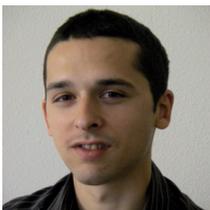


Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et lymphome de bas grade

Une distinction parfois difficile

Le lymphome intestinal de bas grade (LIBG) et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) partagent de nombreuses caractéristiques anamnestiques, cliniques et biologiques. Ces deux affections entrent dans le diagnostic différentiel des troubles digestifs chroniques chez le chat et leur différenciation est souvent problématique.



Mathieu Faucher
Docteur vétérinaire
Service de Médecine Interne
Clinique Alliance
BORDEAUX



Anaïs Combes
Docteur Vétérinaire
Dip. ECVDI
Service d'Imagerie Médicale
Clinique Alliance
BORDEAUX



Yannick Bongrand
Docteur Vétérinaire
Dipl ACVIM
Service de Médecine Interne
Clinique Alliance
BORDEAUX

Ces deux affections sont rencontrées chez des chats d'âge moyen à avancé, mais les chats à LIBG sont souvent plus âgés que ceux à MICI⁷. Ils sont présentés pour des signes digestifs chroniques (anorexie, vomissements, diarrhée de type intestin grêle ou plus rarement gros intestin) et des signes variables d'atteinte de l'état général (amaigrissement, léthargie)⁷. L'examen clinique n'apporte souvent que peu d'anomalies discriminantes. Des anses intestinales épaissies peuvent être palpées dans les deux cas. Lors de MICI, une douleur abdominale peut être présente en cas de cholangite ou de pancréatite associée. Lors de LIBG, si une lymphadénopathie significative est présente, elle peut être détectée à la palpation abdominale.

La démarche diagnostique s'attache tout d'abord à exclure les causes parasitaires et systémiques des troubles digestifs. Ainsi, une coproscopie doit être réalisée, éventuellement complétée par des analyses plus spécifiques selon les cas (recherche d'agents infectieux par PCR, test antigénique ou culture fécale). Un bilan biologique permet d'exclure les causes extra-intestinales des troubles digestifs (notamment hyperthyroïdie, maladie rénale chronique, hépatopathie). Ce dernier permet également d'identifier les conséquences possibles de l'entéropathie. Une anémie peut être caractérisée lors de MICI ou de LIBG. Elle est souvent multifactorielle causée par des saignements digestifs et une anémie liée à une maladie chronique. Une hypoalbuminémie, bien que rarement rencontrée, n'est spécifique ni de MICI ni de LIBG et signe la présence d'une entéropathie exsudative.

La cobalaminémie est fréquemment mesurée chez les chats présentant des troubles digestifs chroniques. Elle est susceptible d'être diminuée lors d'atteinte de l'iléum qui est le site d'absorption des complexes cobalamine - facteur

intrinsèque. Une hypcobalaminémie est susceptible d'être identifiée lors de LIBG ou de MICI¹¹. Elle semble être fréquente lors de LIBG⁸.

Les apports de l'échographie abdominale

Lors de l'exploration de troubles digestifs chroniques, l'échographie abdominale permet d'évaluer l'épaisseur, la structure en couches (épaisseur relative, échogénicité) et la motilité de l'intestin ainsi que la présence d'une graisse hyperéchogène ou de fluide autour de l'intestin⁶. Elle peut ainsi être diagnostique lors d'occlusion, d'invagination ou de masse intestinale. Les anomalies échographiques rapportées lors de LIBG ou de MICI sont similaires : épaississement de la paroi de l'intestin grêle, mauvaise définition des couches échographiques, épaississement sélectif de la musculuse, lymphadénopathie et parfois épaississement focal de la paroi intestinale (figure 1)^{3,4,6,10,16,18}. Une échographie abdominale sans anomalie ne permet d'exclure ni une MICI, ni un LIBG¹.

