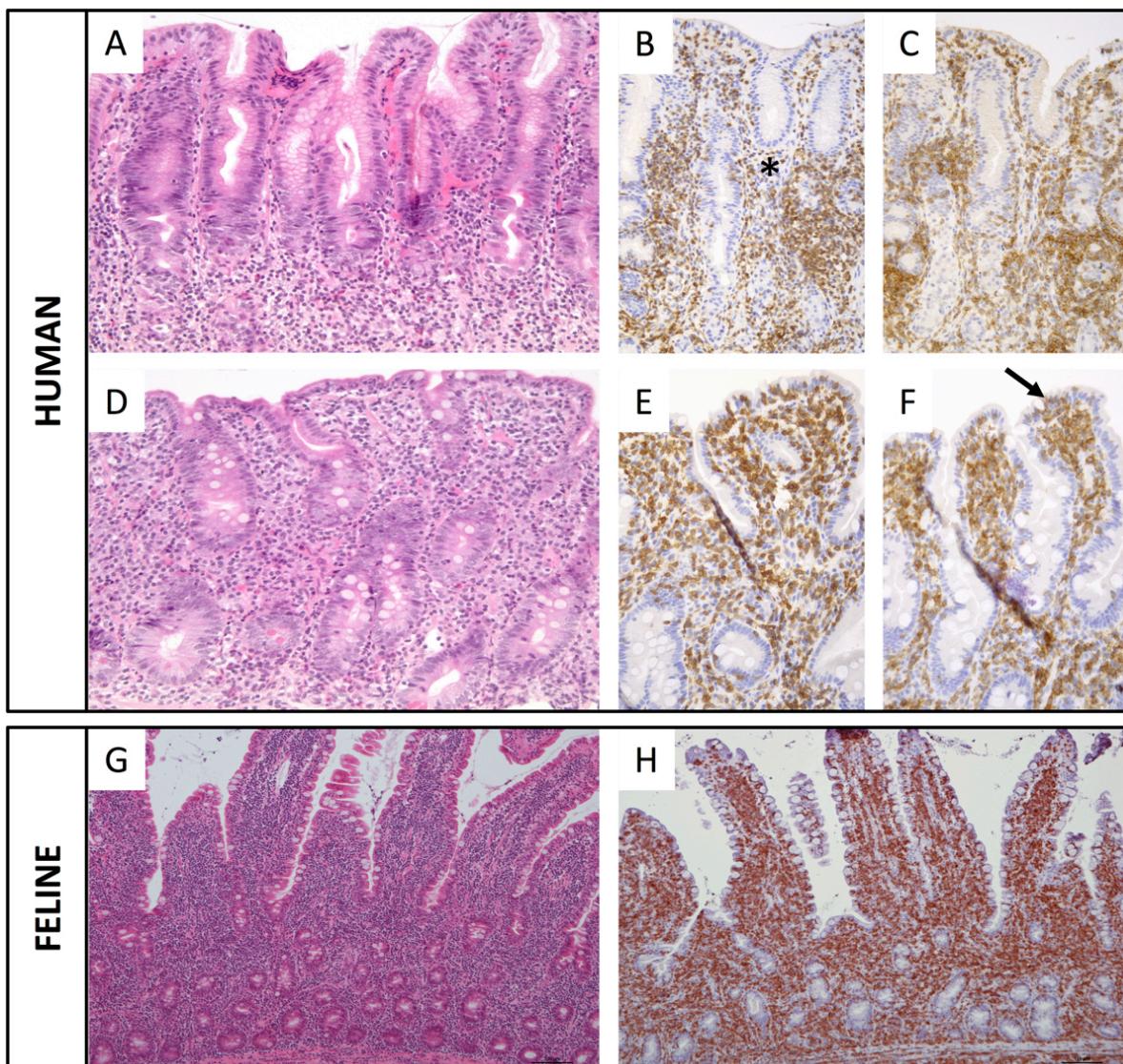
1.6.3. Oncologie comparée entre le lymphome de bas grade félin et la maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T humaine

La LDBG et la Tc-LPD ont été étudiés dans la littérature. Les résultats des aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et phénotypiques du LDBG félin et de la Tc-LPD humaine sont comparés dans le Tableau 19 et la Figure 49 (Hirakawa *et al.*, 1996 ; Zivny *et al.*, 2004 ; Margolskee *et al.*, 2013 ; Perry *et al.*, 2013 ; Malamut *et al.*, 2014 ; Foukas et De Leval, 2015).

*Tableau 19 : Comparaison épidémiologique, clinique, paraclinique et phénotypique du lymphome digestif de bas grade félin (LDBG félin) et de la maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T humaine (Tc-LPD) (Paulin *et al.*, 2018).*

	LDBG félin	Tc-LPD
Épidémiologie	Fréquent, prévalence en augmentation ces dix dernières années	Très rare
Signes cliniques	Perte de poids non spécifique, vomissements, anorexie, diarrhée	Perte de poids non spécifique, vomissements, douleurs abdominales, saignements digestifs, anorexie, diarrhée
Localisations	Lésions multiples touchant l'ensemble du tractus gastrointestinal, bien que l'intestin grêle soit la localisation la plus fréquemment retrouvée.	Lésions multiples touchant l'ensemble du tractus gastrointestinal, bien que l'intestin grêle soit la localisation la plus fréquemment retrouvée.
Histologie	Population monomorphe de petits à moyens lymphocytes T ; infiltration des lymphocytes T néoplasiques dans les villosités et la lamina propria ; atrophie villositaire modérée ; hyperplasie des cryptes.	Population monomorphe de petits à moyens lymphocytes T ; infiltration des lymphocytes T néoplasiques dans les villosités et la lamina propria ; atrophie villositaire souvent sévère ; hyperplasie des cryptes ; érythème de la muqueuse avec possible ulcération et nodules inflammatoires.
Phénotype	CD3+	CD3+, CD4+ (fréquent) ou CD8+ ou CD4-/CD8- (rare), CD2+, CD5+/-, CD7+/-, CD30-, CD56-, TCR $\alpha\beta$ +
Clonalité	Réarrangement clonal ou oligoclonal du TCR	Réarrangement clonal ou oligoclonal du TCR
Differentiel majeur	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	Maladie cœliaque réfractaire, entéropathie auto-immune
Évolution	Indolente, médiane de survie de 2 ans	Maladie persistante après un suivi médian de 5 ans
Traitements	Absence de consensus Molécules principalement utilisées : chlorambucil et stéroïdes	Absence de consensus « Watch and wait » stratégie, molécules immunosuppressive, chimiothérapie CHOP, anticorps monoclonal antiCD52

Figure 49 : Comparaison histologique et immunohistochimique du lymphome digestif de bas grade félin (LDBG félin) et de la maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T humaine (Tc-LPD). Crédits photographiques : laboratoires d'anatomopathologie de l'hôpital Necker® et de l'EnvA.



Photographies supérieures : Tc-LPD de phénotype CD4+ humain. Les biopsies provenant de l'antrum pylorique (A,B,C) et duodénum (D,E,F) révèlent un infiltrat important de petits lymphocytes CD3+ (B et E) et CD4+ (C et F) dans la lamina propria (astérisque). L'épithéliotropisme est faible à absent, avec néanmoins des exceptions localisées comme l'infiltrat de petits lymphocytes T CD4+ dans l'épithélium duodénale (flèche)

Photographies inférieures : LDBG félin. Les biopsies du jéjunum mettent en évidence un infiltrat lymphocytaire épithéliotropique, venant infiltré également la lamina propria (G) et de phénotype CD3+ (H) (Paulin et al., 2018)

1.6.4. La médecine comparée : une médecine qui a déjà fait ses preuves

Au travers de la domestication, l'homme, le chien et le chat ont partagé un environnement commun. De ce fait, ces trois espèces montrent des signatures communes de coévolution, incluant les marqueurs épigénétiques. Cette coévolution pourrait expliquer le fait que l'homme et les animaux domestiques développent des maladies dont la pathogénie est semblable (Axelsson *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2013). Les voies fonctionnelles sont alors sujettes à de légères variations inter-espèces, consécutives aux variations de l'expression génétique (Schoenebeck et Ostrander, 2014). Les animaux domestiques correspondent aujourd'hui au modèle mammifère le plus pertinent, notamment en oncologie comparée, en raison du développement d'outils génétiques et de l'intérêt croissant de l'étude de leur phénotype. De plus, les animaux domestiques peuvent recevoir des chimiothérapies équivalentes ou comparables à celles utilisées en humaine dans un contexte de recherche translationnelle et rétrotranslationnelle (Figure 47), ce qui permet également d'étudier les réponses aux traitements et les pronostics associés (Vail et MacEwen, 2000, LeBlanc *et al.*, 2016, Ito *et al.*, 2014).

Les chiens et les chats sont mieux adaptés à la pathologie humaine que les souris, puisqu'ils reflètent davantage l'hétérogénéité intertumorale et intratumorale. De plus, ces espèces peuvent être des modèles animaux de maladies nécessitant des longues périodes d'observation, exigées pour les tests médicamenteux et l'étude de leurs effets secondaires au long terme (Vail et MacEwen, 2000, Ranieri *et al.*, 2013 ; LeBlanc *et al.*, 2016). Il existe également une communauté de microbiote entre le chien, le chat et l'homme. L'étude du microbiome au sein des villosités intestinales tumorales serait également d'un grand intérêt du modèle félin en raison de la prévalence élevée du LDBG.

Le génome canin a été publié pour la première fois en 2005 par Lindblad-Toh *et al.* Les chiens ont longtemps été le modèle animal spontané préféré des généticiens. La place du chat dans le concept « One Health » est limitée (Thomas, 2015). Les premières séquences du génome félin ont été publiées en 2007 mais le séquençage de haute qualité de l'ensemble du génome a seulement été publié en 2014 (Montague *et al.*, 2014 ; Callaway, 2015). Le génome canin a majoritairement été utilisé pour identifier la pathogénèse des cancers en médecine humaine en comparant les altérations génétiques entre ces deux espèces. Les recherches ont alors montré que l'oncogenèse pouvait bien souvent s'expliquer par des anomalies génétiques identiques (Rogers, 2015). Les données issues du séquençage du génome canin ont également été utilisées pour filtrer les anomalies génétiques humaines et ainsi identifier les mutations associées à l'oncogenèse communes entre espèces (Rogers, 2015 ; Thomas, 2015 ; LeBlanc *et al.*, 2016). Ce tri dans les anomalies génétiques permet d'écartier des mutations spontanées dans la structure de l'ADN non pathologiques et non impliquées dans l'oncogenèse, à l'image des recherches sur l'étiologie génétique des cancers colorectaux chez l'homme (Tang *et al.*, 2014).

Les exemples les plus marquants de découvertes d'anomalies oncogénétiques partagées par l'homme et le chien sont : les leucémies aiguës et chroniques (Roode *et al.*, 2015), le lymphome (Vail *et al.*, 2000 ; Su *et al.*, 2013 ; Ito *et al.*, 2014, Richards et Suter, 2015), la mastocytose systémique humaine (Hahn *et al.*, 2008 ; Paul *et al.*, 2010), le carcinome transitionnel vésical (Rogers, 2015 ; Shapiro *et al.*, 2015), le mélanome (Vail *et al.*, 2000 ; Poorman *et al.*, 2015 ; Rogers, 2015), l'ostéosarcome (Vail *et al.*, 2000 ; Angstadt *et al.*, 2012 ; Rogers, 2015), le cancer colorectal (Tang *et al.*, 2014 ; Rogers, 2015), les tumeurs intracrâniennes (Thomas *et al.*, 2009 ; Rogers, 2015) les carcinomes mammaires (Vail *et al.*, 2000).

En particulier, le traitement de la mastocytose systémique humaine par le masitinib est l'un des plus beaux exemples de collaboration entre médecine humaine et vétérinaire. Le masitinib est un inhibiteur spécifique du récepteur à activité tyrosine kinase c-Kit, dont le gène KIT a été identifié comme muté dans certains cas de mastocytose systémique humaine et de mastocytome cutané canin, notamment par O. Hermine (Hahn *et al.*, 2008 ; Daigle *et al.*, 2010 ; Hahn *et al.*, 2010 ; Cadot *et al.*,

2011 ; LeBlanc *et al.*, 2016). Le masitinib, bloquant les messages proinflammatoires intracellulaires, est également à l'étude pour le traitement de la dermatite atopique humaine et canine (Daigle *et al.*, 2010 ; Cadot *et al.*, 2011). De plus, le masitinib serait un chimio-sensibilisant de différentes lignées cellulaires tumorales canines à différentes molécules thérapeutiques. Le lymphome B, l'hémangiosarcome, le mélanome et le carcinome transitionnel seraient ainsi davantage sensibles à la combinaison masitinib/doxorubicine ; le sarcome histiocytaire au masitinib/vincristine ; l'ostéosarcome et le carcinome mammaire au masitinib/gemcitabine (Thamm *et al.*, 2012). Le masitinib a enfin été étudié pour le traitement d'autres affections pour lesquelles son efficacité reste encore à démontrer clairement : tumeurs gastro-intestinales stromales, leucémie myéloïde aiguë, adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome pulmonaire, myélome multiple, adénocarcinomes ovariens, adénocarcinomes prostatiques (Le Cesne *et al.*, 2010 ; Adenis *et al.*, 2014 ; Marech *et al.*, 2014) ainsi que des maladies non tumorales comme la maladie d'Alzheimer (Piette *et al.*, 2011) et la sclérose en plaque (Vermersch *et al.*, 2012).

Concernant l'utilisation du modèle félin, les études en cours portent essentiellement sur le rôle des virus dans l'oncogenèse et la relation entre inflammation chronique et oncogenèse, notamment dans le cas du fibrosarcome des sites d'injection (Thomas, 2015). Les modèles félin ont également été utilisés pour la recherche translationnelle en médecine interne pour le diabète de type 2 (non insulinodépendant ou insulinorésistant) (Osto *et al.*, 2013), la dégénérescence rétinienne (Menotti-Raymond *et al.*, 2007) et la polykystose rénale (Lyons *et al.*, 2004 ; Callaway, 2015).

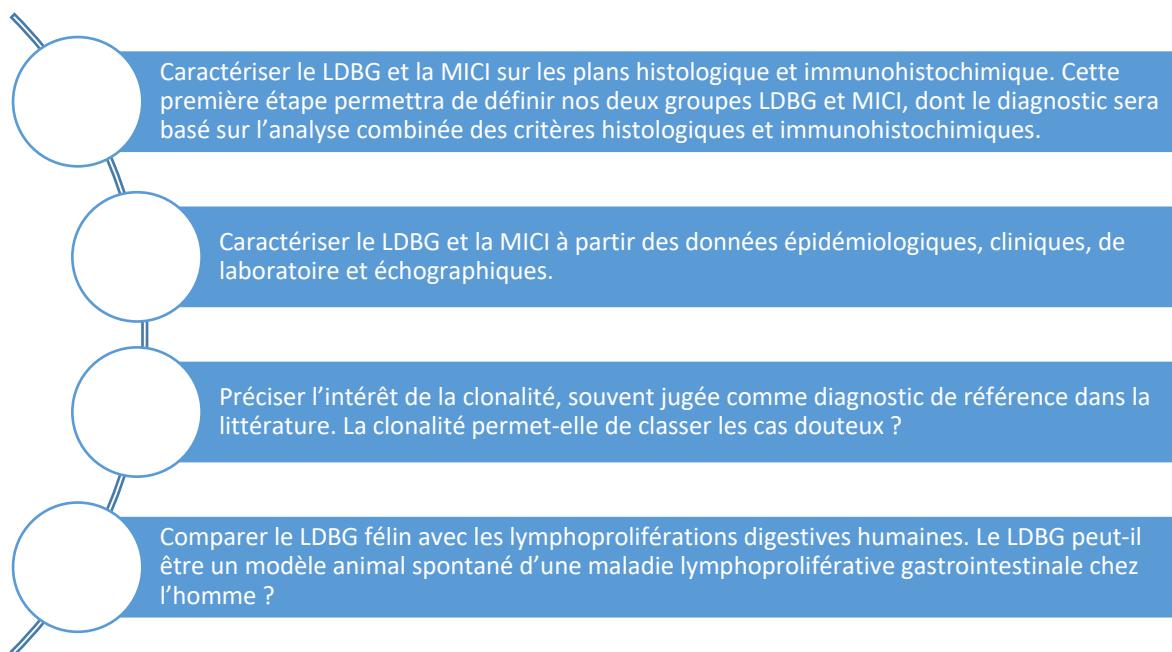
2. Deuxième partie - Étude expérimentale

2.1. Objectifs de l'étude

À l'issue de la première partie de ce travail, il apparaît que le LDBG est une affection fréquente, à la présentation clinique non spécifique et pouvant être suspectée chez un grand nombre de chats âgés. Le diagnostic est difficile et le principal enjeu est de différencier le LDBG de la MICI. Les études portant sur des cohortes de chats atteints de LDBG sont encore peu nombreuses malgré le développement des techniques d'immunohistochimie et de clonalité lymphoïde.

Les objectifs généraux de ce travail prospectif sont d'améliorer la caractérisation de ces deux maladies afin de mieux les différencier, cliniquement et à l'aide d'exams complémentaires. L'objectif transverse de l'étude est de comparer le LDBG félin aux lymphoproliférations digestives humaines afin de préciser si le LDBG félin peut être un modèle animal spontané d'une maladie lymphoproliférative gastrointestinale chez l'homme (Figure 50).

Figure 50 : Objectifs généraux et objectif transverse de notre étude prospective.



Cette étude a fait l'objet d'un travail collaboratif entre l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA), l'École nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT), l'Hôpital Necker – Enfants malades de Paris et l'Institut Imagine de Paris. Des spécialistes en médecine humaine (Dr Julie Bruneau, Dr Lucile Couronné et Pr Olivier Hermine) et en médecine vétérinaire (Dr Valérie Freiche, Dr Nathalie Cordonnier, Dr Maxence Delverdier et Dr Marie-Odile Semin) ont confronté leurs avis et leurs résultats dans le cadre d'une thèse de science menée par le Dr Valérie Freiche co-encadrée par le Pr Olivier Hermine et le Dr Lucile Couronné.

Cette étude ne fait l'objet d'aucun conflit d'intérêt. Son protocole a été validé par le Comité éthique de l'EnvA (COMERC n°2017-05-09). Les résultats ont déjà fait l'objet de présentations orales au congrès ECVIM 2018 (Freiche *et al.*, 2018a ; Freiche *et al.*, 2018b).

2.2. Matériel et méthode

2.2.1. Recrutement des chats

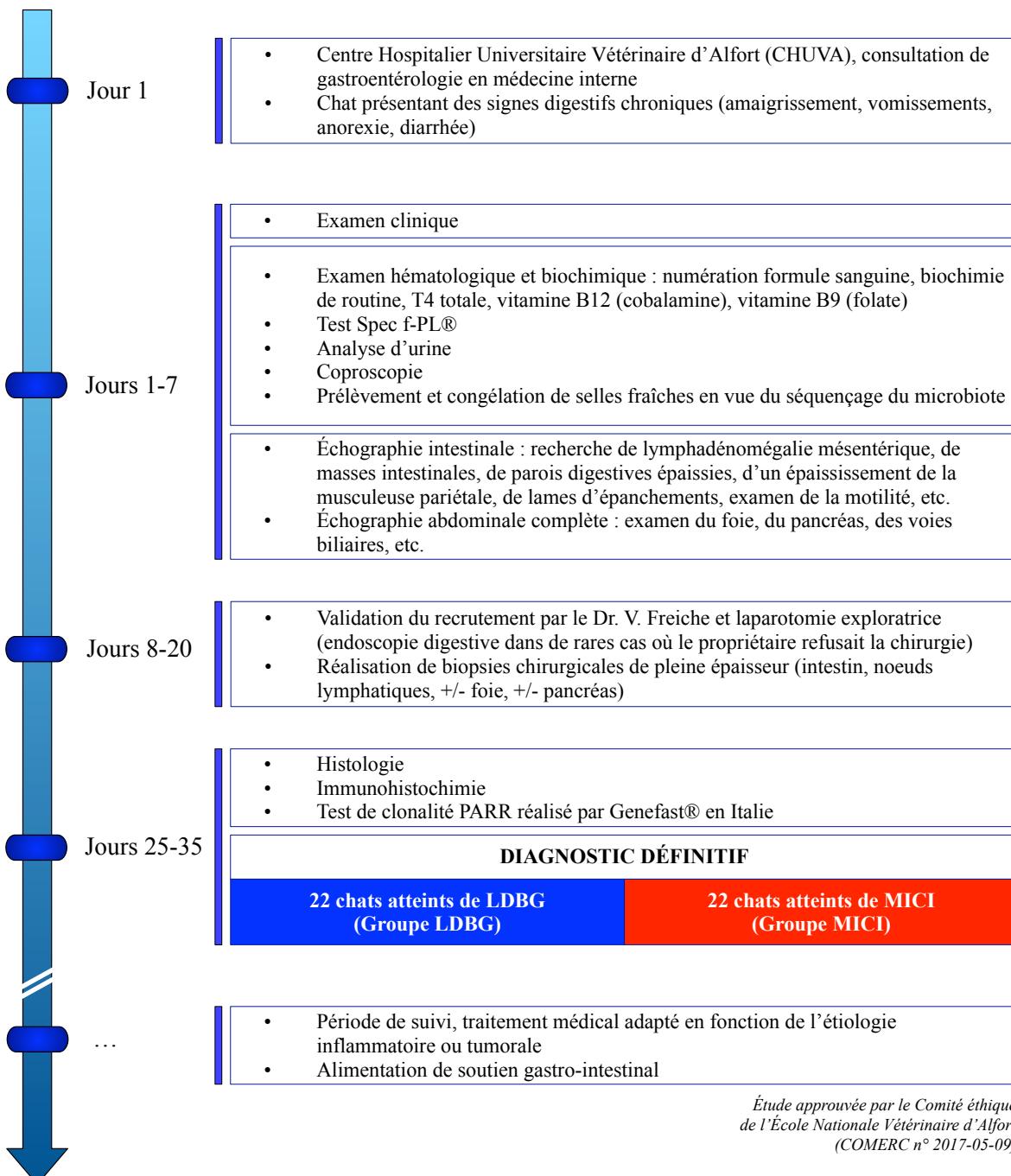
L'étude prospective a débuté le 1^e juillet 2016 et a pris fin le 1^e mars 2019. L'ensemble des cas sont issus des consultations de médecine générale et de médecine interne réalisées au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA). Si cette étude met en étroite collaboration les services de l'EnvA et de l'ENVT, le recrutement des cas a volontairement été assuré par le Dr Valérie Freiche, spécialiste en Médecine Interne au CHUVA, qui a accompagné le parcours médical des animaux de la première consultation au diagnostic final. Cette procédure a également permis aux propriétaires d'avoir le Dr Valérie Freiche comme interlocuteur dédié. Enfin, le suivi de la cohorte fera l'objet d'une seconde étude future dirigée par le Dr Valérie Freiche.

En premier lieu, les chats inclus dans l'étude présentaient des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, de laboratoire et échographiques, compatibles avec un LDBG ou une MICI. Ces individus ont fait l'objet d'une démarche diagnostique prospective répondant aux bonnes pratiques médicales afin d'établir un diagnostic (hémogramme et frottis sanguin, analyses biochimiques, dosage de vitamine B12, ionogramme, analyses de selles, échographie abdominale complète). Des biopsies de pleine épaisseur ont été réalisées par laparotomie exploratrice (tractus digestif +/- foie, +/- pancréas et NL mésentériques) ou par endoscopie digestive dans les rares cas où les propriétaires ont refusé la laparotomie. Un consentement éclairé autorisant ces investigations a été remis par les propriétaires (Annexe 1). Un suivi clinique et thérapeutique a été instauré, avec réalisation de bilans sanguins et de contrôles échographiques, répétés pour l'ensemble de la cohorte.

2.2.2. Protocole de l'étude

Le protocole de l'étude est schématisé dans la Figure 51.

Figure 51 : Protocole de l'étude prospective, validée par le COMERC n°2017-05-09 (EnvA).



2.2.3. Recueil des données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire

Les données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire ont été inscrites dans le logiciel de gestion vétérinaire CLOVIS du CHUVA.

2.2.3.1. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques ont été recueillies en consultation de médecine générale ou interne et confirmées à l'aide d'un questionnaire rempli par le propriétaire. Ce questionnaire, écrit en collaboration avec le service d'oncologie du CHUVA, est présenté en Annexe 2. Il inclut des informations qui ne seront pas utilisées dans cette étude mais recueillis pour de futurs travaux rétrospectifs.

Les données épidémiologiques retenues dans cette étude sont présentées dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Paramètres épidémiologiques étudiés dans la caractérisation du LDBG et de la MCI.

Paramètres	Variables
Nom du patient et nom du propriétaire	Descriptive
Numéro de téléphone et adresse de courriel	Descriptive
Date de présentation de l'animal au CHUVA	Descriptive
Âge	Quantitative
Race	Descriptive
Sexe	Mâle entier, mâle castré Femelle entière, femelle stérilisée
Poids à la présentation	Quantitative
Mode de vie	Vie exclusive en intérieur, vie exclusive en extérieur, vie mixte en intérieur et en extérieur
Alimentation	Alimentation industrielle, alimentation ménagère, alimentation mixte industrielle et ménagère
Présence de congénère(s)	0 : non, 1 : oui
Statut vaccinal (typhus, coryza, leucose)	0 : non à jour, 1 : à jour
Statut antiparasitaire (externe et interne)	0 : non à jour, 1 : à jour
Traitements à base de glucocorticoïde(s) dans les trois derniers mois	0 : non, 1 : oui
Traitements à base d'antibiotique(s) dans les trois derniers mois	0 : non, 1 : oui
Affections intercurrentes diagnostiquées avant l'admission au CHUVA	Descriptive
Affections intercurrentes diagnostiquées au cours de la prise en charge au CHUVA	Descriptive
Nom du clinicien ayant admis l'animal	Descriptive

2.2.3.2. Anamnèse et données cliniques

Les données cliniques recueillies au moment de la consultation sont présentées dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Paramètres cliniques étudiés dans la caractérisation du LDBG et de la MICI.

Paramètres	Variables
Durée d'évolution des signes cliniques	Durée quantitative entre le début des signes cliniques et la date de la première présentation de l'animal en consultation référée au CHUVA
Léthargie	0 : non, 1 : oui
Hyporexie ou anorexie	0 : non, 1 : oui
Polyphagie	0 : non, 1 : oui
Amaigrissement	0 : non, 1 : oui
Vomissements	0 : non, 1 : oui
Vomissements alimentaires	0 : non, 1 : oui
Vomissements non alimentaires	0 : non, 1 : oui
Constipation	0 : non, 1 : oui
Diarrhée	0 : non, 1 : oui
Diarrhée de l'intestin grêle	0 : non, 1 : oui
Diarrhée du côlon	0 : non, 1 : oui
Hématochézie	0 : non, 1 : oui
Méléna	0 : non, 1 : oui
Hyperthermie	0 : non, 1 : oui
Palpation abdominale	0 : normal, 1 : anormale
Abdomen douloureux	0 : non, 1 : oui
Anses intestinales épaissees à la palpation	0 : non, 1 : oui
Anses dilatées avec contenu liquidiens	0 : non, 1 : oui
Lymphadénomégalie mésentérique à la palpation	0 : non, 1 : oui

2.2.3.3. Données paracliniques

Des examens hématologiques et biochimiques ont été réalisés chez tous les chats. Les paramètres hématologiques étudiés sont l'hémoglobinémie et les numérasions de leucocytes, lymphocytes, granulocytes neutrophiles et éosinophiles sanguins. Les paramètres biochimiques étudiés sont : l'albuminémie, la protéinémie totale, la cobalaminémie, la phosphorémie inorganique et la concentration sérique en lipase pancréatique féline (fPL) et en marqueurs hépatiques (ALAT, PAL).

Les analyses ont été réalisées au BioPôle (laboratoire central de l'EnvA) ou au laboratoire IDEXX® selon la disponibilité et le coût des analyses forfaitaires. Les échantillons de sang étaient placés dans des tubes secs gélosés (biochimie et ionogramme) ou avec de l'EDTA (hémogramme) et conservés à 4°C avant d'être transmis au laboratoire. Les dosages de la cobalamine, de la lipase pancréatique spécifique féline et de la thyroxinémie totale ont tous été réalisés au laboratoire IDEXX® par non disponibilité de ces analyses au BioPôle. Un frottis sanguin coloré par le May Grunwald et Giemsa a été réalisé lorsque les résultats de l'hémogramme étaient douteux afin de confirmer les anomalies de la numération formule sanguine, notamment en cas de thrombocytopénie. Les automates utilisés aux BioPôle sont le Sysmex XT-2000 pour l'hémogramme, le Selectra Pro XL pour la biochimie et Electrolyte 8+ Analyser NOVA pour l'ionogramme.

Les intervalles de référence des valeurs biologiques d'intérêt sont donnés par les laboratoires d'analyses du BioPôle et IDEXX®. Les bornes de référence sont présentées dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Intervalles de référence des paramètres biologiques étudiés.

Paramètres	Valeurs usuelles au BioPôle	Valeurs usuelles chez IDEXX®
Phosphore inorganique (Pi)	32 - 78 mg/L	0,8 - 2,2 mmol/L
Thyroxine totale (T4t)	<i>Non réalisée au BioPôle</i>	10,3 - 60,5
Lipase pancréatique féline (fPL)	<i>Non réalisée au BioPôle</i>	≤ 3,5
Alanine aminotransférase (ALAT)	15 - 123 UI/L	< 175 UI/L
Phosphatasases alcalines (PAL)	22 - 187 UI/L	< 73 UI/L
Albumine (Alb)	29 - 35 g/L	27 - 44 g/L
Protéines totales (PT)	64 - 96 g/L	59 - 87 g/L
Créatinine (Creat)	5,2 - 17,8 mg/L	< 19 mg/L
Hémoglobine (Hb)	9,8 - 16,9 g/dL	9 - 15 g/dL
Leucocytes (WBC)	3 700 - 19 000 /mm ³	5 000 - 19 000 /mm ³
Lymphocytes (L)	1 180 - 10 360 /mm ³	1 000 - 6 000 /mm ³
Neutrophiles (N)	1 450 - 9 620 /mm ³	3 000 - 11 000 /mm ³
Éosinophiles (E)	160 - 1 900 /mm ³	90 - 2 180 /mm ³
Monocytes (M)	90 - 820 /mm ³	40 - 530 /mm ³
Vitamine B12 (Vit B12)	<i>Non réalisée au BioPôle</i>	200 - 1 680 pg/mL

2.2.4. Recueil des données échographiques

Une échographie abdominale complète a été réalisée sur chaque animal afin d'explorer les anomalies digestives et extra-digestives. Les échographies abdominales ont été pratiquées par le service d'Imagerie de l'EnvA. L'analyse des images a été effectuée par le Dr Julien Fages (diplômé ECVDI), supervisée par le Dr Dominique Penninck (diplômée DAVR et DECVDI) à l'Université de Tuft (États-Unis). Les données échographiques analysées sont nombreuses et feront l'objet d'une étude approfondie par les docteurs V. Freiche, J. Fages et D. Penninck. La présente thèse se limitera à l'étude des paramètres présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Sélection des paramètres échographiques étudiés dans le cadre de ce travail afin de caractériser les anomalies échographiques des chats atteints de LDBG et de MICI.

Localisation	Paramètres échographiques	Gradation
Espace péritonéal	Épanchement abdominal	0 : absence d'épanchement 1 : présence d'un épanchement minime 2 : présence d'un épanchement modéré
Nœud lymphatique mésentérique	Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais	Valeur quantitative en millimètres
	Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais ≥ 5 mm ?	0 : non 1 : oui
	Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais ≥ 6 mm ?	0 : non 1 : oui
Paroi digestive (duodénum, jéjunum et iléon)	Soit le rapport φ défini par $\varphi = \frac{\theta_{\text{musculeuse}}}{\theta_{\text{sous muqueuse}}}$ avec $\theta_{\text{musculeuse}}$ l'épaisseur de la musculeuse, et $\theta_{\text{sous-muqueuse}}$ l'épaisseur de la sous-muqueuse.	Valeur quantitative en millimètres
	$\varphi > 1$? (Daniaux <i>et al.</i> , 2014)	0 : non 1 : oui
Foie	Hépatomégalie, hypoéchogénicité, hyperéchogénicité, hétérogénéité et/ou lésions focales nodulaires	0 : non 1 : oui
Pancréas	Taille augmentée, hypoéchogénicité, hyperéchogénicité, hétérogénéité et/ou lésions focales nodulaires	0 : non 1 : oui
Vésicule biliaire	Augmentation du volume de la vésicule biliaire et/ou contenu hyperéchogène	0 : non 1 : oui

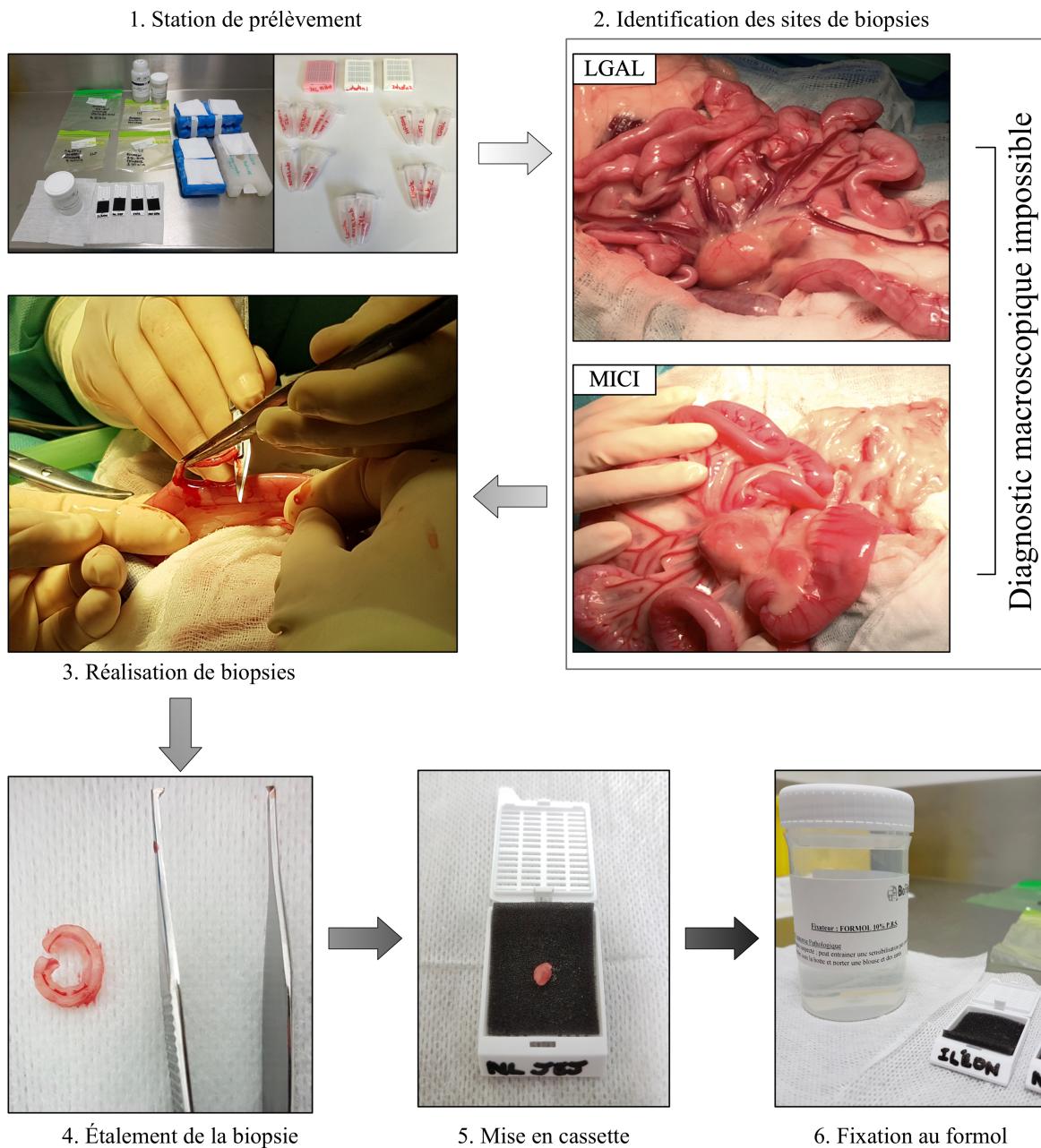
2.2.5. Réalisation des prélèvements

2.2.5.1. Modalités de prélèvement

Des biopsies pleine épaisseur ont été réalisées par laparotomie exploratrice après signature par le propriétaire d'un consentement éclairé exposant les risques de l'intervention (Evans *et al.*, 2006) (Annexe 1). Dans les rares cas où ces derniers refusaient la chirurgie, des biopsies par endoscopie ont été réalisées.

