



HAL
open science

Approche diagnostique différentielle des lymphomes de bas grade et des entérites lymphocytaires chez le chat : synthèse bibliographique

Estelle Yvon

► **To cite this version:**

Estelle Yvon. Approche diagnostique différentielle des lymphomes de bas grade et des entérites lymphocytaires chez le chat : synthèse bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04416949

HAL Id: dumas-04416949

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04416949v1>

Submitted on 25 Jan 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2023

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DIFFÉRENTIELLE DES LYMPHOMES DE BAS GRADE ET DES ENTÉRITES LYMPHOCYTAIRES CHEZ LE CHAT : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

THÈSE
pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 19 décembre 2023

par
Estelle, Marie, Ha Lan Vi YVON

sous la direction de
Maxime KURTZ

JURY

Président du jury	M. Matthias KOHLHAUER	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse	M. Maxime KURTZ	Ingénieur de recherche à l'EnvA
Examinatrice	Mme Nathalie CORDONNIER-LEFORT	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invité	Mme Valérie FREICHE	Praticienne hospitalière à l'EnvA

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



version décembre 2023

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

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP	1
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC	2
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP	3
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC	4
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP	5
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC	6
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP	7
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC	8
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP	9
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP	10
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC	11
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP	12
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP	13
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC	14
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP	15
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP	16
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP	17
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC	18
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP	19
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC	20
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP	21
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC	22
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP	23
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP	24
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP	25
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP	26
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP	27
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP	28
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC	29
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC	30
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP	31
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP	32
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP	33
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP	34
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP	35
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP	36
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP	37
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC	38
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC	39

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Amé	Pascal	Maître de conférences	DPASP	1
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP	2
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	3
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC	5
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC	7
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP	8
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC	9
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP	10
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	11
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP	12
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP	13
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP	14
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP	15
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	16
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP	17
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP	18
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP	19
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP	20
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	21
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	22
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP	23
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP	24
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP	25
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP	26
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC	27
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP	28
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	29
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	31
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	32
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP	33
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC	34
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC	35
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	36
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP	37
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	38
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	39
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP	40
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP	41
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC	42

Remerciements

Au Docteur Matthias KOHLHAUER,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse ;
Mes sincères remerciements.

Au Docteur Maxime KURTZ,

Qui m'a fait l'honneur de diriger et de corriger ce travail ;
Pour sa disponibilité, ses conseils avisés et ses relectures attentives ;
Mes sincères et respectueux remerciements.

Au Docteur Nathalie CORDONNIER-LEFORT,

Pour avoir accepté d'être examinatrice de mon jury de thèse ;
Mes remerciements chaleureux.

Au Docteur Valérie FREICHE,

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury ;
Hommages respectueux.

À ma famille, mes amis,

Pour tous ce que vous m'avez transmis, pour votre confiance en moi ;
Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours ;
Pour tous ces bons moments passés et à venir ;
Mes remerciements les plus tendres.

À tous ceux qui ont croisé mon chemin et qui m'ont aidé à réaliser mon rêve,

Pour m'avoir enseigné avec passion, pour m'avoir aidé à progresser ;
Pour avoir cru en moi lorsque je n'y croyais plus ;
Mille mercis.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	4
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : Importance clinique des entéropathies chroniques chez le chat ..	11
1. Classification des entéropathies chroniques du chat	12
A. <i>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</i>	12
B. <i>Néoplasique</i>	17
2. Conséquences issues de l'identification de ces atteintes.....	20
A. <i>Cliniques</i>	20
B. <i>Pronostiques</i>	21
C. <i>Economiques</i>	21
D. <i>Familliales</i>	22
Deuxième partie : étude bibliographique spéciale des entérites lymphocytaires et lymphomes de bas grade	23
1. Définition clinique et lésionnelle des entérites lymphocytaires.....	23
A. <i>Définition</i>	23
B. <i>Localisation des lésions</i>	23
C. <i>Lésions</i>	24
2. Définition clinique et lésionnelle des lymphomes de bas grade digestifs	24
A. <i>Définition</i>	24
B. <i>Localisation des lésions</i>	24
C. <i>Lésions</i>	25

3. Approche diagnostique commune lors d'une suspicion d'ELP ou de lymphome de bas grade chez le chat	25
A. Anamnèse et examen clinique	25
B. Examens biologiques	25
C. Examens d'imagerie médicale	28
D. Examens cytologique et histologique et examens associés	30
4. Deux entités cliniques à différentier	37
Troisième partie : synthèse bibliographique des outils à disposition du clinicien pour établir la différentiation entre les lymphomes de bas grade et les entérites lymphocytaires chez le chat.	39
1. Aspects épidémiologiques	39
2. Signes cliniques	40
3. Données biologiques.....	41
4. Examens d'imagerie médicale	41
A. Radiographie.....	41
B. Echographie.....	41
5. Examens cytologique et histologique	43
A. Examen cytologique des nœuds lymphatiques jéjunaux.....	43
B. Examen histologique et examens associés.....	44
Conclusion	51
Liste des références bibliographiques	53
Annexes.....	61

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des différents éléments lymphoïdes du système immunitaire (traduit d'après Mowat <i>et al.</i> , 2003).	14
Figure 2 : Type de bactéries composant la flore digestive chez des chats sans signes d'atteinte digestive comparativement aux chats avec des signes d'atteinte digestive, en pourcentage (extrait de Janeczko <i>et al</i> 2008).....	16
Figure 3 : Aspect échographique de la structure en couche de l'intestin grêle d'un chat sain (à gauche) comparativement à un chat présentant (à droite) des signes d'EC (traduit d'après Marsilio, 2021).	29
Figure 4: Lésions endoscopiques visibles chez les chats atteints d'ELP, traduit d'après Jergens (2012).	31
Figure 5 : Analyse des différents types de profils obtenus chez le chat par le test de clonalité (d'après Freiche, 2019).	37
Figure 6 : Aspect cytologique des cytoponctions de nœuds lymphatiques mésentériques chez deux chats diagnostiqués par histologie d'ELP (A) et d'un LDBG (B) (Marsilio et al., 2023).	44
Figure 7 : Répartition des lymphocytes intraépithéliaux visualisés en coupe histologique (Kiupel et al. 2011).	46
Figure 8 : Répartition des lymphocytes intraépithéliaux visualisés par analyse immuno histo chimique (Kiupel et al. 2011).	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : grands groupes d'atteintes causant des signes cliniques digestifs chez le chat. Ces maladies sont à explorer dans le cadre de l'approche diagnostique des entéropathies chroniques (Marsilio <i>et al.</i> , 2023 et Freiche <i>et al.</i> , 2021 ; Bruyette <i>et al.</i> , 2020).	11
Tableau 2 : Classifications des lymphomes digestifs chez le chat (Pohlman <i>et al.</i> , 2009 ; Freiche, 2019).	18
Tableau 3 : Coûts moyens des principaux actes et examens vétérinaires réalisés lors du diagnostic et de la prise en charge d'ELP ou de LDBG (d'après l'annexe 2).	22
Tableau 4 : Localisation préférentielle des lésions histologiques identifiées lors d'ELP (Briscoe <i>et al.</i> , 2011 ; Freiche <i>et al.</i> , 2021).	23
Tableau 5 : Localisation préférentielle des lésions histologiques lors de LDBG (Briscoe <i>et al.</i> , 2011 ; Lindgard <i>et al.</i> , 2009 ; Freiche <i>et al.</i> , 2021).	24
Tableau 6 : Fréquence de présentation des signes cliniques fréquents lors de LDBG et d'ELP (Nortworthy <i>et al.</i> , 2015 ; Waly <i>et al.</i> , 2005 ; Marsilio, 2021 ; Freiche <i>et al.</i> , 2021).	25
Tableau 7 : Investigations biologiques nécessaires au diagnostic d'exclusion (Marsilio <i>et al.</i> , 2023 et Freiche <i>et al.</i> , 2021).	26
Tableau 8 : Concentration fécale moyenne en calgranuline chez les chats atteints d'EC comparativement aux chats sains (Kailee <i>et al.</i> 2023)	28
Tableau 9 : Concentration fécale moyenne en calprotectine chez les chats atteints d'EC comparativement aux chats sains (Riggers <i>et al.</i> , 2023)	28
Tableau 10 : Avantages et inconvénients des deux techniques de biopsie digestive (Jergens, 2012 ; Marsilio <i>et al.</i> , 2023 ; Janeczko <i>et al.</i> , 2008).	32
Tableau 11 : Critères d'analyses histologique (Marsilio, 2021 ; Day <i>et al.</i> , 2008 ; Freiche <i>et al.</i> , 2021).	35
Tableau 12 : Marqueurs immunohistochimiques les plus utilisée dans le diagnostic différentiel entre l'ELP et le LDBG (Marsilio <i>et al.</i> , 2023).	36
Tableau 13 : Critères épidémiologiques d'orientation (Marsilio <i>et al.</i> , 2023 ; Freiche <i>et al.</i> , 2021 ; Polhman <i>et al.</i> , 2008).	40
Tableau 14 : Durée d'évolution des signes clinique lors d'ELP et de LDBG (Freiche <i>et al.</i> , 2021).	40
Tableau 15 : Pourcentage de chats présentant une hypocobalaminémie lors d'ELP et de LDBG (Marsilio <i>et al.</i> , 2023 et Freiche <i>et al.</i> , 2021).	41

Tableau 16 : Caractéristiques échographiques d'orientation pour le diagnostic différentiel du LDBG et de l'ELP (Freiche <i>et al.</i> , 2021).	43
Tableau 17 : Critères d'analyses histologique pour le diagnostic différentiel de l'ELP et du LDBG (Freiche <i>et al.</i> , 2021 et Marsilio <i>et al.</i> , 2023).....	45
Tableau 18 : Variation de l'expression des différents marqueurs immunohistochimiques entre l'ELP et le LDBG (Freiche <i>et al.</i> , 2021).....	47

Liste des abréviations

AC : AntiCorps
ALAT : ALanine AminoTransférase
ASAT : ASpartate AminoTransférase
BU/DU : Bandelette Urinaire / Densité Urinaire
CD : Cluster de Différenciation
CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
DGGR : Acide 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutarique ester (6'-m thylr sorufine)
EA : Entéropathie Aigue
EC : Entéropathie Chronique
ELP : Entérite Lymphocytaire
FeLV : Virus Leuc mog ne F lin
FIV : Virus d'Immunod ficiency Féline
fPLi: Feline Pancreatic Llpase
IGAL : Intermediate-Grade Alimentary Lymphoma
GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue
HGAL : High-Grade Alimentary Lymphoma.
IgE/A : ImmunoGlobuline de type E/A
IGH : ImmunoGlobulin heavy locus
LBG : Lymphome de Bas Grade
LDBG : Lymphome Digestif de Bas Grade
LDHG : Lymphome Digestif de Haut Grade
LDIG : Lymphome Digestif de Grade Interm diaire
LGAL : Low-Grade Alimentary Lymphoma
LIE : Lymphocytes IntraEpith liaux
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NCIWF : National Cancer Institute Working Formulation
NFS : Num ration Formule Sanguine
PAL : Phosphatase Alcaline
PARR : PCR for Receptor Rearrangement
REAL : Revised European-American Lymphoma
TLI : Trypsin Like Immunoreactivity
TCR : T-Cell Receptor
WHO : World Health Organization
YGT : Y-GlutamylTransf rase
MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Introduction

Les entéropathies chroniques chez le chat constituent le second motif de consultation en médecine vétérinaire (Ettinger *et al.*, 2017). Elles désignent un vaste ensemble de maladies affectant le tube digestif. L'approche diagnostique de ces entités repose le plus fréquemment sur la caractérisation des processus pathologiques locaux ou systémiques en jeu (ex. : inflammatoire, néoplasique, ...) et sur l'identification de facteurs environnementaux et individuels à l'origine de l'apparition des signes cliniques.

Parmi les entéropathies chroniques, dans l'espèce féline, les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI) représentent un motif de consultation fréquent (Washabau *et al.*, 2010, Marsilio, 2021). Cette dénomination regroupe plusieurs affections caractérisées par une infiltration diffuse par des cellules inflammatoires au sein de *la lamina propria* de la muqueuse digestive (Freiche *et al.* 2021). Les MICI peuvent être classées selon leur type histologique : **l'entérite lymphoplasmocytaire** est le type de MICI le plus fréquent (Washabau et Day., 2013 ; Bruyette *et al.*, 2020 ; Freiche et Hernandez, 2010). Elle est caractérisée, sur le plan histologique, par une infiltration de lymphocytes et de plasmocytes dans la muqueuse (Bruyette *et al.*, 2020). Leur pathogénèse n'est pas encore précisément comprise mais fait vraisemblablement intervenir une interaction complexe entre des facteurs environnementaux (mode de vie, exposition aux xénobiotiques), alimentaires, et liés à l'individu (génétique, microbiote).

Le **lymphome digestif** constitue une autre entéropathie chronique fréquente chez le chat. Il s'agit de la forme la plus fréquente des lymphomes chez le chat depuis la diminution de la prévalence du FeLV dans la population féline (Barrs et Beatty, 2012a). Les lymphomes digestifs sont généralement classés selon leur degré d'agressivité (haut grade, grade intermédiaire, bas grade). Le **lymphome de bas grade** constituera notre sujet d'intérêt au sein de ce travail. Il est caractérisé par une infiltration monomorphe de lymphocytes tumoraux au sein de la muqueuse intestinale (plus rarement des autres couches de la paroi intestinale) (Barrs et Beatty, 2012a ; Vail *et al.*, 2020). À l'inverse des lymphomes de haut grade, le lymphome de bas grade est caractérisé par une évolution clinique lente et un tableau clinique, biologique, échographique et endoscopique parfois insidieux. Sa présentation clinique et paraclinique mime fréquemment celle des entérites lymphocytaires (Bruyette *et al.*, 2020 ; Barrs et Beatty, 2012a ; Washabau *et al.*, 2010).

Ainsi, en pratique clinique courante, l'approche diagnostique de ces deux entités peut être complexe, et en particulier, la différenciation entre les entérites lymphoplasmocytaires et les lymphomes de bas grade est fréquemment difficile. Or, cette différenciation est cruciale pour des raisons thérapeutiques et pronostiques.

Au cours des cinq dernières années, la littérature scientifique vétérinaire a bénéficié d'apports substantiels concernant la caractérisation clinique et lésionnelle des entéropathies

chroniques du chat, et dans la compréhension des mécanismes pathogéniques impliqués dans ces maladies. Récemment, un consensus international d'experts a formulé des recommandations portant sur l'approche diagnostique de ces entités, et plus particulièrement la complexité de diagnostic de ces deux maladies. L'objectif de ce travail de thèse est de présenter une synthèse des données scientifiques récentes, à destination du vétérinaire praticien francophone, portant sur l'approche diagnostique de ces entités. En particulier, notre objectif est de proposer une approche claire des outils permettant la différenciation de l'entérite lymphocytaire et du lymphome de bas grade en pratique clinique courante, à partir des données bibliographiques et scientifiques les plus récentes.

Première partie : Importance clinique des entéropathies chroniques chez le chat

Le terme d'entéropathie chronique (EC) désigne un vaste ensemble de maladies affectant le tube digestif, caractérisées par des **symptômes et signes cliniques gastro-intestinaux persistants** ou récurrents. Le caractère chronique est défini par l'évolution des signes cliniques depuis au **moins 3 semaines** (Marsilio, 2021 ; Washabau *et al.*, 2010). Il est à noter que chez un animal présentant des signes d'ordre digestif au sens large (vomissements, diarrhée, borborygmes, hyporexie, douleur abdominale, nausées, perte de poids), la cause des signes cliniques peut ne pas être une maladie du tube digestif. De ce fait, l'approche diagnostique des entéropathies chroniques repose dans une première étape sur la confirmation de l'origine digestive des anomalies d'appel. Il conviendra donc d'**exclure** toutes les autres causes (*cf.*Tableau 1) entraînant des signes cliniques digestifs tels que les causes endocriniennes, rénales, hépatiques, *etc.* (Marsilio, 2021 ; Washabau *et al.*, 2010).

Tableau 1 : Grands groupes d'atteinte causant des signes cliniques digestifs chez le chat. Ces maladies sont à explorer dans le cadre de l'approche diagnostique des entéropathies chroniques (Marsilio *et al.*, 2023 et Freiche *et al.*, 2021 ; Bruyette *et al.*, 2020).

	Maladie
Atteintes métaboliques	Insuffisance rénale chronique Atteinte hépatique et biliaire
	Hyperthyroïdie
	Pancréatite
	Insuffisance pancréatique exocrine
Atteintes infectieuses et parasitoses	Entéropathies chroniques infectieuses (bactériennes, virales) Parasitoses gastro-intestinales
Atteintes néoplasiques	Tumeurs malignes ou bénignes

Il est fréquent qu'une entéropathie chronique évolue de façon concomitante à une affection inflammatoire, infectieuse ou néoplasique d'un autre organe. Ainsi, on parlera par exemple de triade féline lorsque l'entéropathie chronique est associée à une cholangite et une pancréatite chroniques ou aiguës (Jergens, 2012 ; Bruyette *et al.*, 2020).

On parlera de **maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)** « *sensu stricto* » lorsqu'une **infiltration inflammatoire** de la muqueuse intestinale est mise en évidence histologiquement sans qu'**aucune cause** ne soit mise en évidence, c'est-à-dire lorsque les autres causes de signes digestifs cités dans le tableau 1 sont exclus et que la

prise en charge thérapeutique initiale n'entraîne pas d'amélioration du tableau clinique (changements alimentaires, modulation de la flore intestinale, cf. supra). Dans la suite de ce manuscrit, le terme MICI ne sera utilisé qu'en référence à ce contexte.