L'épaississement spécifique de la musculuse a été rapporté comme un signe d'appel de lymphome intestinal de bas grade. Une étude rétrospective a démontré une association significative de ce signe échographique (défini comme une épaisseur supérieure à 50 % de l'épaisseur de la sous-muqueuse) avec la présence d'un LIBG comparé à une MICI¹⁸. Cependant, une étude prospective récente ne montre pas de différence significative entre l'épaisseur de la musculuse intestinale lors de LIBG ou de MICI, même si elle est significativement plus épaisse que celle de chats sains³. L'épaississement de la musculuse, lorsqu'elle est associée à un lymphome, est associé à une infiltration transmurale (c'est-à-dire qui s'étend au-delà de la muqueuse)¹⁸. Cependant, il n'est pas associé



Images échographiques du jéjunum d'un chat sain (figure 1a), d'un chat présentant une maladie inflammatoire de l'intestin (figure 1b) et d'un chat à lymphome intestinal de bas grade (figure 1c). La couche musculuse est épaissie sur les photos 1b et 1c.

à une infiltration lymphomateuse de la musculature et pourrait être causé par une hypertrophie ou un raccourcissement musculaire³.

La lymphadénopathie est également un signe échographique pouvant à la fois être identifié lors de MICI ou de lymphome¹⁸. Une étude a identifié une épaisseur des nœuds lymphatiques coliques plus importante chez des chats atteints de lymphome que chez des chats sains³. Lors de lymphome, la lymphadénopathie est significativement associée à une infiltration de la paroi intestinale au-delà de la muqueuse (par des cellules inflammatoires ou néoplasiques)¹⁸. Lors de LIBG, elle peut également être causée par une infiltration par des lymphocytes tumoraux³.

Réalisation des biopsies intestinales : perendoscopique ou chirurgicale ?

La réalisation de biopsies intestinales est une étape indispensable dans le diagnostic des maladies inflammatoires de l'intestin et des lymphomes intestinaux de bas grade. Les biopsies peuvent être perendoscopiques (BE) ou pleine épaisseur (BPE) et réalisées lors d'une laparotomie ou d'une laparoscopie. Les avantages et inconvénients de chaque méthode sont récapitulés dans le tableau suivant.

	Biopsies perendoscopiques	Biopsies pleine épaisseur
Couches concernées	Muqueuse, éventuellement sous-muqueuse	Muqueuse, sous-muqueuse, musculaire et séreuse
Segments intestinaux accessibles	Duodénum, iléon	Duodénum, jéjunum, iléon (uniquement jéjunum si laparoscopie)
Nombre de biopsies	Élevé	Faible
Inspection de la muqueuse intestinale, biopsies ciblées	Oui	Non
Biopsies d'autres organes	Impossible	Possible
Invasivité	Faible	Importante (plus faible si laparoscopie)

Les LIBG sont préférentiellement localisés dans le jéjunum et dans l'iléon^{2,13}. Le duodénum est moins souvent concerné tandis que l'infiltration gastrique est la plus rare^{1,2,13}. Les BE obtenues lors d'une gastro-duodénoscopie ont donc un

risque de manquer un lymphome localisé dans le jéjunum et/ou l'iléon^{1,2,4}. C'est pourquoi il est recommandé d'associer une iléo-coloscopie à la gastro-duodénoscopie afin de réaliser des biopsies iléales^{1,2,14}. Les BPE, même si leur nombre est limité, ont l'avantage de pouvoir concerner tous les étages de l'intestin grêle, augmentant la probabilité de révéler un lymphome.

Parmi les critères histologiques discriminants entre LIBG et MICI, l'infiltration des couches au-delà de la sous-muqueuse par des cellules lymphoïdes est rapportée dans plusieurs études^{2,9}. Elle ne peut être appréciée que sur des BPE car les BE adéquates ne comprennent que la muqueuse et éventuellement la sous-muqueuse.

La suspicion d'atteinte d'autres organes peut également conduire à pratiquer une laparotomie qui permettra de biopsier le foie, le pancréas ou les NL mésentériques.

