



HAL
open science

Implication d'*Helicobacter* spp : dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les carnivores domestiques : étude rétrospective sur 204 individus présentés au ChuvA entre 2019 et 2021

Andréa Liauzun

► To cite this version:

Andréa Liauzun. Implication d'*Helicobacter* spp : dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les carnivores domestiques : étude rétrospective sur 204 individus présentés au ChuvA entre 2019 et 2021. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04299481

HAL Id: dumas-04299481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04299481v1>

Submitted on 22 Nov 2023

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

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

Copyright

Année 2023

**IMPLICATION D'*HELICOBACTER* SPP. DANS LE
DÉVELOPPEMENT DES ADÉNOCARCINOMES ET
LYMPHOMES GASTRO-INTESTINAUX CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
SUR 204 INDIVIDUS PRÉSENTÉS AU CHUVA ENTRE 2019
ET 2021**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 3 Juillet 2023

par

Andréa, Laura, Alice LIAUZUN

sous la direction de

Nathalie CORDONNIER-LEFORT

JURY

Président du jury :	M. Grégory JOUVION	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Nathalie CORDONNIER-LEFORT	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version juin 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Biaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Biot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloït	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouviou	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Leïa	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespouihes-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émille	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M Grégory JOUVION, Professeur à l'EnvA

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Pour votre bienveillance, vos précieux conseils et encouragements.

Veillez trouver mes plus respectueux hommages.

A Mme Nathalie CORDONNIER-LEFORT, Maitre de conférences à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Merci infiniment de m'avoir proposé ce sujet, pour votre aide, pour la patience et le temps que vous m'avez accordé tout au long de la réalisation de ce travail.

Veillez recevoir mes plus sincères et respectueux remerciements.

A Mme Ghita BENCHEKROUN, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être l'examinatrice de ce travail et l'honneur fait de participer à mon jury de thèse.

Je vous présente mes plus sincères remerciements.

A l'équipe du laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'EnVA, et particulièrement à Mme Anne CHAMPEIX,

Pour le temps précieux que vous avez pu consacrer à recueillir et colorer les lames de biopsies gastriques.

Veillez trouver mes sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	13
Introduction	15
Première partie : bibliographie	17
1. Présentation des principales tumeurs du tube digestif associées aux facteurs de risque de l'étude.....	17
A. <i>Caractéristiques communes au tractus gastro-intestinal des mammifères</i>	17
a. Anatomie et structure histologique de l'estomac.....	19
b. Anatomie et structure histologique de l'intestin grêle	21
c. Anatomie et structure histologique du gros intestin.....	23
B. <i>Tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et développement des lymphomes</i>	24
a. Présentation générale.....	24
b. GALT et développement des lymphomes du tube digestif.....	28
C. <i>Tumeurs de l'estomac</i>	29
a. Lymphome gastrique.....	29
b. Adénocarcinome gastrique	30
c. Diagnostic différentiel.....	30
d. Pathologie comparée et synthèse.....	33
D. <i>Tumeurs de l'intestin grêle</i>	34
a. Lymphome intestinal	34
b. Diagnostic différentiel.....	40
c. Pathologie comparée et synthèse.....	44
2. Facteurs de risque pouvant être associés au développement des principales tumeurs du tube digestif	46
a. Présence d' <i>Helicobacter</i> spp.	46
b. Inflammation chronique de l'intestin	53
c. Virus.....	53
d. Alimentation	54
e. Exposition à la fumée de cigarette	54
3. Approche diagnostique des principales tumeurs du tube digestif associées aux facteurs de risque de l'étude	54
a. Obtention des échantillons à analyser	54
b. Traitement des échantillons en laboratoire	57
4. Synthèse globale.....	70
A. <i>Principales tumeurs qui se développent dans l'estomac, caractéristiques et facteurs de risque liés à leur développement (Figure 17)</i>	70
B. <i>Principales tumeurs qui se développent dans l'intestin, caractéristiques et facteurs de risque liés à leur développement (Figure 18)</i>	70
Deuxième partie : étude expérimentale	73
1. Introduction et objectif de l'étude	73
2. Matériels et méthodes	73
A. <i>Mise en évidence d'<i>Helicobacter</i> spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie</i>	73
a. Mise en évidence d' <i>Helicobacter</i> spp. sur lame histologique par coloration	73
b. Étude de la sensibilité de détection permise par la coloration sélectionnée.....	74
B. <i>Recrutement des cas</i>	74
C. <i>Recueil et analyse des données</i>	74

a.	Données relatives au signalement	74
b.	Données relatives à la réalisation des biopsies digestives et aux examens d'histopathologie.....	75
c.	Données relatives au traitement	75
D.	<i>Méthode d'analyse des données</i>	75
3.	Résultats	76
A.	<i>Mise en évidence d'Helicobacter spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie</i>	76
a.	Mise en évidence d'Helicobacter spp. sur lame histologique par coloration	76
b.	Étude de la sensibilité de détection permise par la coloration sélectionnée.....	77
B.	<i>Étude des données des comptes-rendus histologiques</i>	78
a.	Caractéristiques épidémiologiques	78
b.	Caractéristiques et diagnostics histologiques	79
c.	Données histologiques et lien avec le statut d'Helicobacter spp. chez les individus de l'étude	83
C.	<i>Éventuelle implication d'Helicobacter spp. dans le développement d'adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les individus de l'étude</i>	86
a.	Au sein de l'espèce féline	86
b.	Au sein de l'espèce canine	86
D.	<i>Traitement préalable à la réalisation des biopsies</i>	87
4.	Discussion.....	87
A.	<i>Mise en évidence d'Helicobacter spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie</i>	87
B.	<i>Données des comptes-rendus histologiques et implication éventuelle d'Helicobacter spp. dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux</i>	88
C.	<i>Limites à l'étude</i>	89
	Conclusion	91
	Liste des références bibliographiques	93
	Annexe 1	101
	Annexe 2	102
	Annexe 3	103
	Annexe 4	104
	Annexe 5	106

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de différentes sections du tube digestif en coupe transversale (Frappier, 2006)	19
Figure 2 : Détail de la glande fundique, des cellules qui la composent et de leurs fonctions, modifié d'après (Frappier, 2006; Haddad <i>et al.</i> , 2020; Mescher, 2018a; Pawlina, 2020), créé avec <i>BioRender.com</i>	21
Figure 3 : Structure particulière de l'intestin grêle qui permet d'optimiser considérablement sa surface d'absorption, modifié d'après (Mescher, 2018a).....	23
Figure 4 : Composition des différents complexes protéiques de surface qui sont spécifiques d'une lignée lymphocytaire (LT et sous-populations ainsi que LB), modifié d'après (Mescher, 2018b; Stevens et Lowe, 1993), créé avec <i>BioRender.com</i>	25
Figure 5 : Composition du tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale et notamment des plaques de Peyer, modifié d'après (Cesta, 2006; Delvedier, 2010; McL. Press et Landsverk, 2006), créé avec <i>BioRender.com</i>	26
Figure 6 : Images histologiques de plaques de Peyer avec la zone du dôme (cercle noir) et des follicules lymphoïdes (cercles blancs), coloration Hémalum-Éosine-Safran (HES), (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)	27
Figure 7 : Détail de la réponse adaptative mise en place au sein des plaques de Peyer, modifié, d'après (Johansson-Lindbom et Agace, 2007; Stevens et Lowe, 1993), adapté de « <i>IgA-mediated Gut Microbiota Regulation</i> », avec <i>BioRender.com</i>	27
Figure 8 : Les différentes inflammations gastriques impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes et adénocarcinomes selon les cellules atteintes et exemples associés, modifié d'après (Haddad <i>et al.</i> , 2020), créé avec <i>BioRender.com</i>	33
Figure 9 : Les différentes inflammations intestinales impliquées dans le diagnostic différentiel de lymphomes selon les cellules atteintes et exemples associés, modifié d'après (Haddad <i>et al.</i> , 2020), créé avec <i>BioRender.com</i>	44
Figure 10 : Différentes structures d' <i>Helicobacter</i> spp. à noter la forme commune spiralée et la présence de flagelles (Sykes et Marks, 2014)	46
Figure 11 : Épidémiologie et localisation préférentielle d' <i>Helicobacter</i> spp. selon les espèces et les organes atteints, modifié d'après (Castiglioni <i>et al.</i> , 2012; Fox <i>et al.</i> , 2002; Haesebrouck <i>et al.</i> , 2010; Husnik <i>et al.</i> , 2022; Kubota <i>et al.</i> , 2013; Scanziani <i>et al.</i> , 2001; Swennes <i>et al.</i> , 2016), créé avec <i>BioRender.com</i>	47
Figure 12 : Images histologiques d'infiltration lymphocytaire (flèches noires) qui atteint toutes les couches de la muqueuse intestinale, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)	61

Figure 13 : Lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) disposés en nids (cercles noirs), aspect en faveur d'un lymphome de bas grade, immunohistochimie avec anticorps anti-CD3, contre-coloration hématoxyline, grossissement x200, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)	63
Figure 14 : Images histologiques d'un lymphome de bas grade associé à une inflammation, mis en évidence par immunohistochimie (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)	66
Figure 15 : Expression immunohistochimique de Ki-67 supérieure à 20 % dans la muqueuse intestinale, en faveur du développement d'un lymphome de bas grade, grossissement x100, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier).....	67
Figure 16 : Principe du test de clonalité et obtention de différents profils, modifié d'après (Waugh et al., 2016 ; Couraud, 2016 ; Keller et al., 2016), créé avec <i>BioRender.com</i>	69
Figure 17 : Schéma bilan concernant l'adénocarcinome et le lymphome qui se développent dans l'estomac, leurs principales caractéristiques et facteurs de risque de développement, modifié d'après (Araújo <i>et al.</i> , 2022; Barrs et Beatty, 2012a; Freiche <i>et al.</i> , 2020; Gualtieri <i>et al.</i> , 1999; Haddad <i>et al.</i> , 2020; Kumar <i>et al.</i> , 2021; Lavergne-Slove et Brousse, 2000; Patnaik <i>et al.</i> , 1978; Poirier <i>et al.</i> , 2010; Ruskoné-Fourmestreaux, 2004; Seim-Wikse <i>et al.</i> , 2014; Skinner <i>et al.</i> , 2020; Sogame <i>et al.</i> , 2018; Vail <i>et al.</i> , 2020; Violeta Filip <i>et al.</i> , 2018), créé avec <i>BioRender.com</i>	70
Figure 18 : Schéma bilan concernant l'adénocarcinome et le lymphome qui se développent dans l'intestin, leurs principales caractéristiques et facteurs de risque de développement, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012b; Couto, 2001; Delvedier, 2010; Freiche <i>et al.</i> , 2021b, 2020; Gieger, 2011; Haddad <i>et al.</i> , 2020; Lane <i>et al.</i> , 2018; Lavergne-Slove et Brousse, 2000; Lingard <i>et al.</i> , 2009; Munday <i>et al.</i> , 2017; Richter, 2003; Rissetto <i>et al.</i> , 2011; Russell <i>et al.</i> , 2012; Skinner <i>et al.</i> , 2020; Sogame <i>et al.</i> , 2018; Stein <i>et al.</i> , 2010; Swennes <i>et al.</i> , 2016; Vail <i>et al.</i> , 2020), créé avec <i>BioRender.com</i>	71
Figure 19 : Comparaison des différentes colorations pour permettre la mise en évidence d' <i>Helicobacter</i> spp. sur les échantillons de biopsie gastrique, grossissement x1000 (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)	77
Figure 20 : Répartition des individus selon le statut d' <i>Helicobacter</i> spp. obtenu suite à la relecture des lames de biopsies d'estomac avec la coloration spéciale Giemsa	78
Figure 21 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur espèce.....	78
Figure 22 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur sexe.....	79
Figure 23 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur espèce et leur sexe	79
Figure 24 : Répartition des lymphomes et adénocarcinomes gastro-intestinaux au sein de la population de l'étude	80
Figure 25 : Répartition des lésions inflammatoires au sein de la population de l'étude	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques histologiques des principales tumeurs impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes et adénocarcinomes gastriques, modifié d'après (Gualtieri <i>et al.</i> , 1999; Haddad <i>et al.</i> , 2020; Ozaki <i>et al.</i> , 2002)	32
Tableau 2 : Synthèse des éléments anamnestic-cliniques du lymphome intestinal chez le chat, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012 ; Vail <i>et al.</i> , 2020)	38
Tableau 3 : Caractéristiques morphologiques des principales tumeurs intestinales impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes intestinaux, modifié d'après (Haddad <i>et al.</i> , 2020; Skinner <i>et al.</i> , 2020)	41
Tableau 4 : Synthèse globale et comparaison des différentes tumeurs du tube digestif développées chez les carnivores domestiques et chez l'Homme.....	45
Tableau 5 : Comparaison des différentes techniques permettant d'obtenir des échantillons du tube digestif en vue d'établir un diagnostic, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012a ; Haddad <i>et al.</i> , 2020 ; Friedrichs et Young, 2020)	56
Tableau 6 : Synthèse des éléments histologiques et immunophénotypiques des différents lymphomes intestinaux, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012b ; Vail <i>et al.</i> , 2020)	67
Tableau 7 : Synthèse des diagnostics histologiques en fonction du sexe et de l'espèce des individus de l'étude	82
Tableau 8 : Effectifs et répartition d' <i>Helicobacter</i> spp. dans les différentes lésions histologiques retrouvées au sein de l'espèce canine, quelque soit le sexe des individus	84
Tableau 9 : Effectifs et répartition d' <i>Helicobacter</i> spp. dans les différentes lésions histologiques retrouvées au sein de l'espèce féline, quelque soit le sexe des individus	85
Tableau 10 : Calculs des différents OR [IC95%] entre les individus exposés (E+) et les individus malades (M+) au sein de l'espèce féline de notre échantillon	86
Tableau 11 : Calculs des différents OR [IC _{95%}] entre les individus exposés (E+) et les individus malades (M+) au sein de l'espèce canine de notre échantillon	87

Liste des abréviations

<p style="text-align: center;">A</p> <hr/> <p>ADN : Acide Désoxyribonucléique AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien APS : Acide Périodique Schiff ARN : Acide Ribonucléique</p>	<p>FIV : Virus Immunodéficient Félin FL : Follicule Lymphoïde fPL : Lipase Pancréatique féline</p>	<p>LLE : Lésion Lympho- Epithéliale LPE : Entérite Lymphoplasmocytaire LPL : Lymphoplasmocytes de la <i>lamina propria</i> LPS : Lipopolysaccharides LT : Lymphocyte T</p>
<p style="text-align: center;">B</p> <hr/> <p>BCR : Récepteur de Cellule B</p>	<p style="text-align: center;">G</p> <hr/> <p>GALT : Tissu Lymphoïde Associé au tube digestif GHLOs : <i>Gastric Helicobacter-Like Organisms</i> GIST : Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales GI-TPLD : Lymphoproliférations à cellules T indolentes du tractus gastro-intestinal</p>	<p style="text-align: center;">M</p> <hr/> <p>MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses MEITL : <i>Monomorphic Epitheliotropic T-cell Lymphoma</i> MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin</p>
<p style="text-align: center;">C</p> <hr/> <p>CD : <i>Cluster of Differentiation</i> CDR3 : 3e Région Déterminant la Complémentarité ChuvA : Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité CPAF : Cytoponction à l'Aiguille Fine cPL : Lipase Pancréatique canine</p>	<p style="text-align: center;">H</p> <hr/> <p>HCl : Acide Chlorhydrique HES : Hémalun-Éosine- Safran HGAL : Lymphome Digestif de Haut Grade</p>	<p style="text-align: center;">N</p> <hr/> <p>NCI : Institut National du Cancer NFS : Numération Formule Sanguine NK : <i>Natural Killer</i> NL : Nœud Lymphatique</p>
<p style="text-align: center;">D</p> <hr/> <p>DLBCL : Lymphome diffus à grandes cellules B DNES : Système Neuroendocrinien Diffus</p>	<p style="text-align: center;">I</p> <hr/> <p>IGAL : Lymphome Digestif de Grade Intermédiaire IgA : Immunoglobuline A IL-8 : Interleukine-8</p>	<p style="text-align: center;">P</p> <hr/> <p>PCR : <i>Polymerase Chain Reaction</i> PIF : Péritonite Infectieuse Féline PO : <i>Per Os</i> PP : Plaque de Peyer</p>
<p style="text-align: center;">E</p> <hr/> <p>EATCL : Lymphome T associé à une maladie coeliaque EATL : <i>Enteropathy Associated T-cell Lymphoma</i> ELISA : <i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i> EnvA : École nationale vétérinaire d'Alfort</p>	<p style="text-align: center;">L</p> <hr/> <p>LB : Lymphocyte B LBL : Lymphome Lymphoblastique LGAL : Lymphome Digestif de Bas Grade LGITL : Lymphome T Intestinal de Bas Grade LGLL : Lymphome à Grands Lymphocytes Granuleux LIE : Lymphocytes Intraépithéliaux LL : Lymphome Lymphocytaire</p>	<p style="text-align: center;">T</p> <hr/> <p>TCR : Récepteur de Cellule T TNM : Tumeur, Nœud Lymphatique, Métastase</p>
<p style="text-align: center;">F</p> <hr/> <p>FeLV : Virus Leucémogène Félin</p>	<p style="text-align: center;">W</p> <hr/> <p>WHO : <i>World Health Organization</i> WS : Warthin-Starry WSAVA : <i>World Small Animal Veterinary Association</i></p>	

Introduction

En médecine vétérinaire, de nombreux chiens et chats développent des tumeurs au sein du tube digestif dont l'incidence ne cesse de croître au fil des années.

Au sein de l'espèce canine, l'adénocarcinome représente 50 à 90 % des tumeurs de l'estomac (Araújo *et al.*, 2022). Il se développe à partir de l'épithélium glandulaire de la muqueuse et peut être divisé en deux sous-types histologiques. Son taux de mortalité reste encore à ce jour très élevé.

Au sein de l'espèce féline, le lymphome est le processus néoplasique le plus fréquent. La forme gastro-intestinale constitue 55 % des tumeurs du tube digestif et 50 à 75 % des cas de lymphome (Freiche *et al.*, 2021a; Vail *et al.*, 2020). Il peut être divisé en trois entités en fonction des cellules atteintes et de leur taux de mitose. Selon le grade, le niveau de mortalité est plus ou moins important, et le pronostic de survie élevé.

La caractérisation de ces tumeurs reste encore à ce jour un défi diagnostique qui comprend de nombreuses étapes. Cela passe notamment par la réalisation d'un examen clinique exhaustif appuyé selon les cas par des examens complémentaires à pratiquer au chevet du patient, puis par des méthodes plus invasives. L'obtention d'un diagnostic de certitude permet d'adapter au mieux le traitement et d'améliorer les conditions de vie de l'animal ainsi que sa durée de survie.

Toutefois, les facteurs de risques associés au développement de ces tumeurs, restent pour la plupart encore méconnus. Leur identification pourrait pourtant permettre de mieux les appréhender et d'envisager de les traiter plus précocement voire de les prévenir. C'est pourquoi, un parallèle avec la médecine humaine peut être intéressant à faire et à approfondir. En effet, chez l'Homme, un lien a clairement été établi entre la présence d'*Helicobacter pylori* et le développement d'adénocarcinomes et lymphomes gastriques dans les stades avancés de l'affection (Haesebrouck *et al.*, 2010; R. Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014). Cela a permis de mettre au point un traitement adapté et ainsi, en éradiquant la bactérie, de traiter voire prévenir l'apparition du lymphome notamment. Il s'agirait donc de vérifier si la cause du développement des adénocarcinomes et lymphomes gastriques de l'Homme ne pourrait pas également constituer un facteur de risque à la formation de certaines tumeurs que l'on retrouve dans le tractus gastro-intestinal des carnivores domestiques.

Ce travail de thèse s'intéresse particulièrement aux néoplasies qui touchent l'estomac et l'intestin grêle des chiens et des chats. La première partie a pour objectif de présenter les différentes tumeurs qui s'y développent, les principales hypothèses pathogéniques en établissant un lien constant avec la médecine humaine et en abordant par la suite les différentes étapes pour établir un diagnostic de certitude. La seconde partie est consacrée à l'étude de 204 individus qui ont subi des biopsies gastriques, toutes effectuées au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2019 et 2021 afin de vérifier si la cause du développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux des carnivores domestiques pourrait être la même que celle déjà identifiée chez l'Homme et donc si *Helicobacter* spp. pourrait être impliquée ou non dans ce processus.

Première partie : bibliographie

1. Présentation des principales tumeurs du tube digestif associées aux facteurs de risque de l'étude

Le tube digestif est un système complexe, composé de différents organes dont les rôles sont complémentaires et l'objectif final commun. Il peut être le siège de développement de nombreuses tumeurs, et dans cette étude, seront abordées celles qui touchent particulièrement **l'estomac et l'intestin grêle**. C'est pourquoi, il est nécessaire de connaître au préalable leur organisation commune avant d'envisager leurs spécificités anatomiques et histologiques et ainsi comprendre la pathogénie des néoplasies dont les présentations épidémiologiques et cliniques seront détaillées dans un second temps.

A. Caractéristiques communes au tractus gastro-intestinal des mammifères

Le tractus gastro-intestinal est composé d'une série d'organes tubulaires successifs : œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin. Sa principale fonction est la digestion des aliments qui consiste en la décomposition de la nourriture ingérée en unités de plus petite taille qui peuvent alors être absorbées et utilisées pour l'entretien de l'organisme (Frappier, 2006; Haddad *et al.*, 2020).

Il possède également de nombreux rôles secondaires puisqu'il participe à la fonction immunitaire, élimine les déchets de l'organisme et possède des rôles endocrines. En effet, l'estomac et l'intestin sont responsables de la production d'hormones gastro-intestinales telles que la gastrine, la sécrétine, la cholécystine et le polypeptide inhibiteur gastrique. Les cellules sécrétrices d'hormones au sein du tractus gastro-intestinal appartiennent au système neuroendocrinien diffus (DNES) (Frappier, 2006). C'est pourquoi les maladies qui touchent le tube digestif sont prépondérantes et extrêmement variées (maladies infectieuses, néoplasies *etc.*). Leur niveau de mortalité chez les animaux domestiques est très élevé (Haddad *et al.*, 2020).

Tous les organes tubulaires du tube digestif possèdent des **caractéristiques communes**, notamment une paroi similaire composée de quatre couches (Figure 1) qui, en partant de la lumière, sont (Frappier, 2006; Mescher, 2018a) :

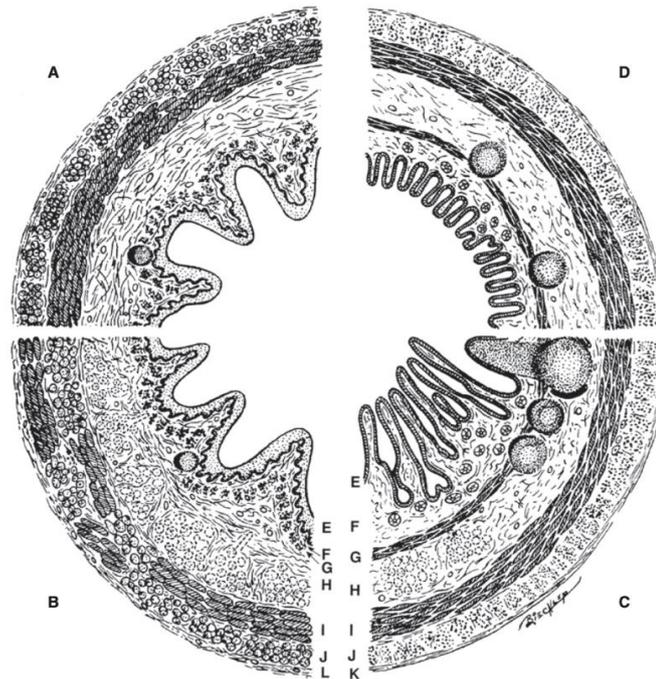
- La tunique muqueuse ou muqueuse : une muqueuse tapisse tous les organes qui communiquent avec l'extérieur du corps. Elle est protégée par du mucus dans le tube digestif, et possède trois couches :
 - Un épithélium qui varie selon les fonctions de l'organe concerné. Il repose sur une membrane basale,
 - Une *lamina propria* située sous l'épithélium. Elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques et d'un tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes immunocompétents,

- Une *lamina muscularis* ou musculaire-muqueuse présente de manière inconstante, qui est constituée d'une à trois couches de muscles lisses. Elle permet les mouvements locaux de la muqueuse. La nomenclature française contrairement à la nomenclature anglaise, considère la musculaire-muqueuse comme une tunique à part entière, ce qui porte à cing le nombre de couches qui composent la paroi du tube digestif,
- La sous-muqueuse : elle contient une couche de tissu conjonctif plus dense que celui de la *lamina propria* avec de plus gros vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi qu'un plexus nerveux du système nerveux autonome appelé plexus de Meissner ou plexus sous-muqueux. Elle peut également contenir des glandes et un abondant tissu lymphoïde appartenant au tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) ;
- La tunique musculaire ou musculéuse : permet de faire avancer le bol alimentaire au sein du tube digestif en étant constituée de deux ou trois (dans l'estomac) couches de muscles :
 - Une couche interne constituée de fibres musculaires orientées obliquement, spécifique à l'estomac,
 - Une couche interne ou moyenne (dans l'estomac) constituée de fibres musculaires orientées circulairement,
 - Une couche externe constituée de fibres musculaires orientées longitudinalement,

Entre ces deux dernières couches se situe un autre plexus nerveux du système nerveux autonome appelé plexus myentérique ;
- La tunique séreuse ou séreuse : elle est composée d'une couche de tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques et tissu adipeux, recouverte par un épithélium pavimenteux simple ou mésothélium.

Au niveau de l'œsophage, la séreuse équivaut à l'**adventice** mais n'est pas recouverte de mésothélium, tandis que dans la cavité péritonéale, la séreuse correspond au **péritoine viscéral**.

Figure 1 : Représentation schématique de différentes sections du tube digestif en coupe transversale (Frappier, 2006)



Représentation des différentes couches qui composent la paroi digestive : **Œsophage** sans (A) et avec (B) glandes sous-muqueuses ; **Intestin grêle** avec et sans glandes sous-muqueuses et tissu lymphoïde (C) ; **Gros intestin** (D). Muqueuse contenant un épithélium (E), une *lamina propria* (F) et *lamina muscularis* ou musculaire-muqueuse (G). Sous-muqueuse (H). Muscleuse composée d'une couche interne circulaire (I) et d'une couche externe longitudinale (J). Séreuse (K). Adventice (L).

Malgré ces similitudes, le système digestif des espèces domestiques présente de nombreuses **adaptations morphologiques** qui résultent de la variété des aliments ingérés (Frappier, 2006).

a. Anatomie et structure histologique de l'estomac

L'estomac est un segment dilaté du tube digestif, situé sous le diaphragme et est, sur le plan anatomique, divisé en quatre parties (Pawlina, 2020), qui, allant du plus proximal au plus distal, sont (Mescher, 2018a) :

- Le *cardia*, zone de transition étroite entre l'œsophage et l'estomac ;
- Le *fundus* et le corps, parties les plus larges de l'estomac. Leur structure microscopique est identique ;
- Le *pylore*, région en forme d'entonnoir qui s'ouvre sur l'intestin grêle.

Comme toute portion du tractus digestif, la paroi de l'estomac est divisée en quatre couches. La spécificité de cet organe réside dans la présence d'une muqueuse qui possède de nombreux plis qui disparaissent à mesure que l'estomac se remplit (Frappier, 2006). Sa capacité peut varier d'un demi-litre à sept litres chez le chien et d'un litre à un litre et demi chez l'Homme. Cette capacité est toutefois beaucoup plus faible chez le chat dont la capacité varie entre 300 et 350 millilitres (Barone, 1997).

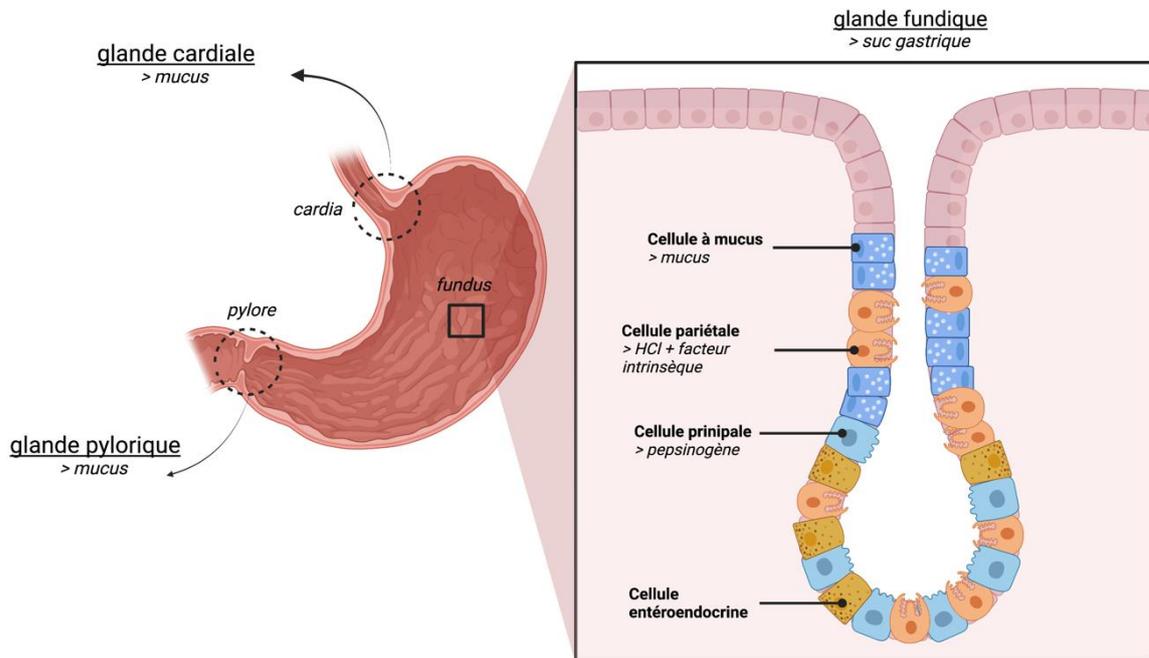
Cette muqueuse est exclusivement recouverte d'un **épithélium glandulaire** chez les carnivores domestiques qui permet la décomposition hydrolytique et enzymatique des aliments (Frappier, 2006). A l'analyse microscopique, il est observé trois régions stomacales selon le type de glandes qu'elles contiennent (Pawlina, 2020) :

- Le *cardia* : situé près de l'orifice œsophagien, contient les **glandes cardiales** (Pawlina, 2020), qui sont des glandes tubulaires relativement courtes, principalement impliquées dans la sécrétion de mucus (Frappier, 2006; Mescher, 2018a) ;
- Le *fundus* : plus grande partie de l'estomac, situé entre le *cardia* et le *pylore*, qui contient les **glandes fundiques** (Figure 2) (Haddad *et al.*, 2020; Pawlina, 2020). Il s'agit de glandes tubulaires qui s'étendent jusqu'à la *lamina muscularis* (Frappier, 2006), constituées de cellules produisant le suc gastrique :
 - Les cellules pariétales, sécrètent l'acide carbonique qui se dissocie en ions bicarbonate et hydrogène. Ce dernier s'associe alors aux ions chlorures (Frappier, 2006) pour former l'acide chlorhydrique (HCl), qui donne au suc gastrique son acidité et donc son pouvoir bactériostatique. Toutefois, quelques bactéries s'adaptent à cette acidité et ne sont pas détruites. C'est le cas d'*Helicobacter* spp qui contient de grandes quantités d'uréase, enzyme qui hydrolyse l'urée en ammoniacque et crée ainsi une barrière protectrice contre l'acidité gastrique (Pawlina, 2020). Elles sécrètent également le facteur intrinsèque, glycoprotéine qui permet l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon (Pawlina, 2020) ;
 - Les cellules principales, sécrètent le pepsinogène (pro-enzyme) qui, lorsque le pH stomacal est inférieur à cinq, est dégradé en pepsine par l'HCl (Pawlina, 2020). Cette dernière permet l'hydrolyse des protéines ingérées (Mescher, 2018a) ;
 - Les cellules à mucus, sécrètent le mucus qui permet de créer un film protecteur pour l'estomac contre l'acidité gastrique (Pawlina, 2020).

Chez le chien, le *fundus* est divisé en deux zones. Une zone claire où les glandes gastriques sont plutôt courtes avec une muqueuse fine puis des fosses profondes et une zone sombre où la muqueuse est épaisse avec des fosses relativement peu profondes (Frappier, 2006).

- Le *pylore* : partie proximale au sphincter pylorique, contenant les **glandes pyloriques** (Pawlina, 2020) qui sont extrêmement profondes mais relativement plus courtes que les autres glandes stomacales (Frappier, 2006). Tout comme pour le *cardia*, ces glandes sont principalement impliquées dans la production de mucus (Mescher, 2018a).

Figure 2 : Détail de la glande fundique, des cellules qui la composent et de leurs fonctions, modifié d'après (Frappier, 2006; Haddad et al., 2020; Mescher, 2018a; Pawlina, 2020), créé avec BioRender.com



Également, se trouvent au sein de la muqueuse gastrique diverses cellules entéroendocrines. Par exemple, au niveau du *pylore*, les cellules entéroendocrines G sécrètent la gastrine, peptide qui stimule l'activité sécrétoire des cellules pariétales du *fundus* (Mescher, 2018a).

Enfin, l'estomac a la spécificité de posséder une tunique musculaire à trois couches : une couche interne oblique, une couche moyenne circulaire et une couche externe longitudinale afin de mélanger les *ingesta* avec les sécrétions gastriques (Frappier, 2006). La digestion du chyme ainsi obtenu, sera complétée par l'intestin situé juste après (Barone, 1997).

b. Anatomie et structure histologique de l'intestin grêle

L'intestin grêle fait suite à l'estomac et s'étend du *pylore* à l'ostium iléal (Barone, 1997). Il s'agit de la plus grande portion du tube digestif (Pawlina, 2020) et sa longueur représente environ quatre fois celle du corps chez le chat, six fois chez le chien et dix fois chez l'Homme (Barone, 1997). On lui reconnaît trois segments successifs, très inégaux en taille, mais avec des caractéristiques histologiques communes :

- **Le duodénum** : mesure entre 20 et 60 centimètres chez le chien contre une quinzaine de centimètres chez le chat (Barone, 1997), il s'agit de la plus petite portion, mais aussi de la plus large. Elle débute après le *pylore* et se termine par la jonction duodéno-jujénale (Pawlina, 2020). Elle reçoit les sécrétions exocrines du foie et du pancréas (Barone, 1997) ;
- **Le jéjunum** : débute à la jonction duodéno-jéjunale et sa morphologie change graduellement jusqu'à devenir iléon (Pawlina, 2020), même si la division entre les deux parties est très souvent arbitraire (Barone, 1997) ;

- L'iléon : se termine par la jonction iléo-caecale, jonction entre l'iléon distal et le caecum (Pawlina, 2020).

Le jéjuno-iléon mesure en moyenne 80 centimètres à un peu plus d'un mètre chez le chat, trois mètres et demi chez le chien et sept mètres chez l'Homme (Barone, 1997).

L'intestin grêle est le lieu où s'achèvent les **processus digestifs** et où les nutriments sont **absorbés** par les cellules épithéliales (Mescher, 2018a). En effet, il permet de compléter et d'achever la digestion débutée au sein de l'estomac en agissant sur des aliments que ce dernier n'avait pas modifié (Barone, 1997).