1. Classification des entéropathies chroniques du chat

A. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

a. Définition et classification clinique et thérapeutique

Une des méthodes de classification les plus communément utilisées dans l'approche descriptive des MICI repose sur la réponse thérapeutique observée. De ce fait, cette classification regroupe les entéropathies répondant au changement alimentaire, les entéropathies répondant aux antibiotiques et les entéropathies inflammatoires dites « idiopathiques » ou d'origine indéterminée (Jergens *et al.*, 2012 ; Moore *et al.*, 2012 ; Barrs et Beatty, 2012a). Il n'est pas clairement déterminé si cette méthode de classification isole des entités pathologiques spécifiques, ou si ces familles d'entéropathies reflètent un continuum pathologique ordonnées selon un gradient de gravité.

Aujourd'hui, cette méthode de classification est souvent jugée désuète par les consensus d'experts en gastro-entérologie. Si elle a le mérite de proposer une escalade progressive dans l'approche diagnostique thérapeutique des MICI, elle ne fournit pas d'information renseignant sur les mécanismes pathogéniques associés à la survenue de ces maladies (Jergens et Heilmann, 2022).

b. Définition et classement lésionnel

Les MICI peuvent, entre autres, être classées selon le **type d'infiltration cellulaire** de la muqueuse mis en évidence à l'examen histologique. On retrouve alors :

- Les **entérites lymphoplasmocytaires (ELP)**, ou **lymphocytaires (EL)**, caractérisées par une infiltration polymorphe de lymphocytes majoritairement associés à des plasmocytes au sein de la *lamina propria*. Il s'agit du type le plus fréquent ;
- Les **entérites éosinophiliques** caractérisées par une infiltration majoritaire de granulocytes éosinophiles. Il s'agit du second type de MICI en termes de prévalence. Ce type d'infiltration peut également être présent lors d'atteintes parasitaires ;
- Les **entérites granulomateuses** caractérisées par un développement de granulomes dans la paroi digestive et une infiltration de macrophages. Cette forme de MICI est bien plus rare et elle est le plus souvent associée à la péritonite infectieuse féline ou aux mycobactérioses ;
- Les **entérites neutrophiliques**, également rares chez le chat, sont caractérisées par une infiltration de granulocytes neutrophiles. Elles évoquent souvent un processus infectieux (Bruyette *et al.*, 2020, Jergens, 2012).

Nous rappelons que le présent travail a pour objectif la proposition d'une synthèse portant sur l'approche diagnostique différentielle des MICI et des lymphomes de bas grade chez le chat. Au sein des MICI, seules les ELP sont communément reconnues pour constituer un défi dans leur différenciation avec les lymphomes de bas grade, ces deux entités étant caractérisées par un infiltrat lymphocytaire de la muqueuse digestive (cf. infra). Au cours de la suite de ce manuscrit, nous ne nous intéresserons donc plus qu'aux ELP parmi les MICI.

c. Étiologie et pathogénie

Les causes associées à la survenue d'une MICI ne sont pas encore parfaitement élucidées. Toutefois, il est fortement suspecté, chez le chat comme chez l'homme, qu'elles soient le résultat **d'une rupture de la tolérance immunitaire** digestive à l'origine d'une inflammation intestinale dérégulée, en réponse à une combinaison de facteurs environnementaux, à une modification microbiote intestinal ou encore à un contexte génétique prédisposant (Bruyette, 2020 ; Hanauer, 2006).

- *Le système immunitaire*

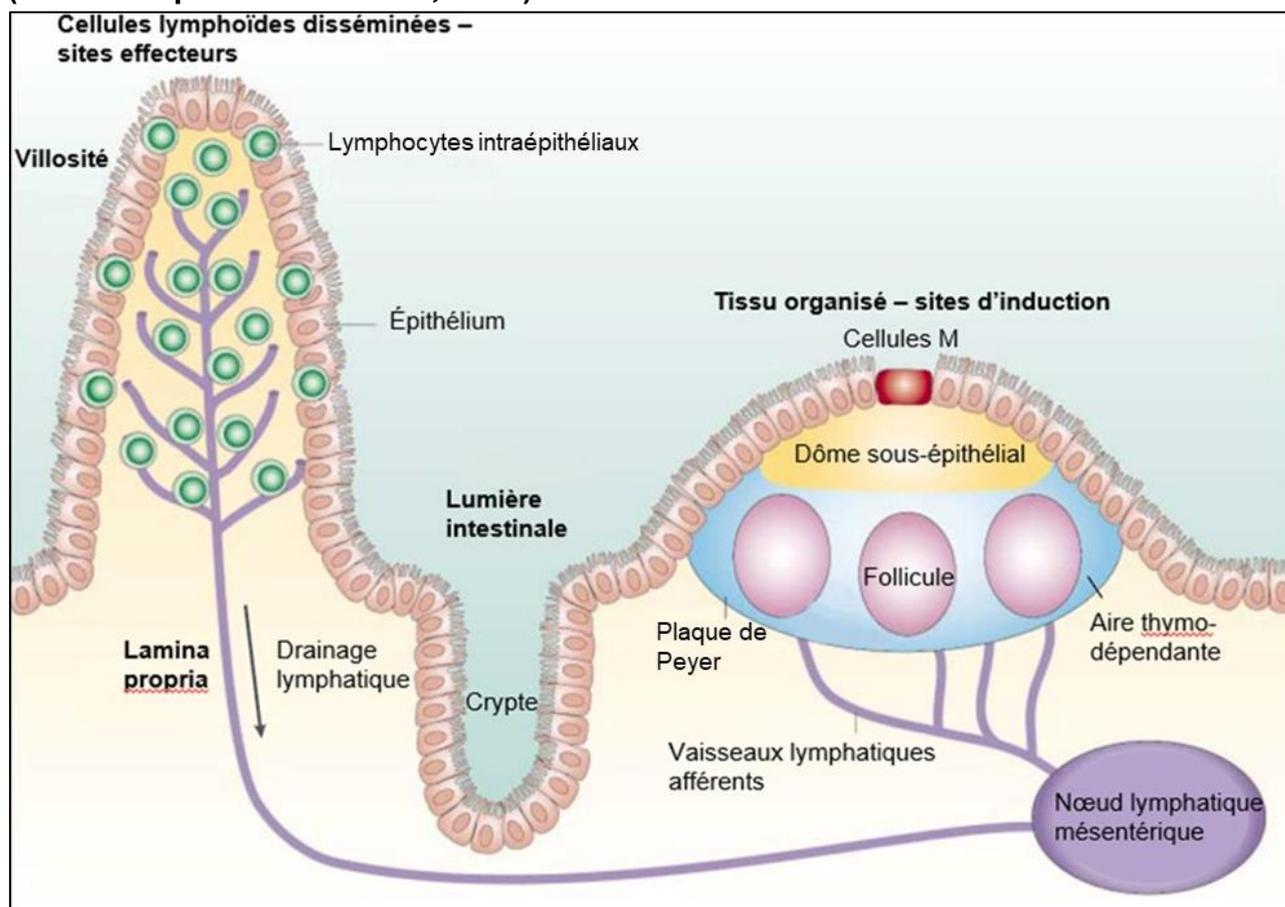
Le tractus digestif est responsable de l'établissement et du maintien de la **tolérance alimentaire**. En effet, une de ses fonctions est d'assurer la distinction entre les nutriments et les substances potentiellement nocives (telles que les agents pathogènes, toxines...) afin d'absorber les premiers efficacement et de ségréger les seconds au sein de la lumière digestive. Ainsi, tout contact d'un antigène avec l'épithélium intestinal déclenche une réponse immunitaire conduisant soit à une tolérance, soit à une sensibilisation vis-à-vis de l'antigène. Il s'agit de la réponse immunitaire locale (Washabau et Day., 2013).

Ce système de défense est caractérisé par une composante **mécanique** et une composante **immunitaire**. La composante mécanique implique des processus tels que le péristaltisme, les sécrétions digestives, la production de mucus et la présence d'une flore intestinale commensale. La composante immunitaire (schématisée dans la Figure 1) est médiée par l'ensemble des tissus lymphoïdes gastro-intestinaux, les plaques de Peyer et les nœuds lymphatiques loco-régionaux. Cet ensemble de tissu lymphoïde associé au tube digestif est appelé le **GALT** (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Certains éléments luminaux (par exemple : flagellines de la paroi de certaines bactéries) activent le GALT et stimulent la réponse inflammatoire : ces substances sont dites immunogènes. À l'inverse, certaines substances (par exemple : acides biliaires secondaires) limitent cette réponse inflammatoire : elles sont dites immunomodulatrices et favorisent la tolérance digestive.

La compréhension du fonctionnement précis du GALT et de son implication dans la survenue des entéropathies chroniques constitue une question cruciale dans l'approche diagnostique et thérapeutique lors d'entéropathie chronique. Spécifiquement, le GALT du chat n'est pas exhaustivement caractérisé. Chez les chats sains toutefois, des études sur la muqueuse intestinale ont révélé plusieurs différences par rapport au chien :

- La muqueuse digestive du chat est caractérisée par une population beaucoup plus importante de lymphocytes intraépithéliaux (LIE) ;
- On note, chez le chat, l'absence d'expression constitutive du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) par les entérocytes ;
- Le chat présente une concentration plus élevée de plasmocytes dans la *lamina propria* de l'iléon par rapport au duodénum (Verlinden *et al.*, 2006 ; Roccabianca, 2000 et Waly *et al.*, 2001).

Figure 1 : Schéma des différents éléments lymphoïdes du système immunitaire (traduit d'après Mowat *et al.*, 2003).



La MICI se caractérise par une perturbation de l'équilibre entre les phénomènes de tolérance et de réaction inflammatoire. Ces perturbations surviennent à divers niveaux, et sont associées à **des altérations locales** dans les parois du tube digestif, **des changements dans la flore bactérienne** commensale et une **intolérance accrue du GALT** envers des antigènes pourtant non pathogènes. Cela conduit à une inflammation intestinale anormale (Verlinden *et al.*, 2006 ; Jergens, 2012 ; Bruyette 2020). Chez les chats atteints de MICI, l'expression du CMH II par les entérocytes et les leucocytes de la *lamina propria* est significativement augmentée par comparaison aux chats sains : ces données illustrent l'importance de ces particularités dans la survenue des MICI (Waly *et al.*, 2004).

Par ailleurs, l'observation d'une augmentation du nombre de plasmocytes produisant des immunoglobulines et de sous-populations spécifiques de lymphocytes T chez les chats

atteints de MICI suggère un dysfonctionnement de la régulation immunitaire. Cette dérégulation est supposée être à l'origine de l'inflammation constatée dans les EC. Il a été mis en évidence que l'infiltration inflammatoire est associée à une augmentation de l'expression des cytokines Interleukine-1 (IL-1), IL-8 et IL-12 (Bruyette, 2020).

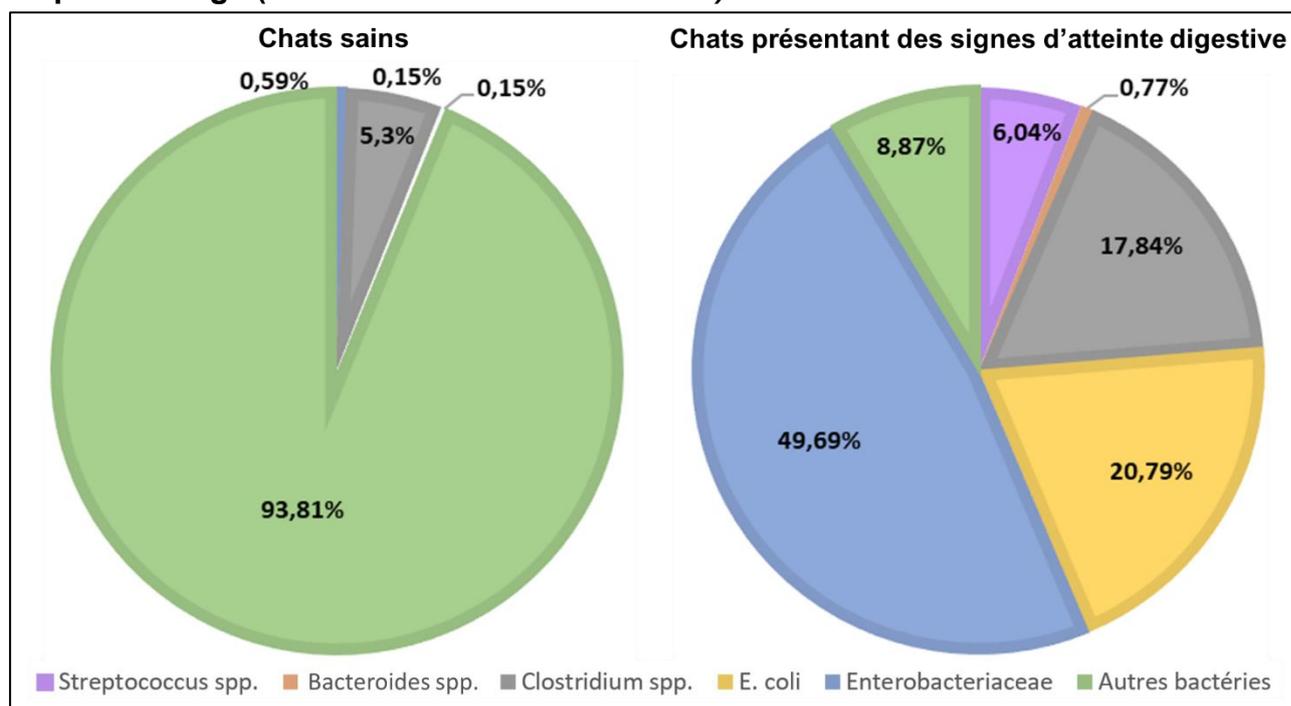
- *Le microbiote intestinal*

La flore intestinale joue un rôle prépondérant parmi les facteurs qui initient ou amplifient la réaction immunitaire, bien que les caractéristiques spécifiques des bactéries responsables de cette activation excessive du système immunitaire n'aient pas encore été clairement identifiées (Bruyette, 2020). En effet, des modifications majeures de la flore chez les patients atteints de MICI est clairement démontrée en médecine vétérinaire et humaine (Bruyette, 2020 et Kleessen *et al.*, 2002). Ces modifications peuvent être qualitatives (apparition ou disparition de certaines familles ou espèces bactériennes en comparaison à l'animal sain), ou quantitatives (augmentation de la concentration de certaines familles ou espèces bactériennes).

Les modèles animaux ont joué un rôle essentiel dans la mise en évidence de l'importance des bactéries commensales dans le développement des MICI chez l'Homme. L'efficacité de traitements antibiotiques ou des traitements visant à moduler la flore intestinale (transplantation de flore fécale, traitements probiotiques) pour améliorer les signes cliniques chez les patients tend à montrer le rôle déterminant des bactéries intestinales dans ces maladies.

Chez les chats atteints de MICI ou non, une étude évalue le type et le nombre de bactéries présentes au niveau de la muqueuse duodénale ainsi que leur association avec les signes cliniques, les données histologiques et l'expression locale de certaines cytokines. Il est montré que les chats présentant des signes cliniques associés à une entéropathie chronique ont une plus grande proportion d'*Enterobacteriaceae* ayant infiltré l'épithélium, alors que chez les individus sains, ces mêmes espèces bactériennes sont présentes mais restent cantonnées à la couche de mucus supraépithéliale (*cf.* Figure 2). De plus, l'augmentation du nombre de ces bactéries est corrélée aux modifications histologiques et à l'importance de l'infiltration cellulaire notamment des lymphocytes T. En effet, la présence de bactéries de type *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* et *Clostridium spp.* est corrélée avec la gravité de l'atrophie villositaire de la muqueuse digestive, avec une surexpression des cytokines inflammatoires IL-1, IL-8 et IL-12 ainsi qu'avec la gravité des signes cliniques. Cette étude met donc en évidence une **corrélation entre les modifications du nombre et du type de bactéries présentes dans la muqueuse digestive ainsi que la gravité de la MICI**. Elle suggère donc la possibilité que des anomalies dans la flore puissent jouer un rôle dans la survenue de la MICI féline (Janeczko *et al.*, 2008).

Figure 2 : Types de bactéries composant la flore digestive chez des chats sans signes d'atteinte digestive comparativement aux chats avec des signes d'atteinte digestive, en pourcentage (extrait de Janeczko *et al* 2008).



- *L'alimentation*

Les MICI sont parfois caractérisées par la résolution ou l'amélioration des signes cliniques à la suite d'un changement alimentaire (Ettinger *et al.*, 2018 ; Makielski *et al.*, 2019). Ces données illustrent le rôle des antigènes alimentaires dans la genèse et l'entretien de phénomènes inflammatoires digestifs. La présence de certains antigènes alimentaires pourtant habituellement non pathogènes peut induire une sensibilisation du GALT : ceci contribue à la perte de tolérance immunitaire digestive.

Les modifications associées à la perte de la tolérance alimentaire sont mal caractérisées, mais elles semblent impliquer la synthèse anormale d'immunoglobulines de type E (IgE) à la place des IgA par les plasmocytes muqueux, entraînant alors une augmentation locale de l'expression des médiateurs de l'inflammation et la dégranulation des mastocytes : en résulte une inflammation chronique du tractus digestif (Ettinger *et al.*, 2018 ; Makielski *et al.*, 2019 ; Verlinden *et al.*, 2006).

Certaines protéines ont été identifiées comme des substances immunogènes fréquentes chez le chat. Parmi les plus représentées, on retrouve la protéine de bœuf dans 20 % des cas, les protéines issues de produits laitiers dans 14,6 % des cas et les protéines de poisson dans 13 % des cas (Verlinden *et al.*, 2006).