Enfin, l'état général du patient doit être pris en compte avant de prendre la décision d'une procédure invasive. Cependant, lorsque les patients sont sélectionnés avec soin, peu de complications sont rapportées après des biopsies intestinales lors de laparotomie. Une anorexie et une hyperthermie sont les complications les plus souvent rapportées (respectivement 8-11 % et 3-4 %)^{5,15}. Aucun cas de déhiscence du site de biopsie n'était rapporté dans une étude portant sur 70 cas de lymphome de bas grade ayant subi des BPE¹⁵. La durée médiane d'hospitalisation lors de BPE est de 2 à 3 jours^{5,15}.

Quelles analyses demander sur les biopsies ?

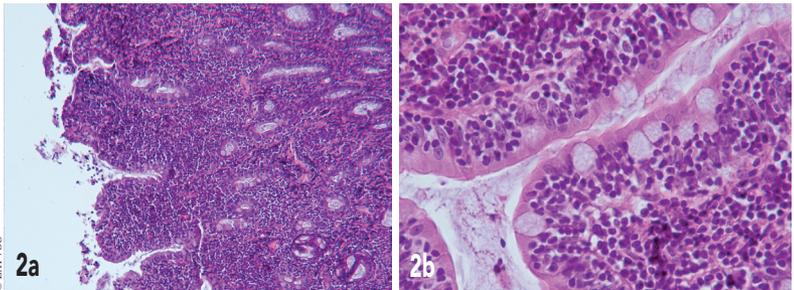
Histologie conventionnelle

L'examen histologique de biopsies intestinales fournit des résultats très opérateur-dépendants^{1,2}. Dans une étude portant sur 53 cas, deux pathologistes arrivaient à un diagnostic différent (LIBG vs MICI) dans 9 cas (17 %), nécessitant un troisième pathologiste pour arriver à un consensus². De plus, lorsque l'immunohistochimie et l'étude de clonalité sont employées, le diagnostic change dans un nombre significatif de cas. Il s'agit le plus souvent de LIBG faussement diagnostiqués comme MICI par l'histologie seule⁹.

Plusieurs critères histologiques devant renforcer l'hypothèse de LIBG ont été décrits sur des cas confirmés par des méthodes d'immunohistochimie et d'étude de clonalité^{2,9}.

Tout d'abord, la nature de l'infiltration cellulaire est observée.

Lors de LIBG, un infiltrat monomorphe de cellules d'allure lymphoïdes est observé. Une infiltration polymorphe est plus en faveur d'une entérite lymphoplasmocytaire. La sévérité et la distribution de l'infiltration par les cellules lymphoïdes sont également appréciées. Plus l'infiltration est sévère et plus la probabilité de LIBG est élevée^{2,9}. L'infiltration lymphocytaire lors de LIBG peut être discrète, diffuse ou multifocale ; dans ce cas elle peut concerner certaines villosités et pas d'autres^{1,13}. Lors d'infiltration plus massive on peut observer la formation d'une bande infravillositaire, un envahissement complet du chorion de la muqueuse villositaire puis cryptique (figure 2)^{1,13}. L'épithéliotropisme est un critère rapporté dans plusieurs



Aspect histologique d'un lymphome intestinal de bas grade chez le chat.
2a : infiltration modérée à marquée par une population monomorphe de cellules lymphoïdes obscurcissant la limite entre l'épithélium et le chorion de la muqueuse, raccourcissement et épaississement des villosités (Hémalum-éosine x 100).
2b : infiltration marquée du chorion de la muqueuse par des petits lymphocytes présentant un épithéliotropisme marqué avec la formation de nids (regroupement de plus de 5 lymphocytes) et de plaques (plus de 5 cellules épithéliales envahies par des petits lymphocytes)⁹ (Hémalum-éosine x 400).

études^{2,9,13,17}. Les lymphocytes intra-épithéliaux peuvent coloniser diffusément l'épithélium ou se regrouper en nids ou en plaques, ce qui renforce l'hypothèse de LIBG (figure 2)⁹. L'épithéliotropisme n'est pas parfaitement spécifique de LIBG puisque certaines formes de MICI sont également associées à une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux^{2,9}. La fréquence à laquelle un épithéliotropisme est observé lors de LIBG varie selon les études (38 à 86 %)^{2,9,13,17}.