Le chyme qui parvient au niveau de l'intestin grêle proximal est constitué de protéines, lipides, glucides et vitamines (Freiche et Hernandez, 2010). Leur digestion est permise grâce à des sécrétions abondantes d'enzymes produites en partie par le pancréas et par les **cellules absorbantes cylindriques**, également appelées **entérocytes** avec lesquelles s'intercalent les **cellules caliciformes** responsables de la sécrétion de mucus. Ces dernières sont prépondérantes au niveau des glandes duodénales également appelées glandes sous-muqueuses (Barone, 1997). Le mucus permet de protéger la muqueuse des composés irritants et des lésions mécaniques (Frappier, 2006).

Le contenu intestinal est ainsi transformé en masse fluide appelée chyle, dont les constituants, très diffusibles, vont pouvoir être en grande partie absorbés (Barone, 1997). La fonction d'absorption (des nutriments, de l'eau et des électrolytes) est extrêmement efficace et adaptée au niveau de cet organe grâce à sa structure particulière (Figure 3), qui permet d'augmenter considérablement sa surface (Frappier, 2006). On retrouve notamment :

- Les **valvules conniventes** également appelées « pli circulaire ». Elles sont particulièrement développées au niveau du duodénum distal et au début du jéjunum. Elles sont formées par les villosités intestinales et la sous-muqueuse adjacente (Pawlina, 2020) ;
- Les **villosités intestinales** recouvrent toute la surface de l'intestin grêle. Elles sont une extension de la *lamina propria* et contiennent de nombreux fibroblastes, des cellules musculaires lisses, des lymphocytes, des macrophages *etc.* (Pawlina, 2020). Leur longueur varie en fonction de la région de l'intestin grêle et de l'espèce. Chez les carnivores domestiques elles sont longues et minces (Frappier, 2006). Entre les villosités se situent les glandes intestinales également appelées glandes de Lieberkühn ou glandes muqueuses, constituées de cellules cylindriques indifférenciées qui vont ensuite se multiplier, se différencier, migrer dans les villosités et devenir des cellules absorbantes cylindriques ou des cellules caliciformes (Frappier, 2006). Elles sont plutôt longues chez les carnivores et courtes chez l'Homme (Barone, 1997) ;
- Les **microvillosités** qui forment la bordure en brosse sont situées au pôle apical des entérocytes (Pawlina, 2020). Elles permettent l'absorption des nutriments via différents transporteurs (actifs, passifs) qui dépendent des molécules produites lors de la digestion (Mescher, 2018a).

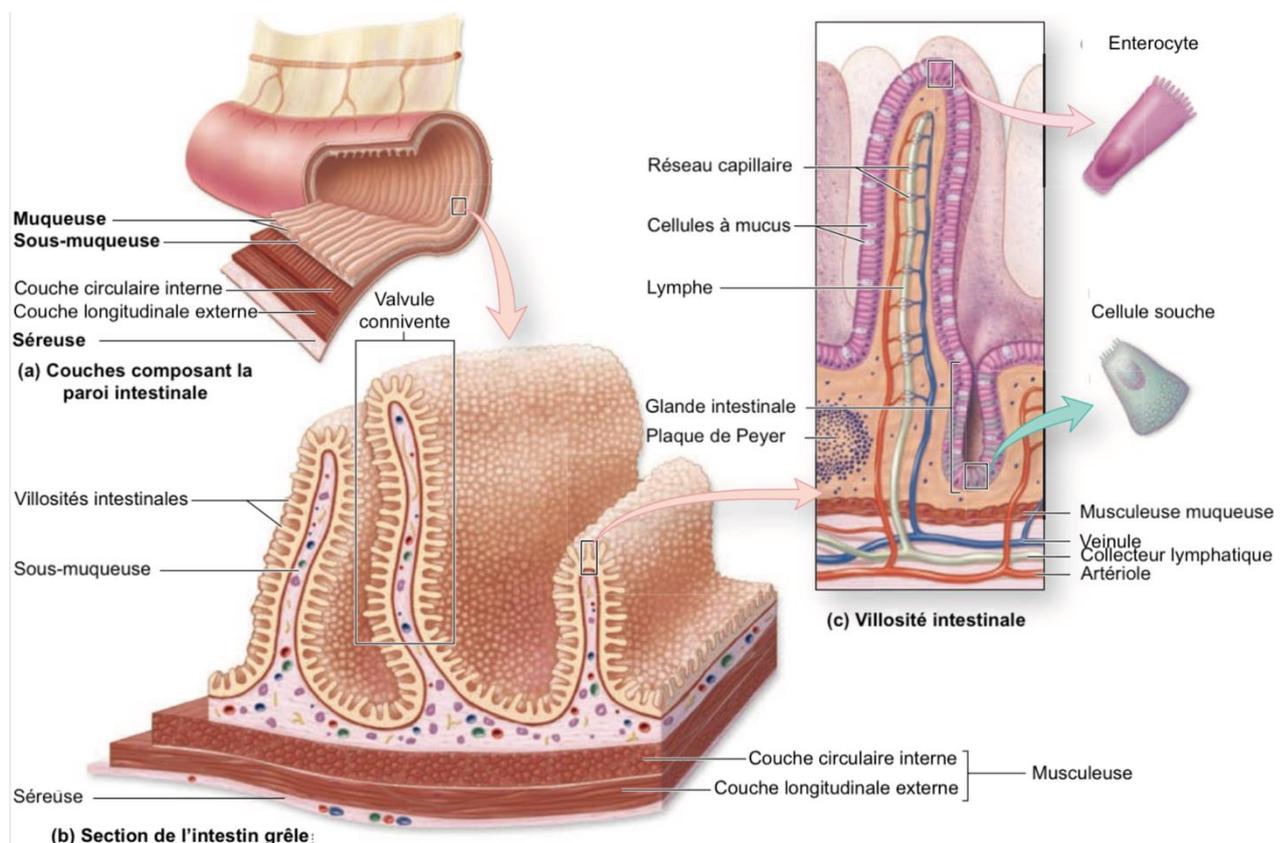
Les nutriments, les électrolytes et l'eau ainsi absorbés rejoignent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, situés au sein des villosités (Pawlina, 2020). Sous l'effet de l'activité digestive, les vaisseaux s'engorgent. Cela provoque un allongement des villosités, qui par le biais de

contractions musculaires, rejettent le sang et la lymphe dans la circulation générale (Frappier, 2006).

La sous-muqueuse est constituée de nombreuses glandes muqueuses chez le chien et séro-muqueuses chez le chat, situées principalement dans la partie proximale du duodénum. Le produit ainsi sécrété permet de lubrifier et protéger l'épithélium contre l'acidité du chyme (Frappier, 2006). On observe également des nodules lymphoïdes isolés et de grands nodules lymphoïdes agrégés appelés plaques de Peyer ou lympho-nodules agrégés, composants majeurs du tissu lymphoïde associé au tube digestif décrit peu après (Frappier, 2006; Pawlina, 2020).

La tunique musculaire se compose classiquement de deux couches musculaires, qui permettent le péristaltisme (Frappier, 2006; Pawlina, 2020) et la séreuse, couche la plus périphérique, est dans le prolongement de portions du mésentère, séreuse qui suspend les intestins en continuité avec le péritoine (Mescher, 2018a).

Figure 3 : Structure particulière de l'intestin grêle qui permet d'optimiser considérablement sa surface d'absorption, modifié d'après (Mescher, 2018a)



c. Anatomie et structure histologique du gros intestin

Le gros intestin fait suite à l'intestin grêle et se termine au niveau de l'anus, orifice par lequel il s'ouvre à l'extérieur. Il est divisé en trois segments, qui, allant du plus proximal au plus distal sont le caecum, le côlon et le rectum auquel il faut ajouter le canal anal (Barone, 1997).

Ses dimensions et ses capacités varient considérablement selon le régime alimentaire et le mode de vie des différentes espèces. Il mesure 35 centimètres chez le chat, 70 centimètres chez

le chien et 1,60 mètres chez l'Homme. Ainsi, il est très bref et de conformation simple chez les carnivores (Barone, 1997).

Il a pour rôle d'achever la digestion en **réabsorbant** les électrolytes et l'eau, permis par la présence de cellules absorbantes, et en **éliminant** les déchets de l'organisme, grandement facilitée par la sécrétion abondante de mucus par les cellules à mucus (Pawlina, 2020) qui tapissent les glandes intestinales de la muqueuse. Cette dernière, très épaisse et résistante est dépourvue de villosités. La *lamina propria* est riche en cellules et nodules lymphoïdes, liés à l'importante population bactérienne qui réside dans cet organe (Mescher, 2018a).

La sous-muqueuse est également un peu plus épaisse notamment dans le caecum et dans le rectum (Barone, 1997).

La musculature comporte classiquement des fibres lisses circulaires et longitudinales. Toutefois, au niveau du caecum et du côlon, la couche la plus externe se condense pour former des bandes musculaires longitudinales appelées bandes charnues, à partir desquelles se forment des haustrations qui pénètrent dans la couche circulaire interne. Cette structure particulière permet au gros intestin deux types de contractions : segmentation et péristaltisme (Pawlina, 2020) mais est toutefois absente chez les carnivores (Barone, 1997).

Enfin, la séreuse du gros intestin représente le feuillet viscéral du péritoine. Toutefois, le rectum n'en est tapissé que de façon incomplète, car le péritoine réfléchit dans le bassin pour former un cul-de-sac annulaire péri-rectal (Barone, 1997).

B. Tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et développement des lymphomes

a. Présentation générale

Le MALT appelé tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) dans le tractus gastro-intestinal appartient au **système immunitaire secondaire**, indépendant, dépourvu de système lymphatique afférent. En effet, les antigènes sont prélevés directement au niveau de la lumière digestive et la réponse immunitaire se produit *in situ* (Howard *et al.*, 2005; Moore *et al.*, 2012). Le GALT est principalement composé de lymphocytes notamment des lymphocytes T (LT) et lymphocytes B (LB) (Stevens et Lowe, 1993) (Figure 4).

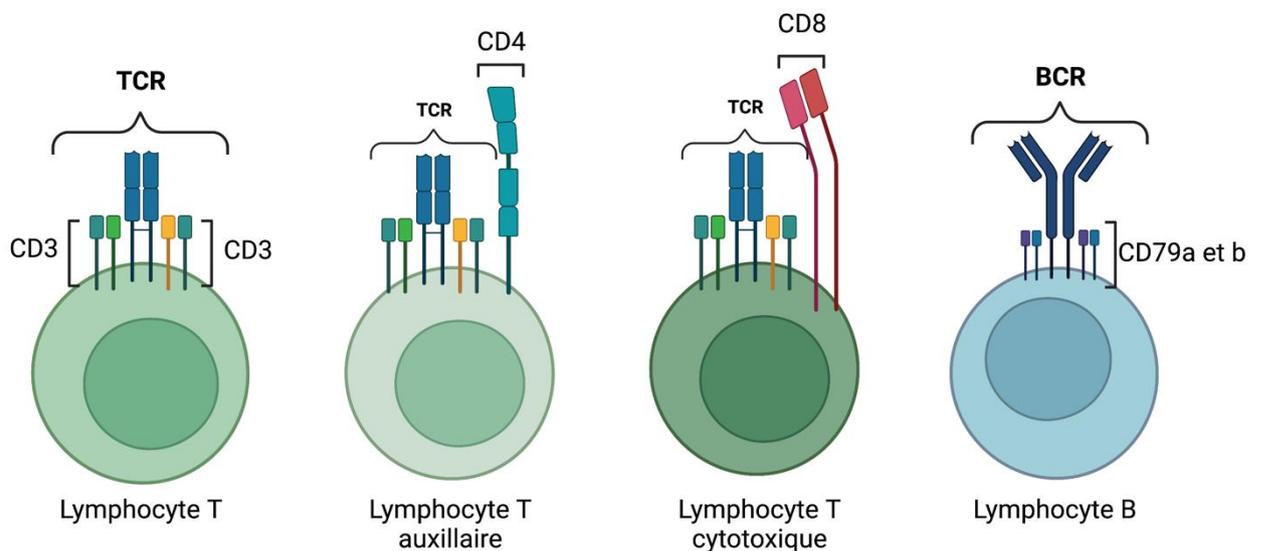
Les LT constituent près de 75 % des lymphocytes circulants (Mescher, 2018b). Après présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ils reconnaissent les épitopes antigéniques tout comme les anticorps par l'intermédiaire de complexes protéiques de surfaces appelés récepteur de cellules T (TCR) (Mescher, 2018b; Stevens et Lowe, 1993). Il existe différentes sous-populations de LT (Mescher, 2018b) que l'on peut différencier par l'étude de leurs protéines et glycoprotéines membranaires qui sont associées au TCR et sont appelées CD pour « *cluster of differentiation* » ou groupes de différenciation :

- Les LT auxiliaires sont caractérisés par la présence de CD4. Ils produisent des cytokines qui provoquent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et activent les macrophages ainsi que les lymphocytes T cytotoxiques. Certains LT auxiliaires persistent et deviennent des LT auxiliaires mémoires (Mescher, 2018b) ;

- Les LT cytotoxiques expriment le marqueur de surface CD8 et sont activés par les LT auxiliaires (Mescher, 2018b; Stevens et Lowe, 1993) ;
- Les LT régulateurs sont CD4+ et CD25+ et servent à inhiber les réponses immunitaires spécifiques. Elles permettent également la tolérance immunitaire.

Les LB se lient directement aux antigènes à partir de leur récepteur de cellules B (BCR) et n'ont donc pas besoin de présentation préalable par le CMH (Mescher, 2018b). Ils se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines spécifiques après stimulation par l'antigène approprié (Stevens et Lowe, 1993).

Figure 4 : Composition des différents complexes protéiques de surface qui sont spécifiques d'une lignée lymphocytaire (LT et sous-populations ainsi que LB), modifié d'après (Mescher, 2018b; Stevens et Lowe, 1993), créé avec BioRender.com



Le GALT est composé de **quatre entités**. Les plaques de Peyer (PP), spécifiques à l'intestin grêle et les follicules lymphoïdes isolés (FL) constituent les sites inducteurs tandis que les infiltrats lymphoplasmocytaires de la *lamina propria* et lymphocytes T intraépithéliaux sont les sites effecteurs, diffus au sein de la muqueuse digestive (Ruskoné-Fourmestreaux, 2004).

- *Sites inducteurs*

Les sites inducteurs sont prépondérants au niveau de l'**intestin grêle distal** et de la **jonction iléo-caeco-colique** (Moore *et al.*, 2012). Toutefois, la taille, le nombre et la distribution de ces sites diffèrent selon les espèces (Cesta, 2006). Il s'y produit un échantillonnage des antigènes et la réponse immunitaire est alors initiée (Cesta, 2006).

- Plaques de Peyer, spécificité de l'intestin grêle

Elles sont réparties de manière aléatoire dans la muqueuse et la sous-muqueuse du tractus **intestinal** (Cesta, 2006) mais sont plutôt caractéristiques de l'**iléon** (Frappier, 2006).

Les chiens en possèderaient une vingtaine, de taille relativement petite (deux centimètres de longueur en moyenne et larges d'une quinzaine de millimètres) au niveau du jéjunum et de l'iléon proximal (Barone, 1997; Cesta, 2006).

Le chat n'en compte que cinq à six qui mesurent de un à trois centimètres de long, et la plus grande, située dans l'iléon mesure cinq à huit centimètres (Barone, 1997).

Les plaques de Peyer se situent dans les portions intestinales dépourvues de villosités. En surface, se trouve un épithélium avec des cellules M, très riches en microvillosités, intercalées entre les entérocytes (McL. Press et Landsverk, 2006) qui permettent la présentation des antigènes issus de la lumière intestinale. Sous cet épithélium se trouve la zone du dôme, constituée d'une population hétérogène de LB, plasmocytes, LT auxiliaires et macrophages. Sous cette zone du dôme, se trouvent les follicules lymphoïdes possédant un centre germinatif à forte activité mitotique. Il s'agit du lieu de prolifération des LB, de taille plus grande que la zone de prolifération des LT, située entre ces mêmes follicules (Cesta, 2006; Delvedier, 2010), (Figures 5 et 6).

Figure 5 : Composition du tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale et notamment des plaques de Peyer, modifié d'après (Cesta, 2006; Delvedier, 2010; McL. Press et Landsverk, 2006), créé avec BioRender.com

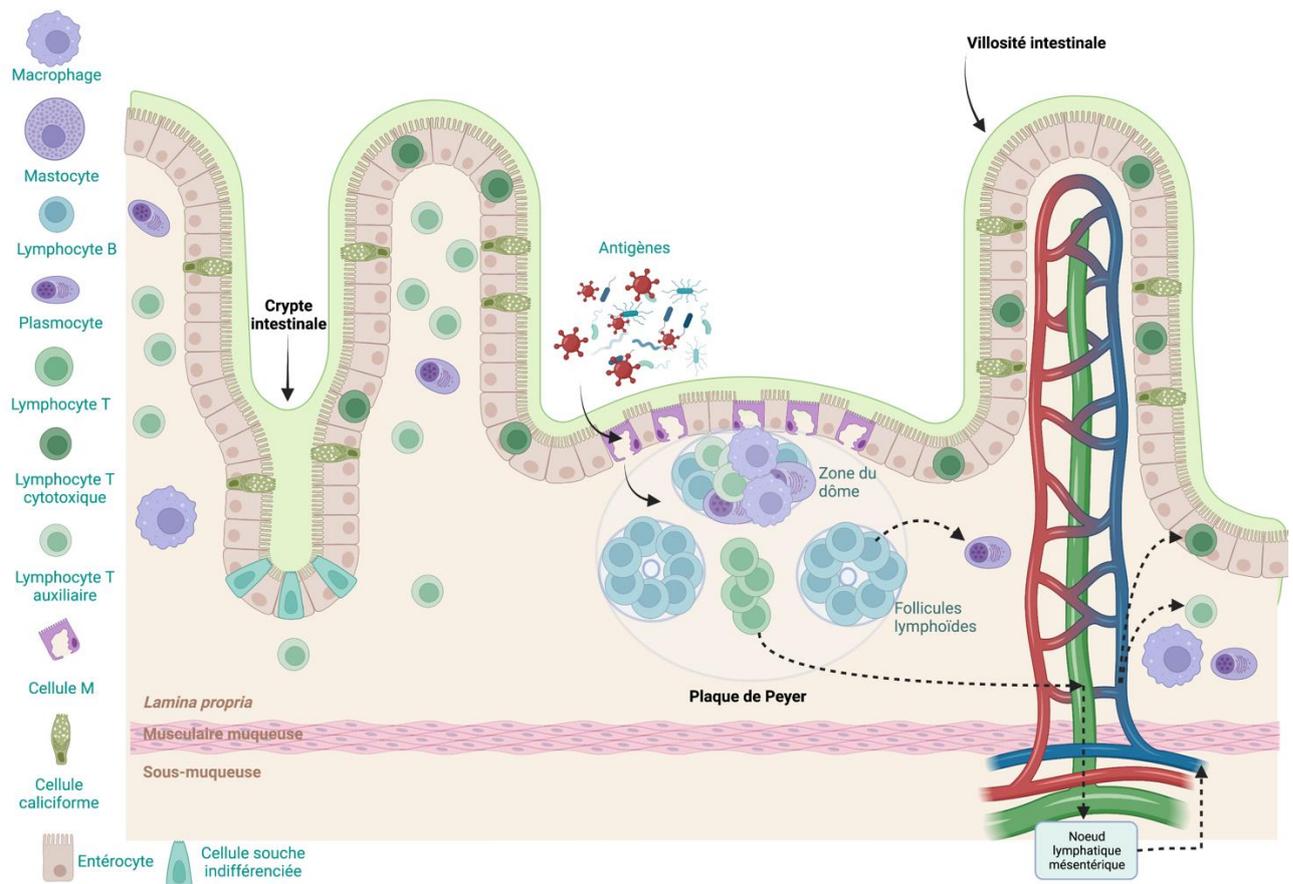
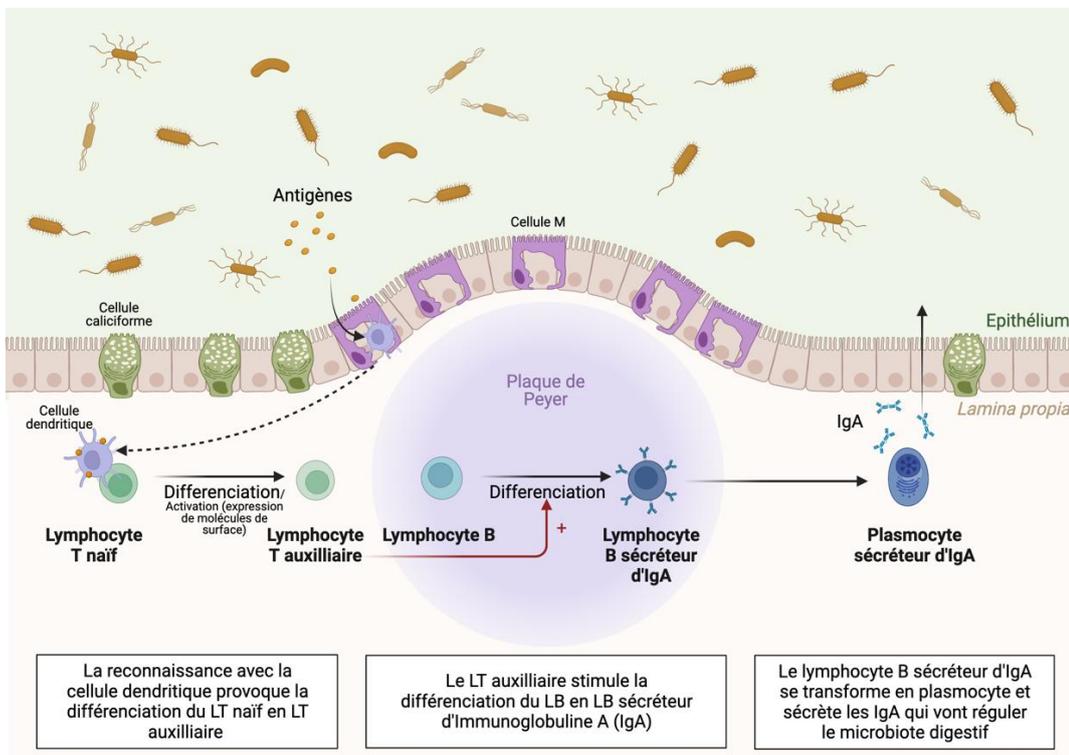


Figure 6 : Images histologiques de plaques de Peyer avec la zone du dôme (cercle noir) et des follicules lymphoïdes (cercles blancs), coloration Hémalun-Éosine-Safran (HES), (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



Ainsi, en présence d'antigène, la surface basolatérale de chaque cellule M est invaginée pour former une grande « poche » ouverte sur le tissu lymphoïde sous-jacent contenant une population transitoire de cellules dendritiques. La présentation de l'antigène par ces dernières aux lymphocytes naïfs permet l'activation de réponses adaptatives aux antigènes (Mescher, 2018b), (Figure 7).

Figure 7 : Détail de la réponse adaptative mise en place au sein des plaques de Peyer, modifié, d'après (Johansson-Lindbom et Agace, 2007; Stevens et Lowe, 1993), adapté de « *IgA-mediated Gut Microbiota Regulation* », avec BioRender.com



□ Follicules lymphoïdes isolés

Ils ont une structure très similaire aux PP avec présence d'un épithélium constitué de cellules M, de cellules présentatrices d'antigène, de cellules dendritiques et de quelques macrophages. Ils sont formés d'un à deux follicules avec des lymphocytes B contenant des centres germinatifs et quelques LT auxiliaires (Cesta, 2006).

• *Sites effecteurs*

Ce sont des formations lymphoïdes **diffuses** au sein de la muqueuse digestive, composées essentiellement de cellules activées et recrutées dans les sites inducteurs comme décrits précédemment (Johansson-Lindbom et Agace, 2007). On retrouve :

- Les lymphocytes intraépithéliaux (LIE), principalement des LT et notamment des LT cytotoxiques (Delvedier, 2010; Roccabianca *et al.*, 2000). Au niveau intestinal, leur nombre est plus élevé au sein des villosités que dans les cryptes (Carreras *et al.*, 2003) ;
- Les infiltrats lymphoplasmocytaires de la *lamina propria* (LPL) : composés essentiellement de LT, notamment des LT auxiliaires et de plasmocytes (Delvedier, 2010; Howard *et al.*, 2005; Roccabianca *et al.*, 2000).

Au sein des sites effecteurs, se trouvent également des mastocytes, macrophages et polynucléaires en quantité mineure (Roccabianca *et al.*, 2000).

• *Lien entre sites inducteurs et effecteurs*

Grâce à leur activation au sein des sites inducteurs, les LT commencent à exprimer des molécules de surface (intégrines et récepteurs de chimiokines notamment) qui leur permettent d'interagir avec l'endothélium postcapillaire, de migrer à travers celui-ci et de rejoindre le nœud lymphatique (NL) de drainage. Certains LT, rejoindront par la suite les sites effecteurs diffus (LIE et LPL) en empruntant la circulation sanguine (Johansson-Lindbom et Agace, 2007; Moore *et al.*, 2012; Spahn et Kucharzik, 2004).

Ainsi, le tractus gastro-intestinal abrite la plus grande proportion de cellules immunitaires lymphoïdes de l'organisme. Il n'est donc pas surprenant qu'il constitue un lieu de prédilection au développement des lymphomes (Moore *et al.*, 2012).

b. GALT et développement des lymphomes du tube digestif

Le lymphome également appelé lymphome malin ou lymphosarcome, correspond à un groupe de cancers qui se développent à partir des lymphocytes (Vail *et al.*, 2020) ou à partir de leurs précurseurs (Kumar *et al.*, 2021). Il s'agit du cancer le plus fréquent chez le chat et du cancer hématologique le plus fréquent du chien (Vail *et al.*, 2020).

Au sein du tube digestif, le lymphome digestif se caractérise par une infiltration solitaire, diffuse ou multifocale du tractus gastro-intestinal (Couto, 2001). Il se développerait à partir du GALT décrit précédemment (Delvedier, 2010). Il atteint principalement **l'intestin grêle** avec par ordre de fréquence : le jéjunum, la jonction iléo-caecale et le duodénum (Delvedier, 2010). Il peut également toucher, généralement par extension, l'estomac et le côlon (Gieger, 2011) au sein desquels se développent plus fréquemment des adénocarcinomes. Toutefois, certains auteurs considèrent ces deux dernières atteintes comme multicentriques (Richter, 2003).

Chez le chat, le lymphome gastro-intestinal est le néoplasme le plus fréquent du tube digestif (55 % des tumeurs), et il s'agit de la localisation anatomique la plus fréquente puisqu'elle représente 50 à 75 % des cas de lymphome (Freiche *et al.*, 2021a; Vail *et al.*, 2020).

Chez le chien, le lymphome multicentrique prédomine, et le lymphome digestif représente 5 à 7 % des lymphomes canins avec une sur-représentation des races Boxer et Shar-Pei (Lane *et al.*, 2018; Vail *et al.*, 2020).

C. Tumeurs de l'estomac

Les tumeurs gastriques sont **très rares** chez les carnivores domestiques et représenteraient moins de 1 % des cancers (Poirier *et al.*, 2010).

a. Lymphome gastrique

- *Définitions et épidémiologie*

Chez le chat, le lymphome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'estomac bien que l'atteinte gastrique du lymphome digestif soit rare chez cette espèce (Skinner *et al.*, 2020). Chez le chien, il représente 9 % des tumeurs de l'estomac (Munday *et al.*, 2017). Il se développerait à partir du MALT gastrique (Barrs et Beatty, 2012a; Poirier *et al.*, 2010; Vail *et al.*, 2020), et est principalement constitué de **LB de taille intermédiaire à grande**, avec une prédominance de **blastes** (Barrs et Beatty, 2012a; Poirier *et al.*, 2010; Vail *et al.*, 2020).

Le lymphome gastrique peut être primaire, ou alors être impliqué dans un lymphome mixte que l'on peut appeler lymphome gastro-intestinal, touchant à la fois l'intestin et l'estomac. Il peut aussi être plus étendu dans le cas d'un lymphome multicentrique (Gualtieri *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2020).

La gastro-entérite lymphoplasmocytaire pourrait constituer un état prélymphomateux chez les carnivores domestiques (Gualtieri *et al.*, 1999).

- *Constat clinique*

L'examen clinique est généralement **peu spécifique** mais la palpation abdominale peut s'avérer douloureuse en présence de masse (Poirier *et al.*, 2010).

En effet, le lymphome gastrique peut se présenter sous la forme de multiples nodules ulcérés, d'une lésion infiltrée diffuse ou d'une masse tumorale (Gualtieri *et al.*, 1999). À l'échographie, on peut retrouver un épaississement de la paroi gastrique, la présence d'une masse et parfois une lymphadénopathie abdominale (Vail *et al.*, 2020) car les NL régionaux sont souvent atteints (Gualtieri *et al.*, 1999). La perforation de la tumeur est plus fréquente en cas de lymphome que dans les autres cas de tumeurs malignes et peut donc provoquer des signes d'abdomen aigu avec une péritonite (Gualtieri *et al.*, 1999).

Lors de masse unique, la résection chirurgicale paraît être la meilleure option thérapeutique et offre une survie de **deux à trois mois**, qui peut être prolongée en cas d'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante (Gualtieri *et al.*, 1999).

b. Adénocarcinome gastrique

• Définitions et épidémiologie

L'adénocarcinome gastrique est une tumeur maligne qui se développe à partir de l'**épithélium glandulaire** qui tapisse l'estomac (Kumar *et al.*, 2021).

Il représente 50 à 90 % de toutes les tumeurs malignes de l'estomac chez le chien. Il a toutefois un taux de prévalence bien plus faible chez ce dernier puisqu'il représente moins de 1 % de toutes les tumeurs canines (Araújo *et al.*, 2022). Chez le chat, il est extrêmement rare, et représente moins de 5 % des cas de carcinomes gastro-intestinaux (Gualtieri *et al.*, 1999; Skinner *et al.*, 2020).

Il existe deux sous-types majeurs de l'adénocarcinome gastrique : « **intestinal** » (papillaire, acineux ou solide) et « **diffus** » (indifférencié ou glandulaire) (Skinner *et al.*, 2020). Ce dernier est plus fréquent chez le chien tandis que le type intestinal est davantage retrouvé chez l'Homme (Araújo *et al.*, 2022; Patnaik *et al.*, 1978) et résulterait de la progression séquentielle de la gastrite. La classification de la *World Health Organization* (WHO) quant à elle, divise l'adénocarcinome gastrique en cinq sous-types histologiques (« **papillaire** », « **tubulaire** », « **à cellules en bague à chaton** », « **mucineux** » et « **indifférencié** ») (Munday *et al.*, 2017).

L'adénocarcinome gastrique se développe principalement au niveau de la **petite courbure** de l'estomac et au niveau du **pylore** (Araújo *et al.*, 2022; Haddad *et al.*, 2020; Skinner *et al.*, 2020). Il touche davantage les mâles (Araújo *et al.*, 2022; Patnaik *et al.*, 1978; Skinner *et al.*, 2020) avec un âge moyen de 7 à 11 ans (Araújo *et al.*, 2022). Chez le chien, une prédisposition raciale a été notée chez le Rough Collie, le Staffordshire Terrier et le Berger Belge (Gualtieri *et al.*, 1999).

• Constat clinique

Que ce soit chez l'Homme ou le chien, dans les premiers stades de la maladie les signes cliniques sont discrets voire absents. Les plus courants étant des vomissements plus ou moins associés à une hématochézie, une perte de poids, de l'anorexie, de la léthargie, de la diarrhée et du méléna (Araújo *et al.*, 2022; Skinner *et al.*, 2020). L'ulcération est relativement fréquente et peut évoluer vers une perforation complète et donc vers une péritonite (Skinner *et al.*, 2020).

Il s'agit d'une tumeur qui progresse et métastase très rapidement notamment dans les nœuds lymphatiques régionaux, les poumons et le foie mais aussi dans l'abdomen (sur le péritoine en l'occurrence) par le phénomène de carcinomatose (Araújo *et al.*, 2022; Haddad *et al.*, 2020; Skinner *et al.*, 2020). C'est pourquoi le diagnostic est souvent tardif, le **taux de mortalité élevé** (Araújo *et al.*, 2022) et la médiane de survie extrêmement faible, estimée à 35 jours (Seim-Wikse *et al.*, 2014).

c. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des deux affections tumorales présentées précédemment doit être fait avec les autres lésions inflammatoires et tumorales qui peuvent toucher l'estomac.

Chez le chat, le lymphome gastrique doit également être différencié des **hamartomes** (Skinner *et al.*, 2020). Il s'agit de masses désorganisées composées de cellules propres au tissu dans lequel elles se situent. Autrefois classées comme des malformations du développement elles

sont désormais considérées comme des lésions pseudo-tumorales (Kumar *et al.*, 2021). Elles restent toutefois extrêmement rares (Smith *et al.*, 2010).

- *Lésions tumorales*

Les tumeurs gastriques peuvent être primaires et donc se développer directement à partir de l'estomac. On peut ainsi les classer selon le type cellulaire atteint.

Parmi **les tumeurs épithéliales**, on retrouve le carcinome neuroendocrine (carcinoïde) qui est très rare et peut évoluer à partir de la gastrite chronique atrophique qui touche les chiens de race Lundehund (Haddad *et al.*, 2020). On retrouve également l'adénome gastrique, souvent constitué de masses sessiles ou polypoïdes (Gualtieri *et al.*, 1999).

Les **tumeurs mésenchymateuses** sont plus fréquentes chez le chien que chez le chat (Haddad *et al.*, 2020), avec une fréquence similaire chez les mâles et femelles, et un âge moyen lors du diagnostic d'environ 11 ans (Skinner *et al.*, 2020). Il existe :

- Les léiomyomes, tumeurs bénignes qui se développent à partir de la musculature. Elles sont généralement multiples et plus fréquentes que les léiomyosarcomes (Haddad *et al.*, 2020) ;
- Les léiomyosarcomes, tumeurs malignes qui se développent à partir de la musculature. Elles sont généralement uniques, de grandes tailles et symptomatiques (Haddad *et al.*, 2020) ;

Ces deux tumeurs se développent principalement au niveau du *cardia* et du *pylore* (Skinner *et al.*, 2020). Elles représentent respectivement 19 % et 8 % des tumeurs de l'estomac chez le chien (Munday *et al.*, 2017).

- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : plus fréquentes dans l'intestin que dans l'estomac. Elles ont une morphologie semblable au léiomyosarcome, c'est pourquoi il est fréquent d'avoir recours à l'immunohistochimie pour pouvoir les différencier (Haddad *et al.*, 2020).

Les tumeurs mésenchymateuses malignes métastasent lentement, principalement au niveau du foie et des nœuds lymphatiques (Haddad *et al.*, 2020).

Enfin, parmi les **tumeurs touchant les cellules rondes**, il existe le mastocytome dont la localisation gastrique est très peu fréquente contrairement au reste du tube digestif (Haddad *et al.*, 2020). Chez le chat, il existe la tumeur mastocytaire sclérosante, variante très rare du mastocytome qui peut avoir une localisation gastrique mais qui touche davantage l'intestin (Haddad *et al.*, 2020).