Lors d'entéropathie chronique dont les signes cliniques sont durablement stabilisés après un changement alimentaire, on parle (selon la classification précédemment explicitée) d'entéropathie répondant au changement alimentaire. Ainsi, face à un chat présentant des

troubles digestifs chroniques, un régime d'éviction constitué d'aliments composés de protéines rarement immunogènes (car utilisées en alimentation animale) est généralement proposé. Ce changement alimentaire est essentiel aussi bien pour le diagnostic que pour la gestion de cette entéropathie (Makielski *et al.*, 2019).

Il est suspecté que l'entéropathie répondant au changement alimentaire constitue un continuum avec les autres formes d'entéropathie chronique (notamment répondant aux traitements immunomodulateurs) en termes de gravité de la rupture de la tolérance digestive.

- *Rôles des caractéristiques génétiques*

Chez l'homme, des études du génome ont identifié plus de deux cents loci associés de manière variable au développement d'une MICI. Ces dernières sont donc considérées comme une maladie auto-immune à héritage polygénique. Cependant, la composante héréditaire de la MICI n'est pas encore parfaitement comprise.

Chez le chat, l'influence de facteurs génétiques dans cette entité pathologique n'est pas encore démontrée à ce jour même si elle est fortement suspectée (Bruyette, 2020 ; Janeczko *et al.*, 2008).

B. Néoplasique

a. Définition et classification anatomique

Il existe différentes formes de processus néoplasiques gastro-intestinaux chez le chat tels que les adénocarcinomes, les mastocytomes, les léiomyosarcomes ou les léiomyomes etc. Parmi eux, le lymphome digestif constitue la tumeur digestive la plus fréquente chez le chat (Pohlman *et al.*, 2009 ; Risetto *et al.*, 2011).

Les lymphomes sont des tumeurs hématopoïétiques caractérisées par une prolifération de cellules lymphoïdes malignes. Ils affectent typiquement les tissus lymphoïdes primaires ou secondaires, tels que les nœuds lymphatiques, la rate, le foie ou le GALT (Ettinger *et al.*, 2017). Les lymphomes sont le plus souvent classés anatomiquement, on distingue différentes formes : les plus fréquentes chez le chat sont les lymphomes digestif, médiastinal, multicentrique et nasal (Vail *et al.*, 2020).

b. Classifications complémentaires

Les lymphomes digestifs peuvent être classés selon deux classifications complémentaires.

La classification **Revised European-American Lymphoma (REAL) et World Health Organization (WHO)** a été publiée pour la première fois en 1994 puis actualisée en 2001. Elle utilise des **critères morphologiques** et **immunophénotypiques** des lymphocytes tumoraux. Il s'agit de la classification considérée comme la plus complète à ce jour par les consensus d'experts, car elle comprend de nombreux critères biologiques.

La classification **National Cancer Institute Working Formulation** (NCIWF) est une classification publiée pour la première fois en 1982, elle permet de classer les lymphomes non hodgkiniens chez l'Homme. Elle a été adaptée aux carnivores domestiques pour catégoriser les lymphomes digestifs en fonction de leur progression et donc de leur agressivité en se basant sur la fréquence des mitoses. Elle distingue trois stades histologiques résumés dans le Tableau 2 (Pohlman *et al.*, 2009 ; Freiche, 2019) :

- Le **LGAL** (« *Low-Grade Alimentary Lymphoma* ») correspond au lymphome digestif de bas grade (LDBG) ;
- Le **IGAL** (*Intermediate-Grade Alimentary Lymphoma*) correspond au lymphome digestif de grade intermédiaire (LDIG) ;
- Le **HGAL** (*High-Grade Alimentary Lymphoma*) correspond au lymphome digestif de haut grade (LDHG).

Tableau 2 : Classifications des lymphomes digestifs chez le chat (Pohlman *et al.*, 2009 ; Freiche, 2019).

NCIWF	REAL/WHO		
	<u>Histologie</u>	<u>Cytologie</u>	<u>Phénotype</u>
LGAL (LDBG)	Index mitotique : bas Epithéliotropisme Diffus/multifocal	Petites cellules monomorphes bien différenciées	T
GAL (LDIG)	Mixte		Non étudié
HGAL (LDHG)	Index mitotique : élevé Masse trans pariétale	Grandes cellules blastiques mal différenciées	B majoritairement
	Index mitotique : élevé Masse trans pariétale	Grands lymphocytes granuleux	T majoritairement

Au cours des dix dernières années, le lymphome de bas grade s'est placé comme la forme la plus fréquente de lymphome digestif chez le chat (Marsilio, 2021) : ceci en fait donc le processus néoplasique le plus fréquent dans cette espèce. Cliniquement, le lymphome digestif de bas grade est une entité distincte des lymphomes de haut grade et de grade intermédiaire (Barrs et Beatty, 2012 ; Mahony *et al.*, 1995).

c. Etiologie et pathogénie des entéropathies néoplasiques chez le chat

L'étiologie des lymphomes de bas grade n'est pas encore parfaitement comprise.

- ***Virus***

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre le virus leucémogène félin (FeLV) ainsi que le virus de l'immunodéficience féline (FIV) et le risque de développer

un lymphome chez le chat. Les mécanismes exacts par lesquels ces viroses favorisent la transformation néoplasique ne sont pas encore connus. Cette association concerne différents lymphomes, majoritairement le lymphome médiastinal à cellules T, mais elle ne semble pas concerner les lymphomes digestifs. En effet, des études montrent notamment une augmentation de la proportion des lymphomes digestifs par rapport aux autres lymphomes depuis la diminution de la prévalence du FeLV avec la vaccination. Les lymphomes digestifs semblent être ceux qui sont les moins fréquemment associés à une infection par le FeLV (Barrs et Beatty, 2012 ; Paulin *et al.*, 2018). Les chats atteints d'un lymphome digestif présentent majoritairement des résultats négatifs au cours de tests visant à rechercher une infection par le virus FeLV (Bruyette *et al.*, 2020).

Moins d'études portent sur l'association entre le FIV et les lymphomes digestifs. Cependant, le FIV (comme d'autres virus responsables d'une immunodéficience) pourrait contribuer indirectement à la prolifération tumorale en diminuant la capacité du système immunitaire à supprimer les cellules néoplasiques. Une ancienne étude a montré que le FIV augmentait d'un facteur 5 le risque de développement d'un lymphome digestif chez le chat (Shelton *et al.*, 1990). Toutefois, les informations disponibles dans la littérature sur le FIV sont limitées.

- *Bactéries*

En médecine humaine, il est bien établi que la colonisation de la muqueuse par des bactéries notamment par le genre *Helicobacter spp.* est associée au développement d'inflammation gastrique chronique et de néoplasie gastrique (Wang *et al.*, 2014). *Helicobacter pylori* serait considérée comme un facteur oncogène causal dans 35 à 60 % des cas de cancers gastriques humains dans le monde. Cette constatation justifie l'utilisation empirique d'antibiotiques ciblant *Helicobacter* comme pratique standard chez les individus atteints de lymphome gastrique de bas grade (Lamb *et al.*, 2013).

Il est également important de noter que l'identification d'une colonisation par *Helicobacter spp.* chez un animal présentant un lymphome gastrique ou intestinal puisse représenter une **colonisation bactérienne opportuniste** consécutive à l'altération des muqueuses par l'infiltration tumorale.

En médecine vétérinaire, plusieurs études se sont intéressées au lien entre *Helicobacter spp.* et la survenue de lymphome gastrique. Comme chez l'humain, la stimulation antigénique chronique provoquée par *Helicobacter spp.* est suspectée d'être un facteur oncogène dans les cancers gastriques félines. D'après une étude de Bridgeford *et al.*, (2008), il semble exister une association significative entre la présence d'*Helicobacter heilmannii* et le lymphome gastrique (plus particulièrement le lymphome lymphoblastique) chez le chat. Parmi les chats de cette étude, les souches 2 et 4 d'*Helicobacter heilmannii* ont été le plus fréquemment identifiées. D'autres études ont montré une colonisation bactérienne au sein de la muqueuse gastrointestinale chez les chats atteints de lymphomes digestifs (Hoehne *et al.*, 2017).

Jusqu'à présent, aucune étude n'a établi de lien de cause à effet entre ce type de bactérie et le développement des lymphomes intéressant l'intestin chez le chat. De plus, ces bactéries sont le plus souvent restreintes à la muqueuse gastrique.

- *Inflammation chronique*

Un **continuum pathologique et oncogénique** entre les MICI (et plus particulièrement l'ELP) et les lymphomes (en particulier le LDBG) est fortement suspecté. Cette hypothèse est corroborée par le fait que les lymphomes digestifs de bas grade sont parfois concomitants avec une ELP. En effet, jusqu'à 60 % des chats atteints de LDBG présentent une ELP concomitante au moment du diagnostic (Paulin *et al.*, 2018). L'ELP pourrait donc constituer un facteur de risque pour le LDBG même si aucun article ce jour n'atteste que l'inflammation chronique de l'intestin soit une cause de développement d'un lymphome digestif (Barrs et Beatty, 2012a).

- *Pathogénie*

Les lymphomes digestifs se développent suite à la prolifération non contrôlée de lymphocytes dans la paroi des intestins. Il peut s'agir de lymphocytes T provenant des tissus lymphoïdes diffus associés aux muqueuses intestinales (GALT) de l'intestin grêle ou bien de lymphocyte B provenant des tissus lymphoïdes organisés du GALT. Ces lymphocytes tumoraux se concentrent généralement initialement dans l'épithélium et la muqueuse superficielle puis l'infiltration muqueuse peut parfois devenir transmurale lorsque les lymphomes progressent (Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Chow *et al.*, 2021 ; Barrs et Beatty, 2012a).

2. Conséquences issues de l'identification de ces atteintes

A. Cliniques

L'identification d'une entéropathie chronique, qu'elle soit d'origine inflammatoire ou néoplasique, aura des conséquences importantes pour l'animal ou son propriétaire. Dans un premier temps, il n'est pas rare pour ces deux maladies que l'animal doive bénéficier d'une prise en charge spécifique tout au long de sa vie. En particulier :

- La **prise en charge alimentaire** représentera généralement un coût financier pour le propriétaire, mais aussi une source d'anxiété liée à la disponibilité de la gamme prescrite et au risque d'écart alimentaire ;
- La **prise en charge médicamenteuse** aura vraisemblablement des répercussions cliniques, en raison :
 - De la nécessité du **suiti thérapeutique** et de l'évaluation de l'efficacité des traitements,
 - Du risque d'**effets secondaires** de ces derniers dont la répercussion pourra être clinique ou non. Lors de l'approche d'une entéropathie chronique, ces effets

secondaires pourront parfois nécessiter l'arrêt du traitement (par exemple : diabète sucré cortico-induit).

Par ailleurs, l'identification d'une entéropathie chronique nécessitera un suivi clinique, biologique, échographique et parfois endoscopique tout au long de la vie de l'animal. Ce suivi pourra être perçu comme lourd par le propriétaire.

B. Pronostiques

Le pronostic de l'ELP est souvent très bon : la mise en place des différentes stratégies thérapeutiques, même si elle ne conduit pas systématiquement à la guérison, permet souvent de maîtriser les symptômes de la maladie, permettant ainsi le maintien d'une durée et qualité de vie normales (Marsilio, 2021).

Le LDBG constitue la forme d'entéropathie néoplasique la moins agressive chez le chat. Il est donc associé à un meilleur pronostic comparativement aux autres lymphomes digestifs. La médiane de survie dépend du traitement initié et de l'avancée de la maladie au diagnostic. Elle est en moyenne de 1,5 à 3 ans, parfois plus, selon le protocole de chimiothérapie mis en place (Moore *et al.*, 2012 ; Kiselow *et al.*, 2008). Une rémission clinique est objectivée dans 69 à 96 % des cas lorsqu'un traitement en bithérapie est mis en place (prednisolone et chlorambucil) (Vail *et al.*, 2020 ; Marsilio, 2021). Lorsqu'un traitement adapté est mis en place, il est parfaitement possible d'avoir un animal stable cliniquement qui arrive donc à vivre convenablement avec ces atteintes.

C. Economiques

Ces maladies étant chroniques, elles entraînent des coûts réguliers pour le traitement ainsi que pour le suivi longitudinal. Après une enquête auprès de différentes cliniques, le (Tableau 3) expose les coûts moyens de soins vétérinaires pour la gestion de ces atteintes.

Tableau 3 : Coûts moyens des principaux actes et examens vétérinaires réalisés lors du diagnostic et de la prise en charge d'ELP ou de LDBG (d'après l'annexe 2).

Clinique		Moyenne
Consultation		57 €
Bilan sanguin	Biochimie	71 €
	NFS	40 €
	IONO	31 €
	Albumine	18 €
Imagerie	Echo	134 €
	Sédation	34 €
Diagnostic	Endoscopie et biopsie	879 €
	Laparotomie et biopsie	560 €
	Histologie	104 €
Test	FIV/FelV	44 €
Traitement (par mois)	Chloraminophène	12 €
	Vitamine B12 injectable	4 €
	Alimentation	30-40€

Ainsi, une prise en charge initiale permettant un diagnostic reviendrait en moyenne à 1 413 euros pour une prise en charge avec biopsie par endoscopie et à 1 094 euros pour une prise en charge avec biopsie par laparotomie.

D. Familiales

La présence d'un chat atteint de MICI ou de LDBG au sein d'un foyer impose une rigueur et des contraintes dans le suivi du chat. En effet, ces animaux devront manger une alimentation spécifique, plus onéreuse. Un traitement devra être administré le plus souvent quotidiennement. Ces paramètres impliquent donc de modifier les habitudes du foyer, d'augmenter le budget mensuel dédié à l'alimentation et au suivi médical.

Enfin, dans le cadre du traitement du lymphome de bas grade, la prise en charge thérapeutique reposera généralement, entre autres, sur l'administration d'un protocole de chimiothérapie métronomique au domicile, à base de chlorambucil. Dans ce cadre, tout contact de l'animal avec des personnes âgées, enfants ou personnes immunodéprimés est habituellement fortement déconseillé. Ces paramètres peuvent également entrer en conflit avec la structure familiale.

Deuxième partie : étude bibliographique spéciale des entérites lymphocytaires et lymphomes de bas grade.

1. Définition clinique et lésionnelle des entérites lymphocytaires

A. Définition

L'**entérite lymphoplasmocytaire** (ELP) est caractérisée par une infiltration majoritairement de **lymphocytes** et de **plasmocytes** dans la muqueuse digestive (Freiche et Hernandez, 2010). Il s'agit du type de MICI le plus fréquent. L'infiltration inflammatoire se situe principalement au niveau de la **lamina propria** de la muqueuse et peut conduire à une fibrose superficielle de ce tissu (Freiche *et al.*, 2021).

L'identification d'une entérite lymphocytaire ne renseigne pas sur les mécanismes pathogéniques ayant conduit à son développement. Par exemple, une infiltration lymphoïde mucosale peut être identifiée lors d'entérite répondant au changement alimentaire : or, dans cette entité, il est suspecté que la stimulation antigénique chronique du GALT par des antigènes d'origine alimentaire soit à l'origine des signes cliniques. Ainsi, l'entérite lymphocytaire doit être considérée comme un schéma de modalité réactionnelle, et non comme une entité pathologique à part entière.

B. Localisation des lésions

L'iléon et le jéjunum sont les sites les plus souvent atteints lors d'ELP. Les atteintes de l'estomac sont plus fréquentes lors d'ELP (29 %) que lors de LDBG (7 %) (Briscoe *et al.*, 2011). Ces données sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Localisation préférentielle des lésions histologiques identifiées lors d'ELP (Briscoe *et al.*, 2011 ; Freiche *et al.*, 2021).

Segment du tube digestif	Fréquence de détection d'ELP (en %)
Estomac	29 %
Duodénum	63,5 %
Jéjunum	85,7 %
Iléon	87,5 %
Côlon	40 %

C. Lésions

Les lésions histologiques associées aux ELP sont détaillées dans la partie portant sur l'approche diagnostique différentielle (cf. ci-dessous).

2. Définition clinique et lésionnelle des lymphomes de bas grade digestifs

A. Définition

Les **lymphomes de bas grade** désignent une forme d'entéropathie chronique caractérisée par un **infiltrat monomorphe de lymphocytes tumoraux** de petite taille présentant un cytoplasme réduit et un noyau régulier (Barrs et Beatty, 2012 ; Vail *et al.*, 2020).

L'infiltration concerne principalement l'**épithélium** ainsi que la **lamina propria** des villosités intestinales. Plus rarement, elle s'étend à la muqueuse profonde et à la musculuse. Cette infiltration peut entraîner une fibrose de la **lamina propria** (Freiche *et al.*, 2021 ; Briscoe *et al.*, 2010 ; Moore *et al.*, 2012).

Le phénotype majoritaire (83 % à 100 % des LDBG) correspond à des lymphomes à **cellules T** provenant des lymphocytes T des muqueuses digestives situés dans l'épithélium et la **lamina propria** (Lingard *et al.*, 2009 ; Briscoe *et al.*, 2010).

B. Localisation des lésions

N'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal peut être affectée par le LDBG et par l'ELP, mais certaines localisations sont plus fréquemment infiltrées dans le cas du LDBG : la localisation la plus fréquente est le jéjunum suivi de l'iléon puis du duodénum. Bien plus rarement, on retrouve l'estomac puis le côlon (Moore *et al.*, 2005). Ces données sont résumées dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Localisation préférentielle des lésions histologiques lors de LDBG (Briscoe *et al.*, 2011 ; Lindgard *et al.*, 2009 ; Freiche *et al.*, 2021).

Segment du tube digestif	Fréquence de détection de LDBG (en %)
Estomac	6,7 % - 33 %
Duodénum	70,6 % - 83 %
Jéjunum	92,3 % - 100 %
Iléon	93 % - 94,4 %
Côlon	0 % - 20 %

C. Lésions

Les lésions histologiques associées aux LDBG sont détaillées dans la partie portant sur l'approche diagnostique différentielle (cf. ci-dessous).