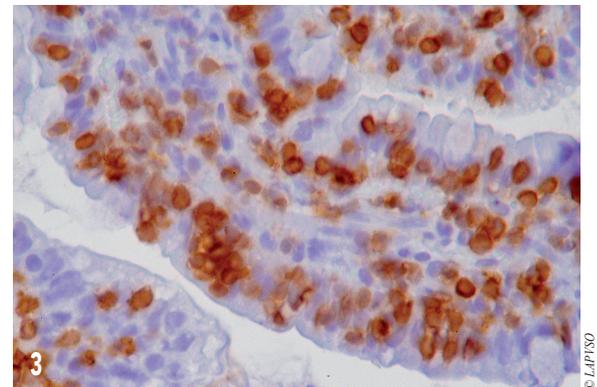
L'invasion de la paroi intestinale par des lymphocytes dans les couches au-delà de la sous-muqueuse est un critère peu sensible (62 % des cas présentaient une infiltration des couches profondes dans une étude) mais très spécifique^{2,9}. Il n'est malheureusement pas appréciable sur les biopsies endoscopiques qui ne contiennent que les couches muqueuse et sous-muqueuse.

Les autres critères associés à la présence d'un lymphome sont la présence de métastases, d'infiltrats intravasculaires, un index mitotique élevé, une atrophie villositaire marquée^{2,9}.

Immunohistochimie

L'immunohistochimie permet de préciser la lignée des cellules lymphoïdes observées. Les marqueurs utilisés sont spécifiques des lymphocytes T, B ou plasmocytes et permettent ainsi de mieux évaluer le caractère monomorphe de l'infiltrat. Lors de LIBG, l'infiltrat est le plus souvent composé de lymphocytes T provenant du MALT (mucosa associated lymphoid tissue) qui sont CD3 positifs. Une infiltration monomorphe par des lymphocytes T n'est cependant pas pathognomonique d'un lymphome et peut également être rencontrée lors de maladie inflammatoire de l'intestin^{2,9,13}.

Les lymphocytes intra-épithéliaux sont CD3-positifs et sont beaucoup mieux identifiés avec cette technique qui permet donc de mieux apprécier l'épithéliotropisme (figure 3)^{9,13}.



Lymphome intestinal de bas grade chez un chat. L'immunomarquage met les lymphocytes intra-épithéliaux en évidence. L'infiltrat est dans ce cas peu abondant mais de nombreuses cellules positives sont présentes au sein de l'épithélium (Immunomarquage CD3 x 400).

Étude de clonalité

Lors de leur développement dans le thymus, les lymphocytes T réarrangent les gènes codant pour les « récepteurs des cellules T » (T-cell receptor, TCR), déterminant au cours de ce processus 2 lignées. Il existe plusieurs TCR mais le TCRG est réarrangé dans les deux lignées¹². Le TCRG comprend 2 domaines (V et J) dont la diversité est limitée. Lors du réarrangement des gènes, de nombreuses modifications ont lieu dans la région comprise entre ces deux segments (appelée complementarity determining region 3, CDR3). Le CDR3 est donc une région d'une grande diversité. Un test PCR dont des amorces spécifiques des régions V et J ont été développées permet de caractériser la clonalité de la population de lymphocytes en évaluant la diversité de la région CDR3¹². L'identification d'un seul amplicon (fragment d'ADN amplifié par PCR) caractérisera une population composée d'un seul clone de lymphocytes (clonalité), en faveur d'une hypothèse

tumorale. À l'inverse, l'identification de nombreux amplicons différents sera caractéristique d'une population de multiples clones de lymphocytes T (polyclonalité), plus en faveur d'une origine inflammatoire.



L'histopathologie est essentielle dans le diagnostic.

Cette technique, applicable sur des prélèvements en blocs de paraffine, a été évaluée sur des biopsies intestinales

de chats suspects de LIBG ou de MICI^{9,12,13}. La détection d'une clonalité ou d'une oligoclonalité (identification de 3 à 5 amplicons) présente une sensibilité d'environ 90 % dans la détection d'un lymphome¹². Les auteurs soulignent cependant que clonalité n'est pas forcément synonyme de malignité. Cet examen doit donc s'interpréter à la lumière des résultats de l'histologie standard et de l'immunohistochimie^{12,13}.