Chacune des tumeurs décrites précédemment présente des caractéristiques histologiques particulières (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques histologiques des principales tumeurs impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes et adénocarcinomes gastriques, modifié d'après (Gualtieri et al., 1999; Haddad et al., 2020; Ozaki et al., 2002)

Catégorie	Tumeurs les plus communes	Caractéristiques histologiques
Tumeurs primaires épithéliales	Carcinome neuroendocrine = carcinoïde	Cellules de taille uniforme , constituées d'un cytoplasme avec des vacuoles et d'un noyau rond avec une chromatine légèrement tachetée. Elles sont situées au sein d'amas cellulaires peu cohésifs, avec de nombreux noyaux nus
	Adénome	Constitué d'un épithélium glandulaire modérément atypique
Tumeurs primaires mésenchymateuses	Léiomyome	Faisceaux de fibres musculaires tumorales, bien différenciées
	Léiomyosarcome	Souvent bien différenciés, plus pléomorphes que les léiomyomes, ils sont formés par des cellules fusiformes dodues avec noyaux allongés , en forme de cigare
	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	Morphologie assez semblable au léiomyosarcome, mais avec une disposition plutôt désordonnée des cellules, un stroma plus pâle et lâche
Tumeurs primaires des cellules rondes	Mastocytome	Développé à partir des mastocytes de la muqueuse gastrique qui provoquent une invasion transmurale. Les cellules sont rondes avec un noyau rond à ovoïde et des granulations cytoplasmiques rondes à ovoïdes
	Tumeurs plasmocytaires = plasmocytome	Très rares. Les cellules de grande taille avec un noyau excentré parfois entouré d'une croissant clair (archoplasme) et le cytoplasme fortement est basophile

Les tumeurs gastriques peuvent également être secondaires à une néoplasie touchant un organe adjacent, représenter une métastase d'un site distant ou une implication gastrique lors de phénomène de carcinomatose (Haddad et al., 2020).

- *Lésions inflammatoires*

Il existe quatre sortes de lésions inflammatoires selon le type cellulaire atteint (Figure 8).

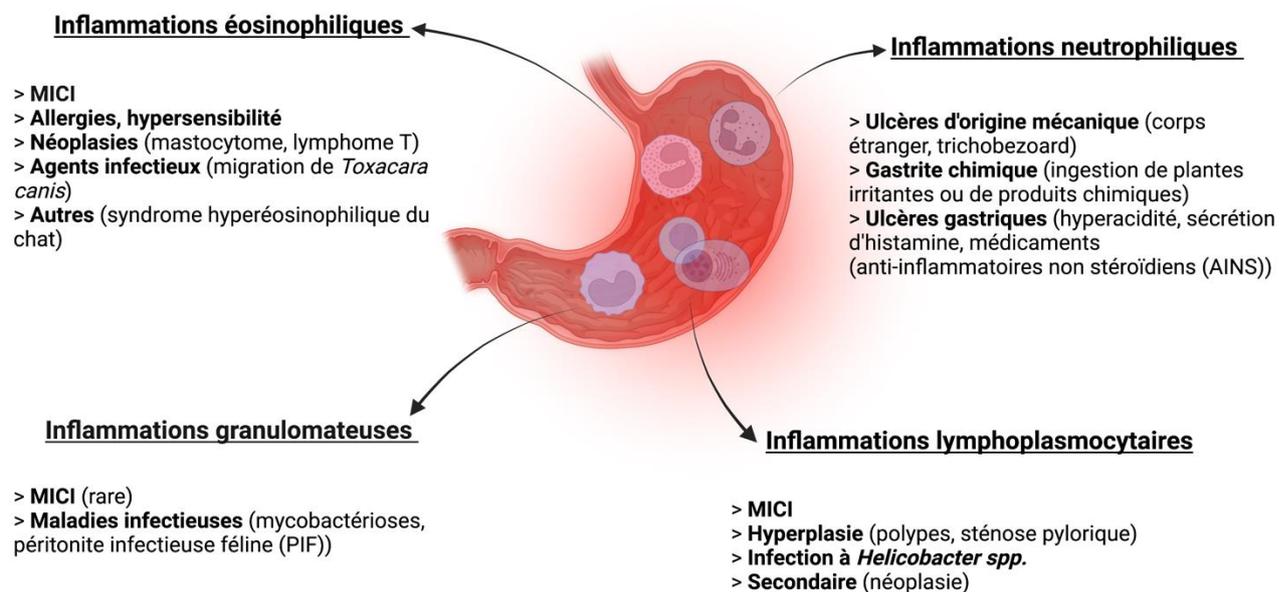
Inflammation neutrophilique : principalement observée lors d'ulcères gastriques, dont l'origine peut être mécanique ou chimique (Haddad *et al.*, 2020).

Inflammation lymphoplasmocytaire : il s'agit de l'inflammation **la plus courante** chez les carnivores domestiques. Elle a diverses causes et peut être associée à différentes maladies, notamment aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), états hyperplasiques, hypertrophiques et atrophiques (Haddad *et al.*, 2020).

Inflammation éosinophilique : peut être la composante d'une MICI ou être associée à d'autres affections notamment la fibroplasie sclérosante éosinophilique féline (Haddad *et al.*, 2020).

Inflammation granulomateuse : peut survenir avec différentes causes infectieuses et plus rarement, lors de MICI (Haddad *et al.*, 2020).

Figure 8 : Les différentes inflammations gastriques impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes et adénocarcinomes selon les cellules atteintes et exemples associés, modifié d'après (Haddad *et al.*, 2020), créé avec *BioRender.com*



d. Pathologie comparée et synthèse

Chez l'Homme, le lymphome du tube digestif représente 1 % de toutes les néoplasies gastro-intestinales (Freiche *et al.*, 2020) et se développe préférentiellement dans l'estomac (Lavergne-Slove et Brousse, 2000). Au niveau de cet organe, il peut être divisé en deux sous-types histologiques :

- Le lymphome à cellules B de la zone marginale du MALT. Il s'agit d'une forme à petites cellules, de **faible malignité** (Lavergne-Slove et Brousse, 2000; Sogame *et al.*, 2018; Violeta Filip *et al.*, 2018), qui pourrait évoluer en forme de haut grade (Ruskoné-Fourmestiaux, 2004) ;
- Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), de **haut grade** qui est plus fréquent que le premier (Violeta Filip *et al.*, 2018).

Toutefois, le lymphome gastrique représente seulement 3 % des tumeurs malignes de l'estomac (Ruskoné-Fourmestreaux, 2004) tandis que l'adénocarcinome gastrique en représente 90 à 95 % (Araújo *et al.*, 2022) et est la deuxième cause de décès par cancer (Seim-Wikse *et al.*, 2014). Le développement de ces deux cancers est très fortement lié à la présence d'*Helicobacter pylori*. De plus, certains facteurs cancéreux héréditaires pourraient jouer un rôle dans le développement des adénocarcinomes (Araújo *et al.*, 2022).

On remarque que les carnivores domestiques sont beaucoup moins sujets à développer des tumeurs gastriques que l'Homme. Cela peut probablement s'expliquer par l'exposition à *Helicobacter pylori* et être la conséquence de facteurs alimentaires (consommation de sel, d'amidon *etc.*) chez l'Homme qui ne sont pas retrouvés chez les chiens et les chats (Gualtieri *et al.*, 1999).

D. Tumeurs de l'intestin grêle

Chez le chat, le lymphome représenterait au moins 50 % des tumeurs intestinales (Barrs et Beatty, 2012a; Risetto *et al.*, 2011) devant l'adénocarcinome et le mastocytome.

Chez le chien, les tumeurs intestinales sont **rare**s et sont prédominées par l'adénocarcinome (65 %) bien devant le lymphome (25 %) (Munday *et al.*, 2017).

a. Lymphome intestinal

- *Définition*

Le lymphome intestinal se caractérise par l'infiltration de lymphocytes néoplasiques dans la paroi intestinale qui peut parfois atteindre le nœud lymphatique mésentérique. Chez le chat, l'institut national du cancer (NCI) a défini **trois classes de lymphomes** en fonction du taux de mitose et du type cellulaire atteint (Russell *et al.*, 2012) :

Lymphome digestif de bas grade (LGAL) : également appelé lymphome lymphocytaire (LL) ou encore lymphome bien différencié (Gieger, 2011), forme trois fois plus fréquente que celles décrites ci-après. En effet, cette catégorie est la plus commune des trois chez le chat et a récemment été renommé **lymphome T intestinal de bas grade** (LGITL) (Freiche *et al.*, 2021a). Dans ce cas, il y a une prédominance de **cellules T néoplasiques** dans l'intestin grêle avec ou sans atteinte des ganglions jéjunaux (Freiche *et al.*, 2021a; Richter, 2003).

Lymphome digestif de haut grade (HGAL) : également appelé lymphome lymphoblastique (LBL) ou encore lymphome peu différencié (Gieger, 2011). Ce type de lymphome serait à majorité de **lymphocytes B de taille intermédiaire à grande** (Vail *et al.*, 2020).

Le lymphome à cellules B provoque des lésions transmuraux dans l'estomac, le jéjunum et la jonction iléo-caeco-colique (Moore *et al.*, 2012). On peut donc parler d'atteinte **mixte** quand l'estomac et l'intestin sont touchés simultanément.

Lymphome digestif de grade intermédiaire (IGAL) : peut être regroupé avec le HGAL car les caractéristiques cliniques de ces deux entités sont similaires (Barrs et Beatty, 2012a).

Enfin, chez le chat, il existe le lymphome à grands lymphocytes granuleux (LGLL) également appelé lymphome lymphocytaire à gros grains, forme la moins fréquente, mais la plus agressive (Freiche *et al.*, 2021a).

Il est caractérisé par la présence de **lymphocytes T cytotoxiques** et occasionnellement de **lymphocytes T natural killer (NK)** (Gieger, 2011; Vail *et al.*, 2020).

Chez le chien, le lymphome intestinal est principalement de **phénotype T** (Gieger, 2011; Lane *et al.*, 2018). La forme de haut grade composée de grandes cellules peut s'apparenter au LBL (Gieger, 2011). Elle est plus fréquente que le lymphome de bas grade à petites cellules (Lane *et al.*, 2018).

Il faut toutefois être prudent car le classement histologique n'est pas toujours un facteur prédictif de l'immunophénotype (Richter, 2003).

- *Epidémiologie*

Chez le chat, on retrouve une prédisposition de **mâles**, de races Shorthair et Siamoise avec un âge médian entre 9 et 13 ans pour le lymphome T et plutôt 12 ans pour le lymphome B (Freiche *et al.*, 2021a; Richter, 2003; Vail *et al.*, 2020)

Chez le chien, il y a une prédisposition des races Doberman et Hovawart (Skinner *et al.*, 2020) bien que le lymphome de bas grade semble toucher davantage les chiens de petites races avec une prédisposition pour le sexe **mâle** (Couto *et al.*, 2018; Lane *et al.*, 2018).

- *Constat clinique*

- Signes d'appel

Chez les carnivores domestiques, l'affection se traduit par des signes gastro-intestinaux **peu spécifiques** : perte de poids, anorexie, vomissements, diarrhée, léthargie, et polyurie/polydipsie (Barrs et Beatty, 2012a; Richter, 2003; Vail *et al.*, 2020). Généralement, ces signes cliniques évoluent depuis **plusieurs mois voire années** (Freiche *et al.*, 2021a) dans le cadre d'un lymphome de bas grade.

Pour les lymphomes de haut grade, les signes cliniques sont similaires mais ont tendance à **progresser** de manière **plus aigüe** (Vail *et al.*, 2020).

Un ictère peut être présent en cas de lymphome à grandes cellules (Vail *et al.*, 2020).

- Anomalies à l'examen clinique

A l'examen général, il est fréquent de trouver des animaux en mauvais état corporel (Richter, 2003). De plus, 20 % des chiens présentent de la douleur et de l'hyperthermie (Skinner *et al.*, 2020).

En cas de lymphome de bas grade, la palpation abdominale est généralement **sans anomalies**. Lorsque des anses intestinales sont épaissies ou qu'une masse abdominale est palpable, cela est plutôt évocateur d'un lymphome de haut grade (Richter, 2003). Il en est de même lors de la présence d'une lymphadénomégalie sévère (Freiche *et al.*, 2021a).

Lors de LGLL, une masse abdominale est palpable dans la moitié des cas et une hépatomégalie et splénomégalie sont fréquentes. Il est également possible d'observer un épanchement pleural (Delvedier, 2010; Vail *et al.*, 2020).

Ainsi, l'examen clinique est souvent **peu concluant** lors de forme de bas grade. Et, seul, il ne permet pas de différencier un LGITL d'une entérite lympho-plasmocytaire par exemple (Freiche *et al.*, 2020). C'est pourquoi la réalisation d'examens complémentaires paraît indispensable.

□ Anomalies mises en évidence lors de la réalisation d'examens complémentaires

Réalisation d'examens de laboratoire

Une numération formule sanguine (NFS) permet de mettre en évidence la présence d'une **anémie non régénérative légère à modérée** dans moins de 50 % des cas (Richter, 2003) due à la chronicité de la maladie. Une **neutrophilie** (Barrs et Beatty, 2012a; Gieger, 2011) est observée dans toutes les formes de lymphome, mais est d'autant plus marquée dans les formes de haut grade et LGLL (Vail *et al.*, 2020). La NFS peut être complétée par la réalisation d'un **frottis sanguin**, à réaliser sur sang périphérique, qui permet de révéler la présence de lymphocytes à grains et lymphoblastes périphériques lors de LGLL (Barrs et Beatty, 2012a).

Une biochimie sanguine permet de mettre en évidence une **légère hypoalbuminémie** qui touche environ 50 % des chats et peut être le reflet de perte de protéines à travers la paroi intestinale (Richter, 2003). Elle est plus fréquente dans les formes intermédiaires ou de haut grade, car il y a une perte de l'intégrité de la paroi intestinale (Barrs et Beatty, 2012a). Chez le chien, cette hypoalbuminémie est davantage mise en évidence dans les formes de bas grade (Couto *et al.*, 2018). Une **hypocobalaminémie** peut également être mise en évidence chez plus de 80 % des chats atteints de LGITL. En effet, la cobalamine est assimilée au niveau de l'iléon, qui, avec le jéjunum sont les lieux de prédilection au développement de ce type de lymphome. Il s'agit donc d'un marqueur de malabsorption intestinale (Barrs et Beatty, 2012a; Richter, 2003). L'hypocobalaminémie est également retrouvée chez les chiens atteints de lymphome de bas grade (Couto *et al.*, 2018). Il faut toutefois bien vérifier l'absence d'une maladie du pancréas exocrine en mesurant les lipases pancréatiques canines et félines (c/fPL) (Gieger, 2011).

Aussi, lors de lymphome digestif avec atteinte hépatique et rénale, il est possible de retrouver une **augmentation de l'activité des enzymes hépatiques**, une **bilirubinémie** ainsi qu'une **azotémie** (Barrs et Beatty, 2012a).

Enfin, la réalisation d'une analyse d'urines et d'un test rapide testant le virus de l'immunodéficience féline (FIV) et le virus leucémogène félin (FeLV) sont recommandés (Vail *et al.*, 2020).

Réalisation de radiographies thoraciques et abdominales

Des radiographies thoraciques sont à effectuer afin de procéder à un **bilan d'extension** en réalisant trois vues (face, profil droit et profil gauche) (Gieger, 2011). Elles peuvent également permettre de faire ressortir une hypertrophie des nœuds lymphatiques sternaux ou périhilaires ainsi qu'un épanchement pleural (Skinner *et al.*, 2020).

Les radiographies abdominales sont quant à elles généralement peu spécifiques. Il peut parfois y avoir une diminution des détails abdominaux qui sont le reflet d'un mauvais état corporel ou de la présence d'ascite. Aussi, la présence d'un effet masse des tissus mous abdominaux ou des anses grêles dilatées peuvent être le signe d'une occlusion intestinale ou d'un iléus (Richter, 2003).

Réalisation d'une échographie abdominale

Lors de l'échographie abdominale, plusieurs éléments sont à rechercher dont notamment une hypomobilité régionale qui traduit une diminution du péristaltisme, ainsi qu'une adénopathie mésentérique hypoéchogène (Richter, 2003). Concernant l'aspect de la paroi intestinale, on peut noter :

- Une perte de la stratification (Freiche *et al.*, 2021a; Richter, 2003; Skinner *et al.*, 2020) notamment chez les chats et chiens atteints par des formes de haut grade plutôt que lors de forme de bas grade (Russell *et al.*, 2012; Sogame *et al.*, 2018) ;
- Une diminution de l'échogénicité (Richter, 2003) ;
- Un épaissement segmentaire (Freiche *et al.*, 2021a; Richter, 2003; Skinner *et al.*, 2020) qui est **souvent symétrique** ou concentrique et qui ne cause pas d'obstruction. Cela permet de différencier le lymphome des adénocarcinomes et mastocytomes qui provoquent un épaissement asymétrique ou excentrique de la paroi intestinale causant une diminution du diamètre luminal au site de la masse (Barrs et Beatty, 2012a; Richter, 2003).

Il est important de noter que dans la plupart des cas de lymphome de bas grade, l'intestin présente un **aspect échographique normal**, tandis que le lymphome de haut grade combine presque tous les éléments décrits précédemment (Richter, 2003).

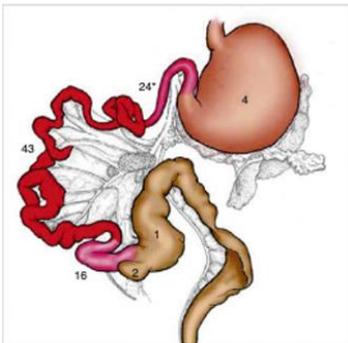
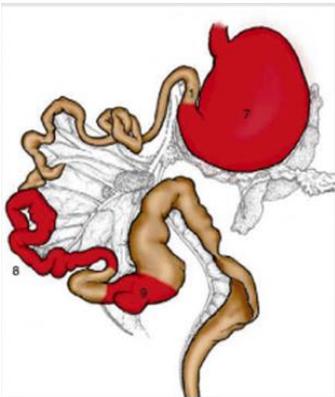
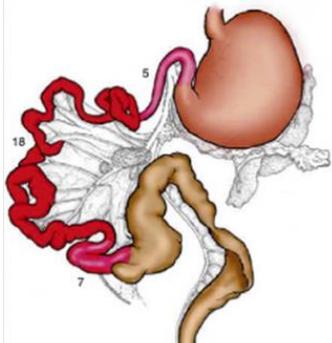
Chez les chiens atteints par une forme de bas grade, ce sont de longs segments d'intestin qui sont touchés contrairement au chat où ce sont plutôt des lésions focales (Skinner *et al.*, 2020). La paroi intestinale présente des stries hyperéchogènes au niveau de la muqueuse qui pourraient être le reflet d'une dilatation des vaisseaux lymphatiques. Un épanchement péritonéal est aussi fréquemment observé (Couto *et al.*, 2018).

Chez les chiens atteints d'une forme de haut grade, la présence d'une masse discrète est fréquemment notée (Sogame *et al.*, 2018).

- *Synthèse des éléments anamnestic-cliniques*

Chez le chat, les lymphomes digestifs de bas grade, grade intermédiaire et haut grade présentent des éléments anamnestic-cliniques parfois caractéristiques (Tableau 2) qui peuvent aiguiller le diagnostic.

Tableau 2 : Synthèse des éléments anamnestico-cliniques du lymphome intestinal chez le chat, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012 ; Vail et al., 2020)

Caractéristiques	LGAL (LGITL)	IGAL-HGAL	LGLL
Âge médian chats atteints	13 ans	12 ans	10 ans
Incidence	50 à 80 % des cas	Environ 20 % des cas	Environ 10 % des cas
Présentation clinique	Signes digestifs peu spécifiques (anorexie, perte de poids, diarrhée)	Signes digestifs peu spécifiques	Signes digestifs peu spécifiques (vomissements le plus souvent)
Évolution clinique	Chronique	Aiguë	
Palpation abdominale	Normale le plus souvent. Possible de ressentir un épaississement intestinal et une adénopathie abdominale	Palpation d'une masse gastrique ou intestinale, organomégalie , adénopathie mésentérique	Palpation d'une masse gastrique ou intestinale, adénopathie mésentérique
Numération formule sanguine	Neutrophilie		Neutrophilie et présence possible de lymphocytes à grains et lymphoblastes sur le frottis sanguin
Biochimie sanguine	Hypocobalaminémie	Légère hypoalbuminémie	/
Échographie abdominale	Souvent peu spécifique ; si un épaississement intestinal diffus est présent il est limité à la musculaire muqueuse voire sous-muqueuse ; stratification normale de la paroi intestinale ; adénopathie bénigne ; possible organomégalie	Paroi intestinale épaissie ; perte de la stratification normale de la paroi intestinale ; effet de masse probable ; adénopathie mésentérique probable	Paroi intestinale épaissie ; perte de la stratification normale de la paroi intestinale ; effet de masse probable ; adénopathie mésentérique probable ; épanchement abdominal peu fréquent mais possible
Topographie Les numéros indiquent le nombre de cas de lymphomes développés à cet endroit (Vail et al., 2020) ; en rouge, les régions les plus communément affectées			

- *Traitements et médiane de survie*

La chimiothérapie est actuellement considérée comme le **principal traitement** du lymphome digestif (Sogame *et al.*, 2018). La réponse peut être **optimisée** en apportant au préalable les traitements adéquats aux anomalies mises en évidence lors de la réalisation d'exams complémentaires. Par exemple, les chiens et chats qui présentent une hypocobalaminémie doivent recevoir une **supplémentation parentérale** adaptée (Barrs et Beatty, 2012b).

- LGITL/Lymphomes de bas grade

96 % des chats (Stein *et al.*, 2010) et 70 % des chiens (Lane *et al.*, 2018) répondent favorablement à la chimiothérapie. En effet, elle a permis une rémission complète dans de très nombreux cas (Lingard *et al.*, 2009) obtenue en moyenne en 786 jours (Stein *et al.*, 2010). C'est pourquoi lors de formes de bas grade, le traitement est à envisager très sérieusement.

Il s'agit de traitements conservateurs plutôt bien tolérés, qui sont donnés environ **deux ans** (Vail *et al.*, 2020) et qui utilisent principalement une association de **chlorambucil et glucocorticoïdes**. Divers protocoles existent et un auteur (Lingard *et al.*, 2009) conseille de donner :

- Chlorambucil à forte dose (15 mg/m²/j *per os* (PO), quatre jours consécutifs, toutes les trois semaines) ;
- Prednisolone (initialement 3 mg/kg/j PO réduit à 1-2 mg/kg tous les jours à deux jours lorsqu'une réponse clinique est observée).

Tandis que d'autres auteurs, (Stein *et al.*, 2010; Vail *et al.*, 2020) envisagent le protocole suivant qui a pour avantage de **réduire la fréquence d'administration** du chlorambucil :

- Chlorambucil (20 mg/m² (PO) toutes les deux semaines) ;
- Prednisolone ou prednisone (initialement 1 à 2 mg/kg/j PO pendant une semaine réduite à 0,5-1 mg/kg tous les deux jours, sur plusieurs semaines jusqu'à progression ou rechute de la maladie).

Avec de tels protocoles, les médianes de survie s'échelonnent entre 9 et 29 mois chez le chat, et de 12 à 24 mois chez le chien (Moore *et al.*, 2012; Vail *et al.*, 2020).

La toxicité gastro-intestinale (diarrhée, vomissements et anorexie) et la myélotoxicité (thrombocytopénie notamment) sont les principaux effets secondaires de ce traitement (Lingard *et al.*, 2009).

- IGAL/HGAL et LGLL/Lymphomes de haut grade

Chez le chien et le chat, le traitement est basé sur l'utilisation d'une chimiothérapie multi-agents **plus agressive** que celle décrite précédemment. Il existe notamment le protocole CHOP, basé sur l'association de cyclophosphamide (C), doxorubicine ou hydroxydaunorubicine (H), vincristine (O, oncovin) et prednisolone (P) (Sogame *et al.*, 2018; Vail *et al.*, 2020).

Le chat tolère davantage le protocole CHOP utilisant la vinblastine car les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins fréquents (Vail *et al.*, 2020). Le protocole COP associant cyclophosphamide, vincristine et prednisolone est également couramment utilisé.

Outre la chimiothérapie, un traitement de soutien basé sur une fluidothérapie intensive et un apport nutritionnel entéral ou parentéral est nécessaire (Gieger, 2011).

Lorsque le lymphome est associé à la présence d'une masse intestinale, d'une obstruction ou d'une péritonite, le recours à la chirurgie peut être envisagé en complément de la chimiothérapie (Couto, 2001; Gouldin *et al.*, 2017).

Les chats atteints de LGLL répondent peu au traitement et la survie médiane oscille entre 21 à 90 jours dans les meilleurs cas (Moore *et al.*, 2012; Vail *et al.*, 2020) tandis que pour le HGAL la survie médiane peut atteindre 100 jours (Moore *et al.*, 2012).

Chez le chien, les formes de haut grade sont associées à une médiane de survie de 13 à 62 jours (Lane *et al.*, 2018; Sogame *et al.*, 2018).

b. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du lymphome intestinal se fait avec les autres tumeurs qui touchent l'intestin grêle ainsi qu'avec les inflammations qui peuvent s'y développer.

- *Lésions tumorales*

Les tumeurs intestinales hors lymphome restent **rare**s chez les carnivores domestiques et touchent plutôt le **gros intestin** (Skinner *et al.*, 2020). Chacune de ces tumeurs présente des caractéristiques morphologiques particulières (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques morphologiques des principales tumeurs intestinales impliquées dans le diagnostic différentiel des lymphomes intestinaux, modifié d'après (Haddad *et al.*, 2020; Skinner *et al.*, 2020)

Catégorie	Tumeurs les plus communes	Caractéristiques morphologiques
Tumeurs épithéliales	Polypes hyperplasiques ou adénomateux	Les polypes sont fréquemment multiples. Ils peuvent avoir un aspect pléiomorphes avec de l'anisocaryose et de l'anisocytose mais les cellules sont uniformes
	Adénocarcinome Tumeur intestinale la plus fréquente chez le chien et en 2^e place chez le chat	Ils peuvent être intramuraux ou intraluminaux, et prennent l'aspect d'un ulcère, d'une plaque ou d'une masse. Tout comme pour l'estomac, l'adénocarcinome l'intestinal peut être « acineux », « tubulaire » ou « papillaire ». Chez les chats, ils peuvent présenter une métaplasie osseuse
	Carcinome neuroendocrine (carcinoïdes)	Tumeurs rares mais très agressives, développées à partir des cellules entéroendocrines de la muqueuse intestinale. Les cellules sont de taille uniforme , constituées d'un cytoplasme avec des vacuoles et d'un noyau rond avec une chromatine légèrement mottée
Tumeurs mésenchymateuses	Léiomyome	Le léiomyome est composé de petits nodules situés dans la musculature de la paroi intestinale, contrairement au léiomyosarcome plutôt constitué d'une masse unique, de grande taille Les léiomyosarcomes et GIST sont les 3^e tumeurs intestinales les plus fréquentes chez le chien
	Léiomyosarcome	
	Tumeurs stromales gastro-intestinales	
Tumeurs des cellules rondes	Mastocytome 3^e tumeur intestinale la plus fréquente chez le chat	Provient des mastocytes de la muqueuse intestinale. Il prend l'aspect d'une masse bien délimitée, les granulations cytoplasmiques sont moins nombreuses que celles présentes dans les mastocytomes gastriques et cutanés, c'est pourquoi la distinction avec un lymphome intestinal peut être difficile
	Tumeurs plasmocytaires = plasmocytomes	Très rares dans l'intestin, elles touchent davantage le chien que le chat et sont souvent d'évolution bénignes. Même bénins, les plasmocytomes ont un aspect pléiomorphes . Les cellules sont de grande taille et arrondies, le noyau est excentré et le cytoplasme basophile

Les tumeurs intestinales métastasent principalement au niveau du nœud lymphatique médiastinal (notamment pour l'adénocarcinome) et le foie (particulièrement pour le léiomyosarcome) (Skinner *et al.*, 2020).

Chez le chat, l'âge moyen de développement d'une tumeur intestinale est de 10 à 12 ans contre six à neuf ans chez le chien, avec une légère prédilection pour les mâles (Skinner *et al.*, 2020) mais cela varie selon les auteurs (Rissetto *et al.*, 2011). Les chats siamois sont 1,8 fois plus susceptibles de développer une néoplasie intestinale et jusqu'à huit fois plus pour l'adénocarcinome (Skinner *et al.*, 2020).

Chez le chien, les grandes races sont plus sujettes au développement des tumeurs mésoenchymateuses. Les Setter Anglais et Hovawart sont surreprésentés dans les cas d'adénocarcinomes intestinaux (Skinner *et al.*, 2020) qui se développent préférentiellement au niveau de l'**intestin grêle** (Munday *et al.*, 2017). Chez le chat, leur localisation reste encore incertaine (Munday *et al.*, 2017). Ils représentent 0,4 à 3 % des tumeurs dans cette espèce et entre 7 et 27 % des tumeurs du tube digestif (Rissetto *et al.*, 2011) ce qui en fait la tumeur non-hématopoïétique la plus fréquente (Rissetto *et al.*, 2011).

Les signes cliniques sont souvent liés à la localisation de la tumeur dans le tube digestif. Ainsi, les lésions proximales provoquent plutôt des vomissements et les lésions de l'intestin grêle une perte de poids. Les tumeurs des muscles lisses intestinales provoquent une hypoglycémie qui est un syndrome paranéoplasique (Skinner *et al.*, 2020).

- *Lésions inflammatoires*

Tout comme dans l'estomac, on retrouve quatre sortes de lésions inflammatoires selon le type cellulaire atteint (Figure 9).

- Inflammations lymphoplasmocytaires

Les MICI sont très fréquemment à l'origine d'entéocolite chez les carnivores domestiques. L'inflammation est souvent **lymphoplasmocytaire**, il s'agit d'ailleurs de la forme prédominante chez le chat (Jergens, 2012) et elle est communément appelée entérite lympho-plasmocytaire (LPE). Toutefois, elle peut également être éosinophilique voire macrophagique ou granulomateuse (Haddad *et al.*, 2020).

Le diagnostic entre lymphome de bas grade et entérite lymphoplasmocytaire est difficile à établir. Certains critères cliniques et épidémiologiques peuvent permettre d'aiguiller le clinicien et doivent être pris en compte. Ainsi, chez le chat, les critères épidémio-cliniques en faveur d'un **lymphome de bas grade** sont :

- Une prédisposition du sexe masculin (Freiche *et al.*, 2021a) ;
- Touche des animaux plus âgés (Chow *et al.*, 2021) ;
- Signes cliniques durent depuis plus longtemps avec présence d'une polyphagie et d'une diarrhée dont les caractéristiques témoignent d'une atteinte de l'intestin grêle (pas de mucus, mais stéatorrhée et méléna possibles, absence de dyschésie et de ténésme). Une hématochésie est plutôt en faveur d'une atteinte colique et donc d'une LPE (Freiche *et al.*, 2021a) ;

- Présence d'une hypocobalaminémie (Freiche *et al.*, 2021a; Marsilio *et al.*, 2023). Une hypoalbuminémie est plutôt en faveur d'une LPE (Freiche *et al.*, 2021a) ;
- A l'échographie abdominale : présence de NL jéjunaux plus épaissis, plus fréquemment arrondis avec un centre hypoéchogène entouré par de la graisse (graisse périnodale) hyperéchogène. Un discret épanchement abdominal peut également être observé (Freiche *et al.*, 2021a).

Toutefois, il est important de noter que le diagnostic doit intégrer toutes les données anamnestico-cliniques et résultats d'examens complémentaires mais que seule l'histopathologie permet de différencier avec **certitude** un lymphome de bas grade d'une LPE chez le chat et constitue donc le **gold standard** (Marsilio *et al.*, 2023).

Chez le chien, la perte de stratification est un élément fort de néoplasie plutôt que d'inflammation. De plus, le lymphome de bas grade se développe notamment dans l'iléon ce qui provoque une diminution de l'absorption de la cobalamine et donc une hypocobalaminémie (Lane *et al.*, 2018). Il s'agit d'un facteur pronostique négatif chez les chiens atteints de LPE (Lane *et al.*, 2018).

□ Inflammations neutrophiliques

Les granulocytes neutrophiles peuvent être ou non les composants d'une MICI. Dans le second cas, ils sont plutôt le reflet d'une lésion de la muqueuse (corps étrangers chez le chien notamment), ou d'une infection bactérienne ou autres agents étiologiques (Haddad *et al.*, 2020).

□ Inflammations éosinophiliques

Elles peuvent être la composante d'une MICI ou être associées à d'autres affections : causes allergiques, hypersensibilité ou endoparasitisme (Haddad *et al.*, 2020).

Dans le syndrome hyperéosinophilique félin, si l'entérite éosinophilique est présente, elle implique principalement l'intestin grêle en provoquant une augmentation importante de l'épaisseur de la paroi intestinale par une hypertrophie marquée des muscles lisses. Il peut également y avoir une atteinte locale des nœuds lymphatiques mésentériques (Haddad *et al.*, 2020).

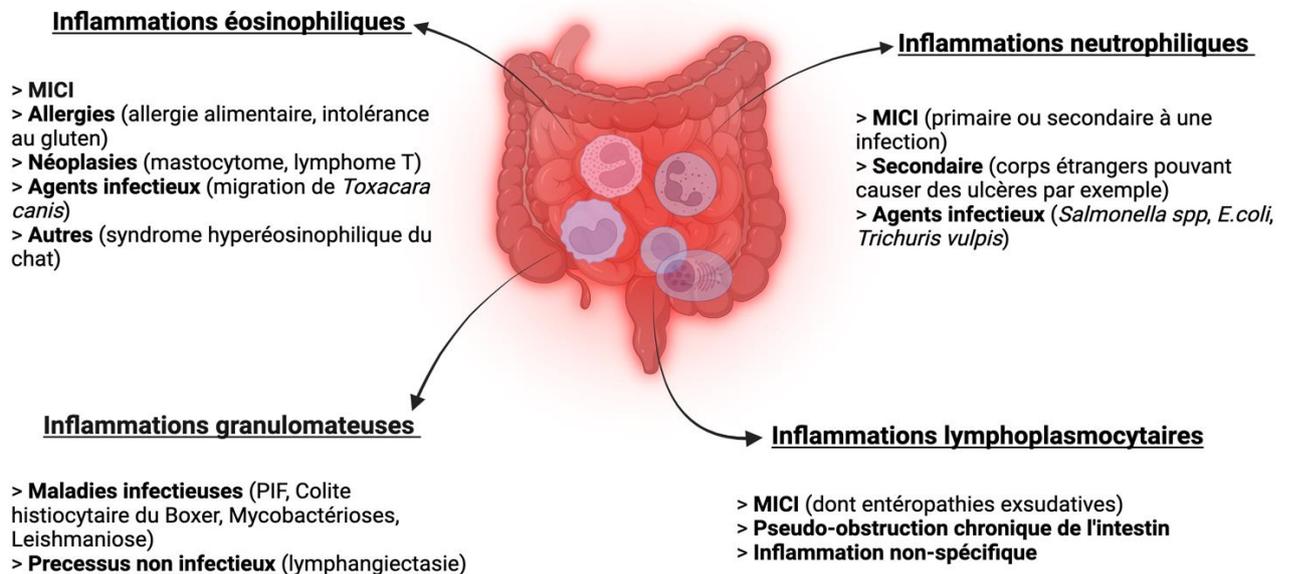
□ Inflammations granulomateuses

Elles provoquent un épaississement segmentaire qui peut évoluer sous la forme d'une masse parfois confondue en examens d'imageries avec une néoplasie (Haddad *et al.*, 2020). Elles sont associées généralement à diverses causes infectieuses qui sont, entres autres :

- La péritonite infectieuse féline (PIF) : provoque des lésions granulomateuses multifocales ou une colite régionale avec atteinte du nœud lymphatique colique (Haddad *et al.*, 2020) ;
- La colite histiocytaire du Boxer (= colite granulomateuse) : provoque un épaississement transmural du côlon avec un infiltrat dense de macrophages. Cette affection est probablement due à un *E.coli* adhérent et très invasif (Haddad *et al.*, 2020) ;
- La leishmaniose : est une maladie plutôt systémique qui ne cause que très rarement une inflammation intestinale (Haddad *et al.*, 2020) ;

- Les affections fongiques à *Aspergillus*, *Candida* ou autres organismes zygomyètes (Haddad *et al.*, 2020).