3. Approche diagnostique commune lors d'une suspicion d'ELP ou de lymphome de bas grade chez le chat

A. Anamnèse et examen clinique

Les signes cliniques observés sont ceux d'une EC. On observe fréquemment et dans les deux entités : un **amaigrissement**, une **dysoro-anorexie** ou une **polyphagie**, ainsi que des **vomissements** ou de la **diarrhée** (cf. Tableau 6). Plus rarement, on retrouve de la constipation et de la léthargie. Il n'est pas rare que des individus atteints de LDBG ne présentent aucun signe clinique (Bruyette, 2020 ; Freiche *et al.*, 2021 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Lingard *et al.*, 2009).

Tableau 6 : Fréquence de présentation des signes cliniques fréquents lors de LDBG et d'ELP (Nortworthy *et al.*, 2015 ; Waly *et al.*, 2005 ; Marsilio, 2021 ; Freiche *et al.*, 2021).

Signe clinique	Fréquence d'observation
Perte de poids	56 % - 90 %
Vomissements	68 % - 80 %
Anorexie	45 % - 80 %
Diarrhée	18 % - 65 %

Lors d'EC, la palpation abdominale est une étape importante : même si elle ne permet pas de différencier les deux maladies, elle peut mettre en évidence un inconfort abdominal ou un épaissement diffus des anses intestinales. De plus, la présence d'une masse peut orienter vers un diagnostic de néoplasie plus agressive (Bruyette, 2020 ; Marsilio *et al.*, 2023).

B. Examens biologiques

Effectuer un bilan biologique non spécifique est nécessaire lors de toute suspicion d'entéropathie chronique chez le chat. Il permet en effet de :

- De conduire la **démarche d'exclusion** des autres maladies pouvant entraîner le tableau clinique ;
- De rechercher des **conséquences** de l'entéropathie chronique (par exemple : atteinte des voies biliaires) ;

- D'explorer la possibilité d'une **maladie intercurrente** parfois sans lien avec l'entéropathie suspectée, mais pouvant entraîner une modification du plan d'approche diagnostique ou des options thérapeutiques (par exemple : diabète sucré rendant la prescription de glucocorticoïdes discutable).

Le bilan biologique comprend habituellement une exploration biochimique, une numération - formule sanguine (NFS), une exploration endocrinienne (hormone thyroïdienne) ainsi qu'une analyse urinaire et une analyse des selles. Il peut être complété d'un test FIV/FeLV selon le contexte épidémiologique (Louwerens, 2005 ; Mahony 1995 ; Marsilio *et al.*, 2023). Ces examens sont détaillés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Investigations biologiques nécessaires au diagnostic d'exclusion (Marsilio *et al.*, 2023 et Freiche *et al.*, 2021).

	Maladie	Analyses
Atteintes métaboliques	Insuffisance rénale chronique Atteinte hépatique et biliaire	Bilan biochimique (urée, créatinine, ALAT, ASAT, GGT, PAL) Analyse d'urines (BU/DU et culot urinaire)
	Hyperthyroïdie	T4 totale ou libre, TSH, scintigraphie thyroïdienne
	Pancréatite	Dosage de la lipase pancréatique spécifique : méthode fPLI, méthode DGGR
	Insuffisance pancréatique exocrine	Dosage de l'activité de la trypsine (TLI)
Atteinte infectieuses et parasitoses	Entéropathies chroniques infectieuses Parasitose	NFS, SAA, coproculture, recherche PCR, coproculture Coproscopie

Les principales anomalies de l'hémogramme observées sont une anémie normocytaire ou microcytaire pouvant être régénérative ou agénérative (Lingard *et al.*, 2009 ; Barrs et Beatty 2012).

a. Biomarqueurs sériques

Un biomarqueur est une entité biologique mesurable objectivement pouvant fournir une indication concernant l'existence ou le suivi d'un processus pathologique.

Les principales anomalies biochimiques pouvant orienter la conduite de la démarche lors de suspicion de LDBG ou d'ELP sont :

- Une **hypoalbuminémie, qui est fréquemment d'intensité modérée**. Il est très rare d'avoir une hypoprotéinémie sévère ainsi qu'une hypoalbuminémie marquée. Son origine n'est pas clairement déterminée : elle pourrait être liée à l'inflammation systémique ou à des pertes sanguines ou protéiques digestives. Les protéines totales sont souvent normales, parfois même augmentées car les EC sont souvent associées à une hyperglobulinémie (Marsilio *et al.*, 2023 et Freiche 2021) ;
- Une **hypocobalaminémie** peut également être observée lors de LDBG et d'ELP. En effet, la cobalamine (ou vitamine B12) est absorbée exclusivement au niveau de l'iléon, or l'iléon est un segment digestif fréquemment atteint lors de LDBG et d'ELP. L'origine de cette carence est multiple : elle est principalement due à une diminution de la capacité d'absorption de la muqueuse mais peut aussi être majorée par le phénomène de dysbiose, certaines bactéries du microbiote pouvant consommer de la cobalamine. Ainsi, une carence en vitamine B12 met en évidence une atteinte de l'iléon, et doit donc motiver la réalisation de biopsies iléales lors de la démarche diagnostique (Freiche *et al.*, 2021a ; Marsilio *et al.*, 2023 ; Marsilio, 2021 ; Ruaux, 2013).

Chez les chats atteints d'EC, l'identification d'une hypofolatémie, d'une hypocobalaminémie est associée à un **pronostic moins favorable** (Marsilio, 2021).

b. Biomarqueurs fécaux

Les protéines S100A12 et S100A8/A9 sont des « motifs moléculaires associés aux dégats » (DAMP). Il s'agit de protéines nucléaires ou cytosoliques produites suite à des lésions tissulaires d'origine infectieuse ou non. Elles constituent donc un signal biologique orientant vers une souffrance tissulaire non spécifique. Elles peuvent par ailleurs amplifier et perpétuer la réponse inflammatoire lorsqu'elles sont reconnues par certains récepteurs de l'immunité tels que les Toll Like Receptors (TLR). On les retrouve principalement dans les neutrophiles et les macrophages. Ces biomarqueurs sont stables dans les féces et leur mesure est non invasive (Heilmann *et al.*, 2016 ; Heilmann *et al.*, 2019).

Ce sont des marqueurs étudiés depuis plusieurs années dans le cadre des entéropathies chez le chien. Il est démontré que ces protéines constituent des biomarqueurs intéressants au vu de leur spécificité et de leur sensibilité. De plus, la concentration de ces marqueurs est corrélée positivement à la sévérité des lésions des muqueuses. Cependant, la mise en évidence d'un intérêt dans le diagnostic des EC chez le chat est assez récente et encore peu documentée (Riggers *et al.*, 2023).

La **protéine S100A12** est également appelée **calgranuline**. L'étude de Kailee *et al.* (2023) a mis en évidence que la concentration fécale de cette protéine est significativement plus élevée chez les chats atteints d'une EC comparativement aux chats sains, les valeurs sont résumées dans le Tableau 8. Cette étude n'a cependant pas réussi à mettre en évidence une différence significative entre les chats atteints de lymphome digestif et ceux atteints d'ELP.

Tableau 8 : Concentration fécale moyenne en calgranuline chez les chats atteints d'EC comparativement aux chats sains (Kailee *et al.* 2023)

	Chats atteints d'EC	Chats sains
Concentration fécale en calgranuline	94 ng/g (16 ; 548)	4 ng/g (2 ; 25)

Les résultats sont présentés en ng/g sous la forme : moyenne (valeur minimum ; valeur maximum).

La protéine **S100A8/A9**, autrement appelé **calprotectine**, est un complexe protéique qui signe une inflammation neutrophilique. L'étude de Riggers *et al.* (2023) a mis en évidence que la concentration fécale en calprotectine est significativement plus élevée chez les chats atteints d'EC comparativement aux chats sains. Elle n'a cependant pas réussi à démontrer une différence significative entre les ELP et les LDBG, ni chez les chats atteints d'une entéropathie chronique en comparaison à une entéropathie aiguë (EA) (*cf.* Tableau 9).

Tableau 9 : Concentration fécale moyenne en calprotectine chez les chats atteints d'EC comparativement aux chats sains (Riggers *et al.*, 2023)

	Chats atteints d'EC	Chat atteints d'EA	Chats sains
Concentration fécale en calprotectine	42µg/g (17 ; 232)	158 µg/g (6 ; 540)	3 µg/g (3 ; 3)

Les résultats sont présentés en ng/g sous la forme : moyenne (valeur minimum ; valeur maximum).

Ainsi la S100A12 semble être un biomarqueur fécal intéressant pour mettre en évidence une EC. En revanche, l'étude de Riggers *et al.* (2023) n'a pas permis de mettre en évidence l'intérêt de la S100A8/A9 dans le diagnostic d'EC : elle ne permet que de différencier une entéropathie d'une atteinte extradigestive. En effet, comme montré dans le Tableau 9, la concentration de calprotectine chez les chats atteints d'entéropathies aiguës (EA) n'est pas significativement différente de celle chez les chats atteints d'EC.

De plus, aucune étude ne montre à l'heure actuelle un intérêt de ces marqueurs pour différencier le LDBG des ELP.

C. Examens d'imagerie médicale

La radiographie abdominale est peu sensible et est peu informative dans l'approche diagnostique lors d'entéropathie chronique chez le chat (Won *et al.*, 2015)

L'échographie abdominale est une étape importante de cette démarche. Elle permet de visualiser le système digestif ainsi que le foie, les voies biliaires, le pancréas, les noeuds lymphatiques abdominaux, *etc.* Cet examen a **une bonne sensibilité** chez le chat qui est un animal de petit format. En effet, il permet de mettre en évidence une modification de l'épaisseur ou de la stratification de la paroi digestive qu'elle soit diffuse ou focale (Daniaux *et al.*, 2014, Bruyette *et al.*, 2020). Cette stratification est visualisée à l'échographie par une alternance de couches hyperéchogène et hypoéchogènes. Ces strates correspondent aux différentes couches de la paroi digestive :

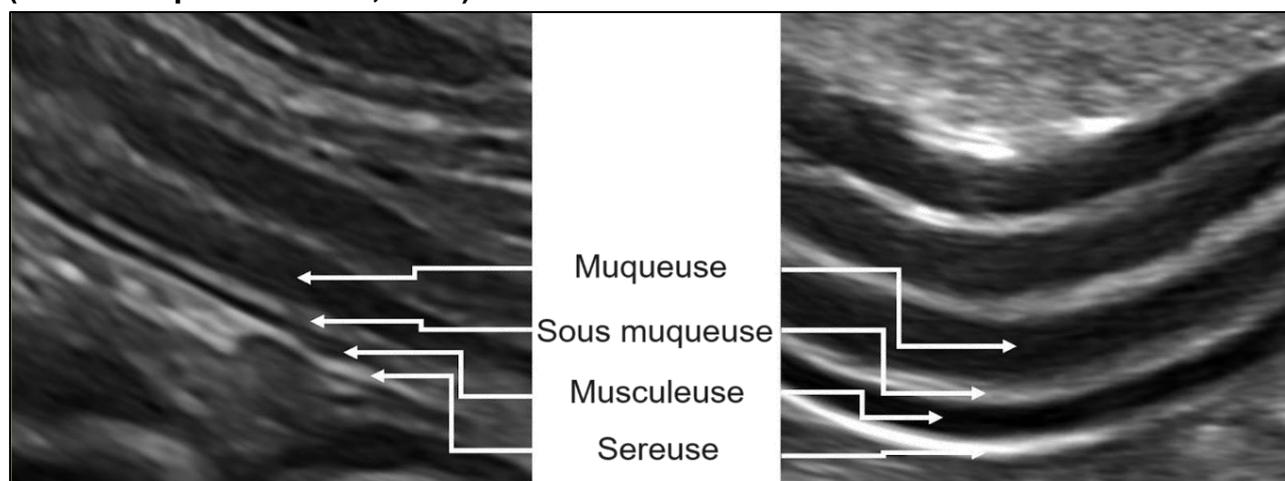
- La muqueuse (bande hypoéchogène à anéchogène épaisse) ;
- La sous muqueuse (bande hyperéchogène fine) ;
- La musculieuse (bande hypoéchogène fine) ;
- La séreuse (bande hyperéchogène fine).

Il est important de prêter attention à de nombreux paramètres : l'épaisseur totale de la paroi ainsi que des différentes couches, la structure de la paroi, l'échogénicité de ces couches, la symétrie de la paroi, le contenu des anses, le péristaltisme, les éventuelles lésions (Mattoon et Sellon, 2020). Les lésions fréquemment visualisées lors d'EC à l'examen échographique sont :

- Un épaissement diffus de la musculieuse,
- Un épaissement de la couche muqueuse,
- Un épaissement de l'entièreté de la paroi digestive,
- Une diminution (devant rester discrète) de la distinction entre les couches
- Une hypertrophie, une diminution d'échogénicité des nœuds lymphatiques,
- La présence d'un épanchement abdominal en faible quantité et/ou une stéatite abdominale.

La Figure 3 illustre les modifications échographiques de la paroi digestive qu'il est possible d'observer lors d'EC. On y observe une modification de l'épaisseur de la paroi et plus particulièrement de la musculieuse. En effet, celle-ci est plus épaisse dans le cas de certaines EC (il s'agit ici d'un chat atteint d'un LDBG).

Figure 3 : Aspect échographique de la structure en couche de l'intestin grêle d'un chat sain (à gauche) comparativement à un chat présentant (à droite) des signes d'EC (traduit d'après Marsilio, 2021).



L'examen échographique permet également de s'orienter sur la méthode de choix pour réaliser le prélèvement en vue d'un examen histologique. En effet, un chat présentant des modifications diffuse au niveau de la paroi duodénale, jéjunale proximale ou iléale est un bon candidat pour un prélèvement par voie endoscopique. A l'inverse, un chat présentant plutôt une modification localisée en région jéjunale, ou une lésion intéressant les couches autres que la muqueuse, ou une atteinte de plusieurs organes sera plutôt un candidat pour la réalisation de biopsies par laparoscopie.

Il est à noter que la **corrélation des lésions échographiques avec la gravité clinique ou histologique est inconstante**. En effet, si l'étude de Zwingenberger *et al.* (2010) montre qu'une infiltration cellulaire de la muqueuse à la sous muqueuse serait plus fréquente chez les chats présentant un épaississement échographique de la musculeuse, d'autres données sont contradictoires. Notamment, aucun des chats de l'étude de Daniaux *et al.* (2014) présentant un épaississement de la musculeuse, ne présentait d'infiltration cellulaire de la muqueuse. L'épaississement de la musculeuse est donc un critère à considérer avec précaution, en effet, il n'est pas rare que cette couche soit épaissie chez des chats âgés sans EC.

Enfin, l'échographie permet également la réalisation de cytoponctions échoguidées, notamment de nœuds lymphatiques (Marsilio, 2021 ; Zwingenberger *et al.*, 2010). Ce point est discuté ci-après.

L'échographie permettra aussi une évaluation exhaustive des comorbidités possibles lors d'entéropathie chronique.

D. Examens cytologique et histologique et examens associés

a. Examen cytologique

L'analyse cytologique est obtenue à partir de cytoponctions le plus souvent échoguidée lorsque des nœuds lymphatiques modifiés ou masses abdominales sont observés (Barrs et Beatty, 2012b ; Marsilio, 2021 ; Freiche, 2021). Il s'agit parfois de la première étape de diagnostic dans un contexte d'entéropathie chronique chez le chat présentant une adénomégalie ou encore d'une masse abdominale. Elle permet d'exclure des maladies importantes dans le diagnostic différentiel des ELP et des LDBG, telles que les LDHG débutants, le lymphome à grands lymphocytes granuleux, d'autres néoplasies telles que le mastocytome ou le myélome multiple (Barrs et Beatty, 2012a ; Finotello *et al.*, 2018 ; Franks *et al.*, 1986 ; Marsilio, 2021 ; Krick *et al.*, 2008). Elle permet également d'explorer l'hypothèse d'un processus infectieux (mycobactériose, péritonite infectieuse féline...).

b. Examen histologique : choix de la technique de prélèvement des échantillons

L'examen histologique est à ce jour **l'examen de choix** pour caractériser précisément la nature de l'infiltrat digestif lors d'EC. Il est important de rappeler la place de l'examen histologique dans l'approche diagnostique des entéropathies félines : en particulier, le clinicien devra entendre qu'il ne fournit classiquement pas d'information étiologique, et que

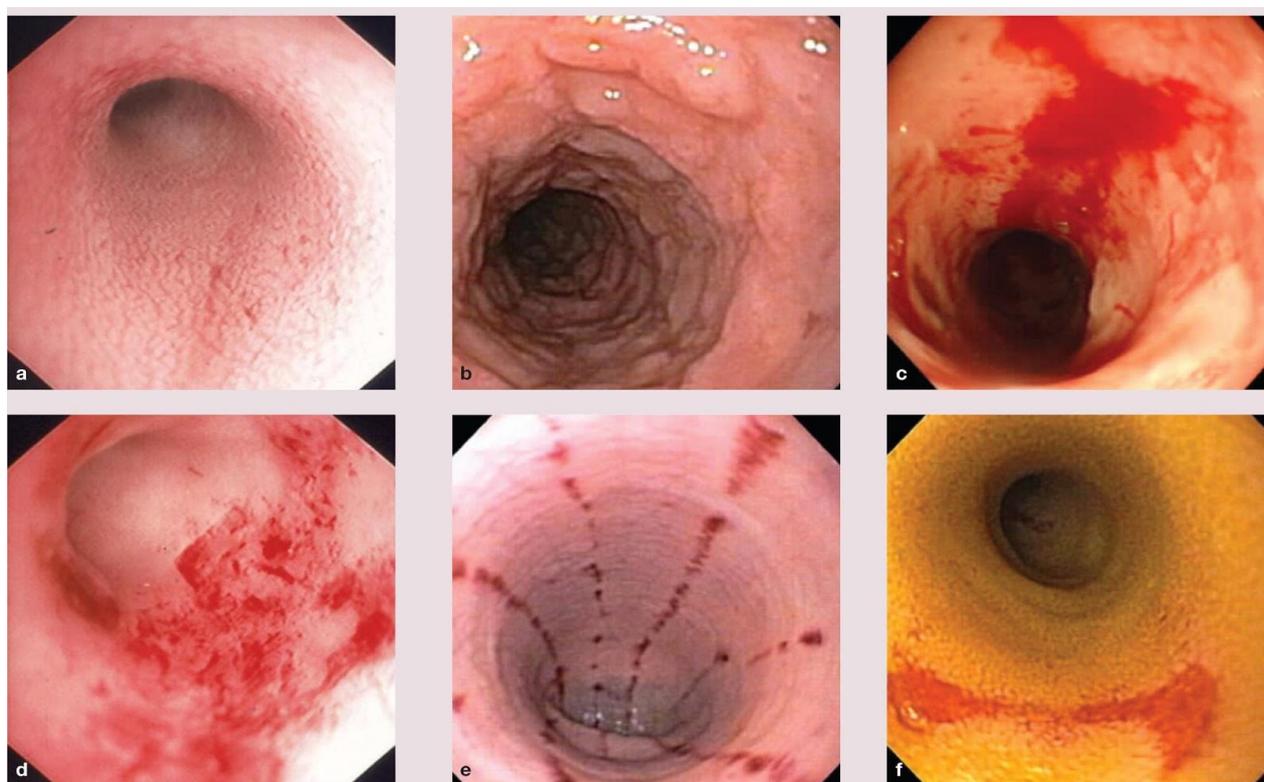
sa réalisation est le plus souvent conditionnée par une démarche exhaustive préalable d'exclusion des autres causes de troubles digestifs chroniques (Marsilio, 2021).