Les sites de biopsie étaient choisis en fonction des résultats échographiques (épaississement pariétal, notamment lorsque $\varphi > 1$ [Tableau 23] [Daniaux *et al.*, 2014], lymphadénomégalie mésentérique ou iléo-colique) et en fonction de l'inspection visuelle et tactile de l'ensemble des anses intestinales lors de la laparotomie exploratrice (induration et/ou modification de couleur). Le matériel prélevé a été mis en cassette sur mousse. Certaines biopsies ont été immédiatement plongées dans du formol 10 % en vue de l'analyse histologique et immunohistochimique et pour la clonalité lymphoïde PARR. D'autres biopsies ont été congelées pour la réalisation de certaines analyses immunohistochimiques spécifiques (CD4, CD8) (Figure 52).

Figure 52 : Modalités de prélèvements des biopsies digestives - exemple d'un prélèvement d'une biopsie du jéjunum chez un chat atteint de LDBG ou de MICI (crédits photographiques : Dr V. Freiche)



2.2.6. Histologie

Après fixation dans du formol 10%, les prélèvements ont été inclus en paraffine (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded [FFPE]) puis coupés au microtome (épaisseur d'un micromètre). La coloration HES a été réalisée. Les critères définis pour l'analyse histologique ont été choisis parmi les critères publiés par le World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group (Day *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010) et par Kiupel *et al.* (2011). De plus, les critères ont été validés après concertation entre les docteurs Nathalie Cordonnier (anatomopathologiste vétérinaire de l'EnvA) et Julie Bruneau (anatomopathologiste certifiée de l'Hôpital Necker – Enfants malades et

spécialiste dans l'étude des lymphoproliférations digestives humaines). Les critères retenus et leur gradation sont présentés dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Paramètres histologiques étudiés pour la caractérisation des lésions histologiques des chats atteints de LDBG et de MCI.

Paramètres		Gradation
Épithélium	Motifs de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) (nids et/ou plaques)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : absence de nid et de plaque d'IEL • 1 : présence de nids et/ou de plaques d'IEL (≥ 1)
	Infiltration lymphocytaire diffuse de l'épithélium (masquant de potentiels nids ou plaques)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : absence d'infiltration lymphocytaire diffuse de l'épithélium • 1 : infiltration diffuse
<i>Lamina propria</i>	Infiltrats lymphocytaires hétérogènes dans la <i>lamina propria</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : absence d'infiltration hétérogène • 1 : présence d'une infiltration hétérogène (≥ 1 zone hétérogène)
	Gradient lymphocytaire basillo-apexien	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : absence de gradient • 1 : présence de gradient
	Cellularité lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> • 1 : cellularité légèrement augmentée • 2 : cellularité modérément augmentée • 3 : cellularité sévèrement augmentée
Villosités	Atrophie villositaire	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : absence d'atrophie villositaire • 1 : hauteur moyenne des villosités inférieure aux 2/3 de la hauteur de la muqueuse ou villosités trapues • 2 : villosités courtes et trapues <p>L'aspect général de l'ensemble des villosités disponibles sur la lame HES est pris en compte</p>
Cryptes	Hyperplasie compensatrice (mitoses, cellules de grande taille nucléolées)	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'hyperplasie compensatrice 1 : hyperplasie légère 2 : hyperplasie modérée 3 : hyperplasie sévère
	Apoptose épithéliale	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'apoptose 1 : présence d'apoptose épithéliale
	Cryptite lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de cryptite lymphocytaire 1 : cryptite lymphocytaire légère 2 : cryptite lymphocytaire modérée 3 : cryptite lymphocytaire sévère
	Cryptite neutrophilique	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de cryptite neutrophilique 1 : cryptite neutrophilique légère 2 : cryptite neutrophilique modérée 3 : cryptite neutrophilique sévère
	Abcès cryptiques	<ul style="list-style-type: none"> 0 : non 1 : oui (≥ 1)
Plaques de Peyer		<ul style="list-style-type: none"> 0 : non 1 : oui
Monomorphisme ou polymorphisme leucocytaire		<ul style="list-style-type: none"> 0 : polymorphisme leucocytaire 1 : monomorphisme leucocytaire
Populations de cellules immunitaires dominantes		Lymphocytes (L), plasmocytes (P), neutrophiles (N), éosinophiles (E), macrophages (M), histiocytes (H)
Infiltration lymphocytaire des couches profondes	Sous-muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'infiltration lymphocytaire 1 : infiltration lymphocytaire
	Musculueuse	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'infiltration lymphocytaire 1 : infiltration lymphocytaire
	Séreuse	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'infiltration lymphocytaire 1 : infiltration lymphocytaire

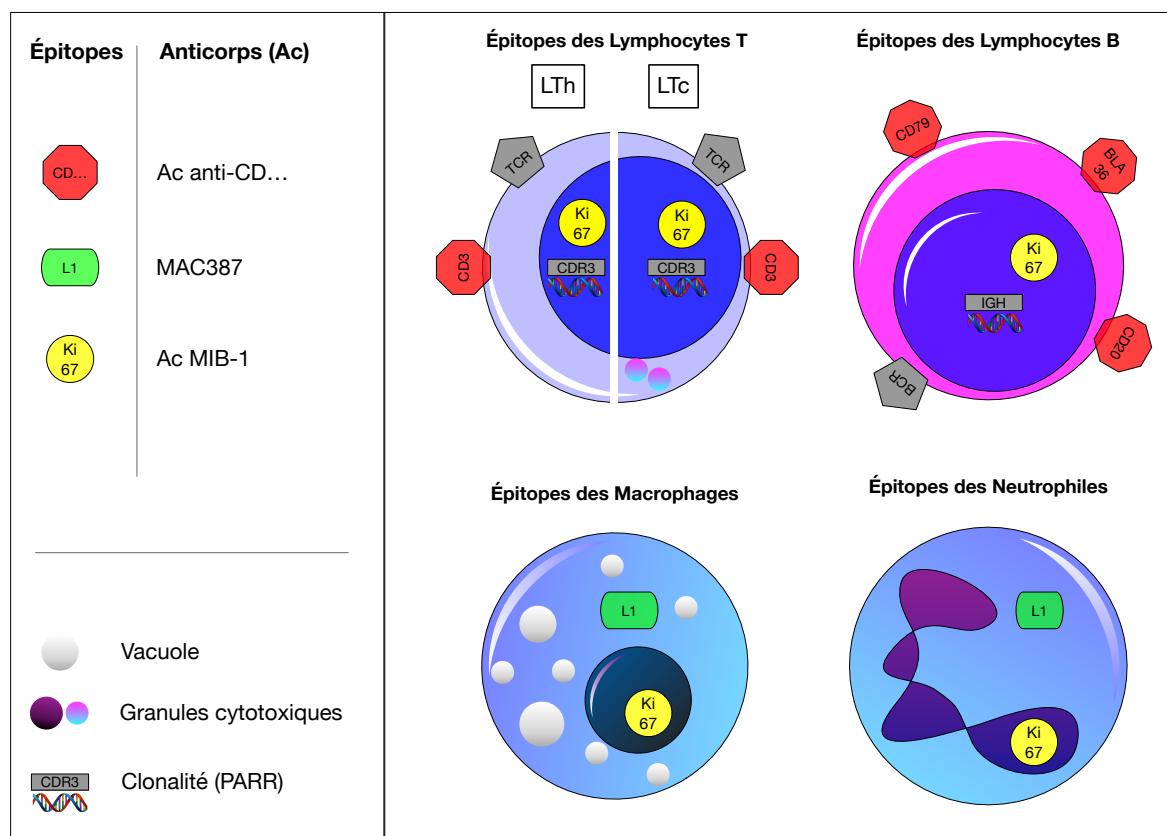
Par commodité de lecture, nous avons choisi une échelle à 3 échelons (0 : absence de modification, 1 : modification légère, 2 : modification modérée, 3 : modification sévère).

La lecture des lames a été réalisée par deux anatomopathologistes : les docteurs N. Cordonnier (EnvA) et J. Bruneau (Hôpital Necker – Enfants Malades) afin de limiter les variations inter-opérateurs (Willard *et al.*, 2002 ; Renshaw, 2001). La lecture a été réalisée à l’aveugle : les anatomopathologistes ne connaissaient ni l’histoire de l’animal ni les précédents diagnostics établis par leurs confrères au moment de leur lecture.

2.2.7. Immunomarquage et méthode de comptage

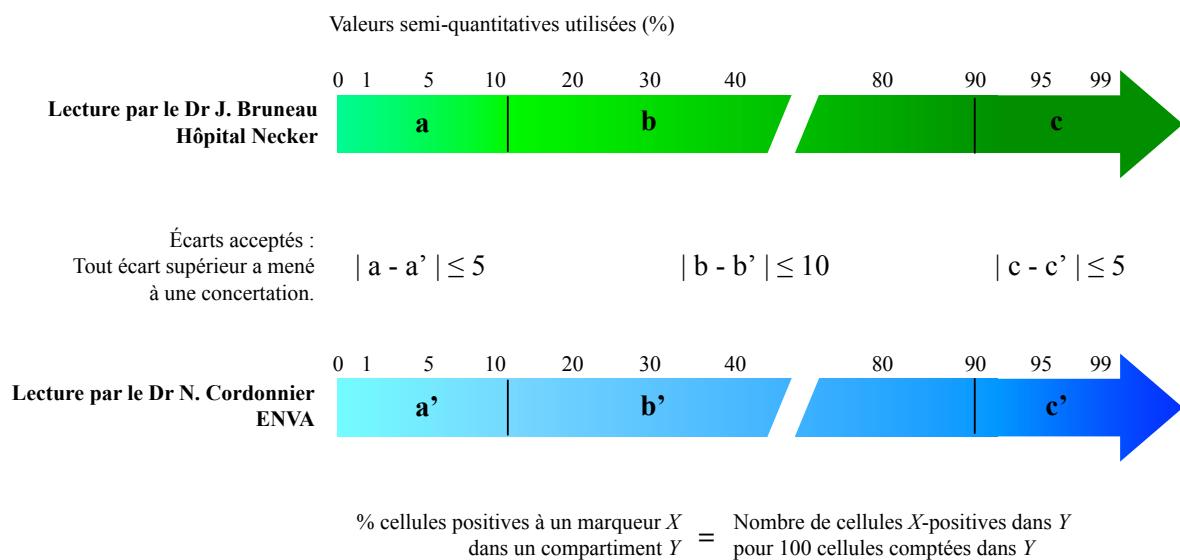
Les immunomarquages ont été réalisés sur les tissus FFPE pour tous les chats. Les immunomarquages anti-CD3, anti-BLA36, MAC387 et anti-Ki67 ont été réalisés par le laboratoire de l’ENVT, anti-CD20 par le BioPôle de l’EnvA et anti-CD56 par le laboratoire d’anatomopathologie de l’hôpital Necker- Enfants malades. Les intérêts de ces immunomarquages dans l’identification des populations cellulaires et de leur prolifération sont exposés à la Figure 53.

Figure 53 : Immunomarquages utilisés dans cette étude et leur intérêt dans l’identification cellulaire.



La lecture des marquages immunohistochimiques a également été réalisée par les trois mêmes pathologistes. La lecture a été réalisée à l'aveugle : les anatomopathologistes ne connaissaient ni l'histoire de l'animal ni les précédents diagnostics histologiques et immunohistochimiques établis par leurs confrères. Le comptage a été réalisé par une méthode semi-quantitative, dans la *lamina propria* et dans l'épithélium, selon la méthode exposée à la Figure 54. Les pourcentages de cellules positives à un marqueur dans la *lamina propria* ou l'épithélium correspondent au nombre de cellules positives à ce marqueur pour, respectivement, 100 cellules épithéliales ou 100 cellules de la *lamina propria* comptées. Les analyses statistiques ont été réalisées sur la moyenne des valeurs semi-quantitatives obtenues par les docteurs J. Bruneau et N. Cordonnier.

Figure 54 : Méthode semi-quantitative de comptage utilisée pour la lecture des marquages immunohistochimiques.



2.2.8. Clonalité

Les tests de clonalité TCR et BCR ont été réalisés par le Dr Maria Elena Turba du laboratoire GENEFAST® en Italie, sur biopsies fixées au formol et incluses en paraffine. Cette technique sur prélèvement fixé est en effet disponible depuis 2011 (Briscoe *et al.*, 2011). La clonalité a été réalisée systématiquement sur l'ensemble des cas de LDBG et de MICI et non pas seulement sur les cas douteux comme cela était habituellement réalisé dans la littérature (Kiupel *et al.*, 2011).

2.2.9. Outils statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés après formulation d'hypothèses. Ces hypothèses, nombreuses, découlent de la synthèse bibliographique réalisée en première partie et ne seront pas systématiquement détaillées ci-après pour ne pas alourdir la lecture du présent manuscrit.

Les variables étudiées ont été stockées dans un fichier de données à l'aide du logiciel Excel®. Les analyses statistiques et la création de graphiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad PRISM 8®.

Deux types de variables ont été utilisés : des variables binaires et des variables quantitatives. Les variables binaires (anomalie / absence d'anomalie) ont été chiffrées sous la forme suivante : absence d'anomalie = 0, anomalie = 1. Elles seront décrites *a minima* par des fréquences d'apparition et des pourcentages. Les variables quantitatives (ex : âge, poids) seront décrites *a minima* par des médianes, des quartiles et les valeurs minimales et maximales des séries.

Les variables qualitatives ont été analysées à l'aide du test du Chi² et du test exact de Fisher sous les conditions de validité de ces tests. Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide du test de Mann-Whitney. Tous les tests statistiques reposent sur la définition de l'hypothèse nulle H₀, définie comme l'hypothèse de non-différence (« il n'y a pas de différence significative pour un paramètre donné entre deux échantillons A et B »), et visent par conséquent à rejeter H₀.

Test du Chi² - Le test du Chi² a été utilisé lorsque l'on souhaitait savoir si nos deux populations (groupe LDBG et groupe MICI) différaient sur le pourcentage d'un caractère qualitatif (ex : diarrhée versus absence de diarrhée). Les individus issus des groupes LDBG et MICI sont considérés comme indépendants dans cette étude. Le test de Chi² a été utilisé lorsque les quatre effectifs attendus sous l'hypothèse nulle H₀ étaient supérieurs ou égaux à 5.

Test de Fisher - L'utilisation et l'interprétation du test de Fisher est identique à celle du test du Chi². Ce test doit être utilisé lorsque le test du Chi² n'est pas applicable parce qu'au moins un des effectifs attendus était strictement inférieur à 5.

Test de Mann-Whitney - Le test de Mann-Whitney est un test de somme de rangs qui permet de comparer puis de tester deux médianes afin de savoir si la médiane dans le premier groupe (groupe LDBG) est significativement différente de la médiane dans le second groupe (groupe MICI). Les individus issus des groupes LDBG et MICI comparés sont considérés comme indépendants dans cette étude.

Les résultats statistiques sont exprimés à l'aide de la *valeur-p*, désignant la probabilité pour un modèle statistique donné, sous l'hypothèse nulle H₀, d'obtenir la même valeur ou une valeur encore plus extrême que celle observée. Le risque d'erreur de première espèce α est fixé à 5 %. Les seuils de *valeurs-p* pris pour référence dans cette étude sont les seuils classiques de Ronald Fisher exposés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Seuils de *p*-valeurs utilisés dans cette étude.

Valeurs- <i>p</i>	Code	Signification
$p > 0,1$	ns (non significatif)	Pas de présomption contre l'hypothèse nulle H ₀
$0,05 < p \leq 0,1$	ns	Faible présomption contre H ₀
$0,01 < p \leq 0,05$	*	Forte présomption contre H ₀
$p \leq 0,01$	**	
$p \leq 0,001$	***	Présomption forte et croissante avec le nombre d'étoiles contre H ₀
$p \leq 0,0001$	****	

2.3. Résultats

La détermination des groupes LDBG et MICI repose sur l'analyse combinée des résultats histologiques et immunohistochimiques, après concertation entre les docteurs N. Cordonnier et J. Bruneau. Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont ensuite été comparées entre les deux groupes.

Par commodité, les résultats seront présentés en suivant un ordre chronologique de diagnostic : données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, histologiques, immuno-histochimiques et apport de la clonalité lymphoïde.

2.3.1. Données cliniques et paracliniques dans le diagnostic différentiel du LDBG versus MICI

2.3.1.1. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques des chats atteints de LDBG ou de MICI sont présentées dans le Tableau 26.

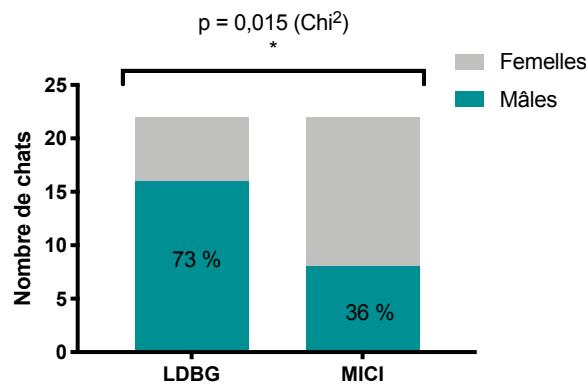
Tableau 26 : Caractéristiques épidémiologiques des chats atteints de LDBG ou de MICI.

Commémoratifs à la présentation (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG (n=22)	MICI (n=22)	p	Test
Race	18 Européens (82 %) (2 Siamois, 1 Angora, 1 Norvégien)	17 Européens (77 %) (2 Persans, 1 Siamois, 1 Oriental, 1 Sacré de Birmanie)	>0,999	Fischer
Sexe mâle	16/22 (73 %)	8/22 (36 %)	0,015*	Chi ²
Chats stérilisés	22/22 (100 %)	22/22 (100 %)	>0,999	Chi ²
Âge	13 ans [8-16]	11,5 ans [7-15]	0,340	Mann-Whitney
Poids	4,0 kg [2,2-7,4]	3,7 kg [2,1-6,3]	0,903	Mann-Whitney
Vie en intérieur exclusive	10/22 (45 %)	9/22 (41 %)	0,761	Chi ²
Nourriture commerciale	22/22 (100 %)	22/22 (100 %)	>0,999	Chi ²

La race Européenne représentait respectivement 82 % et 77 % des chats atteints de LDBG ou de MICI. Les autres races présentes étaient le Siamois (3/44), le sacré de Birmanie (1/44), l'Angora (1/44), le Norvégien (1/44), l'Oriental (1/44) et le Persan (2/44).

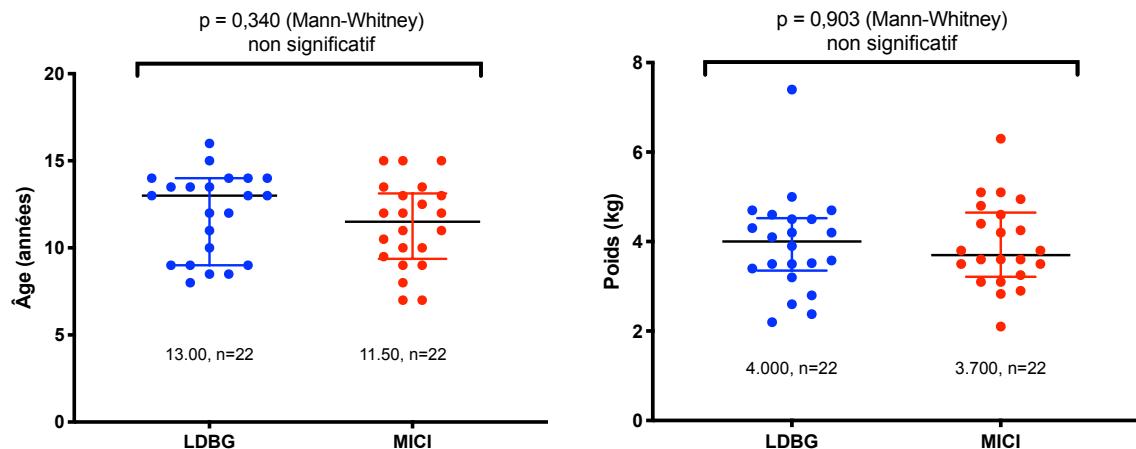
Les mâles sont significativement surreprésentés dans le groupe LDBG avec 73 % de chats mâles versus 36 % dans le groupe MICI ($p = 0,015^*$) (Figure 55). Tous les chats atteints de LDBG ou de MICI étaient stérilisés.

Figure 55 : Distribution du sexe dans les groupes LDBG et MICI.



L'âge médian à la première consultation de gastro-entérologie au CHUVA était respectivement de 13 et 11,5 ans chez les chats atteints de LDBG et MICI ($p = 0,340$) (Figure 56). Le poids médian était de 4 kg chez les sujets atteints de LDBG et de 3,7 kg chez les sujets atteints de MICI ($p = 0,903$) (Figure 56).

Figure 56 : Âge et poids des chats atteints de LDBG ou de MICI. Les médIANES et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



Par ailleurs, 100 % des chats atteints de LDBG ou de MICI ont une ration alimentaire industrielle.

2.3.1.2. Caractéristiques cliniques

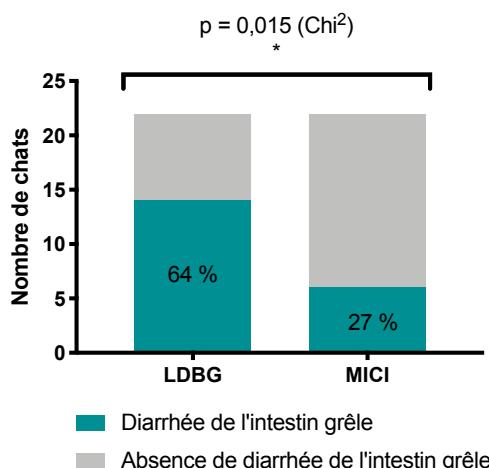
Les caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Caractéristiques cliniques des chats atteints de LDBG ou MICI.

Paramètres (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG (n=22)	MICI (n=22)	p	Test
Amaigrissement	17/22 (77 %)	13/22 (56 %)	0,195	Chi ²
Vomissements	15/22 (68 %)	18/22 (82 %)	0,296	Chi ²
Vomissements alimentaires	12/15 (80 %)	11/19 (58 %)	0,271	Fischer
Vomissements non alimentaires	12/15 (80 %)	13/19 (68 %)	0,697	Fischer
Diarrhée de l'intestin grêle	14/22 (64 %)	6/22 (27 %)	0,015*	Chi ²
Diarrhée de l'intestin grêle parmi les chats ayant des lésions jéjunales	11/18 (61 %)	6/21 (29 %)	0,041*	Chi ²
Diarrhée de l'intestin grêle parmi les chats ayant des lésions jéjunales ou iléales	13/20 (65 %)	6/21 (29 %)	0,019*	Chi ²
Diarrhée du côlon	4/22 (18 %)	6/22 (27 %)	0,721	Fischer
Dysorexie	10/22 (45 %)	15/22 (68 %)	0,128	Chi ²
Léthargie	8/22 (36 %)	13/22 (59 %)	0,131	Chi ²
Polyphagie	6/22 (27 %)	1/22 (5%)	0,095	Fisher
Constipation	1/22 (5 %)	2/22 (9 %)	> 0,999	Fischer
Hématochécie	1/22 (5 %)	6/22 (27 %)	0,095	Fischer
Méléna	1/22 (5 %)	1/22 (5 %)	1,000	Fischer
Durée d'évolution des signes cliniques	365 jours [62-1460]	106,5 jours [7-1095]	0,0003***	Mann-Whitney
Hyperthermie	1/22 (5 %)	2/22 (9 %)	> 0,999	Fischer

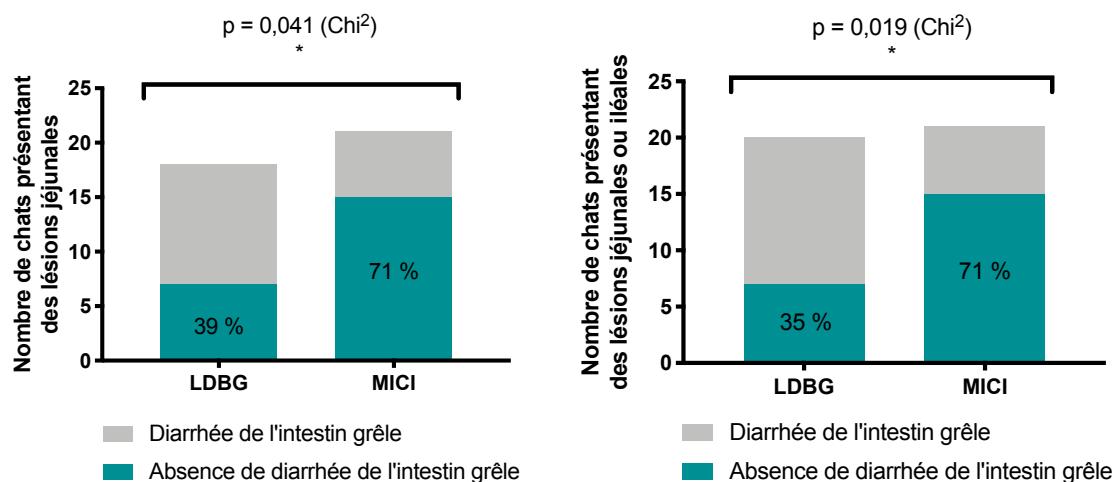
La fréquence d'apparition d'une diarrhée de l'intestin grêle était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG que de MICI (64 % versus 27 %, p = 0,015*) (Figure 57). La fréquence d'apparition d'une diarrhée du côlon est respectivement de 18 % et 27 % chez les chats atteints de LDBG et de MICI (p = 0,721). En revanche, 24 sur 44 chats (55 %) atteints de LDBG ou de MICI ne présentaient pas de diarrhée de l'intestin grêle.

Figure 57 : Fréquence d'apparition d'une diarrhée de l'intestin grêle chez les chats atteints de LDBG versus MICI.



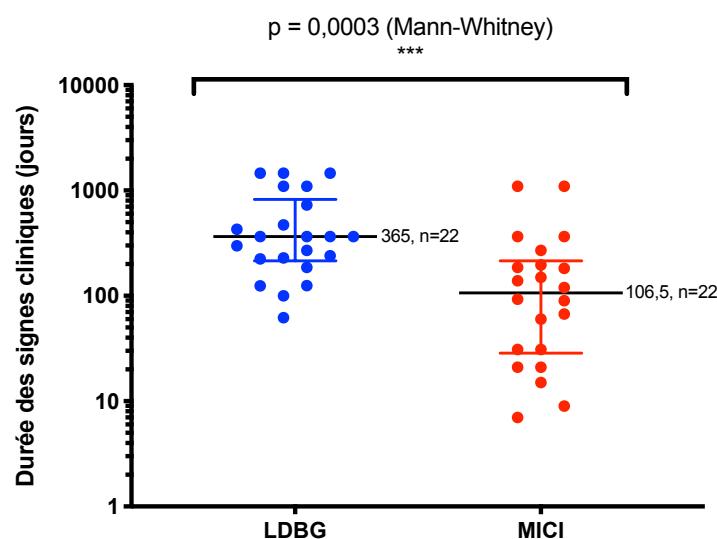
L'absence de diarrhée chez des chats présentant des lésions jéjunales, ou à la fois jéjunales et iléales, ne permettait pas d'exclure un LDBG, alors présent dans 39 % et 35 % respectivement des cas de cette étude (Figure 58).

Figure 58 : Absence de diarrhée de l'intestin grêle chez certains chats atteints de lésions jéjunales et iléales.



La durée d'évolution des signes cliniques à la date de la première consultation en médecine générale ou interne au CHUVA est significativement plus grande chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (médianes respectives de 365 et 106,5 jours, $p = 0,0003^{***}$) (Figure 59).

Figure 59 : Durée d'évolution des signes cliniques à la date de la première consultation en médecine au CHUVA. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



Les données cliniques issues de la palpation abdominale des chats atteints de LDBG ou de MICI sont décrites dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Données cliniques issues de la palpation abdominale dans les groupes LDBG et MICI.

Palpation abdominale (fréquence d'apparition)	LDBG (n=22)	MICI (n=22)	p	Test
Palpation anormale	16/22 (73 %)	18/22 (82 %)	0,721	Fisher
Anses intestinales épaissies	7/16 (44 %)	12/18 (67 %)	0,179	Chi ²
Masse(s)	4/16 (25 %)	1/18 (6 %)	0,164	Fisher
Inconfort, douleur	4/16 (25 %)	6/18 (33 %)	0,715	Fisher

À la palpation abdominale, une majorité de chats présentait des anomalies dans les groupes LDBG et MICI (respectivement 73 % et 82 % [p = 0,721]), avec un épaissement des anses intestinales fréquemment rapporté (respectivement 44 % et 67 % [p = 0,179]). La présence d'un inconfort et/ou d'une douleur à la palpation abdominale était moins fréquente (25 % des LDBG et 33 % des MICI [p = 0,715]). Lorsque la palpation révélait une masse abdominale (25 % des LDBG et 6 % des MICI [p = 0,164]), celle-ci correspondait le plus souvent à un nœud lymphatique mésentérique hypertrophié identifié par la suite à l'échographie abdominale.

2.3.1.3. Caractéristiques biochimiques

Le Tableau 29 présente les caractéristiques biochimiques étudiées lors de la caractérisation du LDBG et de la MICI.

Tableau 29 : Caractéristiques biochimiques d'intérêt étudiées chez les chats atteints de LDBG et de MICI.

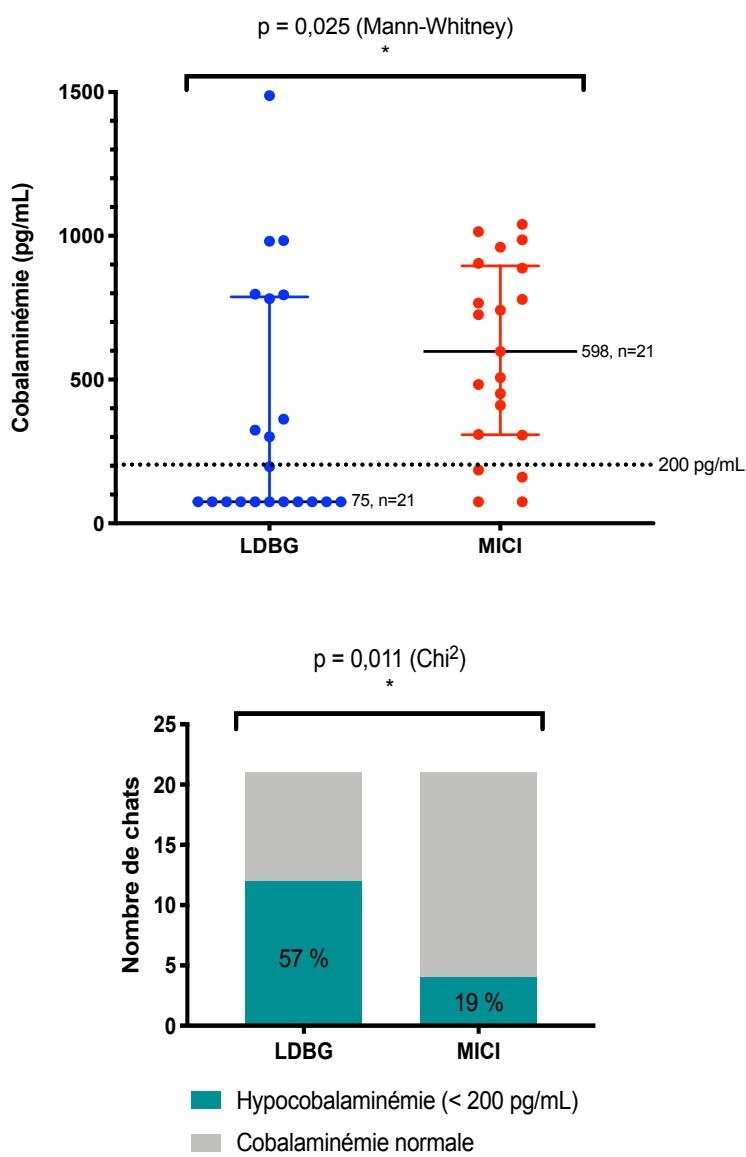
Paramètres biochimiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG (n = 22)	MICI (n = 22)	p	Test
Albuminémie	30 g/L [20-50]	30,5 g/L [22-40]	0,563	Mann-Whitney
Hypoalbuminémie	3/22 (14 %)	7/22 (32 %)	0,281	Fisher
Protéinémie totale	72,5 g/L [59-107]	72,5 g/L [52-85]	0,903	Mann-Whitney
Hypoprotidémie totale	0/22 (0 %)	3/22 (14 %)	0,233	Fisher
ALAT	68,18 U/L [22,48-451]	50 U/L [24-100]	0,020*	Mann-Whitney
PAL	40,65 U/L [10-262]	40,5 U/L [10-155]	0,968	Mann-Whitney
Augmentation des enzymes hépatiques	3/22 (14 %)	0/22 (0 %)	0,233	Fisher
fPL	2,9 [1,11-26] ¹	2,55 [0,5-23] ²	0,410	Mann-Whitney
fPL en excès (> 3,5 µg/L IDEXX®)	6/19 (32 %)	8/22 (36 %)	0,747	Chi ²
Hypophosphorémie	2/21 (10 %)	0/18 (0 %)	0,490	Fisher
Cobalaminémie	75 pg/mL [75-1488] ³	598 pg/mL [75-1040] ⁴	0,025*	Mann-Whitney
Hypocobalaminémie (< 200pg/mL IDEXX®)	12/21 (57 %)	4/21 (19 %)	0,011*	Chi ²

¹sur 19 LDBG, ²sur 22 MICI, ³sur 21 LDBG, ⁴sur 21 MICI

La cobalaminémie était significativement inférieure chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (médianes respectives de 75 et 598 pg/mL, p = 0,025*). Lorsque la cobalaminémie était inférieure à 150 pg/mL, la valeur moyenne de 75 pg/mL a été choisie afin de

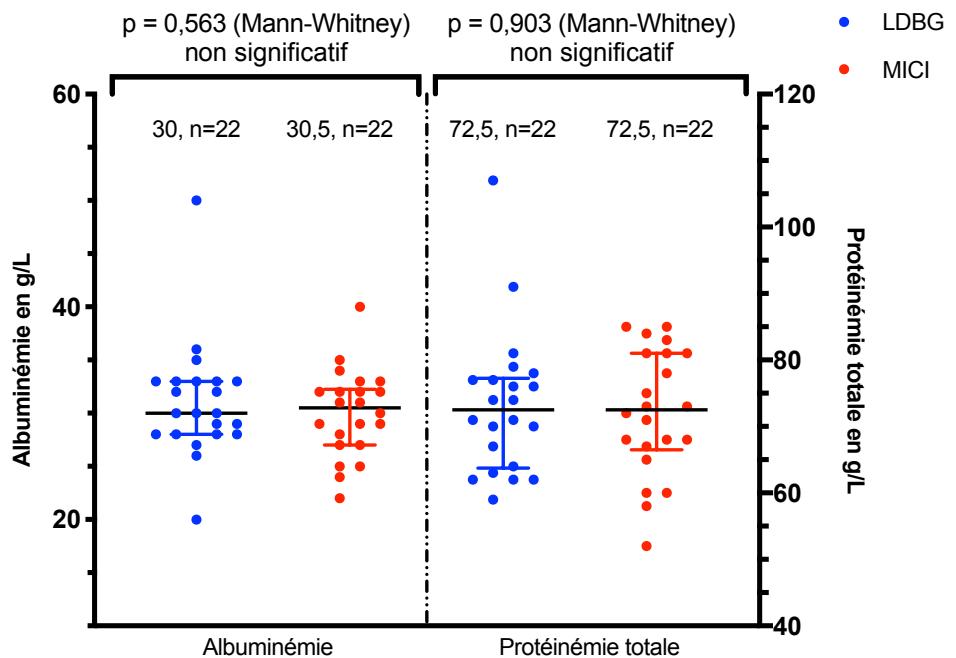
procéder au test statistique de Mann-Whitney. De plus, l'hypocobalaminémie (définie par une cobalaminémie < 200 pg/mL chez IDEXX®) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI (respectivement 57 % et 19 %, $p = 0,011^*$) (Figure 60).

Figure 60 : Cobalaminémie chez les chats atteints de LDBG et MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



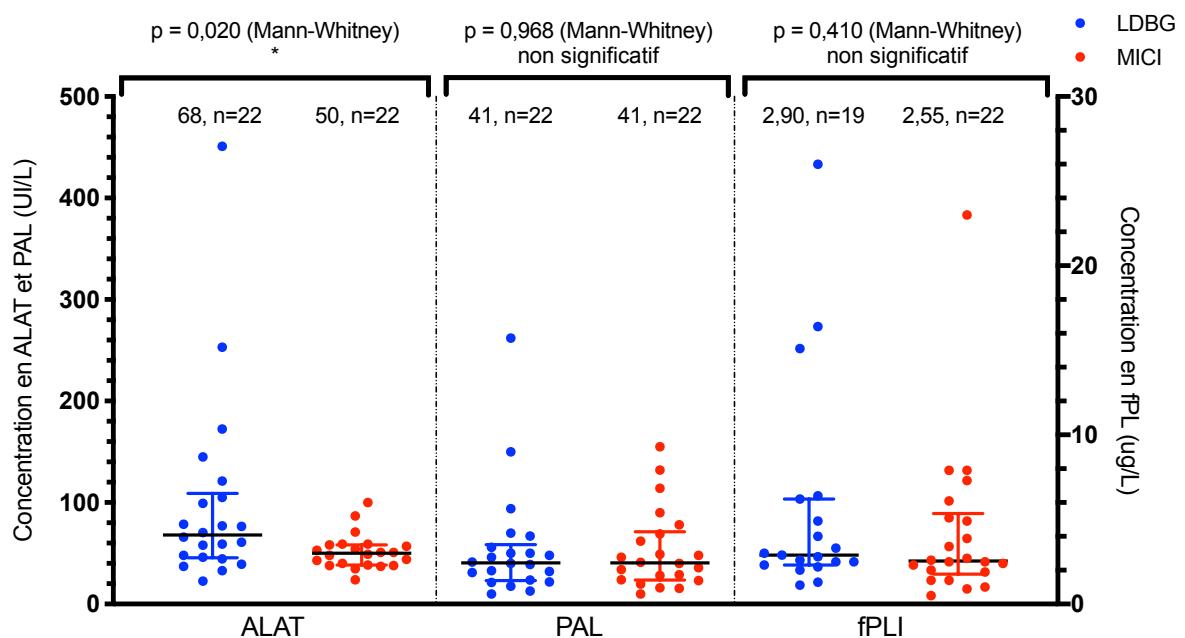
L'hypoalbuminémie et l'hipoprotidémie totale sont peu fréquentes. L'hypoalbuminémie est respectivement retrouvée dans 14 % et 32 % des LGBG et MICI ($p = 0,281$).

Figure 61 : Albuminémie et protéinémie totale dans les groupes LDBG et MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



L'augmentation des enzymes hépatiques a rarement été observée dans les groupes LDBG et MICI (respectivement 14 % et 0 % des cas [$p = 0,233$]). De manière surprenante, l'augmentation de l'enzyme fPLI a été observée chez respectivement 32 % et 36 % des LDBG et MICI ($p = 0,747$) (Figure 62).

Figure 62 : Concentration sérique en ALAT, PAL et fPLI chez les chats atteints de LDBG et de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



Enfin, l'hypophosphorémie est peu rencontrée dans les groupes LDBG et MICI (respectivement dans 10 % et 0 % des cas [p = 0,490]).

Bien que le séquençage complet du virome soit en cours, les tests rapides SNAP® FIV/FeLV n'ont pas mis en évidence d'infections FIV/FeLV au sein de la population de chats atteints de LDBG ou de MICI.

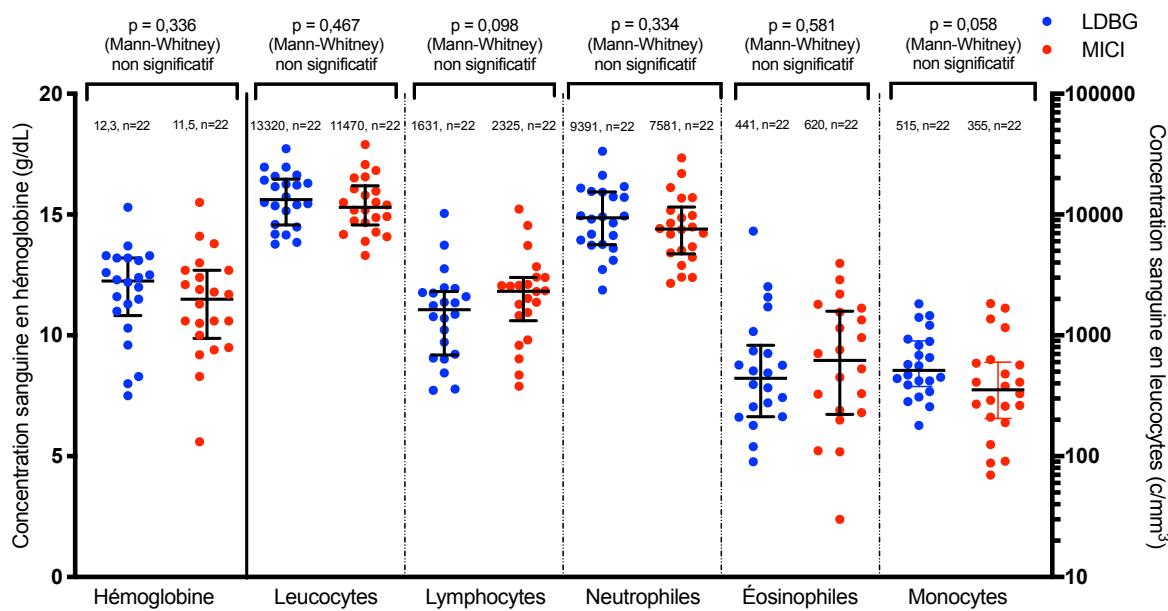
2.3.1.4. Caractéristiques hématologiques

Le Tableau présente les caractéristiques biochimiques étudiées lors de la caractérisation du LDBG et de la MICI.

Paramètres hématologiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG	MICI	p	Test
Hémoglobinémie	12,25 [7,5-15,3]	11,5 [5,6-15,5]	0,336	Mann-Whitney
Anémie	4/22 (18 %)	6/22 (27 %)	0,721	Fisher
Leucocytes	13320 [5690-35200]	11470 [4600-38020]	0,467	Mann-Whitney
Leucocytose	6/22 (27 %)	4/22 (18 %)	0,721	Fisher
Leucopénie	0/22 (0 %)	0/22 (0 %)	> 0,999	Fisher
Neutrophiles	9391 [2380-33468]	7581 [2700-29430]	0,334	Mann-Whitney
Neutrophilie	8/22 (36 %)	5/22 (23 %)	0,322	Chi ²
Neutropénie	0/22 (0 %)	1/22 (5 %)	> 0,999	Fisher
Éosinophiles	441 [1-7290]	620 [1-3940]	0,581	Mann-Whitney
Éosinophilie	2/22 (9 %)	3/22 (14 %)	> 0,999	Fisher
Éosinopénie	2/22 (9 %)	2/22 (9 %)	> 0,999	Fisher
Lymphocytes	1631 [352-10224]	2325 [380-11100]	0,098	Mann-Whitney
Lymphocytose	1/22 (5 %)	1/22 (5 %)	> 0,999	Fisher
Lymphopénie	8/22 (36 %)	5/22 (23 %)	0,322	Chi ²
Monocytes	515 [180-1830]	355 [70-1840]	0,058	Mann-Whitney
Monocytose	9/22 (41 %)	5/22 (23 %)	0,196	Chi ²
Monocytopénie	0/22 (0 %)	1/22 (5 %)	> 0,999	Fisher

Les principales anomalies hématologiques sont une lymphopénie et une neutrophilie, toutes deux présentes dans respectivement 36 % et 23 % des LDBG et MICI (p = 0,322). Une leucocytose et une anémie modérée sont observées en plus faible proportion : une leucocytose dans respectivement 27 % et 18 % des LDBG et MICI (p = 0,721), et une anémie modérée dans 18 % et 27 % des LDBG et MICI (p = 0,721). La leucopénie, la neutropénie, l'éosinophilie, l'éosinopénie et la lymphocytose sont des anomalies hématologiques rarement observées au sein de nos cohortes (taux de prévalence < 15 % et p > 0,999) (Figure 63).

Figure 63 : Données hématologiques des groupes LDBG et MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



2.3.1.5. Caractéristiques échographiques

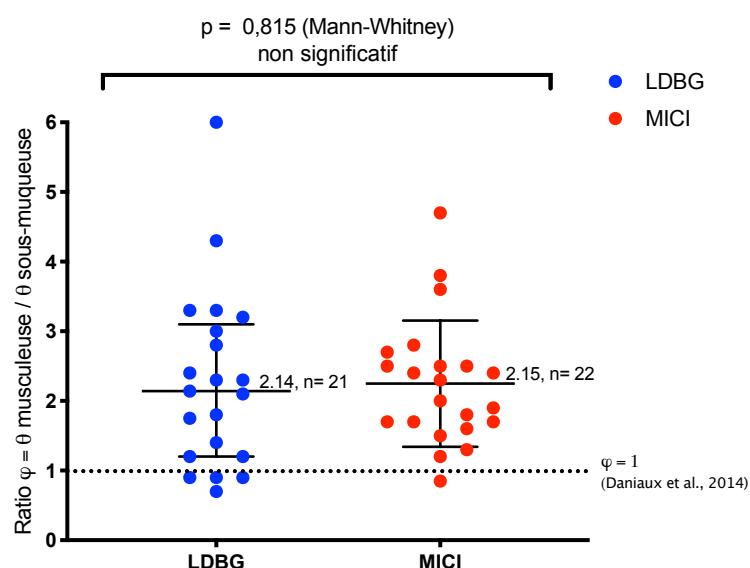
Le Tableau 30 présente les caractéristiques échographiques étudiées dans cette présente thèse. D'autres caractéristiques feront l'objet d'un travail futur avec les docteurs J. Fages et D. Penninck et ne seront pas mentionnées dans ce manuscrit.

Tableau 30 : Paramètres échographiques étudiés chez les chats atteints de LDBG et de MICI.

Paramètre échographique (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG	MICI	p	Test
Épanchement abdominal	10/22 (45 %)	3/22 (14 %)	0,021*	Chi ²
Épanchement abdominal minime	8/10 (80 %)	3/3 (14 %)	/	/
Épanchement abdominal sévère	2/10 (20 %)	0/3 (0 %)	/	/
Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais	6,7 mm (n=20)	4,2 mm (n=17)	0,0009***	Mann-Whitney
Épaisseur du NL mésentérique \geq 5 mm	15/20 (75 %)	6/17 (35 %)	0,015*	Chi ²
Épaisseur du NL mésentérique \geq 6 mm	13/20 (65 %)	3/17 (18 %)	0,0038**	Chi ²
Lésions hépatiques	10/22 (45 %)	10/19 (53 %)	0,647	Chi ²
Lésions pancréatiques	5/19 (26 %)	5/21 (24 %)	>0,999	Fisher
Lésions de la vésicule biliaire	5/18 (28 %)	5/18 (28 %)	>0,999	Chi ²
Rapport φ (musculaire / sous- muqueuse)	2,14 [0,7-6]	2,15 [0,85-4,7]	0,815	Mann-Whitney
φ > 1 (Daniaux <i>et al.</i> , 2014)	17/21 (81 %)	21/22 (95 %)	0,185	Fisher

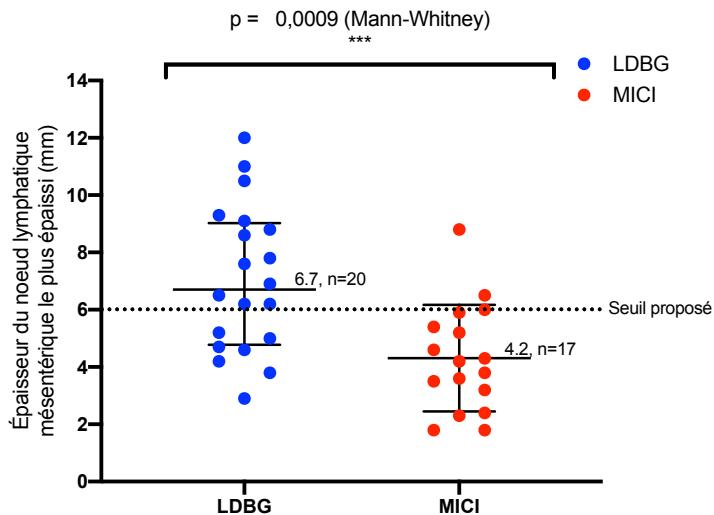
L'échographie abdominale a documenté un épaississement diffus de la muscleuse chez la plupart des chats atteints de LDBG et MICI. Le ratio φ a été défini comme le rapport de l'épaisseur de la muscleuse (θ muscleuse) sur l'épaisseur de la sous-muqueuse (θ sous-muqueuse). Un rapport $\varphi > 1$, défini comme anormal par Daniaux *et al.* (2014), a été observé chez 81 % des chats atteints de LDBG versus 95 % de MICI ($p = 0,185$). La médiane des rapports φ dans les groupes LDBG et MICI sont respectivement de 2,14 mm et 2,15 mm ($p = 0,815$) (Figure 64).

Figure 64 : Rapport φ défini comme le rapport de l'épaisseur de la muscleuse (θ muscleuse) sur l'épaisseur de la sous-muqueuse (θ sous-muqueuse), chez les chats atteints de LDBG et de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



La médiane de l'épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épaisse est significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG (6,7 mm) que chez les chats atteints de MICI (4,2 mm) ($p = 0,0009^{***}$) (Figure 65). Une lymphadénomégalie mésentérique supérieure à 6 mm était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI (65 % et 18 % respectivement, $p = 0,0038^{**}$) (Figure 66).

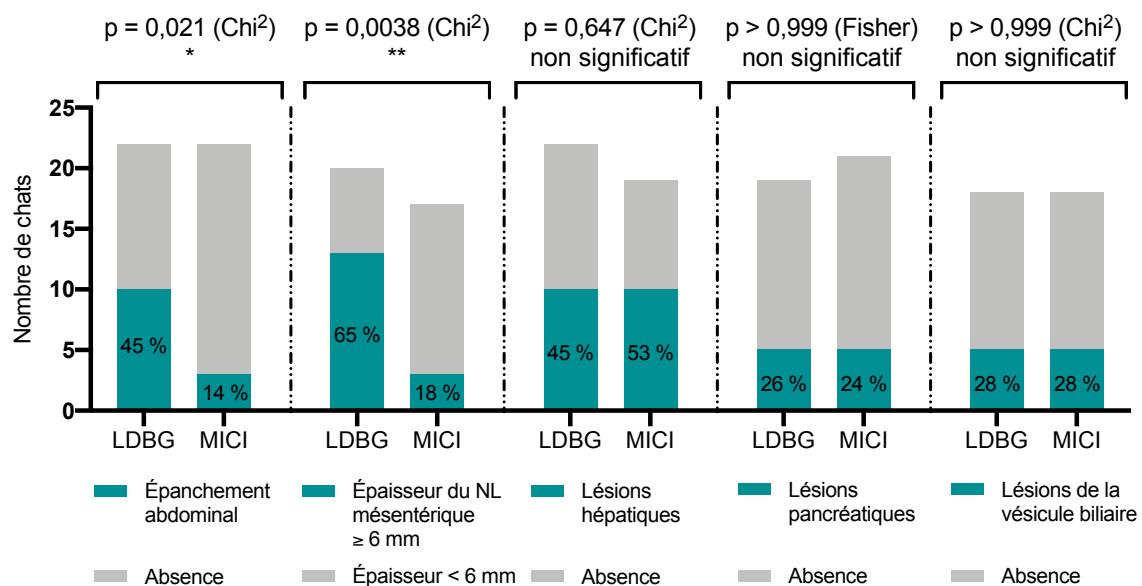
Figure 65 : Médiane de l'épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais chez les chats atteints de LDBG et de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



Un épanchement abdominal, même minime, était significativement plus fréquent dans les cas de LDBG que de MICI (45 % versus 14 %, $p = 0,021^*$). Sur les 10 chats atteints de LDBG et présentant un épanchement abdominal, 8 d'entre eux présentaient un épanchement minime. Les chats atteints de MICI pour lesquels un épanchement abdominal a été observé, présentaient tous un épanchement minime (Figure 66). Le liquide abdominal analysé a révélé un transsudat modifié.

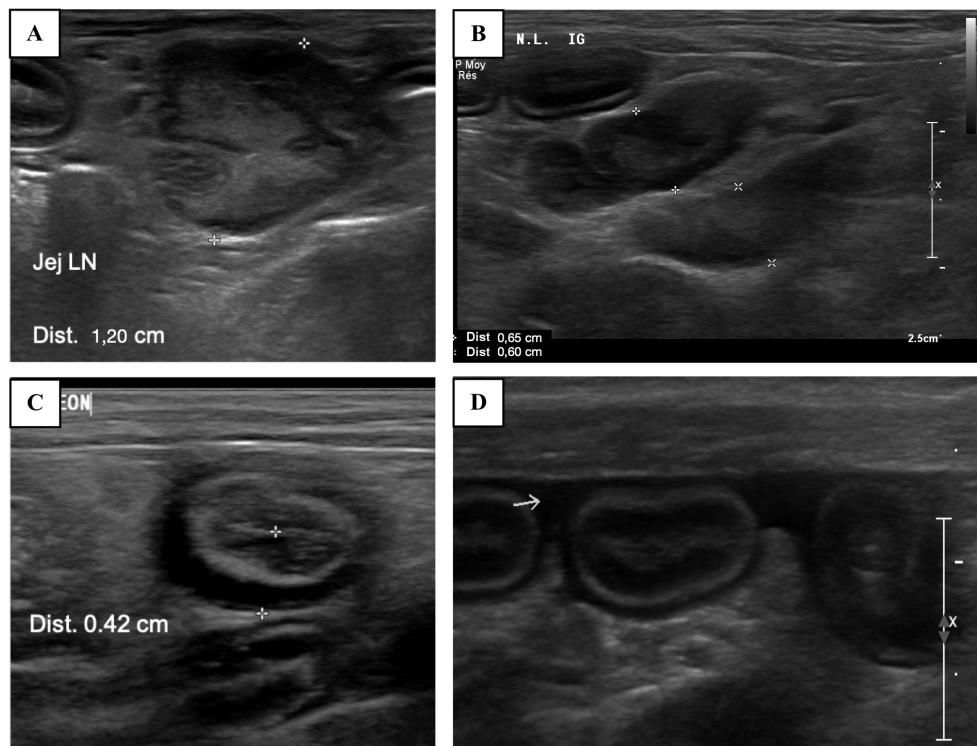
Des lésions hépatiques (hépatomégalie, hypoéchogénicité, hyperéchogénicité, hétérogénéité, et/ou lésions focales nodulaires) sont présentes dans 45 % des LDBG et 53 % des MICI ($p = 0,647$). Des lésions pancréatiques (taille augmentée, hypoéchogénicité, hyperéchogénicité, hétérogénéité, graisse pancréatique hyperéchogène et/ou lésions focales nodulaires) sont présentes dans 26 % des LDBG et 24 % des MICI ($p > 0,999$). Enfin, une augmentation du volume de la vésicule biliaire et/ou un contenu hyperéchogène ont été observés dans 28 % des LDBG et 28 % des MICI ($p > 0,999$) (Figure 66).

Figure 66 : Présentation des paramètres échographiques binaires étudiés au sein des populations LDBG et MICI.



La Figure 67 présente des images échographiques de lymphadénomégalie mésentérique, d'épaississement de la musculeuse, et d'épanchement abdominal, observées chez les chats atteints de LDBG ou de MICI.

Figure 67 : Lymphadénomégalie mésentérique (A et B), épaissement pariétal et notamment de la musculeuse (C) et épanchement abdominal (D) observés dans notre cohorte. Crédit photographique : service d'imagerie de l'EnvA.

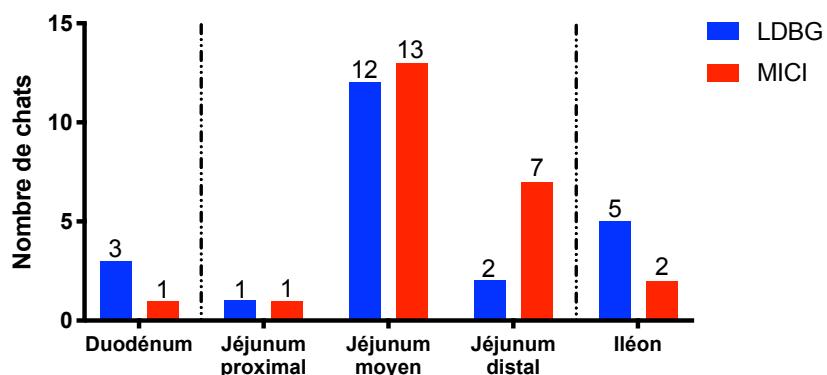


2.3.1. Localisations intestinales

Des biopsies de pleine épaisseur par laparotomie ont été prélevées chez 41 chats sur 44. Des biopsies superficielles ont été obtenues par endoscopie digestive chez les trois chats restants pour lesquels la laparotomie exploratrice a été déclinée par les propriétaires (1 LDBG et 2 MICI).

Les localisations digestives des lésions de LDBG et MICI sont illustrées à la Figure 68. Certains MICI ou LDBG atteignent plusieurs segments intestinaux.

Figure 68 : Localisations digestives des LDBG et MICI de la cohorte.



2.3.1. Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques

2.3.1.1. Histologie

Le Tableau 31 présente les paramètres histologiques étudiés dans la caractérisation des chats atteints de LDBG et de MICI.

Tableau 31 : Caractéristiques histologiques étudiées chez les chats atteints de LDBG et de MICI.

Paramètres histologiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	LDBG	MICI	p	Test
Épithélium infiltré par des lymphocytes (IEL)	19/22 (86 %)	3/22 (14 %)	<0,0001****	Chi ²
Épithélium avec motifs (nids et/ou plaques) de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)	11/22 (50 %)	1/22 (5 %)	0,0007***	Chi ²
Épithélium sévèrement infiltré de manière diffuse par des lymphocytes intra-épithéliaux	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*	Fisher
<i>Lamina propria</i> avec des zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*	Fisher
Gradient lymphocytaire basillo-apexien dans la <i>lamina propria</i>	9/22 (41 %)	1/22 (5 %)	0,004**	Chi ²
Atrophie villositaire	19/22 (86 %)	2/22 (9 %)	<0,0001****	Chi ²
Cryptes : hyperplasie compensatrice	17/22 (77 %)	6/22 (27 %)	0,0009***	Chi ²
Cryptes : apoptose épithéliale	1/22 (5 %)	8/22 (36 %)	0,021*	Fisher
Cryptes : cryptites lymphocytaires	20/22 (91 %)	5/22 (23 %)	<0,0001****	Chi ²
Cryptes : cryptites neutrophiliques	3/22 (14 %)	8/22 (32 %)	0,150	Chi ²
Abcès cryptiques	6/22 (27 %)	5/22 (23 %)	0,728	Chi ²
Cellularité lymphocytaire augmentée (score 1, 2 ou 3 sur 3)	22/22 (100 %)	21/22 (95 %)	>0,999	Fisher
Cellularité lymphocytaire de la <i>lamina propria</i> moyennement à fortement augmentée soit un score de 2 ou 3 sur 3	21/22 (95 %)	3/22 (14 %)	<0,0001****	Chi ²
Infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse	15/22 (68 %)	2/22 (9 %)	<0,0001****	Chi ²
Infiltration lymphocytaire de la muscleuse	10/21 ¹ (48 %)	0/20 ² (0 %)	0,0005***	Fisher
Infiltration lymphocytaire de la séreuse	5/21 ¹ (24 %)	0/20 ² (0 %)	0,048*	Fisher
Monomorphisme de la population leucocytaire	19/22 (86 %)	0/22 (0 %)	<0,0001****	Chi ²

¹1 cas prélevé par endoscopie ; ²2 cas prélevés par endoscopie

L'épithélium villositaire était significativement plus souvent infiltré par de petits lymphocytes chez les chats atteints de LDBG (86 %) que de MICI (14 %) ($p < 0,0001****$). Un épithélium infiltré se caractérisait soit par la présence de nids ou de plaques de petits lymphocytes, soit par la présence d'un infiltrat diffus sévère (pouvant par ailleurs masquer la présence de nids ou de plaques). Les motifs épithéliaux (nids et/ou plaques) sont significativement plus fréquents chez les chats atteints de LDBG

(50 %) versus MICI (5 %) ($p = 0,0007^{***}$) (Figure 70 et Figure 75). Une infiltration diffuse et sévère de l'épithélium villositaire est significativement plus fréquente dans les cas de LDBG (23 %) que de MICI (0 %) ($p = 0,049^*$). Les caractéristiques de l'infiltration lymphocytaire de l'épithélium chez les chats atteints de LDBG et de MICI sont présentées dans la Figure 69.

Figure 69 : Caractéristiques de l'infiltration lymphocytaire de l'épithélium chez les chats atteints de LDBG et de MICI.

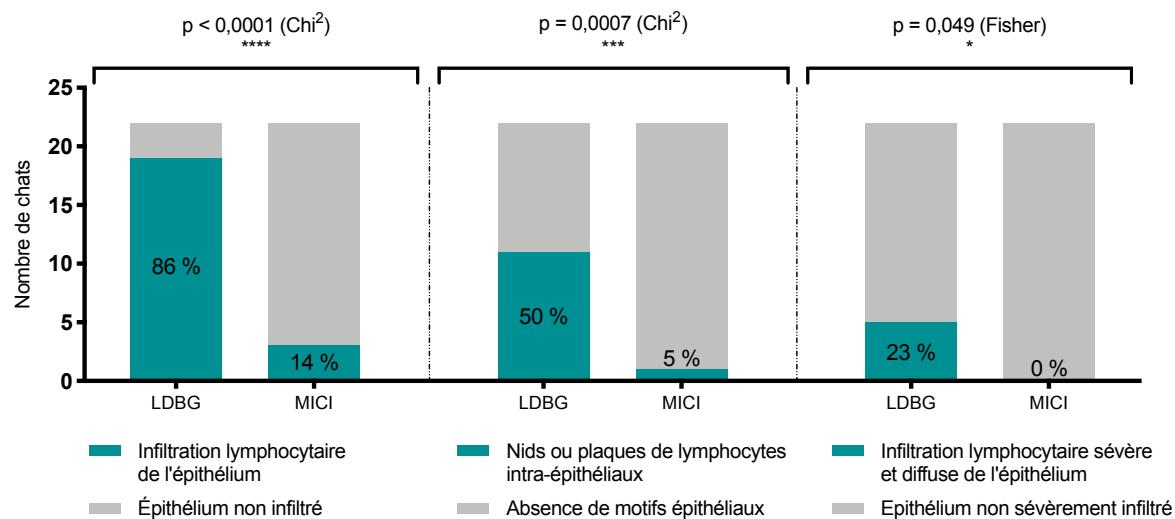
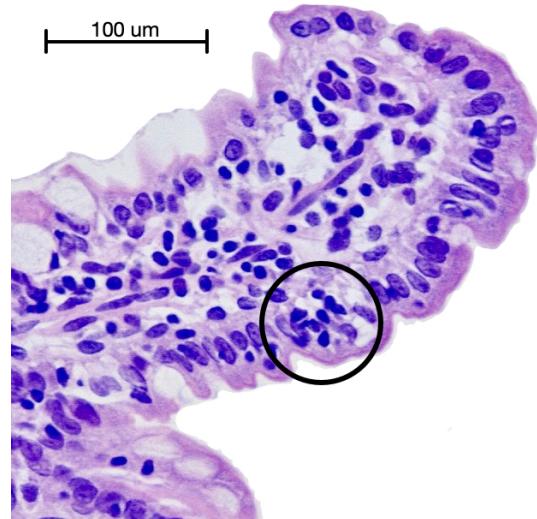


Figure 70 : Nid de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) (cercle noir) chez un chat atteint de LDBG (coloration HES) (crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA).



Une atrophie villositaire était significativement plus souvent retrouvée chez les chats atteints de LDBG (86 %) que chez les chats atteints de MICI (9 %) ($p < 0,0001^{****}$). Une hyperplasie compensatrice des cryptes était significativement plus fréquemment observée chez les chats atteints de LDBG (77 %) que de MICI (27 %) ($p = 0,0009^{***}$). Les figures d'apoptoses épithéliales sont significativement plus fréquentes chez les chats atteints de MICI (36 %) que de LDBG (5 %) ($p=0,021^*$). Les cryptites lymphocytaires sont significativement plus fréquentes chez les chats atteints

de LDBG (91 %) versus MICI (23 %) ($p < 0,0001^{****}$) alors que les cryptites neutrophiliques sont plus fréquemment retrouvées chez les chats atteints de MICI (36 %) versus LDBG (14 %) ($p = 0,150$). Des abcès cryptiques ont été relevés chez 27 % des LDBG et 23 % des MICI ($p = 0,728$). Les anomalies histologiques des villosités et des cryptes chez les chats atteints de LDBG et MICI sont présentées dans la Figure 71 et la Figure 72.

Figure 71 : Anomalies villositaires et cryptiques à l'histologie dans les groupes LDBG et MICI. Les pourcentages affichés correspondent aux pourcentages de chats atteints de LDBG ou de MICI présentant l'anomalie.

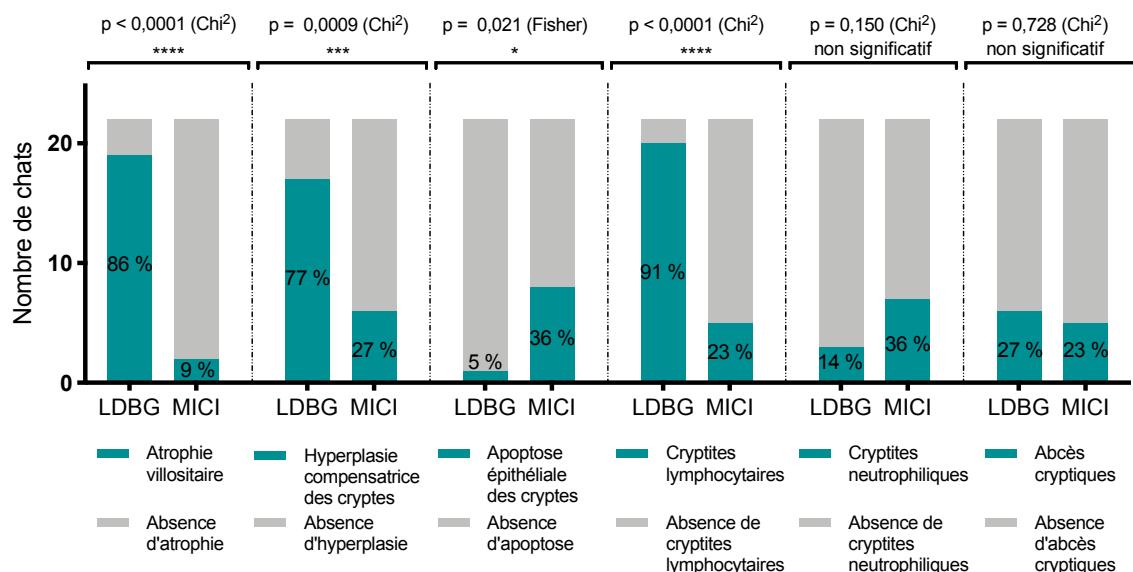
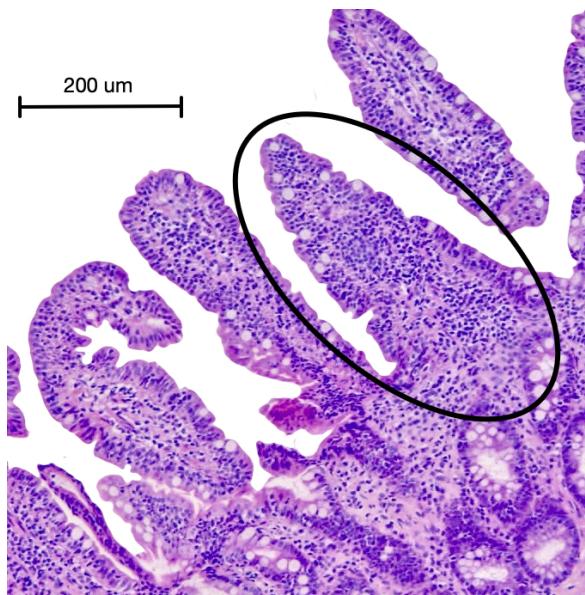
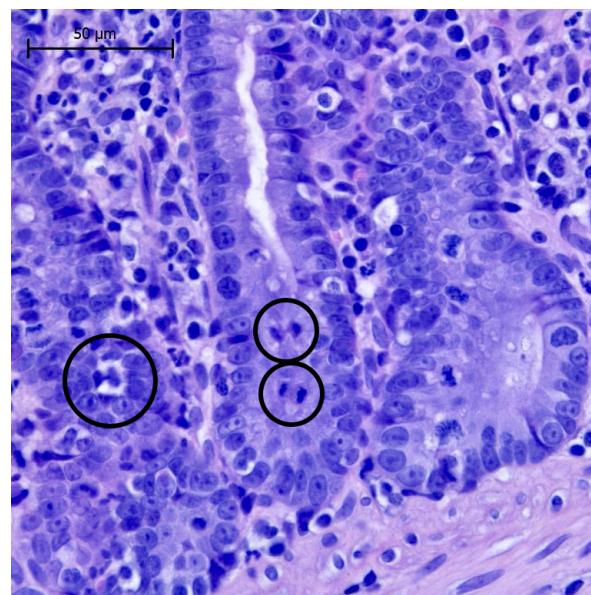


Figure 72 : Images histologiques d'anomalies villositaires et cryptiques rencontrées chez les chats atteints de LDBG et de MICI (colorations HES) (crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA).

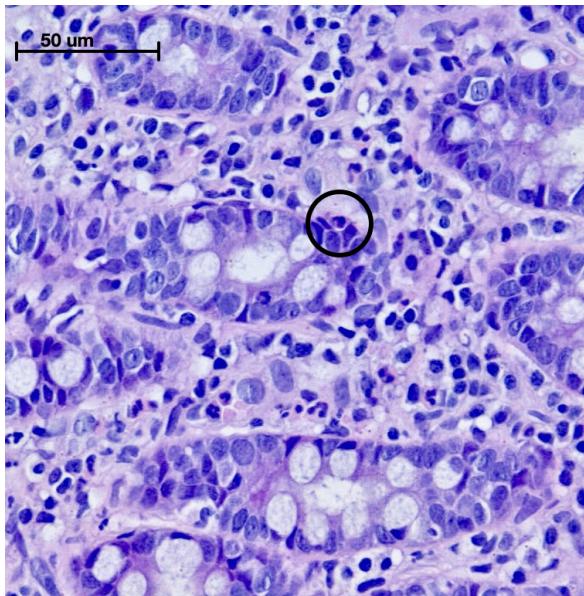
Atrophie villositaire modérée (villosité trapue entourée) chez un chat atteint de LDBG.



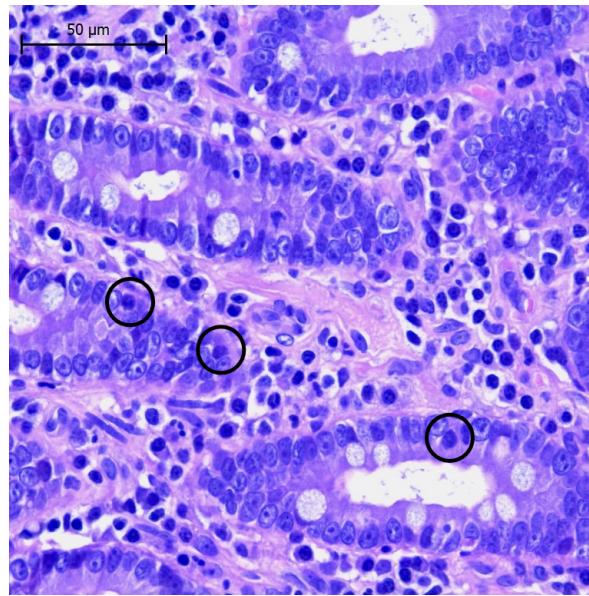
Hyperplasie compensatrice des cryptes avec mitoses visibles (entourées) chez un chat atteint de LDBG.



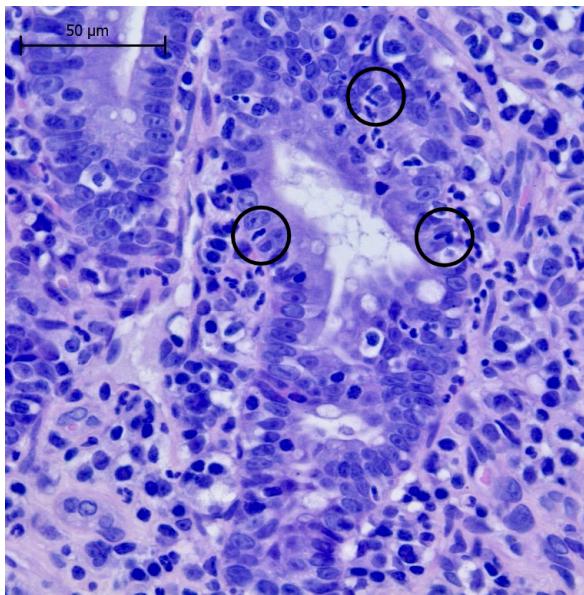
Apoptose épithéliale (entourée) chez un chat atteint de MICI.



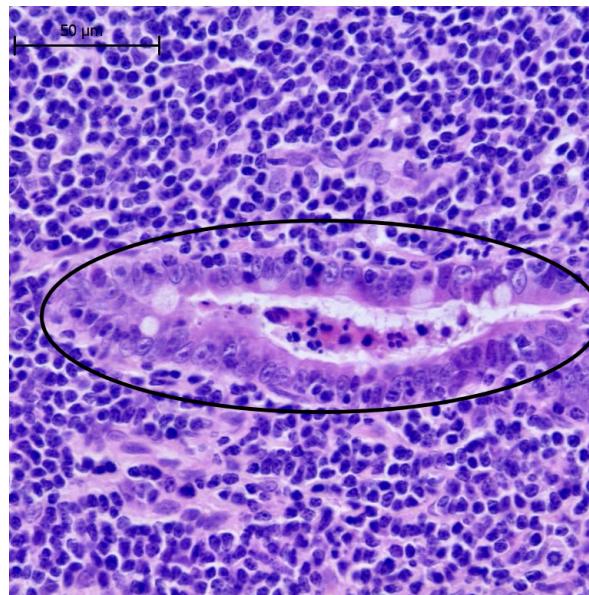
Cryptites lymphocytaires (lymphocytes entourés) chez un chat atteint de MICI.



Cryptites neutrophiliques (neutrophiles entourés) chez un chat atteint de LDBG.



Abcès cryptique (entouré) avec de nombreux neutrophiles dans la lumière cryptique, chez un chat atteint de LDBG.

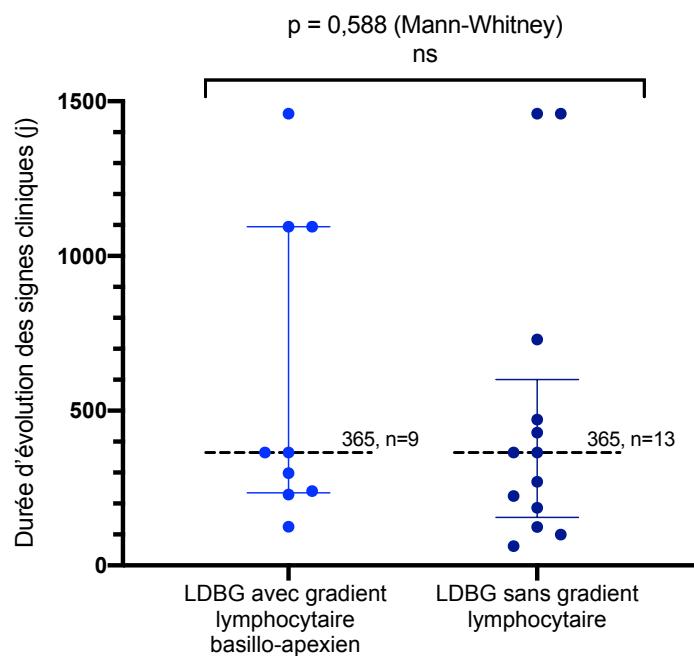


La *lamina propria* était significativement plus souvent hétérogène, avec des zones d'hyperinfiltration lymphocytaire, chez les chats atteints de LDBG (23 %) (Figure 75) ; en revanche, la distribution des lymphocytes dans la *lamina propria* était homogène chez tous les chats atteints de MICI ($p = 0,049^*$). L'infiltration lymphocytaire de la *lamina propria* décrivait un gradient basillo-apexien (densité de l'infiltrat lymphocytaire supérieure dans l'apex des villosités) chez 41 % des chats atteints de LDBG et 5% des chats atteints de MICI (différence significative, $p=0,004^{**}$) (Figure 76). Un chat classé dans le groupe MICI, présentait aux deux lectures « à l'aveugle », un faible gradient basillo-apexien. Ce gradient a été réévalué lors d'une seconde lecture : une bande de fibrose dans le

chorion profond, peu infiltrée par des lymphocytes, donnait l'impression d'un « pseudo-gradient » par contraste avec l'infiltration lymphocytaire du chorion villositaire.

Parmi les chats atteints de LDBG, la durée médiane d'évolution des signes cliniques avant la première consultation au CHUVA est de 365 jours à la fois pour les chats présentant un gradient lymphocytaire basillo-apexien et pour les chats ne présentant pas de gradient ($p = 0,588$) (Figure 73).

Figure 73 : Durée d'évolution des signes cliniques des chats atteints de LDBG et présentant ou non un gradient lymphocytaire basillo-apexien.



La cellularité lymphocytaire de la *lamina propria* était augmentée (grade 1, 2 ou 3 sur 3) chez 100 % des chats atteints de LDBG et 95% des chats atteints de MICI ($p > 0,999$). En revanche, une cellularité lymphocytaire de la *lamina propria* modérément à fortement augmentée (grade 2 ou 3) était significativement plus souvent observée chez les chats atteints de LDBG (95 %) que chez les chats atteints de MICI (14 %) ($p < 0,0001****$) (Figure 79). Les caractéristiques de l'infiltration lymphocytaire dans la *lamina propria* chez les chats atteints de LDBG et de MICI sont présentées dans la Figure 74.

Une population lymphocytaire monomorphe était significativement plus fréquemment observée chez les chats atteints de LDBG (86 %) ; tous les chats atteints de MICI présentaient un infiltrat leucocytaire polymorphe ($p < 0,0001****$) (Figure 79). Les compositions leucocytaires de la *lamina propria* chez les chats atteints de LDBG et de MICI sont illustrées à la Figure 77.

Figure 74 : Caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire dans la lamina propria chez les chats atteints de LDBG et de MICI. Les pourcentages affichés correspondent aux pourcentages de chats atteints de LDBG et de MICI présentant la lésion.

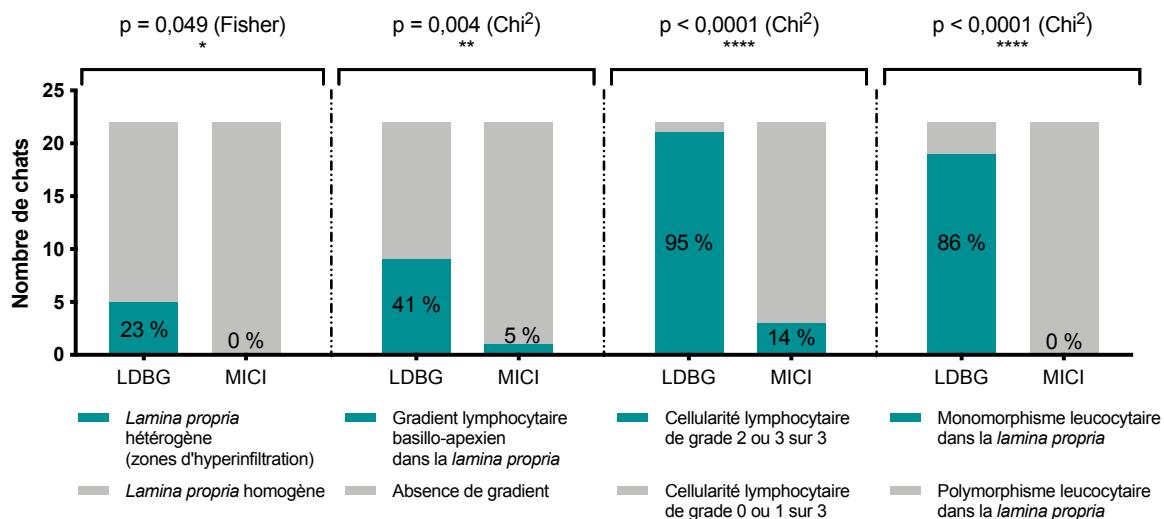


Figure 75 : Lamina propria comportant des zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire (cercle noir) associées à des plaques de lymphocytes intra-épithéliaux (ovale noir), chez un chat atteint de LDBG (crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA).

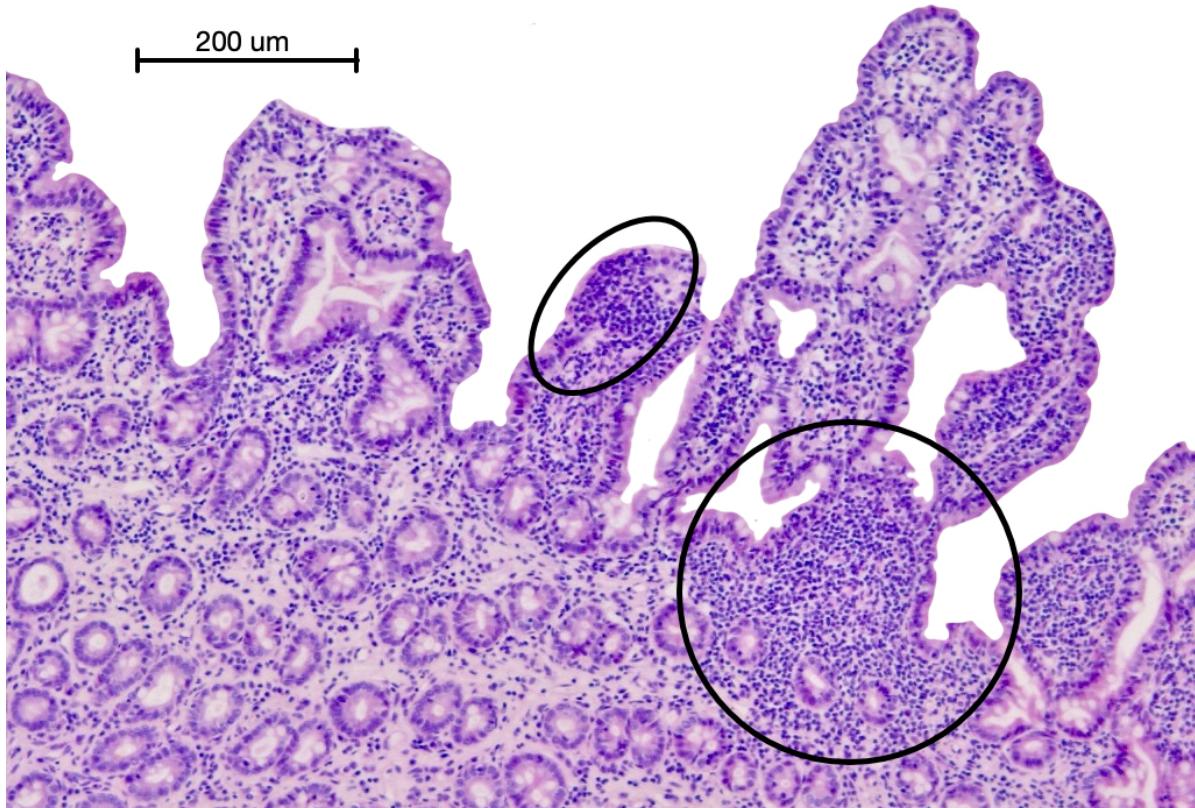


Figure 76 : Gradient lymphocytaire basillo-apexien, significativement plus fréquent lors de LDBG (crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA et Dr Valérie Freiche)

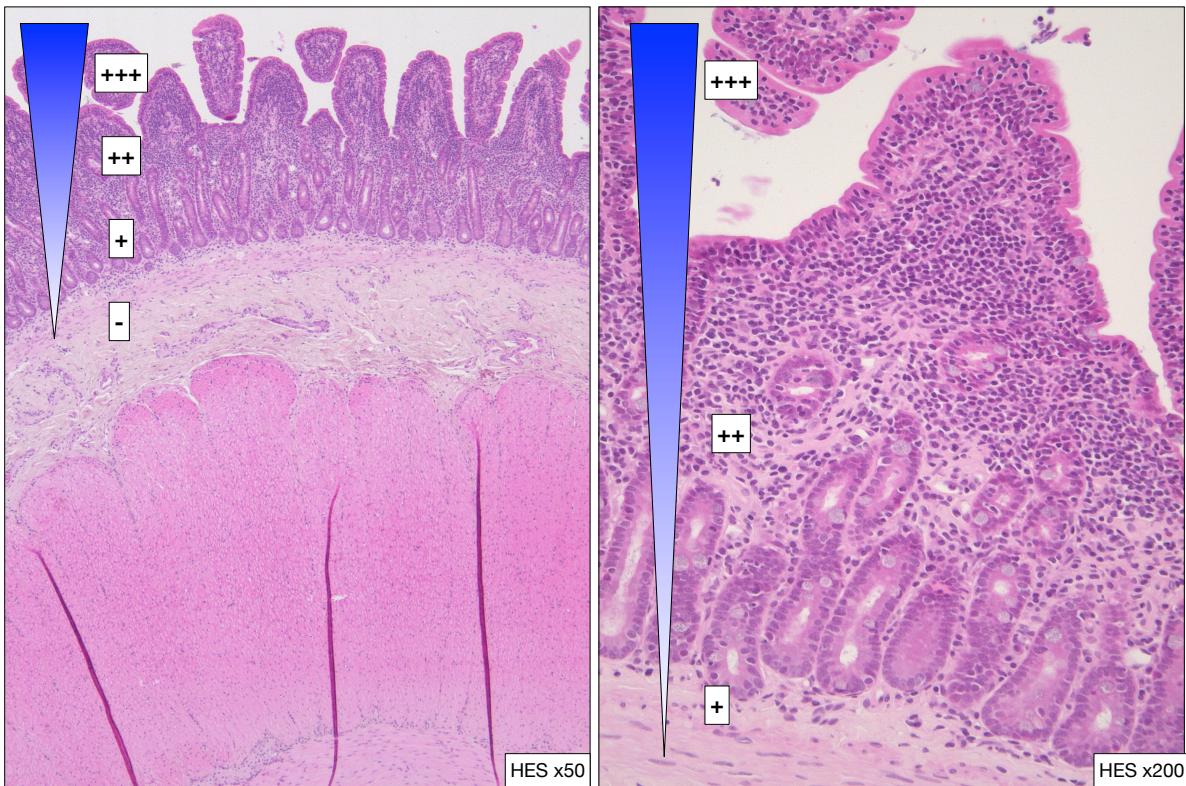
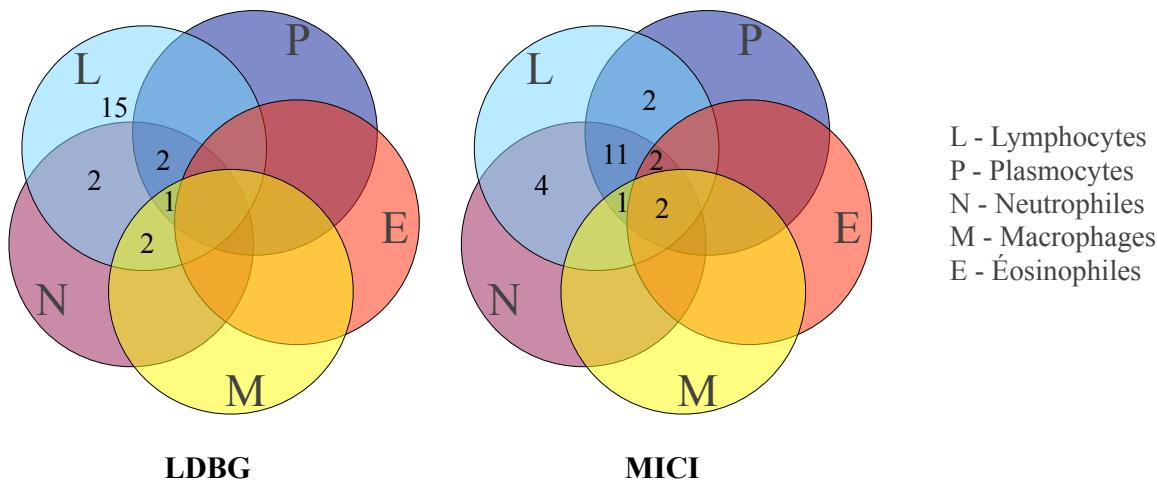


Figure 77 : Composition de l'infiltration leucocytaire de la lamina propria chez les chats atteints de LDBG et de MICI.



Une infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse est significativement plus fréquente lors de LDBG (68 %) que lors de MICI (9 %) ($p < 0,0001^{****}$). Une infiltration lymphocytaire de la muscleuse et une infiltration lymphocytaire de la séreuse étaient significativement plus fréquentes lors de LDBG (respectivement chez 48 % ($p = 0,0005^{***}$) et 24 % ($p = 0,048^*$) des chats atteints de LDBG) ; aucun chat atteint de MICI ne présentait une infiltration lymphocytaire de la muscleuse ni de la séreuse. Des illustrations d'infiltration lymphocytaire des couches profondes sont présentées à la Figure 79.

Figure 78 : Infiltration lymphocytaire des couches profondes (sous-muqueuse, musculeuse et séreuse) chez les chats atteints de LDBG et de MICI. Les pourcentages affichés correspondent aux pourcentages de chats atteints de LDBG ou de MICI présentant la lésion.

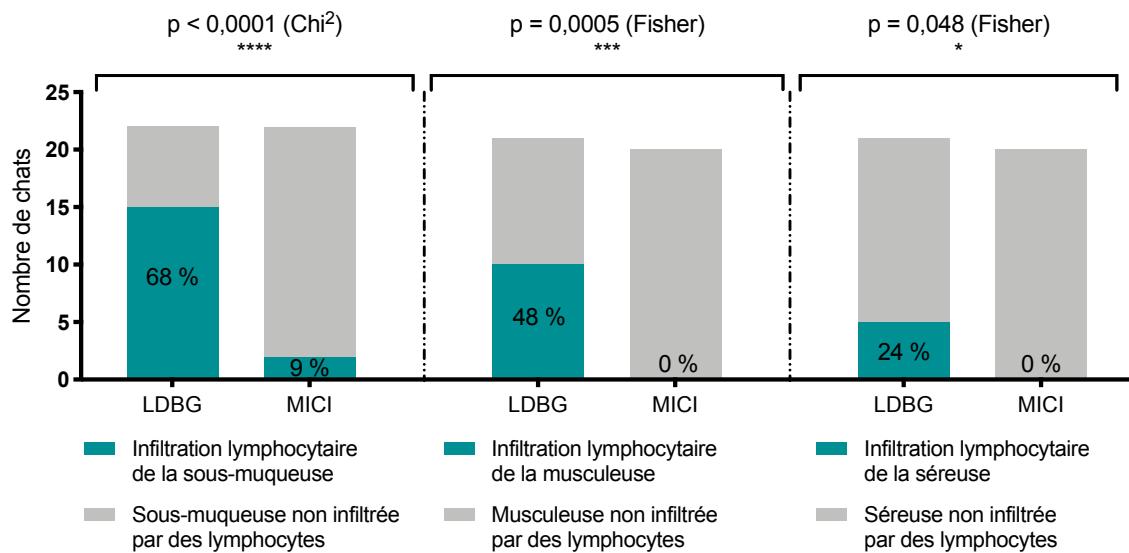
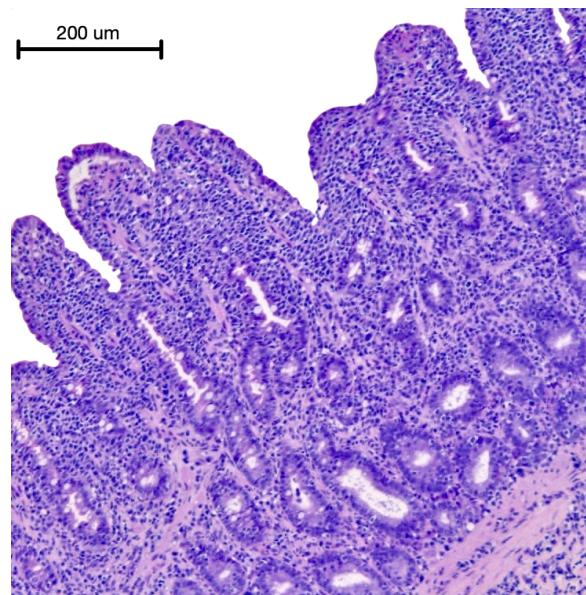


Figure 79 : Images histologiques de l'infiltration lymphocytaire dans la lamina propria et dans les couches profondes chez des chats atteints de LDBG ou de MICI (crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA).

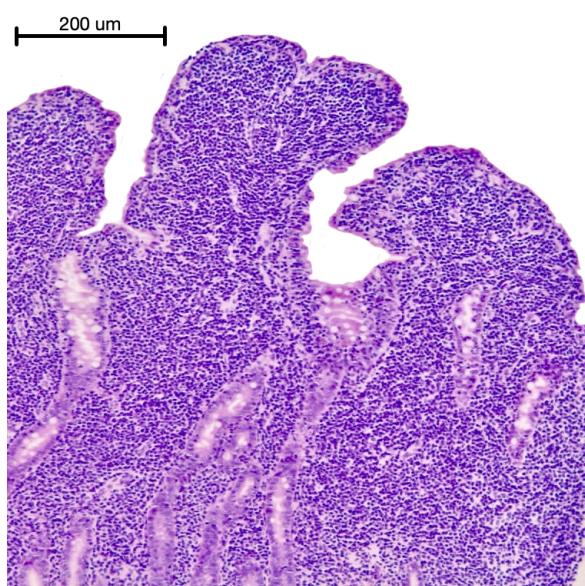
Cellularité lymphocytaire de grade 1 sur 3 chez un chat atteint de MICI (coloration HES).



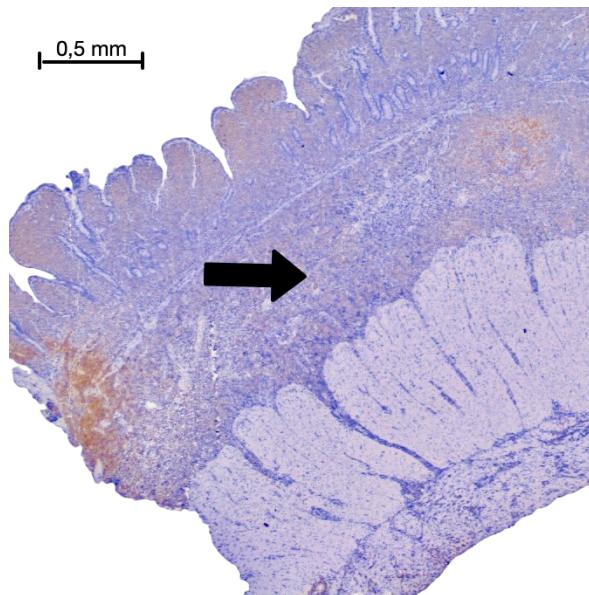
Cellularité lymphocytaire de grade 2 sur 3 chez un chat atteint de LDBG (coloration HES).



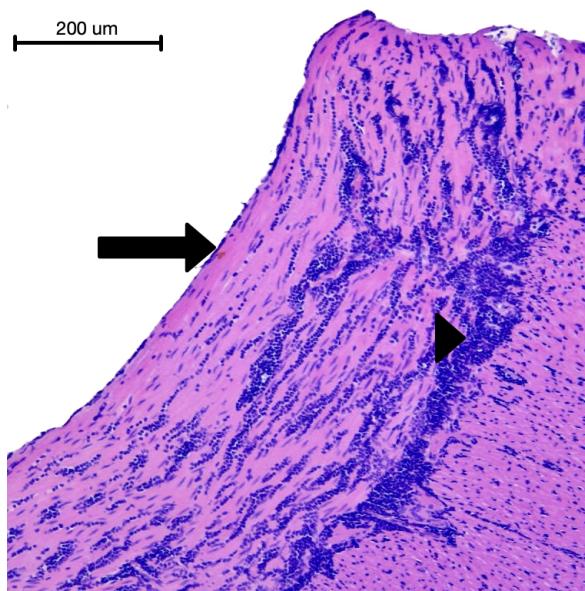
Cellularité lymphocytaire de grade 3 sur 3 chez un chat atteint de LDBG (coloration HES).



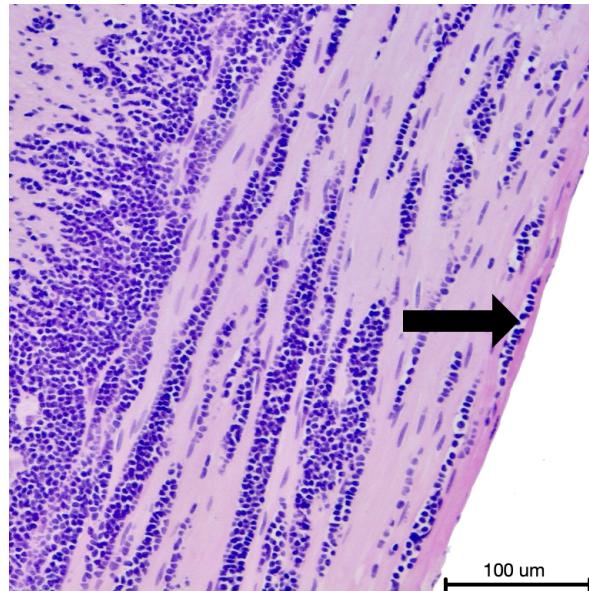
Infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse (flèche) chez un chat atteint de LDBG (immunohistochimie CD3).



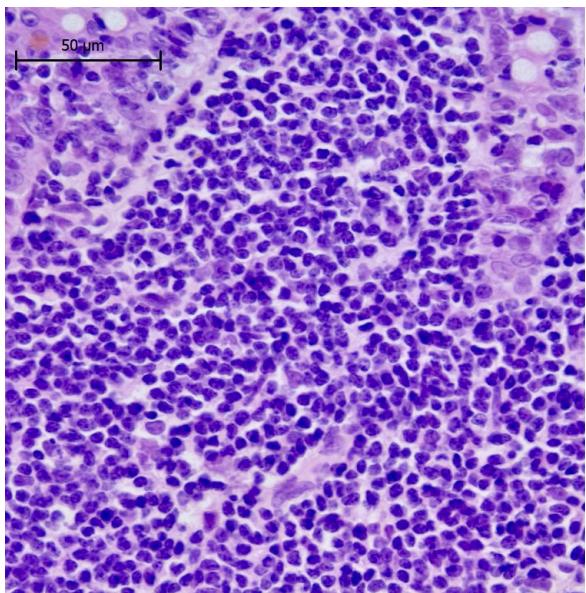
Infiltration lymphocytaire de la musculeuse (tête de flèche) et séreuse (flèche) chez un chat atteint de LDBG (coloration HES).



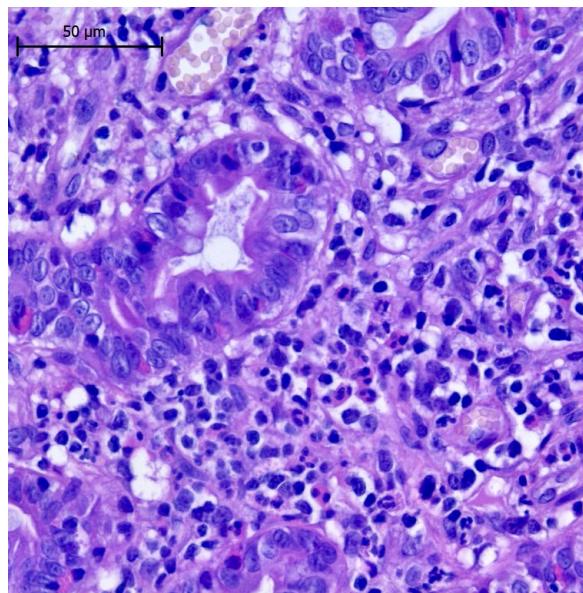
Infiltration lymphocytaire jusqu'à la séreuse (flèche) chez un chat atteint de LDBG (coloration HES).



Monomorphisme lymphocytaire dans la lamina propria chez un chat atteint LDBG (coloration HES).



Polymorphisme leucocytaire dans la lamina propria chez un chat atteint de MICI (coloration HES).

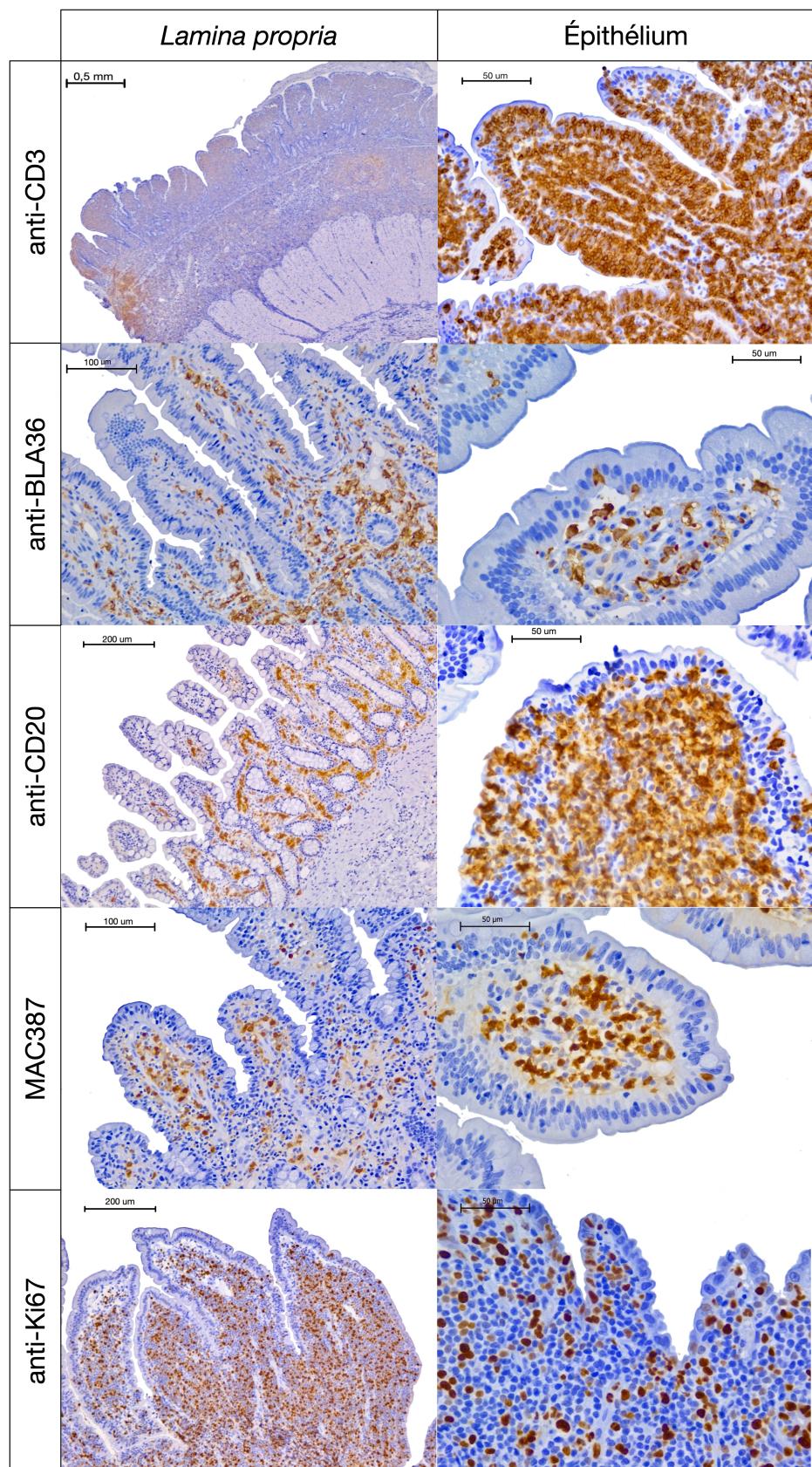


2.3.1.2. Analyses immunohistochimiques

2.3.1.2.1. Marquages obtenus

La Figure 80 présente les marquages immunohistochimiques obtenus : anti-CD3 (lymphocytes T), anti-BLA36 (lymphocytes B), anti-CD20 (lymphocytes B), MAC387 (macrophages et neutrophiles), anti-Ki67 (marqueurs de prolifération cellulaire). Le marquage CD79 a été réalisé au laboratoire de l'ENVT, mais l'anticorps anti-CD79 utilisé s'est révélé non spécifique et le bruit de fond était trop important pour pouvoir interpréter les résultats obtenus.

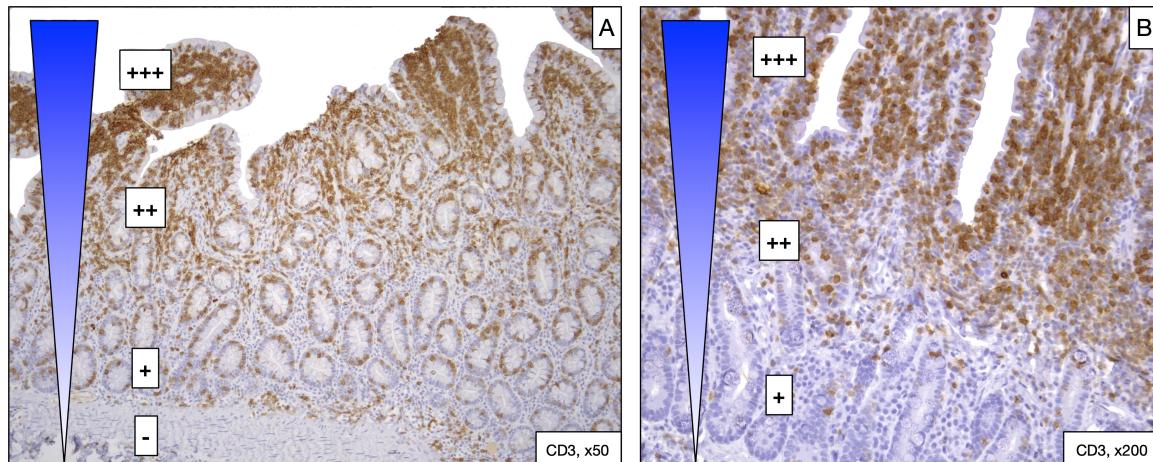
*Figure 80 : Marquages immunohistochimiques obtenus
(crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA).*



2.3.1.2.2. Gradient basillo-apexien et motifs épithéliaux

Les gradients basillo-apexiens observés sur les coupes HES chez 9 chats atteints de LDBG et 1 chat atteint de MICI, sont retrouvés en immunohistochimie. L'immunohistochimie met également en évidence l'épithéliotropisme lymphocytaire, la présence de nids et/ou de plaques de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL), et la présence de zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire dans la *lamina propria* (Figure 81).

Figure 81 : Gradient basillo-apexien observé avec un anticorps anti-CD3 (marquant les lymphocytes T) chez deux chats atteints de LDBG. La figure A montre également des villosités plus infiltrées que d'autres, désignées sous le terme de lamina propria hétérogène (crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA et Dr V. Freiche).



2.3.1.2.3. Analyses immunohistochimiques semi-quantitatives

Le Tableau 32 présente les analyses statistiques (médianes, valeurs minimales et maximales, tests statistiques) des résultats semi-quantitatifs immunohistochimiques obtenus.

Tableau 32 : Résultats semi-quantitatifs immunohistochimiques chez les chats atteints de LDBG ou de MICI.

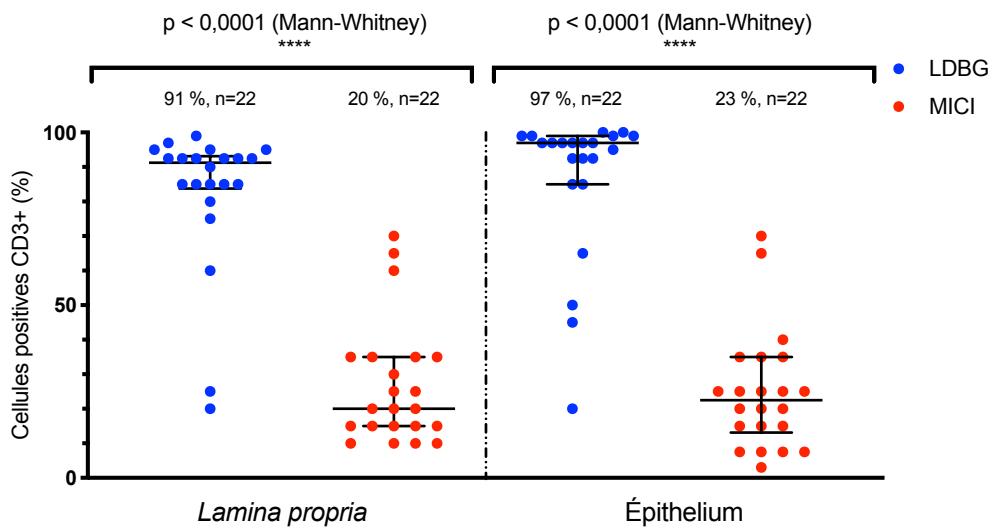
Paramètres immunohistochimiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)		LDBG	MICI	p	Test
Expression de CD3	<i>Lamina propria</i>	91,3 [20-99]	20 [10-70]	<0,0001****	Mann-Whitney
	Épithélium	97 [20-100]	22,5 [3-70]	<0,0001****	Mann-Whitney
Expression de BLA36	<i>Lamina propria</i>	25 [10-45]	30 [25-70]	0,0012**	Mann-Whitney
	Épithélium	3 [0-7,5]	1 [0-5]	0,0006***	Mann-Whitney
Expression de CD20 ¹	<i>Lamina propria</i>	30 [10-80]	80 [60-95] ²	<0,0001****	Mann-Whitney
	Épithélium	5 [1-5]	5 [0-5] ²	0,804	Mann-Whitney
Expression de MAC387	<i>Lamina propria</i>	5 [1-30] ³	7,5 [3-50] ³	0,068	Mann-Whitney
	Épithélium	0 [0-3] ³	0 [0-1] ³	0,045*	Mann-Whitney
Expression de Ki67	<i>Lamina propria</i>	30 [7,5-65]	10 [5-50]	0,0001***	Mann-Whitney
	Expression ≥ 20% dans la <i>lamina propria</i>	18/22 (82 %)	7/22 (32 %)	0,0008***	Chi ²
	Épithélium	20 [5-45]	5 [1-25]	<0,0001****	Mann-Whitney
	Expression ≥ 20% dans l'épithélium	13/22 (59 %)	1/22 (5 %)	0,0001***	Chi ²

¹Lecture uniquement réalisée par Julie Bruneau à la date de la rédaction du manuscrit, ²20 chats (2 blocs épuisés), ³21 chats (1 marquage non interprétable)

2.3.1.2.4. Expression de l'épitope CD3 (lymphocytes T)

Les médianes des niveaux d'expression de l'épitope CD3 dans la *lamina propria* et dans l'épithélium sont significativement plus élevées chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI, avec des médianes respectives de 91,3 % et 20 % dans la *lamina propria* ($p < 0,0001^{****}$) et de 97 % et 22,5 % dans l'épithélium ($p < 0,0001^{****}$) (Figure 82).

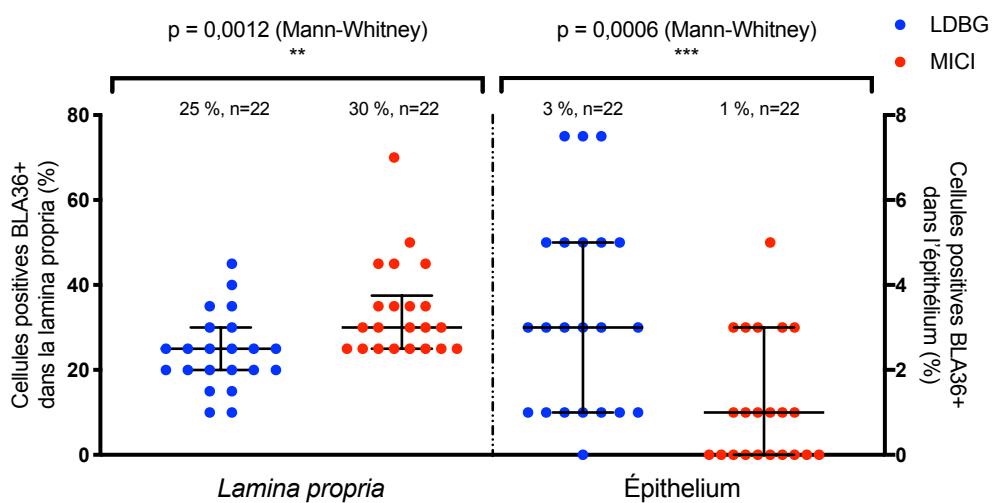
Figure 82 : Niveaux d'expression de l'épitope CD3 dans la *lamina propria* et dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG ou de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



2.3.1.2.5. Expression de l'épitope BLA36 (lymphocytes B)

La médiane du niveau d'expression de BLA36 dans la *lamina propria* est significativement plus élevée chez les chats atteints de MICI (30 %) que chez les chats atteints de LDBG (25 %) ($p = 0,0012^{**}$). De façon surprenante, une tendance opposée est observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression de BLA36 est significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG (3 %) versus MICI (1 %) ($p = 0,0006^{***}$) (Figure 83).

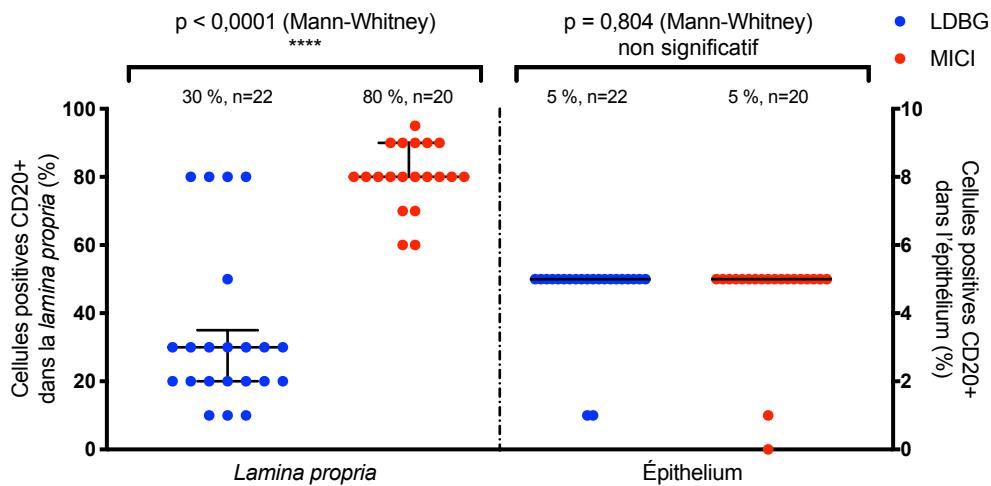
Figure 83 : Niveau d'expression de l'épitope BLA36 dans la *lamina propria* et dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG ou de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



2.3.1.2.6. Expression de l'épitope CD20 (lymphocytes B)

La médiane du niveau d'expression de l'épitope CD20 dans la *lamina propria* est significativement plus élevée chez les chats atteints de MICI (80 %) que chez les chats atteints de LDBG (30 %) ($p < 0,0001****$). En revanche, les médianes du niveau d'expression de CD20 dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG et chez les chats atteints de MICI sont égales à 5 % ($p = 0,804$) (Figure 84).

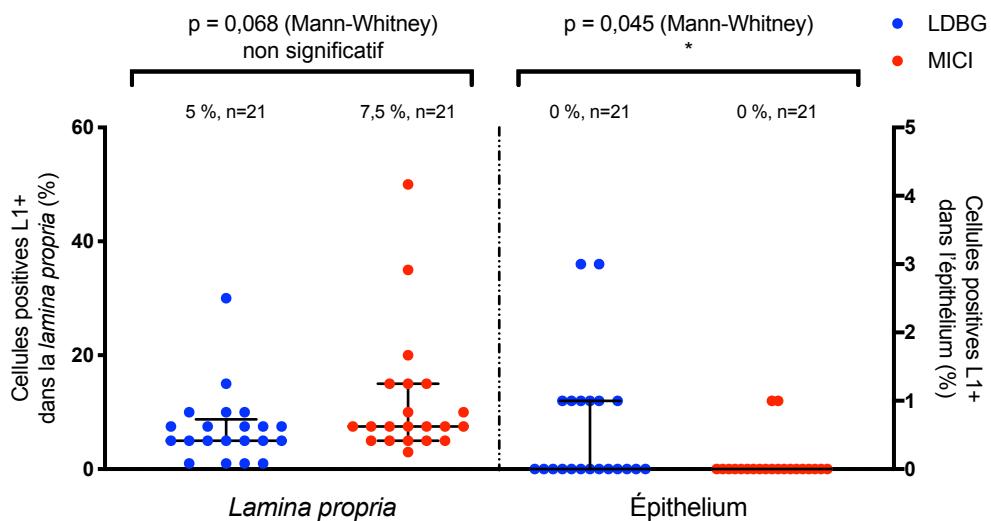
Figure 84 : Niveau d'expression de l'épitope CD20 dans la lamina propria et dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG ou de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



2.3.1.2.7. Expression de l'épitope L1 - anticorps MAC387 (macrophages et polynucléaires neutrophiles)

L'expression de l'épitope L1 par les macrophages et neutrophiles dans les groupes LDBG et MICI est faible, que ce soit dans la *lamina propria* (médianes respectives de 5 et 7,5 [%] [$p = 0,068$]) ou dans l'épithélium (médianes de 0 dans les deux groupes [$p = 0,045^*$]) (Figure 85).

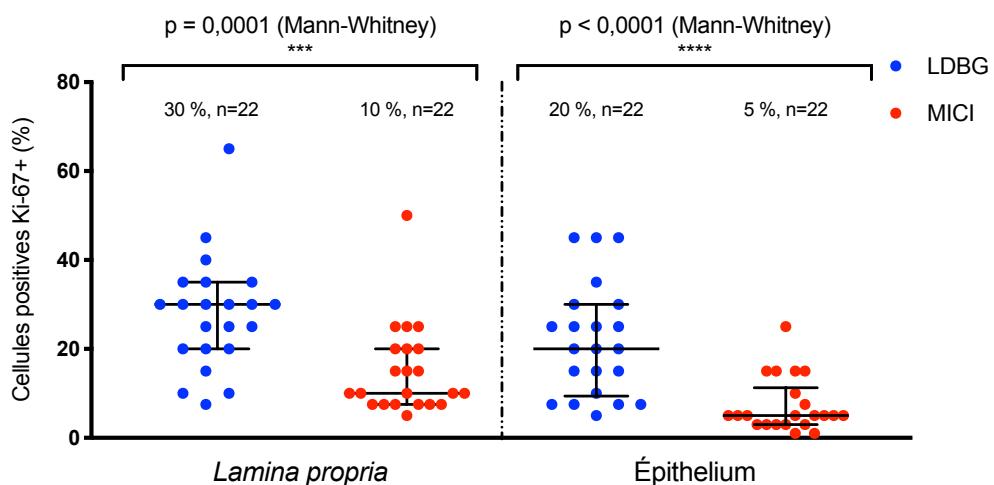
Figure 85 : Niveau d'expression de l'épitope L1 (anticorps MAC387) dans la lamina propria et dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG ou de MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



2.3.1.2.8. Expression de l'épitope Ki-67 (marqueur de prolifération)

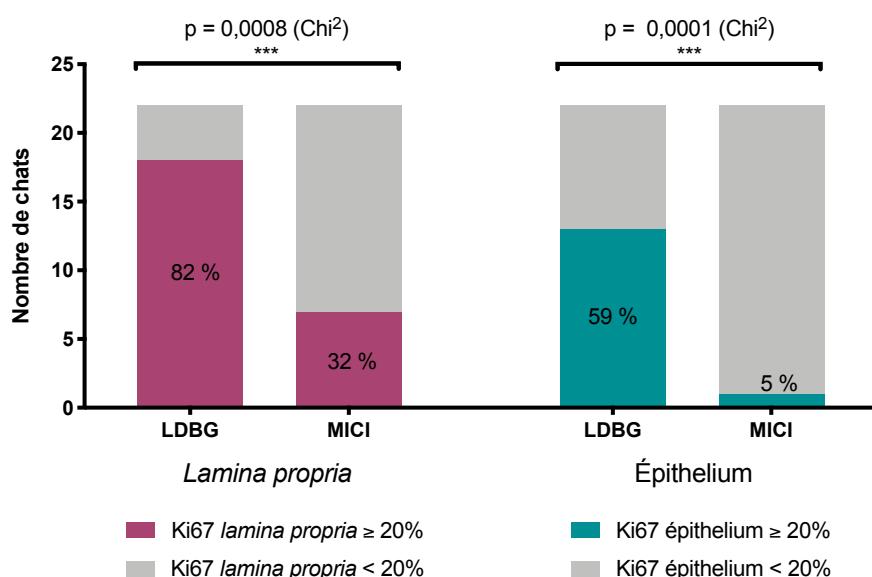
La médiane du niveau d'expression de l'index de prolifération cellulaire Ki-67 dans la *lamina propria* est significativement plus élevée dans le groupe LDBG (30 %) que dans le groupe MICI (10 %) ($p = 0,0001^{***}$). Une tendance similaire est observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression de Ki-67 est de 20 % chez les chats atteints de LDBG contre 5 % chez les chats atteints de MICI ($p < 0,0001^{****}$) (Figure 86).

Figure 86 : Niveau d'expression de l'épitope Ki-67 dans la lamina propria et dans l'épithélium, dans les groupes LDBG et MICI. Les médianes et quartiles sont représentés sur les nuages de points.



La mise en place d'une valeur seuil arbitraire du niveau d'expression de l'épitope Ki-67 à 20 % semble pertinente puisque le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki-67 supérieur ou égal à 20 % est significativement plus élevé dans le groupe LDBG que dans le groupe MICI, à la fois dans la *lamina propria* (respectivement 18/22 et 7/22 [$p = 0,0008^{***}$]) et dans l'épithélium (respectivement 13/22 et 1/22 [$p = 0,0001^{***}$]) (Figure 87).

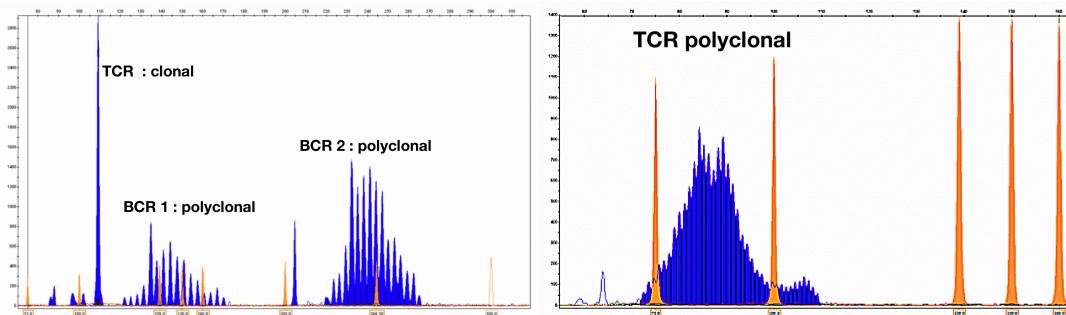
Figure 87 : Valeur seuil du niveau d'expression de l'épitope Ki-67 proposée à 20 %, à la fois dans la lamina propria et dans l'épithélium.



2.3.1.3. Clonalité

La Figure 88 illustre les résultats obtenus lors de réarrangements monoclonal et polyclonal du TCR, réalisés par le laboratoire Genefast®.

Figure 88 : Réarrangement monoclonal (à gauche) et réarrangement polyclonal (à droite) du TCR.



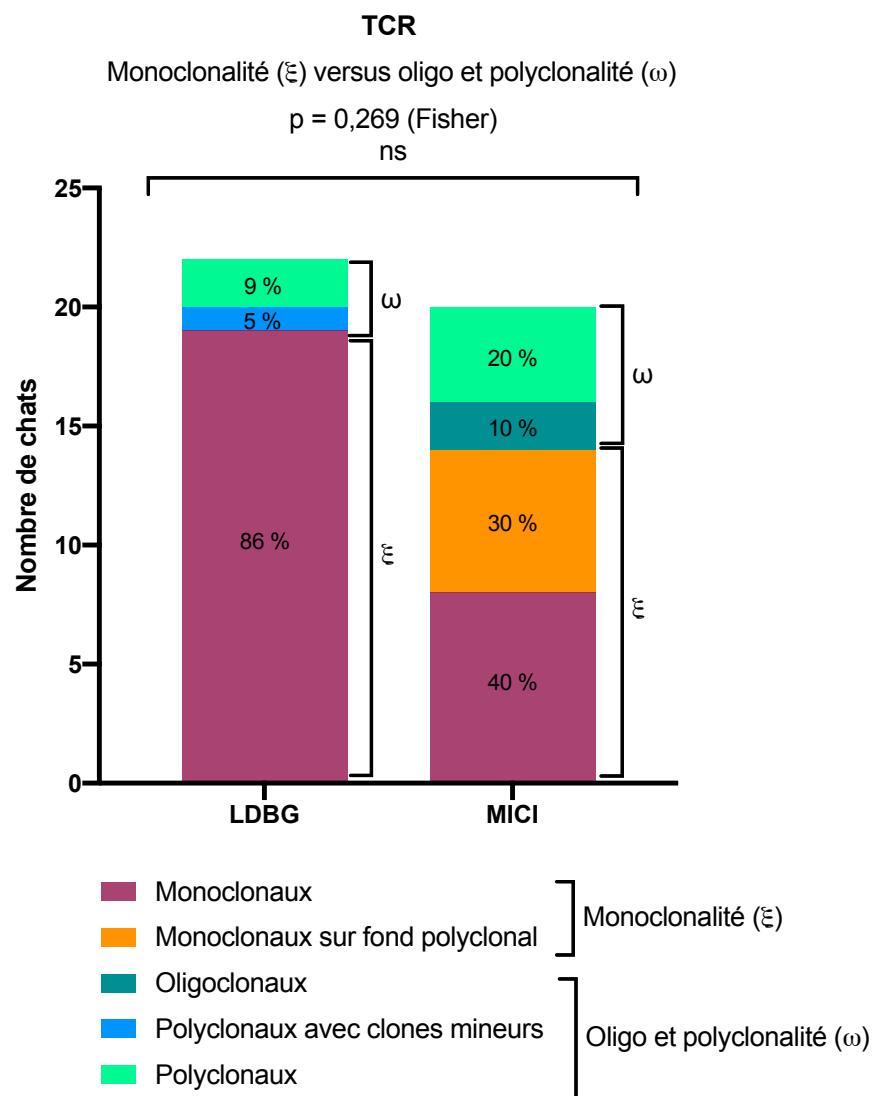
Le Tableau 33 présente les résultats issus de l'analyse de la clonalité lymphoïde du TCR sur tissus FFPE sur 22 chats atteints de LDBG et 20 chats atteints de MICI.

Tableau 33 : Résultats issus de l'analyse de la clonalité lymphoïde TCR chez les chats atteints de LDBG ou de MICI

	LDBG	MICI
Monoclonaux	19/22 (86 %)	8 (40 %)
Monoclonaux sur fond polyclonal	0/22 (0 %)	6 (30 %)
Oligoclonaux	0/22 (0 %)	2 (10 %)
Polyclonaux avec clones mineurs	1/22 (5 %)	0/20 (0 %)
Polyclonaux	2/22 (9 %)	4 (20 %)

Une monoclonalité du TCR (cas monoclonaux ou monoclonaux sur fond polyclonal) a été observée chez 86 % des chats atteints de LDBG et 70 % des chats atteints de MICI ($p = 0,269$, test de Fisher) (Figure 89).

Figure 89 : Résultats issus de l'analyse de la clonalité lymphoïde du TCR chez les chats atteints de LDBG ou de MICI.



2.4. Discussion et intérêt du modèle félin en pathologie comparée pour comprendre la maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T humaine

L'originalité de cette étude réside dans son caractère prospectif et sa visée comparative avec la médecine humaine en accord avec le concept « One Health ».

2.4.1. Limites générales de l'étude

Taille de la population - Cette étude prospective incluait 44 chats (22 LDBG et 22 MICI). Il se peut que nous ayons manqué de puissance statistique à différentes reprises. Une cohorte de validation est en cours de recrutement et fera l'objet d'un travail futur.

Biais de sélection - L'ensemble des cas était recruté au CHUVA, centre réfééré en région parisienne, ce qui constitue inévitablement un biais de sélection. Cependant, un unique centre de recrutement a permis d'assurer la standardisation de la prise en charge et du suivi des chats malades.

2.4.2. Discussion sur l'étude clinique et paraclinique du LDBG et de la MICI

Cette étude une étude prospective comparant les données cliniques et paracliniques de chats atteints de LDBG ou de MICI, dont le diagnostic a été obtenu après concertation d'une anatomopathologiste vétérinaire (Dr N. Cordonnier) et d'une anatomopathologiste en médecine humaine (Dr J. Bruneau) sur l'analyse histologique et immunohistochimique de biopsies de pleine épaisseur. Son caractère prospectif a permis de limiter les biais de recrutement et de soumettre les hypothèses de l'étude en amont.

2.4.2.1. Discussion sur les résultats des données épidémiologiques

La proportion de mâles était significativement plus élevée parmi les chats atteints de LDBG (73 % de chats mâles) que chez les chats atteints de MICI (36 %) ($p = 0,015^*$). Nous avons pris soin, pour interpréter ce résultat, de nous assurer que la population de chats présentée au CHUVA était une population mixte sans surreprésentation d'un des deux sexes. Une surreprésentation des mâles avait déjà été constatée dans la littérature chez les chats atteints de lymphomes digestifs (tous types confondus) mais aucune association n'avait été observée chez les chats atteints du sous-type de bas grade (Mahony *et al.*, 1995 ; Gabor *et al.*, 1998 ; Zwahlen *et al.*, 1998 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Wilson *et al.*, 2008). L'origine d'une potentielle prédisposition des mâles dans le développement du LDBG reste indéterminée mais elle souligne une probable prédisposition génétique.

La race Européenne était surreprésentée dans cette cohorte en accord avec la littérature (Lingard *et al.*, 2009). Cependant, la race Européenne est surreprésentée dans la population de chats en France. À ce jour, aucune prédisposition raciale n'a été validée génétiquement (Paulin *et al.*, 2017a).

L'âge médian de la présentation à la première consultation de gastro-entérologie était respectivement de 13 et 11,5 ans chez les chats atteints de LDBG et MICI (différence non significative). Certains auteurs ont suggéré que le lymphome digestif affectait majoritairement des chats d'âge avancé (Gabor *et al.*, 1998) alors que la MICI affectait des chats de tout âge

(Jergens *et al.*, 2010 ; Jergens, 2012 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017 ; Gianella *et al.*, 2017). Cependant, ces études portaient sur les LD tous types confondus, et non exclusivement sur le LDBG (Gabor *et al.*, 1998 ; Jergens *et al.*, 2012 ; Gianella *et al.*, 2017). Tous les chats de cette cohorte avaient plus de 7 ans. Les biais de sélection doivent être pris en compte : l'âge médian des chats atteints de MICI inclus dans cette étude est probablement surestimé. En effet, l'endoscopie digestive par voie haute et basse est privilégiée chez les jeunes chats suspectés atteints de MICI, et notre étude prospective portait sur l'analyse de biopsies de pleine épaisseur.

Le poids médian était de 4 kg chez les sujets atteints de LDBG et de 3,7 kg chez les sujets atteints de MICI (différence non significative). L'amaigrissement était un signe clinique non spécifique, décrit chez la plupart des chats atteints de LDBG ou de MICI dans la littérature (Lingard *et al.*, 2009 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Jergens, 2012 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017).

Tous les chats de cette étude étaient **stérilisés** et nourris à base d'une **alimentation commerciale**. Ce constat reflétait les caractéristiques de la clientèle citadine du CHUVA.

Résultats épidémiologiques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- Les **mâles** étaient significativement sur-représentés dans le groupe LDBG avec 73 % de chats mâles versus 36 % dans le groupe MICI ($p = 0,015^*$).

2.4.2.2. Discussion sur les résultats des données cliniques

La durée d'évolution des signes cliniques avant la première consultation référée en gastroentérologie était significativement plus longue chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (médianes respectives de 365 et 106,5 jours ($p = 0,0003^{***}$)). Cette durée d'évolution plus importante pourrait s'expliquer soit par la difficulté des vétérinaires à contrôler les signes cliniques lors de LDBG, en ayant recours à un traitement destiné à prendre en charge une potentielle maladie inflammatoire chronique de l'intestin, soit par l'existence d'un *continuum* entre une MICI et un LDBG. Plusieurs auteurs ont en effet suggéré que la MICI pourrait précéder et favoriser le néoplasie digestive (Hart *et al.*, 1994 ; Mahony *et al.*, 1995 ; French *et al.*, 1996 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Krecic *et al.*, 2000 ; Waly *et al.*, 2005 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017). Cependant, aucune donnée concernant spécifiquement le LDBG n'a encore été publiée et aucun article n'a démontré la pathogénie d'un lymphome digestif secondaire à une inflammation chronique de l'intestin. Un *continuum* entre une MICI et un lymphome digestif pourrait expliquer la difficulté diagnostique pour différencier ces deux entités. D'ailleurs, dans la littérature humaine, il a été suggéré que certaines maladies cœliaques pourraient être en réalité des lymphomes T épithéliotropes de bas grade plutôt qu'une prolifération inflammatoire (Chott *et al.*, 1992 ; Dieter et Duque, 2000).

Une diarrhée de l'intestin grêle était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (64% versus 27 %, $p = 0,015^*$). Ces taux de prévalence pourraient refléter une infiltration lymphocytaire plus sévère de la muqueuse intestinale et une altération plus marquée de l'intégrité pariétale dans le cas du LDBG. Cependant, il est fondamental de retenir que 55 % (24/44) des chats de notre cohorte atteints de LDBG ou de MICI ne présentaient pas de diarrhée de l'intestin grêle. En particulier, 39 % des chats de cette étude atteints de LDBG et présentant des lésions d'infiltration lymphocytaire de la muqueuse jéjunale, ne présentaient pas de diarrhée de l'intestin grêle. L'absence d'une diarrhée de l'intestin grêle ne peut en aucun cas exclure la présence d'un LDBG ni d'une MICI.

Aucune tendance n'a été observée concernant la **palpation abdominale** (palpation anormale, anses intestinales épaissies, masses, inconfort et/ou douleur) pour différencier cliniquement les chats atteints de LDBG et de MICI, ce qui concordait avec les données de la littérature. Les auteurs ont en effet suggéré que la palpation abdominale n'était utile que pour les sous-types de lymphomes digestifs de haut grade (HGAL, LGLL), pour lesquels certains chats présentaient des masses intestinales ou une lymphadénomegalie sévère (Guillermo, 2001 ; Richter *et al.*, 2003 ; Barrs et Beatty, 2012a).

La léthargie, l'amaigrissement, la dysorexie ou la polyphagie, les vomissements alimentaires et non alimentaires, la diarrhée du côlon, la constipation, le méléna, l'hématochécie et l'hyperthermie étaient des anomalies cliniques retrouvées chez certains des chats atteints de LDBG ou de MICI. Cependant, aucune tendance permettant de différencier les deux maladies n'est ressortie de cette étude. Comme décrit dans la littérature, les signes cliniques du LDBG et de la MICI n'étaient pas pathognomoniques et étaient partagés par de nombreuses affections digestives et extra-digestives (Mahony *et al.*, 1995 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Couto, 2001 ; Ettinger, 2003 ; Richter, 2003 ; Waly *et al.*, 2005 ; Evans *et al.*, 2006 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Gieger, 2011 ; Kiupel *et al.*, 2011 ; Smith *et al.*, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012).

Résultats cliniques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- La fréquence d'apparition d'une **diarrhée de l'intestin grêle** était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG que de MICI (64 % versus 27 %, $p = 0,015^*$). L'absence d'une diarrhée de l'intestin grêle ne pouvait en aucun cas exclure la présence d'un LDBG ni d'une MICI même si les lésions sont localisées au jéjuno-iléon.
- La **durée d'évolution des signes cliniques** avant la première consultation référée en gastroentérologie était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (médianes respectives de 365 et 106,5 jours ($p = 0,0003^{***}$)).

2.4.2.3. Discussion sur les résultats des données biochimiques

L'hypocobalaminémie (définie par une cobalaminémie $< 200 \text{ pg/mL}$) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (respectivement 57 % et 19 %, $p = 0,011^*$). Une tendance similaire a été rapportée dans la littérature, où l'hypocobalaminémie était observée dans 50 à 80 % des chats atteints de LGAL (Simpson *et al.*, 2001 ; Richter, 2003 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Wilson, 2008 ; Gieger, 2011 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Maunder *et al.*, 2012 ; Puig *et al.*, 2015) et 18 à 47% des chats atteints de MICI (Jergens *et al.*, 2010 ; Burke *et al.*, 2013 ; Gianella *et al.*, 2017). La cobalaminémie étant un marqueur d'intégrité de la paroi intestinale, cette tendance pourrait s'expliquer par la plus grande durée des signes cliniques dans le groupe LDBG que dans le groupe MICI retrouvée dans cette étude. L'hypocobalaminémie pourrait également s'expliquer par une diminution de l'absorption de la vitamine B12 dans l'iléon, étant donné que l'iléon est une localisation majeure lors de LDBG (93 % des cas selon Lingard *et al.*, 2009). Des biopsies de l'iléon ont été prélevées chez 8 chats atteints de LDBG ; une infiltration lymphocytaire iléale a été observée chez les 8 chats. Parmi ces 8 chats présentant un LDBG avec infiltration de l'iléum, 4 chats présentaient une cobalaminémie normale.

Le diagnostic d'une hypocobalaminémie est fondamental car l'hypocobalaminémie est délétère, peut aggraver la diarrhée, les vomissements, la dysorexie, l'amaigrissement et, dans les cas sévères, entraîner une léthargie et une hyposthénie. Le cas échéant, une complémentation en

vitamine B12 optimise la réponse thérapeutique même si aucun consensus n'existe à ce jour concernant le LDBG (Simpson *et al.*, 2001 ; Kiselow *et al.*, 2008 ; Krick *et al.*, 2013).

Une hypoalbuminémie minime a été retrouvée dans 14% des LDBG et 32% des MICI de notre cohorte. La littérature rapporte une fréquence d'apparition d'hypoalbuminémie plus élevée, à raison de 49% des LDBG (Fondacaro *et al.*, 1999) et 77% des MICI (Burke *et al.*, 2013). La plus faible fréquence d'apparition de l'hypoalbuminémie chez les chats de cette étude atteints de LDBG versus MICI concordait avec les données publiées dans la littérature. Cette différence pourrait s'expliquer par la chronicité plus importante du LDBG et la meilleure conservation de l'intégrité de la paroi intestinale (Richter, 2003 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Willard, 2012). À notre connaissance, aucune donnée n'a été publiée quant aux taux de protéines totales sériques chez les chats atteints de LDBG (Paulin *et al.*, 2018). Aucun chat de cette cohorte atteint de LDBG ne présentait d'hypoprotidémie totale.

Aucun des 22 chats atteints de MICI ne présentait d'augmentation des **enzymes hépatiques** de cytolysé ALAT ou de cholestase PAL. Trois chats sur les 22 atteints de LDBG présentaient une augmentation des enzymes hépatiques ALAT et/ou PAL bien qu'aucune hépatopathie n'ait été diagnostiquée au préalable. De plus, la sensibilité des enzymes hépatiques est faible lors d'hépatopathie féline. Bien qu'une augmentation des enzymes hépatiques puisse être rencontrée en cas de triade féline, une enzymologie hépatique normale ne doit pas exclure la présence d'une MICI et ne doit pas orienter le diagnostic différentiel vers un LDBG. De même, une **augmentation des fPLI** a été observée chez 32% des chats de cette cohorte atteints de LDBG. Une enzymologie de cytolysé pancréatique élevée ne doit en aucun cas exclure un LDBG en raison des comorbidités fréquentes dans cette tranche d'âge.

Dans une étude réalisée par Jergens *et al.* (2010), l'inflammation intestinale objectivée à l'histologie semblait être associée à l'hypophosphorémie chez les chats atteints de MICI mais l'étude manquait de puissance statistique ($p = 0,085$). Dans cette cohorte, l'hypophosphorémie était rencontrée dans 10 % des LDBG et 0 % des MICI. De futures études doivent être conduites afin de préciser cette corrélation établie par Jergens *et al.* (2010).

Le rôle des rétrovirus leucémogènes FeLV et FIV dans l'oncogenèse des LD est évoqué mais non validé (Fujino *et al.*, 2009 ; Nesina *et al.*, 2015). Cette hypothèse est d'ailleurs contestée par Louwerens *et al.* (2005) qui ont observé que les lymphomes à petites cellules n'étaient généralement pas associés aux rétrovirus.

Résultats biochimiques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- **L'hypocobalaminémie** (définie par une cobalaminémie < 200 pg/mL) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (respectivement 57 % et 19 %, $p = 0,011^*$).

2.4.2.1. Discussion sur les résultats des données hématologiques

Les principales **anomalies hématologiques** retrouvées dans notre cohorte étaient une lymphopénie et une neutrophilie, toutes deux présentes dans respectivement 36 % et 23 % des LDBG et MICI. Ces anomalies pourraient s'expliquer par un leucogramme de stress secondaire à un syndrome inflammatoire chronique lors de LDBG ou de MICI et sont peu décrites dans la littérature. Une anémie, majoritairement hyporégénérative, normocytaire et normochrome, était observée dans

18 % des LDBG et 27 % des MICI. Cette anémie pourrait également s'expliquer par le syndrome inflammatoire chronique engendré par le LDBG ou la MICI. À notre connaissance, aucune donnée hématologique portant exclusivement sur le sous-type LDBG n'a été publiée. Aucune différence significative n'a été observée à l'issue de l'analyse des paramètres hématologiques ; les caractéristiques hématologiques ne permettent pas d'orienter le diagnostic dans cette étude.

2.4.2.2. Discussions sur les résultats des données échographiques

L'échographie abdominale a documenté un **épaississement diffus de la muscleuse** chez la plupart des chats atteints de LDBG ou de MICI, avec un rapport φ (épaisseur de la muscleuse sur l'épaisseur de la sous-muqueuse) > 1 (anormal [Daniaux *et al.*, 2014]) observé chez 81 % des chats atteints de LDBG et 95 % de MICI (différence non significative). Ce résultat concordait avec les données de la littérature (Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Daniaux *et al.*, 2014). L'épaississement de la muscleuse peut ainsi être observé à la fois chez les chats atteints de LDBG ou de MICI et ne permet pas de distinguer ces deux affections. L'infiltration de la muscleuse est à dominante lymphocytaire en cas de LDBG et lymphoplasmocytaire, neutrophilique ou eosinophile en cas de MICI.

En 2009 a été publiée la première étude s'intéressant à la lymphadénomégalie mésentérique visualisée à l'échographie, exclusivement chez les chats atteints du sous-type LDBG ; 71% (17/22) des chats atteints de LDBG présentaient une lymphadénomégalie mésentérique (diamètre du nœud lymphatique le plus épaisse > 5 mm) (Lingard *et al.*, 2009). Aucune étude à ce jour ne discrimine la lymphadénomégalie mésentérique entre LDBG et MICI. Dans cette étude, **une lymphadénomégalie mésentérique supérieure à 5 mm** était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI (respectivement 75 % et 35 %, $p = 0,015^*$). De plus, la valeur seuil « supérieure ou égale à 6 mm » définie dans cette étude accroissait la puissance statistique (respectivement 65 % et 18 %, $p = 0,0038^{**}$). La médiane de l'épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épaisse était de 6,7 mm chez les chats atteints de LDBG et de 4,2 mm chez les chats atteints de MICI ($p = 0,0009^{***}$). Ces valeurs d'épaississement modérées concordaient avec les valeurs publiées dans la littérature (Richer, 2003 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Penninck et D'Anjou, 2015). À notre connaissance, cette étude constitue la première étude définissant un seuil de lymphadénomégalie mésentérique *a priori* pertinent dans la distinction du LDBG de la MICI, ce qui permettrait d'orienter le diagnostic en se basant sur les données échographiques et de justifier une potentielle laparotomie exploratrice à des fins de biopsies de pleine épaisseur. D'autres études ont mentionné une adénomégalie du nœud lymphatique colique chez certains chats atteints de LDBG (Daniaux *et al.*, 2014). L'étude du nœud lymphatique colique fera l'objet d'une étude ultérieure.

À notre connaissance, la présence d'un **épanchement abdominal** est peu décrite dans la littérature chez les chats atteints de LDBG. Dans cette étude, une lame d'épanchement abdominal, même minime, était significativement plus fréquente dans les cas de LDBG que de MICI (45 % versus 14 %, $p = 0,021^*$). Ces observations pourraient être le reflet d'un processus inflammatoire plus sévère lors de lésions lymphomateuses, ou d'un drainage lymphatique altéré par une lymphadénomégalie mésentérique d'origine suspectée réactionnelle et plus marquée lors de LDBG.

Dans cette étude, des **lésions hépatiques** étaient présentes dans respectivement 45 % et 53 % des LDBG et MICI, des **lésions pancréatiques** dans respectivement 26 % et 24 % et des **lésions de la vésicule biliaire** dans respectivement 28 % et 28 % (différences non significatives). L'argument selon lequel les MICI seraient davantage associées à des lésions de triade féline (lésions hépatiques, pancréatique, de cholangite) n'est donc *a priori* pas observé dans cette cohorte. Deux hypothèses majeures permettraient d'expliquer la présence de lésions hépatiques, pancréatiques et/ou des lésions de cholangite à la fois chez les chats atteints de LDBG et chez les chats atteints de MICI. Les hypothèses sont l'existence d'un *continuum* entre l'inflammation chronique de l'intestin et le LDBG,

ou la présence de comorbidités avec atteintes hépatiques, pancréatiques et/ou cholangites chez des chats âgés (la moyenne d'âge des chats de cette cohorte était en effet de 11,6 ans) (Hart *et al.*, 1994 ; Mahony *et al.*, 1995 ; French *et al.*, 1996 ; Fondacaro *et al.*, 1999 ; Krecic *et al.*, 2000 ; Waly *et al.*, 2005 ; Lingard *et al.*, 2009 ; Castro-Lopez *et al.*, 2017).

Résultats échographiques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- Une **lymphadénomégalie mésentérique** supérieure à 6 mm était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI (respectivement 65% et 18 %, p = 0,0038*).
- Un **épanchement abdominal**, même minime, était significativement plus fréquent dans les cas de LDBG que de MICI (45 % versus 14 %, p = 0,021*).

2.4.3. Discussion sur l'étude histologique, immunohistochimique et la clonalité PARR

2.4.3.1. Localisation des lésions

Les lésions étaient le plus fréquemment rencontrées dans le jéjunum, à la fois chez les chats atteints de LDBG (65 % des biopsies avec une infiltration lymphocytaire étaient des biopsies jéjunales) et à la fois chez les chats atteints de MICI (88 % des biopsies avec une infiltration polymorphe étaient des biopsies jéjunales). Cependant, le jéjunum était le segment le plus souvent biopsié en raison des données échographiques sur les nœuds lymphatiques jéjunaux. Ainsi, seulement 13 % des lésions lymphomateuses étaient duodénales et 22% iléales. La localisation jéuno-iléale dominante des lésions lymphomateuses de cette étude concordait avec les données publiées dans la littérature, où 86 à 100 % des lésions étaient jéjunales (Fondacaro *et al.*, 1999 ; Lingard *et al.*, 2009) et 93 % des lésions étaient iléales ou à la jonction iléo-colique (Lingard *et al.*, 2009).

Cependant, la localisation segmentaire des lésions lymphomateuses intestinales doit être interprétée avec une grande prudence, car elle reflète le choix du site d'échantillonnage et, étant donné que le patient peut présenter un infiltrat isolé, par plages, ou diffus, il est difficile d'évaluer l'extension réelle des lésions lymphomateuses. De plus, étant donné que les biopsies étaient de grande taille (préférentiellement prélevées par laparotomie exploratrice), leur nombre était limité et les prélèvements ne couvraient pas l'ensemble des segments digestifs. Les sites de biopsie étaient en effet choisis en fonction des résultats échographiques (épaississement pariétal, notamment lorsque φ (musculeuse / sous-muqueuse) > 1 [Daniaux *et al.*, 2014], lymphadénomégalie mésentérique ou iléo-colique) et en fonction de l'inspection visuelle et de la palpation de l'ensemble des anses intestinales lors de la laparotomie exploratrice (induration et/ou modification de couleur).

Les signes cliniques ne semblaient pas corrélés à la localisation des lésions lymphomateuses. De nombreux chats avec des lésions jéjunales et iléales ne présentaient pas de diarrhée de l'intestin grêle et ont été présentés en consultation de gastroentérologie référée uniquement pour vomissements chroniques. Ce résultat doit être vérifié sur une plus grande population et davantage de biopsies prélevées sur l'ensemble des segments digestifs.

Si l'animal pouvait présenter des lésions macroscopiques segmentaires ou diffuses, l'analyse histologique a également révélé des lésions microscopiques hétérogènes. La *lamina propria* présentait

en effet chez 23% des LDBG des zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire. Ainsi, certaines coupes FFPE au microtome ont pu être réalisées à côté de zones hyperinfiltrées, et ont ainsi pu se révéler faussement négatives pour le LDBG présentant des lésions hétérogènes.

2.4.3.2. Discussion sur les critères histologiques

Dans cette étude, 86 % des LDBG étaient caractérisés par une **infiltration monomorphe** de petit lymphocytes néoplasiques (de phénotype T à l'immunohistochimie), infiltrant essentiellement l'épithélium et la *lamina propria*, et atteignant les couches profondes (sous-muqueuse +/- muscleuse +/- séreuse) dans 68 % des cas. Ces caractéristiques ont couramment été décrites dans la littérature (Carreras *et al.*, 2003 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Gieger, 2011 ; Moore *et al.*, 2011). Cependant, trois chats atteints de LDBG présentaient une infiltration leucocytaire polymorphe de la *lamina propria*. Les hypothèses seraient soit la présence d'une importante réaction stromale polymorphe secondaire au lymphome digestif, soit le développement d'un LDBG sur une inflammation chronique de l'intestin. Tous les cas atteints de MICI présentaient un infiltrat polymorphe, composé de lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles, éosinophiles et plus rarement de monocytes. L'infiltration inflammatoire lors de MICI atteignait la sous-muqueuse chez seulement deux chats, et ne concernait ni la muscleuse ni la séreuse. Ces résultats concordaient avec les données de la littérature (Jergens *et al.*, 2012).

Un **épithéliotropisme** plus important chez les chats atteints de LDBG versus MICI a été rapporté dans la littérature. De plus, plusieurs auteurs ont rapporté la présence de « nids » (présence d'au moins 5 petits lymphocytes accolés dans l'épithélium villositaire) ou de « plaques » (présence d'au moins 5 cellules épithéliales adjacentes obscurcies par un infiltrat de petits lymphocytes) de lymphocytes T intra-épithéliaux (IEL) (Carreras *et al.*, 2003 ; Kiupel *et al.*, 2011 ; Moore *et al.*, 2011 ; Jergens, 2012 ; Swanson *et al.*, 2012 ; Andrews *et al.*, 2016). Dans cette étude, l'épithéliotropisme lymphocytaire était significativement plus fréquent chez les chats atteints de LDBG (86 %) que de MICI (14 %) ($p < 0,0001^{***}$) et les motifs épithéliaux (nids ou plaques) étaient significativement plus fréquents chez les chats atteints de LDBG (50 %) que de MICI (5 %) ($p = 0,0007^{***}$). Il est raisonnable de nous demander si ces rares cas de MICI présentant un épithéliotropisme lymphocytaire avec présence de motifs épithéliaux ne pourraient pas être des formes émergentes de LDBG. Enfin, une infiltration diffuse et sévère de l'épithélium villositaire était significativement plus fréquente dans les cas de LDBG (23 %) que de MICI (0 %) ($p = 0,049^*$). L'épithéliotropisme, retrouvé dans 60-70 % des LDBG dans la littérature (Carreras *et al.*, 2017), était plus souvent rencontré dans notre cohorte. Ainsi, bien que l'épithéliotropisme et la présence de motifs d'IEL soient fortement en faveur du LDBG, leur absence ne peut en revanche pas être utilisées pour exclure un LDBG car ils n'ont pas été observés chez tous les LDBG.

Dans cette étude, l'**atrophie villositaire, l'hyperplasie compensatrice des cryptes et les cryptites lymphocytaires** étaient significativement plus fréquentes chez les chats atteints de LDBG versus MICI. La fréquence plus élevée des cryptites lymphocytaires pourrait s'expliquer par l'infiltration lymphocytaire plus sévère de la *lamina propria* dans le cas de LDBG. Lors de LDBG, l'atrophie villositaire et de l'hyperplasie compensatrice des cryptes pourraient s'expliquer par une destruction plus importante de l'architecture pariétale et une hyperplasie compensatrice supérieure pour compenser la perte structurelle. De manière surprenante, les figures **d'apoptose épithéliale** étaient significativement plus fréquentes chez les chats atteints de MICI versus LDBG, bien que les figures d'apoptose épithéliale aient été retrouvées en faible quantité. L'apoptose épithéliale était un critère relevé en histologie humaine et habituellement non considéré en médecine vétérinaire, qui témoigne de l'atteinte des glandes de Lieberkühn et qui est rapporté plus fréquemment chez l'homme comme associé aux processus lymphomateux digestifs. Enfin, la présence de **cryptites neutrophiliques ou d'abcès cryptiques**, habituellement décrits dans la littérature chez des chats atteints de MICI, ne peuvent en aucun cas conduire à exclure la présence d'un LDBG. Dans cette

étude, 14 % des LDBG présentaient des cryptites neutrophiliques et 27 % des abcès cryptiques. À nouveau, la présence d'un infiltrat neutrophilique pourrait s'expliquer par l'existence d'un *continuum* entre une MICI à dominante neutrophilique et un LDBG.

Cette étude était la première étude à mettre en évidence la présence d'un **gradient d'infiltration lymphocytaire basillo-apexien** chez 41 % des chats atteints de LDBG et seulement un chat (5%) atteint de MICI ($p = 0,004^{**}$). La présence d'un gradient lymphocytaire semble donc évoquer un diagnostic du LDBG. L'unique cas de MICI présentant un faible gradient basillo-apexien, a été réévalué une seconde fois ; une bande de fibrose dans le chorion profond, peu infiltré par des lymphocytes, donnait l'impression d'un « pseudo-gradient » par contraste avec l'infiltration lymphocytaire du chorion villositaire.

Alors que certains auteurs ont décrit une hétérogénéité d'infiltration dans l'épithélium villositaire comme présenté ci-dessus, cette étude mettait également en évidence des zones **hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire** significativement plus fréquentes chez les chats atteints de LDBG. La distribution des lymphocytes dans la *lamina propria* était homogène chez tous les chats atteints de MICI alors que 23 % des LDBG présentaient des villosités hyperinfiltrées isolées. Cette hétérogénéité de distribution reste à valider par des études futures.

Une cellularité lymphocytaire de la *lamina propria* modérément à fortement augmentée (grade 2 ou 3 sur 3) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI. Alors que Jergens *et al.* a évoqué une infiltration cellulaire discrète à sévère de la muqueuse lors de MICI, cette étude était en faveur d'un infiltrat plus sévère lors de tumeur que lors d'inflammation. Une hypothèse serait à nouveau l'existence d'un *continuum* entre MICI et LDBG, conduisant ainsi au développement d'un LDBG sur des villosités déjà infiltrées par des cellules inflammatoires.

Résultats histologiques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- **L'épithéliotropisme lymphocytaire** était significativement plus fréquent chez les chats atteints de LDBG (86 %) que de MICI (14 %) ($p < 0,0001^{****}$) et les **motifs épithéliaux** (nids ou plaques) étaient significativement plus fréquents chez les chats atteints de LDBG (50 %) que de MICI (5 %) ($p = 0,0007^{***}$).
- **L'atrophie villositaire** ($p < 0,0001^{****}$), **l'hyperplasie compensatrice des cryptes** ($p = 0,0009^{***}$) et les **cryptites lymphocytaires** ($p < 0,0001^{****}$) étaient significativement plus fréquentes chez les chats atteints de LDBG versus MICI.
- Cette étude était la première étude à mettre en évidence la présence d'un **gradient d'infiltration lymphocytaire basillo-apexien** ($p = 0,004^{**}$) et la présence de **zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire** ($p = 0,049^*$) significativement plus fréquentes chez les chats atteints LDBG que de MICI.
- Une population lymphocytaire **monomorphe** était significativement plus fréquemment observée lors de LDBG que de MICI ($p < 0,0001^{****}$).
- Une **infiltration des couches profondes** était significativement plus fréquente lors de LDBG.

2.4.3.3. Discussion sur les critères immunohistochimiques

Le marquage CD79, réalisé au laboratoire de l'ENVT, s'est révélé non spécifique et le bruit de fond était trop important pour pouvoir interpréter les résultats obtenus. La non spécificité de l'anticorps utilisé était notre première hypothèse.

Les publications récentes considèrent le LDBG comme une infiltration pariétale exclusivement par des petits lymphocytes de phénotypes T (Lingard *et al.*, 2009 ; Paulin *et al.*, 2018). Dans cette cohorte, les 22 chats atteints de LDBG étaient de phénotype T.

L'épithéliotropisme lymphocytaire avec présence de nids et/ou plaques de lymphocytes intra-épithéliaux, les gradients basillo-apexiens, et la présence de zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaires dans la *lamina propria*, étaient également retrouvés en immunohistochimie avec le marquage CD3. Ces lésions correspondaient aux infiltrations tumorales ou inflammatoires de petits lymphocytes T dans l'épithélium et la *lamina propria*.

Les niveaux d'expression de l'**épitope CD3** dans la *lamina propria* et l'épithélium étaient significativement plus élevés chez les chats atteints de LDBG, ce qui reflétaient l'épithéliotropisme et le monomorphisme de la population lymphoïde T néoplasique dans le cas des LDBG.

La médiane du niveau d'expression de **BLA36** (lymphocytes B) dans la *lamina propria* était significativement plus élevée chez les chats atteints de MICI (30 %) que de LDBG (25 %) ($p = 0,0012^{**}$). Cette observation concorde avec les données de la littérature, puisque la MICI se caractérise par une infiltration polymorphe. La médiane d'expression de BLA36 de 25 % dans le groupe LDBG révélait soit la présence d'une inflammation stromale secondaire au lymphome, soit l'existence d'un *continuum* entre MICI et LDBG, soit l'expression aberrante de l'épitope BLA36 par les lymphocytes T tumoraux. En effet, des études ont montré que certains lymphomes T humains, canins et félines coexprimaient des protéines de surface de LB (notamment de CD20) (Rahemtullah *et al.*, 2008 ; Matnani *et al.*, 2013 ; Misra *et al.*, 2014 ; Noland et Kiupel, 2018).

De façon surprenante, une tendance opposée était observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression de **BLA36** était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG (3 %) versus MICI (1 %) ($p = 0,0006^{***}$). Étant donné que le nombre de cellules marquées était faible dans les deux groupes, nous n'avons pas interprété cette différence. Néanmoins, la présence d'un marquage BLA36 (lymphocytes B) supérieur chez des chats atteints de lymphome à petits lymphocytes T, mérite réflexion. Notre hypothèse première serait l'expression aberrante de l'épitope BLA36 par les lymphocytes T tumoraux.

Concernant l'**épitope CD20**, la médiane de son niveau d'expression dans la *lamina propria* était significativement plus élevée chez les chats atteints de MICI (80 %) que chez les chats atteints de LDBG (30 %) ($p < 0,0001^{****}$). Ce résultat concorde avec les données de la littérature, puisque la MICI se caractérise par une infiltration polymorphe. En revanche, les médianes du niveau d'expression de CD20 dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG et chez les chats atteints de MICI étaient égales (5 %). L'hypothèse d'une expression épithéliale de CD20 aussi importante chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI était similaire à celle formulée ci-dessus : une expression aberrante d'épitopes de lymphocytes B par les lymphocytes T tumoraux pourrait mener à ce résultat. Dans une série de trois cas d'EATL de type 1 canin, Noland et Kiupel (2018) ont observé qu'une majorité de lymphocytes néoplasiques CD3+ exprimait l'épitope CD20 (mais non Pax5). Dans cette même étude, la clonalité a révélé un réarrangement clonal du gène du récepteur des cellules T (TCR) : un diagnostic de EATL canin CD3+CD20+ a été établi sur la base de ces résultats (Noland et Kiupel, 2018). Il a également été montré que le lymphome T périphérique

humain pouvait présenter une expression aberrante du CD20 (Matnani *et al.*, 2013). Enfin, des lymphocytes T à faible expression CD20⁺ (appelés lymphocytes T CD20^{dim}) ont également été détectés dans le sang humain périphérique (Quintanilla-Martinez *et al.*, 1994). Dans une étude récente portant sur 40 lymphomes digestifs félin de phénotype T, les lymphocytes exprimaient fréquemment le gène Bcl-2 (B-cell lymphoma gene 2) (Swanson *et al.*, 2012). Ainsi, nous ignorons si l'expression de CD20 dans les lymphomes reflète une expression aberrante des lymphocytes ou si les lymphocytes néoplasiques proviennent d'une sous-population de lymphocytes T CD20^{dim} normaux. Des études complémentaires sont nécessaires afin de clarifier les phénotypes exacts de LDBG, bien que le facteur limitant à ce jour soit le nombre d'anticorps disponibles pour l'espèce féline.

La protéine L1 intracytoplasmique (révélée par l'anticorps MAC387) présente dans les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, était exprimée en très faible quantité dans la *lamina propria* et l'épithélium des chats de nos cohortes. Une différence significative était obtenue entre les niveaux d'expressions de L1 dans l'épithélium chez les chats atteints de LDBG ou de MICI mais la très faible expression (médiane de 0 % dans les deux groupes) rendait ce paramètre non interprétable. Il semblerait ainsi que l'intérêt de l'épitope L1 soit limité dans le diagnostic du LDBG versus MICI bien que ces résultats doivent être confirmés par d'autres études.

Enfin, concernant l'épitope Ki-67, marqueur de prolifération, la médiane de son niveau d'expression était significativement plus élevée dans la *lamina propria* chez les chats atteints de LDBG (30 %) que chez les chats atteints de MICI (10 %) ($p = 0,0001^{***}$). Une tendance similaire était observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression du Ki-67 était de 20 % chez les chats atteints de LDBG contre 5 % chez les chats atteints de MICI ($p < 0,0001^{***}$). Ces observations évoquaient une prolifération cellulaire plus marquée dans le cas de tumeur que d'inflammation, ainsi que l'épithéliotropisme des lymphocytes T néoplasiques chez les chats atteints de LDBG.

Bien que ce marqueur ait été déjà utilisé dans la littérature à des fins diagnostiques et pronostiques sur les lymphomes digestifs, aucune valeur seuil n'a été publiée à ce jour afin de différencier les différents sous-types de lymphomes digestifs, ni de différencier le LDBG et la MICI. Nous proposons une valeur seuil pour l'interprétation de l'expression de l'épitope Ki-67. La mise en place de la valeur seuil à 20 % semblait pertinente puisque le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki-67 supérieur ou égal à 20 % était significativement plus élevé dans le groupe LDBG que dans le groupe MICI, à la fois dans la *lamina propria* (respectivement 18/22 et 7/22, $p = 0,0008^{***}$) et dans l'épithélium (respectivement 13/22 et 1/22, $p = 0,0001^{***}$).

Les épitopes CD3, BLA36, CD20 et Ki-67 semblent donc être des marqueurs semi-quantitatifs d'intérêt pour le diagnostic du LDBG et de la MICI. Des études à plus grande échelle permettraient de valider cette assertion.

Résultats immunohistochimiques d'intérêt dans la caractérisation du LDBG et de la MICI

- L'expression de **CD3** était plus importante dans la *lamina propria* et l'épithélium des chats atteints de LDBG ($p < 0,0001^{****}$).
- L'expression de **BLA36** et **CD20** étaient plus importantes dans la *lamina propria* des chats atteints de MICI (respectivement $p = 0,0012^{**}$ et $< 0,0001^{****}$).
- La mise en place d'une valeur seuil à 20 % de l'expression de **Ki-67** semblait pertinente puisque le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki-67 supérieur ou égal à 20 % était significativement plus élevé dans le groupe LDBG que dans le groupe MICI, à la fois dans la *lamina propria* (respectivement 18/22 et 7/22, $p = 0,0008^{***}$) et dans l'épithélium (respectivement 13/22 et 1/22, $p = 0,0001^{***}$).

2.4.3.4. Discussion sur l'interprétation de la clonalité lymphoïde

La clonalité est considérée comme le diagnostic de référence dans la différenciation des processus néoplasiques et inflammatoires. Le test repose sur le postulat suivant : les lésions tumorales sont clonales (les cellules tumorales sont toutes issues d'une même cellule et partagent son patrimoine génétique) alors que les lésions non tumorales sont polyclonales. Ce test est notamment rapporté dans la littérature pour le diagnostic du lymphome digestif de bas grade (prolifération monoclonale) difficile à distinguer des lésions d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (prolifération polyclonale) (Briscoe *et al.*, 2011).

Dans cette étude, les cas dits « monoclonaux » regroupaient les cas monoclonaux strictes ou monoclonaux sur fond polyclonal. Une monoclonalité du TCR était observée chez 86 % des chats atteints de LDBG (86 % de monoclonalité stricte) et 70 % des chats atteints de MICI (40 % de monoclonalité stricte et 30 % de monoclonalité sur fond polyclonal).

2.4.3.4.1. Un réarrangement monoclonal du TCR en dehors de tout contexte tumoral

Dans la littérature, un profil monoclonal a pu être observé en cas d'hyperstimulation antigénique lors de réaction inflammatoire à forte médiation immune (Kiupel *et al.*, 2011 ; Andrews *et al.*, 2016). Dans l'étude de Kiupel *et al.* (2011) portant sur 47 lymphomes digestifs (tous types confondus) et 16 MICI, un cas se caractérisait par une population clonale de lymphocytes B et pourtant, un diagnostic final de MICI a été posé après confrontation des résultats histologiques et immunohistochimiques. Parmi les 10 chats avec une population oligoclonale de lymphocytes T, un chat a été diagnostiqué atteint de MICI. De même, chez les chiens, des clones de lymphocytes ont fréquemment été observés lors de MICI (Fukushima *et al.*, 2009 ; Olivero *et al.*, 2011).

Chez l'homme, une population clonale est fréquemment observée lors de maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (Keller *et al.*, 2012). Une étude récente a comparé le monomorphisme du gène TCR chez 19 patients atteints de maladie de Crohn et 11 patients sains (Doorenspleet *et al.*, 2016). Dans les deux groupes, un large répertoire T a été observé comprenant de nombreux clones. Les clones T étaient cependant plus nombreux et plus étendus chez les patients atteints de la maladie de Crohn ($p = 0,008^{**}$) avec certains clones représentant jusqu'à 58 % du

répertoire T total. Une partie importante du répertoire T était partagée à la fois par les patients atteints de la maladie de Crohn et les patients sains.

Dans cette cohorte, deux chats sur 22 (9 %) atteints de LDBG présentaient un réarrangement polyclonal du TCR.

2.4.3.4.2. Un réarrangement polyclonal du TCR associé à un diagnostic de LDBG

Dans la littérature, un réarrangement polyclonal du gène TCR a été observé sur certains lymphomes digestifs à cellules T félin. Cette observation pourrait s'expliquer par la présence d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T venant masquer la population clonale de lymphocytes T néoplasiques (ce qui pourrait être un argument supplémentaire à l'existence d'un *continuum* entre la MICI et le LDBG), ou par l'amplification exclusive des gènes TCR de la population lymphocytaire inflammatoire de l'intestin (Moore *et al.*, 2005 ; Keller *et al.*, 2012 ; Andrews *et al.*, 2016 ; Hammer *et al.*, 2017).

Une autre limite de la clonalité est son impossibilité à déterminer le phénotype d'un lymphome. Seul l'examen d'un marquage immunohistochimique permet de typer un lymphome T ou B. Cette limite est liée à la possibilité de réarrangements génomiques entre les lignées B et T, rendant possible l'amplification d'une séquence IGH lors de lymphome T et d'une séquence TCR lors de lymphome B. Plus de 9 % des lymphomes digestifs à cellules T publiés dans la littérature ont montré un réarrangement clonal du gène IGH (Werner *et al.*, 2005 ; Andrews *et al.*, 2016). Ce phénomène est appelé réarrangements génomiques interlignés ou cross-lineage rearrangement (Moore *et al.*, 2005 ; Evans *et al.*, 2007 ; Kiupel *et al.*, 2011 ; Keller *et al.*, 2012 ; Andrews *et al.*, 2016). Les mécanismes de ce phénomène restent inconnus, bien que l'hypothèse actuelle soit un effet de la transformation néoplasiques des lymphocytes. Les réarrangements génomiques interlignés B et T ont été identifiés dans l'espèce humaine, canine et féline (Van Dongen et Wolvers-Tettero, 1991 ; Valli *et al.*, 2006).

De plus, Singleton *et al.* (2015) ont décrit l'existence de clones de grands lymphocytes T granuleux de signification indéterminée, non rattachables à une maladie connue. Une nouvelle classification des clones de grand lymphocytes T granuleux a été proposée : clones T de signification indéterminée, clones T associés à une leucémie, clones T associés à des maladies à médiation immunitaire. Enfin, l'étude de Ponsett *et al.* (1994) a révélé la présence de clones de lymphocytes T chez des sujets sains âgés.

Au regard de toutes ces limites et incertitudes, la clonalité ne doit pas être considérée comme le diagnostic de référence dans la différentiation du LDBG de la MICI. Les analyses de clonalité lymphoïdes doivent donc être systématiquement interprétées à la lumière des résultats cliniques, paracliniques, histologiques et immunohistochimiques. “*It is my opinion that there is no available technique that provides so much information so abundantly, so quickly and as inexpensively as conventional microscopy [...]. Thus, it stands to reason that morphologic analysis by [...] well-trained pathologists will be with us for many years to come.*” (Rosai, 2007). Les résultats des tests de clonalité ne doivent en aucun cas être utilisés pour reclassifier un cas de MICI en un cas de LDBG, ou inversement.

2.4.4. Définition d'un nouveau *gold standard*

Le LDBG et la MICI féline partagent de nombreuses similitudes. De plus, une hypothèse étiopathogénique au développement de LDBG serait l'existence d'un *continuum* entre l'inflammation intestinale chronique et la néoplasie digestive. Ce *continuum* et l'absence de valeur seuil à partir desquelles les cliniciens peuvent conclure en un LDBG ou une MICI rendent le diagnostic difficile (Matsumoto *et al.*, 2018 ; Paulin *et al.*, 2018).

Arguments en faveur d'un *continuum* entre l'inflammation intestinale chronique (MICI) et la néoplasie digestive (LDBG)

- La durée d'évolution des signes cliniques avant la première consultation référée en gastroentérologie était significativement plus longue chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI.
- Des lésions hépatiques, pancréatiques et/ou des lésions de **cholangite** sont présentes à la fois chez les chats atteints de LDBG et chez les chats atteints de MICI.
- La présence d'un **infiltrat neutrophilique** dans certains cas de LDBG : 14 % des LDBG présentaient des cryptites neutrophiliques et 27 % des abcès cryptiques.
- Une **cellularité lymphocytaire** de la *lamina propria* modérément à fortement augmentée (grade 2 ou 3 sur 3) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI. Un infiltrat plus sévère lors de tumeur que lors d'inflammation pourrait s'expliquer par l'existence d'un *continuum* entre MICI et LDBG, conduisant ainsi au développement d'un LDBG sur des villosités déjà infiltrées par des cellules inflammatoires.
- La médiane d'expression de **BLA36 (lymphocytes B)** est de 25 % dans le groupe LDBG (lymphome à cellules T).
- Dans cette étude, 14 % des LDBG affichent un **réarrangement polyclonal du TCR**. Cette observation pourrait s'expliquer par la présence d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T venant masquer la population clonale de lymphocytes T néoplasiques, notamment si LDBG se développait secondairement à une MICI.

La clonalité ne doit pas être considérée comme le diagnostic de référence dans la différentiation du LDBG et de la MICI. Un diagnostic de certitude ne peut être réalisé qu'en combinant les résultats histologiques et immunohistochimiques, en analysant séparément la *lamina propria* de l'épithélium.

2.4.5. Intérêt du modèle félin pour comprendre la maladie lymphoproliférative gastro-intestinale indolente à lymphocytes T humaine

Il a été suggéré par Moore *et al.* (2011) que le LDBG félin se rapprocherait d'avantage des MEITL (anciennement EATL de type 2) que des EATL de type 1.

Les EATL de type 1 se caractérisent par la présence de moyens à grands lymphocytes néoplasiques, par opposition aux petits lymphocytes tumoraux observés chez les chats atteints de LDBG. Les EATL de type 2 (10-20 % des EATL) sont caractérisées par une population monomorphe de lymphocytes T avec une expression fréquente de CD56 contrairement aux EATL de type 1 (Delabie *et al.*, 2011). Le Pr Thierry Molina, chef du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Necker – Enfants malades, a interprété le marquage CD56 sur les lames de notre groupe LDBG, qui se sont toutes révélées CD56⁽⁻⁾. Dans l'étude de Moore *et al.* (2011), le marquage anti-CD56 n'avait pas été réalisé.

Notre travail met en évidence davantage de caractéristiques communes avec la maladie lymphoproliférative gastro-intestinale indolente à lymphocytes T humaine, en prenant en compte la dernière classification WHO publiée (Swerdlow *et al.*, 2016 ; Wolfesberger *et al.*, 2018 ; Paulin *et al.*, 2018).

Comme précédemment mentionné, la Tc-LPD est rare et son diagnostic est difficile (Hirakawa *et al.*, 1996 ; Perry *et al.*, 2013 ; Zivny *et al.* 2004 ; Margolskee *et al.*, 2013). Les résultats de cette étude ont été comparés aux données publiées dans la littérature sur la Tc-LPD ([Tableau 34](#)) (Egawa *et al.*, 1995 ; Hirakawa *et al.*, 1996 ; Carbonnel *et al.*, 1999 ; Perry *et al.*, 2013 ; Zivny *et al.* 2004 ; Svrcek *et al.*, 2007 ; Malamut *et al.*, 2013 ; Margolskee *et al.*, 2013 ; Sena-Teixeira-Mendes *et al.*, 2014).

*Tableau 34 : Synthèse comparée des caractéristiques cliniques et évolutives de la Tc-LPD (Matnani *et al.*, 2017) et des chats de notre cohorte atteints de LDBG.*

	Synthèse de la littérature humaine sur la Tc-LPD	Notre étude prospective sur le LDBG félin
Épidémiologie	Très rare	Prévalence en augmentation depuis 10 ans.
Nombre de cas	23 au total	22
Âge médian	51,5 ans	13 ans
Durée des signes cliniques	≥ 356 jours	Médiane de 365 jours
Sexe masculin	65 %	73 %
Signes cliniques	Amaigrissement, diarrhée, vomissements, douleur abdominale	Amaigrissement, vomissements, diarrhée, anorexie
Localisations digestives	Cavité orale, duodénum, jéjunum, iléum, colon et foie	Duodénum, jéjunum et foie
Histologie	- Villosités normales ou compactes - <i>Lamina propria</i> infiltrée de petits lymphocytes	- Atrophie villositaire (86 %) - <i>Lamina propria</i> infiltrée de petits lymphocytes
Lymphocytes intra-épithéliaux	Degré variable d'épithéliotropisme	Fort épithéliotropisme (86 %)
Immunophénotype	CD3+ ; CD56- ; CD4+ (fréquent) ou - (rare) / CD8	CD3+ ; CD56-
Clonalité (TCR)	Majoritairement clonaux	Majoritairement clonaux (86 %)
Diagnostic différentiel	Entéropathie auto-immune Maladie cœliaque réfractaire	Maladie Inflammatoire chronique de l'intestin
Évolution	Indolente	Indolente

Bien qu'il ait été proposé que le LDBG se rapprochait des MEITL, nous pensons que le LDBG serait davantage un modèle d'étude de la Tc-LPD. La pathogénie de la Tc-LPD humaine est méconnue, et sa très faible prévalence limite le nombre d'études permettant de la caractériser et de préciser son oncogenèse. Au contraire, la prévalence du LDBG félin est plus élevée (premier lymphome digestif du chat), ce qui suggère que ce modèle pourrait être pertinent pour l'étude de la maladie humaine. Cette comparaison permettrait notamment de rechercher les mécanismes pathogéniques sous-jacent au développement de la Tc-LPD.

Ainsi, une meilleure caractérisation de l'étiologie et pathologie du LDBG félin pourrait contribuer à l'étude d'une maladie *a priori* comparable chez l'homme : la maladie lymphoproliférative gastrointestinale indolente à lymphocytes T humaine.

2.4.6. Publications et perspectives

La description des lymphomes digestifs de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade, a fait l'objet de deux publications dans la revue *Le Point Vétérinaire* (Paulin *et al.*, 2017a et b). La synthèse bibliographique du LDBG présentée dans ce manuscrit a été en partie publiée dans le journal *BMC Vet Res* (Paulin *et al.*, 2018).

Les résultats de cette étude ont fait l'objet de deux présentations orales au congrès de médecine interne *ECVIM* 2018 par le Dr Valérie Freiche (Freiche *et al.*, 2018a ; Freiche *et al.*, 2019b) et d'une présentation de restitution par Mathieu Paulin aux étudiants et chercheurs de l'EnvA au cours d'un séminaire interne en octobre 2018.

Cette étude est une étude pilote mettant en évidence différents critères épidémiologiques, cliniques, de laboratoire, échographiques, histologiques et immunohistochimiques d'intérêt permettant d'orienter le diagnostic entre un LDBG et une MICI. Des analyses multivariées sont en cours de réalisation afin de créer un score clinique et paraclinique donnant au praticien une orientation diagnostique avant la réalisation de biopsies de pleine épaisseur par laparotomie exploratrice.

Les caractères histologiques et immunohistochimiques feront l'objet d'une publication en cours de rédaction par l'équipe de travail. Une caractérisation histologique et immunohistochimique plus précise sera obtenue à l'aide d'une cohorte de validation en cours de recrutement.

La synthèse bibliographique publiée dans *BMC Veterinary Research*, et mettant en évidence le parallèle entre le LDBG et la maladie lymphoproliférative gastro-intestinale indolente à lymphocytes T humaine, sera complétée d'un second article en cours de rédaction par l'équipe de travail.

CONCLUSION

Les lymphomes digestifs (LD) sont fréquents chez le chat et parmi eux, le lymphome digestif de bas grade (LDBG) est une maladie émergente. L'origine des LD reste inconnue et des études doivent être menées afin d'identifier les facteurs d'oncogenèse. Le défi diagnostique repose sur la différenciation entre le LDBG et les MICI. Ces deux affections partagent de nombreuses similitudes aux examens cliniques, de laboratoire, et échographiques. Les études portant sur des cohortes de chats atteints de LDBG sont encore peu nombreuses malgré le développement des techniques d'immunohistochimie et de clonalité lymphoïde. Cette étude a fait l'objet d'un travail collaboratif entre l'École nationale vétérinaire d'Alfort, l'École nationale vétérinaire de Toulouse et l'Hôpital Necker – Enfants malades. Ce travail est la toute première étude prospective comparant des chats atteints exclusivement du sous-types LDBG (22 chats) à des chats atteints de MICI (22 chats). De plus, les analyses histologiques et immunohistochimiques ont été effectuées sur des biopsies de pleine épaisseur chez 41/44 chats.

Les mâles étaient significativement sur-représentés dans le groupe LDBG avec 73 % de chats mâles versus 36 % dans le groupe MICI ($p = 0,015^*$). La fréquence d'apparition d'une diarrhée de l'intestin grêle était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG que de MICI (64 % versus 27 %, $p = 0,015^*$). L'absence d'une diarrhée de l'intestin grêle ne pouvait en aucun cas exclure la présence d'un LDBG ni d'une MICI même si les lésions sont localisées au jéjuno-iléon. La durée d'évolution des signes cliniques avant la première consultation référée en gastroentérologie était significativement plus élevée chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (médianes respectives de 365 et 106,5 jours ($p = 0,0003^{***}$)). Une enzymologie hépatique normale ne doit pas exclure la présence d'une MICI ni orienter le diagnostic différentiel vers un LDBG. Une enzymologie de cytolysé pancréatique élevée ne doit en aucun cas exclure un LDBG. L'hypocobalaminémie (définie par une cobalaminémie < 200 pg/mL) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG que chez les chats atteints de MICI (respectivement 57 % et 19 %, $p = 0,011^*$). Une lymphadénomégalie mésentérique supérieure à 6 mm était significativement plus fréquente chez les chats atteints de LDBG versus MICI (respectivement 65% et 18 %, $p = 0,0038^*$). Dans cette étude, un épanchement abdominal, même minime, était significativement plus fréquentes dans les cas de LDBG que de MICI (45 % versus 14 %, $p = 0,021^*$).

L'épithéliotropisme lymphocytaire était significativement plus fréquent chez les chats atteints de LDBG (86 %) que de MICI (14 %) ($p < 0,0001^{****}$) et les motifs épithéliaux (nids ou plaques) étaient significativement plus fréquents chez les chats atteints de LDBG (50 %) que de MICI (5 %) ($p = 0,0007^{***}$). L'atrophie villositaire ($p < 0,0001^{****}$), l'hyperplasie compensatrice des cryptes ($p = 0,0009^{***}$) et les cryptites lymphocytaires ($p < 0,0001^{****}$) étaient significativement plus fréquentes chez les chats atteints de LDBG versus MICI. Cette étude était la première étude à mettre en évidence la présence d'un gradient d'infiltration lymphocytaire basillo-apexien ($p = 0,004^{**}$) et la présence de zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire ($p = 0,049^*$) significativement plus fréquentes chez les chats atteints LDBG que de MICI. Une population lymphocytaire monomorphe était significativement plus fréquemment observée lors de LDBG que de MICI ($p < 0,0001^{****}$). Une infiltration des couches profondes était significativement plus fréquente lors de LDBG. L'expression de CD3 était plus importante dans la *lamina propria* et l'épithélium des chats atteints de LDBG ($p < 0,0001^{****}$). L'expression de BLA36 et CD20 étaient plus importantes dans la lamina propria des chats atteints de MICI (respectivement $p = 0,0012^{**}$ et $< 0,0001^{****}$). La mise en place d'une valeur seuil à 20 % de l'expression de Ki-67 semblait pertinente puisque le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki-67 supérieur ou égal à 20 % était significativement plus élevé dans le groupe LDBG que dans le groupe MICI, à la fois dans la *lamina propria* (respectivement 18/22 et 7/22, $p = 0,0008^{***}$) et dans l'épithélium (respectivement 13/22 et 1/22, $p = 0,0001^{***}$).

Dans cette étude, une monoclonalité du TCR (cas monoclonaux ou monoclonaux sur fond polyclonal) était observée chez 86 % des chats atteints de LDBG et 70 % des chats atteints de MICI. La clonalité ne doit pas être considérée comme le diagnostic de référence dans la différentiation du LDBG et de la MICI. A ce jour, nous proposons qu'un diagnostic de certitude ne peut être réalisé qu'en combinant les résultats histologiques et immunohistochimiques, et en analysant séparément la *lamina propria* de l'épithélium.

Le Tableau 35 présente les principaux résultats issus de cette étude.

Cette étude était une étude pilote mettant en évidence différents critères épidémiologiques, cliniques, de laboratoire, échographiques, histologiques et immunohistochimiques d'intérêt permettant d'orienter le diagnostic entre un LDBG et une MICI. Des analyses multivariées sont en cours de réalisation afin de créer un score clinique et paraclinique donnant au praticien une orientation diagnostique avant la réalisation de biopsies de pleine épaisseur par laparotomie exploratrice.

Bien qu'il ait été proposé que le LDBG se rapprochait des MEITL humaines, le LDBG serait davantage un modèle d'étude pertinent de la maladie lymphoproliférative gastro-intestinale indolente à lymphocytes T humaine (Tc-LPD). La pathogénie de la Tc-LPD humaine est méconnue et sa très faible prévalence est un frein à sa caractérisation en vue de préciser les mécanismes oncogéniques sous-jacents. Au contraire, la prévalence du LDBG félin est plus importante (premier lymphome digestif du chat), ce qui suggère que ce modèle pourrait être pertinent pour l'étude de la maladie humaine. Cette comparaison permettrait notamment d'identifier des mutations associées chez le chat, proposant ainsi des gènes ou voies de signalisation candidats en vue de caractériser chez l'homme à partir de la voie d'entrée offerte par les gènes orthologues, les mécanismes pathogéniques sous-jacents au développement de la Tc-LPD.

Tableau 35 : Bilan des principaux résultats issus de cette étude.

Paramètres (médiane ou fréquence d'apparition)	LDBG	MICI	p
Sexe masculin	16/22 (73 %)	8/22 (36 %)	0,015*
Diarrhée de l'intestin grêle	14/22 (64 %)	6/22 (27 %)	0,015*
Diarrhée de l'intestin grêle parmi les chats ayant des lésions jéjunales	11/18 (61 %)	6/21 (29 %)	0,041*
Diarrhée de l'intestin grêle parmi les chats ayant des lésions jéjunales ou iléales	13/20 (65 %)	6/21 (29 %)	0,019*
Durée d'évolution des signes cliniques	365 jours	106,5 jours	0,0003***
ALAT	68,18 U/L	50 U/L	0,020*
Cobalaminémie	75 pg/mL	598 pg/mL	0,025*
Hypocobalaminémie (<200 pg/mL IDEXX®)	12/21 (57 %)	4/21 (19 %)	0,011*
Épanchement abdominal à l'échographie	10/22 (45 %)	3/22 (14 %)	0,021*
Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épaissi	6,7 mm	4,2 mm	0,0009***
Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique \geq 5 mm	15/20 (75 %)	6/17 (35 %)	0,015*
Épaisseur du nœud lymphatique mésentérique \geq 6 mm	13/20 (65 %)	3/17 (18 %)	0,0038**
Épithélium infiltré par des lymphocytes (IEL)	19/22 (86 %)	3/22 (14 %)	< 0,0001****
Épithélium avec motifs (nids et/ou plaques) de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)	11/22 (50 %)	1/22 (5 %)	0,0007***
Épithélium sévèrement infiltré de manière diffuse par des lymphocytes intra-épithéliaux	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*
Lamina propria avec des zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*
Gradient lymphocytaire basillo-apexien dans la lamina propria	9/22 (41 %)	1/22 (5 %)	0,004**
Atrophie villositaire	19/22 (86 %)	2/22 (9 %)	< 0,0001****
Cryptes : hyperplasie compensatrice	17/22 (77 %)	6/22 (27 %)	0,0009***
Cryptes : apoptose épithéliale	1/22 (5 %)	8/22 (36 %)	0,021*
Cryptes : cryptites lymphocytaires	20/22 (91 %)	5/22 (23 %)	< 0,0001****
Cellularité lymphocytaire de la lamina propria moyennement à fortement augmentée (score de 2 ou 3 sur 3)	21/22 (95 %)	3/22 (14 %)	< 0,0001****
Infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse	15/22 (68 %)	2/22 (9 %)	< 0,0001****
Infiltration lymphocytaire de la muscleuse	10/21 (48 %)	0/20 (0 %)	0,0005***
Infiltration lymphocytaire de la séreuse	5/21 (24 %)	0/20 (0 %)	0,048*
Monomorphisme de la population leucocytaire	19/22 (86 %)	0/22 (0 %)	< 0,0001****
Expression de CD3 dans la lamina propria (%)	91,3 [20-99]	20 [10-70]	< 0,0001****
Expression de CD3 dans l'épithélium (%)	97 [20-100]	22,5 [3-70]	< 0,0001****
Expression de BLA36 dans la lamina propria (%)	25 [10-45]	30 [25-70]	0,0012**
Expression de BLA36 dans l'épithélium (%)	3 [0-7,5]	1 [0-5]	0,0006***
Expression de CD20 dans la lamina propria (%)	30 [10-80]	80 [60-95]	< 0,0001****
Expression de Ki67 dans la lamina propria (%)	30 [7,5-65]	10 [5-50]	0,0001***
Expression de Ki67 \geq 20 % dans la lamina propria	18/22 (82 %)	7/22 (32 %)	0,0008***
Expression de Ki67 dans l'épithélium	20 [5-45]	5 [1-25]	< 0,0001****
Expression de Ki67 \geq 20 % dans l'épithélium	13/22 (59 %)	1/22 (5%)	0,0001***

BIBLIOGRAPHIE

- ADENIS A, BLAY JY, BUI-NHUYEN B *et al.* (2014) Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: A randomized controlled open-label trial. *25(9)*, 1762–1769
- A-KAREEM AM, FLEISZER DM, RICHARDS GK, SENTERMAN MK and BROWN RA (1984) Effect of long-term metronidazole (MTZ) therapy on experimental colon cancer in rats. *J Surg Res.* *36(6)*, 547–552
- AKOL KG, WASHABAU RJ, SAUNDERS HM, et HENDRICK MJ (1993) Acute pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *7(4)*, 205–209
- ALESTIG K, FREIJ L et ARNOLD E (1980) Absorption and excretion of metronidazole after administration of metronidazole benzoate mixture. *Scand J Infec Dis.* *12(2)*, 149–152
- ALLENSPACH K, RFENACHT S, SAUTER S, GRONE A, STEFFAN J, STREHLAU G *et al.* (2006) Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease.
- ALLENSPACH K, WIELAND B, GRÖNE A, GASCHEN F. (2007) Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med.* *21*:700–8.
- ALLENSPACH K. (2011) Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* *41(2)*, 345–360
- ALMAKDISI T, MASSOUD S, MAKDISI G. (2005) Lymphomas and chylous ascites: review of the literature. *Oncologist* *10(8)*, 632–635
- ANDREWS CN, GILL JM, URBANSKI SJ, *et al.* (2008) Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* *103(7)*, 1762–1769
- ANDREWS C, OPERACZ M, MAES R, KIUPEL M. (2016) Cross Lineage Rearrangement in Feline Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma. *Vet Pathol* *53(3)*, 559–562
- ANGSTADT AY, THAYANITHY V, SUBRAMANIAN S, MODIANO JF, BREEN MA. (2012) ; Genome-wide approach to comparative oncology: high-resolution oligonucleotide aCGH of canine and human osteosarcoma pinpoints shared microaberrations. *Cancer Genet.* *205*, 572–587
- ARNDT H, PALITZSCH KD, GRISHAM MB, et GRANGER DN (1994). Metronidazole inhibits leukocyte-endothelial cell adhesion in rat mesenteric venules. *Gastroenterology.* *106(5)*, 1271–1276
- AXELSSON E, RATNAKUMAR A, ARENDT ML, *et al.* (2013) The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature* *495*, 360–364.
- BAEZ JL, MICHEL KE, SORENMO K, SHOFER FS. (2007) A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J. Feline Med. Surg.* *9(5)*, 411–417

BAILEY S, BENIGNI L, EASTWOOD J, GARDEN OA, MCMAHON L, SMITH K *et al.* (2010) Comparisons between cats with normal and increased fPLI concentrations in cats diagnosed with inflammatory bowel disease. *51(9)*, 484–489

BARONE R. (1997) L'appareil digestif. In *Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome III, Splanchnologie I, Appareil digestif et appareil respiratoire*. 3^{ème} éd., Paris, Vigot, pp 291-576

BARRS V and BEATTY JA. (2012a) Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *J. Feline Med. Surg.* 14(3), 182–190

BARRS VR and BEATTY JA. (2012b) Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *J. Feline Med. Surg.* 14(3), 191–201

BEATTY JA, LAWRENCE CE, CALLANAN JJ *et al.* (1998) Feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma: a potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 65(2-4), 309–322

BENSON JM et WHITACRE CC. (1997) The role of clonal deletion and anergy in oral tolerance. *Research in Immunology* 148(8-9), 533–541

BERNARDIN F, MARTINEZ RIVERA L, RAGETLY G, GOMES E, HERNANDEZ J. (2015) Spontaneous gastrointestinal perforation in cats: a retrospective study of 13 cases. *J. Feline Med. Surg.* 17(10), 873–879

BERNEX F. (2006) Histologie du système lymphoïde. Polycopié. École nationale vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'Histologie, Embryologie et Anatomie-Pathologique vétérinaires

BERTONE ER, SNYDER LA, MOORE AS. (2002) Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am. J. Epidemiol.* 156(3), 268–273

BEST WR, BECKTEL JM, SINGLETON JW et KERN F. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *70(3)*, 439–444

BRADSHAW JWS, GOODWIN D, LEGRAND-DEFRETIN V, NOTT HMR. (1996) Food selection by the domestic cat, an obligate carnivore. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 114(3), 205–209

BRIDGEFORD EC, MARINI RP, FENG Y, *et al.* (2008) Gastric Helicobacter species as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 123(1-2), 106–113

BRISCOE KA, KROCKENBERGER M, BEATTY JA, *et al.* (2011) Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *J. Comp. Pathol.* 145(2-3), 187–198

BRYDER D, ROSSI DJ, WEISSMAN IL. (2006) Hematopoietic Stem Cells: The Paradigmatic Tissue-Specific Stem Cell. *The American Journal of Pathology* 169(2), 338–346

BURKE KF, BROUSSARD JD, RUAUX CG, *et al.* (2013) Evaluation of fecal α 1-proteinase inhibitor concentrations in cats with idiopathic inflammatory bowel disease and cats with gastrointestinal neoplasia. *Vet. J.* 196(2), 189–196

BURKHARD MJ, BIENZLE D. (2013) Making sense of lymphoma diagnostics in small animal patients. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43(6), 1331–47

BYBEE SN, SCORZA AV, LAPPIN MR. (2011) Effect of the probiotic Enterococcus faecium SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(4), 856–860

CADOT P, HENSEL P, BENSIGNOR E, et al. (2011) Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Veterinary Dermatology* 22(6), 554–564

CALLANAN JJ, JONES BA, IRVINE J, et al. (1996) Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Vet Pathol* 33(3), 264–272

CALLAWAY E. ‘I can haz genomes’: cats claw their way into genetics. (2015) *Nature* 517, 252–253.

CARBONNEL F, LAVERGNE A, MESSING B, et al. (1994) Extensive small intestinal T-cell lymphoma of low-grade malignancy associated with a new chromosomal translocation. *Cancer* 73(4), 1286–1291

CARBONNEL F, D'ALMAGNE H, LAVERGNE A, et al. (1999) The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. *Gut* 45, 662–667

CARRERAS JK, GOLDSCHMIDT M, LAMB M, et al. (2003) Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997–2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(3), 326–331

CASAMIAN-SORROSAL D, WILLARD MD, MURRAY JK, HALL EJ, TAYLOR SS and DAY MJ (2010) Comparison of histopathologic findings in biopsies from the duodenum and ileum of dogs with enteropathy. *J Vet Intern Med.* 24(1), 80–83

CASTRO-LOPEZ J, TELES M, FIERRO C, et al. (2017) Pilot study: duodenal MDR1 and COX2 gene expression in cats with inflammatory bowel disease and low-grade alimentary lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 207, 207–214

CHINO J, FUJINO Y, KOBAYASHI T, et al. (2013) Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. *J. Vet. Med. Sci.* 75(6), 701–707

CHOTT A, DRAGOSICS B, RADASZKIEWICZ T. (1992) Peripheral T-cell lymphomas of the intestine. *The American Journal of Pathology* 141(6), 1361–1371

CHU PG et ARBER DA (2001) CD79: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 9(2), 97–106

COLLIARD L. (2017) Le microbiote intestinal. In *Congrès de l'Association Vétérinaire Française pour Animaux de Compagnie*. Nantes 2017, communication orale, 23–25 novembre

CORDONNIER N, LALOY E, FONTAINE JJ. (2014) Histologie du tube digestif et de ses glandes annexes. Polycopié. École nationale vétérinaire d’Alfort, Unité pédagogique d’Histologie, Embryologie et Anatomie-Pathologique vétérinaires

COURAUD (2016) Le test de clonalité : le PARR. *PratiqueVet.* 51 :698-700.

- COUTO C. (2001) What is new on feline lymphoma? *J. Feline Med. Surg.* 3(4), 171–176
- COURT EA, WATSON AD, PEASTON AE. (1997) Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* 75(6), 424–427
- CORREIA S, BRIDGES R, WEGNER F. (2018) Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage and diseases. *J Virol.* 18, 318.
- CROHN BB, GINZBURG L, OPPENHEIMER GD. (1932) Regional ileitis – a pathologic and clinical entity. *J. Am. Med. Assoc.* 99(16) : 1323-1326
- DAIGLE J, MOUSSY A, MANSFIELD CD, HERMINE O. (2009) Masitinib for the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet. Res. Commun.* 34(1), 51–63
- DANIAUX LA, LAURENSEN MP, MARKS SL, et al. (2013) Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J. Feline Med. Surg.* 16(2), 89–98
- DARBES J, MAJZOUN M, et HERMANN W (1997) Evaluation of the cross-reactivity between human and feline or canine leucocyte antigens using commercially available antibodies. *J Vet Diagn Invest.* 9, 94-97.
- DAY MJ. (1998) Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *J. Comp. Pathol.* 119(2), 135–147
- DAY MJ. (2005) Gastrointestinal immunology. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. Eds HALL EJ, SIMPSON JW, WILLIAMS DA. 2nd ed., Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, pp 50-56
- DAY MJ, BILZER T, MANSELL J, et al. (2008) Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J. Comp. Pathol.* 138 Suppl 1, S1–43
- DAY MJ. (2011) Tissues of the immune system. In *Clinical immunology of the dog and the cat*. 2nd ed., London, Manson publishing
- DE CALISTO J, VILLABLANCA EJ., WANG S, BONO MR, ROSEMBLATT M, MORA JR. (2012) T-cell homing to the gut mucosa: general concepts and methodological considerations. *Methods Mol. Biol.* 757(Chapter 24), 411–434
- DECLUE AE, DELGADO C, CHANG CH, SHARP CR. (2011) Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238(7), 890–897
- DE COCK HEV, FORMAN MA, FARVER TB, et MARKS SL. (2007) Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol.* 44(1), 39–49
- DELABIE J, HOLTE H, VOSE JM, et al. (2011) Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood* 118(1), 148–155

DELVERDIER M, BOURGES-ABELLA N, RAYMOND-LETRON I, TRUMEL C, DEGORCE-RUBIALES F, POUJADE A, FREICHE V. (2010) Immunohistochimie des lymphomes gastro-intestinaux du chat. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 261, 225-232.

DENNIS JS, KRUGER JM and MULLANEY TP (1993) Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 200, 1712-1718.

DENNIS JS, KRUGER JM and MULLANEY TP (1994) Lymphocytic/plasmacytic colitis in cats: 14 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 202, 313-318.

DIANA A, PIETRA M, GUGLIELMINI C, et al. (2003) Ultrasonographic and pathologic features of intestinal smooth muscle hypertrophy in four cats. *Vet Radiol Ultrasound* 44(5), 566-569

DI DONATO P, PENNINCK D, PIETRA M, CIPONE M, DIANA A. (2014) Ultrasonographic measurement of the relative thickness of intestinal wall layers in clinically healthy cats. *J. Feline Med. Surg.* 16(4), 333-339

DIETER RS et DUQUE K. (2000) Enterotherapy associated T-cell lymphoma: a case report and literature review. *WMJ* 99(7), 28-31

DOORENSPLEET ME, WESTERA L, PETERS CP, et al. (2017) Profoundly Expanded T-cell Clones in the Inflamed and Uninflamed Intestine of Patients With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 11(7), 831-839

DURGUT R. (2000) Characterization of normal feline small intestine and associated lymph nodes by morphometric and immunohistochemical studies. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 55(2), 51-54

DUTELLE AL, BULMAN-FLEMING JC, LEWIS CA, ROSENBERG MP. (2012) Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 14(10), 694-700

EGAWA N, FUKAYAMA M, KAWAGUCHI K, et al. (1995) Relapsing oral and colonic ulcers with monoclonal T-cell infiltration. A low grade mucosal T-lymphoproliferative disease of the digestive tract. *Cancer* 75(7), 1728-1733

ELWOOD CL et GARDEN OA. (1999) Gastrointestinal Immunity in Health and Disease. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice* 29(2), 471-500

ETTINGER SN. (2003) Principles of treatment for feline lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18(2), 98-102

EVANS SE, BONCZYNKI JJ, BROUSSARD JD, HAN E, BAER KE. (2006) Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229(9), 1447-1450

EVANS PAS, POTT C, GROENEN PJTA, et al. (2007) Significantly improved PCR-based clonality testing in B-cell malignancies by use of multiple immunoglobulin gene targets. Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 21(2), 207-214

EWASCHUK JB et DIELEMAN LA (2006) Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 12(37), 5941-5950

FARINHA P, GASCOYNE RD. (2005) Helicobacter pylori and MALT Lymphoma. *Gastroenterology*. 128(6), 1579–1605

FERGUSON LE, MCLEAN MK, BATES JA, QUIMBY JM. (2016) Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011). *J. Feline Med. Surg.* 18(11), 868–874

FONDACARO JV, RICHTER KP, CARPENTER JL, et al. (1999) Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988–1996). *Eur J Comp Gastroenterol* 4:5–11.

FOUKAS PG et DE LEVAL L. (2015) Recent advances in intestinal lymphomas. *Histopathology* 66(1), 112–136

FREICHE V, DA RIZ F, PAULIN MV et al. (2018a). Are clinical and paraclinical data helpful in discriminating feline low-grade alimentary lymphoma from inflammatory bowel disease? A prospective study of 43 cases. In *ECVIM-CA 28th annual congress*. Rotterdam, 6-8 Septembre, Pays-Bas.

FREICHE V, DA RIZ F, PAULIN MV et al. (2018b). Histopathological and molecular characterisation of Feline Low-grade Alimentary Lymphoma vs Inflammatory Bowel Disease: a prospective analysis of 43 cases. In *ECVIM-CA 28th annual congress*. Rotterdam, 6-8 Septembre, Pays-Bas.

FUJINO Y, LIAO CP, ZHAO YS, et al. (2009) Identification of a novel common proviral integration site, flit-1, in feline leukemia virus induced thymic lymphoma. *Virology* 386(1), 16–22

FUKUSHIMA K, OHNO K, HOSHINO-GOTO Y et al. (2009) Sensitivity for the detection of a clonally rearranged antigen receptor gene in endoscopically obtained biopsy specimens from canine alimentary lymphoma. *J. Vet. Med. Sc.* 71(12), 1673–1676

GABOR LJ, MALIK R, CANFIELD PJ. (1998) Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Australian Veterinary Journal* 76(11), 725–732

GARCA-SANCHO M, RODRIGUEZ-FRANCO F, SAINZ A, MANCHO C and RODRIGUEZ A (2007) Evaluation of clinical, macroscopic, and histopathologic response to treatment in non-hypoproteinemic dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Vet Intern Med.* 21, 11-17

GASCHEN L. (2011) Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small. Pract.* 41(2), 329–344

GERDES J, LEMKE H, BAISCH H, et al. (1984) Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol.* 133(4), 1710–1715

GERMAN AJ, BLAND PW, HALL EJ, DAY MJ. (1998) Expression of major histocompatibility complex class II antigens in the canine intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 61(2-4), 171–180

GERMAN AJ, HALL EJ, DAY MJ. (1999a) Analysis of Leucocyte Subsets in the Canine Intestine. *J. Comp. Pathol.* 120(2), 129–145

GERMAN AJ, HALL EJ, MOORE PF, RINGLER DJ, NEWMAN W, et DAY MJ. (1999b) The Distribution of Lymphocytes Expressing $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T-cell Receptors, and the Expression of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 in the Canine Intestine. *J. Comp. Pathol.* 121(3), 249–263

GERMAN AJ, HALL EJ, DAY MJ. (2000) Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German shepherd dogs with small intestinal disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 76(1-2), 25–43

GERMAN AJ, HALL EJ, DAY MJ. (2003) Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(1), 8–20

GIANELLA P, PIETRA M, CRISI PE, et al. (2017) Evaluation of clinicopathological features in cats with chronic gastrointestinal signs. *Pol J Vet Sci* 20(2), 403–410

GIEGER T. (2011) Alimentary lymphoma in cats and dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 41(2), 419–432

GOULDIN ED, MULLIN C, MORGES M, et al. (2017) Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. *Vet Comp Oncol* 15(2), 328–335

GRESS V, WOLFESBERGER B, FUCHS-BAUMGARTINGER A, et al. (2016) Characterization of the T-cell receptor gamma chain gene rearrangements as an adjunct tool in the diagnosis of T-cell lymphomas in the gastrointestinal tract of cats. *Res. Vet. Sci.* 107, 261–266

GUILFORD WG, CENTER SA, STROMBECK DR et al. (1996a) Small and large intestine: normal structure and function. In *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3^{ème} éd., Philadelphia, WB Saunders Compagny, pp 318-350

GUILFORD WG, CENTER SA, STROMBECK DR et al. (1996b) Gastrointestinal immune system. In *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3^{ème} éd., Philadelphia, WB Saunders Compagny, pp 20-39

GUILFORD WG, CENTER SA, STROMBECK DR et al. (1996c) Idiopathic inflammatory bowel disease. In *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3^{ème} éd., Philadelphia, WB Saunders Compagny, pp 20-39

GUILFORD WG, JONES BR, MARWELL PJ, ARTHUR DG, COLLETT MG et HARTE JG (2001) Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *J. Vet. Intern. Med.* 15(1), 7–13

GUILLERMO CC. (2001) What is new on feline lymphoma? *J. Feline Med. Surg.* 3, 171–6.

HADDEN AG, COTTER SM, RAND W, et al. (2008) Efficacy and Toxicosis of VELCAP-C Treatment of Lymphoma in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(1), 153–157

HAHN KA, OGLIVIE G, RUSK T et al. (2008) Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 22, 1301–1309

HAHN KA, LEGENDRE AM, SHAW NG et al. (2010) Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *Am. J. Vet. Res.* 71, 1354–1361

HAMMER SE, GROISS S, FUCHS-BAUMGARTINGER A, et al. (2017) Characterization of a PCR-based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma. *Vet Comp Oncol* 15(4), 1354–1369

HARLEY R, GRUFFYDD-JONES TJ, DAY MJ. (2003a) Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Veterinary Record* 152(5), 125–129

HARLEY R, GRUFFYDD-JONES TJ, DAY MJ. (2003) Characterization of immune cell populations in oral mucosal tissue of healthy adult cats. *J. Comp. Pathol.* 128(2-3), 146–155

HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, et al. (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84(5), 1361–1392

HART JR, SHAKER E, PATNAIK AK et GARVEY MS (1994) Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis in cats: 60 cases (1988-1990). *J Am Anim Hosp Assoc.* 30, 505-514.

HARVEY RF et BRADSHAW JM (1980) A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 315(8167), 514

HENDRICK M. (2016) A Spectrum of Hypereosinophilic Syndromes Exemplified by Six Cats with Eosinophilic Enteritis. *Vet Pathol* 18(2), 188–200

HEWSON-HUGHES AK, HEWSON-HUGHES VL, MILLER AT, et al. (2011) Geometric analysis of macronutrient selection in the adult domestic cat, *Felis catus*. *J. Exp. Biol.* 214, 1039–1051

HILL RC et VAN WINKKE TJ (1993) Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989). *J Vet Intern Med.* 7(1), 25–33.

HIRAKAWA K, FUCHIGAMI T, NAKAMURA S, et al. (1996) Primary gastrointestinal T-cell lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis. *Gastroenterology* 111(3), 778–782

HOEHNE SN, McDONOUGH SP, RISHNIW M, SIMPSON KW. (2017) Identification of Mucosa-Invasive and Intravascular Bacteria in Feline Small Intestinal Lymphoma. *Vet Pathol* 54(2), 234–241

HOWELL JM, AUER-GRZESIAK I, ZHANG J, et al. (2012) Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can. J. Gastroenterol.* 26(7), 452–456

IMAM A, STATHOPOULOS E et TAYLOR CR (1990) BLA.36: a glycoprotein specifically expressed on the surface of Hodgkin's and B cells. *Anticancer Res.* 10(4), 1095–1104

ITO D, FRANTZ AM, MODIANO JF. (2014) Canine lymphoma as a comparative model for human non-Hodgkin lymphoma: recent progress and applications. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 159, 192–201

JACKSON ML, WOOD SL, MISRA V, HAINES DM. (1996) Immunohistochemical identification of B and T lymphocytes in formalin-fixed, paraffin-embedded feline lymphosarcomas: relation to feline leukemia virus status, tumor site, and patient age. *Can. J. Vet. Res.* 60(3), 199–204

JAGANNATHAN-BOGDAN M et ZON LI. (2013) Hematopoiesis. *Development* 140(12), 2463–2467

JAMES SP. (1993) The gastrointestinal mucosal immune system. *Dig Dis* 11:146

JANECZO S, ATWATER D, BOGEL E et al. (2008) The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol.* 128(1-2), 178–193

JANOWITZ HD. (2000) Inflammatory bowel disease after 1932. *Mt Sinai J. Med.* 67(3), 190-197

JERGENS AE, MOORE FM, HAYNES JS et MILES KG (1992) Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201(10), 1603–1608

JERGENS AE. (1999) Inflammatory Bowel Disease: Current Perspectives. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice* 29(2), 501–521

JERGENS AE, SCHREINER CA, FRANK DE, et al. (2003a) A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(3), 291–297

JERGENS AE (2003b). Managing the refractory case of feline IBD. *J Feline Med Surg.* 5(1), 47–50

JERGENS AE, CRANDELL JM, EVANS R, et al. (2010) A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 24(5), 1027–1033

JERGENS AE. (2012) Feline idiopathic inflammatory bowel disease: what we know and what remains to be unraveled. *J. Feline Med. Surg.* 14(7), 445–458

JERGENS AE, WILLARD MD, ALLENSPACH K. (2016) Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Vet. J.* 214, 50–60

JOHNSTON K, LAMPORT A et BATT RM (1993) An unexpected bacterial flora in the proximal small intestine of normal cats. *Vet Rec.* 132, 362-363.

JOLING P, BROEKHUIZEN R, DE WEGER RA, ROTTIER PJM, EGBERINK H. (1996) Immunohistochemical demonstration of cellular antigens of the cat defined by anti-human antibodies. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 53(1-2), 115–127

JONES M, CORDELL JL, BEYERS AD, TSE AG et MASON DY. (1993) Detection of T and B cells in many animal species using cross-reactive anti-peptide antibodies. 150(12), 5429–5435

JUGAN MC et AUGUST JR. (2017) Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *J Feline Med Surg.* 19(1), 48–56

KRAUSE JR, AYUYANG HQ et ELLIS LD (1985) Occurrence of three cases of carcinoma in individuals with Crohn's disease treated with metronidazole. *Am J Gastroenterol.* 80, 978-982

KATHRANI A, HOUSE A, CATCHPOLE B, et al. (2010) Polymorphisms in the TLR4 and TLR5 gene are significantly associated with inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *PLoS ONE.* 5(12), e15740

KAYE S, WANG W, MILLER C, et al. (2016) Role of Feline Immunodeficiency Virus in Lymphomagenesis--Going Alone or Colluding? *ILAR J* 57(1), 24–33

KELLER SM, VERNAU W, MOORE PF. (2016) Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. *Vet Pathol* 53(4), 711–725

KIM KH et SEDERSTROM JM. (2015) Assaying Cell Cycle Status Using Flow Cytometry. *Curr Protoc Mol Biol* 111(1), 28.6.1–11

KISELOW MA, RASSNICK KM, MCDONOUGH SP, *et al.* (2008) Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232(3), 405–410

KIUPEL M, SMEDLEY RC, PFENT C, *et al.* (2011) Diagnostic Algorithm to Differentiate Lymphoma From Inflammation in Feline Small Intestinal Biopsy Samples. *Vet Pathol* 48(1), 212–222

KLEINSCHMIDT S, HARDER J, NOLTE I, MARSILIO S, et HEWICKER-TRAUTWEIN M. (2010) Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. *J. Feline. Med. Surg.* 12(2), 97–103

KOCH P, DEL VALLE F, BERDEL WE, *et al.* (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J. Clin. Oncol.* 19(18), 3861–3873

KOOK PL, LUTZ S, SEWELL AC, REUSCH SC, BIEGLER B. (2012). Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* 154, 479–86.

KOLBJØRNSEN Ø, PRESS CM, MOORE PF, LANDSVERK T. (1994) Lymphoid follicles in the gastric mucosa of dogs. Distribution and lymphocyte phenotypes. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 40(4), 299–312

KRICK EL, LITTLE L, PATEL R, *et al.* (2008) Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996–2004). *Vet Comp Oncol* 6(2), 102–110

KRICK EL, COHEN RB, GREGOR TP *et al.* (2013) Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. 27(1), 134–140

KRISTAL O, LANA SE, OGILVIE GK, *et al.* (2001) Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: a retrospective study of 19 cases (1994–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15(2), 125–130

KU C.K, KASS PH et CHRISTOPHER MM. (2017) Cytologic-histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Vet Comp Oncol* 15(4), 1206–1217

KUHBACHER T et FÖLSCH UR (2007) Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *Wold J Gastroenterol.* 13(8), 1149–1155

KURSCHU FC et DIETER J (2010) Delivery and therapeutic potential of human granzyme B. *Immunol Rev* 235(1), 159–171

LAFLAMME DP, XU H and LONG GM (2011) Effect of diets differing in fat content on chronic diarrhea in cats. *J Vet Intern Med.* 25(2), 230–235

LA GARZA FJG, IBARRA-HERNANDEZ JM, CORDERO-PEREZ P, et al. (2013) Temporal relationship of serum markers and tissue damage during acute intestinal ischemia/reperfusion. *Clinics (Sao Paulo)* 68(7), 1034–1038

LAMM ME et PHILLIPS-QUAGLIATA JM. (2002) Origin and Homing of Intestinal IgA Antibody-secreting Cells. *Journal of Experimental Medicine* 195(2), F5–F8

LAPRIE C, ABADIE J, AMARDEILH MF, RAYMOND I, DELVERDIER M. (1998) Detection of the Ki-67 proliferation associated nuclear epitope in normal canine tissues using the monoclonal antibody MIB-1. *Anat Histol Embryol* 27(4), 251–256

LEBLANC AK, BREEN M, CHOYKE P, et al. (2016) Perspectives from man's best friend: National Academy of Medicine's Workshop on Comparative Oncology. *Sci Transl Med* 8(324)

LE CESNE A, BLAY JY, BUI-NGUYEN B, et al. (2010) Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 46, 1344–1351

LEIB MS, SPONENBERG DP, WILCKE JR and LOAR AS (1986) Suppurative colitis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 188, 739–741.

LE ROUX D. (2014) CPA et réponse immunitaire adaptative, communication orale.

LEVENTAKI V, MANNING JT, LUTHRA R, et al. (2014) Indolent peripheral T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Hum. Pathol.* 45(2), 421–426

LICHENSTEIN G, ABREU M, COHEN R et TREMAINE W (2006) American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. 130(3), 935–939

LI Q, ZHANG Q, WANG M, ZHAO S, XU G and LI J (2008) n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. 45(5), 1356–1365

LIGNEREAUX Y. (1995) Anatomie digestive du chat. In *Séminaire de la société française de félinothérapie*. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 25 mars, Paris, pp 3-11

LINGARD AE, BRISCOE K, BEATTY JA, et al. (2009) Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J. Feline Med. Surg.* 11(8), 692–700

LINTON M, NIMMO JS, NORRIS JM, et al. (2015) Feline gastrointestinal eosinophilic sclerosing fibroplasia: 13 cases and review of an emerging clinical entity. *J. Feline Med. Surg.* 17(5), 392–404

LOUWERENS M, LONDON CA, PEDERSEN NC, LYONS LA. (2005) Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19(3), 329–335

LUTZ H, PEDERSEN NC, THEILEN GH. (1983) Course of feline leukemia virus infection and its detection by enzyme-linked immunosorbent assay and monoclonal antibodies. *Am. J. Vet. Res.* 44(11), 2054–2059

LYONS LA, BILLER DS, ERDMAN CA *et al.* (2004) Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 15, 2548–2555

MANGELSDORF S, TESKE E, BOMHARD VON W *et al.* STOCKHAUS C. (2015) Cytology of endoscopically obtained biopsies for the diagnosis of chronic intestinal diseases in cats. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 43(1), 15–20–22

MANSFIELD CS, JAMES FE, CRAVEN M, *et al.* (2009) Remission of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dogs correlates with eradication of invasive intramucosal Escherichia coli. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(5), 964–969

MAHONY OM, MOORE AS, COTTER SM, *et al.* (1995) Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988–1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207(12), 1593–1598

MALAMUT G, MERESSE B, KALTENBACH S, *et al.* (2014) Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12(4), 599–608.e1

MALE ML. (1995) Immunopathologie. In *Immunologie – Aide-mémoire illustré*. Bruxelles, Boeck-Wesmael, 1995, pp 47-76

MALIK R, GABOR LJ, FOSTER SF, McCORKELL BE, CANFIELD PJ. (2001) Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* 79(12), 808–817

MARECH I, PATRUNO R, ZIZZO N, *et al.* (2014) Masitinib (AB1010), from canine tumor model to human clinical development: where we are? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 91, 98–111 (2014).

MARGOLSKEE E, JOBANPUTRA V, LEWIS SK, *et al.* (2013) Indolent small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a distinct entity with unique biologic and clinical features. *PLoS ONE* 8(7)

MARSHALL WM, LAPSLEY M, DAY A, AYLING R. (2014) Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects. 3ème éd. Elsevier Health Science.

MATNANI RG, STEWART RL, PULLIAM J, JENNINGS CD, KESLER M. (2013) Peripheral T-Cell Lymphoma with Aberrant Expression of CD19, CD20, and CD79a: Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol* 2013(3), 183134–5

MATSUMOTO I, UCHIDA K, NAKASHIMA K, *et al.* (2018) IgA Antibodies Against Gliadin and Tissue Transglutaminase in Dogs With Chronic Enteritis and Intestinal T-Cell Lymphoma. *Vet Pathol* 55(1), 98–107

MAUNDER CL, DAY MJ, HIBBERT A, *et al.* (2012) Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. *J. Feline Med. Surg.* 14(10), 686–693

MCLUCKIE AJ, BARRS VR, LINDSAY S, *et al.* (2018) Molecular Diagnosis of *Felis catus* Gammaherpesvirus 1 (FcaGHV1) Infection in Cats of Known Retrovirus Status with and without Lymphoma. *Viruses* 10(3), 128

MENOTTI-RAYMOND M, DAVID VA, SHAFFER AA *et al.* (2007) Mutation in CEP290 discovered for cat model of human retinal degeneration. *J. Hered.* 98, 211–220

MICHEL KE, SORENMO K, SHOFER FS. (2004) Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18(5), 692–695

MIKKERS H and BERNS A. (2003) Retroviral insertional mutagenesis: tagging cancer pathways. *Adv. Cancer Res.* 88, 53–99

MISRA DS, BHARDWAJ M, BAHUGUNA G, MALHOTRA V. (2014) An unusual case of enteropathy-associated T-cell lymphoma with CD20 positivity. *Indian J Pathol Microbiol* 57(4), 658–659

MODIGLIANI R. (1993) Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Méd Sci.* 9,851–852.

MONTAGUE MJ, LI G, GANDOLFI B *et al.* (2014) Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 17230–17235

MOONEY SC, HAYES AA, MACEWEN EG, *et al.* (1989) Treatment and prognostic factors in lymphoma in cats: 103 cases (1977-1981). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194(5), 696–702

MOORE AS, COTTER SM, FRIMBERGER AE, *et al.* (1996) A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10(6), 372–375

MOORE PF, WOO JC, VERNAU W, KOSTEN S, GRAHAM PS. (2005) Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 106(3-4), 167–178

MOORE PF, RODRIGUEZ-BERTOS A, KASS PH. (2011) Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. *Veterinary pathology*, 49, 658-668.

MOWAT AM. (2003) Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology* 2003 3:1 3(4), 331–341

MWANGI W, DE FIGUEIREDO P, CRISCITIELLO MF. (2016) One Health: Addressing Global Challenges at the Nexus of Human, Animal, and Environmental Health. *PLoS Pathog.* 12(9), e1005731

NESINA S, HELFER-HUNGERBUEHLER AK, RIOND B, *et al.* (2015) Retroviral DNA - the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. *Retrovirology* 12(1), 105

NIJEBOER P, DE BAAIJ LR, VISSER O, *et al.* (2015) Treatment response in enteropathy associated T-cell lymphoma; survival in a large multicenter cohort. *Am. J. Hematol.* 90(6), 493–498

NOLAND EL et KIUPEL M. (2018) Coexpression of CD3 and CD20 in Canine Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma. *Vet Pathol* 55(2), 241–244

OLIVERO D, TURBA ME, GENTILINI F. (2011) Reduced diversity of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in chronic inflammatory gastrointestinal diseases in dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144(3-4), 337–345

ONDREJKA S, JAGADEESH D. (2016) Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 11(6), 504–513

OGILVIE GK. (1998) Interventional nutrition for the cancer patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13(4), 224–231

OGILVIE GK, FETTMAN MJ, MALLINCKRODT CH, et al. (2000) Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 88(8), 1916–1928

OHSAWA M, FUKUSHIMA H, IKURA Y, et al. (2006) Expression of cyclooxygenase-2 in Hodgkin's lymphoma: its role in cell proliferation and angiogenesis. *Leuk. Lymphoma* 47(9), 1863–1871.

OSTO M, ZINI E, REUSCH CE, LUTZ TA. (2013) Diabetes from humans to cats. *Gen. Comp. Endocrinol.* 182, 48–53.

PACKEY CD, SANDOR RB. (2009) Commensal Bacteria, Traditional and Opportunistic Pathogens, Dysbiosis and Bacterial Killing in Inflammatory Bowel Diseases. *Current opinion in infectious diseases* 22(3), 292–301

PANWALA CM, JONES JC, VINEY JL. (1998) A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, mdr1a, spontaneously develop colitis. *J. Immunol.* 161(10), 5733–5744

PARKIN DM. (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 118(12), 3030–3044

PARSHLEY DL, LARUE SM, KITCHELL B, HELLER D, DHALIWAL RS. (2011) Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: a retrospective study of 11 cats (2001–2008). *J. Feline Med. Surg.* 13(2), 63–68

PATTERSON-KANE JC, KUGLER BP, FRANCIS K. (2004) The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *J. Comp. Pathol.* 130(2-3), 220–222

PAUL C, SANS B, SUAREZ F, et al. (2010) Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am. J. of Hem.*

PAULIN MV, BEGUIN J, REYES-GOMEZ E, et al. (2017a) Les lymphomes digestifs félines : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Le Point Vétérinaire*.

PAULIN MV, BEGUIN J, DAUMAS C, BENCHEKROUN G, FREICHE V. (2017b) Les lymphomes digestifs félines : pronostic et traitement. *Le Point Vétérinaire*.

- PAULIN MV, COURONNE L, BEGUIN J, *et al.* (2018) Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Vet. Res.* 14(1), 306
- PARK HJ, PARK JS, HAYEK MG, REINHART GA, CHEW BP. (2011) Dietary fish oil and flaxseed oil suppress inflammation and immunity in cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 141(3-4), 301–306
- PEASTON AE et MADDISON JE. (1999) Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* 77(7), 442–444
- PENNINCK D et D'ANJOU MA. (2015) *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. John Wiley & Sons.
- PERRY AM, WARNE RA, HU Q, *et al.* (2013) Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood* 122(22), 3599–3606
- PETKAU JM and EKSTEN B. (2016) Selective biologics for ulcerative colitis and Crohn's disease - clinical utility of vedolizumab. *Biologics* 10, 33–52
- PHALIPON A, CARDONA A, KRAEHENBUHL JP, EDELMAN L, SANSONETTI PJ, CORTHE J. (2002) Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 17(1), 107–115
- PIETTE F, BELMIN J, VINCENT H *et al.* (2011) Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 3 :11
- PLUMMER M, DE MARTEL C, VIGNAT J, *et al.* (2016) Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health* 4(9), 609–616
- POHLMAN LM, HIGGINBOTHAM ML, WELLES EG, JOHNSON CM. (2009) Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Vet Pathol* 46(2), 259–268
- POORMAN K, BORST L, MOROFF S, *et al.* (2015) Comparative cytogenetic characterization of primary canine melanocytic lesions using array CGH and fluorescence in situ hybridization. *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.* 23, 171–186.
- POPE KV, TUN AE, MCNEILL CJ, BROWN DC, KRICK EL. (2015) Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000–2010). *Veterinary Medicine and Science* 1(2), 51–62
- POSNETT DN, SINHA R, KABAK S, et RUSSO C (1994) Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *J. Exp. Med.* 179(2), 609–618
- PUIG J, CATTIN I, SETH M. (2015) Concurrent diseases in hyperthyroid cats undergoing assessment prior to radioiodine treatment. *J. Feline Med. Surg.* 17(6), 537–542
- QUIMBY JM and LUNN KF. (2013) Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. *Vet. J.* 197(3), 651–655

QUINTANILLA-MARTINEZ L, PREFFER F, RUBIN D, FERRY JA, HARRIS NL. (1994) CD20+ T-cell lymphoma. Neoplastic transformation of a normal T-cell subset. *Am. J. Clin. Pathol.* 102(4), 483–489

RAHEMTULLAH A, LONGTINE JA, HARRIS NL, et al. (2008) CD20+ T-cell lymphoma: clinicopathologic analysis of 9 cases and a review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 32(11), 1593–1607

RAMOS-VARA JA. (2005) Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 42(4), 405–426

RANHEIM EA, JONES C, ZEHNDER JL, WARNKE R, YUEN A. (2000) Spontaneously relapsing clonal, mucosal cytotoxic T-cell lymphoproliferative disorder: case report and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 24(2), 296–301

RANIERI G, GADELATA CD, PATRUNO R. (2013) A model of study for human cancer: Spontaneous occurring tumors in dogs. *Bio. Feat. Trans. New anticancer therapies.* 88(1), 187–197

REED N, GUNN-MOORE D et SIMPSON K (2007) Cobalamin, folate and inorganic phosphate abnormalities in ill cats. 9(4), 278–288

RENSHAW AA (2001) Measuring and reporting errors in surgical pathology. Lessons from gynecologic cytology. *Am. J. Clin. Pathol.* 115(3), 338–341

RICHARDS KL et SUTER SE. (2015) Man's best friend: what can pet dogs teach us about non-Hodgkin's lymphoma? *Immunol. Rev.* 263, 173–191.

RICHTER KP. (2003) Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice* 33(5), 1083–98

RIEGER MA et SCHROEDER T. (2012) Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4(12)

RISSETTO K, VILLAMIL JA, SELTING KA, TYLER J, HENRY CJ. (2011) Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *J Am Anim Hosp Assoc* 47(1), 28–36

ROCCABIANCA P, WOO JC, MOORE PF. (2000) Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 75(1-2), 27–42

ROCCABIANCA P, VERNAU W, CANIATTI M, MOORE PF. (2006) Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8(alpha)(alpha) phenotype. *Vet Pathol.* 43(1), 15–28

ROGERS N. (2015) Canine clues: Dog genomes explored in effort to bring human cancer to heel. *Nat. Med.* 21, 1374–1375

ROODE SC, ROTROFF D, AVERY AC et al. (2015) Genome-wide assessment of recurrent genomic imbalances in canine leukemia identifies evolutionarily conserved regions for subtype differentiation. *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.* 23, 681–708.

ROSAI J. (2007) Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab invest.* 87(5), 403–408

ROSSI G, ROSSI M, VITALI CG, et al. (1999) A conventional beagle dog model for acute and chronic infection with Helicobacter pylori. *Infect. Immun.* 67(6), 3112–3120

RUAUX CG, STEINER JM et WILLIAMS DA. (2005) Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *J. Vet. Intern. Med.* 19(2), 155–160

RUSSELL KJ, BEATTY JA, DHAND N, et al. (2012) Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *J. Feline Med. Surg.* 14(12), 910–912

SABATTINI S, BOTTERO E, TURBA M.E, et al. (2016) Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *J Small Anim Pract* 57(8), 396–401

SANTOS A. L. Q., MENEZES L. T., KAMINISHI A. P. S., et al. (2011) Partial and total intestinal length of domestic cats Felis catus domesticus. Pubvet n°14.

SAPIERZYNSKI R, JANKOWSKA U, JAGIELSKI D, KLICZKOWSKA-KLAROWICZ K. (2015) Large granular lymphoma in six cats. *Pol J Vet Sci* 18(1), 163–169

SAID J. (2013) T-cell LPD of the GIT: first do no harm. *Blood* 122(22), 3548–3550

SATO H, FUJINO Y, CHINO J, et al. (2014) Prognostic Analyses on Anatomical and Morphological Classification of Feline Lymphoma. *J. Vet. Med. Sci.* 76(6), 807–811

SAUTER SN, ALLENSPACH K, GASCHEN F, et al. (2005) Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: Modulation by probiotic bacteria. *Domestic Animal Endocrinology*. 29(4), 605–622

SAUTER SN, BENYACOUB J, ALLENSPACH K, et al. (2006) Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 90(7-8), 269–277

SCHOENEBECK JJ et OSTRANDER EA. (2014) Insights into morphology and disease from the dog genome project. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30(1), 535–560

SCHNEIDER B, BALBAS-MARTINEZ V, JERGENS AE, et al. (2017) Model-Based Reverse Translation Between Veterinary and Human Medicine: The One Health Initiative. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 14, 475–4

SCHREURS E, VERMOTE K, BARBERET V, DAMINET S, RUDOLF H, SAUNDERS JH. (2008) Ultrasonographic anatomy of abdominal lymph nodes in the normal cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 49(1), 68–72

SCOTT KD, ZORAN DL, MANSELL J, NORBY B, WILLARD MD. (2011) Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(6), 1253–1257

SENA-TEIXEIRA-MENDES L, ATTYGALLE AD, CUNNINGHAM D et al. (2014) CD4-positive small T-cell lymphoma of the intestine presenting with severe bile-acid malabsorption: a supportive symptom control approach. *Br. J. Haematol.* 167(2), 265–269

SHAPIRO SG, RAGHUNATH S, WILLIAMS A, *et al.* (2015) Canine urothelial carcinoma: genetically aberrant and comparatively relevant. *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.* 23, 311–331.

SHARMA A, OISHI N, BODDICKER RL *et al.* (2018) Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. *Blood.* 131(20), 2262–2266

SIMPSON KW, STRAUSS-AYALI D, SCANZIANI E, *et al.* (2000) Helicobacter felis infection is associated with lymphoid follicular hyperplasia and mild gastritis but normal gastric secretory function in cats. *Infect. Immun.* 68(2), 779–790

SIMPSON KW, FYFE J, CORNETTA A, *et al.* (2001) Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15(1), 26–32

SIMPSON KW, JERGENS A. (2011) Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet Clin North Am Small Animal Pract.* 41(2), 381–398

SINGLETON TP, YIN B, TEFERRA A, MAO JZ. (2015) Spectrum of Clonal Large Granular Lymphocytes (LGLs) of $\alpha\beta$ T Cells: T-Cell Clones of Undetermined Significance, T-Cell LGL Leukemias, and T-Cell Immunoclonies. *Am. J. Clin. Pathol.* 144(1), 137–144

SLATTER D. (1993) Gastrointestinal system. In *Textbook of small animal surgery*. 2^{ème} éd., Philadelphia, WB Saunders Compagny, pp 483-502

SMITH AL, WILSON AP, HARDIE RJ, KRICK EL, SCHMIEDT CW. (2011) Perioperative complications after full-thickness gastrointestinal surgery in cats with alimentary lymphoma. *Vet Surg* 40(7), 849–852

SOARE T, NOBLE PJ, HETZEL U, FONFARA S, KIPAR A. (2012) Paraneoplastic syndrome in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. *J. Comp. Pathol.* 146(2-3), 168–174

SPARKES AH, PAPASOULITIS K, SUNVOLD G, WERRETT G, GRUFFYDD-JONES M *et al.* (1998a) Effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides on fecal flora of healthy cats. *Am J Vet Res.* 59(4), 436–440

SPARKES AH, PAPASOULITIS K, SUNVOLD G, WERRETT G, CLARKE C et JONES M. (1998b) Bacterial flora in the duodenum of healthy cats, and effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides. *Am J Vet Res.* 59, 431-435.

STEIN TJ, PELLIN M, STEINBERG H, CHUN R. (2010) Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc* 46(6), 413–417

STRANDE A, SOMMERS SC, PETRAC M. (1954) Regional enterocolitis in Cocker Spaniel dogs. *AMA Arch. Pathol.* 57:357-362

STRIZ I et TREBICHA VSKY (2004) Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 53(3), 245–253.

STURGESE CP, CANFIELD PJ, GRUFFYDD-JONES TJ, STOKES CR. (2001) A gross and microscopical morphometric evaluation of feline large intestinal anatomy. *J. Comp. Pathol.* 124(4), 255-264

- STÜTZER B, SIMON K, LUTZ H, *et al.* (2011) Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 13(2), 81–87
- SU Y, NIELSEN D, ZHU L *et al.* (2013) Gene selection and cancer type classification of diffuse large-B-cell lymphoma using a bivariate mixture model for two-species data. *Hum. Genomics* 7, 2.
- SVRCEK M, GARDERET L, SEBBAGH V, *et al.* (2007) Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma: a rare distinctive clinicopathological entity associated with prolonged survival. *Virchows Arch.* 451(6), 1091–1093
- SWANSON CM, SMEDLEY RC, SAAVEDRA PV, KIUPEL M, KITCHELL BE. (2012) Expression of the Bcl-2 apoptotic marker in cats diagnosed with inflammatory bowel disease and gastrointestinal lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 14(10), 741–745
- SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA, *et al.* (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20), 2375–2390
- TANG J, LI K, LYON K *et al.* (2014) Cancer driver-passenger distinction via sporadic human and dog cancer comparison: a proof-of-principle study with colorectal cancer. *Oncogene* 33, 814–822
- TERRAGNI R, MORSELLI-LABATE AM, VIGNOLI M, *et al.* (2016) Is Serum Total LDH Evaluation Able to Differentiate between Alimentary Lymphoma and Inflammatory Bowel Disease in a Real World Clinical Setting? *PLoS ONE* 11(3), e0151641
- THAMM DH, ROSE B, KOW K, *et al.* (2012) Masitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: a proof of concept study. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 191, 131–134
- THOMAS R, DUKE SE, WANG HJ *et al.* (2009) ‘Putting our heads together’: insights into genomic conservation between human and canine intracranial tumors. *J. Neurooncol.* 94, 333–349
- THOMAS R. (2015) Cytogenomics of Feline Cancers: Advances and Opportunities. *Vet Sci* 2(3), 246–258
- TIZARD IR. (2000) *Veterinary Immunology – an introduction*. 6th éd., Philadelphia, WB saunders Compagny, p 482
- TUCKER S, PENNINCK DG, KEATING JH, WEBSTER CRL. (2014) Clinicopathological and ultrasonographic features of cats with eosinophilic enteritis. *J. Feline Med. Surg.* 16(12), 950–956
- TREPANIER L (2009) Idiopathic inflammatory bowel disease in cats. Rational treatment selection. *J Feline Med Surg.* 11(1), 32–38
- TSATSANIS C, FULTON R, NISHIGAKI K, *et al.* (1994) Genetic determinants of feline leukemia virus-induced lymphoid tumors: patterns of proviral insertion and gene rearrangement. *J. Virol.* 68(12), 8296–8303
- TWOMEY LN, ALLEMAN ARA. (2005) Cytodiagnosis of feline lymphoma. *Compendium*
- VAIL DM, MOORE AS, OGILVIE GK, VOLK LM. (1998) Feline Lymphoma (145 Cases) : Proliferation Indices, Cluster of Differentiation 3 Immunoreactivity, and Their Association with Prognosis in 90 Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12(5), 349–354

VAIL DM et MACEWEN EG. (2000) Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest.* 18, 781–792.

VALLI VE, JACOBS RM, NORRIS A, *et al.* (2000) The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12(4), 295–306

VALLI VE, VERNAU W, DE LORIMIER LP, GRAHAM PS, MOORE PF. (2006) Canine indolent nodular lymphoma. *Vet Pathol* 43(3), 241–256

VAN EGMOND M, DAMEN CA, VAN SPRIEL AB, VIDARSSON G, VAN GARDEREN E, et VAN DE WINKEL JGJ. (2001) IgA and the IgA Fc receptor. *Trends in Immunology* 22(4), 205–211

VAN DONGEN JJ et WOLVERS-TETTERO IL (1991) Analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes. Part II: Possibilities and limitations in the diagnosis and management of lymphoproliferative diseases and related disorders. *Clin. Chim. Acta* 198(1-2), 93–174

VAN HEES PA, VAN ELTEREN PH, VAN LIER HJ, et VAN TONGEREN JH. (1980) An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 21(4), 279–286

VAN KRUININGEN HJ, MONTALI RJ, STRANDBERG JD, KIRK RW. (1979) A granulomatous colitis of dogs with histologic resemblance to Whipple's disease. *Path. Vet.* 2(6), 521–544.

VERMERSCH P, BENRABAH R, SCHMIDT N *et al.* (2012) Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurology*. 12:36

WALY N, GRUFFYDD-JONES TJ, STOKES CR, DAY MJ. (2001) The Distribution of Leucocyte Subsets in the Small Intestine of Healthy Cats. *J. Comp. Pathol.* 124(2-3), 172–182

WALY NE, STOKES CR, GRUFFYDD-JONES TJ, DAY MJ. (2004) Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18(6), 816–825

WALY NE, GRUFFYDD-JONES TJ, STOKES CR, DAY MJ. (2005) Immunohistochemical Diagnosis of Alimentary Lymphomas and Severe Intestinal Inflammation in Cats. *J. Comp. Pathol.* 133(4), 253–260

WANG GD, ZHAI W, YANG HC, *et al.* (2013) The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. *Nat Commun* 4, 1860

WASHABAUM RJ, DAY MJ, WILLARD MD, *et al.* (2010) Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24(1), 10–26

WANG F, MENG W, WANG B, QIAO L. (2014) Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters* 345(2), 196–202

WEINER HL. (1997) Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol. Today* 18(7), 335–343

WEISS D, GAGNE JM et AMSTRONG PJ (1995) Characterization of portal lymphocytic infiltrates in feline liver. *Vet Clin Pathol.* 24(3), 91–95

WEISS DJ, GAGNE JM et AMSTRONG PJ (1996) Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. 209(6), 1114–1116

WEISS ATA, KLOPFLEISCH R, GRUBER AD. (2010) Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *J. Feline Med. Surg.* 12(12), 929–935

WEISS ATA, KLOPFLEISCH R, GRUBER AD. (2011) T-cell receptor γ chain variable and joining region genes of subgroup 1 are clonally rearranged in feline B- and T-cell lymphoma. *J. Comp. Pathol.* 144(2-3), 123–134

WERNER JA, WOO JC, VERNAU W, *et al.* (2005) Characterization of feline immunoglobulin heavy chain variable region genes for the molecular diagnosis of B-cell neoplasia. *Vet Pathol* 42(5), 596–607

WHITE HK, PETRIE CD, LANDSCHULZ W, *et al.* (2009) Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(4), 1198–1206

WILCOK B (1992). Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 7(2), 162–171

WILLARD MD. (1992) Normal immune function of the gastrointestinal tract. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 7, 107-111

WILLARD MD, SIMPSON RB, COHEN ND and CLANCY JS (2000) Effects of dietary fructo-oligosaccharide on selected bacterial populations in feces of dogs. *Am J Vet Res* 61(7), 820–825

WILLARD MD, JERGENS AE, DUNCAN RB, *et al.* (2002) Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220(8), 1177–1182

WILLARD MD, MANSELL J, FOSGATE GT, GUALTIERI M, OLIVERO D, LECOINDRE P *et al.* (2008) Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. 22(5), 1084–1089

WILLARD MD, MOORE GE, DENTON BD, DAY MJ, MANSELL J, BILZER T *et al.* (2010) Effect of tissue processing on assessment of endoscopic intestinal biopsies in dogs and cats. 24(1), 84–89

WILLARD MD. (2012) Alimentary neoplasia in geriatric dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42(4), 693–706

WILLETT BJ, CALLANAN JJ (1995) The expression of leukocyte differentiation antigens in the feline immune system. In: Willett B.J. and Jarret O. *Feline Immunology and Immunodeficiency*, Ed. Oxford University press. Chap. 1, pp : 3-15.

WILSON HM. (2008) Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. *Topics in Companion Animal Medicine* 23(4), 177–184

WINTER MD, LONDONO L, BERRY CR, HERNANDEZ JA. (2014) Ultrasonographic evaluation of relative gastrointestinal layer thickness in cats without clinical evidence of gastrointestinal tract disease. *J. Feline Med. Surg.* 16(2), 118–124

WITHROW SJ, VAIL DM, PAGE RL. (2013) Hematopoietic Tumors. In *Withrow MacEwens Small Anim. Clin. Oncol.* 5th éd, Saint Louis, W.B. Saunders; pp 638–53.

WOFFORD JA, ZOLLERS B, RHODES L, BELL M, HEINEN E. (2018) Evaluation of the safety of daily administration of capromorelin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 41(2), 324–333

WOLFESBERGER B, SKOR O, HAMMER SE, *et al.* (2017) Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? *J. Feline Med. Surg.* 19(8), 897–906

WOLFESBERGER B, FUCHS-BAUMGARTINGER A, GRESS V, *et al.* (2018) World Health Organisation Classification of Lymphoid Tumours in Veterinary and Human Medicine: a Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 Cats. *J. Comp. Pathol.* 159, 1–10

XAVIER RJ, PODOLSKY DK. (2007) Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448(7152), 427–434

XENOULIS PG, STEINER JM. (2008) Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine* 23(4), 185–192

YUHKI N., BECK T., STEPHENS R., NEELAM B., O'BRIEN S.J. (2007) Comparative genomic structure of human, dog, and cat MHC: HLA, DLA, and FLA. *J. Hered.* 98, 390–399

ZAGHINI G and BIAGI G (2005) Nutritional peculiarities and diet palatability in the cat. *Vet. Res. Commun.* 29 Suppl 2(S2), 39–44

ZIVNY J, BANNER BF, AGRAWAL S, PIHAN G, BARNARD GF. (2004) CD4+ T-cell lymphoproliferative disorder of the gut clinically mimicking celiac sprue. *Dig. Dis. Sci.* 49(4), 551–555

ZOLA H, SWART B, BANHAM A *et al.* (2007) CD molecules 2006 — Human cell differentiation molecules. *J of Immunological Method.* 319(1-2), 1–5

ZOLLERS B, RHODES L, HEINEN E. (2017) Capromorelin oral solution (ENTYCE®) increases food consumption and body weight when administered for 4 consecutive days to healthy adult Beagle dogs in a randomized, masked, placebo controlled study. *BMC Vet. Res.* 13(1), 10

ZWAHLEN CH, LUCROY MD, KRAEGEL SA, MADEWELL BR. (1998) Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(8), 1144–1149

ZWINGENBERGER AL, MARKS SL, BAKER TW, MOORE PF. (2010) Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24(2), 289–292

Annexes

Annexe 1 : Consentement éclairé signé par le propriétaire

**Lymphome digestif félin de bas grade / Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
LBG / MICI**
Collaboration Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort – Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes-
Institut Imagine (Paris)

Consentement éclairé

Madame, Monsieur,

Votre chat présente soit une Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (**MICI** = une maladie digestive bénigne) soit un lymphome digestif de bas grade (**LBG** = la plus fréquente des tumeurs digestives du chat, une tumeur lentement évolutive). La distinction entre des deux entités peut être complexe en raison d'une grande communauté à la fois des symptômes et des modifications des analyses sanguines chez un chat malade.

Quoiqu'il en soit, il est essentiel d'établir un diagnostic de certitude car les MICI et les LBG présentent un pronostic différent et font l'objet d'une prise en charge ciblée. Un diagnostic précoce de LBG permet plus particulièrement une espérance de vie accrue des chats qui en sont atteints (plusieurs mois, voire années) dans des conditions de vie optimisées, impliquant de faibles contraintes thérapeutiques.

Dans ce contexte, des investigations indispensables incluant des tests sanguins et des biopsies intestinales vont être réalisées sur votre animal. Les prélèvements sanguins sont destinés à établir la numération formule sanguine, des dosages vitaminiques et permettront d'exclure des maladies métaboliques. Les biopsies chirurgicales de la paroi intestinale et des nœuds lymphatiques associés seront examinées par les pathologistes pour établir un diagnostic de certitude.

Enfin, nous avons développé un programme de recherche spécifique ciblé sur le LBG, en partenariat avec l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse et l'Institut de Recherche Imagine à Paris. Ce programme a pour objectifs de caractériser cette maladie et d'en identifier les facteurs prédisposants (génétiques, infectieux etc..), avec pour objectif ultime d'améliorer les capacités diagnostiques actuelles, le traitement et le pronostic des chats qui en sont atteints.

Dans le contexte de ce programme de recherche, une partie des échantillons sanguins et des biopsies prélevées déjà nécessaires à la démarche diagnostique de routine seront utilisés pour les tests mentionnés ci dessus. Une analyse de selles sera aussi effectuée. Pour ce motif, une partie de ces investigations sera effectuée à titre gracieux

Votre animal sera hospitalisé durant deux à quatre jours. En fonction des résultats histologiques, un diagnostic définitif devrait être disponible dans les deux semaines suivant l'intervention, permettant ainsi la prescription d'un traitement adapté. Le retrait des fils aura lieu deux semaines après l'acte chirurgical. Des consultations régulières de suivi seront programmées en fonction du diagnostic définitif.

Je soussigné(e) M/ Mme., propriétaire du chat (Nom, identification si disponible) certifie que :

* J'ai été informé (e) par les cliniciens du CHUVA d'Alfort de la complexité de différencier un lymphome de bas grade d'un Maladie Inflammatoire chronique chez un chat, ainsi que des risques et des bénéfices inhérents à la démarche diagnostique

* Je donne mon consentement éclairé pour toutes les investigations qui m'ont été présentées.

Lieu :

Date:

Lu et approuvé :

Signature:

Veuillez conserver une copie de ce consentement. Les deux autres copies seront archivées dans son dossier.

Annexe 2 : Enquête épidémiologique rendue par le propriétaire



Service de Médecine Interne - Cancérologie

Étiquette dossier

Enquête épidémiologique dans l'espèce féline / facteurs de risque

1. Facteurs génétiques / intrinsèques

- Antécédents de cancer chez votre animal :
 Oui, Non
- Avez-vous connaissance de cancers chez des animaux de sa portée ou ses parents :
 Oui, Non, Ne sait pas

- Contact avec personne ou animal malade :

Oui, Non

- WIFI : Oui, Non

- À proximité ligne haute tension ou centrale nucléaire : Oui, Non

2. Facteurs alimentaires

- Âge de sevrage, allaitement artificiel si connu :
- Alimentation : Ménagère, Industrielle
- Viande crue/cuite majoritaire dans la ration :
 Oui, Non
- Barf (viande exclusivement) : Oui, Non
- Lait (vache ou synthétique) : Oui, Non
- Fromage : Oui, Non
- Alimentation sans gluten : Oui, Non
- Compléments alimentaires / vitamines (dose, produit, rythme administration) :
 Oui, Non
- Phytothérapie : Oui, Non
- Historique alimentaire (nom déposé, aliment sec/humide/ période d'administration) :
- Friandises (fréquence, marque)
- « À côtés »
- Ingestion de matériaux indigestibles (herbe, branches, tissu, terre, etc.) :

4. Facteurs médicaux

- Vaccination : Oui, Non
Vaccin : Site d'injection :
- Stérilisation : Oui (date), Non (d)
- Animal en surpoids : Oui (poids), Non
- Contraceptif par voie orale :
 Oui (nom, durée du traitement), Non
- Topiques (crèmes, lotion) :
 Oui (nom, durée du traitement), Non
- Antiparasitaires externes et internes :
 Oui (nom, durée du traitement), Non
- Antécédents médicaux infectieux :
 Oui (détailler), Non
Test FIV-FeLV ? Oui (détailler), Non
- Traumatisme : Oui, Non
- Maladie Chronique : Oui, Non *Si oui, détailler (digestive, urinaire, respiratoire...)*
- Traitements : Immunosuppresseurs ?
chimiothérapie ?
 Oui (nom, durée du traitement), Non

5. Historique médical :

- Traitements :
- Votre chat est-il de nature anxieuse ?
- Radiothérapie : Oui (localisation), Non
- Examens d'imagerie médicale (scanner et radio) répétés : Oui, Non

Comportement alimentaire : le comportement ou les habitudes alimentaires de votre chat ont-ils changés ?

Cela arrive-t-il que votre chat vous sollicite pour avoir à manger et qu'il parte sans s'alimenter après que vous ayez laissé la nourriture à sa disposition ?

Votre chat a-t-il perdu du poids au cours des derniers mois ?

6. Remarques libres

**CARACTÉRISATIONS CLINIQUE, PARACLINIQUE, HISTOLOGIQUE,
IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET CLONALITÉ LYMPHOÏDE COMPARÉES DU
LYMPHOME T DIGESTIF DE BAS GRADE ET DE LA MALADIE
INFLAMMATOIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE DE L'INTESTIN SUR UN
PANEL PROSPECTIF DE 44 CHATS (2016-2019)**

**INTÉRÊT ET CONCORDANCE DU MODÈLE FÉLIN DANS L'ÉTUDE DE LA
MALADIE LYMPHOPROLIFÉRATIVE INDOLENTE À LYMPHOCYTES T
DIGESTIVE HUMAINE**

Mathieu, Victor PAULIN

Les objectifs généraux à long terme de ce travail sont d'améliorer la caractérisation du lymphome digestif de bas grade (LDBG) et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) chez le chat, afin de mieux les différencier, cliniquement et à l'aide d'examens complémentaires. L'objectif transverse de l'étude est de comparer le LDBG aux lymphoproliférations digestives humaines.

Cette étude prospective a consisté à comparer les données épidémiologiques, cliniques, de laboratoire, échographiques, histologiques, immunohistochimiques et de clonalité lymphoïde de 22 chats atteints de LDBG et 22 chats atteints de MICI, dont le diagnostic a été obtenu après concertation d'une anatomopathologiste vétérinaire (Dr Cordonnier) et d'une anatomopathologiste en médecine humaine (Dr Bruneau), à partir de biopsies de pleine épaisseur obtenues par laparotomie exploratrice.

Les résultats résumés ci-dessous sont ceux pour lesquels l'analyse statistique adéquate pour chacune des variables, qualitative ou quantitative, a permis de rejeter avec une forte présomption l'hypothèse nulle H_0 . En termes plus habituels, ce sont les résultats dits « significatifs ». Dans le groupe LDBG versus le groupe MICI, les mâles étaient surreprésentés, la fréquence d'apparition d'une diarrhée de l'intestin grêle était plus élevée, la durée d'évolution des signes cliniques était plus élevée, l'hypocobalaminémie ($< 200 \text{ pg/mL}$) était plus fréquente, une lymphadénomégalie mésentérique supérieure à 6 mm était plus fréquente, un épanchement abdominal, même minime, était plus fréquent, l'épithéliotropisme lymphocytaire, les motifs épithéliaux de lymphocytes (nids ou plaques), l'atrophie villositaire, l'hyperplasie compensatrice des cryptes, les cryptites lymphocytaires, un gradient d'infiltration lymphocytaire basillo-apexien, la présence de zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire et une population lymphocytaire monomorphe étaient plus fréquentes. L'expression de CD3 était plus importante dans la *lamina propria* et l'épithélium, le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki67 supérieur ou égal à 20 % était plus élevé, à la fois dans la *lamina propria* et dans l'épithélium. Enfin, une monoclonalité du TCR était observée chez 86 % des chats atteints de LDBG et 70 % des chats atteints de MICI.

Au contraire, l'expression de BLA36 et CD20 était plus importante dans la *lamina propria* des chats atteints de MICI.

Cette étude pilote prospective a permis de mettre en évidence un panel de critères d'intérêt permettant d'orienter le diagnostic entre un LDBG et une MICI. L'analyse fine de ce panel discriminant nous a conduit à proposer que le LDBG félin est un modèle pertinent d'étude de la maladie lymphoproliférative gastro-intestinale indolente à lymphocytes T humaine. Une partie de ces résultats a été publiée et la valorisation scientifique et médicale de cette étude comparée se poursuit.

MOTS-CLEFS : ONCOLOGIE, MALADIE INFLAMMATOIRE, LYMPHOME, CLONALITÉ, INTESTIN, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHAT

Président : Pr - Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Directrice : Dr Nathalie Cordonnier-Lefort - Maître de conférences, unité d'histologie et d'anatomie pathologique

Codirectrice : Dr Valérie Freiche - Praticien hospitalier, unité de médecine interne

Assesseur : Pr Laurent Tiret - Professeur, unité de physiologie, éthologie et génétique

CLINICAL, PARACLINICAL, HISTOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND LYMPHOID CLONALITY CHARACTERIZATIONS OF LOW-GRADE ALIMENTARY T-CELL LYMPHOMA AND IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ON A PROSPECTIVE STUDY OF 44 CATS (2016-2019)

INTEREST AND CONSISTENCY OF THE FELINE MODEL IN THE STUDY OF THE HUMAN INDOLENT GASTROINTESTINAL T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS.

Mathieu, Victor PAULIN

The aim of this prospective study is to improve the characterization of Low-Grade Alimentary Lymphoma (LGAL) and idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD) in cats, in order to better differentiate them clinically and with complementary examinations. The transversal aim of the study is to compare LGAL with the human gastrointestinal lymphoproliferative disorders.

The prospective study compared epidemiological, clinical, laboratory, ultrasonographic, histological, immunohistochemical, and lymphoid clonality findings from 22 cats with LGAL and 22 cats with IBD, whose diagnosis was obtained after interpretations by a pathologist in veterinary medicine (Dr. Cordonnier) and one in human medicine (Dr. Bruneau) on full-thickness biopsies from exploratory laparotomy.

The results summarized below are those for which the adequate statistical analysis for each of the variables, qualitative or quantitative, made it possible to reject with a strong presumption the null hypothesis H_0 . In more usual terms, these are the so-called "significant" results. In the LGAL group versus the IBD group, males were overrepresented, small intestine diarrhea was more common, duration of clinical signs was higher, hypocobalaminemia (<200 pg / mL) was more common, mesenteric lymphadenomegaly greater than 6 mm was more common, abdominal effusion, even minimal, was more common, lymphocyte epitheliotropism, epithelial patterns of lymphocytes (nests or plaques), villous atrophy, compensatory hyperplasia of crypts, lymphocytic cryptitis, basal-to-apical gradient of lymphocytic infiltration, heterogeneous areas of lymphocytic hyperinfiltration, and monomorphic lymphocytic population were more frequent, CD3 expression was higher in the *lamina propria* and epithelium, percentage of cats with Ki67 expression $\geq 20\%$ was higher, both in the *lamina propria* and in the epithelium. Finally, a clonal rearrangement of TCR gene was observed in 86% of cats with LGAL and 70% of cats with IBD.

In contrast, BLA36 and CD20 expressions were higher in the *lamina propria* of cats with IBD.

This prospective study highlighted various criteria of interest to help the clinician in the differential diagnosis between LGAL and IBD. We believe that LGAL is a consistent model with the study of the human indolent gastrointestinal T-cell lymphoproliferative disorders. Some of these results have been published and the scientific and medical valorization of this comparative study is continuing.

KEYWORDS: ONCOLOGY, INFLAMMATORY DISEASE, LYMPHOMA, CLONALITY, INTESTINE, DOMESTIC CARNIVORE, CAT

President: Prof. - Professor at the Faculty of Medicine of CRÉTEIL

Director: Dr Nathalie Cordonnier - Histology and Pathological Anatomy Department

Codirector: Dr Valérie Freiche - Internal Medicine Department

Assessor: Prof. Laurent Tiret - Physiology Department