Figure 9 : Les différentes inflammations intestinales impliquées dans le diagnostic différentiel de lymphomes selon les cellules atteintes et exemples associés, modifié d'après (Haddad *et al.*, 2020), créé avec BioRender.com



c. Pathologie comparée et synthèse

L'Homme développe davantage des tumeurs au niveau du **gros intestin** en raison d'un transit intestinal beaucoup plus lent dans cette région, ce qui augmente le temps de contact avec les substances cancérigènes (Skinner *et al.*, 2020). Il s'agit principalement d'**adénocarcinome** dont le développement est imputable entre autre à un régime alimentaire riche en glucides, lipides, en viande transformée et à un manque d'activité physique (Munday *et al.*, 2017).

Cela contraste avec la médecine vétérinaire où les carnivores domestiques développent davantage des tumeurs au niveau de l'intestin grêle (Skinner *et al.*, 2020) (Tableau 4). Toutefois, cette dernière région reste la deuxième localisation préférentielle après l'estomac pour le développement des **lymphomes** où deux sous-types histologiques ont été identifiés :

- Les DLBCL qui se trouvent dans divers sites du tractus gastro-intestinal (Sogame *et al.*, 2018) et notamment dans l'estomac comme décrit précédemment ;
- Les lymphomes digestifs T qui touchent principalement l'intestin grêle. Ce sont des lymphomes à **haut degré de malignité** qui se développent à partir des lymphocytes T cytotoxiques, cellules décrites dans l'épithélium des patients atteints de maladie coeliaque. C'est pourquoi, chez l'Homme, ils sont communément appelés lymphome T associé à une maladie coeliaque (EATCL) (Lavergne-Slove et Brousse, 2000). La classification actuelle de la WHO distingue trois sous-types histologiques pour les lymphomes T digestifs de l'Homme (Freiche *et al.*, 2020) :

- EATL pour *enteropathy associated T-cell lymphoma* (anciennement EATL de type I) caractérisées par la présence de **moyens à grands lymphocytes néoplasiques**,
- MEITL pour *monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma* (anciennement EATL de type II) caractérisées par la présence d'une **population monomorphe de lymphocytes T**,
- Lymphoproliférations à cellules T indolentes du tractus gastro-intestinal (GI-TPLD).

Tableau 4 : Synthèse globale et comparaison des différentes tumeurs du tube digestif développées chez les carnivores domestiques et chez l'Homme

	GENERALITES		ESTOMAC		INTESTINS	
	Lymphome	Lymphome digestif	Lymphome	Adénocarcinome (Pylore et petite courbure)	Lymphome (Jéjunum, jonction iléo-caecale et duodénum par ordre de fréquence)	Adénocarcinome
Chat	Cancer le plus fréquent	55 % des tumeurs du tube digestif Forme anatomique la plus fréquente (50 à 75 % des lymphomes)	Tumeur la plus fréquente Primaire ou secondaire (extension d'une forme intestinale) <i>Lymphocytes B de taille moyenne à grande</i>	Moins de 5 % des carcinomes du tube digestif	47 % des tumeurs de l'intestin grêle <i>Lymphome T de bas grade</i>	Localisation préférentielle incertaine 0,4 à 3 % des tumeurs chez le chat 7 à 27 % des tumeurs du tube digestif Tumeur non-hématopoïétique la plus fréquente
Chien	Cancer hématologique le plus fréquent	5 à 7 % des lymphomes	9 % des tumeurs de l'estomac	50 à 90 % des tumeurs de l'estomac 1% des tumeurs chez le chien <i>Sous-type diffus</i>	7 % des lymphomes chez le chien <i>Lymphome T de haut grade</i>	Se développe plutôt dans l' intestin grêle Tumeur intestinale la plus fréquente
Homme	/	1 % des tumeurs du tractus digestif, touche davantage l'estomac	3 % des tumeurs de l'estomac Localisation préférentielle <i>Lymphome B de la zone marginale du MALT, bas grade</i> <i>Lymphome à grandes cellules B diffus (plus fréquent), haut grade</i>	90 à 95 % des tumeurs de l'estomac 2° cause de décès par cancer <i>Sous-type intestinal</i>	2° localisation <i>Lymphome à grandes cellules B diffus</i> <i>Lymphome digestif T = EATL</i>	Plus fréquent que le lymphome, se développe principalement dans le côlon

Ainsi, l'Homme développe principalement des tumeurs au niveau de l'**estomac** (imputables à la présence d'*Helicobacter pylori* et à un régime alimentaire parfois riche en sodium et en amidon) et très peu au niveau de l'intestin grêle.

A l'inverse, les tumeurs gastriques chez les carnivores domestiques sont très rares. Le chien est particulièrement touché par l'**adénocarcinome gastrique** tandis que le chat est principalement atteint par le **lymphome** qui est souvent une extension de la forme intestinale, zone préférentielle à leur déploiement dans cette espèce. Contrairement à l'Homme, les facteurs de risque à leur développement restent encore à éclaircir.

2. Facteurs de risque pouvant être associés au développement des principales tumeurs du tube digestif

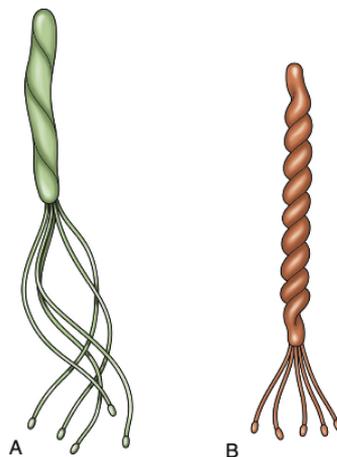
a. Présence d'*Helicobacter* spp.

- Avant-propos

L'existence d'*Helicobacter* spp. est connue depuis le début du 19^e siècle, mais c'est seulement en 1983 que Warren et Marshall ont découvert la présence d'*H.pylori* chez l'Homme (Scanziani *et al.*, 2001).

Il s'agit d'une famille de bactéries mobiles, gram négatives, flagellées de forme courbée à spiralée (Sykes et Marks, 2014) (Figure 10). Selon les espèces, leur longueur varie entre 1,5 et 10 micromètres, leur largeur entre 0,3 et 1,2 micromètres (Jacob, 2013) et elles présentent un tropisme pour l'estomac (*Helicobacter* gastriques), le foie (*Helicobacter* hépatiques) et l'intestin, notamment le côlon (*Helicobacter* intestinales) (Sykes et Marks, 2014).

Figure 10 : Différentes structures d'*Helicobacter* spp. à noter la forme commune spiralée et la présence de flagelles (Sykes et Marks, 2014)



A : *Helicobacter pylori* ; B : *Helicobacter* non-*H.pylori*

- Épidémiologie

- Chez les chiens et les chats

Dans l'estomac où *Helicobacter* spp. semble coloniser davantage le *fundus* et le corps (Kubota *et al.*, 2013), les carnivores domestiques sont principalement infectés par des *Helicobacter* non-*H.pylori* également appelées « *Gastric Helicobacter-Like Organisms* (GHLOs) » (Figure 11), parmi lesquelles on retrouve :

- *H.heilmannii sensu stricto* (s.s), espèce prédominante chez le chien (Husnik *et al.*, 2022) ;
- *Helicobacter* semblables à *H.heilmannii* dont *H.felis*, *H.bizzozeronii* et *H.salomonis* ainsi que « *Candidatus H.heilmannii* » (Haesebrouck *et al.*, 2010; Husnik *et al.*, 2022; Scanziani *et al.*, 2001) ;

Elles ont une **prévalence très importante** car entre 60 % et 100 % des chats et des chiens sélectionnés de manière aléatoire en sont porteurs (Reto Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014). Les GHLOs ne peuvent pas être différenciées les unes des autres par leur apparence microscopique mais uniquement par étude génétique (Sykes et Marks, 2014).

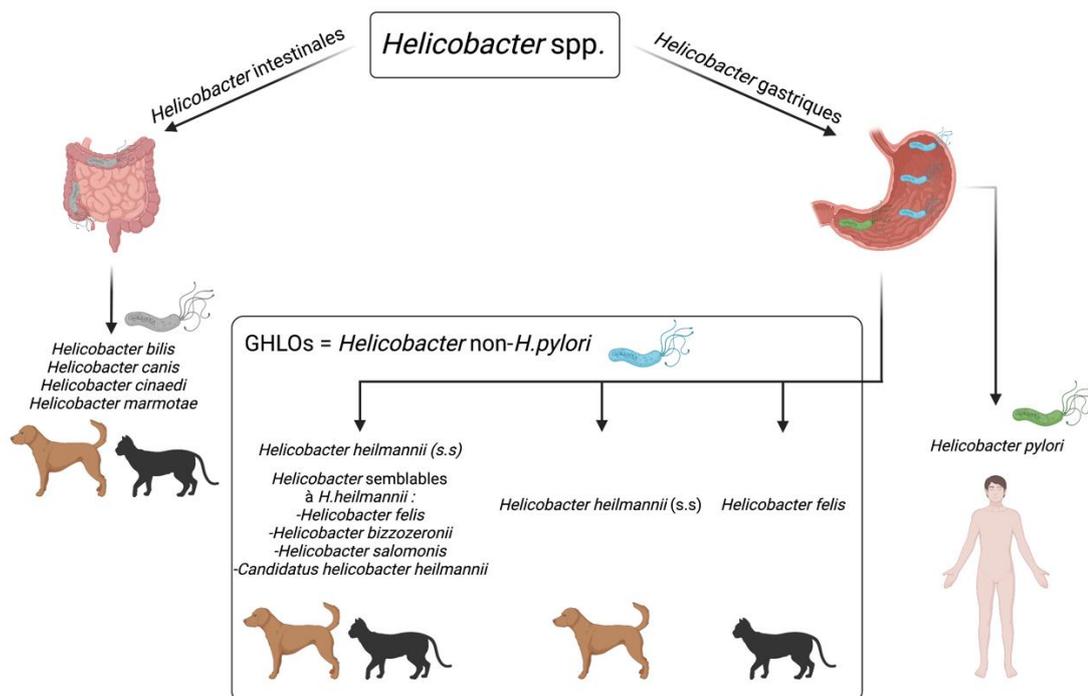
Au niveau de l'intestin, *H. bilis*, *H. canis*, *H. cinaedi* et *H. marmotae* paraissent être les sous-espèces les plus répandues (Castiglioni *et al.*, 2012; Fox *et al.*, 2002; Swennes *et al.*, 2016).

La plupart des infections à *Helicobacter* chez les carnivores domestiques sont des infections **mixtes** (Haesebrouck *et al.*, 2010) contrairement à l'Homme (Husnik *et al.*, 2022).

□ Chez l'Homme

H. pylori est l'espèce la plus répandue chez l'Homme et colonise principalement l'antré pylorique de l'estomac (Kubota *et al.*, 2013). Elle ne paraît pas être un problème significatif chez les animaux domestiques (Husnik *et al.*, 2022).

Figure 11 : Épidémiologie et localisation préférentielle d'*Helicobacter* spp. selon les espèces et les organes atteints, modifié d'après (Castiglioni *et al.*, 2012; Fox *et al.*, 2002; Haesebrouck *et al.*, 2010; Husnik *et al.*, 2022; Kubota *et al.*, 2013; Scanziani *et al.*, 2001; Swennes *et al.*, 2016), créé avec BioRender.com



• *Transmission*

□ Chez les chiens et les chats

Les modes de transmission sont encore flous, mais les carnivores domestiques seraient infectés peu après la naissance, selon deux modes de transmission : **voies féco-orale** et **oro-orale** (Jacob, 2013; Sykes et Marks, 2014). Il existe également l'hypothèse d'une transmission lors de la lactation pour *H. salomonis* notamment (Reto Neiger et Simpson, 2000).

Les chiens et les chats issus de refuge seraient plus touchés que ceux non issus de refuge en raison de la grande densité d'animaux et donc de la plus grande proximité entre individus (Sykes et Marks, 2014).

□ Chez l'Homme et impact sur la santé publique

C'est principalement au cours de l'enfance que *H.pylori* colonise l'estomac de l'Homme. En effet, cette dernière infecte un nouvel hôte par le biais de vomissements (voie **gastro-orale**) et persiste dans la muqueuse gastrique tout au long de la vie en l'absence de traitements (Mueller *et al.*, 2005; Palframan *et al.*, 2012; Tursi *et al.*, 1997). D'autres voies de transmission, moins courantes, existent (Tursi *et al.*, 1997) :

- **Voie féco-orale**, où, *H.pylori* excrétée via les fèces colonise les sources d'eau et peut se transmettre à l'Homme et aux autres mammifères ;
- **Voie oro-orale** dans laquelle la salive permet la transmission de la bactérie ;
- **Voie gastro-gastrique** où *H.pylori* se transmet par des procédures endoscopiques.

On retrouve *H.pylori* dans les estomacs d'environ **50 % de la population mondiale** (Mueller *et al.*, 2005; Palframan *et al.*, 2012), mais ne provoque des troubles que chez 20 % de la population atteinte.

Les carnivores domestiques n'en sont quasiment pas porteurs, c'est pourquoi il paraît très peu probable qu'ils puissent jouer un rôle dans la transmission de la bactérie à l'Homme (Husnik *et al.*, 2022). En effet, les chiens et les chats sont plutôt des réservoirs à GHLOs et certains auteurs évoquent notamment des transmissions possibles d'*Helicobacter* intestinales (*H.canis* en l'occurrence) chez des patients immunodéprimés qui causeraient des maladies entériques et des bactériémies (Abidi *et al.*, 2013; Sykes et Marks, 2014). Le léchage serait le principal mode de transmission pour ces affections (Sykes et Marks, 2014) mais des recherches plus approfondies restent à mener (Husnik *et al.*, 2022).

- *Symptômes*

□ Causés par les GHLOs chez les chiens et les chats

Dans l'estomac

La majorité des chiens et des chats ne présentent **pas de signes cliniques spécifiques**. Une infection à *Helicobacter* spp. pourrait hypothétiquement être accompagnée de vomissements chroniques intermittents, d'anorexie, de *pica*, de régurgitations, d'une perte de poids et de fièvre (Sykes et Marks, 2014).

Le degré d'inflammation paraît plus important lorsque l'infection à *Helicobacter* spp. est unique plutôt que mixte, probablement dû à un phénomène d'inhibition compétitive dans le second cas (Husnik *et al.*, 2022). Toutefois, la seule présence d'une gastrite n'est pas nécessairement associée à une infection par *Helicobacter* spp., et il faut davantage envisager cette hypothèse lorsqu'il y a des érosions ou des ulcères gastriques (Husnik *et al.*, 2022).

Chez le chat, la présence d'*Helicobacter heilmannii* est associée au développement d'un lymphome gastrique, en particulier d'un lymphome lymphoblastique issu du MALT. Toutefois,

d'autres agents infectieux, tels que le FIV ou le FeLV pourraient jouer un rôle dans le développement de cette tumeur (Bridgeford *et al.*, 2008).

Dans l'intestin

Chez le chien, lors d'une forte colonisation par des *Helicobacter* intestinales, une atrophie/fibrose de la muqueuse intestinale est notée pouvant alors prédisposer au développement d'une MICI (Castiglioni *et al.*, 2012).

Les chats infectés par des *Helicobacter* intestinales peuvent présenter de nombreux micro-organismes à la surface de la muqueuse intestinale et dans les cryptes provoquant de légères inflammations (Sykes et Marks, 2014).

Les *Helicobacter* intestinales colonisent préférentiellement la jonction iléo-caecale et le côlon proximal et leur présence pourrait être associée au développement **d'adénocarcinomes intestinaux** notamment au sein du **gros intestin** (Skinner *et al.*, 2020; Swennes *et al.*, 2016) en induisant des réactions d'halogénéation qui affectent l'ADN cellulaire (Swennes *et al.*, 2016).

□ Causés par *H.pylori* chez l'Homme

Les individus affectés par *H.pylori* sont très souvent asymptomatiques. Mais entre 15 et 20 %, d'entre eux développent des symptômes qui vont de la gastrite à l'ulcère gastrique en passant par le cancer de l'estomac (Mueller *et al.*, 2005; Palframan *et al.*, 2012).

En effet, *Helicobacter pylori* prédispose au développement de tumeurs de l'estomac, notamment aux adénocarcinomes et lymphomes gastriques (Haesebrouck *et al.*, 2010; Reto Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014). Ces derniers sont principalement des **lymphomes B de bas grade issu du MALT** (Hussell *et al.*, 1993; Sousa *et al.*, 2017) et **lymphome lymphoblastique** (Bridgeford *et al.*, 2008).

• Pathogénie

□ Morphologie particulière d'*Helicobacter* spp.

Helicobacter spp. peut coloniser à long terme l'organe dans lequel elle se situe grâce à la combinaison de différents facteurs, qui ne sont pas tous exprimés et qui diffèrent selon les espèces :

- Sa forme hélicoïdale ;
- Sa capacité à produire de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac ainsi synthétisé neutralise l'HCl présent dans le suc gastrique et crée un microenvironnement neutre autour de la bactérie, permettant sa survie (Haesebrouck *et al.*, 2010). Cette production d'uréase joue également un rôle dans l'inflammation ;
- Sa motilité permise par la présence de flagelles dont le nombre (entre 4 et 23) et sa localisation (bipolaire, monopolaire *etc.*) varient selon les espèces (Jacob, 2013) ;
- Ses fibrilles périplasmiques qui s'enroulent en hélice autour du corps de certaines espèces d'*Helicobacter*, chez *H.felis* notamment (Jacob, 2013; Neiger *et al.*, 1998) ;
- Ses adhésines, protéines qui permettent l'adhérence aux cellules cibles (Jacob, 2013) ;

- Son lipopolysaccharide (LPS), situé dans la membrane externe, est responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires et est associé au processus d'adhérence aux tissus cibles (Jacob, 2013).

□ Facteurs de virulence retrouvés chez *H.pylori*

Un sous-ensemble particulier d'*H.pylori* appelé souches de type 1, a la particularité de disposer de facteurs de virulence accrue :

- VacA : toxine biologiquement active et cytopathique pour la muqueuse digestive (Sousa *et al.*, 2017; Sykes et Marks, 2014). En effet, après avoir été sécrétée par la bactérie, VacA se lie aux cellules de l'hôte et est internalisée, provoquant une vacuolisation, caractérisée par l'accumulation de grandes vésicules. De plus, VacA affecterait directement la fonction mitochondriale, l'apoptose et le blocage de la prolifération des lymphocytes T, mais cela nécessite encore des travaux de recherche approfondis (Palframan *et al.*, 2012) ;
- IceA : permettrait le contact avec l'épithélium de la cellule cible (Sykes et Marks, 2014) ;
- CagA : protéine associée à une cytotoxine qui porte un îlot de pathogénicité (cag PAI), à l'origine de gastrites sévères et qui augmente le risque de développer des ulcères gastriques ou des cancers (Haesebrouck *et al.*, 2010; Sousa *et al.*, 2017).

Toutefois, ces propriétés n'ont pas été retrouvées chez les GHLOs, bien que *H.felis* induirait une apoptose intense et une nécrose des cellules pariétales selon une étude menée sur des souris (Haesebrouck *et al.*, 2010).

□ Implication d'*H.pylori* dans le processus de carcinogénèse

Le rejet de monoxyde d'azote et de nitrosamine par les cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une diminution de l'apoptose cellulaire pourrait expliquer le développement de cancers (R. Neiger et Simpson, 2000).

Implication dans la formation d'adénocarcinome gastrique

H.pylori pourrait avoir un effet cancérigène **indirect** en déclenchant une très forte réaction inflammatoire. En effet, les cellules épithéliales gastriques initient une réponse pro-inflammatoire en sécrétant des cytokines (interleukine-8 (IL-8) notamment) (Mueller *et al.*, 2005) qui recrutent les cellules immunitaires, à l'origine d'une gastrite chronique. S'ensuivent alors des modifications moléculaires et morphologiques de l'épithélium inflammé qui sont caractéristiques de la progression vers un adénocarcinome gastrique (Mueller *et al.*, 2005).

De plus, *H.pylori* pourrait avoir un effet cancérigène **direct** en induisant dès le départ de l'infection un contrôle de la croissance et de l'apoptose des cellules, préparant le terrain pour le développement ultérieur de la malignité gastrique (Mueller *et al.*, 2005).

Implication dans la formation de lymphome gastrique

H.pylori stimule la sécrétion par les macrophages de la cytokine APRIL qui joue un rôle dans le maintien de la prolifération des cellules B. Or, la bactérie peut transférer la protéine CagA directement dans ces cellules. Ainsi, les cellules B normales se transforment en clones malins par le biais de trois translocations chromosomiques à l'origine du développement du **lymphome B gastrique du MALT** (Violeta Filip *et al.*, 2018).

- *Techniques diagnostiques*

Chez les carnivores domestiques, le diagnostic d'une infection à *Helicobacter* spp. repose principalement sur **l'histopathologie et la cytologie**, décrites dans une partie ultérieure ainsi que sur la **recherche rapide d'uréase**. Il est également possible d'effectuer une réaction en chaîne par polymérase (PCR) sur des biopsies gastriques mais cette technique diagnostique est beaucoup moins utilisée bien que ce soit la seule à permettre de déterminer l'espèce d'*Helicobacter* spp. en cause (Sykes et Marks, 2014).

Chez l'Homme, le diagnostic repose également sur l'utilisation de **l'histopathologie** (colorations spéciales et/ou immunohistochimie (Benoit *et al.*, 2018; Farouk *et al.*, 2018; Rotimi *et al.*, 2000)) décrite ultérieurement et également sur l'utilisation de **tests respiratoires à l'urée, tests sanguins et sérologiques** ainsi que sur la **PCR sur selles** (Sykes et Marks, 2014). Aussi, l'isolement bactérien permet d'effectuer un antibiogramme afin de déterminer le traitement antibiotique le plus efficace contre l'infection (Sykes et Marks, 2014).

Mises en œuvre chez les carnivores domestiques

- Isolement bactérien : *Helicobacter* spp. pousse dans un environnement microaérophile à 37°C. Une incubation longue, parfois jusqu'à une semaine est nécessaire pour obtenir des colonies visibles (Jacob, 2013). Toutefois, cette technique présente une sensibilité faible pour les GHLOs (Reto Neiger et Simpson, 2000) ;
- Test rapide à l'uréase où une biopsie gastrique est incubée dans un bouillon contenant de l'urée ainsi que dans du rouge de phénol qui est un indicateur de pH. En présence d'*Helicobacter* spp., l'urée est décomposée en ammoniac, le pH augmente alors et change de couleur (Sykes et Marks, 2014). Il s'agit d'un test rapide et très sensible, très fréquemment utilisé pour le diagnostic d'*H.pylori* notamment (Jacob, 2013). Toutefois, il est possible d'obtenir de faux négatifs si la répartition bactérienne au niveau de l'estomac est inégale (Sykes et Marks, 2014), si des saignements sont présents ou si des médicaments antiacides ont été utilisés. Il est également possible d'obtenir des faux positifs lorsque d'autres bactéries produisant de l'uréase sont présentes dans l'estomac comme *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* etc. (Husnik *et al.*, 2022) ;
- Test respiratoire à l'urée : il consiste en l'administration orale d'urée qui, en présence d'*Helicobacter* spp. est convertie en ammoniac et, le dioxyde de carbone ainsi libéré est mesurable dans l'haleine (Sykes et Marks, 2014). Cette technique présente un risque de faux négatifs lorsque la population bactérienne est faible et de faux positifs lorsque l'infection est très localisée. Ce test à la fois sensible (89 %) et spécifique (89 %) est facile à mettre en œuvre sur les animaux coopératifs mais peut nécessiter l'utilisation d'un masque particulier (notamment chez les espèces brachycéphales). Cette technique peut être utilisée pour suivre l'infection chez les animaux domestiques et vérifier notamment l'efficacité du traitement mis en place (Kubota *et al.*, 2013).

Toutefois, aucune de ces techniques n'est une méthode de référence, c'est pourquoi il est préférable de **combiner** plusieurs méthodes et comparer ainsi les résultats obtenus (Husnik *et al.*, 2022).

Mises en œuvre chez l'Homme

- Détection de l'ADN d'*Helicobacter* spp. par PCR : rapide et très sensible, cette technique permet de déterminer de manière fiable l'espèce d'*Helicobacter* spp. présente dans l'échantillon (Neiger *et al.*, 1998; Sykes et Marks, 2014) mais ne permet pas encore de faire la distinction entre les différentes *Helicobacter* semblables à *H.heilmannii* qui sont alors considérées comme un groupe ;
- Dosage d'immunoabsorption enzymatique (sérologie ELISA) : il s'agit d'une technique qui a l'avantage d'être peu invasive malgré une sensibilité modérée. Elle est surtout utilisée chez l'Homme pour suivre l'efficacité du traitement mis en place (Sykes et Marks, 2014) ;
- Tests respiratoires et sanguins à l'urée : en présence d'*Helicobacter* spp. l'urée est transformée en ammoniac et monoxyde de carbone. Le carbone ainsi libéré est mesurable dans le compartiment sanguin et, le dioxyde de carbone expiré peut quant à lui être mesuré dans l'haleine (Sykes et Marks, 2014). Toutefois, il existe de nombreux faux négatifs (Reto Neiger et Simpson, 2000) et faux positifs (Sykes et Marks, 2014) à ces tests qui nécessitent un équipement de détection particulier. Mais, ils présentent l'avantage d'être peu invasifs et sensibles (Reto Neiger et Simpson, 2000) et c'est pourquoi certains auteurs recommandent de l'utiliser comme méthode diagnostique chez les animaux domestiques (Neiger *et al.*, 1998).

- *Traitements*

Seuls les chiens et chats présentant des signes gastro-intestinaux imputables à une gastrite mettant en cause *Helicobacter* spp. doivent être traités afin de limiter le risque de résistance aux antibiotiques. Le traitement recommandé doit durer **deux semaines** et repose sur l'utilisation d'**antibiotiques** et d'**inhibiteurs de la pompe à protons** ou **antihistaminiques H2** qui permettent de réguler la sécrétion d'acide gastrique (Sykes et Marks, 2014).

Par exemple, le traitement suivant, associant deux molécules antibiotiques est préconisé (R. Neiger et Simpson, 2000) : amoxicilline et métronidazole (toutes les 12 heures) ainsi que de l'oméprazole, une fois par jour, pendant deux à trois semaines (Kubota *et al.*, 2013).

Toutefois, ces traitements ont une efficacité relative. En effet, ils permettent de faire disparaître les signes cliniques, mais il est difficile d'éradiquer totalement *Helicobacter* spp. et le risque de réinfection peut survenir même après mise en place d'un traitement (Reto Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014).

Chez l'Homme, le traitement ne concerne que les individus symptomatiques. Il permet généralement de guérir l'ulcération gastroduodénale ainsi que le lymphome du MALT mais l'adénocarcinome gastrique persiste (Sykes et Marks, 2014).

- *Prévention*

Pour l'instant, il n'existe pas de protection vaccinale contre l'infection à *Helicobacter* spp. chez les carnivores domestiques (Sykes et Marks, 2014) ni chez l'Homme.

b. Inflammation chronique de l'intestin

Les MICI se caractérisent par des signes gastro-intestinaux persistants ou récurrents avec des signes histologiques d'inflammation (Jergens, 2012). Elles pourraient résulter d'un dérèglement de l'immunité des muqueuses, c'est pourquoi l'hypothèse d'une affection à médiation immune est probable (Haddad *et al.*, 2020). Aussi, un défaut génétique dans la reconnaissance des bactéries commensales par rapport aux bactéries pathogènes par le système immunitaire jouerait un rôle prépondérant dans le développement de cette affection, notamment chez l'Homme et le chien, mais cela n'a pas encore été identifié chez le chat (Jergens, 2012).

L'inflammation lymphoplasmocytaire pourrait être un changement prélymphomateux au sein du tractus intestinal. En effet, 60 % des chats atteints de lymphome de bas grade et 33 % des chats atteints de LGLL présentaient des maladies cliniques chroniques pouvant évoquer des maladies inflammatoires (Barrs et Beatty, 2012a; Chow *et al.*, 2021), et une MICI est concomitante dans 60 % des lymphomes intestinaux chez le chat (Freiche *et al.*, 2021a). Enfin, chez le Basenji, un syndrome d'inflammation intestinale lymphoplasmocytaire conduisant au développement d'un lymphome a été décrit (Vail *et al.*, 2020).

L'évènement initiateur à cette **lymphomagénèse** serait une stimulation chronique par un antigène alimentaire ou un antigène provenant d'un pathogène bactérien ou viral qui provoquerait une infiltration de cellules immunitaires principalement au pôle apical (Freiche *et al.*, 2021a), suggérée par la présence d'un gradient apico-basal (Freiche *et al.*, 2020). Cela amènerait à la prolifération d'une population lymphocytaire T spécifique de l'antigène ainsi qu'à la sécrétion de cytokines permettant de recruter d'autres cellules inflammatoires et immunitaires (granulocytes neutrophiles *etc.*). Dans un second temps, la survenue d'évènements épigénétiques et/ou génétiques provoqueraient l'émergence du clone T et favoriseraient sa transformation ainsi que son expansion (Freiche *et al.*, 2020).

Chez l'Homme, comme décrit précédemment, les lymphomes digestifs T se développent à partir de cellules décrites dans l'épithélium des patients atteints de maladie coeliaque. C'est pourquoi ils sont communément appelés lymphome T associés à une maladie cœliaque (Lavergne-Slove et Brousse, 2000).

c. Virus

- **FeLV**

Le FeLV était la cause la plus fréquente de tumeurs hématopoïétiques des années 1960 à 1980 mais la prévalence de chats atteints de lymphome qui sont positifs au FeLV a énormément diminué depuis la vaccination malgré une augmentation importante de chats atteints de lymphome (Vail *et al.*, 2020). En effet, le dépistage et la vaccination ont permis de réduire le nombre de chats morts à un jeune âge des suites d'un lymphome induit par le FeLV. Ainsi, davantage de chats négatifs au FeLV ont vécu plus longtemps pour finalement développer un lymphome d'origine naturelle (Rissetto *et al.*, 2011).

Aussi, le FeLV ne serait pas une cause primaire au développement des lymphomes gastro-intestinaux, mais disposerait à une transformation des cellules lymphocytaires notamment lorsqu'un autre agent infectieux est présent dans le tissu (*Helicobacter* spp. par exemple) (Bridgeford *et al.*, 2008).

Enfin, la positivité au FeLV serait plus fréquemment associée au **lymphome médiastinal** ou non-digestif, notamment chez de jeunes chats, tandis que le lymphome digestif toucherait davantage des chats dont le **statut FeLV est négatif** (Marsilio *et al.*, 2023; Risetto *et al.*, 2011; Vail *et al.*, 2020).

- *FIV*

Selon les études, le FIV pourrait être associé au développement de lymphomes digestifs à cellules B, dont l'origine serait la dérégulation chronique du système immunitaire. Toutefois, pour certains auteurs, le FIV n'est que très rarement impliqué dans le développement de cette tumeur (Vail *et al.*, 2020), et la plupart des chats atteints de lymphomes de bas grade aurait un **statut FIV négatif** (Marsilio *et al.*, 2023).

d. Alimentation

A ce jour, il n'existe pas de preuve quant à l'existence d'un lien entre alimentation et lymphome digestif chez les carnivores domestiques. Toutefois, l'augmentation de la prévalence de la forme digestive ces 20 dernières années pourrait s'expliquer par les modifications alimentaires qui surviennent chez ces animaux depuis un laps de temps similaire (par exemple : modification en réponse à des maladies du bas appareil urinaire) (Vail *et al.*, 2020).

e. Exposition à la fumée de cigarette

Un chat exposé au moins cinq ans à la fumée de tabac aurait **deux à trois fois plus de risque** de développer un lymphome digestif et nasal notamment (Barrs et Beatty, 2012a; Bertone *et al.*, 2002). Le risque augmente avec la durée et la quantité d'exposition. L'hypothèse serait que les tissus lymphoïdes soient sensibles aux effets nocifs de la fumée de tabac inhalée et/ou ingérée par voie orale (Bertone *et al.*, 2002), mais cela reste encore à approfondir (Marsilio *et al.*, 2023).

3. Approche diagnostique des principales tumeurs du tube digestif associées aux facteurs de risque de l'étude

Les signes cliniques liés au développement d'une tumeur du tube digestif sont souvent frustrés et difficilement interprétables, c'est pourquoi, afin d'obtenir un diagnostic, le recours à des examens plus poussés est nécessaire. De plus, la réalisation de ces derniers peut permettre de mettre en exergue certains facteurs de risque développés précédemment et donc de pouvoir établir un potentiel lien entre les deux.

a. Obtention des échantillons à analyser

Pour permettre un diagnostic, les échantillons à analyser sont des **biopsies digestives** obtenues soit par endoscopie, coelioscopie ou laparotomie (Delvedier, 2010). Des **cytologies** obtenues par cytoponction échoguidée ne permettent que très rarement d'obtenir un diagnostic et sont donc nettement moins efficaces (Tableau 5).

- *Cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) échoguidée*

Elle peut s'avérer intéressante lorsqu'il y a une **lésion significative**, un **effet de masse** ou un **épaississement de la paroi** (Haddad *et al.*, 2020). C'est pourquoi, pour le diagnostic de lymphome de haut grade et de LGLL, la cytologie par aspiration de masses intestinales et

gastriques (Haddad et al., 2020) et surtout de NL mésentériques hypertrophiés peut suffire. En effet, dans ce cas, l'infiltrat néoplasique est caractérisé par la présence de grandes cellules lymphoblastiques ou de grands lymphocytes granuleux, facilement différenciables des lymphocytes (Barrs et Beatty, 2012b).

Toutefois, pour le lymphome de bas grade, les cytologies obtenues par aspiration à l'aiguille fine de la paroi intestinale ne donnent que très peu de matériel cellulaire et ne sont généralement pas diagnostiques. C'est pourquoi, pour cette forme, il est **toujours** nécessaire d'effectuer des biopsies intestinales afin d'obtenir l'histologie de la paroi (Barrs et Beatty, 2012b).

Aussi, il est possible d'effectuer des cytoponctions gastriques afin de détecter une infection à *Helicobacter*. Il s'agit d'une technique fiable, rapide et plus sensible que l'histologie mais, il n'est pas possible d'évaluer le degré d'inflammation (Husnik et al., 2022).

- *Endoscopie*

L'examen endoscopique est diagnostique uniquement si la tumeur est située dans l'estomac, le duodénum (endoscopie par voie haute) ou l'iléon distal (endoscopie par voie basse).