- *Présentation des méthodes permettant l'obtention d'un prélèvement en vue d'un examen histologique*

Afin d'obtenir les échantillons de la paroi digestive à analyser, deux types de prélèvement sont possibles, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients :

- Le prélèvement par biopsie assistée par endoscopie : intéressante car moins invasive, et rapide, l'endoscopie permet d'observer directement les lésions au niveau de la muqueuse (comme illustré dans la Figure 4) et donc de cibler la zone à prélever. Cependant, elle ne permet pas d'accéder à l'intégralité du tube digestif : les limites sont dépendantes de la taille de l'animal, mais l'endoscopie permet généralement d'accéder au duodénum distal voire le jéjunum proximal, et à l'iléon distal. Le jéjunum moyen est donc peu accessible : or il s'agit du segment le plus souvent concerné par les entéropathies chroniques. Enfin, la biopsie assistée par endoscopie ne permet pas de prélever toute l'épaisseur de la paroi (elle est limitée à la muqueuse, rarement sous-muqueuse et musculuse. Elle peut donc être associée à un résultat faussement négatif lors de lésions profonde (Janeczko *et al.*, 2008 ; Jergens, 2012 ; Marsilio *et al.*, 2023).

Figure 4: Lésions endoscopiques visibles chez les chats atteints d'ELP, traduit d'après Jergens (2012).



Augmentation de la granularité (a,b), muqueuse friable (c), lésions d'érosion (d,e,f).

- Le prélèvement par biopsie « pleine épaisseur » au cours d'une laparotomie : il est, en pratique clinique courante, souvent plus accessible que l'endoscopie. La biopsie chirurgicale permet de prélever l'intégralité de l'épaisseur de la paroi digestive ainsi que d'autres organes si nécessaire. Cependant, cette méthode est plus invasive et associée à davantage de risques post-opératoires (déhiscence, infection de plaie, péritonite septique).
 - *Choix de la méthode de prélèvement chez un individu donné*

Le Tableau 10 résume les avantages et inconvénients de ces deux techniques de prélèvement.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients des deux techniques de biopsie digestive (Jergens, 2012 ; Marsilio *et al.*, 2023 ; Janeczko *et al.*, 2008).

	Endoscopie digestive	Laparotomie
Avantages	<p>Moins invasif : récupération rapide.</p> <p>Procédure rapide.</p> <p>Moins coûteuse pour les propriétaires.</p> <p>Permet d'observer directement les lésions des muqueuses.</p> <p>Possibilité de traiter rapidement l'animal après l'intervention.</p>	<p>Permet de prélever toute l'épaisseur de la paroi digestive.</p> <p>Accessibilité de tous les segments digestifs et des autres organes et nœuds lymphatiques.</p>
Inconvénients	<p>Nécessite un matériel onéreux et une formation.</p> <p>Prélèvement partiel de la paroi digestive (muqueuse).</p> <p>Pas de prélèvement possible sur d'autres organes.</p> <p>Jéjunum médian et distal inaccessible (zone préférentielle pour les deux maladies).</p> <p>Difficultés à passer la jonction iléo-colique en voie basse et le pylore en voie haute.</p>	<p>Invasif : temps de récupération plus important.</p> <p>Risque de complications post-opératoires (déhiscence, péritonite <i>etc.</i>)</p> <p>Douleur plus importante.</p> <p>Les muqueuses ne sont pas visibles lors du choix des échantillons.</p>

Une étude de Evan *et al.* (2006) compare l'analyse histopathologique de biopsies réalisées par laparotomie avec celle de biopsies obtenues par un examen endoscopique (voie haute uniquement) chez un même individu. Il a été conclu que les prélèvements réalisés par endoscopie **ne permettent pas une différenciation** entre l'ELP et le LDBG,

contrairement aux prélèvements par laparotomie. En effet, dans cette étude incluant 22 chats, un lymphome digestif a été diagnostiqué chez neuf d'entre eux *via* un examen histologique sur biopsie chirurgicale. Sur ces neuf cas :

- Chez un chat, une biopsie endoscopique diagnostiquait de façon certaine à un LDBG ;
- Chez trois chats, les biopsies endoscopiques orientaient vers un LDBG sans certitude ;
- Chez cinq chats, les biopsies endoscopiques orientaient vers une ELP.

Ainsi, cette étude conclut que les prélèvements par laparotomie sont plus fiables pour différencier le LDBG et l'ELP. Cependant, cette étude est limitée par son faible nombre de prélèvements, et une partie de ces prélèvements étaient considérés comme étant de qualité insuffisante. Seules des biopsies duodénales ont été obtenues par voie endoscopique, or il a été mis en évidence que les biopsies iléales sont importantes pour le diagnostic : il s'agit de la seconde portion digestive présentant le plus fréquemment une infiltration après le jéjunum. Enfin, au moins 5 cas, l'endoscope n'a pas été introduit à travers le pyllore dans le duodénum, et des échantillons de biopsie ont été prélevés de manière aveugle avec au moins 3 échantillons collectés. Ainsi, le fait de prélever des échantillons au niveau de portions digestives différentes réduit fortement le risque d'erreur diagnostiques (Kleinschmidt *et al.*, 2010 ; Scott *et al.*, 2011).

D'après les auteurs de ce manuscrit, aucune étude robuste ne démontre une différence significative de qualité de diagnostic entre les prélèvements obtenus par endoscopie et ceux obtenus par laparotomie. S'il n'y a pas donc pas de consensus à l'heure actuelle sur la méthode de prélèvement à privilégier, en pratique, l'endoscopie est classiquement préférée à la laparotomie, en première approche. La laparotomie pourra être indiquée, sous réserve d'un bon état général, chez un animal :

- Chez lequel on suspecte une atteinte concomitante d'autres organes abdominaux pouvant nécessiter une prise en charge diagnostique spécifique (par exemple : suspicion de cholangite, pancréatopathie). L'identification d'une adénomégalie ne constitue pas une indication de laparotomie, sous réserve qu'elle reste compatible avec l'entéropathie suspectée ;
- Chez lequel a été identifié une lésion concernant toute l'épaisseur de la paroi digestive.

Des données récentes (Freiche *et al.*, 2021) tendent à montrer que la grande majorité des processus inflammatoires ou néoplasiques digestifs atteint la muqueuse avant d'affecter les autres couches intestinales. De ce fait, le paradigme selon lequel une biopsie « pleine épaisseur » présente un avantage diagnostique en comparaison à la biopsie endo-assistée est probablement erroné. Le prélèvement, même partiel, de l'épaisseur de la paroi digestive par endoscopie, permet également le diagnostic d'ELP et de LDBG tant qu'il est de bonne qualité. En effet, comme expliqué précédemment, l'infiltrat se situe principalement au niveau de la *lamina propria*, qui est prélevée lors de biopsie par endoscopie (Marsilio *et al.*, 2023).

Par ailleurs, la question de la représentativité des lésions est fréquemment évoquée lors de biopsie chirurgicale : cette technique ne permet de récupérer qu'une faible surface muqueuse digestive (un à trois site biopsié en moyenne), en raison du risque lié à chaque nouveau site d'entérotomie. Il est donc possible qu'elle fournisse un moins bon reflet du tableau lésionnel global en comparaison aux biopsies endo-assistées dont le nombre peut être important (classiquement > 10 biopsies par segment d'intérêt). Malgré tout, quelques limites anatomiques (pylore et jonction iléo-colique) peuvent gêner le bon maniement de l'endoscope, et générer des prélèvements plus difficilement interprétables.

- *Place de l'examen histologique dans la caractérisation des ELP et LDBG*

La préparation des échantillons, après réalisation de la biopsie, constitue une étape importante pour le diagnostic. En effet, une mauvaise fixation ou encore une mauvaise orientation des échantillons par l'opérateur peut nuire à l'interprétation des données histologiques (Marsilio, 2021). Les échantillons sont fixés à l'aide d'une solution de formaldéhyde à 10% tamponné puis déshydratés et imprégnés de paraffine. Ces étapes permettent une découpe de quelques micromètres d'épaisseur. Ensuite, l'échantillon est déparaffiné puis coloré à l'aide de la coloration hémalum-eosine-safran.

Lors d'ELP, l'infiltrat inflammatoire se situe principalement au niveau de la muqueuse mais il peut s'étendre à l'épithélium. Il est caractérisé par une prolifération de lymphocytes voire de plasmocytes. Le processus inflammatoire est également caractérisé par une modification de l'architecture de la paroi digestive. Les LDBG ainsi que les ELP peuvent se caractériser par de l'épithéliotropisme c'est-à-dire une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et l'existence d'un gradient d'intensité de l'infiltrat lymphocytaire, ce dernier étant plus important dans la muqueuse superficielle que dans la muqueuse profonde. Ainsi, les critères observés à l'analyse histologique, résumés dans le Tableau 11, sont (Marsilio, 2021 ; Day *et al.*, 2008 ; Freiche *et al.*, 2021) :

- **L'aspect de l'infiltration** : elle peut être monomorphe ou composée d'une population de lymphocytes, de plasmocytes voire d'éosinophiles ;
- **La répartition des lymphocytes** au niveau de l'épithélium ainsi que leur nombre.

Tableau 11 : Critères d'analyse histologique (Marsilio, 2021 ; Day *et al.*, 2008 ; Freiche *et al.*, 2021).

Infiltration cellulaire au sein de la muqueuse	Type d'infiltration (lymphocyte - plasmocytes – éosinophiles - neutrophiles)
	Répartition des cellules inflammatoires
Changement architectural	Lésions épithéliales
	Atrophie et fusion des villosités
	Villosités émoussées
	Abcès des glandes

Il est important de rappeler que la mise en évidence histologique d'une ELP n'est pas suffisante pour parler de MICI. En effet, ce type d'infiltration peut être dû à une parasitose digestive, une hypersensibilité alimentaire ou encore une maladie extra-digestive (par exemple : l'hyperthyroïdie) d'où l'importance de mener à bien un diagnostic d'exclusion au préalable.

Afin de permettre une analyse histologique moins dépendante du pathologiste, l'organisation World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) a publié un article standardisant les critères de lecture des échantillons du tube digestif des chats et chiens. Ces critères comprennent les changements architecturaux ainsi que le type d'infiltration (Day *et al.*, 2008). Malgré tout, cette publication ne suffit pas à effacer cette disparité d'évaluation (Jergens *et al.*, 2014).

L'étude de Kiupel *et al.*, (2011) estime la sensibilité de l'examen histologique pour le diagnostic des LDBG à seulement 72 % et sa spécificité à 99,9 %. En effet, dans cette étude, 19 chats avaient été classés comme atteints de MICI par l'analyse histologique seule, parmi eux, 10 ont été reclassés comme lymphome après une analyse immunohistochimique et un test de clonalité. Il est à noter que cette étude est largement discutable en raison de l'absence de validation de ces critères de re-classification *post-hoc*.

c. Examen immunohistochimique

L'examen immunohistochimique constitue une **analyse complémentaire à l'examen histologique** standard, en particulier lorsque ce dernier ne suffit pas à différencier l'ELP du LDBG. Elle permet également le **phénotypage** dans le cas des lésions tumorales. Elle repose sur la reconnaissance d'épitopes spécifiques par des anticorps associés à des marqueurs visibles. Elle est réalisée sur les mêmes coupes que l'examen histologique. Elle permet une détection microscopique de biomarqueurs de différenciation et de prolifération. Cette analyse permet ainsi de déterminer si l'infiltration est mixte ou monomorphe (Delverdier *et al.*, 2010 ; Marsilio *et al.*, 2023).

Dans le cadre du diagnostic différentiel pour l'ELP et le LDBG, les anticorps sont majoritairement utilisés pour détecter les lymphocytes T. En effet, plusieurs études ont montré que les LDBG sont principalement de phénotypes T Cluster de Différenciation (CD) 3+ (entre 63 % à 73 % selon les études d'après Moore *et al.*, 2012 ; Kiupel *et al.*, 2011). Ainsi, comme résumé dans le Tableau 12, les différents marqueurs utilisés dépendent de la cible recherchée (Delverdier *et al.*, 2010 ; Marsilio *et al.*, 2023) (*les clusters de différenciation (CD) sont des protéines membranaires*) :

- L'anticorps (AC) le plus utilisé pour détecter les **lymphocytes T** est un **AC anti-CD3 ϵ** , il cible la protéine membranaire CD3, plus précisément sa séquence peptidique ϵ ;
- Les AC les plus utilisés pour marquer les **lymphocytes B** sont les **AC anti-CD79a, anti-CD20 et BLA36**. L'étude de Feliberto *et al.* (2016) décrit le marqueur **Pax5**, un antigène nucléaire ;
- L'**AC monoclonal MIB-1** ciblant l'épitope **Ki-67** (qui est une protéine nucléaire exprimée au cours de la phase des phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire) : elle est utilisée pour marquer les cellules n'étant pas en phase de quiescence, et permet donc d'obtenir un indice de prolifération cellulaire ;
- L'**AC STAT5** est un marqueur oncogénique.

Tableau 12 : Marqueurs immunohistochimiques les plus utilisés dans le diagnostic différentiel entre l'ELP et le LDBG (Marsilio *et al.*, 2023).

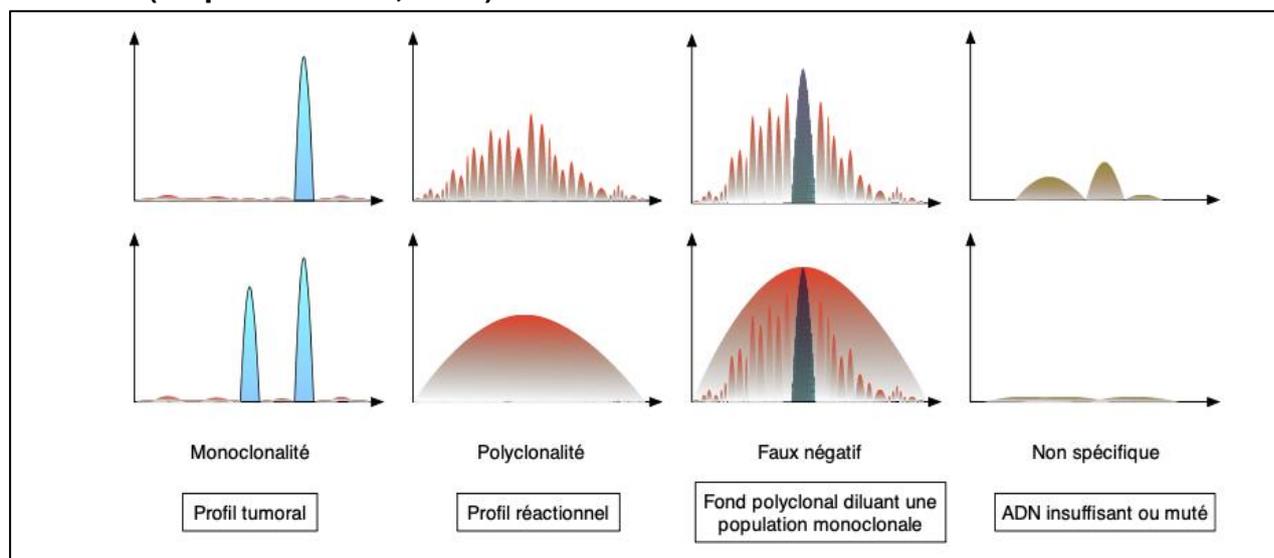
Type de cellules et fonctions	Anticorps
Lymphocyte T	CD3
Lymphocyte B	CD20, CD 79a, BLA36, Pax5
Mitose cellulaire (phase M)	Ki-67
Marqueur oncogénique	STAT5

d. Test de clonalité

Le test de clonalité est habituellement proposé, tout comme l'analyse immunohistochimique, lorsque la différenciation entre ELP et LDBG n'est pas possible uniquement avec l'examen immunohistochimique (Marsilio *et al.*, 2023 ; Bruyette *et al.*, 2020). La technique « PCR for Antigen Receptor Rearrangement » (PARR) est actuellement la seule technique utilisée, elle est réalisée sur le même échantillon que celui utilisé pour l'examen histologique. Elle consiste en l'amplification de la région CDR3 du génome lymphocytaire. Cette région correspond au TCR (T-cell receptor) pour les lymphocytes T et au IGH (Immunoglobulin heavy Locus) pour les lymphocytes B. La réalisation d'une électrophorèse capillaire permet ensuite de séparer les amplicons selon leur poids moléculaire et selon leur quantité dans l'échantillon. On obtient des courbes dont les pics représentent un clone lymphocytaire (*cf.* Figure 5) (Kiupel *et al.*, 2011 ; Marsilio *et al.*, 2023 ; Moore *et al.*, 2005, Freiche, 2019) :

- Une courbe avec un pic est un **profil clonal**, elle est en faveur d'un profil tumoral ;
- Une courbe avec deux (maximum 3) pics est un **profil oligoclonal** et est obtenu lorsque deux types tumoraux sont impliqués ou dans le cas de certaines d'inflammations chroniques avec une faible diversité lymphocytaire ;
- Une courbe gaussienne est un **profil polyclonal** et est en faveur d'un processus inflammatoire. Il faut tout de même se méfier des faux positifs dû à une dilution de la population monoclonale tumorale par une population polyclonale de lymphocytes sains.