Les LIBG et les MICI font donc partie du diagnostic différentiel des troubles digestifs chroniques chez le chat. Ils doivent être envisagés une fois les causes parasitaires, systémiques et structurales écartées. L'examen échographique de l'abdomen est rarement discriminant. Il fait avant tout partie de la démarche d'exclusion et permet parfois de faire un choix dans la méthode utilisée pour biopsier l'intestin. L'examen de biopsies digestives est indispensable pour établir le diagnostic. L'histologie conventionnelle permet de diagnostiquer la majorité des cas. Les techniques d'immunohistochimie et plus récemment les études de clonalité par PCR sont utiles dans les cas équivoques, lorsque l'histologie standard ne permet pas de trancher entre une MICI ou un LIBG. ■

Bibliographie

1. Barrs, V., & Beatty, J. (2012). Feline alimentary lymphoma 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(3), 191-201.
2. Briscoe, K. A., Krockenberger, M., Beatty, J. A., Crowley, A., Dennis, M. M., Canfield, P. J., ... & Barrs, V. R. (2011). Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *Journal of comparative pathology*, 145(2), 187-198.
3. Daniaux, L. A., Laurensen, M. P., Marks, S. L., Moore, P. F., Taylor, S. L., Chen, R. X., & Zwingenberger, A. L. (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*, 16(2), 89-98.
4. Evans, S. E., Bonczynski, J. J., Broussard, J. D., Han, E., & Baer, K. E. (2006). Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(9), 1447-1450.
5. Freiche, V., Faucher, M. R., & German, A. J. (2015). Can clinical signs, clinicopathological findings and abdominal ultrasonography predict the site of histopathological abnormalities of the alimentary tract in cats? *Journal of feline medicine and surgery*, 1098612X15573091.
6. Gaschen, L. (2011). Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(2), 329-344.
7. Jergens, A. E. (2012). Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease What we know and what remains to be unraveled. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(7), 445-458.
8. Kiselow, M. A., Rassnick, K. M., McDonough, S. P., Goldstein, R. E., Simpson, K. W., Weinkle, T. K., & Erb, H. N. (2008). Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(3), 405-410.
9. Kiupel, M., Smedley, R. C., Pfent, C., Xie, Y., Xue, Y., Wise, A. G., ... & Maes, R. K. (2011). Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology Online*, 48(1), 212-222.
10. Lingard, A. E., Briscoe, K., Beatty, J. A., Moore, A. S., Crowley, A. M., Krockenberger, M., ... & Barrs, V. R. (2009). Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(8), 692-700.
11. Maunder, C. L., Day, M. J., Hibbert, A., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Hall, E. J. (2012). Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(10), 686-693.
12. Moore, P. F., Woo, J. C., Vernau, W., Kosten, S., & Graham, P. S. (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*, 106(3), 167-178.
13. Moore, P. F., Rodriguez-Bertos, A., & Kass, P. H. (2012). Feline Gastrointestinal Lymphoma Mucosal Architecture, Immunophenotype, and Molecular Clonality. *Veterinary Pathology Online*, 49(4), 658-668.
14. Scott, K. D., Zoran, D. L., Mansell, J., Norby, B., & Willard, M. D. (2011). Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1253-1257.
15. Smith, A. L., Wilson, A. P., Hardie, R. J., Krick, E. L., & Schmiedt, C. W. (2011). Perioperative Complications after Full-Thickness Gastrointestinal Surgery in Cats with Alimentary Lymphoma. *Veterinary Surgery*, 40(7), 849-852.
16. Stein, T. J., Pellin, M., Steinberg, H., & Chun, R. (2010). Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(6), 413.
17. Waly, N. E., Gruffydd-Jones, T. J., Stokes, C. R., & Day, M. J. (2005). Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of comparative pathology*, 133(4), 253-260.
18. Zwingenberger, A. L., Marks, S. L., Baker, T. W., & Moore, P. F. (2010). Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(2), 289-292.