Les limites à cette technique sont les **localisations inaccessibles à l'endoscope** (jéjunum notamment) ainsi que le **caractère trop superficiel** des biopsies qui empêche le diagnostic des formes infiltrantes. En effet, au cours de cette procédure, deux types d'échantillons sont obtenus : le brossage endoscopique de la muqueuse et les biopsies endoscopiques (Haddad et al., 2020) qui incluent uniquement la muqueuse et la sous-muqueuse (Barrs et Beatty, 2012b; Poirier et al., 2010).

Afin d'établir un diagnostic entre un lymphome de bas grade et une LPE, l'endoscopie peut suffire. En effet, les lésions inflammatoires et néoplasiques sont présentes en surface, au sein de la *lamina propria* et donc le caractère superficiel des biopsies ne présente pas un inconvénient contrairement à l'accès limité au jéjunum (Marsilio et al., 2023).

- Endoscopie par voie haute

Elle permet d'obtenir des biopsies de **l'estomac** : l'opérateur prélève quatre à huit biopsies de l'estomac à divers endroits (*pylore*, antre, petite courbure, corps, *fundus*, *cardia*) (Bergeaud et al., 2010). Cette technique permet donc de diagnostiquer les lymphomes gastriques (Evans et al., 2006) et adénocarcinomes.

Il est également possible d'obtenir des biopsies du **duodénum** (descendant notamment) mais dans ce cas, il est intéressant de prélever entre 10 et 16 biopsies (Bergeaud et al., 2010).

- Endoscopie par voie basse

Elle permet d'obtenir des biopsies du **gros intestin distal** (Haddad et al., 2020) et de **l'iléon distal** si l'opérateur parvient à passer la valvule iléo-caecale (Bergeaud et al., 2010).

- *Coelioscopie*

La coelioscopie permet d'obtenir des échantillons de pleine épaisseur mais seul le **jéjunum** est prélevé en routine (Barrs et Beatty, 2012b). Cette technique a pour avantage d'être moins invasive que la laparotomie (Steffey, 2016).

- *Laparotomie et exploration abdominale*

Elles sont à envisager lorsqu'une cytoponction échoguidée est non diagnostique, qu'une portion d'organe à biopsier est non accessible par endoscopie ou lorsqu'il est nécessaire d'obtenir un échantillon de pleine épaisseur (Meynaud-Collard, 2017).

Lors de laparotomie, trois régions sont prélevées : **duodénum descendant, jéjunum moyen** et **iléon** (technique standardisée). Les échantillons alors obtenus sont de **pleine épaisseur** (Barrs et Beatty, 2012b). Aussi, si des NL abdominaux ou le foie semblent être également impliqués, des biopsies échoguidées peuvent alors être faites (Vail *et al.*, 2020).

Ainsi, seule cette technique permet d'obtenir à la fois des **biopsie du jéjunum et de l'iléon**, portions intestinales qui semblent être le plus souvent atteintes par le lymphome de bas grade et la LPE et qui permet donc de révéler les lésions de ces deux affections afin de les différencier (Jergens, 2012). Cela est également valable pour diagnostiquer une entéropathie chronique chez le chien (Lane *et al.*, 2018).

Tableau 5 : Comparaison des différentes techniques permettant d'obtenir des échantillons du tube digestif en vue d'établir un diagnostic, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012a ; Haddad *et al.*, 2020 ; Friedrichs et Young, 2020)

Techniques	Régions digestives prélevées	Couches de la paroi digestive échantillonnées	Avantages	Inconvénients
Cytoponction échoguidée	Dépend de l'endroit où la masse à ponctionner se situe	Sans objet	Technique la moins invasive et la moins coûteuse . Procédure à faibles risques. Résultats obtenus très rapidement	Faible rendement. Peu diagnostique (sauf pour les formes de haut grade)
Endoscopie	Estomac, duodénum et iléon distal	Muqueuse et sous-muqueuse seulement	Moins invasive qu'une laparotomie	Accès au jéjunum impossible . Obtention d'échantillons superficiels
Coelioscopie	Jéjunum uniquement	Pleine épaisseur	Moins invasive qu'une laparotomie	Seul le jéjunum est prélevé en routine
Laparotomie	Duodénum, jéjunum et iléon	Pleine épaisseur	Seule technique qui permet d'obtenir des biopsies de l'iléon et du jéjunum simultanément	Très invasive et coûteuse

b. Traitement des échantillons en laboratoire

- *Cytologie et histologie*
 - Préparation et obtention des lames

Pour l'**examen cytologique**, le matériel recueilli par aspiration à l'aiguille fine est rapidement déposé sur la lame puis étalé et une fois complètement sec, la coloration peut être effectuée (Friedrichs et Young, 2020). Aussi, le matériel cytologique obtenu par brossage endoscopique est doucement roulé sur une lame de verre avant coloration (Friedrichs et Young, 2020).

Pour l'**examen histologique** en microscopie optique, plusieurs étapes sont nécessaires afin d'obtenir des sections de tissus qui permettent la lecture (Mescher, 2018c) : les biopsies obtenues par endoscopie, coelioscopie et laparotomie sont d'abord **fixées** à l'aide de fixateurs contenant du formaldéhyde (sous forme d'une solution de formol notamment) (Stevens et Lowe, 1993) qui permettent de stopper l'autolyse du tissu (Mescher, 2018c). Elles sont ensuite transférées dans des bains d'alcool de degré croissant afin de permettre la **déshydratation** des tissus puis l'alcool est éliminé dans des bains de solvants organiques dans lesquels alcool et paraffine sont miscibles. Le tissu est alors **imprégné** de paraffine fondue, chaude puis **enrobé** dans un moule qui, après refroidissement permet d'obtenir un bloc pouvant être **coupé** (Mescher, 2018c). Cette dernière étape est effectuée sur un microtome et les échantillons ainsi obtenus ont une épaisseur d'environ cinq à huit micromètres (Stevens et Lowe, 1993) et sont placés sur des lames de verre avant coloration (Mescher, 2018c).

Pour une observation au microscope électronique à transmission, les tissus sont inclus dans des résines acryliques ou époxy afin d'obtenir des échantillons beaucoup plus fins (Stevens et Lowe, 1993).

Enfin, la microscopie électronique à balayage utilise des fragments de tissus et non des coupes, qui sont déshydratés puis recouvert d'une pellicule d'or (Stevens et Lowe, 1993).

- Coloration des lames

Des méthodes de coloration ont été mises au point car la plupart des cellules et le matériel extracellulaire sont incolores. Elles permettent ainsi de rendre les différents composants tissulaires visibles mais aussi de les différencier les uns des autres (Mescher, 2018c).

Pour l'**examen cytologique**, il existe une variété de colorations rapides permettant l'examen immédiat des échantillons obtenus. Elles comprennent notamment les colorations rapides de May Grunwald et Giemsa (Friedrichs et Young, 2020), fréquemment utilisées dans les laboratoires vétérinaires, tandis que Diff-Quick, qui est une coloration de Romanowsky modifiée est davantage utilisée dans les cliniques vétérinaires (Liffman et Courtman, 2017).

Pour l'**examen histologique**, la coloration standard utilisée combine l'**hématoxyline** qui colore l'ADN nucléaire, les régions cytoplasmiques riches en ARN et la matrice du cartilage en bleu foncé-violet, l'**éosine** qui colore les autres structures du cytoplasme en rose (Mescher, 2018c) et parfois le **safran** qui permet de révéler le collagène. Elle permet également de détecter les *Helicobacter* situées au niveau de la surface des muqueuses ou dans les puits gastriques (Husnik *et al.*, 2022). Chez l'Homme, elle permet de détecter *H.pylori* dans 94 % des cas lors de gastrites chroniques (Benoit *et al.*, 2018). Toutefois, lorsqu'elles sont situées dans les glandes gastriques ou dans les cellules épithéliales glandulaires, il peut être nécessaire de passer à une coloration argentique modifiée (Husnik *et al.*, 2022). Il s'agit classiquement de la coloration Warthin-Starry

(WS), mais la coloration spéciale Giemsa peut également être utilisée (Fan *et al.*, 2020; Farouk *et al.*, 2018; Rotimi *et al.*, 2000).

Par ailleurs, d'autres colorations spéciales existent et permettent d'identifier et localiser certaines substances (Stevens et Lowe, 1993). On peut citer par exemple, les colorants liposolubles tels que le noir Soudan ou Red oil pour mettre en évidence les lipides ainsi que l'acide périodique Schiff (APS) pour mettre en évidence les polysaccharides et notamment le glycogène (Stevens et Lowe, 1993).

L'étape finale avant observation au microscope consiste à déposer une lamelle en verre protectrice sur la lame avec milieu de montage (Mescher, 2018c).

- *Lecture des lames et obtention d'un diagnostic*

Les lames peuvent être lues par **microscopie optique** qui permet l'étude morphologique des cellules et dont la résolution est d'environ 0,2 micromètres (Stevens et Lowe, 1993) ou par **microscopie électronique**.

La **microscopie électronique à transmission** utilise un faisceau d'électrons à la place de la lumière et permet d'obtenir un pouvoir de résolution de structures d'un nanomètre avec des tissus convenablement préparés (utilisation de résines époxy notamment) comme décrit précédemment (Stevens et Lowe, 1993). Enfin, la **microscopie électronique à balayage** balaie l'échantillon, et les électrons réfléchis en surface sont utilisés pour permettre une étude tridimensionnelle des tissus et cellules (Stevens et Lowe, 1993). La microscopie électronique peut également permettre l'étude morphologique d'*Helicobacter* spp. et donc d'identifier les différentes espèces (R. Neiger et Simpson, 2000).

- Estomac

Aspect histologique et diagnostic des tumeurs gastriques

Lymphome gastrique : peut être secondaire à l'extension d'un lymphome intestinal ou peut se développer directement à partir du MALT de l'estomac (Vail *et al.*, 2020). On distingue :

- Les lymphomes du MALT de **bas grade** à petites cellules (= lymphocytaires) se caractérisent par la présence d'une population diffuse de cellules de type centrocyte, la destruction des tissus, la formation de lésions lympho-épithéliales (LLE) et l'accumulation de plasmocytes dans la muqueuse superficielle (Bridgeford *et al.*, 2008). Il est parfois très difficile de les différencier d'une hyperplasie lymphoïde localisée et d'une gastrite folliculaire sévère (Bridgeford *et al.*, 2008; Poirier *et al.*, 2010) ;
- Les lymphomes de bas grade sont capables de se transformer en lymphomes du MALT de **haut grade** à grandes cellules (= lymphoblastiques). Ils consistent en une prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes qui présentent de gros noyaux comportant un ou plusieurs nucléoles (Bridgeford *et al.*, 2008).

Toutefois, les lymphocytes B infiltrent parfois la *lamina propria* sans avoir une origine clairement identifiée (Moore *et al.*, 2012).

Pour les lymphomes, une classification clinique a été proposée selon les résultats des examens cliniques, radiographiques et hématologiques (Gualtieri *et al.*, 1999) :

- Stade 1 : atteinte limitée à un seul NL ou tissu lymphoïde dans un organe ;
- Stade 2 : atteinte de nombreux NL dans une zone régionale ;
- Stade 3 : atteinte généralisée des NL ;
- Stade 4 : atteinte du foie ou de la rate ;
- Stade 5 : atteinte du sang et de la moelle osseuse ou d'autres organes.

Adénocarcinome gastrique : il peut se présenter sous la forme d'un épaissement diffus ou en plaque, plus ou moins ulcéré ou sous la forme d'une masse polypoïde surélevée (Haddad *et al.*, 2020). Il existe deux sous-types histologiques : **intestinal** qui touche environ 35 % des chiens et **diffus** qui touche environ 65 % des chiens (Patnaik *et al.*, 1978).

Au sein du sous-type intestinal, on différencie (Patnaik *et al.*, 1978) :

- **L'adénocarcinome papillaire** où la muqueuse gastrique est remplacée par des structures papillaires tapissées de cellules polarisées cubiques et cylindriques. Les cellules néoplasiques de ce groupe ressemblent beaucoup aux cellules de la glande pylorique ;
- **L'adénocarcinome acineux** où la muqueuse gastrique est remplacée par de petits groupes d'*acini* contenant des cellules bien différenciées avec une membrane basale, ressemblant aux cellules de la glande cardiaque ;
- **L'adénocarcinome solide** caractérisé par la présence de cellules formant des cordons, avec des structures acineuses et papillaires rares. Les cellules néoplasiques présentent un fort indice mitotique et ressemblent beaucoup aux cellules de la glande pylorique.

Au sein du sous-type diffus, on distingue (Patnaik *et al.*, 1978) :

- **L'adénocarcinome indifférencié** caractérisé par une infiltration aléatoire de cellules néoplasiques, isolées ou en petits groupes qui remplacent la muqueuse gastrique ou le reste de la paroi gastrique. La réaction tissulaire est plus **sévère** que dans le sous-type intestinal et le tissu d'origine est parfois complètement remplacé ;
- **L'adénocarcinome glandulaire** présente des groupes de cellules formant des structures glandulaires distinctes avec des caractéristiques du groupe indifférencié décrit précédemment.

Selon la classification de la WHO, l'adénocarcinome gastrique est **papillaire** lorsque l'épithélium malin forme des plis exophytiques soutenus par un stroma fibreux, **tubulaire** quand les cellules néoplasiques forment des tubules au sein du tissu conjonctif, **mucineux** lorsque la plupart des cellules malignes produisent de la mucine et **indifférencié**. Enfin, l'adénocarcinome peut être **à cellules en bague à chatons** lorsque la mucine contenue dans les cellules déplace le noyau vers la périphérie (Munday *et al.*, 2017).

Chez les carnivores domestiques, un stade clinique peut être établi en appliquant la classification TNM (tumeur, nœud lymphatique et métastase). Afin d'évaluer la tumeur, des examens cliniques et chirurgicaux sont nécessaires. Pour évaluer le nœud lymphatique, un

examen chirurgical est également indispensable tandis que pour évaluer les métastases, un examen clinique, chirurgical et une radiographie du thorax sont requis (Gualtieri *et al.*, 1999).

Aspect histologique et diagnostic des inflammations gastriques

Afin de caractériser les changements inflammatoires et morphologiques dans les échantillons de biopsies digestives, le groupe de normalisation gastro-intestinale de la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) a proposé une série de rapports histopathologiques standards (Day *et al.*, 2008) pour réduire les variations d'interprétations entre différents pathologistes.

Il existe trois grilles selon la région étudiée : **estomac**, **duodénum** et **côlon**. Chaque grille contient divers critères auxquels une note est attribuée (pas de modification = 0, modification légère = 1, modification modérée = 2 et modification marquée = 3). Elles sont ensuite additionnées et cela permet de donner un score histologique global à la biopsie et donc de caractériser la nature et la gravité des maladies gastro-intestinales des chiens et chats (Day *et al.*, 2008).

Lors d'une infection à *Helicobacter* spp, l'organisme répond aux facteurs de virulence en exprimant une réponse immunitaire conséquente. En effet, la phase aiguë se traduit histologiquement par une hyperhémie gastrique due à l'inflammation et à l'œdème. Cela se caractérise par la présence d'un grand nombre de granulocytes neutrophiles au sein de la *lamina propria* de la muqueuse, probablement médiés par des chimiokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8 (Jacob, 2013; Neiger *et al.*, 1998; Sousa *et al.*, 2017; Sykes et Marks, 2014).

Cette gastrite superficielle précoce évolue par la suite, au bout de plusieurs semaines, vers une gastrite folliculeuse chronique (Sousa *et al.*, 2017) où la paroi gastrique prend un aspect « bosselé ». A l'histologie, on observe de petits agrégats lymphoplasmocytaires au sein du corps et du *fundus* ainsi que de petits follicules lymphoïdes dans l'antra pylorique, que l'on peut qualifier d'**hyperplasie lymphoïde** (Scanziani *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2017) Elle peut être la conséquence d'une stimulation active et persistante du système immunitaire au niveau de la muqueuse locale, avec un recrutement de lymphocytes B (normalement dans les follicules) spécifiques. Ces structures lymphoïdes pourraient précéder le développement d'un lymphome B de bas grade (Sousa *et al.*, 2017). De plus, certaines cellules épithéliales présentent des processus dégénératifs ainsi qu'une perte de leur portion apicale. De nombreux neutrophiles sont dispersés au sein de la muqueuse et il y a une augmentation de l'exocytose des cellules mononucléées (Sousa *et al.*, 2017).

□ Intestin grêle

Aspect histologique et diagnostic des tumeurs intestinales

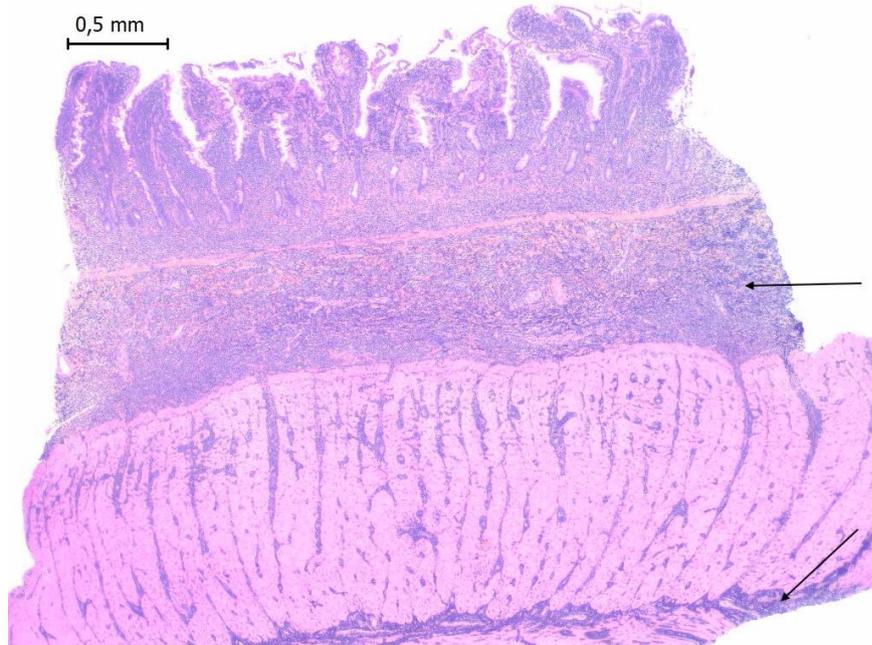
Lymphomes intestinaux

- LGITL (= lymphome T **muqueux**) : résulterait de la transformation néoplasique des lymphocytes T présents dans le **tissus lymphoïde diffus (LIE et LPL)** du GALT de l'intestin grêle (Moore *et al.*, 2012; Russell *et al.*, 2012). Il se caractérise donc par l'infiltration de l'épithélium et de la *lamina propria* des villosités par des lymphocytes néoplasiques monomorphes de taille petite à intermédiaire (Freiche *et al.*, 2021b). Selon les cas, la *lamina propria* peut être infiltrée discrètement, ou alors être complètement effacée. Dans ce dernier cas, l'infiltration lymphocytaire est complète et atteint conjointement la *lamina propria* des villosités et des cryptes ce qui provoque des altérations conséquentes de la muqueuse : élargissement voire fusion villositaire avec

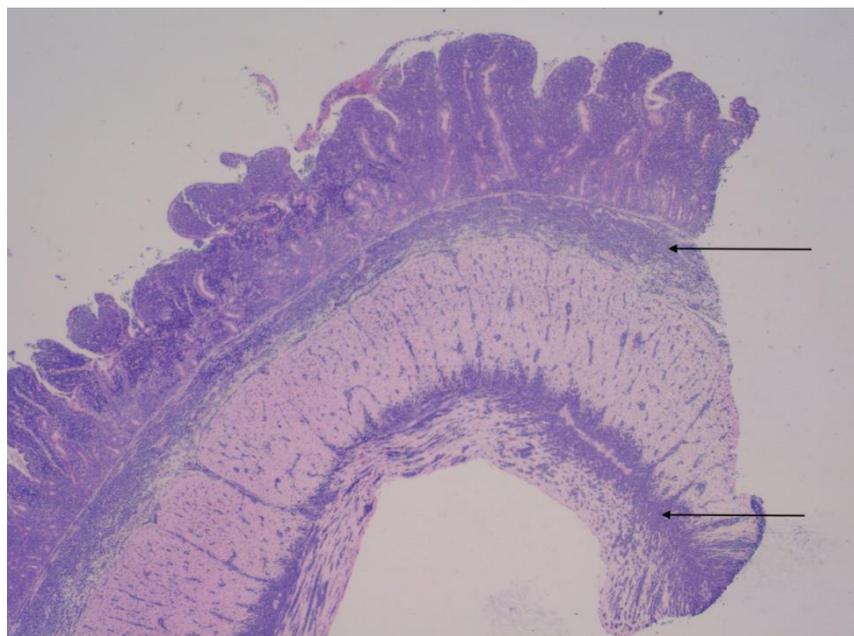
effacement des cryptes (Moore *et al.*, 2012). On peut également retrouver des plasmocytes résiduels au sein de la *lamina propria* (Freiche *et al.*, 2021b).

Parfois, l'infiltration lymphocytaire gagne la sous-muqueuse voire la musculuse et la séreuse intestinale pour finalement atteindre toutes les tuniques intestinales (Freiche *et al.*, 2021b; Gieger, 2011; Richter, 2003), (Figure 12).

Figure 12 : Images histologiques d'infiltration lymphocytaire (flèches noires) qui atteint toutes les couches de la muqueuse intestinale, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



Coloration HES, grossissement x25



Coloration HES, grossissement x200

- LGLL (= lymphome T **transmural**) : on y trouve des lymphocytes caractérisés par un diamètre cellulaire compris entre 12 et 20 micromètres, un noyau arrondi avec des granulations acidophiles et de grande taille (Delvedier, 2010; Vail *et al.*, 2020). Tout comme le LGITL, il se développe à partir du **tissu lymphoïde diffus (LIE et LPL)** du GALT (Barrs et Beatty, 2012a; Moore *et al.*, 2012) ce qui provoque un effacement de la *lamina propria* de la muqueuse ainsi qu'une infiltration de la sous-muqueuse (Moore *et al.*, 2012). Mais ce qui caractérise le LGLL est l'extension **transmurale** à travers la musculature (Moore *et al.*, 2012). Dans les cas les moins avancés l'extension au sein de la musculature est périvasculaire. Dans les cas les plus avancés, l'infiltrat lymphocytaire oblitère la musculature, atteint la séreuse ainsi que le mésentère adjacent et provoque la formation de masses. Il peut alors en résulter une obstruction intestinale voire une péritonite (Moore *et al.*, 2012) ;
- HGAL : on y trouve principalement des lymphocytes centroblastiques, dont le noyau contient de multiples nucléoles (Moore *et al.*, 2012). Dans ce cas, la répartition des lymphocytes est **pariétale** puisque les lymphocytes néoplasiques sont principalement issus des **plaques de Peyer** et des **nodules lymphoïdes muqueux** situés notamment au niveau de l'iléon distal (Barrs et Beatty, 2012b; Vail *et al.*, 2020). Il cause des modifications des cryptes, des villosités, et les entérocytes semblent réactifs à la présence de lymphocytes néoplasiques (Richter, 2003). Enfin, l'épithéliotropisme est très peu observé (Vail *et al.*, 2020).

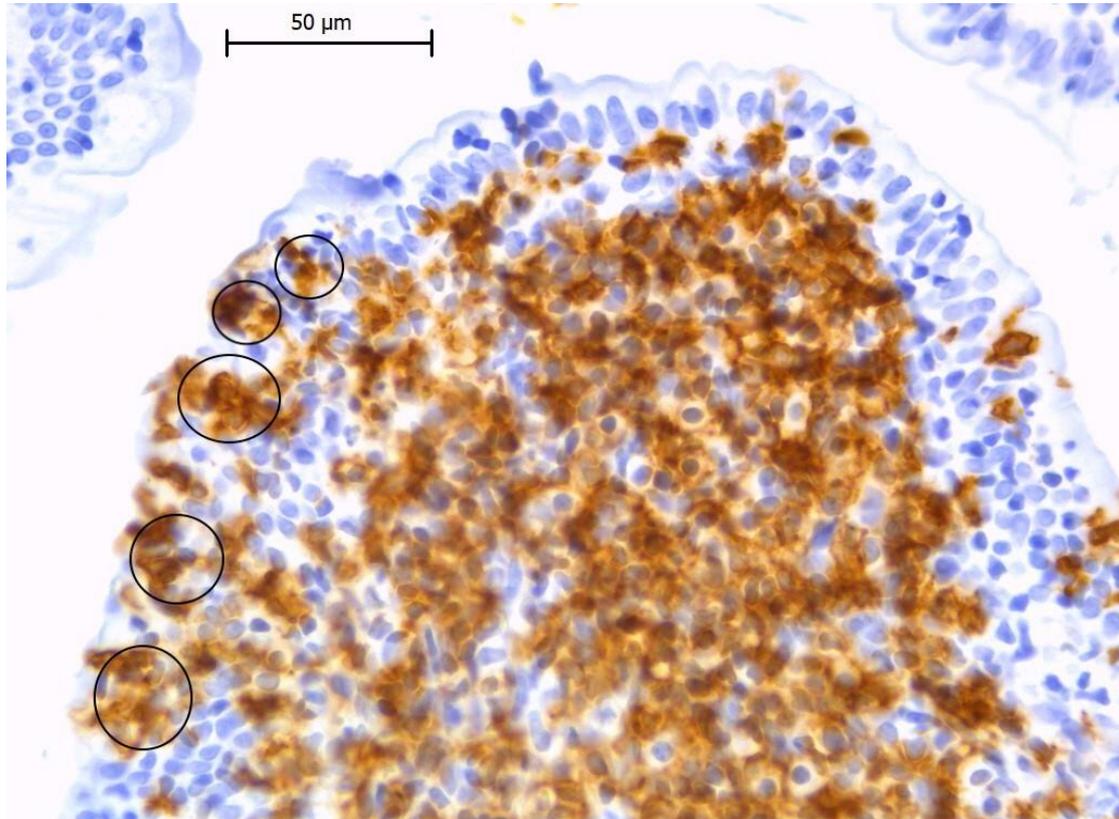
Aspect histologique et diagnostic des inflammations intestinales

La LPE qui se caractérise par une augmentation du nombre de lymphocytes et de plasmocytes est la forme la plus commune de maladie inflammatoire de l'intestin chez le chat (Jergens, 2012).

Aussi, lors de LGITL et de LPE, l'**épithéliotropisme** des lymphocytes T de petite taille à moyenne taille s'observe principalement dans l'épithélium villositaire et beaucoup moins dans l'épithélium des cryptes (Moore *et al.*, 2012). Il s'agit d'un paramètre diagnostique déterminant chez le chat mais beaucoup moins marqué chez le chien (Carrasco *et al.*, 2015) qui suit deux modèles distincts :

- Une infiltration lymphocytaire **diffuse** au sein de l'épithélium intestinal est plutôt retrouvée lors de LPE ;
- Présence de discrets lymphocytes sous forme d'**amas/plaques/nids** dans l'épithélium intestinal, plutôt retrouvés lors de LGITL chez le chat (Freiche *et al.*, 2021b), (Figure 13).

Figure 13 : Lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) disposés en nids (cercles noirs), aspect en faveur d'un lymphome de bas grade, immunohistochimie avec anticorps anti-CD3, contre-coloration hématoxyline, grossissement x200, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



Un autre critère important est l'infiltration de la muqueuse par une population **monomorphe** de petits lymphocytes lors de LGITL (Freiche *et al.*, 2021b) et leur nombre **varie** considérablement d'une villosité à l'autre (Richter, 2003). Lors de LPE, la muqueuse est davantage infiltrée par une population de cellules **polymorphes** (lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles, rares éosinophiles et macrophages) (Freiche *et al.*, 2021b) selon une **répartition égale** entre et au sein des villosités (Richter, 2003).

Enfin, les modifications morphologiques de la muqueuse caractérisées par une atrophie des villosités et une hyperplasie des cryptes sont caractéristiques du LGITL car les lésions histologiques sont plus importantes en cas de néoplasie (Freiche *et al.*, 2021b).

L'infiltration intestinale par des macrophages ou neutrophiles est plutôt en faveur d'un processus inflammatoire infectieux alors que la présence d'éosinophiles révèle davantage une infestation parasitaire ou une intolérance alimentaire (Jergens, 2012). On peut parfois retrouver un œdème et une congestion de la muqueuse, qui ne sont pas présents dans le cas d'un lymphome (Gieger, 2011).

Enfin, il peut survenir des modifications physiologiques puisque chez les chats âgés on retrouve de petits lymphocytes dans la *lamina propria* des cryptes et non dans les villosités (Richter, 2003).

□ Pathologie comparée

Chez l'Homme, **au niveau de l'estomac**, il existe deux types de lymphomes comme décrit précédemment :

- Le **lymphome B de la zone marginale du MALT**, de bas grade, se caractérise par une infiltration dense de la *lamina propria* par des cellules lymphoïdes de petite taille, issues de la zone marginale (zone du dôme). Ces cellules envahissent et détruisent l'épithélium des glandes et/ou des cryptes gastriques et créent donc des LLE pathognomoniques. Il est également observé une hyperplasie lymphoïde folliculaire, quasiment constante, située dans la profondeur de la muqueuse (Jouret et Haot, 1998; Ruskoné-Fourmesttraux, 2004). Les complexes LLE et l'hyperplasie lymphoïde folliculaire sont d'ailleurs souvent observés dans les gastrites chroniques dues à *Helicobacter pylori* et sont des éléments en faveur de l'implication de la bactérie dans le développement de ce type de lymphome (Jouret et Haot, 1998) ;
- Le **lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)**, de haut grade, au sein duquel peuvent être créées deux classes histologiques. Ainsi, le premier pourrait résulter d'une probable transformation du lymphome décrit précédemment lorsque sont retrouvées de petites cellules avec les LLE caractéristiques. Tandis que le second, dans lequel sont retrouvées de grandes cellules se développerait *de novo* (Ruskoné-Fourmesttraux, 2004).

Toutefois, la frontière entre ces deux derniers lymphomes est parfois difficile à établir car le nombre et la répartition des grandes cellules à retrouver pour établir un critère de malignité élevée est difficile à formuler (Ruskoné-Fourmesttraux, 2004).

Au niveau de l'intestin, les LLE sont beaucoup plus rares que dans l'estomac (Lavergne-Slove et Brousse, 2000). Aussi, les EATL sont constituées par des **lymphocytes** néoplasiques **moyens à grands** tandis que les MEITL présentent plutôt une population monomorphe de **petits lymphocytes T** (Freiche *et al.*, 2020). C'est pourquoi le LGITL félin se rapprocherait davantage des MEITL (Freiche *et al.*, 2020) tandis que le LGLL est plus proche des EATL (Moore *et al.*, 2012).

- *Immunohistochimie*

Lors de cas ambigus, l'étude morphologique seule par l'examen histologique et/ou cytologique ne permet pas toujours de différencier un lymphome d'une lésion réactionnelle inflammatoire (Delvedier, 2010; Marsilio *et al.*, 2023). C'est pourquoi l'immunohistochimie est à ce jour l'examen complémentaire parfois indispensable pour établir le diagnostic de lymphome ainsi que son phénotype (Bergeaud *et al.*, 2010).

En effet, cette technique repose sur la reconnaissance spécifique de **déterminants antigéniques** par des anticorps couplés à des systèmes de révélation (Delvedier, 2010). En médecine vétérinaire, les anticorps sont généralement marqués avec de la peroxydase afin de produire une réaction colorée visualisable sur les coupes histologiques (Mescher, 2018c).

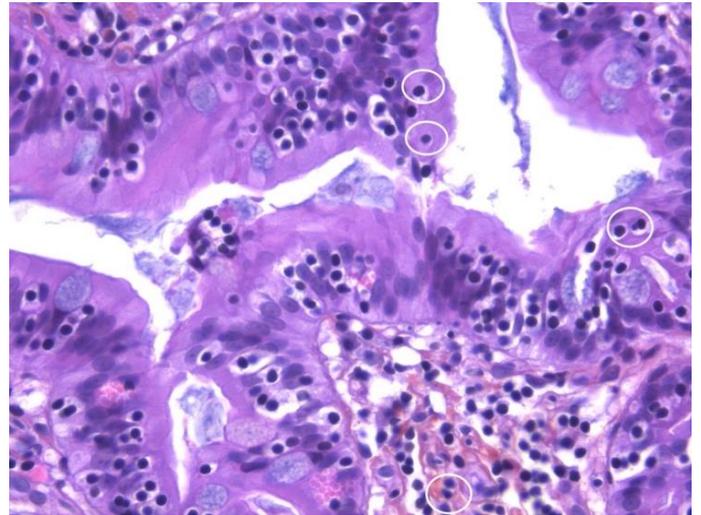
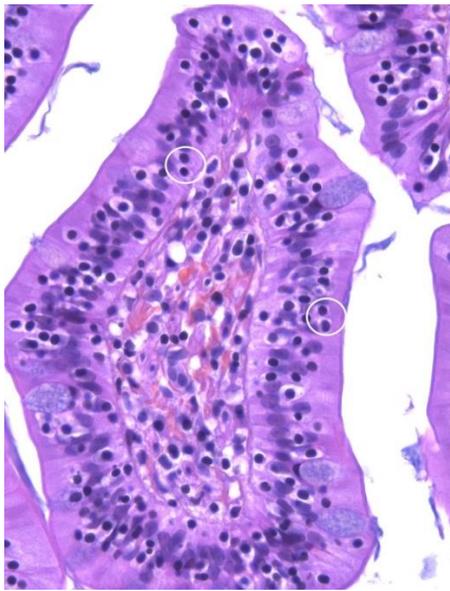
L'immunohistochimie permet ainsi la détection de molécules d'identification au sein des cellules (marqueurs de différenciation) ou de molécules liées à un état fonctionnel (marqueurs de prolifération) (Delvedier, 2010). Pour cela, le tissu d'intérêt est incubé dans une solution contenant un anticorps (mono- ou polyclonal) dirigé contre le déterminant antigénique. L'anticorps se lie

spécifiquement à ce dernier et après rinçage, l'emplacement du déterminant au sein du tissu est observé en microscopie par visualisation de l'anticorps (Mescher, 2018c). Un système d'amplification de la réaction est employé le plus souvent.

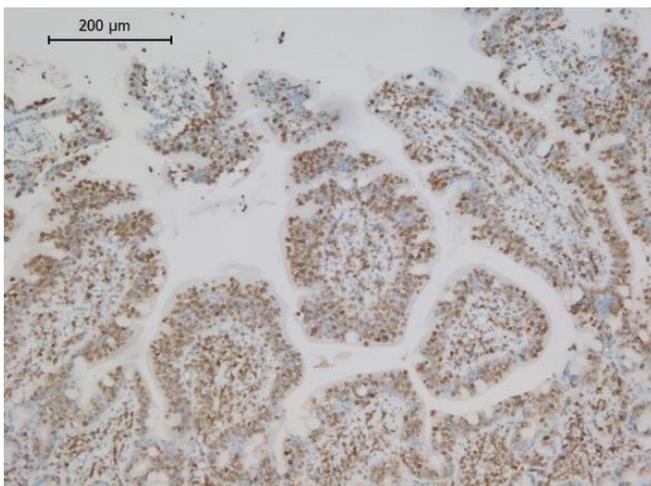
Afin de différencier les différentes populations lymphoïdes d'un tissu et permettre le diagnostic des lymphomes, le **déterminant antigénique** est un marqueur de différenciation situé sur la membrane des lymphocytes, nommé CD (Bergeaud *et al.*, 2010) pour cluster de différenciation. Les anticorps utilisés sont spécifiques d'un CD et donc d'une population de lymphocytes (Bergeaud *et al.*, 2010; Delvedier, 2010) :

- Utilisation de l'**anticorps monoclonal anti-CD3** afin de reconnaître les lymphocytes T et sous-populations lymphocytaires T (CD4, CD8, cytotoxiques), (Figure 14) ;
- Utilisation de l'**anticorps monoclonal anti-CD79a** afin de reconnaître les lymphocytes B et plasmocytes ;
- Utilisation de l'**anticorps monoclonal anti-CD20 like** afin de reconnaître les lymphocytes B du centre germinatif (Figure 14) ;
- Utilisation de l'**anticorps monoclonal anti-CD57** afin de reconnaître les cellules NK.