Figure 5 : Analyse des différents types de profils obtenus chez le chat par le test de clonalité (d'après Freiche, 2019).



4. Deux entités cliniques à différencier

Les entéropathies chroniques (EC) constituent des maladies fréquentes chez le chat. Leur prévalence semble avoir augmenté au cours des deux dernières décennies. L'appréhension la plus exhaustive possible de leur approche diagnostique constitue donc un point d'importance en pratique clinique quotidienne. En particulier, différencier l'entéropathie inflammatoire chronique du lymphome de bas grade intestinal chez le chat peut être difficile, car les résultats de l'examen clinique, les données de laboratoire et l'imagerie se chevauchent fréquemment. Il arrive également, plus rarement, que les caractéristiques histopathologiques ne soient pas suffisantes pour conclure avec certitude au diagnostic (Ragaini *et al.*, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010).

Certains experts affirmaient que différencier le LDBG des ELP était inutile car cela ne modifiait ni le pronostic ni la prise en charge thérapeutique. Cependant, les dernières études ont à l'inverse démontré l'intérêt d'établir un diagnostic précis : cette approche exhaustive permet en effet d'ajuster la stratégie thérapeutique et d'optimiser les chances de survie ainsi que la qualité de vie de l'animal et du propriétaire (Kieslinger *et al.*, 2021, Freiche *et al.*, 2021).

Nous rappelons enfin que plusieurs études évoquent l'idée d'un **continuum entre l'ELP et le LDBG**, suggérant ainsi que l'ELP pourrait constituer un facteur de risque pour LDBG (Barrs et Beatty, 2012). Bien que ce continuum n'ait pas été strictement démontré jusqu'à présent, ces données participent évidemment à la complexité de l'approche diagnostique différentielle de ces deux entités, puisque le clinicien peut parfois être confronté à des présentations cliniques ou histologiques se plaçant à la frontière entre l'ELP et le LDBG.

Troisième partie : synthèse bibliographique des outils à disposition du clinicien pour établir la différenciation entre les lymphomes de bas grade et les entérites lymphocytaires chez le chat.

1. Aspects épidémiologiques

La moyenne d'âge des chats présentant un **LDBG** est de **13 ans** avec une plage allant de 4 à 20 ans (Washabau *et al.*, 2013 ; Kiselow *et al.*, 2008). Cette moyenne est significativement plus élevée que chez les chats atteints d'ELP (Chow *et al.*, 2021). En effet, les chats diagnostiqués d'**ELP** ont en moyenne 8 ans avec une plage allant de 1,3 à 16 ans (*cf.* Tableau 13) (Jergens *et al.*, 2010 ; Marsillo *et al.*, 2023). L'âge au moment de la présentation constitue donc un critère d'orientation concernant la différenciation entre les deux entités (d'autant plus chez des chats très âgés ou très jeune). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce constat. La première est que les chats diagnostiqués aux cours de ces études sont référés dans des structures spécialisées. La démarche diagnostique conduisant à suspecter un LDBG chez le vétérinaire traitant peut être plus longue avant la prise en charge en centre référé. La deuxième invoque l'hypothèse d'un continuum pathologique entre les deux entités et d'une évolution progressive des ELP vers des LDBG : les seconds présentent donc un âge moyen à la présentation plus élevé que les premiers.

Par ailleurs, les mâles semblent davantage représentés au sein des chats présentant des LDBG que les femelles (Kiselow *et al.*, 2008 ; Polhman *et al.*, 2008 ; Daniaux *et al.*, 2014). Cette prédisposition de sexe ne semble pas identifiée dans les ELP.

Enfin, il n'y a pas d'étude démontrant une prédisposition raciale pour les LDBG chez le chat. Ce paramètre ne peut donc pas être utilisé dans la différenciation entre les deux entités.

Tableau 13 : Critères épidémiologiques d'orientation (Marsilio et al., 2023 ; Freiche et al., 2021 ; Polhman et al., 2008).

	ELP	LDBG
Âge moyen au diagnostic	8 ans (plage de 1,3 à 16 ans)	13 ans (plage de 4 à 20 ans)
Sexe prédisposé	Pas de prédisposition	Mâle

2. Signes cliniques

Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'une ELP ou de d'un LDBG. Les signes fréquemment observés dans les deux entités sont la **perte de poids, l'anorexie, la polyphagie ainsi que les vomissements ou la diarrhée**. Plus rarement, on retrouve de la constipation et de la léthargie. Il n'est pas rare que des individus atteints de LDBG ne présentent aucun signe clinique (Bruyette, 2020 ; Freiche et al., 2021 ; Briscoe et al., 2011 ; Lingard et al., 2009). Il est à noter que dans certaines études, une polyphagie est plus fréquemment rencontrée chez les chats présentant un LDBG en comparaison à ceux présentant une ELP. Bien que cette différence ne soit pas significative sur un plan statistique, elle pourrait refléter la gravité plus importante du syndrome de malassimilation digestive chez les chats présentant un LDBG en comparaison à ceux présentant une ELP.

Bien que l'évolution de la maladie soit typiquement **chronique** pour les deux atteintes considérées, il n'est pas rare que certains animaux soient présentés à la consultation pour l'évaluation d'une dégradation aiguë du tableau clinique évoluant dans un contexte clinique insidieux non identifié par le propriétaire. Une étude récente met en évidence une différence significative de la durée d'évolution des signes cliniques au moment du diagnostic. En effet les signes sont présents pendant une période plus longue chez les chats atteints de LDBG (médiane de 365 jours) par rapport aux chats atteints d'ELP (médiane de 107 jours) (Freiche et al., 2021). Ces données sont résumées dans le Tableau 14. En dehors de l'aspect d'orientation diagnostique vers l'une ou l'autre de ces entités, ces données corroborent l'hypothèse d'un continuum pathologique : il est probable que certaines ELP évoluent vers des LDBG.

Tableau 14 : Durée d'évolution des signes clinique lors d'ELP et de LDBG (Freiche et al., 2021).

	ELP	LDBG
Durée d'évolution des signes cliniques au diagnostic	107 jours (plage de 7 à 1095 jours)	365 jours (plage de 62 à 1460 jours)

Les données anamnestiques et cliniques ne permettent donc pas de différencier avec certitude un LDBG d'une ELP, bien que certaines données puissent constituer des éléments d'orientation.

3. Données biologiques

Il n'existe pas de biomarqueur spécifique des LDBG chez le chat. Comme expliqué dans la deuxième partie, une hypcobalaminémie peut être mise en évidence aussi bien lors de LDBG que d'ELP. Cependant, une étude récente met en évidence une plus forte prévalence de chats carencés en cobalamine chez les animaux atteints LDBG par rapport aux animaux atteints l'ELP comme présenté dans le Tableau 15 (Freiche *et al.*, 2021a).

Tableau 15 : Pourcentage de chats présentant une hypcobalaminémie lors d'ELP et de LDBG (Freiche *et al.*, 2021).

	ELP	LDBG
Hypcobalaminémie (<200 ng/L)	19 % Peu fréquent	57 % Fréquent

4. Examens d'imagerie médicale

A. Radiographie

La radiographie abdominale seule ne permet pas le diagnostic des atteintes digestives chez le chat (Won *et al.*, 2015). Sa sensibilité ne permet ni de diagnostiquer la présence d'un LDBG ni d'une MICI. Elle ne permet donc pas de différencier un LDBG d'une ELP.

B. Echographie

De nombreuses études, aux conclusions parfois en contradiction, comparent les anomalies échographiques lors d'atteintes digestives chroniques laissant suspecter un LDBG ou une ELP (Daniaux *et al.*, 2014 ; Zwingenberger *et al.*, 2019 ; Freiche *et al.*, 2021a ; Won *et al.*, 2015).

a. Épaisseur de la paroi digestive

Dans l'étude de Zwingenberger *et al.* (2010), l'épaississement de la musculature était plus fréquemment rencontré lors de LDBG que lors d'ELP. Dans cette étude, le seuil retenu était celui d'une musculature d'épaisseur supérieure à la moitié de l'épaisseur de la sous muqueuse. Une autre étude a montré quant à elle, que la muqueuse était en moyenne significativement plus épaisse chez les chats atteints de LDBG (épaisseur de 1,4 mm en

moyenne) comparativement aux chats atteints de ELP (épaisseur de 1mm en moyenne) (Freiche *et al.*, 2021a).

D'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence significative concernant l'épaississement de la muqueuse entre les chats atteints d'ELP et ceux atteints de LDBG (Daniaux *et al.*, 2014 ; Gianella *et al.*, 2017). Ces divergences pourraient être dues à des échantillons insuffisants, une inhomogénéité concernant les couches et segments digestifs observés entre les études, ou des biais concernant le diagnostic de l'ELP ou du LDBG. La plupart des études s'accordent sur le fait que l'épaisseur de la paroi digestive est significativement plus élevée chez les chats atteints d'EC par rapport aux chats sains.

Enfin, dans les deux cas, les images échographiques peuvent apparaître parfaitement normales. Cela ne permet en aucun cas d'exclure un LDBG notamment (Daniaux *et al.*, 2014 ; Zwingenberger *et al.*, 2010 ; Marsilio, 2021 ; Jugan et August, 2017).

b. Nœuds lymphatiques mésentériques

L'étude de Freiche *et al.*, 2021a a mis en évidence plusieurs modifications échographiques des nœuds lymphatiques mésentériques pouvant orienter vers un LDBG qui sont résumées dans le Tableau 16 :

- Une augmentation de **taille** ;
- Une augmentation de la **sphéricité** ;
- Une **hypoéchogénicité** ;
- La présence de **stéatite** au niveau de la graisse périphérique.

Ces modifications échographiques peuvent être imputables à une infiltration lymphomateuse ou une hyperplasie réactionnelle plus marquée lors de LDBG que lors d'ELP.

Tableau 16 : Caractéristiques échographiques d'orientation pour le diagnostic différentiel du LDBG et de l'ELP (Freiche *et al.*, 2021).

		ELP	LDBG
Muqueuse	Épaississement moyen de la muqueuse	1 mm (plage de 0,4 mm à 2,8 mm)	1,4 mm (plage de 0,7 mm à 2,3)
Noeud lymphatique jéjunal	Sphéricité augmentée	Rare (6 % des cas)	Très fréquent (85 % des cas)
	Échogénicité diminuée	Rare (12 % des cas)	Fréquent (65 % des cas)
	<i>Épaisseur</i>	<i>4,2 mm (plage 1,8 mm à 8,8 mm)</i>	<i>6,7 mm (plage 2,9 mm à 12 mm)</i>
Epanchement	<i>Présence d'un épanchement abdominal</i>	<i>Rare (14 % des cas)</i>	<i>Fréquent (45 % des cas)</i>

En italique : les paramètres étudiés pour lesquels l'association statistique n'est pas significative.

Deux études plus anciennes (Zwingenberger *et al.*, 2010 et Daniaux *et al.*, 2014) ont mis en évidence que l'augmentation de taille des nœuds lymphatiques mésentériques est associée à la présence d'ELP et de LDBG sans différence significative entre les deux maladies.

Aucune donnée échographique actuellement ne permet de différencier avec certitude un LDBG et une ELP. En effet le chevauchement des aspects échographiques de l'infiltration, qu'elle soit inflammatoire ou néoplasique, rend le diagnostic définitif difficile. Ceci rend l'examen histologique nécessaire pour la différenciation de ces deux affections (Gianella *et al.*, 2017 ; Marsilio, 2021).

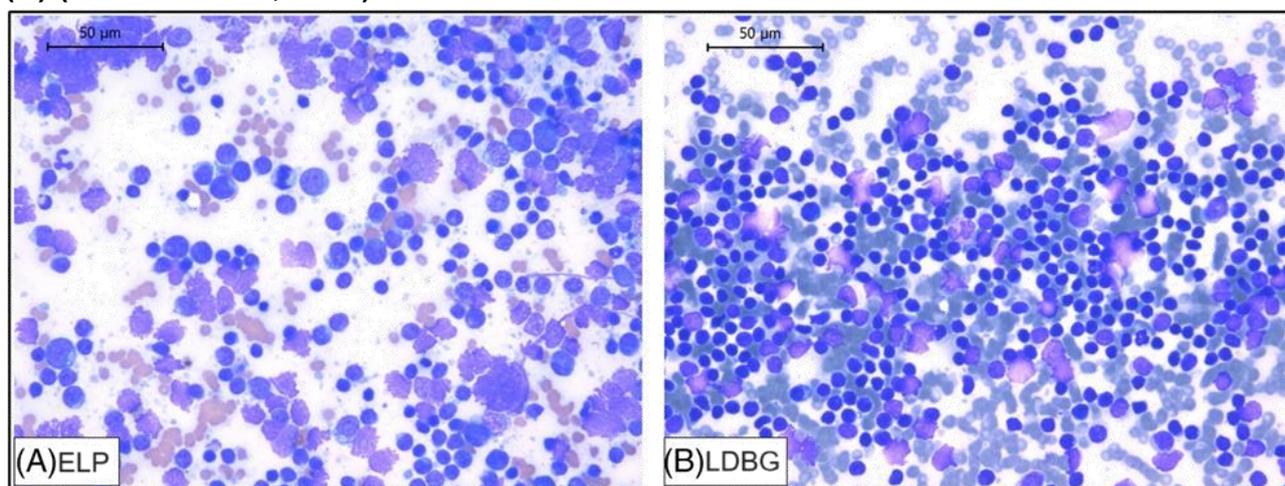
5. Examens cytologique et histologique

A. Examen cytologique des nœuds lymphatiques jéjunaux

L'examen cytologique ne permet généralement pas une différenciation entre le LDBG et l'ELP. En effet, comme montré dans la Figure 6, les contingents cellulaires sont peu discernables entre les deux maladies. Lors d'ELP, l'examen cytologique du nœud lymphatique peut ne pas révéler d'anomalie, ou identifier une lymphadénite lymphocytaire réactionnelle. Lors de LDBG, l'examen cytologique pourra ne pas révéler d'anomalie, révéler une lymphadénite lymphocytaire réactionnelle comparable à celle pouvant être identifiée lors d'ELP, ou mettre en évidence une infiltration monomorphe de petits lymphocytes matures, évocatrice d'extension ganglionnaire du LDBG. Cette dernière entité

est toutefois difficilement différenciable de l'aspect du nœud lymphatique normal. Enfin, l'examen cytologique des nœuds lymphatiques ne permet pas d'examiner l'architecture ganglionnaire, élément pourtant essentiel dans l'approche diagnostique de ces affections. (Jergens, 2012 ; Marsilio 2021).

Figure 6 : Aspect cytologique des cytoponctions de nœuds lymphatiques mésentériques chez deux chats diagnostiqués par histologie d'ELP (A) et d'un LDBG (B) (Marsilio et al., 2023).



On observe principalement, sur la photographie A, une population lymphocytaire polymorphe caractérisée par la présence de petits lymphocytes matures ainsi que de lymphocytes moyens à grands, en plus faible quantité. A l'inverse, la photographie B montre une population monomorphe de petits lymphocytes matures : cette population peut évoquer une infiltration du nœud lymphatique par un lymphome de bas grade.

B. Examen histologique et examens associés

L'examen histologique après biopsie du tube digestif est actuellement considéré comme le diagnostic de certitude permettant de afin de différencier le LDBG de l'ELP. C'est l'étape nécessaire au diagnostic de certitude et à la distinction entre ces deux maladies. (Marsilio, 2021).

a. Examen histologique

La différenciation entre le LDBG et l'ELP peut s'avérer délicate, car l'aspect histologique de l'intestin peut être similaire lors de ces deux maladies. Cette différenciation repose sur les critères cités dans la deuxième partie (Marsilio, 2021 ; Freiche *et al.*, 2021 ; Day *et al.*, 2008) :

- **L'aspect de l'infiltration** : une infiltration de lymphocytes monomorphes, parfois transmurale oriente vers un LDBG tandis qu'une infiltration de lymphocytes mixtes, de plasmocytes voire d'éosinophiles ou de neutrophiles oriente vers une ELP. (Barrs et Beatty, 2012 ; Kiupel *et al.*, 2012) ;

- **La répartition des lymphocytes** : la présence d'une répartition des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) en "nids" (c'est-à-dire en groupe d'au moins cinq LIE) ou en plaque (c'est-à-dire au moins cinq entérocytes adjacents infiltrés par des LIE) ou encore la présence d'une forte densité de LIE dans les villosités et la présence d'un gradient apico-basilaire lymphocytaire orientent plutôt vers un LDBG (cf Tableau 17). L'épithéliotropisme est également plus fréquent lors de LDBG. (Moore *et al.*, 2012 ; Marsilio, 2021).

L'étude de Freiche *et al.*, 2021 a caractérisé ces différences histologiques entre le LDBG et l'ELP. Certaines conclusions viennent corroborer celles d'autres études déjà réalisées sur le sujet (Barrs et Beatty, 2012 ; Kiupel *et al.*, 2012 ; Moore *et al.*, 2012 ; Marsilio, 2021) tandis que d'autres viennent compléter les points à étudier lors de l'analyse histologique.

Par ailleurs, une infiltration lymphocytaire des cryptes oriente plutôt vers un LDBG, de même qu'une atrophie des villosités. D'autre part, une fibrose superficielle de la lamina propria oriente plutôt vers une ELP. Ces données sont regroupées dans le Tableau 17.

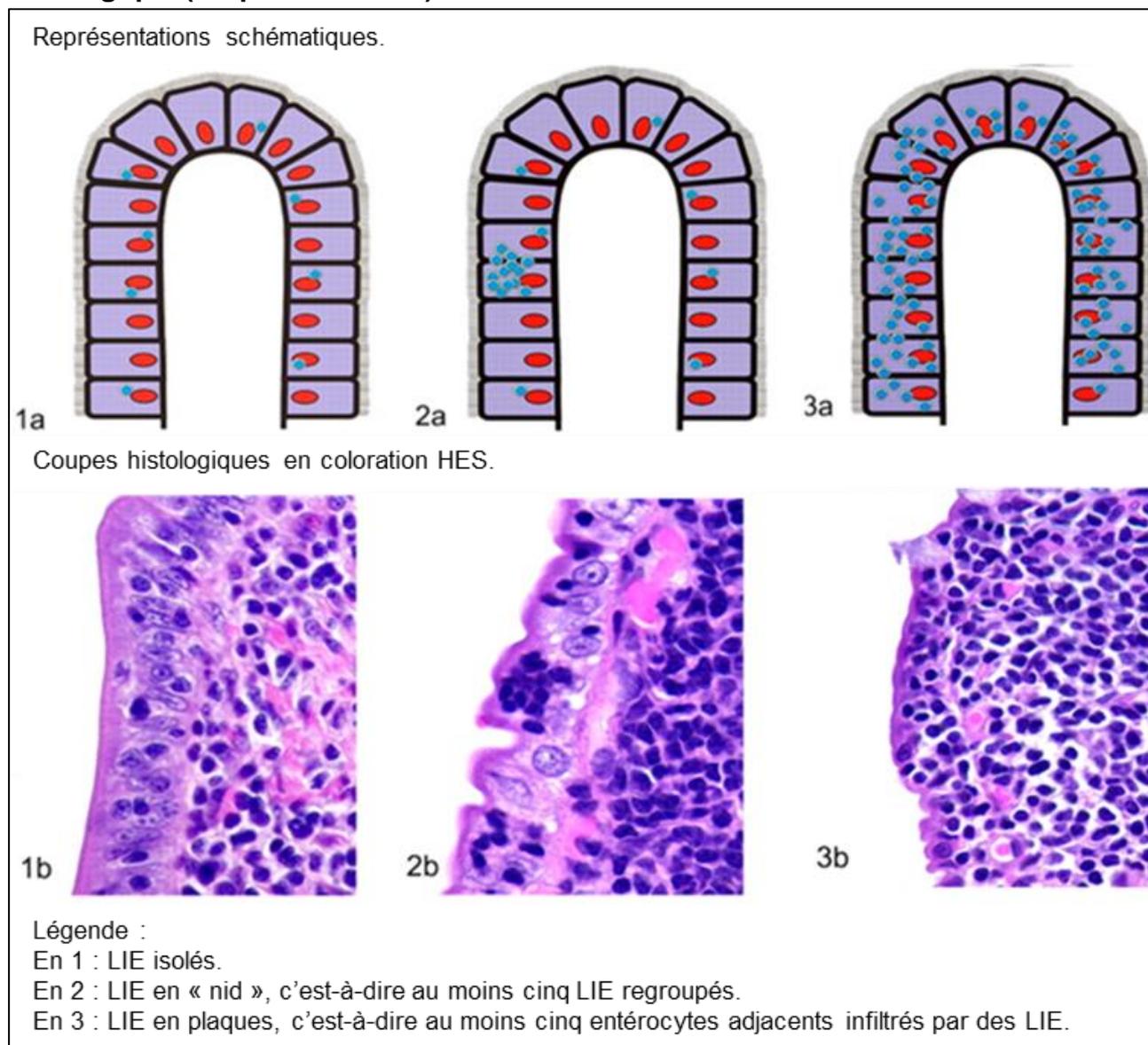
Tableau 17 : Critères d'analyse histologique pour le diagnostic différentiel de l'ELP et du LDBG (Freiche *et al.*, 2021 et Marsilio *et al.*, 2023).

		ELP	LDBG
Aspect de l'infiltration au sein de la muqueuse	Infiltration de l'épithélium par des LIE	14 %	86 %
	Infiltration dense au sein de la <i>lamina propria</i> *	0 %	95 %
	Infiltration des cryptes par des lymphocytes	23 %	91 %
	Infiltration monomorphe de lymphocytes	5 %	91 %
	<i>Répartition des LIE en nids ou plaque</i>	5 %	50 %
Changement architectural	Infiltration de la sous muqueuse	9 %	68 %
	Atrophie des villosités	9 %	86 %
	Fibrose superficielle de la <i>lamina propria</i>	94 %	7 %

En italique : Absence d'association statistique significative.

* la densité lymphocytaire a été graduée sur une échelle de 1 à 3 allant d'une densité faible à forte.

Figure 7 : Répartition des lymphocytes intraépithéliaux visualisés en coupe histologique (Kiupel et al. 2011).



L'analyse histologique est actuellement le **meilleur outil** disponible pour différencier le LDBG de l'ELP, sa spécificité est très bonne (97,4 % à 99,9 % selon les études) (Sabattini *et al.*, 2016 ; Kiupel *et al.*, 2011). Malgré tout, l'examen histologique peut parfois s'avérer insuffisant pour mener à bien le diagnostic de certitude, même lorsque que les échantillons sont en quantité et qualité suffisantes. En effet, les infiltrations observées dans ces deux maladies peuvent être relativement similaires, en particulier lors d'infiltration lymphomateuse débutante. L'immunohistochimie ainsi que le test de clonalité sont parfois employés pour compléter le diagnostic dans ce contexte, et ces points sont discutés ci-après.

b. Examen immunohistochimique

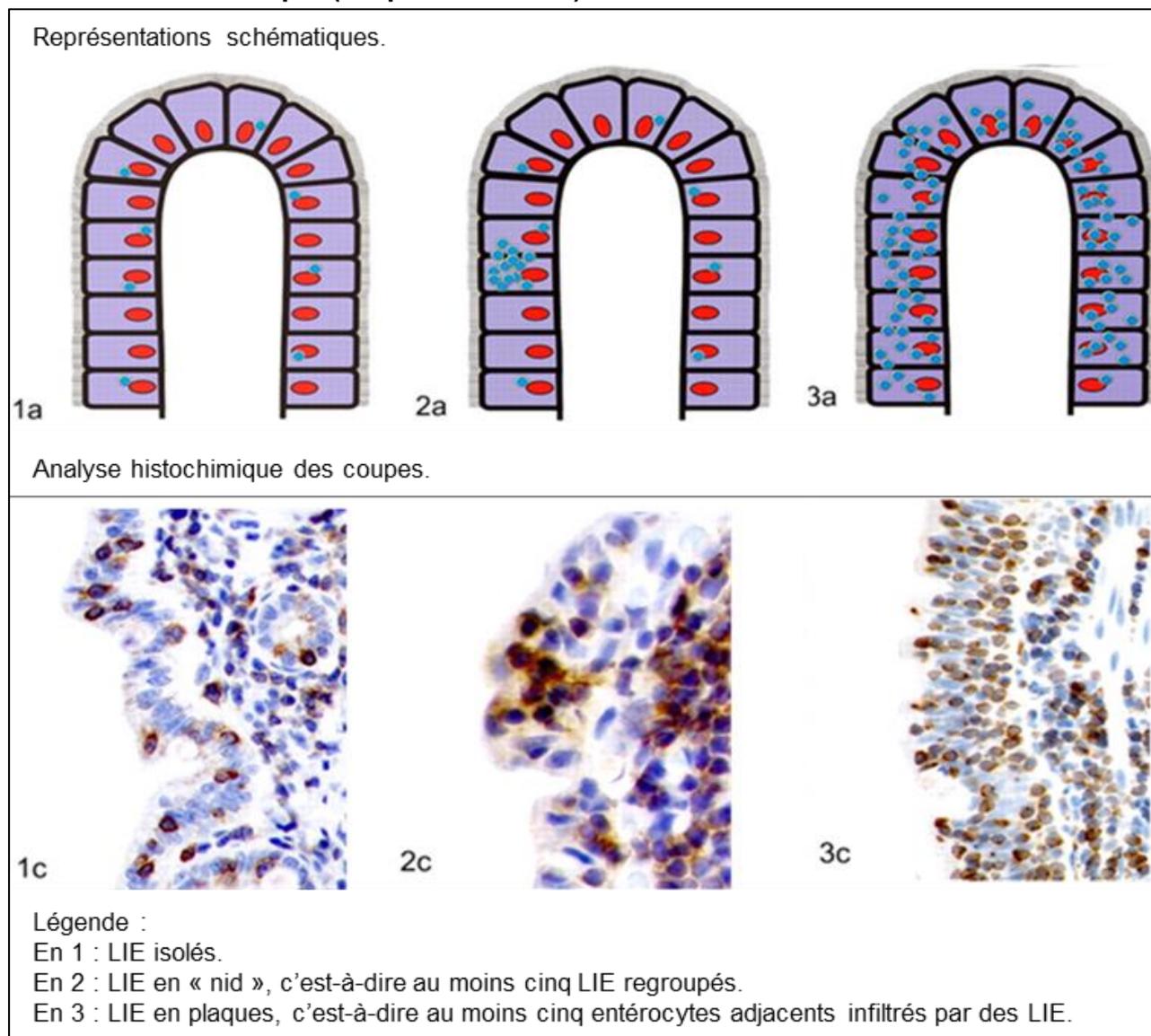
L'expression des marqueurs immunohistochimiques présentés dans la partie II de ce travail et illustrés dans la Figure 7 semble différer selon la maladie (résumé dans le Tableau 18). Ainsi, par comparaison aux chats atteints d'ELP, le nombre relatif de lymphocytes exprimant l'épitope CD3 au niveau de l'épithélium est significativement plus élevé chez les chats atteints de LDBG, A l'inverse, le nombre relatif de lymphocytes exprimant l'épitope CD20 au sein de la lamina propria est significativement plus élevé chez les chat atteints d'ELP en comparaison avec ceux atteints de LDBG. Enfin, le niveau d'expression du marqueur de prolifération KI-67 au sein de la lamina propria et de l'épithélium est significativement plus élevé chez les chats atteints de LDBG.

Cependant, cette technique seule ne permet pas une différenciation entre ELP et LDBG. En effet, il a été montré que l'on peut observer des lymphoproliférations mixtes en réponse à l'inflammation lors de LDBG tout comme il est possible d'observer une lymphoprolifération monomorphe lors d'une stimulation antigénique chronique (Kiupel *et al.*, 2011 ; Briscoe *et al.*, 2011 ; Kakiuchi et Ogawa, 2021).

Tableau 18 : Variation de l'expression des différents marqueurs immunohistochimiques entre l'ELP et le LDBG (Freiche *et al.*, 2021).

		ELP	LDBG
Expression de CD3	Lamina propria	91 %	91 %
	Epithélium	23 %	97 %
Expression de CD20	Lamina propria	80 %	20 %
Expression de Ki-67	Lamina propria	10 %	30 %
	Epithélium	5 %	20 %

Figure 8 : Répartition des lymphocytes intraépithéliaux visualisés par analyse immuno histochimique (Kiupel et al. 2011).



c. Tests de clonalité

L'étude de Moore *et al.* (2012) montre une sensibilité de 91 % du test de clonalité lorsque les profils clonal ou oligoclonal du gène TCR sont pris en compte pour le diagnostic des LDBG. Les ELP eux présentent principalement un profil polyclonal. De plus, l'étude de Sabbatini *et al.* (2016) montre une augmentation de la sensibilité du diagnostic différentiel des LDBG et ELP lorsque l'analyse histologique est complétée par un test de clonalité.

Bien que la sensibilité de ce test pour la détection d'un processus tumoral soit traditionnellement considérée comme élevée, la spécificité de ce test n'est pas encore bien étudiée dans un contexte de différenciation des ELP et LDBG. Certaines études ont montré une spécificité faible chez l'Homme notamment (54%) (Kokovic *et al.*, 2014). Or, la spécificité est le critère le plus important dans ce contexte de différenciation entre l'ELP et le LDBG. Cette faible spécificité est vraisemblablement liée à l'existence de clones

lymphocytaires lors d'ELP, liés à la stimulation antigénique chronique de certaines lignées lymphocytaires, pouvant conduire à un profil oligoclonal ou monoclonal malgré l'absence de processus néoplasique réel.

Le test de clonalité est donc une analyse pouvant parfois permettre de préciser le diagnostic dans certains cas où l'analyse histologique est ambiguë. **Seule, elle ne peut pas permettre de différencier le LDBG de l'ELP.** Elle reste à interpréter prudemment, en parallèle des données cliniques, de l'analyse histologique et immunohistochimique, en raison d'un nombre important de faux positifs.

Conclusion

A travers ce travail bibliographique, nous proposons une synthèse des éléments des littératures les plus récents fournissant au clinicien les outils pour le diagnostic différentiel entre l'ELP et le LDBG dans le cas d'EC. En effet, la différenciation de ces deux maladies est complexe, et ce travail à destination des vétérinaires praticien en a donc synthétisé les points clés actuels.

A l'heure actuelle, la distinction entre l'ELP et le LDBG repose principalement sur l'analyse conjointe des données épidémiologiques, cliniques, biologiques. L'analyse histologique simple trouve une place de choix dans l'approche diagnostique de ces entités : les prélèvements, qu'ils soient obtenus par laparotomie ou endoscopie, permettent le plus souvent le diagnostic sous réserve qu'ils soient de bonne qualité et en nombre suffisant. Toutefois, l'analyse histologique simple peut ne pas être concluante dans certains cas, ces cas nécessitent alors des analyses complémentaires telles que le recours aux examens d'immunohistochimie. L'évaluation de la clonalité a été un temps considérée comme le « juge de paix » permettant la différenciation entre une atteinte inflammatoire ou néoplasique. Toutefois, les données les plus récentes remettent ce dogme en question et invitent à une prudence lors de l'interprétation des résultats de ces tests. Si ces nouvelles techniques permettent de compléter l'analyse histologique, il est à noter que leurs résultats ne sont pas interprétables seuls : il revient au clinicien de les analyser de façon critique et de les examiner à la lumière du contexte clinique.

Les études génomiques (c'est-à-dire l'étude des génomes tumoraux) et protéomiques (c'est-à-dire l'étude des protéines exprimées dans un génome) sont plus développées en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Ces techniques contribuent fortement aux progrès récents notamment dans le domaine de l'oncologie, où elles permettent un meilleur classement des cancers ainsi qu'une meilleure compréhension des processus pathologiques et donc de meilleurs résultats thérapeutiques. Ces techniques émergentes en médecine vétérinaire pourraient peut-être permettre, à terme, de différencier les cas ambigus lors de doute entre une ELP ou un LDBG chez le chat.

Liste des références bibliographiques

- BAEZ, J.L., HENDRICK, M.J., WALKER, L.M., *et al.* (1999) Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory bowel disease of the stomach and small intestine: 33 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 215, n° 3, p. 349-354.
- BARRS, V.R., BEATTY, J.A. (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.R., BEATTY, J.A. (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>]
- 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>]
- BRISCOE, K.A., KROCKENBERGER, M., BEATTY, J.A., *et al.* (2011) Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *Journal of Comparative Pathology* vol. 145, n° 2-3, p. 187-198. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.12.011>]
- BRUYETTE, D., BEXFIELD, B., CHRETIN, J., *et al.* (2020) Clinical small animal internal medicine. Hoboken, Wiley-Blackwell.
- 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>]
- COURT, E., WATSON, A., PEASTON, A. (1997) Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* vol. 75, n° 6, p. 424-427. [<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1997.tb14347.x>]
- DANIAUX, L.A., LAURENSEN, M.P., MARKS, S.L., *et al.* (2014) Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 16, n° 2, p. 89-98. [<https://doi.org/10.1177/1098612X13498596>]
- 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, Supplément 1, p. S1-S43. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.001>]
- DELVERDIER, M., BOURGES-ABELLA, N., RAYMOND-LETRON, I., *et al.* (2010) Immunohistochemie des lymphomes gastrointestinaux. *Revue de Médecine Vétérinaire*. vol. 261, n° 5, p. 225-232.

- ETTINGER, S., FELDMAN, E., CÔTÉ, E. (2018) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8ème édition. Saint Louis, Saunders-Elsevier.
- 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>]
- FELISBERTO, R., MATOS, J., ALVES, M., *et al.* (2017) Evaluation of Pax5 expression and comparison with BLA.36 and CD79 α in feline non-Hodgkin lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 15, n° 4, p. 1257-1268. [<https://doi.org/10.1111/vco.12262>]
- FINOTELLO, R., VASCONI, M.E., SABATTINI, S., *et al.* (2018) Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 16, n° 1, p. 159-166. [<https://doi.org/10.1111/vco.12325>]
- FRANKS, P.T., HARVEY, J.W., MAYS, M.C., *et al.* (1986) Feline large granular lymphoma. *Veterinary Pathology* vol. 23, n° 2, p. 200-202. [<https://doi.org/10.1177/030098588602300215>]
- FREICHE, V. (2019) Analyse comparative de l'oncogenèse des proliférations digestives T de bas grade du chorion de l'homme et du chat. Thèse de doctorat en Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Gif-sur-Yvette, Université Paris Saclay.
- 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) Gastro-entérologie canine et féline : de la clinique à la thérapeutique. Paris, Masson.
- 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>]
- GIANELLA, P., PIETRA, M., CRISI, P.E., *et al.* (2017) Evaluation of clinicopathological features in cats with chronic gastrointestinal signs. *Polish Journal of Veterinary Sciences* vol. 20, n° 2, p. 403-410. [<https://doi.org/10.1515/pjvs-2017-0052>]
- 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>]
- GROUP, T.W.I.G.S., WASHABAU, R. J., DAY, M. J., *et al.* (2010) Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 1, p. 10-26. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>]

- GUTTIN, T., WALSH, A., DURHAM, A.C., *et al.* (2019) Ability of ultrasonography to predict the presence and location of histologic lesions in the small intestine of cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 3, p. 1278-1285. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15471>]
- HANAUER, S.B. (2006) Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases* vol. 12, Supplément 1, p. S3-S9. [<https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68>]
- HEILMANN, R.M., VOLKMANN, M., OTONI, C.C., *et al.* (2016) Fecal S100A12 concentration predicts a lack of response to treatment in dogs affected with chronic enteropathy. *Veterinary Journal* vol. 215, p. 96-100. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.001>]
- HOEHNE, S.N., MCDONOUGH, S.P., RISHNIW, M., *et al.* (2017) Identification of Mucosa-Invasive and Intravascular Bacteria in Feline Small Intestinal Lymphoma. *Veterinary Pathology* vol. 54, n° 2, p. 234-241. [<https://doi.org/10.1177/0300985816664792>]
- JANECZKO, S., ATWATER, D., BOGEL, E., *et al.* (2008) The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology* vol. 128, n° 1, p. 178-193. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.014>]
- 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>]
- JERGENS, A.E., CRANDELL, J.M., EVANS, R., *et al.* (2010) A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 5, p. 1027-1033. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0549.x>]
- JERGENS, A.E., EVANS, R.B., ACKERMANN, M., *et al.* (2014) Design of a simplified histopathologic model for gastrointestinal inflammation in dogs. *Veterinary Pathology* vol. 51, n° 5, p. 946-950. [<https://doi.org/10.1177/0300985813511123>]
- JERGENS, A.E., HEILMANN, R.M. (2022) Canine chronic enteropathy-Current state-of-the-art and emerging concepts. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 923013. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.923013>]
- JUGAN, M.C., AUGUST, J.R. (2017) Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 19, n° 1, p. 48-56. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15598184>]
- KAKIUCHI, N., OGAWA, S. (2021) Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nature Reviews. Cancer* vol. 21, n° 4, p. 239-256. [<https://doi.org/10.1038/s41568-021-00335-3>]
- KIESLINGER, M., SWOBODA, A., KRAMER, N., *et al.* (2021) A Recurrent STAT5BN642H Driver Mutation in Feline Alimentary T Cell Lymphoma. *Cancers* vol. 13, n° 20, p. 5238. [<https://doi.org/10.3390/cancers13205238>]

- KISELOW, M.A., RASSNICK, K.M., MCDONOUGH, S.P., *et al.* (2008) Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 232, n° 3, p. 405-410. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.3.405>]
- KIUPEL, M., SMEDLEY, R.C., PFENT, C., *et al.* (2011) Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology* vol. 48, n° 1, p. 212-222. [<https://doi.org/10.1177/0300985810389479>]
- KLEESSEN, B., KROESEN, A.J., BUHR, H.J., *et al.* (2002) Mucosal and Invading Bacteria in Patients with Inflammatory Bowel Disease Compared with Controls. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* vol. 37, n° 9, p. 1034-1041. [<https://doi.org/10.1080/003655202320378220>]
- KLEINSCHMIDT, S., HARDER, J., NOLTE, I., *et al.* (2010) Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 2, p. 97-103. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.07.004>]
- KOKOVIC, I., NOVAKOVIC, B.J., CERKOVNIK, P., *et al.* (2014) Clonality analysis of lymphoid proliferations using the BIOMED-2 clonality assays: a single institution experience. *Radiology and Oncology* vol. 48, n° 2, p. 155-162. [<https://doi.org/10.2478/raon-2013-0072>]
- KRICK, E.L., LITTLE, L., PATEL, R., *et al.* (2008) Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996–2004). *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 6, n° 2, p. 102-110. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00146.x>]
- LAMB, A., CHEN, L.-F. (2013) Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* vol. 114, n° 3, p. 491-497. [<https://doi.org/10.1002/jcb.24389>]
- 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>]
- LOUWERENS, M., LONDON, C.A., PEDERSEN, N.C., *et al.* (2005) Feline Lymphoma in the Post—Feline Leukemia Virus Era. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 19, n° 3, p. 329-335. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02703.x>]
- MAHONY, O.M., MOORE, A.S., COTTER, S.M., *et al.* (1995) Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 207, n° 12, p. 1593-1598.
- MAKIELSKI, K., CULLEN, J., O'CONNOR, A., *et al.* (2019) Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 1, p. 11-22. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15345>]
- MARSILIO, S. (2021) Feline chronic enteropathy. *Journal of Small Animal Practice* vol. 62, n° 6, p. 409-419. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13332>]

- MARSILIO, Sina (2021) Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does It Matter? *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 51, n° 1, p. 93-109. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.009>]
- MARSILIO, S., ACKERMANN, M.R., LIDBURY, J.A., *et al.* (2019) Results of histopathology, immunohistochemistry, and molecular clonality testing of small intestinal biopsy specimens from clinically healthy client-owned cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 551-558. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15455>]
- 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* vol. 37, n° 3, p. 794-816. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16690>]
- MATTOON, J.S., SELTON, R.K. (2020) Small animal diagnostic ultrasound, 4ème édition. Saint Louis, Saunders Elsevier.
- 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>]
- MOORE, P.F., WOO, J.C., VERNAU, W., *et al.* (2005) Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 106, n° 3, p. 167-178. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.02.014>]
- MOWAT, A.M. (2003) Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews. Immunology* vol. 3, n° 4, p. 331-341. [<https://doi.org/10.1038/nri1057>]
- NGUYEN VAN, N., TAGLINGER, K., HELPS, C.R., *et al.* (2006) Measurement of cytokine mRNA expression in intestinal biopsies of cats with inflammatory enteropathy using quantitative real-time RT-PCR. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 113, n° 3-4, p. 404-414. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.06.010>]
- NORSWORTHY, G.D., ESTEP, J.S., HOLLINGER, C., *et al.* (2015) Prevalence and underlying causes of histologic abnormalities in cats suspected to have chronic small bowel disease: 300 cases (2008-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 247, n° 6, p. 629-635. [<https://doi.org/10.2460/javma.247.6.629>]
- PAULIN, M.V., COURONNÉ, L., BEGUIN, J., *et al.* (2018) Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Veterinary Research* vol. 14, n° 1, p. 306. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1635-5>]
- POHLMAN, L.M., HIGGINBOTHAM, M.L., WELLES, E.G., *et al.* (2009) Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Pathology* vol. 46, n° 2, p. 259-268. [<https://doi.org/10.1354/vp.46-2-259>]
- RAGAINI, L., ASTE, G., CAVICCHIOLI, L., *et al.* (2003) Inflammatory bowel disease mimicking alimentary lymphosarcoma in a cat. *Veterinary Research Communications* vol. 27, n° Supplément 1, p. 791-793. [<https://doi.org/10.1023/b:verc.0000014273.80853.c1>]

- RIGGERS, D.S., XENOULIS, P.G., KARRA, D.A., *et al.* (2023) Fecal Calprotectin Concentrations in Cats with Chronic Enteropathies. *Veterinary Sciences* vol. 10, n° 7, p. 419. [<https://doi.org/10.3390/vetsci10070419>]
- 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)]
- RUAUX, C.G. (2013) Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Veterinary Journal* vol. 196, n° 2, p. 145-152. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.025>]
- 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>]
- SABATTINI, S., BOTTERO, E., TURBA, M.E., *et al.* (2016) Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *Journal of Small Animal Practice* vol. 57, n° 8, p. 396-401. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12494>]
- SCOTT, K. d., ZORAN, D. I., MANSELL, J., *et al.* (2011) Utility of Endoscopic Biopsies of the Duodenum and Ileum for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Small Cell Lymphoma in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 6, p. 1253-1257. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00831.x>]
- SHELTON, G.H., GRANT, C.K., COTTER, S.M., *et al.* (1990) Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* vol. 3, n° 6, p. 623-630. [[https://doi.org/1990;3\(6\):623-30](https://doi.org/1990;3(6):623-30)]
- SIMPSON, K.W. (2016) The Role of the Microbiota in Feline Inflammatory Bowel Disease. *August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7* p. 109. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-22652-3.00010-4>]
- VAIL, D., THAMM, D., LIPTAK, J. (2020) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 6ème édition. Saint Louis, Saunders-Elsevier.
- VERLINDEN, A., HESTA, M., MILLET, S., *et al.* (2006) Food allergy in dogs and cats: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* vol. 46, n° 3, p. 259-273. [<https://doi.org/10.1080/10408390591001117>]
- WALY, N., GRUFFYDD-JONES, T.J., STOKES, C.R., *et al.* (2001) The Distribution of Leucocyte Subsets in the Small Intestine of Healthy Cats. *Journal of Comparative Pathology* vol. 124, n° 2-3, p. 172-182. [<https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0450>]

- WALY, N.E., GRUFFYDD-JONES, T.J., STOKES, C.R., *et al.* (2005) Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of Comparative Pathology* vol. 133, n° 4, p. 253-260. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.05.004>]
- WALY, N.E., STOKES, C.R., GRUFFYDD-JONES, T.J., *et al.* (2004) Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 6, p. 816-825. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<816:icpitd>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<816:icpitd>2.0.co;2)]
- WANG, F., MENG, W., WANG, B., *et al.* (2014) Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters, Inflammation and Gastrointestinal and Liver Cancers* vol. 345, n° 2, p. 196-202. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.016>]
- WASHABAU, R.J., DAY, M.J. (2013) Canine and feline gastroenterology. Saint Louis, Saunders-Elsevier.
- WASHABAU, R.J., DAY, M.J., WILLARD, M.D., *et al.* (2010) Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 1, p. 10-26. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>]
- WILLARD, M.D., JERGENS, A.E., DUNCAN, R.B., *et al.* (2002) Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 220, n° 8, p. 1177-1182. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1177>]
- WON, W., SHARMA, A., WU, W. (2015) Retrospective comparison of abdominal ultrasonography and radiography in the investigation of feline abdominal disease. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 56, n° 10, p. 1065-1068.
- ZORNOW, K.A., SLOVAK, J.E., LIDBURY, J.A., *et al.* (2023) Fecal S100A12 concentrations in cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 25, n° 3, p. 1098612X231164273. [<https://doi.org/10.1177/1098612X231164273>]
- ZWINGENBERGER, A.L., MARKS, S.L., BAKER, T.W., *et al.* (2010) Ultrasonographic Evaluation of the Muscularis Propria in Cats with Diffuse Small Intestinal Lymphoma or Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 2, p. 289-292. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0457.x>]

Annexes

Annexe 1 : Tableau présentant le type de bactéries composant la flore digestive chez des chats sans signes d'atteinte digestive comparativement aux chats avec des signes d'atteinte digestive, en pourcentage (extrait de Janeczko et al 2008).

	Sains	Signes d'atteinte digestive
<i>Streptococcus spp.</i>	0,59 %	6,04 %
<i>Bacteroides spp.</i>	0,00 %	0,77 %
<i>Clostridium spp.</i>	5,30 %	17,84 %
<i>E. coli</i>	0,15 %	20,79 %
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,15 %	49,69 %
Autres bactéries	93,81 %	8,87 %

Annexe 2 : Tableau du coût en 2023 des principaux actes et examens permettant le diagnostic et la prise en charge des ELP et des LDBG en euros au sein de différentes structures vétérinaires obtenu par demande directement auprès des établissements.

Structure	CHV 1	CHV 2	Clinique 1	Clinique 2	Clinique 3	Clinique 4	
Consultation	89 €	75 €	45 €	44 €	45 €	46 €	
Bilan sanguin	Biochimie	95 €	52 €	67 €	79 €	64 €	71 €
	NFS	49 €	30 €	43 €	32 €	32 €	54 €
	IONO	49 €	27 €	25 €	22 €	28 €	33 €
	Albumine	18 €	15 €	28 €	20 €	14 €	14 €
Imagerie	Echo	199 €	162 €	85 €	109 €	71 €	177 €
	Sédation	39 €	30 €	30 €	36 €	35 €	33 €
Diagnostic	Endoscopie et biopsie	461 €	558 €	350 €	x	X	716 €
	Laparotomie et biopsie	600 €	220 €	384 €	x	x	345 €
	Histologie	89 €	104 €	110 €	x	110 €	109 €
Test FIV/FelV	x	x	54 €	35 €	31 €	57 €	

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DIFFÉRENTIELLE DES LYMPHOMES DE BAS GRADE ET DES ENTÉRITES LYMPHOCYTAIRES CHEZ LE CHAT : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

AUTEUR : Estelle YVON

RÉSUMÉ :

Les entéropathies chroniques (EC) du chat constituent le second motif de consultation en médecine vétérinaire. Parmi elles, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le lymphome de bas grade (LDBG) sont des entités fréquemment suspectées, mais difficiles à différencier. En effet, ces deux maladies partagent de nombreuses similitudes sur les aspects cliniques, paracliniques, échographiques et parfois même sur les aspects histologiques. Au cours de ces dernières années, la littérature scientifique vétérinaire s'est enrichie à propos de la caractérisation clinique et lésionnelle des EC. Ainsi, l'objectif de ce travail bibliographique est de présenter une synthèse des données vétérinaires les plus récentes afin de proposer un outil clair portant sur l'approche diagnostique à disposition du vétérinaire praticien francophone.

Dès la prise en charge initiale, certains critères cliniques et paracliniques permettent d'orienter le diagnostic. En effet, l'âge moyen au diagnostic, le sexe, la durée d'évolution des signes cliniques ainsi que la présence d'une hypocobalaminémie semblent être des critères discriminants dans le diagnostic différentiel de l'entérite lymphocytaire (ELP) et du LDBG. L'examen échographique représente également un outil central, permettant d'orienter la suspicion du clinicien : de nombreuses études ont montré l'intérêt de l'évaluation de l'aspect et de l'épaisseur des muqueuses et des nœuds lymphatiques jéjunaux dans l'approche diagnostique des EC. Cependant, ces différentes étapes ne permettent pas un diagnostic de certitude entre le LDBG et l'ELP.

À l'heure actuelle, l'examen histologique de biopsies intestinales prélevées au cours d'un examen endoscopique ou au cours d'une laparotomie reste l'analyse de référence afin de différencier ces deux maladies. Elle peut parfois être insuffisante et nécessiter le recours à l'examen immunohistochimique. La pertinence des tests de clonalité pour la différenciation des EC inflammatoires ou néoplasiques est actuellement remise en question.

MOTS CLÉS :

CHAT, ENTÉRITE LYMPHOCYTAIRE, LYMPHOME DE BAS GRADE, DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL, INTESTIN

JURY :

Président : Pr Matthias KOHLHAUER

Directeur de thèse : Dr Maxime KURTZ

Examinatrice : Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Invitée : Dr Valérie FREICHE

DIAGNOSTIC APPROACH TO DIFFERENTIATE LOW-GRADE LYMPHOMAS AND LYMPHOCYTIC ENTERITIS IN CATS: A LITERATURE REVIEW

AUTHOR: Estelle Yvon

SUMMARY:

Chronic enteropathy (CE) in cats is the second most common cause of consultation in veterinary medicine. Among these, chronic lymphoplasmacytic enteritis (LPE) and low-grade alimentary lymphoma (LGAL) are two entities that are frequently suspected, but difficult to differentiate from one another. In fact, these two diseases share many similarities in terms of clinical, paraclinical, ultrasound and sometimes even histological aspects. In recent years, there has been a growing body of veterinary scientific literature on the clinical and lesional characterisation of CE. The aim of this work is to present a summary of the most recent veterinary data in order to provide French-speaking veterinary practitioners with a clear diagnostic algorithm.

Some clinical and paraclinical criteria can be used to guide the diagnostic approach. The age at diagnosis, the gender, the duration of clinical signs and the presence of hypocobalaminemia appear to be discriminating criteria in the differential diagnosis of LPE and LGAL.

Ultrasound examination is also a central tool for guiding the clinician's suspicion: numerous studies have shown the value of assessing the appearance and thickness of the intestinal mucosa and jejunal lymph nodes in the diagnostic approach to CE. However, these different steps do not allow a diagnosis of certainty between LGAL and LPE.

At present, histological examination of intestinal biopsies, sampled during endoscopic examination or laparotomy remains the gold standard for the differentiation between these two diseases. It may sometimes be insufficient and immunohistochemical examination may be required. The relevance of clonality tests for the differentiation of inflammatory or neoplastic CE is currently being questioned.

KEYWORDS:

CAT, CHRONIC LYMPHOPLASMATIC ENTERITIS, LOW-GRADE ALIMENTARY LYMPHOMA, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

JURY:

Chairperson: Pr Matthias KOHLHAUER

Thesis Director: Dr Maxime KURTZ

Reviewer: Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Guest: Dr Valérie FREICHE