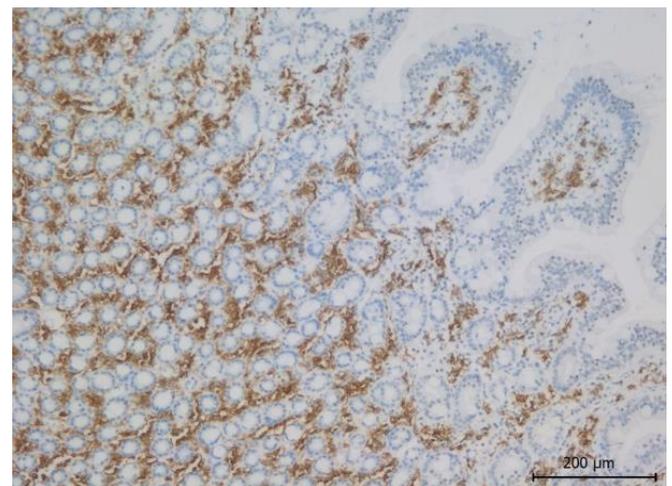
Figure 14 : Images histologiques d'un lymphome de bas grade associé à une inflammation, mis en évidence par immunohistochimie (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



(1) : Présence de nombreux lymphocytes de petite taille (cercles blancs) au sein de l'épithélium intestinal, coloration HES, grossissement x400



(2a) : Marquage immunohistochimique (marqueur CD3) et mise en évidence des lymphocytes T de couleur brune au sein de l'épithélium intestinal, grossissement x200



(2b) : Marquage immunohistochimique (marqueur CD20) et mise en évidence des lymphocytes B au sein des couches profondes de l'intestin, grossissement x200

Chez le chat, il est recommandé d'utiliser deux marqueurs B compte-tenu de la variation du marquage obtenu avec le CD79a (Delvedier, 2010).

Ainsi, le LGITL présente un phénotype cellulaire T CD3+, tandis que la LPE se compose d'une combinaison de phénotypes B et T (Freiche *et al.*, 2021b), (Tableau 6).

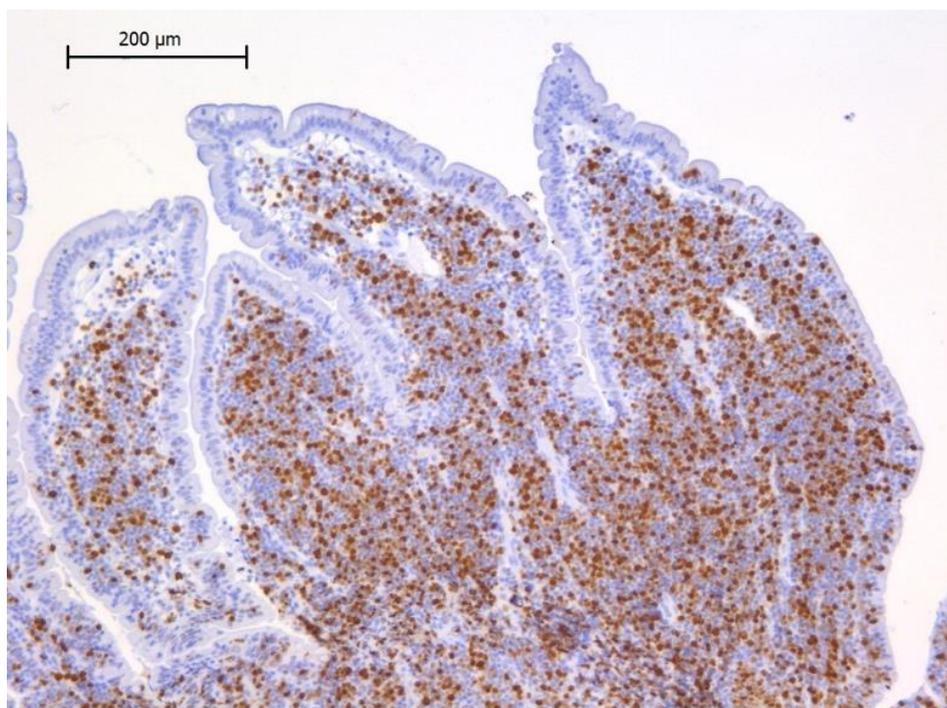
Tableau 6 : Synthèse des éléments histologiques et immunophénotypiques des différents lymphomes intestinaux, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012b ; Vail *et al.*, 2020)

Caractéristiques	LGAL (LGITL)	Intermédiaire-HGAL	LGL
Taille des cellules	Plus de 80 % de petites cellules et moins de 20 % de grandes cellules	Plus de 90 % de grandes cellules ou intermédiaires	Grandes cellules ou taille intermédiaire
Immuno-phénotype	Plus de 80 % de cellules T (CD3+)	Environ 100 % de cellules B (CD79a +)	Cellules T-cytotoxiques (CD3+/CD8+/CD79a-) ou cellules NK (CD3-/CD79a-)

L'autre marqueur fréquemment utilisé est un marqueur de prolifération. Il s'agit de l'épitope Ki-67 exprimé dans le noyau des cellules engagées dans le cycle cellulaire et détecté par l'utilisation de l'**anticorps monoclonal MIB-1** (Delvedier, 2010).

Le LGITL présente une activité proliférative potentiellement **plus importante** que dans une LPE et donc un indice Ki-67 plus élevé (Freiche *et al.*, 2021b). La valeur seuil de 20 % pourrait être retenue et ainsi, un Ki-67 inférieur à 20 % serait en faveur du développement d'une LPE, tandis qu'un Ki-67 supérieur ou égal à 20 % serait en faveur du développement d'un LGITL (Freiche *et al.*, 2020), (Figure 15).

Figure 15 : Expression immunohistochimique de Ki-67 supérieure à 20 % dans la muqueuse intestinale, en faveur du développement d'un lymphome de bas grade, grossissement x100, (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



Par ailleurs, chez l'Homme, l'immunohistochimie est utilisée pour détecter *H.pylori* sur les biopsies gastriques par utilisation d'anticorps anti-*Helicobacter* dont la sensibilité et la spécificité pourraient avoisiner les 100 % (Benoit et al., 2018).

- *Test de clonalité*

Le test de clonalité est un autre examen complémentaire diagnostique qui se fait à partir des prélèvements destinés aux analyses histologiques ou cytologiques décrits précédemment. Il a pour objectif de distinguer précisément une prolifération lymphoïde ou inflammatoire (inflammation chronique) d'une prolifération néoplasique (lymphome notamment) (Couraud, 2016; Keller *et al.*, 2016; Langner *et al.*, 2014).

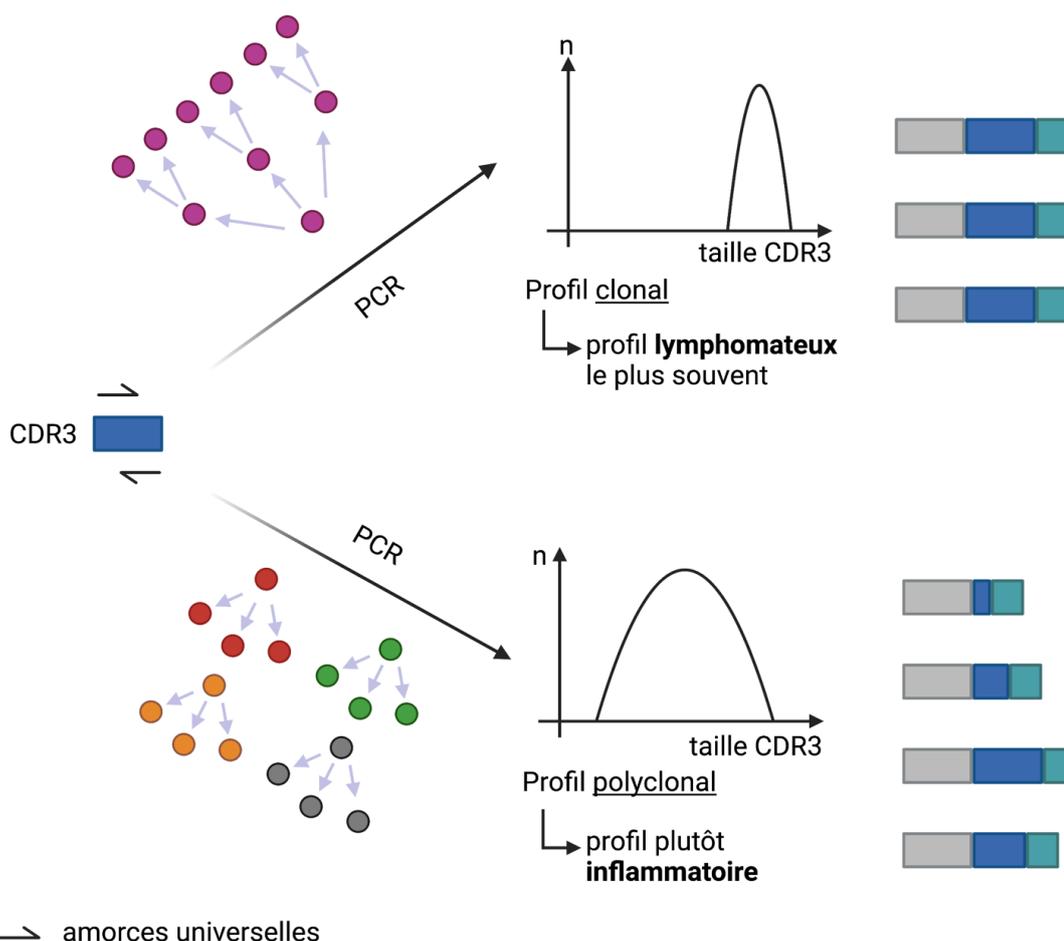
Le principe de cette technique consiste à amplifier par PCR et à l'aide d'amorces universelles la 3^e région déterminant la complémentarité (CDR3) qui code pour les récepteurs aux antigènes des LB (BCR) et LT (TCR). La taille de CDR3 est variable et **spécifique** d'une lignée lymphoplasmocytaire (Couraud, 2016; Langner *et al.*, 2014; Vail *et al.*, 2020), (Figure 16). La visualisation des produits d'amplification de PCR est donnée sous la forme de pics ou de courbes gaussiennes, obtenus suite à une électrophorèse capillaire (Couraud, 2016).

La clonalité est la caractéristique de la malignité : une population de cellules malignes devrait théoriquement provenir de l'expansion d'un seul clone malin caractérisé par une région d'ADN particulière, unique à la tumeur (Vail *et al.*, 2020). C'est pourquoi, lors de processus lymphomateux, **un seul clone prolifère** tandis que lors de réaction inflammatoire chronique, de **multiples clones** de lymphocytes sont présents (Couraud, 2016).

On obtient alors différents profils (Couraud, 2016; Freiche *et al.*, 2020) :

- Prolifération clonale ou monoclonale (détection d'un pic dominant) : correspond le plus souvent à un profil lymphomateux. Ce profil a également pu être observé lors de réactions inflammatoires à forte médiation immune ;
- Prolifération polyclonale (détection de plus de quatre pics ou absence de pics) : population de plusieurs clones de lymphocytes correspondant plutôt à un profil inflammatoire. Risque de faux négatifs lors de manque d'affinité des sondes d'amplification ;
- Profil pseudo-clonal et profil non-spécifique : peuvent être dus à une quantité ou dualité insuffisante d'ADN ou d'un manque d'affinité de la sonde d'amplification ;
- Prolifération oligoclonale (détection d'un à trois pics dominants sur fond polyclonal) : peut indiquer une population néoplasique sur fond réactionnel, mais peut aussi être observé lors de profil inflammatoire. C'est pourquoi elle reste encore difficile à interpréter (Vaughn *et al.*, 2016).

Figure 16 : Principe du test de clonalité et obtention de différents profils, modifié d'après (Waugh et al., 2016 ; Couraud, 2016 ; Keller et al., 2016), créé avec BioRender.com



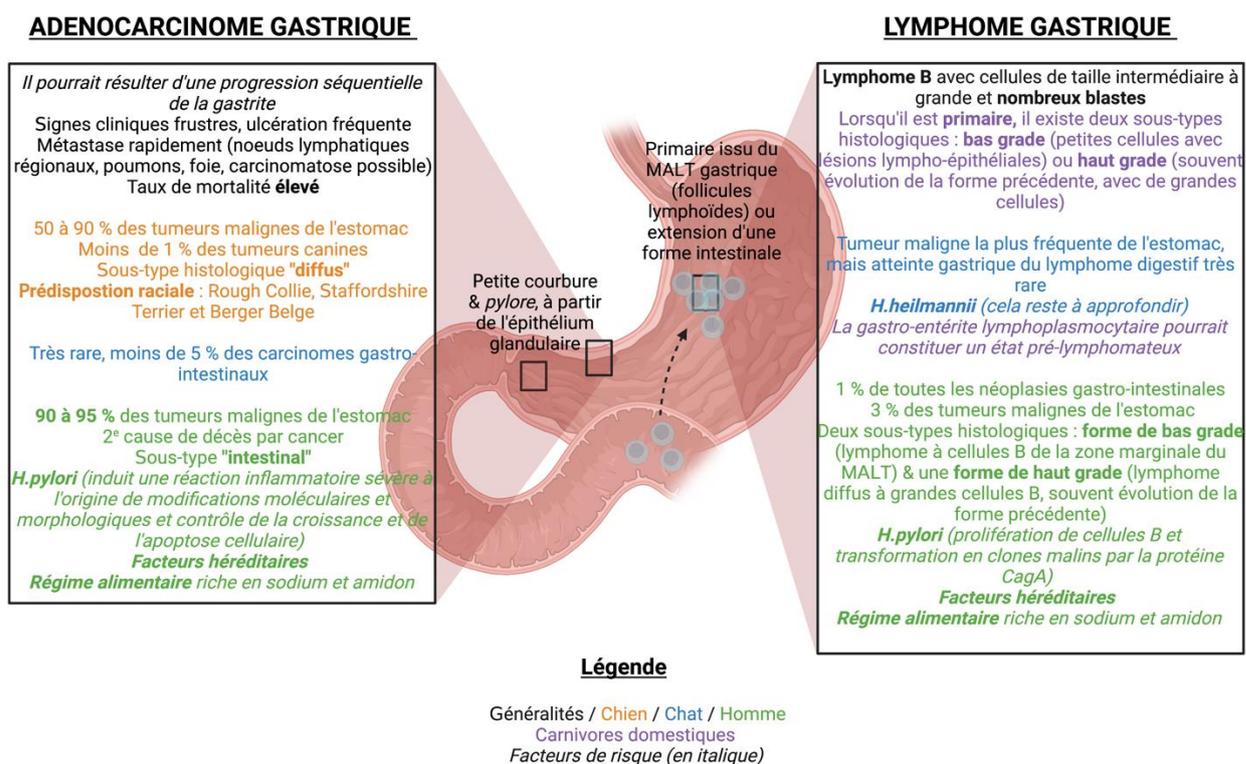
Il s'agit d'une technique très sensible (91 %) (Chow *et al.*, 2021) mais qui ne permet pas de phénotyper les populations de lymphocytes présentes dans l'échantillon (Couraud, 2016). De plus, le test de clonalité présente l'inconvénient d'être peu spécifique à cause des clones bénins et de la pseudoclonalité (Chow *et al.*, 2021). Il est difficilement utilisable en routine car il nécessite une grande expérience technique, son interprétation peut différer selon le lecteur, le coût est élevé et l'investissement important (Keller *et al.*, 2016; Vail *et al.*, 2020).

C'est pourquoi, afin de différencier une LPE d'un LGITL, il est nécessaire d'interpréter le résultat de ce test **au regard des résultats cliniques, biologiques, histologiques et immunohistochimiques** (Freiche *et al.*, 2020; Marsilio *et al.*, 2023), et donc de procéder à une approche diagnostique par étapes (Carrasco *et al.*, 2015). Ainsi, l'immunohistochimie associée au test de clonalité permet d'augmenter le nombre de diagnostics de LGITL mais à condition que cela soit fait dans le même laboratoire et de préférence par le même pathologiste (Chow *et al.*, 2021).

4. Synthèse globale

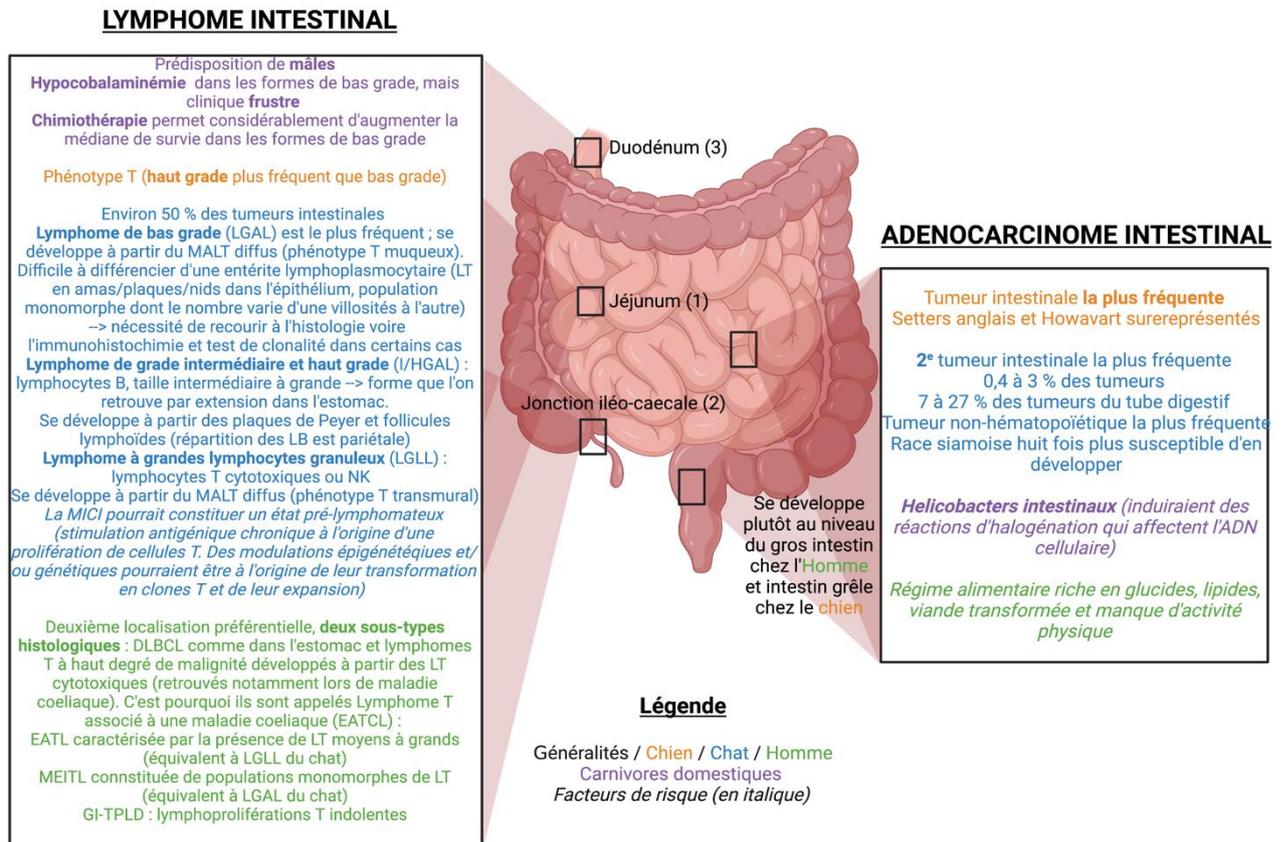
A. Principales tumeurs qui se développent dans l'estomac, caractéristiques et facteurs de risque liés à leur développement (Figure 17)

Figure 17 : Schéma bilan concernant l'adénocarcinome et le lymphome qui se développent dans l'estomac, leurs principales caractéristiques et facteurs de risque de développement, modifié d'après (Araújo *et al.*, 2022; Barrs et Beatty, 2012a; Freiche *et al.*, 2020; Gualtieri *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2021; Lavergne-Slove et Brousse, 2000; Patnaik *et al.*, 1978; Poirier *et al.*, 2010; Ruskoné-Fourmestreaux, 2004; Seim-Wikse *et al.*, 2014; Skinner *et al.*, 2020; Sogame *et al.*, 2018; Vail *et al.*, 2020; Violeta Filip *et al.*, 2018), créé avec *BioRender.com*



B. Principales tumeurs qui se développent dans l'intestin, caractéristiques et facteurs de risque liés à leur développement (Figure 18)

Figure 18 : Schéma bilan concernant l'adénocarcinome et le lymphome qui se développent dans l'intestin, leurs principales caractéristiques et facteurs de risque de développement, modifié d'après (Barrs et Beatty, 2012b; Couto, 2001; Delvedier, 2010; Freiche *et al.*, 2021b, 2020; Gieger, 2011; Haddad *et al.*, 2020; Lane *et al.*, 2018; Lavergne-Slove et Brousse, 2000; Lingard *et al.*, 2009; Munday *et al.*, 2017; Richter, 2003; Rissetto *et al.*, 2011; Russell *et al.*, 2012; Skinner *et al.*, 2020; Sogame *et al.*, 2018; Stein *et al.*, 2010; Swennes *et al.*, 2016; Vail *et al.*, 2020), créé avec BioRender.com



Deuxième partie : étude expérimentale

1. Introduction et objectif de l'étude

Chaque année, de très nombreux carnivores domestiques présenteraient des tumeurs du tube digestif. En particulier, le lymphome gastro-intestinal serait le processus néoplasique le plus fréquent chez le chat (Freiche *et al.*, 2021a) et représenterait 5 à 7 % des lymphomes chez le chien (Lane *et al.*, 2018). Il s'agirait donc d'une affection émergente dont l'incidence ne cesserait de croître (Barrs et Beatty, 2012a) et dont les facteurs de risque n'auraient pas encore été clairement établis.

Chez l'Homme, plusieurs études ont démontré qu'*Helicobacter pylori* est impliquée dans le développement de cancers gastriques, notamment adénocarcinome et lymphome (Haesebrouck *et al.*, 2010; R. Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014).

Aussi, de nombreux chiens et chats (60 à 100 %) sélectionnés de manière aléatoire seraient porteurs d'*Helicobacter* spp. (Reto Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014). C'est pourquoi il paraît intéressant de se demander si cette bactérie aurait la capacité d'être impliquée dans les processus néoplasiques du tube digestif de ces carnivores domestiques et donc si elle pourrait constituer une cause à leur développement.

Afin d'étayer cette hypothèse, cette étude rétrospective a reposé sur la lecture de lames de biopsies d'estomac de chiens et de chats dont l'objectif final a été d'établir ou non un lien entre la présence d'*Helicobacter* spp. et le développement de tumeurs gastro-intestinales.

Une autre partie de ce travail a été d'évaluer la meilleure méthode de mise en évidence d'*Helicobacter* spp. sur coupe histologique. En effet, un travail préliminaire à notre étude a eu pour objectif de choisir une coloration qui permettrait de révéler au mieux la bactérie et donc de voir si cela contribuerait à augmenter sa sensibilité de détection.

2. Matériels et méthodes

A. Mise en évidence d'*Helicobacter* spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie

a. Mise en évidence d'*Helicobacter* spp. sur lame histologique par coloration

La **coloration de routine** pour les analyses histologiques est la coloration hémalum-éosine-safran (HES). L'hématoxyline permet de colorer en bleu foncé-violet l'ADN nucléaire, l'ARN cytoplasmique et la matrice du cartilage, l'éosine colore les autres structures cytoplasmiques en rose et le safran révèle le collagène. Il s'agit donc d'une coloration qui permet une bonne étude des tissus et qui révèle les *Helicobacter* qui sont notamment situées au niveau de la surface des muqueuses ou dans les puits gastriques. Toutefois, lorsque *Helicobacter* spp. n'est pas visible avec cette coloration, il peut être pertinent de passer à une coloration spéciale.

Cette étude préliminaire comparative a été réalisée à partir de coupes histologiques d'estomac préparées au préalable par le laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'école nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA). Les lames histologiques ainsi obtenues ont été colorées soit par la coloration Warthin-Starry, coloration **argentique** classiquement utilisée, qui permet de révéler en noir *Helicobacter* spp. par rapport aux tissus qui prennent une coloration jaune à brune (Farouk *et al.*, 2018) soit par la coloration spéciale Giemsa qui colore les bactéries en bleu (Fan *et al.*, 2020).

b. Étude de la sensibilité de détection permise par la coloration sélectionnée

Afin d'étudier la **sensibilité de détection** permise par la coloration choisie suite à la réalisation de l'étude préliminaire décrite précédemment, des lames de biopsies gastriques, **toutes négatives en HES**, ont à nouveau été préparées et colorées par cette même coloration. Elles ont par la suite été relues au microscope optique Zeiss ® modèle Axioskop en commençant à l'objectif 10 puis à l'objectif 40 et enfin à l'objectif 100 à immersion.

B. Recrutement des cas

A partir de la base de données du laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'ENVA, ont été identifiés tous les chiens et chats qui ont eu des biopsies du tube digestif réalisées au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2019 et 2021, dont la race, le sexe, l'âge, le statut vaccinal et la présentation clinique sont indifférents.

Les individus étaient **inclus** si les biopsies du tube digestif comprenaient des biopsies de **l'estomac** afin d'étudier la présence ou non d'*Helicobacter* spp. Pour cela, une recherche par mots-clés dans les comptes-rendus histologiques de la base de données a été effectuée. Pendant cette période, **210 individus** ont été inclus.

Ont donc été **exclus** de l'étude, tous les individus qui n'avaient pas subi de biopsies gastriques. De plus, les cas d'autopsies ainsi que les cas qui présentaient des artéfacts de prélèvement ont également été exclus de l'étude.

Cela représente finalement un total de **204 individus** inclus dans l'étude.

Afin de réaliser **l'étude préliminaire**, un individu pour lequel des biopsies de l'estomac avaient été réalisées a été sélectionné. Enfin, pour étudier la **sensibilité de détection** permise par la coloration choisie suite à l'étude préliminaire, un échantillon de 41 individus dont les lames de biopsies gastriques ne contenaient pas d'*Helicobacter* spp. en HES a été choisi.

C. Recueil et analyse des données

Pour chaque individu, les **comptes-rendus histologiques** (Annexe 1) sur lesquels sont renseignés l'espèce, l'âge, la race, le sexe, le numéro histologique, les organes prélevés avec le nombre de biopsies réalisées ainsi que la méthode employée pour les obtenir, l'analyse histologique détaillée des biopsies et le diagnostic histologique final, ont été étudiés et les données pertinentes pour l'étude ont été recueillies.

a. Données relatives au signalement

Pour chaque individu, seule l'espèce et le sexe ont été relevés. Ainsi, l'âge et la race n'ont pas été pris en compte.

b. Données relatives à la réalisation des biopsies digestives et aux examens d'histopathologie

Pour chaque individu, **toutes** les biopsies gastriques ont été obtenues par **endoscopie** tandis que les biopsies intestinales ont été obtenues soit par laparotomie soit par endoscopie, réalisées au CHUVA. Elles ont ensuite été envoyées au laboratoire d'histopathologie du biopôle où elles ont été incluses en paraffine, coupées et colorées à l'HES qui est la **coloration de routine** pour les analyses histologiques comme décrit précédemment.

Les lames de biopsies ont ensuite été lues en microscopie optique par les vétérinaires anatomopathologistes du laboratoire d'histopathologie qui ont rédigé le **compte-rendu histologique** (Annexe 1) sur lequel les données suivantes ont été relevées :

- Présence ou non d'*Helicobacter* spp. sur les biopsies gastriques ;
- Diagnostic histologique final ;
- Présence ou non de lésions d'hyperplasie lymphoïde.

- *Présence d'Helicobacter* spp.

Les individus qui **présentaient** des *Helicobacter* spp. et dont la présence était spécifiée dans le compte-rendu n'ont pas eu de relecture des lames de biopsies gastriques.

- *Absence de précision sur le statut d'Helicobacter* spp.

Les individus dont la présence ou l'absence d'*Helicobacter* spp. **n'était pas précisée** dans le compte-rendu histologique, ont eu une **relecture** de leurs lames de biopsies gastriques en coloration classique HES au microscope optique Zeiss ® modèle Axioskop en commençant à l'objectif 10 puis à l'objectif 40 et enfin à l'objectif 100 à immersion.

- *Absence d'Helicobacter* spp.

Les individus qui **ne présentaient pas** d'*Helicobacter* spp. et dont l'absence était spécifiée dans le compte-rendu n'ont pas eu de relecture des lames de biopsies gastriques.

c. Données relatives au traitement

Les individus qui présentaient une tumeur du tube digestif (adénocarcinome gastrique ou lymphome gastro-intestinal) et dont les lames de biopsies d'estomac ne révélaient pas de présence d'*Helicobacter* spp. malgré une relecture avec la coloration de routine HES ont fait l'objet d'une analyse supplémentaire.

En effet, dans le logiciel CLOVIS utilisé au CHUVA, la recherche d'un éventuel **traitement antibiotique donné préalablement** à la réalisation des biopsies gastriques a été effectuée.

D. Méthode d'analyse des données

Les données recueillies lors de la lecture des comptes-rendus histologiques et dont le détail a été donné précédemment ont été répertoriées à l'aide d'un fichier Excel (Annexe 2).

Aussi, un autre fichier contenant les lames à relire en HES ainsi que les lames à relire avec la coloration spéciale a été réalisé (Annexe 3).

Pour chaque **variable binaire** ont été déterminés un pourcentage (%) et une fréquence (n).

Dans notre échantillon, afin de vérifier l'implication éventuelle d'*Helicobacter* spp. dans le développement d'adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux, plusieurs **tests d'association** ont été réalisés entre l'**exposition** (E) qui est la présence d'*Helicobacter* spp. sur les lames de biopsies gastriques et la **maladie** (M) qui peut être soit l'adénocarcinome soit le lymphome intestinal, soit le lymphome mixte soit le lymphome gastrique.

Ainsi, ont été considérées les individus exposés (E +) comme ceux porteurs d'*Helicobacter* spp. et donc les non exposés (E -) sont ceux qui n'en sont pas porteurs. De plus, sont considérés comme malades (M +) les individus atteints d'une tumeur du tube digestif (adénocarcinome gastrique et/ou lymphome gastro-intestinal) et donc les individus non malades (M -) sont ceux qui ne sont pas atteints par l'adénocarcinome gastrique et/ou le lymphome gastro-intestinal.

Enfin, afin de tester et de quantifier les éventuelles associations entre E et M dans notre échantillon, un *Odds Ratio* (OR) ainsi qu'un intervalle de confiance à 95 % de l'OR (OR [IC_{95%}]) ont été calculés.

Également, des **tests du Chi-2** et de **Fisher** (lorsque les effectifs attendus de la population considérée étaient inférieurs à cinq) ont été effectués et des *p-values* ont ainsi pu être mesurées grâce au site internet BiostaTGV (Huet *et al.*, 2000).

3. Résultats

L'objectif initial de ce travail a été de vérifier s'il existait ou non un lien entre la présence d'*Helicobacter* spp. et le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les individus de notre étude grâce à la lecture de leurs lames de biopsies gastriques.

De plus, un autre objectif à ce travail a été d'évaluer la meilleure méthode de mise en évidence de ces bactéries par la comparaison d'une coloration argentique et d'une coloration spéciale avec la coloration de routine HES et d'évaluer par la suite sa sensibilité de détection.

A. Mise en évidence d'*Helicobacter* spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie

a. Mise en évidence d'*Helicobacter* spp. sur lame histologique par coloration

L'étude préliminaire a eu pour objectif de comparer la coloration argentique WS, considérée comme la **coloration classique** d'*Helicobacter* et la coloration spéciale Giemsa avec la coloration de routine HES afin d'établir celle qui permettait de révéler au mieux la bactérie.

Ainsi, la coloration WS a permis de mettre en évidence les bactéries *Helicobacter* spp. qui sont colorées en noir sur fond marron. Toutefois, elle a pour inconvénient de présenter de nombreux débris cellulaires, de mêmes couleurs que les bactéries ce qui rend les lames difficilement interprétables (Figure 19). De plus, il s'agit d'une coloration longue à réaliser (Rotimi *et al.*, 2000) sur le plan technique.

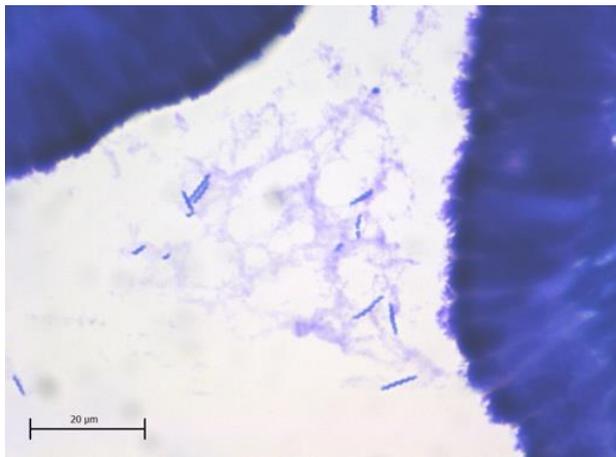
La coloration spéciale Giemsa a permis de révéler les bactéries *Helicobacter* spp. qui sont colorées en bleu/violet sur fond de mucus rose. Elle permet de les rendre facilement visibles car il y a très peu de débris cellulaires et de bruit de fond (Figure 19) contrairement à la coloration WS.

C'est pourquoi pour cette étude, c'est la **coloration spéciale Giemsa** qui a été préférée et qui a été réalisée par le laboratoire d'histopathologie du biopôle.

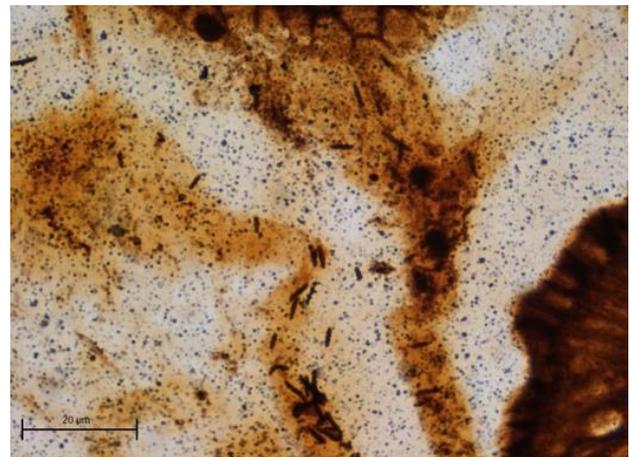
Figure 19 : Comparaison des différentes colorations pour permettre la mise en évidence d'*Helicobacter* spp. sur les échantillons de biopsie gastrique, grossissement x1000 (crédits photographiques : Nathalie Cordonnier)



(1) : Coloration de routine HES : bactéries colorées en violet, avec les tissus alentours colorés en rose et violet



(2) : Coloration spéciale Giemsa : bactéries colorées en bleu/violet sur fond de mucus rose

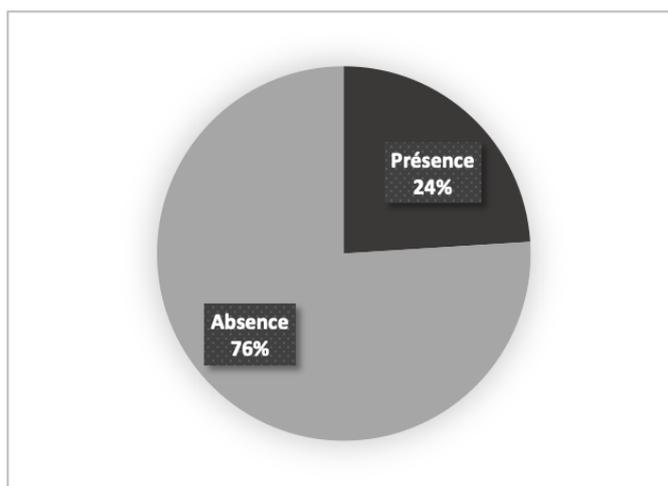


(3) : Coloration Warthin-Starry : bactéries colorées en noir sur fond jaune, débris cellulaires importants, de mêmes couleurs que les bactéries, ce qui rend l'interprétation difficile

b. Étude de la sensibilité de détection permise par la coloration sélectionnée

La coloration spéciale Giemsa a finalement été réalisée pour un échantillon constitué de 41 individus, qui, malgré une relecture en HES effectuée pour certains, **ne présentaient pas** d'*Helicobacter* spp. sur les lames de biopsies gastriques. A l'issue de cette relecture, 10 individus supplémentaires (24 %) étaient finalement porteurs d'*Helicobacter* spp. (Figure 20).

Figure 20 : Répartition des individus selon le statut d'*Helicobacter* spp. obtenu suite à la relecture des lames de biopsies d'estomac avec la coloration spéciale Giemsa



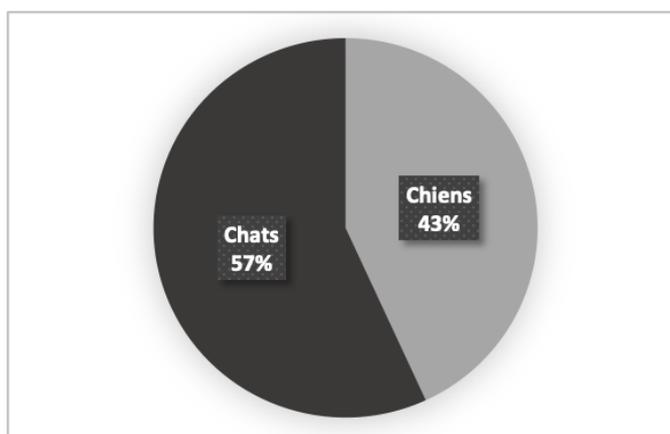
B. Étude des données des comptes-rendus histologiques

a. Caractéristiques épidémiologiques

- *Répartition selon l'espèce*

Dans cette étude, 88 individus étaient des chiens (43 %) et 116 individus étaient des chats (57 %), (Figure 21).

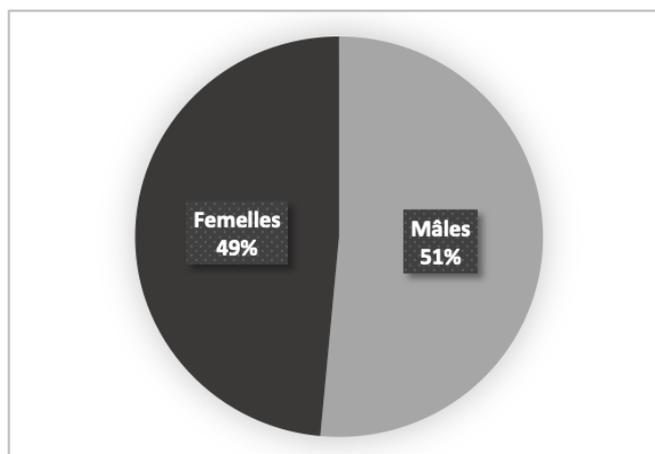
Figure 21 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur espèce



- *Répartition selon le sexe*

Dans cette étude, 105 individus étaient des mâles (51 %) et 99 individus étaient des femelles (49 %), (Figure 22).

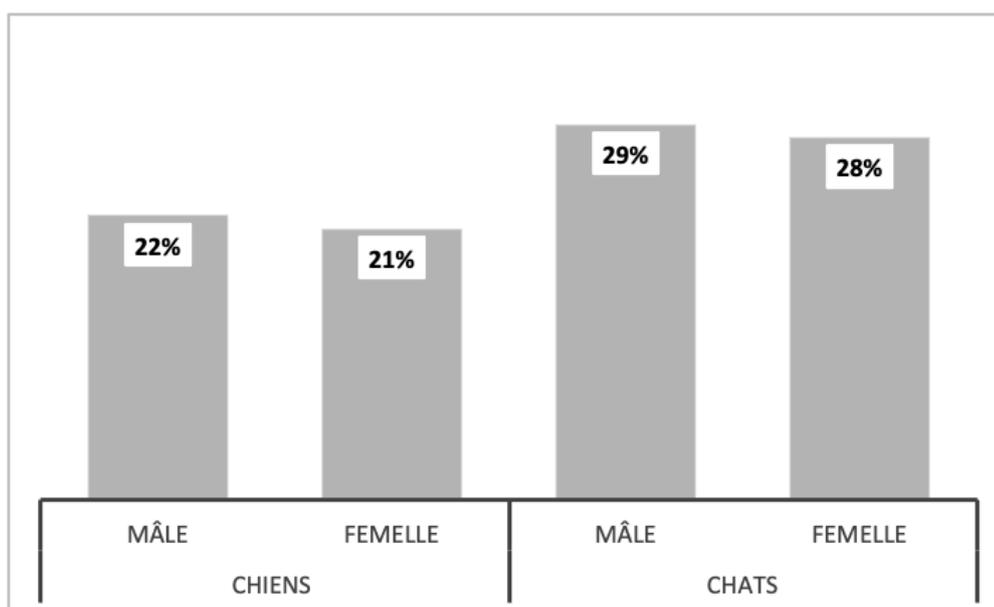
Figure 22 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur sexe



- *Répartition selon l'espèce et le sexe*

Dans cette étude, 46 individus étaient des chiens mâles (22 %), 42 individus étaient des chiens femelles (21 %), 59 individus étaient des chats mâles (29 %) enfin, 57 individus étaient des chats femelles (28 %), (Figure 23).

Figure 23 : Répartition en pourcentage des 204 individus selon leur espèce et leur sexe



b. Caractéristiques et diagnostics histologiques

- *Diagnostic histologique de lymphome gastro-intestinal (Figure 24)*

Dans cette étude :

- Le **lymphome mixte** touchant à la fois **l'estomac et l'intestin** a été retrouvé chez 12 individus (6 %), uniquement des chats ;
- Le **lymphome intestinal** a été retrouvé chez 19 individus (9 %) dont deux chiens et 17 chats. Il atteignait **l'intestin grêle** pour 18 individus et **le côlon** pour un seul ;

Des marquages immunohistochimiques des lames intestinales ont été effectués chez sept individus avec le marqueur CD3 pour détecter les LT et avec les marqueurs CD79a et/ou CD20 pour détecter les LB ;

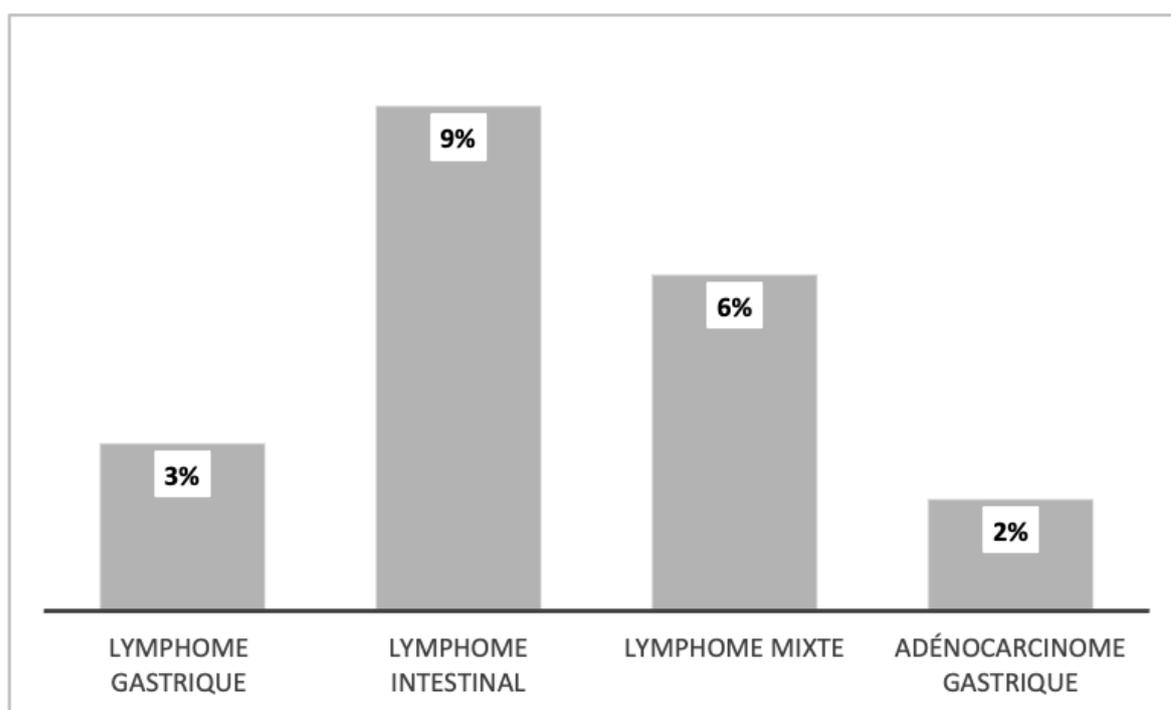
Enfin, certaines lames intestinales ont été marquées par le marqueur de prolifération Ki-67.

- Le **lymphome gastrique** a été retrouvé chez six individus (3 %) dont un chien et cinq chats.

- *Diagnostic histologique d'adénocarcinome gastrique (Figure 24)*

Dans cette étude, cinq individus (2 %), tous des chiens, présentaient un **adénocarcinome gastrique**.

Figure 24 : Répartition des lymphomes et adénocarcinomes gastro-intestinaux au sein de la population de l'étude



- *Diagnostic histologique de lésions inflammatoires (Figure 25)*

Les lésions inflammatoires ont été classées selon l'organe atteint et la présence ou non d'hyperplasie lymphoïde ou folliculaire, qui est souvent associée à une atteinte par *Helicobacter* spp.

Ainsi, dans cette étude :

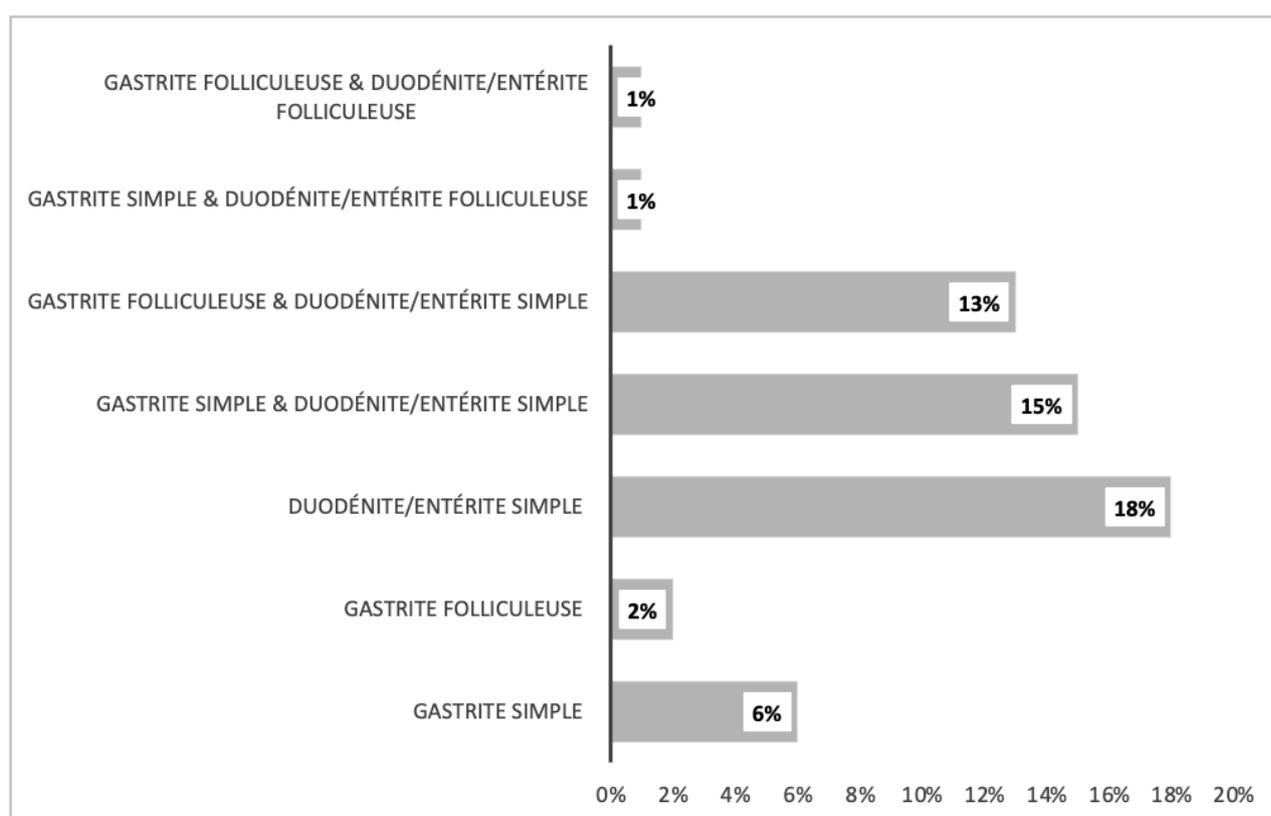
- Une **gastrite simple** a été retrouvée chez 13 individus (6 %) tandis que quatre individus (2 %) présentaient une **gastrite folliculeuse** ou hyperplasique qui témoignait d'une hyperplasie lymphoïde au sein du tissu stomacal ;
- Une **duodénite et/ou entérite simple** a été retrouvée chez 37 individus (18 %) ;

- Une **gastrite simple associée à une duodénite et/ou entérite simple** ont été retrouvées chez 30 individus (15 %). Une **gastrite folliculeuse associée à une duodénite et/ou entérite simple** ont été notées pour 26 individus (13 %), un individu (<1 %) présentait une gastrite simple associée à une duodénite et/ou entérite hyperplasique et enfin, deux individus (<1 %) présentaient à la fois une gastrite folliculeuse et une duodénite et/ou entérite folliculeuse.

Ce sont donc 80 individus (39 %) qui présentaient des lésions inflammatoires **simples** et 33 individus (16 %) qui présentaient des lésions inflammatoires avec **hyperplasie lymphoïde** du tissu stomacal et/ou intestinal.

Au total, 113 individus (55 %) présentaient des **lésions inflammatoires** de l'estomac et/ou de l'intestin grêle.

Figure 25 : Répartition des lésions inflammatoires au sein de la population de l'étude



- *Autres diagnostics histologiques et absence de lésions*

Dans cette étude, **d'autres lésions histologiques** que celles décrites précédemment (fibrose, lymphangiectasie *etc.*) ou d'autres tumeurs du tube digestif (plasmocytome par exemple) ont été relevées pour 27 individus (13 %).

Enfin, 22 individus (11 %) ne présentaient **pas de lésions histologiques patentes**.

- *Synthèse anamnestique et données histologiques*

Les données anamnestiques (espèce et sexe) ainsi que les lésions histologiques finales de chaque individu de l'étude ont été détaillées ci-après (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse des diagnostics histologiques en fonction du sexe et de l'espèce des individus de l'étude

		CHIENS (n = 88)		CHATS (n = 116)	
		Mâle (n = 46)	Femelle (n = 42)	Mâle (n = 59)	Femelle (n = 57)
Lymphomes (n = 37)	Gastrique (n = 6)	1	/	1	4
	Intestinal (n = 19)	1	1	14	3
	Mixte (n = 12)	/	/	4	8
Adénocarcinome gastrique (n = 5)		2	3	/	/
Lésions inflammatoires (n = 113)	Gastrique (n = 13)	2	3	4	4
	Avec hyperplasie lymphoïde (n = 4)	1	/	2	1
	Intestinale (n = 37)	11	8	12	6
	Mixte (n = 30)	8	6	8	8
	Avec hyperplasie lymphoïde de l'estomac (n = 26)	6	7	6	7
	Avec hyperplasie lymphoïde de l'intestin (n = 1)	/	/	1	/
	Avec hyperplasie lymphoïde de l'estomac et de l'intestin (n = 2)	/	/	/	2
Autres lésions histologiques (n = 27)		4	9	7	7
Absence de lésions histologiques (n = 22)		10	5	/	7

c. Données histologiques et lien avec le statut d'*Helicobacter* spp. chez les individus de l'étude

- *Présence d'*Helicobacter* spp.*

La présence d'*Helicobacter* spp. a été spécifiée dans le compte-rendu de 59 individus (29 %). Ces individus n'ont pas eu de relecture de leur lame de biopsies d'estomac, et ont donc été considérés comme **porteurs** de la bactérie.

- *Absence de précision sur le statut d'*Helicobacter* spp.*

L'absence de précision concernant le statut d'*Helicobacter* spp. a touché 64 individus (31 %).

Afin de vérifier si ces individus étaient porteurs ou non de la bactérie, une relecture de leur lame de biopsies d'estomac en HES a été réalisée pour la plupart.

A l'issue de cette relecture, 28 individus (46 %) présentaient finalement des *Helicobacter* et 33 (54 %) n'en possédaient pas.

- *Absence d'*Helicobacter* spp.*

Enfin, l'absence d'*Helicobacter* spp. spécifiée par la mention « absence d'agents pathogènes » dans les comptes-rendus histologique a été relevée pour 81 individus (40 %). Ces individus ont donc été considérés comme **non porteurs** de la bactérie.

- *Éventuelle implication d'*Helicobacter* spp. dans le développement de lésions digestives chez les individus de l'étude*

Grâce aux relectures des lames de biopsies d'estomac **colorées en HES** des individus de l'étude, les effectifs des lésions du tube digestif selon le statut d'*Helicobacter* spp. ont pu être établis, à la fois pour l'espèce canine (Tableau 8) et pour l'espèce féline (Tableau 9).

□ Au sein de l'espèce canine

Tableau 8 : Effectifs et répartition d'*Helicobacter* spp. dans les différentes lésions histologiques retrouvées au sein de l'espèce canine, quelque soit le sexe des individus

CHIENS		Présence d' <i>Helicobacter</i> spp.	Absence d' <i>Helicobacter</i> spp.
Lymphomes	Gastrique (n = 1)	/	1
	Intestinal (n = 2)	/	2
Adénocarcinome gastrique (n = 5)		2	3
Lésions inflammatoires	Gastrique (n = 5)	2	3
	Avec hyperplasie lymphoïde (n = 1)	/	1
	Intestinale (n = 19)	5	14
	Mixte (n = 14) Avec hyperplasie lymphoïde de l'estomac (n = 13)	6 10	8 3
Autres lésions histologiques (n = 13)		3	10
Absence de lésions histologiques patentés (n = 15)		4	11

Dans notre échantillon, 32 chiens (36 %) présentaient des *Helicobacter* spp. et 56 (64 %) n'en possédaient pas.

Par ailleurs, une hyperplasie lymphoïde de l'estomac retrouvée lors d'une inflammation conjointe de l'estomac et de l'intestin a été notée chez 10 individus (77 %) porteurs d'*Helicobacter*.

Enfin, une duodénite et/ou entérite ont été notées chez 5 individus (26 %) pourvus d'*Helicobacter*.

□ Au sein de l'espèce féline

Tableau 9 : Effectifs et répartition d'*Helicobacter* spp. dans les différentes lésions histologiques retrouvées au sein de l'espèce féline, quelque soit le sexe des individus

	CHATS	Présence d' <i>Helicobacter</i> spp.	Absence d' <i>Helicobacter</i> spp.
Lymphomes	Gastrique (n = 5)	4	1
	Intestinal (n = 17)	9	8
	Mixte (n = 12)	6	6
Lésions inflammatoires	Gastrique (n = 8) Avec hyperplasie lymphoïde (n = 3)	1 3	7 /
	Intestinale (n = 18)	5	13
	Mixte (n = 16)	8	8
	Avec hyperplasie lymphoïde de l'estomac (n = 13)	11	2
	De l'intestin (n = 1)	/	1
	De l'estomac et de l'intestin (n = 2)	2	/
Autres lésions histologiques (n = 14)		2	12
Absence de lésions histologiques patentés (n = 7)		5	2

Dans notre échantillon, 54 chats (47 %) présentaient des *Helicobacter* spp. et 62 (53 %) n'en possédaient pas.

Par ailleurs, une hyperplasie lymphoïde de l'estomac retrouvée lors d'une inflammation conjointe de l'estomac et de l'intestin a été notée chez 11 individus (85 %) porteurs d'*Helicobacter*.

Une hyperplasie lymphoïde de l'estomac lors de gastrite seule a été retrouvée **uniquement** chez des chats porteurs d'*Helicobacter*.

Enfin, une duodénite et/ou entérite ont été notées chez 5 individus (28 %) pourvus d'*Helicobacter*.

C. Éventuelle implication d'*Helicobacter* spp. dans le développement d'adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les individus de l'étude

a. Au sein de l'espèce féline

Plusieurs associations ont été testées notamment entre les chats porteurs d'*Helicobacter* (E+) et les chats atteints par différentes formes de lymphome (M+).

Pour tester et quantifier ces éventuelles associations, un OR ainsi qu'un intervalle de confiance à 95 % de l'OR (OR [IC_{95%}]) ont été calculés (Tableau 10) à partir des effectifs dont le détail est donné dans l'Annexe 4. Les *p-values* ont été obtenues en réalisant un test du Chi-2 sauf pour l'association entre les chats porteurs d'*Helicobacter* (E+) et les chats atteints de lymphome gastrique (M+) où elle a été calculée en effectuant un test de Fisher.

Tableau 10 : Calculs des différents OR [IC_{95%}] entre les individus exposés (E+) et les individus malades (M+) au sein de l'espèce féline de notre échantillon

Individus exposés (E+)	Individus malades (M +)	OR [IC _{95%}]	<i>p-value</i>
Chats présentant des <i>Helicobacter</i>	Chats atteints de lymphome intestinal	1,35 [0,48 ; 3,79]	0,57
	Chats atteints de lymphome gastrique	4,88 [0,53 ; 45,07]	0,18
	Chats atteints de lymphome mixte	1,17 [0,35 ; 3,86]	0,80
	Chats atteints de lymphome gastrique, intestinal et mixte	1,70 [0,76 ; 3,81]	0,19

Tous les OR sont **supérieurs à 1** avec un OR[IC_{95%}] qui **comprend la valeur 1** pour toutes les associations testées. Enfin, toutes les *p-values* sont **supérieures** à 0,05.

b. Au sein de l'espèce canine

Pour les chiens, seule l'association entre les chiens porteurs d'*Helicobacter* (E+) et les individus atteints d'adénocarcinome gastrique (M+) a été réalisée.

Afin de tester et quantifier cette éventuelle association, un OR ainsi qu'un intervalle de confiance à 95 % de l'OR (OR [IC_{95%}]) ont été calculés (Tableau 11) à partir des effectifs dont le détail est donné dans l'Annexe 5. La *p-value* a été obtenue en réalisant un test de Fisher.

Tableau 11 : Calculs des différents OR [IC_{95%}] entre les individus exposés (E+) et les individus malades (M+) au sein de l'espèce canine de notre échantillon

Individus exposés (E+)	Individus malades (M +)	OR [IC _{95%}]	p-value
Chiens présentant des <i>Helicobacter</i>	Chiens atteints d' adénocarcinome gastrique	1,18 [0,09 ; 10,87]	1,00

L'OR est **supérieur à 1** avec un OR[IC_{95%}] qui **comprend la valeur 1**. La *p-value* est **supérieure à 0,05**.

D. Traitement préalable à la réalisation des biopsies

Dans l'échantillon, 19 individus étaient atteints d'adénocarcinomes ou lymphomes gastro-intestinaux et dépourvus d'*Helicobacter* spp.

Parmi ces individus, huit (42 %) avaient reçu un traitement antibiotique préalable à la réalisation des biopsies d'estomac. Pour la plupart, le traitement avait été donné entre 5 et 20 jours avant leur réalisation. Aucun de ces individus n'avait par contre reçu de traitement antiacide.

4. Discussion

A. Mise en évidence d'*Helicobacter* spp. par coloration sur coupe histologique et évaluation de la sensibilité de détection permise par la coloration choisie

Plusieurs études utilisent la coloration argentique WS, considérée comme la coloration classique d'*Helicobacter* afin d'améliorer sa détection sur les biopsies gastriques (Bridgeford *et al.*, 2008; Castiglioni *et al.*, 2012; Fox *et al.*, 2002; Husnik *et al.*, 2022; Scanziani *et al.*, 2001).

Au laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'ENVA, la coloration WS était effectuée sur demande pour colorer certaines lames histologiques d'estomac. Toutefois, après réalisation de l'étude préliminaire, le choix a été fait de préférer la **coloration spéciale Giemsa** pour colorer les biopsies gastriques en seconde intention lorsque l'HES ne permettait pas de révéler les bactéries. En effet, elle présentait moins de bruit de fond et de débris cellulaires que la coloration WS, et permettait donc une meilleure visibilité des bactéries. Sur le plan technique, elle présentait également l'avantage d'être moins longue à réaliser.

Par ailleurs, la coloration Giemsa a permis d'**augmenter** la sensibilité de détection de la bactérie car 10 individus supplémentaires (24 %) présentaient des *Helicobacter* à l'issue de la relecture.

C'est pourquoi, au laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'ENVA, la coloration spéciale Giemsa va désormais être réalisée **en routine**, en plus de la coloration HES pour les biopsies d'estomac.

B. Données des comptes-rendus histologiques et implication éventuelle d'*Helicobacter* spp. dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux

Dans cette étude, il y avait davantage de chats (57 %) que de chiens (43 %) mais la proportion de mâles (51 %) et de femelles (49 %) était relativement proche.

Comme ce qui est décrit dans la littérature (Delvedier, 2010; Gieger, 2011), le lymphome digestif touchait principalement l'**intestin grêle** puisque cette localisation représentait 51 % des cas, l'atteinte gastrique était plus rare et représentait 16 % des cas. Enfin, une atteinte conjointe des deux organes a été retrouvée dans près de 33 % des cas.

Le lymphome gastro-intestinal était principalement retrouvé chez les **chats** (92 %) et était très rare chez le chien (8 %). De plus, conformément à la bibliographie (Couto *et al.*, 2018; Freiche *et al.*, 2021a; Lane *et al.*, 2018; Richter, 2003; Vail *et al.*, 2020), quelle que soit l'espèce, il touchait davantage les **mâles** (66 % chez les chiens et 56 % chez les chats).

L'adénocarcinome gastrique a été retrouvé **uniquement** chez des chiens et a représenté 6 % des cas, en accord avec ce qui est décrit dans la littérature (Gualtieri *et al.*, 1999; Skinner *et al.*, 2020). En revanche, dans notre étude, les femelles étaient davantage touchées (60 %) que les mâles (40 %) ce qui n'est pas en accord avec la bibliographie (Araújo *et al.*, 2022; Patnaik *et al.*, 1978; Skinner *et al.*, 2020) en raison probablement de l'échantillon peu ou pas représentatif de notre étude (seuls cinq individus étaient atteints d'adénocarcinome gastrique).

Par ailleurs, les lésions inflammatoires étaient les affections les **plus fréquentes** de notre étude et touchaient un peu plus d'un individu sur deux (55 %). Dans plus de 70 % des cas, les inflammations étaient **simples** et ne présentaient donc pas d'hyperplasie lymphoïde, bien que cette dernière ait été associée à la présence d'*Helicobacter* spp. dans **70 à 80 % des cas**.

Aussi, l'objectif initial de cette étude était d'évaluer l'éventuelle implication d'*Helicobacter* spp. dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux chez les carnivores domestiques.

Au total, dans notre étude, 86 chiens et chats (**42 %**) étaient porteurs de la bactérie au sein de leur estomac. Les chats semblaient davantage atteints que les chiens car il en a été retrouvé chez 54 individus (47 %) contre 32 individus (36 %). Toutefois, cette prévalence était plus faible que ce qui était décrit par certains auteurs (Reto Neiger et Simpson, 2000; Sykes et Marks, 2014) pour lesquels elle serait plutôt de l'ordre de 60 à 100 %.

Toujours dans notre étude, les lymphomes intestinaux, mixtes et gastriques chez le chat étaient **plus fréquents** parmi les individus porteurs d'*Helicobacter* spp. que parmi les individus non porteurs (car OR supérieur à 1).

Par ailleurs, quasiment tous les chats atteints de lymphome gastrique étaient porteurs de la bactérie, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (Bridgeford *et al.*, 2008).

Également, chez le chien, l'adénocarcinome gastrique était **plus fréquent** chez les individus porteurs d'*Helicobacter* que ceux qui n'en étaient pas porteurs (car OR supérieur à 1).

Toutefois, les associations entre la présence d'*Helicobacter* spp. et les différentes tumeurs décrites précédemment chez les chiens et les chats de notre étude n'étaient **jamais significatives** (OR jamais significativement différents de 1 en raison des *p-values* toujours supérieures à 0,05 et

des OR [IC_{95%}] qui comprenaient toujours la valeur 1). **Aucune inférence** ne pouvait donc être faite.

C. Limites à l'étude

L'échantillon a été obtenu à partir de chiens et de chats initialement reçus en consultation au CHUVA et pour lesquels une biopsie de l'estomac *a minima* a été faite. Cette population comportait des **cas référés** et donc des cas plus nombreux et plus graves que ce qui peut être retrouvé dans la population de chiens et de chats en France. En effet, les individus de cette étude présentaient probablement des symptômes digestifs qui duraient depuis un moment, et étaient donc **représentatifs d'une population de cas référés** et non d'une population générale.

Également, lors de la relecture des lames (en HES ou Giemsa), l'objectif était de voir si les individus présentaient ou non des *Helicobacter* spp. au sein de leur estomac, et donc seul cet élément-là était recherché. Il était donc possible que le nombre de chiens et de chats porteurs d'*Helicobacter* spp. dans cette étude était très légèrement plus important à ce que l'on peut trouver dans la population de chiens et de chats en France.

Par ailleurs, dans cette étude, du **biais de classement non différentiel** concernant le statut d'*Helicobacter* spp a pu exister. En effet, lorsque les lames de biopsies d'estomac ont été lues, elles ont été balayées à la recherche de la bactérie mais chaque glande de chaque tissu n'a pas été nécessairement analysée et des individus ont pu présenter des bactéries en leur sein et être considérés comme non porteurs d'*Helicobacter* spp. quelque soit le diagnostic histologique final. Toutefois, cette probabilité était extrêmement faible car toutes les lames ont été lues attentivement par une personne qualifiée.

Une autre limite à cette étude a résidé dans le fait que de nombreux individus avaient reçu, préalablement à la réalisation des biopsies, un traitement antibiotique qui pourrait avoir affecté le statut porteur/ non porteur d'*Helicobacter* spp. et donc sous-estimé la proportion d'individus atteints. Toutefois, aucun de ces individus n'avaient reçu de traitement antiacide comme préconisé dans la littérature (Sykes et Marks, 2014).

Par ailleurs, toutes les associations testées entre l'exposition E (présence d'*Helicobacter* spp. sur les lames de biopsies d'estomac) et les maladies M (adénocarcinome, lymphome gastrique, intestinal et mixte) étaient **non significatives**. Ces absences d'associations ont pu être dues à la présence de facteurs de confusion à l'origine de **biais de confusion** ainsi qu'à la présence de **biais de classement non différentiel** comme décrit précédemment, qui, dans cette étude, n'ont pas été pris en compte.

Également, dans cette étude, 80 % des chats atteints de lymphome gastrique étaient porteurs d'*Helicobacter*, mais l'association entre les deux était une nouvelle fois **non significative** (*p-value* à 0,18). Cela pouvait s'expliquer par le faible nombre d'individus atteints de lymphome gastrique (2 %), et donc au manque de **puissance statistique** de l'étude, pourtant cohérent aux données de la littérature (Bridgeford *et al.*, 2008).

Enfin, chez l'Homme, l'immunohistochimie est classiquement utilisée pour détecter *H.pylori* sur les biopsies gastriques avec une sensibilité et une spécificité qui seraient proches de 100 % (Benoit *et al.*, 2018). L'application de cette technique qui requiert l'utilisation d'anticorps anti-*Helicobacter*, n'est malheureusement pas encore utilisée en médecine vétérinaire en raison d'un

coût trop important. Elle permettrait pourtant de réduire les biais de classement non différentiel de cette étude notamment.

Conclusion

Contrairement à l'Homme qui développe principalement des tumeurs au niveau de l'estomac, en raison de facteurs génétiques, de la présence d'*Helicobacter pylori* et d'un régime alimentaire parfois riche, les carnivores domestiques sont plutôt touchés par des tumeurs de l'intestin grêle. Particulièrement, le lymphome intestinal, notamment la forme de bas grade, constitue une affection prépondérante chez le chat. Tout comme chez l'Homme, il peut fréquemment être associé à une inflammation et un lien a d'ailleurs été établi entre ces deux espèces, puisque l'EATL de l'Homme est l'équivalent du LGLL chez le chat et que le MEITL est l'équivalent du LGITL.

La plupart du temps les signes cliniques sont frustrés et dominés par de l'amaigrissement, des vomissements et de la dysorexie. C'est pourquoi, dans certains cas, l'établissement d'un diagnostic peut constituer un véritable challenge. Le traitement de ces affections réside principalement dans l'utilisation de la chimiothérapie et peut nécessiter, notamment lors de masse unique, le recours à la chirurgie. Les pronostics et médianes de survie sont généralement bons pour les formes de bas grade mais sont uniquement de quelques semaines pour les formes de haut grade ainsi que pour l'adénocarcinome gastrique.

Par ailleurs, contrairement à l'Homme, porteur d'*H.pylori*, dont les processus de carcinogénèse sont bien décrits, les GHLOs des carnivores domestiques n'ont pas encore suffisamment été étudiées pour comprendre leur rôle dans le développement d'éventuelles tumeurs du tube digestif.

C'est pourquoi, une partie de l'étude réalisée dans cette thèse avait pour but d'évaluer l'éventuelle implication des GHLOs dans le développement des adénocarcinomes et lymphomes gastro-intestinaux et une deuxième partie a été d'évaluer la meilleure méthode de détection des bactéries dans une population de 204 chiens et chats qui ont subi une biopsie de l'estomac a *minima* réalisée au CHUVA.

Finalement, dans notre échantillon, 42 % des chiens et des chats étaient porteurs de la bactérie, et il semblerait que l'adénocarcinome gastrique chez le chien et le lymphome gastrique, intestinal et mixte chez le chat étaient **plus fréquents** parmi les individus porteurs de la bactérie que parmi les individus non porteurs mais l'association entre les deux n'était **pas significative** (p -value > 0,05 et donc OR non significativement différent de 1). Pour certaines associations, le faible nombre d'individus peut être mis en cause et donc le **manque de puissance statistique** de l'étude peut être discuté.

Par ailleurs, pour la réalisation de cette étude, la coloration spéciale Giemsa a été préférée à la coloration argentique WS et a amélioré la détection de la bactérie puisqu'elle a permis de mettre en évidence des *Helicobacter* spp. chez 24 % d'individus supplémentaires. C'est pourquoi elle va désormais être utilisée **en routine** au laboratoire d'histopathologie du biopôle de l'ENVA.

Enfin, l'incidence des tumeurs du tube digestif et notamment du lymphome intestinal chez le chat ne cessant de croître, il pourra être intéressant de reprendre les données de cette étude dans quelques années et vérifier si le nombre de cas a augmenté ou non. Il en est de même pour le nombre d'individus porteurs d'*Helicobacter* spp.

Par ailleurs, certains auteurs (Skinner *et al.*, 2020; Swennes *et al.*, 2016) incriminent la présence d'*Helicobacter* intestinales dans le développement d'adénocarcinomes intestinaux. Il pourrait donc

être intéressant d'effectuer un travail similaire à cette étude, en étudiant plutôt des lames de biopsies d'intestin grêle et de côlon et d'évaluer la présence des bactéries afin de renforcer ou non leurs propos.

De plus, pour **augmenter la puissance statistique de cette étude**, il pourrait être pertinent d'effectuer le recrutement des individus sur dix ans afin d'obtenir un plus grand nombre de cas de tumeurs digestives et donc de vérifier statistiquement l'association entre la présence d'*Helicobacter* spp. et le développement de tumeurs du tube digestif (adénocarcinome et lymphome gastro-intestinal) chez les carnivores domestiques.

Toujours pour augmenter cette puissance statistique, il pourrait également être intéressant de mener cette étude comme une étude **cas/témoins** en incluant un nombre équivalent d'individus atteints de tumeurs du tube digestif et d'individus non atteints.

Liste des références bibliographiques

- ABIDI, M.Z., WILHELM, M.P., NEFF, J.L., *et al.* (2013) *Helicobacter canis* Bacteremia in a Patient with Fever of Unknown Origin. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 51, n° 3, p. 1046-1048. [<https://doi.org/10.1128/JCM.02548-12>]
- ARAÚJO, D., CABRAL, I., VALE, N., *et al.* (2022) Canine Gastric Cancer: Current Treatment Approaches. *Veterinary Sciences* vol. 9, n° 383, p. 1-18. [<https://doi.org/10.3390/vetsci9080383>]
- BARONE, R. (1997) Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie I appareil digestif, appareil respiratoire, 3^e ed. Paris, Vigot.
- BARRS, V., BEATTY, J. (2012a) Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 3, p. 182-190. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12439265>]
- BARRS, V., BEATTY, J. (2012b) Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 3, p. 191-201. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12439266>]
- BENOIT, A., HOYEAU, N., FLÉJOU, J.-F. (2018) Diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* sur biopsies gastriques : coloration standard, coloration spéciale ou immunohistochimie ? *Annales de Pathologie* vol. 38, n° 6, p. 363-369. [<https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.03.009>]
- BERGEAUD, P., DELVEDIER, M., CHEVALLIER, M. (2010) Examens complémentaires. In Lecoindre P., Gaschen F., Monnet E., *Gastroentérologie du chien et du chat*. Rueil-Malmaison, les Éd. du Point vétérinaire, p. 43-152.
- BERTONE, E.R., SNYDER, L.A., MOORE, A.S. (2002) Environmental Tobacco Smoke and Risk of Malignant Lymphoma in Pet Cats. *American Journal of Epidemiology* vol. 156, n° 3, p. 268-273. [<https://doi.org/10.1093/aje/kwf044>]
- BRIDGEFORD, E.C., MARINI, R.P., FENG, Y., *et al.* (2008) Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 123, n° 1-2, p. 106-113. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.016>]
- CARRASCO, V., RODRÍGUEZ-BERTOS, A., RODRÍGUEZ-FRANCO, F., *et al.* (2015) Distinguishing Intestinal Lymphoma From Inflammatory Bowel Disease in Canine Duodenal Endoscopic Biopsy Samples. *Veterinary Pathology* vol. 52, n° 4, p. 668-675. [<https://doi.org/10.1177/0300985814559398>]
- CARRERAS, J.K., GOLDSCHMIDT, M., LAMB, M., *et al.* (2003) Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 3, p. 326-331. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02456.x>]
- CASTIGLIONI, V., VAILATI FACCHINI, R., MATTIELLO, S., *et al.* (2012) Enterohepatic *Helicobacter* spp. in colonic biopsies of dogs: molecular, histopathological and immunohistochemical investigations. *Veterinary Microbiology* vol. 159, n° 1-2, p. 107-114. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.026>]

- CESTA, M.F. (2006) Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology* vol. 34, n° 5, p. 599-608. [<https://doi.org/10.1080/01926230600865531>]
- CHOW, B., HILL, S.L., RICHTER, K.P., *et al.* (2021) Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 1, p. 190-198. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16000>]
- COURAUD, L. (2016) Le test de clonalité : le PARR. *PratiqueVet* n° 142, p. 50-52.
- COUTO, C.G. (2001) What is New on Feline Lymphoma? *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 3, n° 4, p. 171-176. [<https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0146>]
- COUTO, K.M., MOORE, P.F., ZWINGENBERGER, A.L., *et al.* (2018) Clinical characteristics and outcome in dogs with small cell T-cell intestinal lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 16, n° 3, p. 337-343. [<https://doi.org/10.1111/vco.12384>]
- DAY, M.J., 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. *Journal of Comparative Pathology* vol. 138, p. S1-S43. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.001>]
- DELVEDIER, M. (2010) Immunohistochimie des lymphomes gastrointestinaux. *Revue Méd. Vét.* vol. 261, n° 5, p. 225-232.
- EVANS, S.E., BONCZYNSKI, J.J., BROUSSARD, J.D., *et al.* (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* vol. 229, n° 9, p. 1447-1450. [<https://doi.org/10.2460/javma.229.9.1447>]
- FAN, C., CHEN, C., CHOU, C., *et al.* (2020) A time-saving–modified Giemsa stain is a better diagnostic method of *Helicobacter pylori* infection compared with the rapid urease test. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* vol. 34, n° 4. [<https://doi.org/10.1002/jcla.23110>]
- FAROUK, W.I., HASSAN, N.H., ISMAIL, T.R., *et al.* (2018) Warthin-Starry Staining for the Detection of *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsies. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* vol. 25, n° 4, p. 92-99. [<https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.4.9>]
- FOX, J.G., SHEN, Z., XU, S., *et al.* (2002) *Helicobacter marmotae* sp. nov. Isolated from Livers of Woodchucks and Intestines of Cats. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 40, n° 7, p. 2513-2519. [<https://doi.org/10.1128/JCM.40.7.2513-2519.2002>]
- FRAPPIER, B.L. (2006) Digestive System. In Dellmann H.-D., Eurell J.A.C., *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*, 6th ed. Ames, Blackwell, p. 170-211.
- FREICHE, V., CORDONNIER, N., PAULIN, M.V., *et al.* (2020) Lymphome intestinal de bas grade félin : validation d'un modèle spontané et émergent illustrant les lymphoproliférations digestives indolentes à cellules T de l'homme. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* vol. 173, p. 9-19. [<https://doi.org/10.3406/bavf.2020.70915>]
- FREICHE, V., FAGES, J., PAULIN, M.V., *et al.* (2021a) Clinical, laboratory and ultrasonographic findings differentiating low-grade intestinal T-cell lymphoma from lymphoplasmacytic enteritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 6, p. 2685-2696. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16272>]

- FREICHE, V., HERNANDEZ, J. (2010) Intestin grêle. In *Gastro-entérologie canine et féline*. Paris, Elsevier, p. 161-209. [<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-04925-5.50011-8>]
- FREICHE, V., PAULIN, M.V., CORDONNIER, N., *et al.* (2021b) Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 6, p. 2673-2684. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16231>]
- FRIEDRICH, K.R., YOUNG, K.M. (2020) Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology. In Vail D.M., Thamm Douglas.H., Liptak J.M., *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 6th ed. Edinburgh ; New York, Elsevier, p. 126-145.
- GIEGER, T. (2011) Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 41, n° 2, p. 419-432. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.001>]
- GOULDIN, E.D., 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. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 15, n° 2, p. 328-335. [<https://doi.org/10.1111/vco.12166>]
- GUALTIERI, M., MONZEGLIO, M.G., SCANZIANI, E. (1999) Gastric Neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 29, n° 2, p. 415-440. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50029-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50029-6)]
- HADDAD, J.L., MARKS STOWE, D.A., NEEL, J.A. (2020) The Gastrointestinal Tract. In Valenciano A.C., Cowell R.L., *Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Elsevier, p. 289-316. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53314-0.00018-3>]
- HAESEBROUCK, F., PASMANS, F., JOENS, L.A. (2010) *Campylobacter* and *Helicobacter*. In Gyles C.L., Prescott J., Glenn Songer J., *et al.*, *Pathogenesis of bacterial infections in animals*, 4th ed. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell, p. 483-501.
- HOWARD, K.E., FISHER, I.L., DEAN, G.A., *et al.* (2005) Methodology for isolation and phenotypic characterization of feline small intestinal leukocytes. *Journal of Immunological Methods* vol. 302, n° 1-2, p. 36-53. [<https://doi.org/10.1016/j.jim.2005.04.019>]
- HUET, T., TURBELIN, C., ESQUEVIN, S., *et al.* (2000) BiostaTGV. In *BiostaTGV*. [<https://biostatgv.sentiweb.fr/#main>] (consulté le 13/06/2023).
- HUSNIK, R., KLIMES, J., KOVARIKOVA, S., *et al.* (2022) *Helicobacter* Species and Their Association with Gastric Pathology in a Cohort of Dogs with Chronic Gastrointestinal Signs. *Animals* vol. 12, n° 10, p. 1254. [<https://doi.org/10.3390/ani12101254>]
- HUSSELL, T., ISAACSON, P.G., SPENCER, J., *et al.* (1993) The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *The Lancet* vol. 342, n° 8871, p. 571-574. [[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91408-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91408-E)]
- JACOB, M.E. (2013) Spiral-Curved Organisms IV : *Helicobacter*. In McVey D.S., Kennedy M., Chengappa M.M., *Veterinary Microbiology*, 3rd ed. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell, p. 175-178.

- JERGENS, A.E. (2012) Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 7, p. 445-458. [https://doi.org/10.1177/1098612X12451548]
- JOHANSSON-LINDBOM, B., AGACE, W.W. (2007) Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa. *Immunological Reviews* vol. 215, n° 1, p. 226-242. [https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00482.x]
- JOURET, A., HAOT, J. (1998) Relation entre le lymphome gastrique du MALT et l'*Helicobacter pylori*: le point de vue du pathologiste. *Acta Endoscopica* vol. 28, n° 5, p. 509-519. [https://doi.org/10.1007/BF03036203]
- KELLER, S.M., VERNAU, W., MOORE, P.F. (2016) Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. *Veterinary Pathology* vol. 53, n° 4, p. 711-725. [https://doi.org/10.1177/0300985815626576]
- KUBOTA, S., OHNO, K., TSUKAMOTO, A., *et al.* (2013) Value of the ¹³C-Urea Breath Test for Detection of Gastric *Helicobacter* spp. Infection in Dogs Undergoing Endoscopic Examination. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 75, n° 8, p. 1049-1054. [https://doi.org/10.1292/jvms.12-0528]
- KUMAR, V., ABBAS, A.K., ASTER, J.C. (2021) Robbins & Cotran pathologic basis of disease, 10th ed. Philadelphia, PA, Elsevier.
- LANE, J., PRICE, J., MOORE, A., *et al.* (2018) Low-grade gastrointestinal lymphoma in dogs: 20 cases (2010 to 2016): Canine low grade gastrointestinal lymphoma. *Journal of Small Animal Practice* vol. 59, n° 3, p. 147-153. [https://doi.org/10.1111/jsap.12769]
- LANGNER, K.F., JOETZKE, A.E., NERSCHBACH, V., *et al.* (2014) Detection of clonal antigen receptor gene rearrangement in dogs with lymphoma by real-time polymerase chain reaction and melting curve analysis. *BMC Veterinary Research* vol. 10, n° 1. [https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-1]
- LAVERGNE-SLOVE, A., BROUSSE, N. (2000) Classification pratique des lymphomes primitifs du tube digestif. *La Lettre de l'Hepato-Gastroentérologue* vol. 3, n° 2, p. 74-78.
- LIFFMAN, R., COURTMAN, N. (2017) Fine needle aspiration of abdominal organs: a review of current recommendations for achieving a diagnostic sample: Fine needle aspiration of abdominal organs. *Journal of Small Animal Practice* vol. 58, n° 11, p. 599-609. [https://doi.org/10.1111/jsap.12709]
- LINGARD, A.E., BRISCOE, K., BEATTY, J.A., *et al.* (2009) Low-Grade Alimentary Lymphoma: Clinicopathological Findings and Response to Treatment in 17 Cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 11, n° 8, p. 692-700. [https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.021]
- MARSILIO, S., FREICHE, V., JOHNSON, E., *et al.* (2023) ACVIM consensus statement guidelines on diagnosing and distinguishing low-grade neoplastic from inflammatory lymphocytic chronic enteropathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* p. jvim.16690. [https://doi.org/10.1111/jvim.16690]
- MCL. PRESS, C., LANDSVERK, T. (2006) Immune System. In Dellmann H.-D., Eurell J.A.C., Frappier B.L., *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*, 6th ed. Ames, Blackwell, p. 134-152.
- MESCHER, A.L. (2018a) Digestive Tract. In *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*, 15th ed. New York, Mcgraw-Hill Education, p. 295-328.

- MESCHER, A.L. (2018b) The Immune System & Lymphoid Organs. *In Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*, 15th ed. New York, Mcgraw-Hill Education, p. 267-294.
- MESCHER, A.L. (2018c) Histology & Its Methods of Study. *In Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*, 15th ed. New York, Mcgraw-Hill Education, p. 1-16.
- MEYNAUD-COLLARD, P. (2017) Biopsies de l'intestin. *Point Vétérinaire* vol. 48, n° 378, p. 34-40.
- MOORE, P.F., RODRIGUEZ-BERTOS, A., KASS, P.H. (2012) Feline Gastrointestinal Lymphoma: Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. *Veterinary Pathology* vol. 49, n° 4, p. 658-668. [<https://doi.org/10.1177/0300985811404712>]
- MUELLER, A., FALKOW, S., AMIEVA, M.R. (2005) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: What can be Learned by Studying the Response of Gastric Epithelial Cells to the Infection? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* vol. 14, n° 8, p. 1859-1864. [<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0820>]
- MUNDAY, J.S., LÖHR, C.V., KIUPEL, M. (2017) Tumors of the Alimentary Tract. *In Meuten D.J., Tumors in domestic animals*, 5th ed. Ames, Iowa, Wiley/Blackwell, p. 499-601.
- NEIGER, R., DIETERICH, C., BURNENS, A., *et al.* (1998) Detection and Prevalence of *Helicobacter* Infection in Pet Cats. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 36, n° 3, p. 634-637. [<https://doi.org/10.1128/JCM.36.3.634-637.1998>]
- NEIGER, R., SIMPSON, K.W. (2000) *Helicobacter* infection in dogs and cats: facts and fiction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 14, n° 2, p. 125-133. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0125:iidacf>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0125:iidacf>2.3.co;2)]
- OZAKI, K., YAMAGAMI, T., NOMURA, K., *et al.* (2002) Mast Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs. *Veterinary Pathology* vol. 39, n° 5, p. 557-564. [<https://doi.org/10.1354/vp.39-5-557>]
- PALFRAMAN, S.L., KWOK, T., GABRIEL, K. (2012) Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 2, p. 1-9. [<https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00092>]
- PATNAIK, A.K., HURVITZ, A.I., JOHNSON, G.F. (1978) Canine Gastric Adenocarcinoma. *Veterinary Pathology* vol. 15, n° 5, p. 600-607. [<https://doi.org/10.1177/030098587801500503>]
- PAWLINA, W. (2020) Digestive System II: Esophagus and Gastrointestinal Tract. *In Ross, M.H. (Éd.), Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*, 8th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, p. 608-665.
- POIRIER, V., DELVEDIER, M., LECOINDRE, P. (2010) Maladies du tractus digestif. *In Gaschen F., Monnet E., Gastroentérologie du chien et du chat*. Rueil-Malmaison, les Éd. du Point vétérinaire, p. 157-363.
- RICHTER, K.P. (2003) Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 33, n° 5, p. 1083-1098. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00054-8)]
- RISSETTO, K., VILLAMIL, J.A., SELTING, K.A., *et al.* (2011) Recent Trends in Feline Intestinal Neoplasia: an Epidemiologic Study of 1,129 Cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 47, n° 1, p. 28-36. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5554>]

- ROCCABIANCA, P., WOO, J.C., MOORE, P.F. (2000) Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 75, n° 1-2, p. 27-42. [[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(00\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(00)00181-1)]
- ROTIMI, O., CAIRNS, A., MOAYYEDI, P., *et al.* (2000) Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *Journal of Clinical Pathology* vol. 53, n° 10, p. 756-759. [<https://doi.org/10.1136/jcp.53.10.756>]
- RUSKONÉ-FOURMESTRAUX, A. (2004) Les lymphomes gastriques du MALT. *La Revue de Médecine Interne* vol. 25, n° 8, p. 573-581. [<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.02.002>]
- RUSSELL, K.J., BEATTY, J.A., DHAND, N., *et al.* (2012) Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 12, p. 910-912. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12454861>]
- SCANZIANI, E., SIMPSON, K.W., MONESTIROLI, S., *et al.* (2001) Histological and Immunohistochemical Detection of Different *Helicobacter* Species in the Gastric Mucosa of Cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 13, n° 1, p. 3-12. [<https://doi.org/10.1177/104063870101300102>]
- SEIM-WIKSE, T., KOLBJØRNSEN, Ø., JÖRUNDSSON, E., *et al.* (2014) Tumour Gastrin Expression and Serum Gastrin Concentrations in Dogs with Gastric Carcinoma are Poor Diagnostic Indicators. *Journal of Comparative Pathology* vol. 151, n° 2-3, p. 207-211. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.05.002>]
- SKINNER, O.T., SELMIC, L.E., SELTING, K.A., *et al.* (2020) Cancer of the Gastrointestinal Tract. In Vail D.M., Thamm Douglas.H., Liptak J.M., *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 6th ed. Edinburgh ; New York, Elsevier, p. 432-491.
- SMITH, T.J., BALTZER, W.I., RUAUX, C.G., *et al.* (2010) Gastric smooth muscle hamartoma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 4, p. 334-337. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.10.004>]
- SOGAME, N., RISBON, R., BURGESS, K.E. (2018) Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 252, n° 4, p. 440-447. [<https://doi.org/10.2460/javma.252.4.440>]
- SOUSA, D.A., CASCON, C.M., MELLO, M.F.V., *et al.* (2017) *Helicobacter* spp. in domestic cats: identification and relationship with anatomical and histopathological gastric changes in animals of blood group A. *Pesquisa Veterinária Brasileira* vol. 37, n° 12, p. 1467-1473. [<https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017001200017>]
- SPAHN, T.W., KUCHARZIK, T. (2004) Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut* vol. 53, n° 3, p. 456-465. [<https://doi.org/10.1136/gut.2003.023671>]
- STEFFEY, M.A. (2016) Laparoscopic-Assisted Surgical Procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 46, n° 1, p. 45-61. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.07.002>]
- STEIN, T.J., PELLIN, M., STEINBERG, H., *et al.* (2010) Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma With Chlorambucil and Glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 46, n° 6, p. 413-417. [<https://doi.org/10.5326/0460413>]
- STEVENS, A., LOWE, J.S. (1993) *Histologie*. Paris, Saint-Hyacinthe, Pradel, Edisem.

- SWENNES, A.G., PARRY, N.M.A., FENG, Y., *et al.* (2016) Enterohepatic *Helicobacter* spp. in cats with non-haematopoietic intestinal carcinoma: a survey of 55 cases. *Journal of Medical Microbiology* vol. 65, n° 8, p. 814-820. [<https://doi.org/10.1099/jmm.0.000274>]
- SYKES, J.E., MARKS, S.L. (2014) Gastric *Helicobacter*-like Infections. *In Canine and Feline Infectious Diseases*. St. Louis, Mo, Elsevier/Saunders, p. 465-473. [<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0795-3.00049-1>]
- TURSI, A., CAMMAROTA, G., PAPA, A., *et al.* (1997) [The modes of transmission of *Helicobacter pylori* infection]. *Recenti Progressi in Medicina* vol. 88, n° 5, p. 232-236.
- VAIL, D.M., PINKERTON, M., YOUNG, K.M. (2020) Hematopoietic Tumors. *In* Thamm Douglas.H., Liptak J.M., *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 6th ed. Edinburgh ; New York, Elsevier, p. 688-772. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00033-5>]
- VIOLETA FILIP, P., CUCIUREANU, D., SORINA DIACONU, L., *et al.* (2018) MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life* vol. 11, n° 3, p. 187-193. [<https://doi.org/10.25122/jml-2018-0035>]
- WAUGH, E.M., GALLAGHER, A., HAINING, H., *et al.* (2016) Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 182, p. 115-124. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.10.008>]
-

Annexe 1

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Laboratoire d'Anatomie Pathologique

7 Avenue du Général de Gaulle
94704 MAISONS ALFORT Cedex

Tel. 01 93 96 71 57

Dossier CLOVIS N°	
Examen Histopathologique N° (à rappeler dans toute correspondance)	21 0
Copie pour :	

Animal : Chat Européen
Femelle Stérilisée 13 Ans

Adressé par :
Propriétaire :

RESULTATS

L'analyse histopathologique porte sur 9 prélèvements d'estomac et 9 prélèvements de duodénum obtenus par biopsie.

Estomac

Un prélèvement concerne la muqueuse pylorique, les autres la muqueuse fundique.

On observe sur deux prélèvements fundiques, la présence d'un point lymphoïde.

Les prélèvements montrent une muqueuse épaissie dans laquelle une infiltration inflammatoire modérée de type lympho-plasmocytaire et neutrophilique ainsi qu'une fibrose du chorion discrète sont visibles.

Un foyer de calcification est également noté.

Quelques amas purement lymphocytaire sont également visibles sous l'épithélium de surface.

Absence d'agent pathogène figuré.

Absence de cellules tumorales ou suspectes.

Duodénum

On observe sur tous les prélèvements un élargissement et un raccourcissement marqué des villosités, une infiltration sévère majoritairement lymphocytaire associée à des plus rares plasmocytes et à de très rares granulocytes neutrophiles. Les lymphocytes sont de petite taille à noyau souvent assez irrégulier. On n'observe pas de figures de mitoses.

Focalement, l'épithélium montre une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux avec des nids et des plaques.

Un gradient semble visible avec une infiltration plus dense dans les villosités mais peu de coupe de la totalité de la muqueuse sont visibles.

Absence d'agent pathogène figuré.

Lésions classées selon les recommandations du World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group.

CONCLUSION

Duodénum : Suspicion d'infiltration tumorale par de petits lymphocytes matures (lymphome de bas grade).

Estomac : gastrite lympho-plasmocytaire et fibrosante modérée. La présence de foyers bien délimités purement lymphocytaires est compatible avec une prolifération de lymphocytes tumoraux.

Absence d'agent pathogène figuré.

Signataire :

le : 16/02/21

Annexe 2

N° histologique	Espèce	Sexe	Présence d' <i>Helicobacter spp.</i> ?	Diagnostic histologique final	A garder ?	Imprimé
21 1165-21	CT	M	Non	Gastrite lymphoplasmocytaire modérée // Duodénite // Examen immunohistochimique en faveur d'une inflammation importante (pas d'hyperplasie) --> INFLAMMATION MIXTE	Oui	X
21 0835-65	CT	M	Oui (surface de la muqueuse et dans la lumière des glandes)	Entérite chronique lympho-plasmocytaire et neutrophilique // gastrite lympho-plasmocytaire (deux points lymphoïdes) // Evolution possible vers lymphome de bas grade // IMMUNOMARQUAGE OK	Oui	X
21 1242-74	CT	M	Oui (surface de l'épithélium superficiel)	Entérite chronique lympho-plasmocytaire et neutrophilique // Gastrite folliculeuse (lymphome ne peut être exclu) point lymphoïde de très grande taille --> INFLAMMATION MIXTE AVEC HYPERPLASIE ESTOMAC	Oui	X
21 1237-73	CN	M	Non précisé	Adénocarcinome gastrique en cellules à bague à chaton (pas d'examen complémentaires effectués)	Oui	
21 1233-93	CN	F	Non précisé	Gastrite lymphoplasmocytaire de grade 2 à 3/3 // Absence de lésions histologiques dans le duodénum --> INFLAMMATION ESTOMAC	Oui	
21 1226-51	CT	M	Oui (rares, surface de la muqueuse)	Estomac : présence de trois points lymphoïdes // Entérite lympho-plasmocytaire et neutrophilique // Entérite chronique fibrino-suppurée --> INFLAMMATION MIXTE AVEC HYPERPLASIE DE L'ESTOMAC	Oui	X
21 1216-50	CT	F	Oui (rares, surface de l'épithélium fundique)	Estomac : Hyperplasie lymphoïde discrète (plusieurs points lymphoïdes) // Duodénite lympho-plasmocytaire et éosinophilique chronique discrète --> INFLAMMATION MIXTE AVEC HYPERPLASIE DE L'ESTOMAC	Oui	X
21 1197-67	CN	M	Oui (surface de la muqueuse)	Estomac : Hyperplasie des follicules lymphoïdes (trois formations lymphoïdes) // Duodénum : inflammation lympho-plasmocytaire légère --> INFLAMMATION MIXTE AVEC HYPERPLASIE DE L'ESTOMAC	Oui	X
21 1166-41	CT	M	Oui (rares, dans le film muqueux superficiel)	Estomac : absence de lésions histologiques patentes // Duodénum-jéjunum : lymphome intestinal de bas grade (cellules T) // IMMUNOMARQUAGE EFFECTUE	Oui	X
21 1212-69	CN	F	Oui (rares en surface de l'épithélium fundique)	Estomac : Hyperplasie des cellules bordantes + masses en faveur de plasmocytome // Duodénum : infiltration de cellules tumorales plasmocytaires --> PLASMOCYTOME	Oui	X
21 1046-21	CN	F	Non	Estomac : Discrète fibrose multifocale du chorion (hyperplasie non représentative : grade 0/3) // Duodénum : entérite lymphoplasmocytaire discrète --> INFLAMMATION INTESTINALE	Oui	X
21 1149-98	CN	M	Non	Gastrite (pas d'hyperplasie) // Duodénite-iléite-colite lymphoplasmocytaire à prédominance plasmocytaire --> INFLAMMATION MIXTE	Oui	X
				Estomac : Gastrite chronique (pas d'hyperplasie) // Duodénum-iléon :		

Annexe 3

HES à lire	Présence d' <i>Helicobacter spp.</i> (+/+/+++)?	Absence		Relecture Giemsa
19 0351-33	Présence ++			
19 0727-89		X	Giemsa	Absence
19 0770-27	Lecture difficile car lymphome		Giemsa	Présence + (PHOTO)
19 0657-45	Présence ++			
19 0467-26	Lecture difficile car polype		Giemsa	
19 0372-16	Présence ++			
19 0160-42		X	Giemsa	Absence
19 0335-03		X	Giemsa	Absence
19 0243-05		X	Giemsa	Absence
19 0167-37	Présence ++/+++			
19 0033-72	Présence +/++			
20 0357-65				/
20 0872-96		X	Giemsa	
20 0856-70		X	Giemsa	Absence
20 0854-79		X	Giemsa	Absence
20 0796-46	Présence +			
20 0768-75	Présence +++			
20 0730-50	Présence ++			
20 0731-45		X	Giemsa	Présence ++/+++
20 0664-53	Présence +++			
20 0665-49	Présence +			
20 0610-02	Présence +			
20 0594-75		X	Giemsa	Absence
20 0462-82	Présence ++			
20 0442-74	Présence +			
20 0420-76		X	Giemsa	Absence
20 0421-71	Présence +			
20 0362-42	Présence ++			
20 0355-75	Présence ++			
20 0351-93		X	Giemsa	Absence
20 0336-62		X	Giemsa	Absence
20 0314-63		X	Giemsa	Présence +
20 0177-93		X	Giemsa	Présence ++
20 0176-98		X	Giemsa	Absence
20 0156-90		X	Giemsa	Absence
20 0157-85		X	Giemsa	
20 0117-69		X	Giemsa	Absence
20 0115-79	Présence +			
20 0103-34		X	Giemsa	
20 0065-09		X	Giemsa	Absence
20 0054-59	Présence +++			
20 0046-96	Présence ++			

Annexe 4

	Maladie M		Total
	Chats atteints de lymphome intestinal (M+)	Chats non atteints de lymphome intestinal (M-)	
Chats présentant des <i>Helicobacter</i> (E+)	9	45	54
Chats ne présentant pas d' <i>Helicobacter</i> (E-)	8	54	62
Total	17	99	116

OR [IC_{95%}] = 1,35 [0,48 ; 3,79] ; P-value = 0,57

	Maladie M		Total
	Chats atteints de lymphome gastrique (M+)	Chats non atteints de lymphome gastrique (M-)	
Chats présentant des <i>Helicobacter</i> (E+)	4	50	54
Chats ne présentant pas d' <i>Helicobacter</i> (E-)	1	61	62
Total	5	111	116

OR [IC_{95%}] = 4,88 [0,53 ; 45,07] ; P-value = 0,18

	Maladie M		Total
	Chats atteints de lymphome mixte (M+)	Chats non atteints de lymphome mixte (M-)	
Chats présentant des <i>Helicobacter</i> (E+)	6	48	54
Chats ne présentant pas d' <i>Helicobacter</i> (E-)	6	56	62
Total	12	104	116

OR [IC_{95%}] = 1,17 [0,35 ; 3,86] ; P-value = 0,80

	Maladie M		Total
	Chats atteints de lymphome gastrique, intestinal et mixte (M+)	Chats non atteints de lymphome gastrique, intestinal et mixte (M-)	
Chats présentant des <i>Helicobacter</i> (E+)	19	35	54
Chats ne présentant pas d' <i>Helicobacter</i> (E-)	15	47	62
Total	34	82	116

OR [IC_{95%}] = 1,70 [0,76 ; 3,81] ; P-value = 0,19

Annexe 5

	Maladie M		Total
	Chiens atteints d'adénocarcinome gastrique (M+)	Chiens non atteints d'adénocarcinome gastrique (M-)	
Chiens présentant des <i>Helicobacter</i> (E+)	2	30	32
Chiens ne présentant pas d' <i>Helicobacter</i> (E-)	3	53	56
Total	5	83	88

OR [IC_{95%}] = 1,18 [0,09 ; 10,87] ; P-value = 1

IMPLICATION D'*HELICOBACTER* SPP. DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ADÉNOCARCINOMES ET LYMPHOMES GASTRO-INTESTINAUX CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 204 INDIVIDUS PRÉSENTÉS AU CHUVA ENTRE 2019 ET 2021

AUTEUR : Andréa LIAUZUN

RÉSUMÉ :

Le lymphome gastro-intestinal touche particulièrement les chats et présente une localisation préférentielle au niveau de l'intestin grêle. Chez le chien, se développent davantage des adénocarcinomes notamment au niveau de l'estomac. Le diagnostic de ces affections n'est pas toujours aisé et nécessite une prise en charge par étapes. L'examen histologique est considéré comme le test de référence, mais il doit constamment être confronté à la clinique de l'animal et aux données obtenues suite à la réalisation des examens complémentaires.

Les facteurs de risque de ces affections chez les chiens et chats restent encore à éclaircir. *Helicobacter pylori* provoque des stimulations antigéniques importantes au sein de l'estomac et présente de nombreux facteurs de virulence qui peuvent être à l'origine du développement d'adénocarcinomes et lymphomes gastriques chez l'Homme. Les carnivores domestiques ne sont pas porteurs d'*Helicobacter pylori*, mais d'organismes appelés *Gastric Helicobacter-Like Organisms* (GHLOs) dont l'implication dans d'éventuels processus de carcinogénèse restent à définir.

C'est pourquoi une étude rétrospective a été réalisée à partir de 204 individus qui ont subi des biopsies gastriques associées ou non à des biopsies intestinales réalisées au centre hospitalier universitaire d'Alfort entre 2019 et 2021 afin d'établir ou non un lien entre la présence de GHLOs chez les carnivores domestiques et le développement de lymphomes et adénocarcinomes gastro-intestinaux.

Au final, dans notre étude, 42 % des individus possédaient des *Helicobacter* spp. et, l'adénocarcinome gastrique chez le chien ainsi que le lymphome gastrique, intestinal et mixte chez le chat étaient plus fréquents parmi les individus porteurs que parmi les individus non porteurs.

MOTS CLÉS : CHIENS / CHATS / LYMPHOME / ADÉNOCARCINOME / ESTOMAC / INTESTINS / *HELICOBACTER* SPP.

JURY :

Président : Pr Grégory JOUVION

Directrice de thèse : Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

INVOLVEMENT OF *HELICOBACTER* SPP. IN THE DEVELOPMENT OF GASTROINTESTINAL ADENOCARCINOMAS AND LYMPHOMAS IN DOMESTIC CARNIVORES: RETROSPECTIVE STUDY OF 204 INDIVIDUALS PRESENTED TO CHUVA BETWEEN 2019 AND 2021

AUTHOR: Andréa LIAUZUN

SUMMARY:

Gastrointestinal lymphoma is particularly common in cats, preferentially in the small intestine. In dogs, adenocarcinomas develop more frequently, especially in the stomach. Diagnosis of these conditions is not always easy and requires a step-by-step approach. Histological examination is considered as the gold standard but it must be constantly confronted with the animal's clinical condition and the data obtained from additional examinations.

The risk factors for these diseases in dogs and cats have yet to be clarified. *Helicobacter pylori* causes significant antigenic stimulation in the stomach and has many virulence factors that can be the origin of development of gastric adenocarcinomas and lymphomas in humans. Dogs and cats are carriers of organisms called *Gastric Helicobacter-Like Organisms* (GHLOs) whose involvement in possible carcinogenesis processes remains to be defined.

A retrospective study was carried out from 204 individuals who underwent gastric biopsies associated or not with intestinal biopsies performed at the hospital of the Alfort School Veterinary Medicine between 2019 and 2021 to establish or not a link between the presence of GHLOs and the development of gastrointestinal lymphomas and adenocarcinomas.

In the end, in our study, 42 % of individuals had *Helicobacter* spp. and, gastric adenocarcinoma in dogs and also gastric, intestinal and mixed lymphoma in cats were more frequent among carriers than non-carriers.

KEYWORDS: DOGS / CATS / LYMPHOMA / ADENOCARCINOMA / STOMACH / INTESTINES / *HELICOBACTER* SPP.

JURY:

Chairperson: Pr Grégory JOUVION

Thesis Director: Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN