

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
TABLES DES ILLUSTRATIONS	6
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : ETUDE fonctionNELLE DU SYSTEME LYMPHOÏDE ET CLASSIFICATION DES LYMPHOMES.....	11
I- Organisation générale du système lymphoïde : bases histologique et immunologique.....	11
A) Introduction sur les lymphocytes	11
B) Organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	11
1) Origine des cellules lymphoïdes	12
2) Les organes lymphoïdes primaires	13
3) Les organes lymphoïdes secondaires.....	13
4) Conclusion.....	13
C) Cytologie des organes et des tissus lymphoïdes	13
1) Les cellules lymphoïdes.....	13
2) Les cellules non lymphoïdes	14
D) Organisation des tissus lymphoïdes	14
1) Les tissus lympho-épithéliaux	15
2) Les tissus lympho-réticulaires	15
II- Etude fonctionnelle des organes lymphoïdes primaires et secondaires	15
A) Histologie et relations avec la physiologie du thymus.....	15
1) Charpente conjonctive	15
2) Etude fonctionnelle du thymus	15
a) La corticale	15
b) La médullaire	16
c) La barrière hémato-thymique	16
d) L'involution thymique.....	16
B) Etude fonctionnelle des nœuds lymphatiques	16
1) Topographie du réseau lymphatique	16
2) La charpente conjonctive et parenchyme lymphoïde.....	17
3) Rôles du nœud lymphatique.....	17
III- Classification des lymphomes et des leucémies.....	17
A) Pathogénie	18
1) Les causes de la transformation tumorale.....	18
2) Les cellules cibles de la transformation tumorale.....	18
B) Classification des lymphomes et des leucémies	19
1) Apport de l'histologie dans la classification des lymphomes et des leucémies	19
2) Classification histocytologique des tumeurs du système lymphoïde.....	19

a) A partir de la classification de REAL (Revised European American Lymphoma) (VALLI et al., 2002)	19
(1) Tumeurs du système lymphoïde de phénotype B (tableau II)	20
(2) Tumeurs du système lymphoïde de phénotype T et Natural Killer (tableau III)	21
(3) Autres tumeurs du système lymphoïde (tableau IV)	22
b) Autres classifications histocytologiques des lymphomes	22
3) Classification des leucémies sur le mode histocytologique (Annexe 3)	23
4) Classification anatomique des lymphomes (MAC EWEN, 1996)	24
a) Le lymphome médiastinal	24
b) Le lymphome digestif	24
c) Le lymphome multicentrique	24
d) Le lymphome extra-ganglionnaire	24
 DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE DU LYMPHOME MEDIASTINAL	 26
I- Incidence et facteurs de risque	26
A) Incidence du lymphome félin	26
B) Facteurs de risque	26
1) Infection par le FeLV	26
a) Un rétrovirus oncogène	26
b) Les sous-groupe du FeLV	26
c) Le FeSV (Feline Sarcoma Virus)	27
d) Pathogénie du FeLV	27
(1) Source de l'infection	27
(2) Conséquences de l'infection	28
(3) Infection persistante	28
(4) Infection transitoire	29
(5) Infection latente	29
e) Incidence du FeLV lors de tumeurs hématopoïétiques	30
2) Infection par le FIV	31
a) Etiologie du FIV	31
b) Prévalence	31
c) Pathogénie	31
d) Signes cliniques	33
 II- Signes cliniques du lymphome médiastinal	 34
A) Signes cliniques liés à la taille et à l'encombrement du lymphome	34
1) Signes cliniques respiratoires et cardiaques	34
2) Signes cliniques neurologiques	35
3) Signes cliniques digestifs	35
B) Signes cliniques liés à la nature tumorale	35
1) Les syndromes paranéoplasiques	35
a) Anorexie et cachexie paranéoplasiques	35
b) Fièvre paranéoplasique	35
c) Anémies paranéoplasiques	36
d) Anomalies des leucocytes et des plaquettes	36
e) Hypercalcémie	36
2) L'infiltration tumorale de la moelle osseuse	36
C) Signes cliniques associés au FeLV	37

1) Anémie primaire.....	37
2) Hypoplasie érythroïde.....	37
3) Anémie hémolytique.....	37
4) Immunodéficience associée au FeLV.....	37
5) Aplasie médullaire.....	37
6) Entérite.....	37
7) Troubles de la reproduction.....	38
D) Les stades cliniques de la maladie.....	38
III- Diagnostic.....	38
A) Moyens diagnostiques.....	38
1) Radiographies.....	39
a) La radiographie thoracique.....	39
b) La radiographie abdominale.....	41
2) Analyses sanguines, tests sérologiques.....	41
a) La numération et formule sanguine.....	41
b) Les analyses biochimiques.....	41
c) Tests FIV et FeLV.....	42
(1) Diagnostic du FeLV.....	42
(2) Diagnostic du FIV.....	42
3) Ponction de moelle osseuse.....	43
4) Cytoponction des organes et fluides.....	43
5) Echographie.....	44
6) Tomodensitométrie.....	45
B) Diagnostic différentiel.....	45
1) Epanchements pleuraux.....	45
a) Types d'épanchements.....	45
b) Le chylothorax.....	46
c) Hémothorax.....	46
d) Pyothorax.....	47
e) Péritonite infectieuse féline.....	47
2) Masses médiastinales.....	47
a) Le thymome épithélial.....	47
b) Le lymphangiome.....	47
TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DU LYMPHOME MEDIASTINAL DU CHAT ET PRONOSTIC.....	48
I- La decision thérapeutique.....	48
II- Chimiothérapie anticancéreuse.....	48
A) Principes généraux.....	49
B) Les agents antimitotiques.....	49
1) Classification.....	49
a) Des agents alkylants ou alcoylants.....	49
b) Les agents antimétabolites.....	50
c) Les agents cytotoxiques ou agents intercalants.....	50
d) Les alcaloïdes mitostatiques.....	50
e) Les dérivés du platine.....	51
f) Les enzymes.....	51

g) Les hormones	51
C) Protocoles chimiothérapeutiques	52
1) Protocole Kidrolase – Oncovin	52
2) Autres protocoles chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés	52
3) Protocoles chimiothérapeutiques utilisés par l'hôpital universitaire vétérinaire de l'Etat d'Ohio, d'après GUILLERMO (2000), GUILLERMO (2001)	53
a) L'induction de la rémission	53
b) L'intensification	54
c) La maintenance.....	54
d) Le sauvetage ou réinduction de la rémission.....	54
4) Utilisation de la doxorubicine seule ou en maintenance après COP	55
D) Toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse	56
1) Toxicité non spécifique	56
a) Hypoplasie et aplasie médullaire	56
b) Toxicité digestive.....	57
c) L'alopécie	57
d) Le syndrome de lyse tumorale aiguë.....	57
2) Toxicité spécifique.....	58
a) Médicaments interdits chez le chat.....	58
b) Nécrose cutanée : vincristine, adriamycine	58
c) Cardio-toxicité cumulative : adriamycine.....	58
d) Neuro-toxicité : Vincristine	58
e) Nephro-toxicité : Adriamycine.....	59
f) Cystite hémorragique : Cyclophosphamide	59
g) Réactions allergiques : L-asparaginase	59
h) Choc histaminique : adriamycine	59
i) Toxicité de la doxorubicine.....	59
j) Toxicité des corticostéroïdes.....	60
III- Traitements adjuvants.....	60
A) Traitement antiviral	60
B) Supplémentation nutritionnelle	61
1) Principe	61
2) Altérations métaboliques liées au cancer	61
3) Alimentation spéciale.....	61
IV- Prévention	62
A) Vaccination contre le FeLV	62
1) Type de vaccin.....	62
2) Mode d'administration	62
B) Contrôle de l'infection par le FeLV.....	62
V- Pronostic pour les animaux traités.....	63
A) Fonction de la localisation du lymphome	63
B) Fonction du stade de la maladie	63
C) Fonction du statut FeLV	64
CONCLUSION	67

BIBLIOGRAPHIE.....	69
ANNEXES	74
Annexe 1 : Classification de Kiel du lymphome non-Hodgkinien chez l'homme, complétée par quelques entités décrites dans la classification REAL, appliquée au chien et au chat (d'après BREUER et HERMANNNS, 1998).	74
Annexe 2 : Classification des lymphomes du National Cancer Institute working formulation, d'après VALLI et al.(2000)	75
Annexe 3 : Classification des leucémies observées chez le chat, d'après MAC EWEN (1996)	75
Annexe 4 : Table de conversion poids / surface chez le chat, d'après TIERNY.	76

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Table des tableaux

<i>Tableau I : Hématopoïèse et filiation des cellules sanguines.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau II : Classification histologique des tumeurs du système lymphoïde de phénotype B.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau III : Classification histologique des tumeurs du système lymphoïde de phénotype T.....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau IV : Classification histologique des tumeurs diverses du système lymphoïde et des proliférations lymphoïdes bénignes.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau V : Profil épidémiologique des infections à FeLV, d'après THIRY (1996).....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau VI : Fréquence du FeLV en fonction de la forme anatomique du lymphome.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau VII : Les quatre phases de l'infection par le FIV.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau VIII : Classification de WHO (World Health Organization) du lymphome.....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau IX : Méthodes de diagnostic du FeLV.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau X : Différentes affections thoraciques associées à un épanchement pleural.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau XI : Fréquence des différents épanchements.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau XII : Classification des épanchements pleuraux en fonction du taux de protéine et du comptage cellulaire.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau XIII : Protocoles utilisés pour le traitement des lymphomes félines, comparaison des résultats.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau XIV : Programme de contrôle de l'infection par le FeLV.....</i>	<i>62</i>

Table des figures

<i>Figure 1 : Pathogénie d'une infection à FeLV.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 2 : Pathogénie du syndrome d'immunodéficience féline.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 3 : Schéma d'une radiographie de profil de thorax normal : distribution des nœuds lymphatiques thoraciques.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 4 : Schéma d'une radiographie de face de thorax normal : distribution des nœuds lymphatiques thoraciques.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5 : Schéma d'une radiographie de profil de thorax de chat atteint de lymphome médiastinal.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 6 : Schéma de radiographies de face de thorax de chats atteints de lymphomes médiastinaux.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 7 : Schéma d'une radiographie de face de thorax de chat atteint de lymphome médiastinal.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 8 : Etalement sur lame d'une cytoponction d'un lymphome médiastinal félin (MGG, × 1000) d'aspect classique.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 9 : Etalement sur lame d'une cytoponction d'un lymphome médiastinal félin (MGG, × 1000).....</i>	<i>44</i>

Figure 10 : Echographie thoracique chez un chat présentant une masse médiastinale et un épanchement thoracique. 44

Figure 11 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement et en fonction du stade du lymphome 64

Figure 12 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement et du statut FeLV..... 65

Figure 13 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement, du stade du lymphome et du statut FeLV du chat 65

Rapport-Gratuit.com

INTRODUCTION

Autrefois considéré comme une fatalité, une tumeur thoracique du chat conduisait les praticiens à proposer aux propriétaires l'euthanasie de leur animal. Aujourd'hui, la recherche a progressé et nous sommes en mesure d'identifier et de traiter certaines de ces affections. Longtemps sous diagnostiqué, le lymphome médiastinal reste aujourd'hui une affection récurrente de l'espèce féline, de pronostic sombre.

Chez le chat, les tumeurs hématopoiétiques représentent un tiers de l'ensemble des phénomènes néoplasiques. La majorité de ces dernières sont des lymphomes, affection tumorale du système lymphopoiétique. De localisation variée, le lymphome du chat concerne le plus fréquemment le médiastin et le système digestif.

Les classifications actuelles des lymphomes et des leucémies chez les carnivores domestiques s'appuient partiellement sur celles, histologiques et cytologiques, établies pour l'homme, même si certaines variétés d'hémopathies malignes observées dans l'espèce humaine sont rares voire inexistantes chez le chat.

Nous étudierons dans un premier temps l'histologie et ses relations avec la physiologie du système lymphoïde, base de la classification des lymphomes. Puis après avoir regroupé les informations les plus récentes sur son aspect clinique, nous envisagerons les alternatives de traitements.

PREMIERE PARTIE : ETUDE FONCTIONNELLE DU SYSTEME LYMPHOÏDE ET CLASSIFICATION DES LYMPHOMES

I- ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME LYMPHOÏDE : BASES HISTOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

Le système lymphoïde est le système cellulaire hématopoïétique, responsable de l'immunité spécifique. Il regroupe les organes et les tissus qui sont leurs sites privilégiés de production, de maturation et d'action.

A) Introduction sur les lymphocytes

Les lymphocytes sont responsables de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. Les cellules de ces deux branches du système immunitaire ne peuvent pas être différenciées d'un point de vue morphologique, mais elles diffèrent par leur dynamique de production et de circulation.

La fonction des lymphocytes dans le système immunitaire cellulaire est autant réceptrice qu'effectrice. Les récepteurs sont les lymphocytes T (T pour « thymic-dependent ») à longue durée de vie dans le sang périphérique. En réponse aux antigènes auxquels ils ont été antérieurement sensibilisés, ils quittent la circulation et subissent une transformation blastique pour devenir des lymphocytes activés, qui à leur tour provoquent la transformation blastique d'autres lymphocytes T, sur le plan local et systémique. Les lymphocytes T stimulés produisent des lymphokines à large spectre d'activités, telles que l'attraction et l'activation des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes.

Le système immunitaire humoral est composé de lymphocytes B (B pour « bone marrow ») qui produisent des anticorps de plusieurs classes. Lorsque les lymphocytes B sensibilisés rencontrent un antigène, ils subissent une transformation blastique, se divisent et se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps. Ainsi chaque lymphocyte B initialement stimulé produit un clone de plasmocytes qui produisent tous les mêmes anticorps spécifiques.

B) Organes lymphoïdes primaires et secondaires

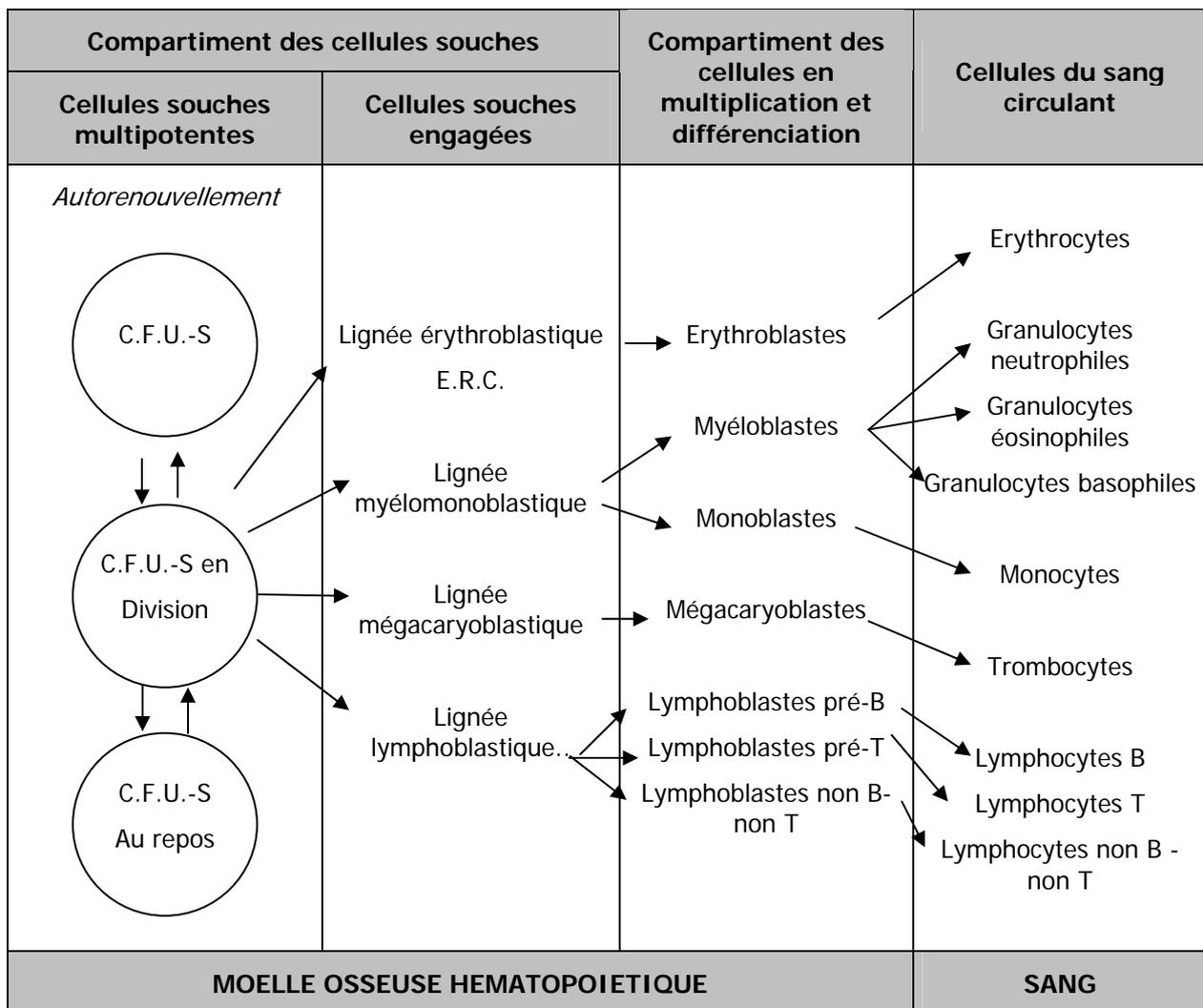
Le lymphome médiastinal concerne le thymus et les nœuds lymphatiques médiastinaux.

1) Origine des cellules lymphoïdes

Dans les organes hématopoïétiques, les cellules souches pluripotentes se multiplient et se différencient en cellules souches engagées, ici en cellules de la lignée lymphoïde. Chez le fœtus, les tissus hématopoïétiques sont le foie et la rate. Puis l'hématopoïèse devient progressivement médullaire (FONTAINE, 1996).

Le tableau I présente l'hématopoïèse et la filiation des cellules sanguines. La cellule souche engagée se différencie très tôt en lymphocyte pré-T et pré-B. Les cellules lymphoïdes pré-T quittent le tissu hématopoïétique pour être véhiculées par le torrent sanguin sous l'aspect de lymphocytes, cellules immatures non immunocompétentes.

Tableau I : Hématopoïèse et filiation des cellules sanguines, d'après FONTAINE (1996)



Leur maturation, se déroulant en deux étapes principales où s'associent des phénomènes de multiplications et de différenciations, se déroule dans deux grandes familles d'organes :

2) Les organes lymphoïdes primaires

Il s'agit du thymus et de la moelle osseuse hématopoïétique (chez les oiseaux, il s'agit du thymus et de la bourse de Fabricius).

Les lymphocytes pré-T non-immunocompétents parviennent au thymus par la voie sanguine. Ils s'y multiplient et acquièrent une immunocompétence de type cellulaire, deviennent des lymphocytes T et le quittent par voie sanguine.

La maturation des lymphocytes B des mammifères a lieu dans les tissus hématopoïétiques, notamment la moelle osseuse et, pour certains cas, dans les formations lymphoïdes du tube digestif (plaques de Peyer).

3) Les organes lymphoïdes secondaires

Il s'agit des nœuds lymphatiques, de la rate et des formations lymphoïdes des muqueuses (amygdales, tissu lymphoïde associé aux bronches et à l'intestin).

Les lymphocytes colonisent ces organes par voie sanguine et lymphatique. Il s'y produit la rencontre antigène – cellule lymphoïde. La stimulation antigénique aboutit à la multiplication des cellules lymphoïdes et à une nouvelle maturation en cellules effectrices de l'immunité et en cellules à mémoire.

4) Conclusion

En résumé les cellules lymphoïdes sont présentes dans trois compartiments :

Un compartiment de production représenté par les tissus hématopoïétiques,

Un compartiment de multiplication et de maturation constitué par les organes lymphoïdes primaires,

Un compartiment effecteur constitué par les organes lymphoïdes secondaires.

C) Cytologie des organes et des tissus lymphoïdes

Les cellules lymphoïdes constituent la population cellulaire essentielle des organes lymphoïdes. Elles y sont associées à d'autres cellules qui participent à l'architecture des organes et, pour certaines d'entre elles, à la maturation et à l'information des cellules lymphoïdes.

1) Les cellules lymphoïdes

La moelle osseuse se comporte comme un organe lymphoïde primaire et secondaire. On y trouve des lymphoblastes, des lymphocytes, des plasmoblastes et des plasmocytes.

Deux types de cellules sont rencontrées dans les organes lymphoïdes primaires: les lymphoblastes et les lymphocytes. Les lymphoblastes sont les cellules lymphoïdes immatures, assez volumineuses et les mitoses sont nombreuses. Les lymphocytes sont les cellules lymphoïdes matures, de petite taille. Les lymphocytes sont en cours de maturation et vont quitter l'organe pour aller vers les organes lymphoïdes secondaires.

Deux types cellulaires sont rencontrés dans les organes lymphoïdes secondaires : le type cellulaire commun aux lignées B et T et le type cellulaire

particulier aux lignées B. La première catégorie concerne les lymphocytes et les immunoblastes. Les immunoblastes B et T sont le résultat de la transformation blastique de lymphocytes B ou T qui fait suite à une stimulation antigénique. Le type cellulaire particulier aux lignées B est représenté par les cellules centro-folliculaires et les plasmocytes. Les cellules centro-folliculaires sont la forme active des lymphocytes B. Les centroblastes proviennent de la transformation de lymphocytes B soumis à une stimulation antigénique. Ils se multiplient activement. Les centrocytes proviennent de la maturation des centroblastes.

2) Les cellules non lymphoïdes

Dans les organes et tissus lymphoïdes, les cellules lymphoïdes sont associées à d'autres types cellulaires qui exercent des fonctions trophiques, de soutien ou qui coopèrent à la réaction immunitaire.

Dans les organes lymphoïdes primaires, les cellules épithéliales réticulaires sont la charpente du tissu lymphoïde et interviennent dans la maturation des lymphocytes, par la sécrétion d'hormones à action locale.

Les cellules réticulaires fibroblastiques élaborent les fibres conjonctives, principalement réticuliniques, qui constituent la charpente des tissus lymphoïdes secondaires.

Les macrophages exercent une importante action phagocytaire et jouent un rôle de présentation d'antigènes aux cellules lymphoïdes.

Les cellules présentatrices d'antigènes sont les cellules interdigitées, présentes dans le thymus et dans les territoires T-dépendants des organes lymphoïdes secondaires, et les cellules folliculaires dendritiques, localisées aux centres germinatifs des follicules des organes lymphoïdes secondaires.

On rencontre aussi dans les organes lymphoïdes des granulocytes, des mastocytes, des cellules endothéliales et des fibres musculaires lisses.

D) Organisation des tissus lymphoïdes

Les tissus lymphoïdes peuvent être regroupés en deux catégories morphologiques : les tissus lympho-épithéliaux, correspondant aux organes lymphoïdes primaires, et les tissus lympho-réticulaires, correspondant aux organes lymphoïdes secondaires.

1) Les tissus lympho-épithéliaux

Ces tissus associent un réticulum de cellules épithéliales, des cellules lymphoïdes réparties en deux compartiments (un compartiment de multiplication constitué de cellules blastiques et un compartiment de maturation où les cellules acquièrent une morphologie de lymphocytes) et des cellules du système des phagocytes mononucléés.

Leurs rôles sont principalement : une production de lymphocytes, leur maturation, l'élimination des lymphocytes susceptibles de réagir contre les antigènes propres de l'individu et une protection des cellules lymphoïdes en cours de maturation.

2) Les tissus lympho-réticulaires

Ils associent un réticulum cellulaire et fibrillaire et des cellules lymphoïdes.

II- ETUDE FONCTIONNELLE DES ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

L'histologie et l'organisation fonctionnelle du tissu lymphoïde ainsi que ses modifications au cours de la réponse immunitaire représentent la base des classifications actuelles du lymphome malin.

Chez les mammifères, l'organe lymphoïde primaire qu'est le thymus est responsable de la production des lymphocytes T. Les lymphocytes B sont produits directement par la moelle osseuse hématopoïétique.

Les lymphocytes T et B provenant des organes lymphoïdes primaires parviennent aux organes lymphoïdes secondaires pour y subir des phénomènes de stimulation antigénique. Celle-ci induit la multiplication et la maturation des lymphocytes en cellules effectrices de l'immunité et en cellules à mémoire.

A) Histologie et relations avec la physiologie du thymus

1) Charpente conjonctive

Le thymus est un organe bilobé et lobulé : il est limité par une fine capsule conjonctive d'où émanent des cloisons conjonctives principales qui divisent l'organe en lobules. Chaque lobule est constitué d'une corticale périphérique et d'une médullaire centrale. Les corpusc2 0 0(p53.)Tj12 0 0 12 131.MC /P <</MCIDTc 08n12 0 et entr.2(o

Des cellules lymphoïdes : les thymoblastes se multiplient à la périphérie de la corticale. Les thymocytes résultant de la multiplication des thymoblastes migrent progressivement vers la médullaire.

Des cellules du S.P.M.

b) La médullaire

La médullaire comporte également des cellules réticulaires épithéliales, des cellules lymphoïdes et des cellules du S.P.M. Les thymocytes ont un aspect morphologique de cellule mature.

c) La barrière hémato-thymique

Le parenchyme thymique est séparé de la circulation sanguine par une barrière morphologique et fonctionnelle : la barrière hémato-thymique. Elle est totalement étanche aux grosses molécules. Néanmoins, les veinules post-capillaires sont le siège de la diapédèse lymphocytaire.

La barrière hémato-thymique isole le parenchyme du sang circulant et permet ainsi la protection des thymocytes vis-à-vis des antigènes étrangers qui pourraient induire une intolérance immunitaire.

d) L'involution thymique

Bien développé chez le jeune, le thymus involue progressivement après la puberté. Des reliquats persistent chez l'adulte. Cette involution résulte d'une atrophie progressive des lobules et de l'épaississement des cloisons interlobulaires, essentiellement par développement du tissu adipeux.

B) Etude fonctionnelle des nœuds lymphatiques

1) Topographie du réseau lymphatique

Le système vasculaire lymphatique est constitué de fentes lymphatiques qui naissent dans le tissu conjonctif et qui sont drainées par des vaisseaux lymphatiques. Ces derniers rejoignent les nœuds lymphatiques qui sont le plus souvent situés à proximité des grosses ramifications des artères.

De nouveaux vaisseaux lymphatiques plus volumineux quittent ces nœuds lymphatiques pour gagner, après plusieurs relais ganglionnaires, le canal thoracique et rejoindre finalement la circulation sanguine veineuse, un peu en amont de l'oreillette droite.

2) La charpente conjonctive et parenchyme lymphoïde

Les nœuds lymphatiques se présentent sous la forme de nodules réniformes entourés par une capsule conjonctive. La capsule conjonctive possède une partie convexe où pénètrent un petit nombre de vaisseaux lymphatiques afférents. Elle possède également un hile d'où part un ou plusieurs vaisseaux lymphatiques efférents, au niveau duquel pénètrent l'artère et sort la veine du nœud lymphatique.

Le tissu lymphoïde constitue une masse continue, traversée par les sinus lymphatiques et dans laquelle des zones corticales, paracorticale et médullaire diffèrent par la nature et l'importance des populations constituantes

Le parenchyme lymphoïde comporte une zone périphérique dense, la corticale, et une zone centrale juxtahilaire, la médullaire.

La corticale comporte elle-même une zone externe et une zone profonde. Le cortex externe est formé principalement de follicules lymphoïdes B-dépendants. Il contient les cellules lymphoïdes en multiplication et en maturation. Le cortex profond est T-dépendant.

La médullaire, essentiellement B-dépendante.

3) Rôles du nœud lymphatique

Le nœud lymphatique agit comme un filtre interposé sur le trajet de la lymphe et le nœud lymphatique joue ainsi un rôle de défense non spécifique.

Le nœud lymphatique est le lieu de production et de recirculation des lymphocytes. Il est le siège d'une lymphopoïèse. Il constitue également un lieu d'arrivée et de départ de lymphocytes. Certains proviennent des organes lymphoïdes primaires et sont alors non immunocompétents. D'autres sont immunocompétents et recirculent : lymphocytes à mémoire B ou T.

Au niveau du nœud lymphatique ont lieu les phénomènes de stimulation antigénique, suite à laquelle se produit la transformation blastique des lymphocytes spécifiques de l'antigène, leur multiplication et leur maturation en cellules effectrices et en cellules à mémoire. Les cellules effectrices de la lignée B achèvent leur différenciation en devenant des plasmocytes mûrs, sécrétant des anticorps spécifiques de l'antigène. Les anticorps sont les effecteurs de l'immunité à médiation humorale. Les lymphocytes B et T à mémoire se répartissent dans les différents organes lymphoïdes secondaires : ce sont les sentinelles immunologiques. Les lymphocytes T cytotoxiques quittent le nœud lymphatique pour se rendre sur le lieu d'agression et jouer le rôle défense. Les lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs restent dans le nœud lymphatique et contrôlent le développement de la réaction immunitaire. Ils peuvent aussi recirculer.

III- CLASSIFICATION DES LYMPHOMES ET DES LEUCEMIES

Le système de classification utilisé en médecine humaine est le point de départ pour la classification des tumeurs lymphohématopoiétiques en médecine vétérinaire. En effet, il existe de nombreuses similarités entre la lymphopoïèse de l'homme et celle du chien et du chat. Les mêmes tumeurs existent chez les trois espèces et ont des étiologies comparables (BARON, 1986).

Cependant, plusieurs points doivent être pris en compte : la classification humaine est en renouvellement constant, les techniques utilisées dans la recherche des tumeurs lymphohématopoiétiques sont en expansion, toutes ces méthodes ne peuvent être transposées à l'animal, certaines entités sont extrêmement rares chez les carnivores, l'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique chez le chien et le chat car il se pratique suite à la demande des propriétaires (FOURNEL-FLEURY *et al.*, 1997).

Plusieurs possibilités existent pour la classification des tumeurs lymphopoiétiques : en fonction des organes d'où la tumeur est originaire (classification anatomique) ou en fonction du type cellulaire affecté par le processus néoplasique (classification histocytologique). Parfois, ces deux systèmes sont en contradiction. Par exemple, les leucémies lymphoblastiques aiguës sont dans le premier cas classées avec les désordres myéloprolifératifs et dans le second cas avec les désordres lymphoprolifératifs (MAC EWEN, 1996).

A) Pathogénie

1) Les causes de la transformation tumorale

De façon normale, la prolifération des cellules lymphohématopoiétiques est soumise à des influences stimulantes ou inhibitrices, affectant soit les mitoses, soit l'apoptose cellulaire. De nombreux facteurs de croissance interviennent dans la stimulation de la prolifération cellulaire. Ces facteurs agissent à des niveaux variés ainsi qu'à des stades de développement variés. De plus, des cascades de signaux de transduction activent au niveau cellulaire des éléments régulateurs comme les récepteurs de facteurs de croissance, les facteurs de transduction et de transcription. Beaucoup de ces facteurs de croissance et éléments régulateurs sont codés par les proto-oncogènes, analogues physiologiques des oncogènes.

D'après BREUER et HERMANN (1998), les tumeurs lymphohématopoiétiques résultent d'altérations génomiques (mutations chimio, radio ou viro-induites) et d'influences épigénétiques. Dans les deux cas, les transformations interviennent au niveau des cellules souches (pluripotentes ou engagées) ou des mécanismes de régulation. Le résultat est l'expansion du clone tumoral. Les altérations génomiques conduisent à des perturbations des relations entre les facteurs de croissance et les éléments de régulation cellulaire. Ceci a pour conséquence des perturbations de la mitose, de l'apoptose et de la différenciation cellulaire.

2) Les cellules cibles de la transformation tumorale

En théorie, d'après BREUER et HERMANN (1998), les tumeurs sont composées soit de cellules provenant de lignées cellulaires variées, soit de cellules provenant d'une même lignée cellulaire. Dans le premier cas, la transformation s'effectue au niveau de cellules souches pluripotentes. Dans le second cas, la transformation a lieu au niveau de cellules souches unipotentes. D'après ROSENTHAL *et al.* (1977), MUEHLECK *et al.* (1984), les cellules blastiques de la leucémie myéloblastique chronique de l'homme serait de nature lymphoïde, ceci confirmant la première hypothèse.

B) Classification des lymphomes et des leucémies

1) Apport de l'histologie dans la classification des lymphomes et des leucémies

Tout comme les leucémies lymphoblastiques aiguës, les lymphomes non-Hodgkiniens sont des tumeurs de la lignée lymphocytaire.

Beaucoup de classifications vétérinaires ont utilisé et développé la classification humaine du lymphome non-Hodgkinien. D'après MAC EWEN (1996), les critères morphologiques utilisés dans la Working Formulation ont été utilisés pour classer plus de 600 cas de lymphomes félines. Les lymphomes de bas grade représentent 8,6 % des lymphomes, les lymphomes de grade intermédiaire représentent 35,1 % et les lymphomes de haut grade 55,2 %. Les 1,1 % restants sont les plasmocytomes.

Les lymphomes lymphoblastiques, sous-types des lymphomes de haut grade, constituent moins de 3 % des lymphomes. De façon générale, d'après BREUER et HERMANN (1998), les lymphomes de bas grade atteignent les animaux âgés (> 10 ans) et ceux de haut grade les jeunes animaux (< 6 ans).

La majorité des lymphomes chez le chat sont dus aux lymphocytes T transformés par le FeLV. Les lymphomes atteignant le tractus digestif sont plutôt de type B avec un test FeLV négatif. Une forme rare de lymphome digestif est classée comme lymphome à grandes cellules granulaires.

Dans les leucémies lymphoblastiques, la moelle osseuse est généralement impliquée dans le processus néoplasique et la nature du trouble est d'ordre leucémique. Alors que dans les lymphomes non-Hodgkiniens, l'infiltration néoplasique de la moelle osseuse est observée dans peu de cas et la nature leucémique du trouble se retrouve seulement dans quelques cas isolés.

Cliniquement parlant, les tumeurs nodales et extra-nodales comportant des lymphocytes à des degrés variables de différenciation sont l'altération principale.

2) Classification histocytologique des tumeurs du système lymphoïde

De nombreuses classifications existent. La plus récente est celle établie par VALLI *et al.* (2002). Nous décrirons donc plus particulièrement cette classification et survolerons d'autres plus anciennes.

a) A partir de la classification de REAL (Revised European American Lymphoma) (VALLI *et al.*, 2002)

VALLI *et al.* (2002) ont choisi de s'appuyer sur le système de classification du REAL pour établir une classification des tumeurs hématopoïétiques. En effet si les lymphomes de la moelle osseuse (lymphomes B) et les lymphomes thymo-dépendants (lymphomes T) ont une morphologie similaire, ils diffèrent dans leurs comportements biologiques et dans leurs réponses aux traitements. Les terminologies employées pour les diverses tumeurs des tissus lymphoïdes est en accord avec celles incluses dans les mises à jour de la classification de WHO (World Health Organization) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes.

La première dichotomie sépare les tumeurs du système lymphoïde des tumeurs du système myéloïde. Notre étude se limitera aux tumeurs du système lymphoïde. Le tableau II présente les tumeurs de phénotype B, le tableau III les tumeurs de phénotypes T, le tableau IV les autres tumeurs.

Leucémies à tricholeucocytes	
Tumeurs plasmocytaires	<i>Plasmocytome à faible malignité</i> <i>Plasmocytome anaplasique</i> <i>Myélome plasmocyttaire</i>
Lymphome à grandes cellules B	<i>Lymphome B riche en cellules T</i> <i>Lymphome immunoblastique à grandes cellules</i> <i>Lymphome diffus à grandes cellules B</i> <i>Lymphome B thymique (médiastinal B)</i> <i>Lymphome intravasculaire à grandes cellules B</i>
Lymphome de type Burkitt	<i>Lymphome de haut grade de type Burkitt</i>

Le lymphome thymique à grandes cellules B est aussi appelé lymphome médiastinal B. Les lésions se développent lentement et sont typiquement très encapsulées, traversées par des travées collagèneuses, ce qui peut leur donner l'apparence d'un thymome. Néanmoins, le lymphome thymique B concerne plutôt les jeunes chiens de grandes races.

Les lymphomes médiastinaux des chats peuvent aussi être classés dans les lymphomes lymphoblastiques B et les lymphomes à petites cellules lymphocytaires B.

(2) Tumeurs du système lymphoïde de phénotype T et Natural Killer (tableau III)

Tableau III : Classification histologique des tumeurs du système lymphoïde de phénotype T selon VALLI *et al.* (2002)

Tumeurs des précurseurs des cellules T	
Lymphome (leucémie) T lymphoblastique	
Tumeurs à cellules T matures et à cellules Natural Killer	
Affections lymphoprolifératives à grandes cellules granuleuses (LGL)	<i>Leucémie lymphocytaire T chronique</i> <i>Lymphome (leucémie) T LGL</i> <i>Leucémie lymphocytaire NK chronique</i>
Tumeurs cutanées T	<i>Lymphome cutané épithéliotrope</i> <i>Lymphome cutané non épithéliotrope</i>
Lymphome T extraganglionnaire périphérique (PTCL)	<i>PTCL de type lymphoïde mixte</i> <i>PTCL de type inflammatoire mixte</i>
Lymphome (leucémie) T des adultes	
Lymphome immunoangioblastique	

Lymphome angiotropique	<i>Lymphome angiocentrique</i> <i>Lymphome angioinvasif</i>
Lymphome intestinal de type T	
Lymphome anaplasique à larges cellules	

Les lymphomes médiastinaux sont classés comme leucémies (lymphomes) lymphoblastiques.

(3) Autres tumeurs du système lymphoïde (tableau IV)

Tableau IV : Classification histologique des tumeurs diverses du système lymphoïde et des proliférations lymphoïdes bénignes selon VALLI *et al.* (2002)

Tumeurs diverses	Tumeurs des mastocytes
	Lymphomes Hodgkiniens
	Thymome
	Thymome malin
	Myélolipome
	Histiocytome fibreux malin
Proliférations lymphoïdes bénignes	Hyperplasie lymphoïde folliculaire
	Hyperplasie lymphoïde folliculaire atypique
	Hyperplasie lymphoïde paracorticale

b) Autres classifications histocytologiques des lymphomes

Le principe de la classification de Kiel (Annexe 1) est que tous les types de lymphomes non-Hodgkinien peuvent être imputés, morphologiquement ou cytochimiquement, à différents stades de la lymphopoïèse normale. Les lymphomes malins de types B ou de type T sont ainsi retrouvés dans la classification et pour chaque cas il est possible de différencier les lymphomes de haut grade ou de bas grade de malignité (DELVERDIER *et al.*, 1988 ; BREUER et HERMANNNS, 1998 ;

GABOR *et al.*, 1999 ; ROJKO *et al.*, 1989 ; VALLI *et al.*, 2002). Toutefois le lymphome lymphocytaire granulaire de type cellulaire natural killer n'est pas décrit dans la classification de Kiel.

En appliquant la classification de Kiel au chien, on retrouve de nombreux types de lymphomes. Par exemple dans les lymphomes de bas grade : le lymphome lymphocytaire, immunocytaire, plasmocytaire, centroblastique, lymphoblastique, immunoblastique, de Burkitt, ... Seulement quelques types de lymphomes peuvent être identifiés chez le chat :

Lymphomes de bas grade de malignité : lymphocytaire

Lymphomes de haut grade de malignité : centroblastique, immunoblastique, lymphoblastique.

Selon CARTER *et al.* (1986), la classification du National Cancer Institute working formulation (Annexe 2) regroupe les lymphomes selon leur type histologique mais ne tient pas compte du phénotype B ou T. Les catégories sont rangées en trois classes mettant en évidence la progression de la maladie et son pronostic : lymphomes de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade. Les lymphomes médiastinaux font partie des lymphomes à petites cellules non-clivées : ce sont des lymphomes de haut grade de malignité. Les lymphomes de haut grade de malignité ont une croissance rapide. Les lymphomes médiastinaux appartiennent également aux leucémies lymphocytaires aiguës.

3) Classification des leucémies sur le mode histocytologique (Annexe 3)

La classification des leucémies chez le chat est difficile compte tenu des particularités cliniques et morphologiques et de la multiplicité des types de cellules concernées.

D'après BREUER et HERMANN (1998), les tumeurs lymphohématopoïétiques sont réparties en deux groupes : les tumeurs myéloïdes et les tumeurs lymphoïdes. Les tumeurs lymphoïdes regroupent entre autre la leucémie lymphoblastique aiguë, les tumeurs plasmocytaires, les lymphomes malins non-hodgkiniens. Les tumeurs myéloïdes chez l'homme regroupent la leucémie myéloïde aiguë, les désordres myéloprolifératifs chroniques et le syndrome de dysplasie myéloïde.

Selon GRINDEM *et al.* (1985), la leucémie est définie comme une prolifération néoplasique des cellules hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse. Les lignées cellulaires incluent les cellules myéloïdes, les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles, les monocytes, les cellules lymphoïdes, les mégacaryocytes et les érythrocytes.

Les leucémies sont aussi classées en fonction du degré de différenciation. Les leucémies à cellules bien différenciées sont appelées leucémies chroniques. Les leucémies à cellules peu différenciées sont appelées leucémies aiguës. Cette distinction est importante pour la thérapeutique et le pronostic.

Les leucémies lymphoïdes sont les leucémies les plus observées chez le chat. D'après MAC EWEN (1996), 25 % des chats atteints de lymphomes ont également une leucémie lymphoïde. La leucémie lymphoblastique aiguë est la plus courante des leucémies lymphoïdes. Elle est caractérisée par des lymphoblastes peu différenciés et des prolymphocytes dans le sang et la moelle osseuse. Approximativement 60 à 80

% des chats atteints de leucémie lymphoblastique aiguë sont FeLV positifs et les cellules néoplasiques sont généralement de phénotype T. La leucémie lymphoblastique chronique est rarement observée chez le chat. Elle est caractérisée par des petits lymphocytes matures, bien différenciés, dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse. La plupart des chats atteints de leucémie lymphoblastique chronique sont FeLV négatifs.

4) Classification anatomique des lymphomes (MAC EWEN, 1996)

La fréquence des différentes formes varie en fonction de la répartition géographique, de la prévalence du FeLV et de la prévalence de la vaccination contre le FeLV.

a) Le lymphome médiastinal

Cette forme implique le thymus, les nœuds lymphatiques du médiastin et les nœuds lymphatiques sternaux. Plus communément, cette affection atteint les nœuds lymphatiques antérieurs et postérieurs du médiastin.

b) Le lymphome digestif

Le lymphome digestif implique le tube digestif, les nœuds lymphatiques mésentériques et le foie. Quelques auteurs limitent la forme digestive à l'envahissement du tube digestif avec ou sans extension au foie. La faible prévalence de l'infection par le FeLV s'explique par le fait que la plupart de ces tumeurs concernent les lymphocytes B des formations lymphoïdes du tube digestif. Le site d'envahissement tumoral le plus fréquent est l'intestin grêle (50 % des cas), puis l'estomac (25 %), puis la jonction iléocaecocolique et le colon.

c) Le lymphome multicentrique

Le lymphome multicentrique concerne plusieurs organes simultanément. Il s'agit des nœuds lymphatiques périphériques avec ou sans envahissement simultané des organes abdominaux (foie, rate). Une lymphadénopathie périphérique seule est rare. Les chats avec une lymphadénopathie périphérique généralisée ont peu de signes cliniques. Lorsque la maladie progresse, la moelle osseuse est infiltrée par les cellules tumorales et une hépatosplénomégalie se développe (COURT *et al.*, 1997).

d) Le lymphome extra-ganglionnaire

Les sites les plus courants d'envahissement par le lymphome extra-ganglionnaire sont les reins, les yeux, l'espace rétrobulbaire, le système nerveux central, la cavité nasale et la peau.

Le lymphome rénal peut être associé au lymphome digestif. Le lymphome primaire du système nerveux central atteint le plus souvent la partie extradurale du canal médullaire et 80 % des chats qui en sont atteints sont FeLV positifs. Après le méningiome, le lymphome est la seconde cause de tumeur du système nerveux central.

Le lymphome cutané est généralement primaire et rarement secondaire à un lymphome multicentrique. Il concerne les chats âgés de 5 à 14 ans, le plus souvent FeLV négatifs. L'histologie et l'immunologie ont permis de mettre en évidence deux types de lymphomes cutanés : la forme épithéliotrophique ou mucosis fungoïdes, T dépendante et la forme non-épithéliotrophique, généralement B dépendante. D'après MAC EWEN (1996), un chat avec un lymphome cutané à cellules T associé à une circulation de lymphocytes atypiques a récemment été découvert. Chez l'homme, le lymphome cutané à cellules T, associé à une circulation de cellules tumorales est appelé syndrome de Sézary. Ce syndrome est aussi connu chez le chien.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE DU LYMPHOME MEDIASTINAL

I- INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE

A) Incidence du lymphome félin

Les lymphomes représentent 50 à 90 % des tumeurs du système hématopoïétique chez le chat. D'après MAC EWEN (1996), COURT *et al.* (1997), HARDY (1981), WALTON et HENDRICK (2001), les tumeurs hématopoïétiques (lymphoïdes et myéloïdes) représentent un tiers de toutes les tumeurs du chat. L'incidence des tumeurs lymphoïdes chez le chat est de 200 pour 100000 chats. Sur 400 chats présentant une tumeur hématopoïétique, 61 % de ces chats ont un lymphome, 39 % une leucémie ou une pathologie myéloproliférative, 21 % une leucémie non classifiée, proche des tumeurs lymphoïdes. D'après HAYES (1994), 101 pour 10000 des cas de lymphomes félins sont des femelles et 156 pour 10000 cas sont des mâles.

Le lymphome médiastinal est le lymphome le plus représenté avec le lymphome digestif chez le chat, contrairement au chien plus souvent atteint de lymphome multicentrique.

D'après GUILLERMO (2000), FROMONT *et al.* (2000), SHELTON *et al.* (1989), SHELTON *et al.* (1990), STARKEY *et al.* (1998), 70 % des chats atteints de lymphome sont FeLV positifs. La prévalence du virus varie en fonction des formes anatomiques du lymphome mais de manière générale, les jeunes chats sont FeLV positifs alors que les chats âgés sont négatifs. Le FIV augmente significativement le risque d'apparition d'un lymphome.

B) Facteurs de risque

1) Infection par le FeLV

a) *Un rétrovirus oncogène*

Le virus leucémogène félin est un rétrovirus, excrété par le chat et transmis d'animal à animal. Il appartient à la famille des Retroviridae. L'ADN proviral, produit par l'action de l'enzyme virale transcriptase inverse, s'intègre dans l'ADN cellulaire, ce qui permet d'induire des infections virales persistantes. De plus, les rétrovirus se multiplient uniquement dans les cellules en mitose (THIRY, 1996). Selon FORD (1990), ROHN *et al.* (1994), le FeLV est un virus oncogène (oncornavirus), c'est-à-dire qu'il est capable d'entraîner la transformation maligne des cellules qu'il infecte et de provoquer l'apparition de lymphosarcomes ou de leucémies.

b) *Les sous-groupe du FeLV*

D'après THIRY (1996), le FeLV comporte quatre protéines internes de capsid : p10, p12, p15 et p27, ainsi qu'une glycoprotéine d'enveloppe, gp70. La protéine p27 est produite en très grandes quantités dans le cytoplasme des cellules infectées et aussi dans le milieu extracellulaire.

Trois sous-groupes sont décrits chez le FeLV : A, B et C, dépendant du spectre de réceptivité du virus *in vitro*. Cette propriété est portée par la protéine gp70. Le sous-groupe A est le sous-groupe le plus souvent isolé chez les chats infectés spontanément. C'est le seul qui peut être isolé seul et son spectre de réceptivité est limité au chat même *in vitro*. Le sous-groupe B est toujours isolé en association avec le sous-groupe A. Il provoque une virémie retardée par rapport au sous-groupe A. Le sous-groupe C est isolé en association avec les autres sous-groupes, c'est un recombinant du sous-groupe A. Il se multiplie aussi en cellules de chien, de cobaye et d'homme.

c) *Le FeSV (Feline Sarcoma Virus)*

Le virus du sarcome félin est un virus mutant défectif du FeLV, incapable de se multiplier de manière autonome. Ce virus n'apparaît que chez des chats infectés chroniquement par le FeLV (THIRY, 1996). En même temps, le virus perd certains gènes du FeLV. La multiplication de ce virus n'est possible que grâce à l'infection par le FeLV. Seule une faible proportion de chats infectés par le FeLV générera le virus FeSV.

d) *Pathogénie du FeLV*

D'après GABOR *et al.* (2001), COURT *et al.* (1997), FROMONT *et al.* (2000), STARKEY *et al.* (1998), HARDY (1981), l'infection par le virus FeLV est répandue dans le monde entier. En Europe, selon les pays et les études, de 3 à 10 % des chats sont infectés de manière persistante.

(1) Source de l'infection

Le chat atteint transmet le virus au chat sain *via* deux modes principaux de contamination : par contact avec la salive et autres sécrétions (sécrétions nasales, larmes, matières fécales, urine et lait) et transmission par la mère au chaton *in utero* ou par le lait.

Le tableau V présente le profil épidémiologique des infections à FeLV. L'incidence de l'infection est particulièrement grande chez les chats vivants en groupe : jusqu'à 30 % des chats peuvent être infectés et excréter du virus dans ces conditions. La transmission indirecte se produit rarement car le virus est peu résistant dans le milieu extérieur. Chez les chats vivants isolés, seuls quelques pourcents excrètent le virus (tableau V).

Tableau V : Profil épidémiologique des infections à FeLV, d'après THIRY (1996)

Chats isolés	
Taux d'exposition élevé	4% avec anticorps neutralisants

Faible prévalence d'immunité Faible taux de virémie Faible incidence de maladies associées au FeLV	5 % de chats virémiques
Chatteries infectées par le FeLV	
Taux d'exposition élevé Prévalence élevée d'immunité Taux élevé de virémie Incidence élevée de maladies associées au FeLV	70 % des chats non virémiques ont des anticorps neutralisants 30 à 40 % de chats virémiques

Les chatons jusqu'à l'âge de 16 semaines sont particulièrement sensibles à l'infection, les chats âgés sont assez résistants, ils restent toutefois sensibles lorsque la pression d'infection est grande.

Quand un chat porteur persistant du FeLV est introduit dans une chatterie, une période de socialisation, de durée variable, est nécessaire avant de permettre un contact suffisant pour la transmission du virus.

(2) Conséquences de l'infection

Comme présenté dans la figure 1, si le FeLV pénètre par voie orale ou nasale, il se multiplie d'abord localement dans les cellules de l'oropharynx et est transporté dans les cellules mononucléées sanguines vers les tissus dans lesquels la multiplication virale est intense.

Les conséquences de l'infection dépendent de l'âge du chat et de la dose de virus infectante. Les fœtus et les chatons nés de mères infectées persistantes développent eux aussi une infection persistante. Les chatons de moins de 8 semaines sont très sensibles. La résistance augmente avec l'âge et seule une minorité de chats âgés développent une infection persistante. Les anticorps neutralisants transmis de la mère aux chatons par le colostrum les protègent durant 4 semaines.

La dose de virus infectante dépend de la nature du contact infectant. Les chats vivants isolés ont des contacts réduits avec les autres chats et la quantité de virus transmise est limitée. Même si ces chats sont exposés au FeLV, peu

de chats isolés possèdent des anticorps neutralisants le FeLV et sont donc sensibles à une réinfection. Cependant, les chats exposés à des doses importantes et répétées de virus, si un chaton y est introduit, 30 à 40 % des jeunes chats sensibles développent une infection virémique de manière persistante. Dans cette situation, les chats non

(3) Infection persistante

Le FeLV se multiplie surtout dans les tissus contenant des cellules en division, telles que les cellules souches des surfaces épithéliales. Les cellules de la moelle osseuse sont infectées, la protéine p27 est libre et la protéine p27 présents dans le sang et

le plasma. Les neutrophiles et les plaquettes contiennent aussi dans le cytoplasme la protéine p27 détectable par immunofluorescence comme les plaquettes. Le temps d'incubation entre l'infection et l'apparition de la virémie est de deux semaines en condition expérimentales et 4 à 30 semaines en conditions naturelles. Le virus se dissémine dans la rate, les nœuds lymphatiques, l'intestin, la vessie et les glandes salivaires, où il est excrété en grande quantité. Le virus se multiplie dans les cellules en division, comme les cellules épithéliales de l'oropharynx et du tractus respiratoire antérieur (figure 1).

(4) Infection transitoire

La plupart des chats exposés développent une infection temporaire (figure 1). Elle débute dans l'oropharynx et son extension dans le corps peut varier, depuis la restriction du virus au site primaire de multiplication jusqu'à la virémie. Cette virémie est transitoire et dure de 1 à 2 jours jusqu'à 8 semaines. Durant cette période, le virus est excrété par la bouche. Les chats qui surmontent la virémie développent des anticorps neutralisants. Ils produisent aussi un certain type d'anticorps, appelés anticorps anti-FOCMA (feline oncornavirus associated cell membrane antigen). Cet antigène FOCMA avait acquis une certaine importance, parce qu'il semblait associé aux tumeurs. En fait il s'agit, au moins en partie, de la glycoprotéine gp70 du sous-type C et ne présente pas de lien particulier avec les formes tumorales. Les chats qui ont guéri d'une infection à FeLV sont résistants à une réinfection.

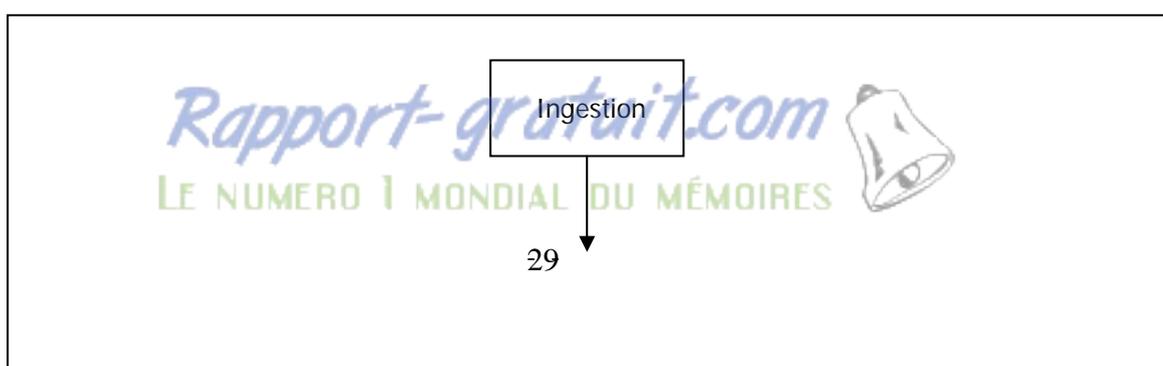
(5) Infection latente

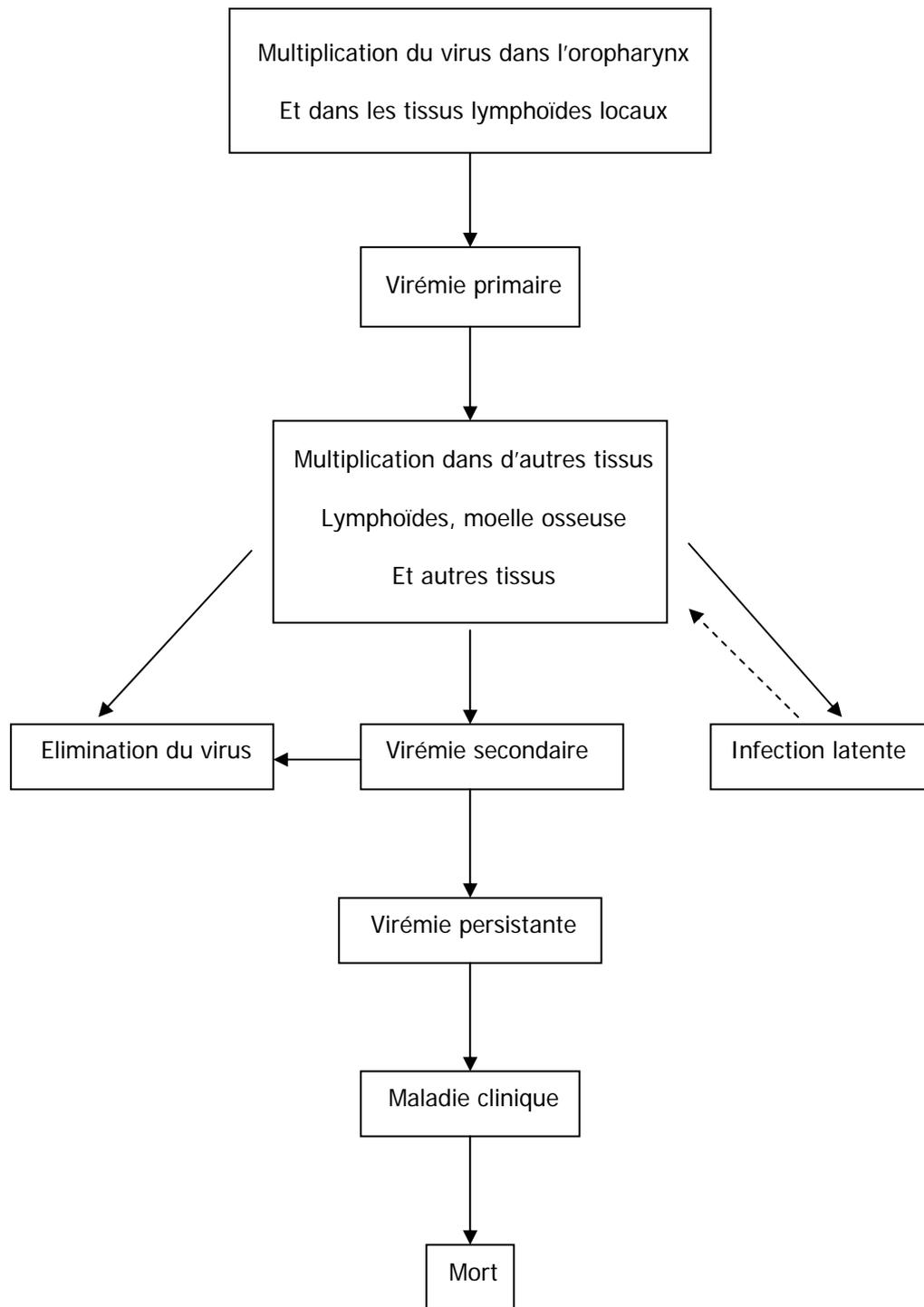
D'après THIRY (1996), parmi les chats qui surmontent l'infection, la moitié conserve le virus dans la moelle osseuse, sans élimination immédiate. Comme présenté sur la figure 1, les cellules de la moelle osseuse hébergent le virus à l'état latent. Durant cette phase, le virus n'est pas produit en quantité suffisante pour établir une virémie ou être excrété par la bouche. La latence ne dure pas longtemps sauf pour 10 % de chats chez qui le virus persiste de cette manière durant 3 ans maximum. Les chats porteurs latents ne sont pas une source importante de FeLV infectieux.

Les symptômes cliniques sont rarement détectés durant la première phase de l'infection, au cours de la virémie. Ils surviennent chez les chats infectés de manière persistante. Le FeLV présente une affinité pour les cellules précurseurs de la lignée érythroïde (d'où anémie aplasique). Le FeLV infecte également les lymphocytes B et T (immunosuppression). La neutropénie et l'altération des fonctions des neutrophiles provoquent une diminution de la phagocytose.

Le mécanisme conduisant au développement de tumeurs chez les chats virémiques chroniques n'est pas encore élucidé.

Figure 1 : Pathogénie d'une infection à FeLV, d'après THIRY (1996).





e) Incidence du FeLV lors de tumeurs hématopoïétiques

Le tableau VI présente la fréquence du FeLV en fonction de la forme anatomique du lymphome. D'après FORD (1990), HOOVER et MULLINS (1991), SHELTON *et al.* (1990), STARKEY *et al.* (1998), l'infection de l'animal par le virus leucémogène félin est la cause la plus répandue d'apparition des tumeurs hématopoïétiques. L'incidence du FeLV varie de 30 à 80 % lors de tumeurs hématopoïétiques, cela dépend de la localisation de la tumeur. D'après MAC EWEN (1996), les jeunes chats sont plutôt atteints de FeLV et ont plutôt des leucémies et des lymphomes médiastinaux (tableau VI). Les chats âgés sont plutôt FeLV négatifs et ont plutôt des lymphomes intestinaux. D'après GUILLERMO (2001), SHELTON *et*

al. (1989), SHELTON *et al.* (1990), 70 % des chats atteints de lymphome sont FeLV positifs.

Tableau VI : Fréquence du FeLV en fonction de la forme anatomique du lymphome, d'après MAC EWEN (1996)

Forme anatomique	Fréquence (%)	Age moyen	FeLV + (%)
Médiastinal	20 – 50	2 – 3 ans	80
Alimentaire	15 – 45	8 ans	30
Multicentrique	20 – 40	4 ans	80
Leucémie	25 – 30	3 ans	80
Extra-nodal :			
Système nerveux central	5 – 10	3- 4 ans	80
Cutané	< 5	8 – 10 ans	< 10

2) Infection par le FIV

D'après ALEXANDER *et al.* (1989), BEATTY *et al.* (1998), ENDO *et al.* (1997), FEDER *et al.* (1990), GABOR *et al.* (2001), HUTSON *et al.* (1991), SABINE *et al.* (1988), SHELTON *et al.* (1989), SHELTON *et al.* (1990), l'infection par le virus de l'immunodéficience féline augmente l'incidence des lymphomes. Elle quintuple le risque de développement de ces tumeurs. D'après GABOR *et al.* (2001), 20 % des chats atteints de lymphome aux USA sont FIV positifs, mais le virus joue un rôle plutôt chez les chats âgés de 6 à 13 ans. La coinfection avec le FeLV potentialise le développement des désordres lymphoprolifératifs. D'après FEDER BM *et al.* (1990), des chats infectés expérimentalement par le FIV ont développé un lymphome rénal et hépatique, à lymphocyte B.

a) Etiologie du FIV

Le virus de l'immunodéficience féline a été isolé par Pedersen en 1986. Ce virus appartient à la famille des retroviridae, genre Lentivirus (PEDERSEN *et al.*, 1987 ; PEDERSEN, 1988). L'ADN proviral est synthétisé par l'action de la transcriptase inverse. La maturation post-traductionnelle des polyprotéines virales se réalise grâce à l'action d'une protéase d'origine virale.

b) Prévalence

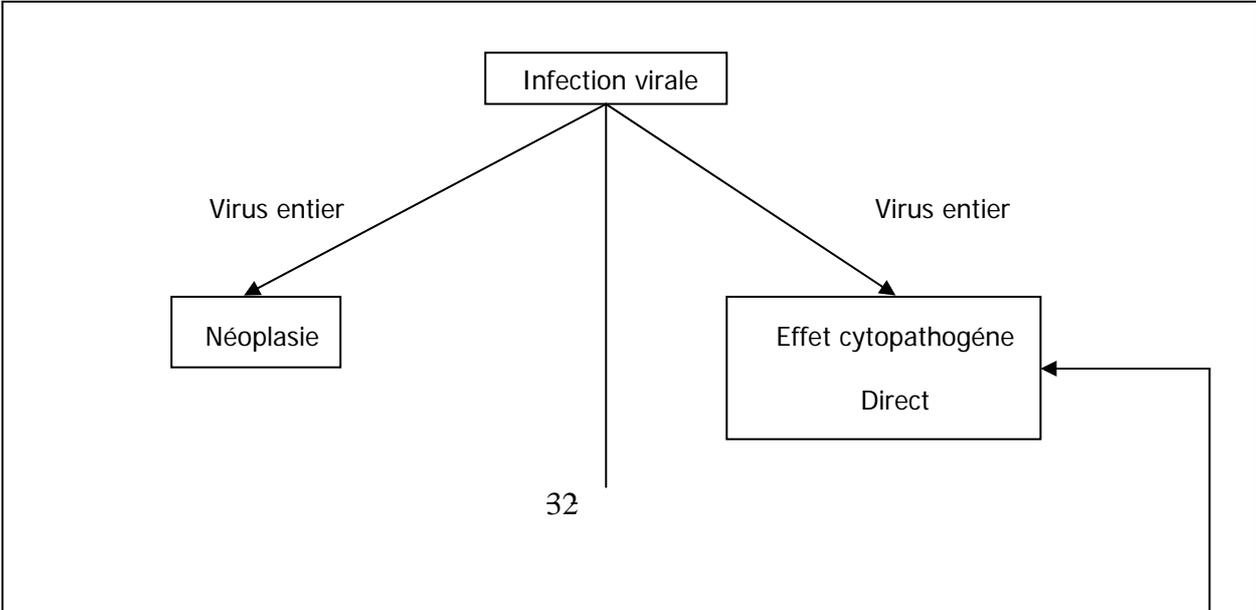
Selon GABOR *et al.* (2001), FROMONT *et al.* (2000), la prévalence de l'infection des chats par le FIV varie de 1 à 15 % selon les pays. Cette infection est présente dans le monde entier.

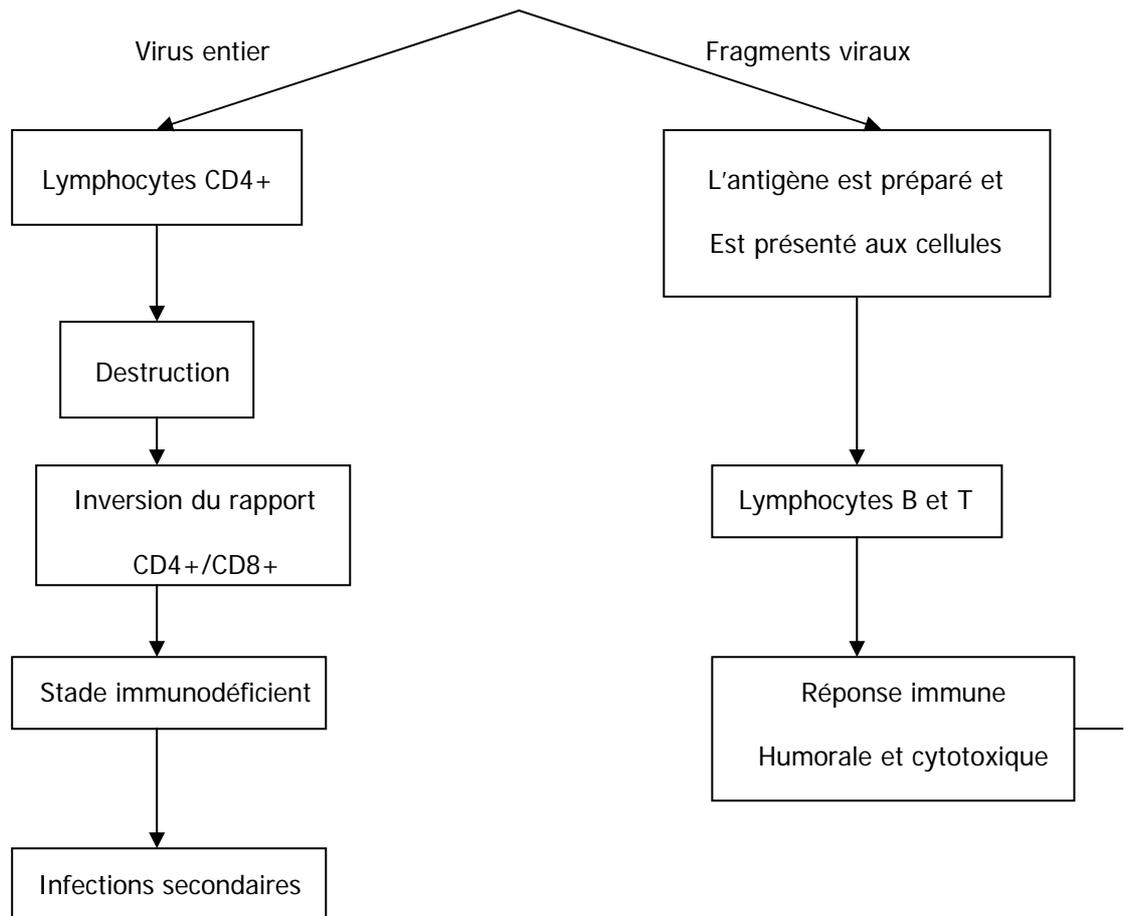
c) Pathogénie

La figure 2 présente la pathogénie de l'infection par le FIV. Le virus se transmet essentiellement par morsure. Selon CALLANAN *et al.* (1996), CALLANAN *et al.* (1992), POLI *et al.* (1994), contrairement au FeLV qui est une infection de collectivité, ce virus infecte principalement le chat mâle adulte solitaire. La transmission entre chats qui vivent sous le même toit ne se fait pas. Le FIV n'est pas

transmis de la chatte à ses chatons par voie transplacentaire. Cependant, la transmission exceptionnelle du FIV de la chatte à ses chatons s'opère de manière horizontale *via* la présence du virus dans le lait ou dans la salive par exemple.

Figure 2 : Pathogénie du syndrome d'immunodéficience féline, d'après THIRY (1996).





d) Signes cliniques

Les symptômes observés sont la conséquence d'une immunosuppression due à un effet inhibiteur du FIV sur la coopération entre lymphocytes B et T et à la neutropénie.

Le tableau VII présente les quatre phases successives de l'infection par le FIV.

Tableau VII : Les quatre phases de l'infection par le FIV, d'après THIRY (1996).

Stade	Pathogénie	Durée
I	Primo-infection, syndrome mononucléosique	2 mois
II	Séropositivité asymptomatique	> 3 ans
III	Lymphadénopathie généralisée persistante	< 1 an
IV	Stade clinique comparable au SIDA chez l'homme	< 3 mois

Le stade I se manifeste par un syndrome mononucléosique : fièvre modérée, neutropénie (souvent associée à une lymphopénie) persistant quelques jours à quelques semaines, lymphadénopathie persistant 2 à 3 mois en moyenne et maximum 9 mois. Durant ce stade, des infections bactériennes, dues probablement à la neutropénie, provoquent des infections de la peau et des intestins. La guérison complète est ensuite observée, mais tous les chats sont porteurs d'anticorps et de virus. Les chats sont dès ce stade séropositifs et potentiellement contaminants pour les autres chats. Le stade II est une séropositivité asymptomatique de plusieurs années (3 à 5 ans). Le chat est excréteur de virus. Le stade III est caractérisé par des lymphadénopathies généralisées persistantes. Elles atteignent des chats âgés de 5 ans et plus. Elle se distingue de la lymphadénopathie observée au stade I par l'absence de fièvre et la persistance au-delà de 1 mois. Le stade IV est terminal et se caractérise par de nombreuses infections chroniques secondaires telles que : stomatite et gingivite chroniques, maladies chroniques des voies respiratoires supérieures, dépérissement et amaigrissement, lymphadénopathie, anémie, troubles cutanés chroniques, diarrhée chronique, troubles nerveux, glaucome et uvéite antérieure. Ces maladies d'origine bactérienne ou virale, se développent consécutivement à l'effet immunodépresseur de FIV.

L'âge moyen du chat malade du FIV est d'environ 10 ans.

II- SIGNES CLINIQUES DU LYMPHOME MEDIASTINAL

Les signes cliniques associés aux lymphomes ou aux leucémies sont variables. Ils dépendent de la localisation de la maladie et de son extension (WALTON et HENDRICK, 2001 ; COURT *et al.*, 1997). Ils peuvent avoir deux origines : ceux liés à la croissance de la tumeur elle-même et ceux liés aux effets à distance de la tumeur ou syndrome paranéoplasique. Les effets directs de la tumeur sont liés au dysfonctionnement d'organes détruits ou comprimés par le tissu tumoral. Les effets systémiques de la tumeur sont plus difficiles à comprendre et les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un grand nombre d'entre eux ne sont pas encore connus.

A) Signes cliniques liés à la taille et à l'encombrement du lymphome

Le lymphome médiastinal est caractérisé par le développement d'une tumeur thoracique : soit du thymus soit d'un nœud lymphatique médiastinal (WALTON et HENDRICK, 2001 ; GRUFFYLD-JONES et GASKELLE, 1979). C'est un lymphome de haut grade de malignité avec une croissance rapide. La taille de la tumeur devient rapidement gênante et provoque les symptômes suivants :

1) Signes cliniques respiratoires et cardiaques

Dans le lymphome médiastinal, les signes cliniques sont liés à la présence de la masse tumorale et/ou à la présence d'un épanchement. Ces signes cliniques sont : dyspnée, tachypnée, bruits cardiaques et pulmonaires assourdis (GRUFFYLD-JONES et GASKELLE, 1979). L'épanchement pleural peut être de type sérohémostatique ou chyleux (COURT *et al.*, 1997).

2) Signes cliniques neurologiques

Un syndrome de Claude Bernard Horner unilatéral ou bilatéral dû à la compression des nerfs sympathiques, dont le trajet se situe dans le médiastin, et un œdème de la tête dû à la compression de la veine cave crâniale sont rarement observés.

3) Signes cliniques digestifs

L'encombrement de la tumeur est responsable d'une compression de l'œsophage ce qui provoque des dysphagies, des régurgitations. Une bronchopneumonie par fausse déglutition peut en résulter.

B) Signes cliniques liés à la nature tumorale

Une des conséquences du lymphome médiastinal est le syndrome paranéoplasique.

Le lymphome médiastinal peut s'accompagner ou non d'un envahissement médullaire.

1) Les syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques généraux sont associés au développement de nombreuses de tumeurs. Le tableau clinique est souvent peu évocateur et regroupe : cachexie cancéreuse, fièvre d'origine tumorale, et anomalie de numération de formule sanguine.

a) Anorexie et cachexie paranéoplasiques

La cachexie cancéreuse évolue selon trois phases (DELISLE, 2001). L'animal devient tout d'abord anorexique, mais il ne perd pas de poids. Puis intervient une perte de poids modérée se caractérisant par une diminution des réserves lipidiques de l'organisme, ainsi qu'une grande fatigue et une diminution des défenses immunitaires. Enfin, dans la phase terminale, étant donné que la cachexie implique également la réduction de la masse musculaire, l'animal est dans un état de débilitation tel qu'il contre-indique la mise en place d'un traitement anti-cancéreux.

La cachexie cancéreuse est la conséquence d'altérations profondes du métabolisme glucidique, protéique et lipidique dont les mécanismes pathogéniques exacts sont complexes et encore mal connus. En simplifiant au maximum, on peut considérer la tumeur comme un parasite au métabolisme simplifié qui détourne le métabolisme de l'hôte à son profit : c'est la théorie parasitaire du cancer. L'intérêt clinique de cette simplification est alors de prévenir l'apparition de cette cachexie en modifiant les apports nutritionnels au profit du métabolisme de l'hôte, ce qui présente également l'avantage de favoriser la réponse de l'hôte contre sa tumeur.

b) Fièvre paranéoplasique

La fièvre paranéoplasique entre dans la catégorie des fièvres d'origine indéterminée. C'est un syndrome fébrile modéré, caractérisé par son évolution lente sur plusieurs semaines. La fièvre est une manifestation fréquente de la maladie cancéreuse : environ 40 % des fièvres d'origine inconnues sont dues à une tumeur chez l'homme (DELISLE, 2001). Les corticoïdes sont rarement efficace contre les fièvres paranéoplasiques.

c) Anémies paranéoplasiques

Selon (DELISLE, 2001), l'anémie est l'un des syndromes paranéoplasiques les plus fréquemment associés au développement de tumeur en médecine humaine (jusqu'à 20 % des cancers chez l'homme). L'anémie est plus fréquente chez le chat que chez le chien. Il existe plusieurs types d'anémies pouvant être associées au lymphome :

Anémie associée à une inflammation chronique : elle n'est spécifique d'un cancer mais elle fréquemment rencontrée lors de tumeur. Il s'agit d'une anémie modérée, normocytaire, normochrome, peu ou pas régénérative, avec hypoplasie médullaire.

Anémie hémolytique à médiation immunitaire : la réaction immunitaire est dirigée contre les érythrocytes. Ceci peut être dû au dérèglement du système immunitaire lors de tumeurs impliquant des cellules immunocompétentes. L'anémie est généralement modérée, fortement régénérative, macrocytaire et normochrome.

d) Anomalies des leucocytes et des plaquettes

Les anémies ne sont pas les seules anomalies de la numération et formule sanguine. Les anomalies associée aux lymphomes malins les plus fréquemment rencontrées sont la neutrophilie. Il s'agit de neutrophilies avec présence de formes blastiques circulantes. Les éosinophilies et les monocytoses sont également fréquentes. Les anomalies par défaut des leucocytes sont rares et sont associées à l'infiltration de la moelle osseuse par la tumeur.

e) Hypercalcémie

L'hypercalcémie est rare chez le chat atteint de lymphome médiastinal, contrairement au chien (PAGES et al., 2002). 25 % des cas d'hypercalcémie chez le chat sont associés à des tumeurs, 2 % sont des lymphomes rénaux, 1 % sont des lymphomes multicentriques.

2) L'infiltration tumorale de la moelle osseuse

L'infiltration tumorale de la moelle osseuse peut être associée à l'évolution des lymphomes.

L'envahissement médullaire peut être associé ou non à une leucémie. La leucémie peut être aigue ou chronique. Les chats atteints de leucémie aigüe ont une

anémie sévère, une splénomégalie et des épisodes fébriles. D'après GRINDEM *et al.* (1985), GUELFY (1990), dans 50 % des cas de leucémie aigue, l'anémie est modérée à sévère, le plus souvent non régénérative. Les chats atteints de leucémie chronique ont une anémie modérée, avec ou sans splénomégalie.

C) Signes cliniques associés au FeLV

1) Anémie primaire

L'anémie associée au FeLV est consécutive à la leucémie lymphoïde ou myéloïde ou résulte d'un effet direct du virus (THIRY, 1996).

2) Hypoplasie érythroïde

L'infection par le FeLV peut provoquer un arrêt complet de l'érythropoïèse avec érythroblastopénie. Les granulocytes et les plaquettes sont produit normalement. Les chats présentent une anémie progressive, normocytaire et normochrome, avec un hématoците bas (10 %) et taux normal de leucocytes.

3) Anémie hémolytique

L'hématoците est inférieur à 20 %. L'anémie est macrocytaire et normochrome. La cause de l'hémolyse est souvent difficile à diagnostiquer.

4) Immunodéficience associée au FeLV

Les mécanismes qui conduisent à l'immunodéficience sont complexes. La souche du virus peut être importante : certains isolats viraux tuent les lymphocytes T *in vitro*. Chez les chatons infectés, le thymus s'atrophie rapidement et la maturation des lymphocytes T est perturbée. De plus, une protéine virale, la p15, est directement cytotoxique pour les lymphocytes, mais son rôle n'est pas démontré *in vivo* (THIRY, 1996). Certaines maladies liées à l'immunosuppression peuvent survenir : infections virales (péritonite infectieuse féline), infections bactériennes (hémobartonellose, stomatite, gingivite, maladies respiratoires récidivantes, septicémie). Une suspicion d'immunodéficience chez le chat nécessite le diagnostic différentiel avec l'infection par le FIV.

5) Aplasie médullaire

L'hypoplasie des cellules myéloïdes est responsable d'une leucopénie. La pathogénie de cet état n'est pas encore élucidée. Les chats présentent une perte de poids, de l'anorexie, de la fièvre, de la dépression et de la déshydratation. Les infections bactériennes sont fréquemment à l'origine d'une entérite hémorragique.

6) Entérite

Un syndrome apparenté à la panleucopénie féline a été identifié en association avec le FeLV. Ce syndrome subaigu ou chronique se manifeste par des lésions situées soit au sommet des villosités soit dans les cryptes.

7) Troubles de la reproduction

Le FeLV est la cause la plus fréquente d'infertilité chez la chatte (THIRY, 1996). Les problèmes concernent les chattes atteintes de virémie persistante. La mort embryonnaire et l'avortement sont rencontrés en association avec l'infection par le FeLV. Le virus est transmis *via* le placenta à l'embryon. Une endométrite peut également être observée. On ne sait pas si le virus exerce un effet direct sur l'embryon ou si l'endométrite est seule responsable de la mort embryonnaire

D) Les stades cliniques de la maladie

Le tableau VIII présente la classification du World Health Organization des lymphomes félins en fonction du type anatomique et en fonction de l'évolution de la maladie.

Tableau VIII : Classification de WHO (World Health Organization) du lymphome, d'après MAC EWEN (1996)

Stade	Etat clinique
I	Infiltration tumorale limitée à un seul nœud lymphatique ou à un seul site extra-nodal, ou tissu lymphoïde présent dans un seul organe incluant le médiastin crânial
II	Infiltration tumorale de la plupart des nœuds lymphatiques présents dans la région d'infiltration originelle, lymphome digestif opérable, site extra-nodal avec envahissement des nœuds lymphatiques périphériques
III	Infiltration généralisée de tous les nœuds lymphatiques, lymphome digestif non-opérable, lymphome épidual
IV	Métastases de la rate et du foie associées aux stades I à III
V	Infiltration tumorale du sang avec envahissement de la moelle osseuse, associées aux stades I à IV. Ce stade peut être subdivisé en : a. Sans signes cliniques associés b. Avec signes cliniques associés

III- DIAGNOSTIC

A) Moyens diagnostiques

La radiographie thoracique est un examen important dans le diagnostic du lymphome médiastinal et est l'un des premiers examens réalisés lors de difficultés respiratoires. Elle présente moins d'intérêt lorsqu'un épanchement pleural est présent. Le liquide permet une meilleure observation par l'échographie.

Le diagnostic des lymphomes est irréfutable lorsqu'il est histologique mais l'examen hématologique peut y contribuer et nuance le pronostic (COURT *et al.*, 1997 ; GUILLERMO, 2000 ; GUILLERMO, 2001).

1) Radiographies

a) La radiographie thoracique

Les figures 3 et 4 représentent des radiographies thoraciques normales. Les nœuds lymphatiques médiastinaux se situent dans le médiastin crânial.

Figure 3 : Schéma d'une radiographie de profil de thorax normal : distribution des nœuds lymphatiques thoraciques. 1 : N.L. sternal crânial, 2 : N.L. médiastinaux, 3 et 4 : N.L. trachéo-bronchiques. D'après Begon *et al.* (1999)

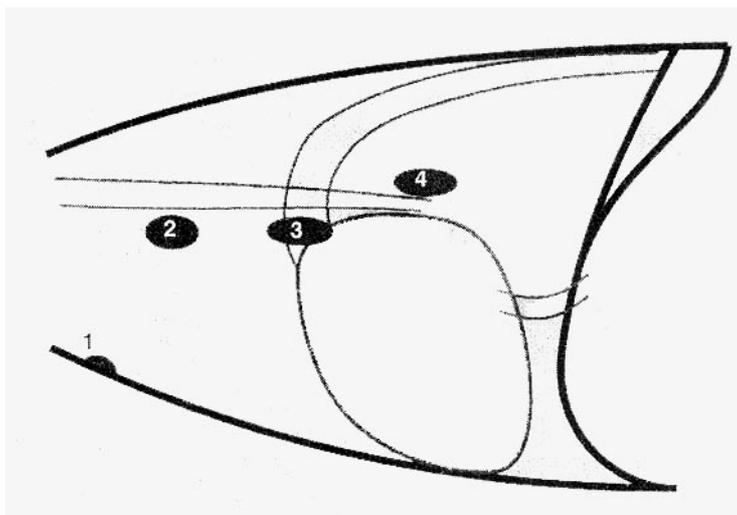
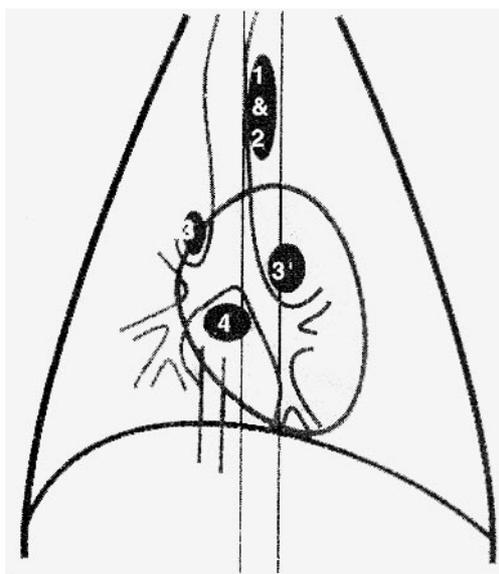


Figure 4 : Schéma d'une radiographie de face de thorax normal : distribution des nœuds lymphatiques thoraciques. 1 : N.L. sternal crânial, 2 : N.L. médiastinaux, 3-3'-4 : N.L. trachéo-bronchiques. D'après Begon *et al.* (1999)



La figure 5 représente une radiographie thoracique de profil, anormale. Cette radiographie met en évidence la plupart du temps des masses dans le thorax crânial, rarement dans le thorax caudal (GRUFFYLD-JONES et GASKELLE, 1979). Il est difficile avec la radiographie de profil de situer les masses observées dans le

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

médiastin. La radiographie de face permettra de trancher. Lors d'adénopathie médiastinale crâniale, la trachée est déplacée dorsalement .

Les figures 6 et 7 représentent des radiographies thoraciques de face, anormales. Elles montrent un élargissement du médiastin crânial, une déviation de la trachée, des bronches souches, de l'œsophage, des épanchements pleuraux. Souvent la masse est en superposition au moins en partie avec la projection de la colonne vertébrale.

Figure 5 : Schéma d'une radiographie de profil de thorax de chat atteint de lymphome médiastinal : la partie crâniale et ventrale du thorax est opacifiée. Généralement, le contour de la masse médiastinale crâniale est peu visible. Image en arc de cercle au-dessus des 2^{ème} et 3^{ème} sternèbres pour le N.L. sternal crânial. Déplacement dorsal de la trachée. D'après Begon *et al.* (1999)

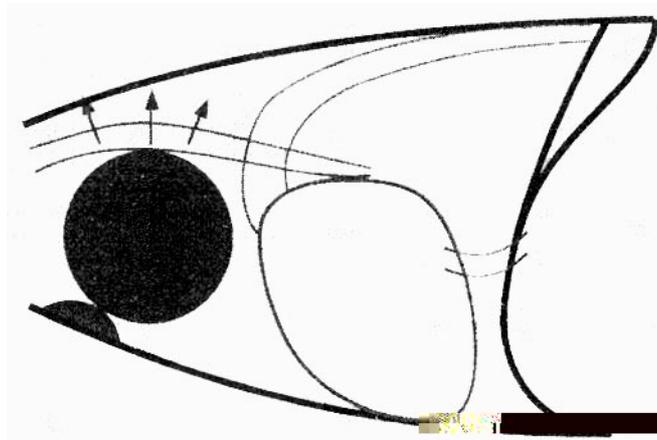


Figure 6 : Schéma de radiographies de face de thorax de chats atteints de lymphomes médiastinaux : opacification crâniale et ventrale, symétrique, du médiastin crânial, d'après BEGON *et al.* (1999)

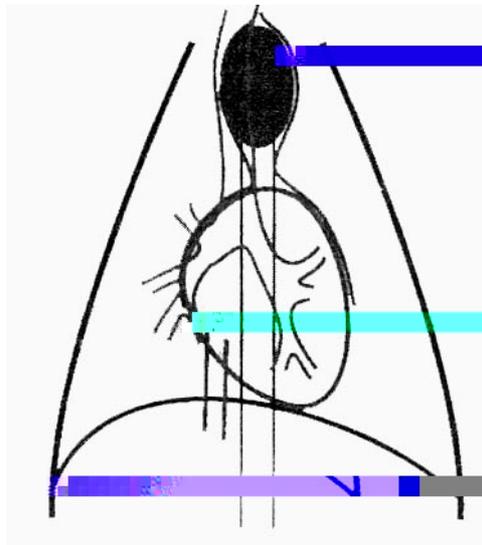
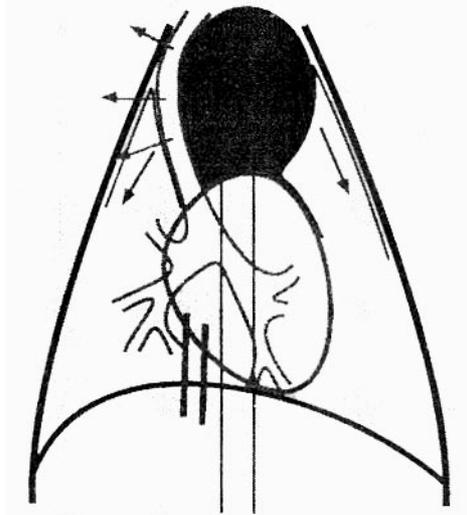


Figure 7: Schéma d'une radiographie de face de thorax de chat atteint de lymphome médiastinal : la trachée est déviée sur la droite, d'après BEGON *et al.* (1999)



Les épanchements pleuraux sont visibles. Souvent l'épanchement masque les masses médiastinales : il est faut alors ponctionner cet épanchement.

b) La radiographie abdominale

La radiographie abdominale peut mettre en évidence les organomégalies comme les splénomégalies.

2) Analyses sanguines, tests sérologiques

Pour la plupart des chats atteints de lymphome ou de leucémie, l'un des premiers outils de diagnostic sont la numération et formule leucocytaire, un test FeLV et éventuellement un test FIV.

a) La numération et formule sanguine

La numération et formule sanguine met en évidence le plus souvent une anémie non régénérative et une thrombocytopénie (GUELFY, 1990).

GABOR *et al.* (2000) ont fait étude sur des chats atteints de lymphome. Cette étude porte sur les données hématologiques observées sur les animaux malades. 55 % des chats sont anémiques. L'anémie est non régénérative. On observe également une leucocytose dans 33 % des cas, une neutrophilie dans 65 % des cas, une monocytose dans 48 % des cas, une éosinopénie dans 48 % des cas et une lymphopénie dans 55 % des cas.

b) Les analyses biochimiques

L'examen biochimique est utile pour savoir à quel stade clinique de la maladie se trouve l'animal. Elle permet aussi d'affiner le diagnostic. L'hypercalcémie est un syndrome paranéoplasique parfois associé au lymphome médiastinal.

GABOR *et al.* (2000) ont montré que 55 % des chats atteints de lymphome présentent une hypoalbuminémie, 37 % une hyperglycémie et une hyperphosphatémie dans 42 % des cas. Les modifications au niveau des électrolytes sont courantes. Les chats atteints de lymphome médiastinal présente une augmentation des ALP, des bicarbonates et des globulines.

c) Tests FIV et FeLV

(1) Diagnostic du FeLV

Bien que la salive contienne normalement des virus, le meilleur moyen diagnostique est la réalisation de tests sérologiques, détectant les antigènes viraux. Le tableau IX présentent les différentes méthodes de diagnostic du FeLV.

Une méthode ELISA détecte l'antigène p27 du virus.

Tableau IX : Méthodes de diagnostic du FeLV, d'après THIRY (1996)

Méthodes	Fraction du FeLV détectée	Echantillon
ELISA	Antigène p27	Plasma
Isolement viral	Virus infectieux	Plasma
Immunofluorescence	Antigène dans les neutrophiles	Frottis sanguin

Un résultat négatif indique que le chat est indemne de FeLV ou bien que le chat est en période d'incubation ou infecté de manière latente.

Un résultat positif en présence de signes cliniques permet de poser le diagnostic de maladie due au FeLV. En l'absence de signes cliniques, il peut s'agir d'une virémie transitoire. Un contrôle sera effectué 12 semaines plus tard pour confirmer ou infirmer la virémie persistante.

Le test FeLV possède ses limites. GABOR *et al.* (2001) ont fait une étude sur 107 cas de lymphome. Seulement 2 % sont FeLV positif avec le test ELISA. La recherche par PCR de l'ADN FeLV dans les tumeurs révèle une positivité de 22 %, dont 26 % de lymphome médiastinaux. Ces 22 % comprennent les 2 % positifs au test ELISA.

(2) Diagnostic du FIV

La méthode ELISA consiste à rechercher les anticorps dans le sang. Le chat séropositif est infecté à vie. Néanmoins 15 % des chats infectés peuvent être séronégatifs, surtout s'ils sont malades.

Toutes les techniques sérologiques peuvent engendrer l'apparition de faux négatifs (sensibilité du test insuffisante), de même que les techniques ELISA donnent des faux positifs (spécificité du test insuffisante).

Alors que la grande majorité des chats atteints produisent des anticorps quelques semaines après l'infection par le FIV, certains chats demeurent séronégatifs pendant plus d'une année. De plus, certains chats gravement malades peuvent présenter des taux d'anticorps très faibles, voire non détectables. Ce phénomène peut être dû à une forte quantité d'antigènes viraux fixant tous les anticorps, ou à une profonde immunodépression.

La recherche d'anticorps doit être interprétée avec soin et sur base d'un examen clinique : chez le chat en bonne santé, la recherche d'anticorps ne peut être utilisée pour établir un pronostic fiable car la période d'incubation dure plusieurs années. De même il est possible qu'il ne développe jamais la maladie.

3) Ponction de moelle osseuse

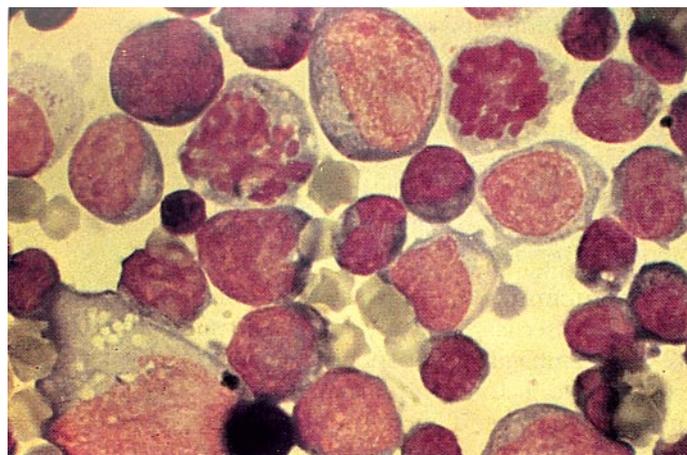
La ponction de moelle osseuse est utile pour évaluer l'éventuelle l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales (GUILLERMO, 2000 ; GUILLERMO, 2001).

4) Cytoponction des organes et fluides

Afin de confirmer le diagnostic, il est essentiel de biopsier soit les nœuds lymphatiques soit les organes concernés. Dans le cas du lymphome médiastinal, il s'agit de la cytoponction des masses suspectes et des épanchements pleuraux. La cytoponction est échoguidée et l'étalement sur lame révèle des lymphoblastes ce qui permet d'établir un diagnostic de certitude (GUILLERMO, 2000 ; GUILLERMO, 2001).

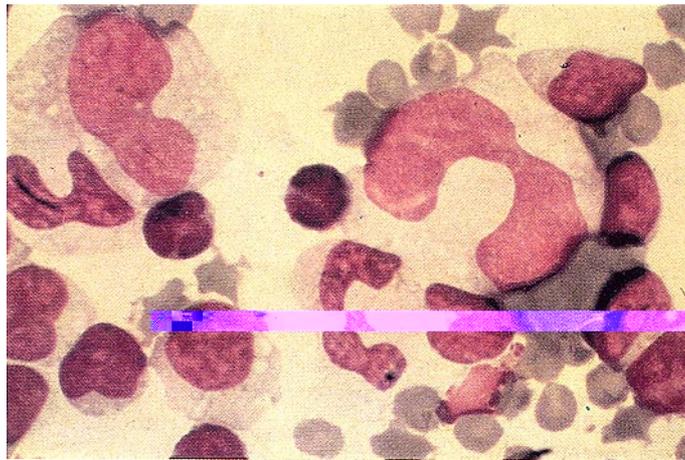
D'après FOURNEL *et al.* (1990), le diagnostic cytologique repose sur la reconnaissance du monomorphisme lymphoïde, à fort rapport nucléocytoplasmique de la population maligne. La figure 8 représente les principales modifications pathologiques signant le caractère lymphomateux : une grande taille cellulaire, un noyau à chromatine décondensée souvent nucléolé et un cytoplasme basophile.

Figure 8 : Etalement sur lame d'une cytoponction d'un lymphome médiastinal félin (MGG, × 1000) d'aspect classique : grandes cellules d'aspect blastique, panachage avec une population de petites cellules réactionnelles, d'après FOURNEL *et al.* (1990)



Certaines particularités sont cependant à souligner notamment l'existence de certains lymphomes beaucoup plus atypiques, en particulier chez le chat, tels que les lymphomes à petites cellules lymphoïdes sur fond de cellules monohistiocytaires géantes, comme représenté sur la figure 9.

Figure 9: Etalement sur lame d'une cytoponction d'un lymphome médiastinal félin (MGG, × 1000). Il s'agit d'un lymphome à petites cellules et cellules mono-histiocytaire géantes. D'après FOURNEL *et al.* (1990).



La cytoponction permet de diagnostiquer le lymphome avec certitude dans 70-75 % des cas.

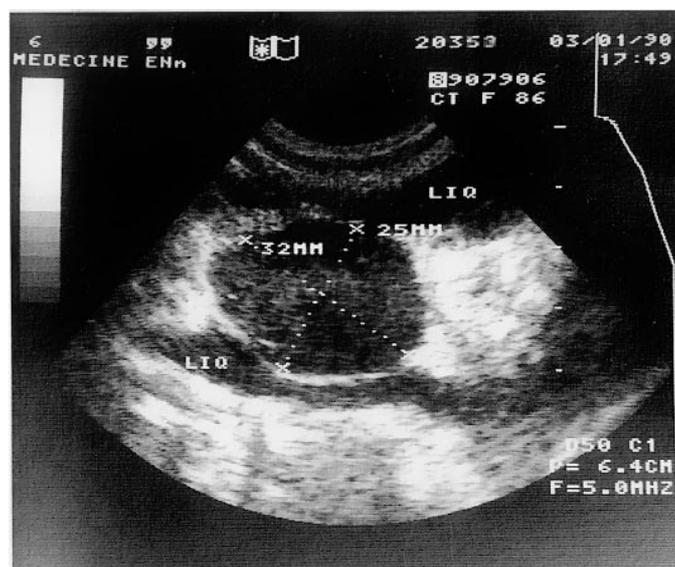
Si cette technique présente des avantages (rapidité, simplicité, innocuité), elle a aussi des limites. En effet, le matériel obtenu peut ne pas être représentatif de l'ensemble du tissu suspect car la ponction peut être faite dans un territoire dépourvu de lésions et on obtient un résultat négatif par défaut.

5) Echographie

L'échographie est utile lorsque l'épanchement pleural masque totalement les images radiographiques. Les masses dans le médiastin antérieur sont alors observables.

La figure 10 représente une échographie thoracique de chat présentant une masse médiastinale et un épanchement thoracique. L'échogénicité de la masse est comparable avec celle d'un nœud lymphatique. Sa taille est de 3,2 cm sur 2,5 cm. Du liquide (anéchoïque) est visible de part et d'autre de la masse.

Figure 10 : Echographie thoracique chez un chat présentant une masse médiastinale et un épanchement thoracique, d'après BARTHEZ (1990).



L'échographie permet aussi de réaliser des cytoponction de l'épanchement voire des masses médiastinales de manière plus sûre.

6) Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est peu utilisée dans le cadre du lymphome médiastinal car les examens complémentaires précédents suffisent au diagnostic et sont moins coûteux.

B) Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel concernent toutes les affections provoquant les mêmes symptômes respiratoires et provoquant des épanchements pleuraux. Ces épanchements pleuraux masquent les lésions radiographiques telles que les masses médiastinales autres que lymphomes. Le diagnostic différentiel regroupe par exemple le thymome, les lymphangiomes, le chylothorax, pyothorax, PIF et la hernie diaphragmatique.

1) Epanchements pleuraux

a) Types d'épanchements

D'après DAVIES et FORRESTER (1996), les épanchements pleuraux sont une accumulation anormale de liquide dans l'espace pleural, résultant de l'augmentation de la pression oncotique et hydrostatique des capillaires sanguins et lymphatiques pleuraux, la diminution de la pression oncotique plasmatique, l'augmentation de la perméabilité capillaire, les coagulopathies, l'érosion par les tumeurs ou les processus infectieux ou bien l'obstruction et la dysfonction des vaisseaux lymphatiques.

Le tableau X présente les différentes affections associées à un épanchement pleural.

Tableau X : Différentes affections thoraciques associées à un épanchement pleural, d'après l'étude de DAVIES et FORRESTER (1996)

Type d'affection associée à un épanchement	Pourcentage
Pyothorax	18
Lymphome médiastinal	17
Cardiomyopathie hypertrophique	10
Péritonite infectieuse féline	18
Traumatique	6
Tumeur pulmonaire	6
Masse médiastinale autre que lymphome	5
Thromboembolie pulmonaire	1
Hernie péricardique	1

Cardiomyopathie restrictive	1
Inconnue	23

La nature de l'épanchement dépend du mécanisme grâce auquel il s'est formé. L'épanchement peut être chyleux (idiopathique ou secondaire à la réduction du drainage lymphatique), purulent (septique ou inflammatoire stérile), hémorragique, néoplasique, transsudat (secondaire à une hypoalbumémie) et transsudat modifié (secondaire à un processus inflammatoire ou à une obstruction). Le tableau XI présente la fréquence de ces différents épanchements.

Tableau XI : Fréquence des différents épanchements d'après l'étude de DAVIES et FORRESTER (1996)

Type d'épanchement	Pourcentage
Chyleux	30,5
Tumoral	21,0
Exsudat purulent septique	14,5
Transsudat modifié	13,0
Autre exsudat purulent	11,0
Hémorragique	10,0

La numération cellulaire et le taux de protéine de l'épanchement permettent de distinguer le transsudat, du transsudat modifié, de l'exsudat, comme présenté dans le tableau XII.

Tableau XII : Classification des épanchements pleuraux en fonction du taux de protéine et du comptage cellulaire, d'après DAVIES et FORRESTER (1996)

Paramètres mesurés	Transsudat	Transsudat modifié	Exsudat
Protéines totales (g/dl)	< 2,5	2,5 – 3,5	> 3,5
Cellules nucléées (μ L)	< 1000	1000 – 5000	> 5000

Les épanchements pleuraux masquent souvent la présence d'une masse dans le médiastin. Leur ponction puis leur analyse révèlent leur nature tumorale ou non tumorale.

b) Le chylothorax

Dans le cas du lymphome médiastinal, la cytoponction de l'épanchement pleural révèle des lymphoblastes. Dans les chylothorax, l'épanchement recueilli par thoracosynthèse est blanc ou rose, opaque et contient un fort pourcentage de petits lymphocytes. Les concentrations en triglycérides et cholestérol du liquide pleural sont augmentées par rapport au sérum. La concentration de triglycéride est supérieure à 100 mg/dl. Le ratio cholestérol / triglycéride est inférieur à 1.

c) Hémothorax

D'après DAVIES et FORRESTER (1996), le comptage cellulaire et le taux de protéine de l'épanchement représentent la moitié de ceux trouvés pour le sang circulant .

d) Pyothorax

Lorsque le pyothorax est dû à une inflammation septique, la culture révèle des bactéries aérobies ou anaérobies. Lors d'épanchement dû à la PIF, la sérologie permet d'arriver au diagnostic final. Celui-ci sera confirmé à l'autopsie par l'examen d'autres tissus.

e) Péritonite infectieuse féline

D'après THIRY (1996), 40 % des cas de forme humide péritonite infectieuse féline ont une pleurésie. Le liquide est jaunâtre et épais. Le contenu en protéine est voisin du sang. L'épanchement contient des macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes. Des pyogranulomes sont présents ainsi que des dépôts de fibrine. Le taux de bilirubine de l'épanchement est élevé.

2) Masses médiastinales

Il existe des tumeurs du médiastin autres que les lymphomes. Les signes radiographiques sont les mêmes. Dans quelques cas, l'échographie permet de distinguer les masses kystiques des masses non kystiques (telles que les lymphomes).

Ces masses médiastinales peuvent être un thymome, un lymphangiome, des kystes thymiques... que seul l'examen histologique permet de différencier.

a) Le thymome épithélial

Etablir une différence entre le thymome et le lymphome n'est pas évident. En effet les symptômes respiratoires sont les mêmes et la radiographie et l'échographie ne permettent pas d'établir une différence. D'après MALIK *et al.* (1997), les

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DU LYMPHOME MEDIASTINAL DU CHAT ET PRONOSTIC

Il existe trois types de traitement : le traitement curatif (qui entraîne seul la guérison), le traitement adjuvant (qui, ajouté à une autre thérapeutique, complète son action ou prévient une évolution défavorable différée et participe ainsi à une polythérapie) et le traitement palliatif (qui ne peut aboutir à la guérison).

I- LA DECISION THERAPEUTIQUE

Selon DELISLE et DEVAUCHELLE (1990), en cancérologie des carnivores domestiques, les possibilités thérapeutiques ont beaucoup évolué ces dernières années : multiples chimiothérapies, radiothérapie, chirurgie. Les chats tolèrent bien la chimiothérapie. La radiothérapie n'est pas utilisée dans le cas du lymphome médiastinal compte tenu des difficultés d'exécution du traitement (MOONEY *et al.*, 1989). La chimiothérapie reste le seul outil thérapeutique

Lorsqu'un chat est atteint de lymphome médiastinal, deux éléments sont indispensables à la réflexion qui va conduire au choix de la stratégie thérapeutique : l'extension du processus tumoral (c'est-à-dire l'envahissement ou non de la moelle osseuse) et l'évaluation de l'état général du malade.

L'état général du chat doit avoir été évalué correctement. Le stade du lymphome doit être connu car si la maladie est trop avancée, la chimiothérapie ne sera pas efficace. L'animal doit pouvoir supporter une chimiothérapie ainsi que ses conséquences cliniques : les affections contre-indiquant l'utilisation de certaines thérapeutiques doivent être recherchées.

D'autres éléments interviennent de plus dans la décision : ce sont les motivations du propriétaire du chat, ses disponibilités en temps et en argent.

II- CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

De nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement du lymphome chez le chien. Chez le chat, le taux de réponses positives et leurs durées sont beaucoup moins impressionnants (TIERNY ; DELISLE, 2001).

Les agents chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés sont : la vincristine, le cyclophosphamide, le methotrexate, la L-asparaginase et la prednisone.

A) Principes généraux

Trois paramètres sont à prendre en compte pour l'efficacité de la chimiothérapie : la posologie, le rythme d'administration et la résistance des cellules tumorales.

En ce qui concerne la posologie, l'objectif est de trouver le compromis entre une toxicité minimale et une efficacité maximale. La dose toxique des agents anticancéreux est très proche de leur dose efficace.

D'après TIERNY, DELISLE (2001), les cellules normales possèdent des mécanismes de réparation cellulaire plus efficaces que les cellules tumorales. Aussi les agents chimiothérapeutiques sont administrés à intervalle adéquats, permettant aux cellules tumorales de mourir alors que les cellules normales récupèrent. Si le rythme d'administration n'est pas respecté, il en résulte soit une toxicité excessive (intervalle trop petit), soit une diminution de l'efficacité antinéoplasique (intervalle trop grand).

La plupart des tumeurs développent une chimiorésistance. Par contre les cellules normales ne développent pas de résistance aux agents anti-tumoraux. La chimiorésistance est un facteur limitant essentiel en chimiothérapie anticancéreuse. En général, quand une tumeur est résistante à un agent, elle est résistante à tous les agents possédants le même mécanisme d'action. Une alternance de différents protocoles de chimiothérapie permet d'obtenir des rémissions plus longues.

B) Les agents antimétabolites

1) Classification

Les agents anticancéreux altèrent la multiplication ou le fonctionnement des cellules. Pour entraver la multiplication, ils perturbent la synthèse de l'ADN ou la migration chromosomique. Le fonctionnement cellulaire est altéré par blocage ou modification du métabolisme des ARN et des protéines (TIERNY ; DELISLE, 2001).

Ces mécanismes d'action sont à la base de la classification des agents antimétabolites :

a) Des agents alkylants ou alcoylants

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Ils sont non spécifiques du cycle cellulaire. Ils se fixent sur les bases azotées de l'ADN cellulaire et empêchent son métabolisme normal (réplication, transcription, réparation). Ils sont parfois appelés agent radiomimétiques, car leur mode d'action se rapproche des radiations ionisantes.

Les agents alkylants sont les suivants :

Cyclophosphamide (Endoxan ND)

Chlorambucil

La cyclophosphamide est le principal représentant des moutardes azotées. C'est un agent chimiothérapeutique facilement maniable car il s'administre par voie orale et il est peu coûteux. Il peut s'administrer aussi par voie intraveineuse. La biodisponibilité du principe actif est la même pour les deux voies. La cyclophosphamide est administrée sous forme inactive. Elle est hydroxylée dans le foie en deux métabolites alkylants : l'acroléine et la moutarde phosphoramidée. L'activité de la cyclophosphamide peut donc être diminuée ou retardée chez les chats présentant une fonction hépatique altérée. La cyclophosphamide ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Elle est éliminée par les reins sous forme de métabolites actifs responsables de la toxicité vésicale.

b) Les agents antimétabolites

Les agents antimétabolites interfèrent dans le métabolisme normal de l'ADN cellulaire en se substituant aux bases azotées de l'ADN cellulaire (analogues structuraux) et en inhibant leurs réactions enzymatiques.

Les principaux représentants sont :

Methotrexate

5-fluorouracil : non utilisé chez le chat

Cytosine arabinoside

c) Les agents cytotoxiques ou agents intercalants

Les agents cytotoxiques ou agents intercalants sont des molécules naturelles extraites de levures telluriques, ayant des propriétés cytotoxiques. Ils forment des complexes stables avec l'ADN et inhibent ainsi la synthèse d'ADN ou d'ARN.

Le principal représentant est :

Mitoxantrone (Novantrone ND)

d) Les alcaloïdes mitostatiques

Ils bloquent les cellules en mitose. Ce sont :

Vincristine (Oncovin ND)

Vinblastine (Velbe ND) : non utilisé contre le lymphome.

La vincristine ne traverse pas la barrière hémato-méningée. Son excrétion est essentiellement biliaire avec cycle entérohépatique. Elle est administrée par voie intraveineuse stricte.

e) Les dérivés du platine

Ils interviennent par liaison avec l'ADN. On ne les utilise pas dans le traitement du lymphome chez le chat. Ce sont :

Cisplatine (Cisplatyl ND)

Carboplatine (Paraplatine ND)

f) Les enzymes

Il s'agit de la L-asparaginase (Kidrolase ND). C'est une enzyme qui hydrolyse la L-asparagine extra-cellulaire en acide aspartique. Contrairement à la plupart des cellules saines qui peuvent synthétiser la L-asparagine, les lymphoblastes tumoraux en sont incapables. La L-asparagine est indispensable à leur métabolisme et à leur multiplication.

La résistance de la cellule cancéreuse à la L-asparaginase peut être due à des concentrations intracellulaires élevées en L-asparagine synthétase, acquises spontanément, après mutation ou induction enzymatique. D'autre part, la L-asparaginase étant une enzyme de nature protéique, elle entraîne rapidement la formation d'anticorps anti-L-asparaginase qui la rendent inactive. Etant donné son mode d'action particulier, il n'existe pas de résistance croisée avec les autres substances anticancéreuses, ce qui en fait un drogue très intéressante lors de réinduction après rechute, dans la mesure où elle n'a pas été administrée avant.

La L-asparaginase ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. La L-asparaginase est antagoniste de l'effet antitumoral du méthotrexate.

g) Les hormones

Il s'agit des corticostéroïdes (prednisone) qui possèdent une action cytolytique qui peut être mise à profit. La cytolyse vise sélectivement les thymocytes et certaines sous-populations lymphocytaires de nature tumorale ou non. La prednisone est

métabolisée en prednisolone par le foie. La prednisolone passe la barrière hémato-méningée.

C) Protocoles chimiothérapeutiques

1) Protocole Kidrolase – Oncovin

Le protocole L-asparaginase (Kidrolase ND) – Vincristine (Oncovin ND) est le couramment utilisé en France. Il consiste en l'administration d'anticancéreux tous les 7 jours selon le schéma suivant :

- J0 : L-asparaginase (Kidrolase ND) 400 UI/kg IM
- J7 : Vincristine (Oncovin ND) 0,700 mg/ m² IV
- J14 : Vincristine (Oncovin ND) 0,700 mg/ m² IV
- J21 : Vincristine (Oncovin ND) 0,700 mg/ m² IV
- De J0 à J21 : Prednisone 1 à 2 mg/kg PO, puis diminuer, passer en jours alternés, et sevrer complètement si effets secondaires indésirables.

La chimiothérapie est poursuivie avec des injections de vincristine toutes les 3 semaines pendant 9 mois, puis toutes les 4 semaines pendant 9 mois. En cas de résistance ou de récurrence, on utilise le cyclophosphamide, la doxorubicine. On effectue une numération de formule sanguine avant les injections de vincristine pour évaluer la toxicité médullaire.

2) Autres protocoles chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés

Le tableau XIII présente trois protocoles utilisés pour le traitement du lymphome félin. D'après MAC EWEN (1996), dans le cas du lymphome médiastinal, le protocole COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) permet un taux de rémission de 92 % avec une médiane de rémission de 6 mois.

Tableau XIII : Protocoles utilisés pour le traitement des lymphomes félines, comparaison des résultats, d'après MAC EWEN (1996)

Protocoles chimiothérapeutiques	Localisation du lymphome	Nombre de cas	Taux de rémission complète (%)	Médiane de rémission (mois)

semaines) <i>Vincristine</i> (0,75 mg/m ² IV pdt 3 semaines) <i>Prednisone</i> (2 mg/kg PO continuellement pendant 1 an)	Nœuds lymphatiques périphériques	5	80	28,0	Non reporté
	Multicentrique	4	100	5,0	Non reporté
	Total		79	5,0	Non reporté
VCM : <i>Vincristine</i> (0,025 mg/kg IV semaine 1) <i>Cyclophosphamide</i> (10 mg/kg IV semaine 2) <i>Vincristine</i> (0,025 mg/kg IV semaine 3) <i>Methotrexate</i> (0,8 mg/kg PO semaine 4) Répéter le traitement comme ci-dessus, continuer la prednisone 5mg/kg Pour le lymphome médiastinal, L-asparaginase 400 UI/kg IM comme 1 ^{er} traitement Poursuivre le traitement 2 ans	Médiastinal	31	45	2,0	1,5
	Digestif	9	50	6,0	9,6
	Rénal	6	16		5,0
	Multicentrique	16	68		18,0
	Total		52		2,0
VCM L-asparaginase: Même protocole que ci-dessus sauf prednisone 2mg/kg continuellement L-asparaginase (400 UI/kg IM) semaine 1 en même temps que vincristine Traitement pendant deux ans	Tous types	103	62		7,0
	Rénal	28	61	4,0	5,7

La réponse au traitement chimiothérapeutique et la durée de la réponse sont fonction du stade de la maladie, du statut FeLV de l'animal et de la localisation anatomique du lymphome. La plupart des combinaisons permet d'obtenir une rémission complète dans 60 à 70 % des cas, avec une médiane de survie de 5 à 7 mois. Le taux de survie à 1 an est d'environ 30 % (COTTER, 1983 ; COTTER *et al.*, 1980 ; GUILLERMO, 2001).

3) Protocoles chimiothérapeutiques utilisés par l'hôpital universitaire vétérinaire de l'Etat d'Ohio, d'après GUILLERMO (2000), GUILLERMO (2001)

Le traitement des chats est divisé 0 12 435.854 18150.32007 T;1 Tm7403

lesquelles l'animal est réévalué. Lorsque la rémission complète est observée, on passe à la seconde phase : la phase de maintenance.

Le protocole utilisé est le COAP :

Cyclophosphamide (Cytoxan ND) 200-300 mg/m², PO, toutes les 3 semaines

Vincristine (Oncovin ND) 0,5 mg/ m², IV, une seule semaine

Cytosine arabinoside (Cytosar-U ND) 100 mg/m², IV, pendant 2 jours

Prednisone 50 mg/m² PO la première semaine, puis 20 mg/m² PO les autres jours.

b) L'intensification

Lorsqu'à la fin de l'induction la rémission complète n'est pas observée, on passe à la phase d'intensification. Cette phase commence par une administration de L-asparaginase 10000 UI/m² IM puis de :

Doxorubicine (Adriblastine ND) 25 mg/m², IV, toutes les 3 semaines, ou de :

Mitoxantrone (Novantrone ND) 4 à 6 mg/m², IV, toutes les 3 semaines.

c) La maintenance

Lorsque la phase d'induction ou la phase d'intensification aboutit à la rémission complète, on passe à la phase de maintenance. Deux protocoles existent :

Le protocole LMP :

- Chlorambucil (Leukeran ND) 20 mg/m², PO, toutes les semaines
- Methotrexate (Methotrexate ND) 2,5 mg/m², PO, 2 à 3 fois par semaine
- Prednisone 20 mg/ m², PO, tous les jours

Le protocole COAP : Il est utilisé toutes les trois semaines et six fois de suite.

d) Le sauvetage ou réinduction de la rémission

Le sauvetage est mis en place lors des rechutes. Il consiste en quatre protocoles différents :

Le protocole MiC (cycle de 21 jours) :

- Mitoxantrone (Novantrone ND) 4 à 6 mg/m², IV toutes les 4 à 6 heures le premier jour
- Cyclophosphamide (Cytoxan ND) 200 à 300 mg/m², PO, le quinzième ou le seizième jour

Le protocole AC (cycle de 21 jours) :

- Doxorubicine (Adriblastine ND) 1 mg/kg, IV, le premier jour
- Cyclophosphamide (Cytosan ND) 200 à 300 mg/m², PO, le quinzième ou le seizième jour

Le protocole MiCA (cycle de 21 jours) :

- Mitoxantrone (Novantrone ND) 4 à 6 mg/m², IV toutes les 4 à 6 heures le premier jour
- Cyclophosphamide (Cytosan ND) 200 à 300 mg/m², PO, le quinzième ou le seizième jour
- Cytosine arabinoside (Cytosar-U ND) 200 mg/m², IV toutes les 4 à 6 heures le premier jour

Le protocole CHOP (cycle de 21 jours) :

- Cyclophosphamide (Cytosan ND) 200 à 300 mg/m², PO, le dixième jour
- Doxorubicine (Adriblastine ND) 1 mg/kg, IV, le premier jour
- Vincristine (Oncovin ND) 0,5 mg/m², IV, le huitième et le quinzième jours
- Prednisone 20-25 mg/m², PO, tous les jours.

4) Utilisation de la doxorubicine seule ou en maintenance après COP

La doxorubicine est un antibiotique ayant une activité envers de nombreux types tumoraux. Elle inhibe la réplication des ADN et la synthèse des ARN. Elle est surtout utilisée chez le chien comme seul agent chimiothérapeutique.

Chez le chat, elle peut être utilisée en maintenance dans le cas du lymphome lorsqu'une rémission complète a été observée lors de l'induction avec le protocole COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) et qu'une faible toxicité a été observée jusque là. La durée de rémission est en moyenne de 281 jours (KRISTAL *et al.*, 2001 ; MAULDIN *et al.*, 1988 ; MOORE *et al.*, 1995 ; MOORE *et al.*, 1996 ; PEASTON et MADDISON, 1999).

MOORE *et al.* (1996) montrent qu'avec un protocole COP en maintenance la médiane de survie est de 83 jours, alors qu'avec la doxorubicine en maintenance la médiane de survie passe à 281 jours. Dans leur étude, la doxorubicine utilisée en maintenance après un protocole COP augmente significativement la durée de la rémission.

D'après KRISTAL *et al.* (2001), lorsque la doxorubicine est utilisée comme seul agent chimiothérapeutique chez le chat, une rémission complète est observée dans 26 % des cas, avec une durée de 64 jours. Chez le chien les taux de rémission complète sont de 56 à 76 %. La durée de la réponse est de 131 à 145 jours. La doxorubicine comme seul agent chimiothérapeutique est moins active chez le chat que chez le chien. Le protocole COP en induction et en maintenance est plus efficace. De plus, la doxorubicine présente une toxicité assez importante.

PEASTON et MADDISON (1999) montrent que la doxorubicine joue un rôle important dans un protocole multidrogues ou bien lorsqu'elle est utilisée en maintenance après le protocole COP : elle permet une bonne rémission. Par contre, elle n'est pas recommandée en utilisation seule étant donné le faible taux de rémission.

D) Toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse

Les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont moins importants chez les carnivores domestiques que chez l'homme. 85 % des propriétaires interrogés jugent que leur animal a une qualité de vie supérieure avec la chimiothérapie (DELISLE, 1990).

1) Toxicité non spécifique

La toxicité non spécifique des agents anticancéreux est à mettre en relation avec leur cytotoxicité sur les cellules des tissus à renouvellement rapide (DELISLE, 1990).

a) Hypoplasie et aplasie médullaire

La toxicité principale de la cyclophosphamide est une myélosuppression constante. Elle touche à la fois les neutrophiles et les lymphocytes et est maximale entre le neuvième et le dixième jour. La récupération est assez lente chez le chat. L'anémie est toujours modérée bien que le taux de réticulocytes s'effondre rapidement et demeure anormal pendant toute la durée du traitement.

Les cellules sanguines les plus sensibles à la chimiothérapie sont les granulocytes, les plaquettes et à un moindre degré les érythrocytes.

Les agents anticancéreux n'ont pas tous la même toxicité hématopoïétique. Le cyclophosphamide a le potentiel toxique le plus important. La vincristine et la L-asparaginase ont peu de toxicité hématologique.

Après administration d'un agent anticancéreux, la toxicité hématologique intervient après un temps de latence d'autant plus long que la demi-vie des cellules dans le sang est importante. Leucopénie et thrombopénie sont les signes les plus précoces de l'hypoplasie médullaire. L'anémie se développe plus tardivement compte tenu de la durée de vie plus longue des globules rouges. Il s'agit alors une anémie de maladie chronique, liée à l'impact des agents chimiothérapeutiques sur les précurseurs des érythroïdes.

Le nadir correspond au minimum de la numération cellulaire. Pour les plaquettes et les granulocytes, il intervient généralement entre le cinquième et le septième jour après l'administration. La récupération est généralement complète en trois semaines, d'où le rythme et la fréquence d'administration de la majorité des anticancéreux.

Avant chaque injection d'anticancéreux, la numération sanguine est contrôlée. La chimiothérapie ne sera pas réalisée si la numération des leucocytes est inférieure à $4000/\text{mm}^3$, si celle des granulocytes est inférieure à $2500/\text{mm}^3$, si les plaquettes sont inférieures à $100000/\text{mm}^3$ et s'il existe une anémie.

Afin de permettre une meilleure récupération de la moelle osseuse, il est préférable d'administrer des fortes doses à intervalles longs que de sous-doser et de rapprocher les administrations.

En cas de toxicité hématologique importante, il faut suspendre la chimiothérapie et mettre l'animal au repos complet. Lors de neutropénie sans hyperthermie, une antibioprophylaxie sera mise en place à l'aide d'un antibiotique à large spectre par voie orale. Si la neutropénie est accompagnée d'une hyperthermie, il faut mettre en place une antibiothérapie par voie intraveineuse.

b) Toxicité digestive

La toxicité digestive peut se manifester selon deux modalités dont le pronostic et le traitement sont fondamentalement différents :

Syndrome anorexie – nausées – vomissements : Ce syndrome est lié à l'action des anticancéreux sur le centre du vomissement et à l'exacerbation des sécrétions gastro-intestinales et du péristaltisme. Il se manifeste par de l'anorexie, des nausées et parfois des vomissements dans les 24 – 48 heures qui suivent l'administration des anticancéreux. Des antiémétiques et des pansements gastro-intestinaux permettent généralement d'atténuer les symptômes. Les anticancéreux provoquant ce syndrome sont : le cisplatine, l'adriamycine et le cyclophosphamide.

Syndrome vomissement – diarrhée – déshydratation : La cytotoxicité des anticancéreux vis-à-vis des tissus à renouvellement rapide peut entraîner une érosion sévère de la muqueuse gastro-intestinale à l'origine d'une gastro-entérite sévère, parfois hémorragique. Ce syndrome se manifeste dans les 4 à 5 jours qui suivent l'administration des anticancéreux. Ce type de toxicité est relativement rare mais étant donné le risque de déshydratation rapide, elle nécessite une thérapeutique agressive d'emblée : réhydratation parentérale, traitement symptomatique, antibiotiques. L'anticancéreux susceptible de provoquer cette toxicité est principalement le cyclophosphamide.

c) L'alopecie

L'alopecie est beaucoup moins marquée chez les animaux domestiques que chez l'homme. Elle est liée à la mise au repos des follicules pileux et elle est totalement réversible à l'arrêt du traitement. La vincristine et la cyclophosphamide entraînent une chute de poils progressive alors que l'adriamycine peut rarement entraîner une chute importante de poils après une injection.

d) Le syndrome de lyse tumorale aiguë

Le syndrome de lyse tumorale aiguë est rare chez les carnivores domestiques. Il est possible dans le cas d'une tumeur volumineuse et très chimiosensible et concerne plutôt les lymphomes multicentriques (DELISLE, 1990).

Ce syndrome correspond à la libération dans le sang circulant de grandes quantités de substances normalement intra-cellulaires suite à une lyse brutale des cellules cancéreuses.

Il se manifeste dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie par des symptômes non spécifiques : vomissements, diarrhée, abattement...

CALIA et al. (1996) ont fait une étude sur un chat atteint de lymphome médiastinal, traité en premier lieu par la L-asparaginase (400 mg/kg) et par la prednisone (5 mg bid) et développant un syndrome de lyse tumorale aiguë dans les 2 jours suivant l'administration de L-asparaginase. Les principaux troubles observés alors sont l'hyperphosphatémie, l'hyperkaliémie et l'acidose. Ces troubles sont dus à la cytolyse tumorale.

2) Toxicité spécifique

La toxicité spécifique des agents anticancéreux est liée à des particularités métaboliques ou pharmacocinétiques d'une molécule (DELISLE, 1990).

a) Médicaments interdits chez le chat

Il existe deux anticancéreux qui sont formellement contre-indiqués chez le chat : le cisplatine qui provoque un œdème pulmonaire aiguë et le 5-fluorouracil à l'origine de neurotoxicité majeure même à faibles doses.

b) Nécrose cutanée : vincristine, adriamycine

La vincristine peut provoquer des phlébites, voire des nécroses cutanées lors d'infection péri-veineuse. Les injections péri-veineuses d'adriamycine sont par contre catastrophiques : les nécroses cutanées s'étendent et ne cicatrisent pas. Le seul traitement efficace est le parage chirurgical en tissus sain.

La prévention de ces accidents est l'injection intraveineuse stricte avec mise en place d'un cathéter et vérification de son bon fonctionnement.

c) Cardio-toxicité cumulative : adriamycine

Chez le chien, et à un moindre degré chez le chat, l'adriamycine possède une toxicité cardiaque cumulative.

Elle apparaît à partir d'une dose cumulée de 180 mg/m² et elle est quasi systématique au-dessus de 250 mg/m².

Cette toxicité se caractérise par une altération progressive de la contractilité du myocarde.

La diminution de la fraction de raccourcissement, mesurée par échocardiographie, semble actuellement la meilleure estimation de la toxicité myocardique de l'adriamycine. Il est conseillé de faire une échocardiographie avant la première injection et après la quatrième injection.

d) Neuro-toxicité : Vincristine

A plus ou moins long terme, la vincristine peut entraîner des neuropathies périphériques (constipation chronique, plantigradie réversible à l'arrêt de la

chimiothérapie). Cette toxicité n'est pas connue chez le chien, seulement chez le chat. C'est une toxicité chronique non cumulative et réversible à l'arrêt du traitement.

e) Néphro-toxicité : Adriamycine

L'adriamycine est beaucoup plus néphro-toxique chez le chat que chez le chien : le chat est susceptible de développer une insuffisance rénale chronique au fur et à mesure des cycles de chimiothérapie.

Il faut donc contrôler la fonction rénale à chaque injection d'adriamycine.

f) Cystite hémorragique : Cyclophosphamide

L'acréoline est un métabolite inactif de la cyclophosphamide. Elle est très irritante pour les muqueuses et est éliminée par le rein. Elle est donc susceptible, chez le chien, et moins chez le chat, d'entraîner des cystites hémorragiques si l'urine stagne trop longtemps dans la vessie.

Si des symptômes de cystite apparaissent, le traitement doit être interrompu. L'élimination des métabolites alkylants doit être favorisée en provoquant une diurèse très importante.

g) Réactions allergiques : L-asparaginase

La nature protéique de la L-asparaginase est susceptible de provoquer des chocs anaphylactiques.

h) Choc histaminique : adriamycine

Le choc histaminique se manifeste au moment de l'injection. Il est dû à un phénomène de dégranulation des basophiles. Il se manifeste par la salivation excessive, tremblements, nausées, hyperhémie cutanée.

i) Toxicité de la doxorubicine

La doxorubicine est couramment utilisée chez le chien pour le traitement du lymphome. Néanmoins, chez le chat apparaît une toxicité significative dès trois semaines de traitement à la dose de 30 mg/m² IV. Par contre, à des doses plus faibles comme 20 mg/m² IV ou 1 mg/kg IV, la doxorubicine peut être utilisée sans toxicité significative (KRISTAL et al., 2001).

D'après MAULDIN et al. (1988), MOORE et al. (1995), O'KEEFE et al. (1993), la toxicité majeure observée lors de l'utilisation de la doxorubicine se résume en : anorexie profonde, myélosuppression, de sévères dommages causés sur les tissus en cas d'administration péri-veineuse, vomissements, diarrhée et neutropénie.

La toxicité cardiaque est peu étudiée chez le chat mais aucun document n'indique une résistance du chat par rapport aux dommages du myocarde. La toxicité rénale a été observée expérimentalement chez les rats et les lapins et a été reportée

chez le chat. MOORE *et al.* (1996) ont réalisé un étude portant sur des chats atteints de lymphome de différents types anatomiques et traités avec le protocole COP en induction et en maintenance soit avec COP soit avec la doxorubicine. Lorsque la dose cumulative atteint 70 mg/m², aucune lésion myocardique n'est observée. Lorsque cette dose est de 175 mg/m², on observe de multiples vésicules intracellulaires dans les fibres myocardiques, ce qui signifie qu'il y a cardiotoxicose. Une échocardiographie de chats ayant reçus une dose cumulative de 150 mg/m² montre une diminution de la fraction de raccourcissement. Dans tous les cas, aucune pathologie cardiaque n'est réellement évidente.

j) Toxicité des corticostéroïdes

La toxicité des corticostéroïdes se manifeste par tous les signes cliniques et biologiques de l'hypercorticisme : polyuro-polydipsie, ulcérations digestives, pancréatite aiguë, alopecie diffuse, diabète sucré.

III- TRAITEMENTS ADJUVANTS

A) Traitement antiviral

Le traitement antiviral consiste à essayer de traiter le FIV et le FeLV. Jusqu'à présent, l'essentiel du traitement contre le FIV, outre le contrôle des infections secondaires à l'aide d'antibiotiques, s'appuyait sur l'administration de corticoïdes ou d'acétate de mégestrol (THIRY, 1996). Récemment, à l'instar des traitements proposés lors d'infection par le HIV, les inhibiteurs de l'enzyme virale transcriptase inverse (AZT, DDC, DDI) ont été testés chez le chat. L'administration de deux molécules, des nucléosides acycliques (FPMPA et PMEA), a nettement amélioré les paramètres cliniques et immunologiques de chats séropositifs (SWENSON *et al.*, 1991).

Le développement ultérieur de cette approche résidera probablement dans l'emploi simultané de plusieurs antiviraux, en associant aux inhibiteurs de la transcriptase inverse des inhibiteurs de la protéase virale.

NELSON *et al.* (1995) ont étudié des chats atteints de FeLV et traités soit avec la diéthylcarbamazine (DEC) soit avec la 3'-acido-3'-déoxythymidine (AZT) soit avec un placebo. L'étude montre que l'administration des traitements prolonge la vie des animaux, avec moins d'effets secondaires comme la neutropénie pour le traitement à base de DEC. De plus la DEC posséderait un effet immunomodulateur, en ayant une influence positive sur les paramètres immunologiques, comme la réponse immunitaire. Le provirus FeLV n'est plus détecté chez les chats après 6 à 10 semaines de traitement à l'AZT, alors que l'on peut encore trouver le provirus chez les chats traités à la DEC. Ceci suggère que le provirus infecte plutôt les cellules CD4+, phénomène inhibé par l'AZT.

Tout comme les chats traités avec le placebo, les chats traités avec la DEC ont déclaré un lymphome mais leur médiane de survie est plus longue (70 semaines contre 35 pour ceux non traités). Le traitement à l'AZT inhibe le développement des lymphomes. Ceci est attribué au fait que l'AZT réduit la virémie et autorise le développement d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre les antigènes

viraux, ce qui maintient des conditions d'infections latentes et prévient le développement de maladies.

L'AZT et la DEC sont capables d'améliorer le pronostic de survie. L'AZT agit en prévenant la virémie et l'immunosuppression associée. Le mécanisme d'action de la DEC est mal connu.

B) Supplémentation nutritionnelle

1) Principe

Les études réalisées sur la cachexie de l'animal cancéreux ont mis en évidence la théorie parasitaire du cancer. Cette théorie est très intéressante car en carençant la tumeur au profit de l'hôte, non seulement l'état de cachexie cancéreuse peut être amélioré (reprise du poids) , mais la réaction immunitaire antitumorale augmente notablement.

Lorsque la cachexie cancéreuse est déjà installée, il est nécessaire de la traiter pour améliorer la qualité de vie de l'animal et aussi pour permettre la mise en œuvre de traitements anticancéreux efficaces.

2) Altérations métaboliques liées au cancer

Les animaux cancéreux ont une insulïnémie élevée. Ce serait liée à une insulïnorésistance périphérique. La tumeur est seulement capable de fabriquer l'ATP nécessaire à sa croissance en utilisant les glucides simples, par l'intermédiaire de la glycolyse anaérobie.

Il semblerait que le remplacement des glucides simples dans la ration des animaux porteurs de lymphomes malins par des lipides ait montré une reprise de poids et une meilleure réponse à la chimiothérapie. L'alimentation des animaux cancéreux à base d'acides gras insaturés interviendrait dans la prévention de la cachexie cancéreuse. Certains acides gras polyinsaturés de la lignée oméga 3 auraient même une activité anticancéreuse proprement dite comme l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque. De même la correction des déficits en certains acides aminés peut être très bénéfique dans la lutte anticancéreuse, notamment en améliorant la réaction immunitaire.

3) Alimentation spéciale

Un aliment spécifiquement conçu selon les principes de la théorie parasitaire du cancer a été utilisé chez les chiens atteints de lymphome malin. Des études ont montré une meilleure réponse à la chimiothérapie avec augmentation de la survie des chiens porteurs de lymphomes malins et nourris avec cet aliment par rapport aux chiens traités par chimiothérapie et recevant un régime conventionnel.

Cet aliment est le N/D de Hill's, il est pauvre en glucides, riches en acides gras polyinsaturés et en protéines de haute valeur biologique et supplémenté en arginine.

Lorsque l'animal ne se nourrit plus spontanément et que l'appareil digestif est toujours fonctionnel, le clinicien a tout intérêt à mettre en œuvre des techniques d'alimentation entérale forcée (sondes naso-oesophagiennes).

L'alimentation parentérale est toujours moins efficace que l'alimentation entérale. Compte tenu du métabolisme particulier de la tumeur, il n'est pas recommandé d'utiliser des solutés de perfusion contenant du glucose ou des lactates.

IV- PREVENTION

A) Vaccination contre le FeLV

1) Type de vaccin

Selon THIRY (1996), les vaccins contre le FeLV peuvent être répartis en deux catégories : les vaccins inactivés et les vaccins produits par génie génétique. Les vaccins inactivés sont constitués de virus produits en culture de cellules, telles que les cellules FL74, infectées de manière persistante par les trois sous-types A, B et C. Alternativement, ils peuvent ne contenir que les sous-types A et B. L'autre vaccin est obtenu par génie génétique : la protéine p45, fraction de la glycoprotéine gp70, est exprimée en *E. Coli* et est présente dans un vaccin sous-unitaire.

2) Mode d'administration

D'après THIRY (1996), GUEGUEN *et al.* (2000), la vaccination est efficace (autour de 80 %) chez le chat. Appliquée au chat virémique ou au porteur latent du virus, la vaccination ne provoque pas de conséquence indésirable, mais elle est inutile.

Deux doses de vaccins sont administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire à 3 à 4 semaines d'intervalle chez les chatons à partir de l'âge de 8 à 9 semaines. La vaccination est répétée chaque année.

Il est conseillé de tester le chat avant la vaccination sinon il sera impossible ultérieurement de préciser si une éventuelle infection est survenue avant ou après la vaccination.

B) Contrôle de l'infection par le FeLV

Le tableau XIV présente un programme de contrôle de l'infection par le FeLV. Il consiste à éviter tout contact entre animaux sains et chats contaminés. La détection des animaux se fait par la méthode ELISA. Elle permet de détecter les animaux virémiques (dont certains sont virémiques transitoires). Les animaux positifs au test sont éliminés. Il est impossible de gérer la présence simultanée dans une chatterie de chats positifs et de chats négatifs. Les chattes FeLV positives ne devraient plus se reproduire, car elles vont donner systématiquement des chatons infectés de manière persistante.

Tableau XIV : Programme de contrôle de l'infection par le FeLV, d'après THIRY (1996)

Etape	Mesure associée
1	Tester tous les chats pour le FeLV
2	Séparer les FeLV positifs des FeLV négatifs Pas d'achat ni de sortie de chats

	Désinfection du matériel et des instruments
3	Tester les chats après 12 semaines
4	Les chats FeLV positifs sont considérés comme virémiques persistants. Ils sont euthanasiés ou isolés de manière permanente. Les chats FeLV négatifs sont considérés non infectés par du FeLV infectieux. Si des chats deviennent positifs, on recommence à partir du stade 2.
5	Retester tous les chats tous les 6-12 mois Tester tous les chats avant leur admission Isoler les entrants durant 12 semaines et les retester avant de les mélanger aux autres chats.

V- PRONOSTIC POUR LES ANIMAUX TRAITES

A) Fonction de la localisation du lymphome

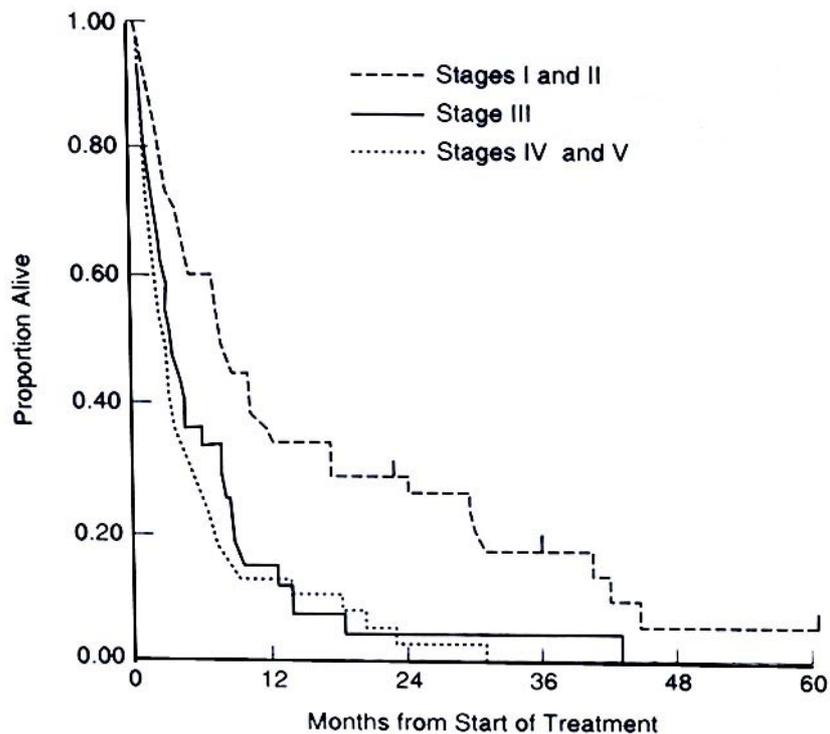
D'après MAC EWEN (1996), une étude réalisée en 1987 portant sur 38 chats atteints de lymphome et traités avec COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) a montré une rémission complète dans 79 % des cas. La médiane de survie est de 5 mois, avec 9 chats ayant une rémission complète à 1 an.

Une autre étude, dont les résultats sont reportés dans le tableau VI, portant sur 75 chats également atteints de lymphome et traités avec vincristine, cyclophosphamide, methotrexate avec ou sans prednisone et L-asparaginase, a montré une médiane de rémission complète de 4 mois et la médiane de survie pour tous les chats est de 2 mois. En fait la réponse et sa durée dépendent de la localisation du lymphome. Par exemple, pour le lymphome médiastinal, le taux de réponse est de 45 % avec une médiane de survie de 1,5 mois.

B) Fonction du stade de la maladie

Le tableau XIII présente également une étude réalisée en 1989 sur 102 chats atteints de lymphome et traités avec vincristine, L-asparaginase, cyclophosphamide, methotrexate et prednisone. 63 % des chats ont une rémission complète et la médiane de survie est de 7 mois, avec 30 % de survie à un an. Sur la figure 11, il apparaît que les chats atteints de lymphome aux stades I et II ont une médiane de survie de 7,6 mois et statistiquement le pronostic est meilleur que pour les stades III, IV et V du lymphome, dont la médiane de survie est de 2,5 à 3 mois.

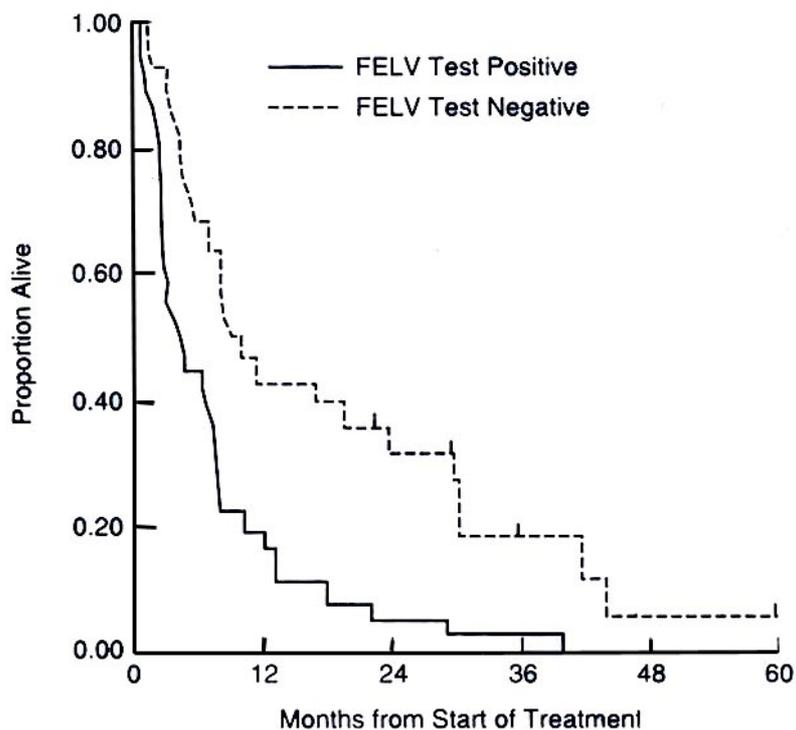
Figure 11 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement et en fonction du stade du lymphome, d'après MAC EWEN (1996)



C) Fonction du statut FeLV

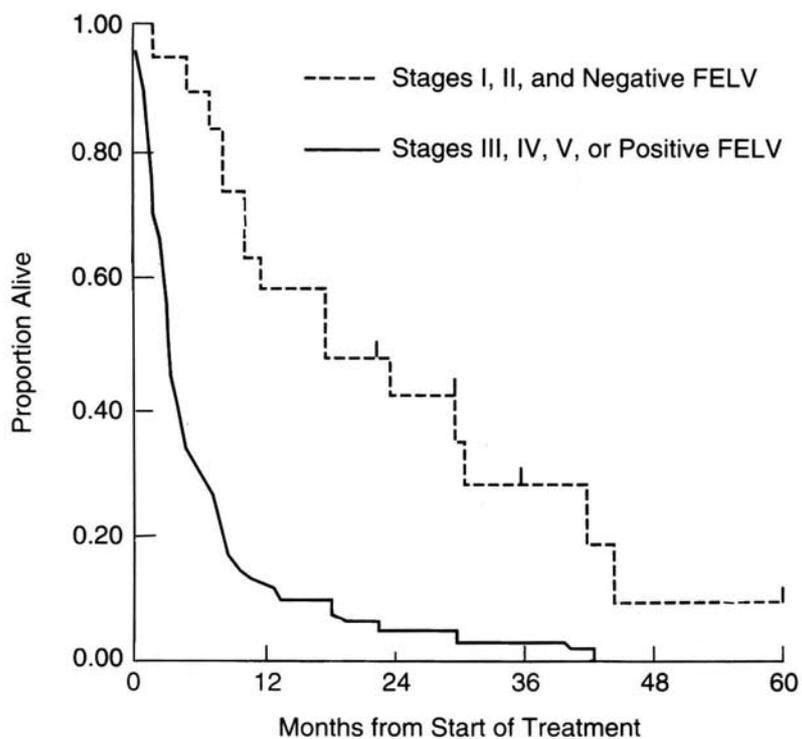
D'après MOONEY *et al.* (1989), SHELTON *et al.* (1989), SHELTON *et al.* (1990), MAC EWEN (1996), tous types de lymphomes confondus, le statut FeLV de l'animal est un facteur très important pour le pronostic. Les chats FeLV négatifs ont une médiane de survie de 7 mois alors qu'elle est de 3,5 mois pour les chats FeLV positifs. Pour ceux dont la rémission est complète, la médiane de survie des chats négatifs est de 9 mois alors qu'elle est de 4,5 mois pour les chats FeLV positifs. Sur la figure 12, il apparaît que les chats FeLV positifs répondent moins bien à la chimiothérapie que les chats FeLV négatifs.

Figure 12 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement et du statut FeLV, d'après MAC EWEN (1996)



Sur le figure 13, il apparaît que le meilleur pronostic est une survie à 17 mois pour les chats FeLV négatifs et présentant un lymphome de stade I ou II.

Figure 13 : Taux de survie en fonction de l'avancement du traitement, du stade du lymphome et du statut FeLV du chat, d'après MAC EWEN (1996)



CONCLUSION

La connaissance de l'histologie et l'organisation fonctionnelle du tissu lymphoïde ainsi que ses modifications au cours de la réponse immunitaire représente la base des classifications actuelles du lymphome malin. Le lymphome médiastinal est un lymphome B ou T de haut grade de malignité.

Le lymphome médiastinal atteint plutôt les chats jeunes, infectés par le virus leucémogène félin. L'infection simultanée par le virus de l'immunodéficience féline quintuple le risque de développement de ces tumeurs. Dyspnée, dysphagie, anémie, anorexie, cachexie paranéoplasique et neutrophilie sont les principaux symptômes. La radiographie thoracique dans un premier temps, puis la cytoponction et l'analyse de l'épanchement pleural dans un second temps, permettent d'arriver au diagnostic final dans 80 % des cas.

Le traitement et le pronostic sont fonction du stade de la maladie, de l'envahissement ou non de la moelle osseuse par les cellules tumorales. Actuellement les protocoles chimiothérapeutiques permettent d'obtenir une rémission de 6 mois en moyenne.

La chimiothérapie est en évolution constante et de nouvelles molécules sont à l'étude. Ces dernières permettront-elles d'allonger l'espérance de vie des animaux malades ?

La prophylaxie du FeLV est en plein essor. Les laboratoires développent l'efficacité des valences des vaccins existants. L'une des conséquences pratiques à espérer sera sans doute la nette diminution de l'incidence du lymphome médiastinal chez le chat.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER R, ROBINSON WF, MILLS JN, SHERRY CR, SHERARD E, PATERSON AJ *et al.* (1989) Isolation of feline immunodeficiency virus from three cats with lymphoma. *Aust. Vet. Pract.*, **19**, 93-97
2. BARON T. (1986) *Contribution à l'étude clinique et histologique des hémopathies malignes lymphoïdes du chien*. Thèse Méd. Vét., Lyon, N° 82, 95p
3. BARON T, MAGNOL J-P, BRYON PA. (1990) Apport de l'histologie dans les tumeurs lymphoïdes chez le chien. *Le Point Vét.*, **21**, N° 126, 43-48
4. BARTHEZ P. (1990) Imagerie médicale en cancérologie. *Rec. Med. Vet.*, **166**, 963-972
5. BEATTY JA, CALLANAN JJ, TERRY A, JARRETT O, NEIL JC. (1998) Molecular and immunophenotypical characterization of a feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma : a direct role for FIV in B-lymphocyte transformation?. *J. Virol.*, **72**, N° 1, 767-771
6. BEATTY JA, LAWRENCE CE, CALLANAN JJ, GRANT CK, GAULT EA, NEIL JC *et al.* (1998) Feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma : a potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **65**, 309-322
7. BEGON D, STAMBOULI F, GAILLOT H, MARESCAUX L, RUEL Y. (1999) *Radiographie thoracique*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Fonctionnelle de Radiologie. 69p
8. BREUER W, HERMANN W. (1998) Classification of lymphohaemopoietic neoplasias (LHN) in dogs and cats. *Eur. J. Vet. Pathol.*, **4**, N° 3, 5-20
9. CALIA C, HOHENHAUS A, FOX P, MELEO K. (1996) Acute tumor lysis syndrome in a cat with lymphoma., *J. Vet. Intern. Med.*, **10**, 409-411
10. CALLANAN JJ, JONES BA, IRVINE J, WILLETT BJ, MCCANDLISH IAP, JARRETT O. (1996) Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Vet. Pathol.*, **33**, 264-272
11. CALLANAN JJ, MCCANDLISH IAP, O'NEIL B, LAWRENCE C, RIGBY M, PACITTI AM *et al.* (1992) Lymphosarcoma in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Rec.*, **130**, 293-295
12. CARTER RF, VALLI VEO, LUMSDEN JH. (1986) The cytology, histology and prevalence of cell types in canine lymphoma classified according to the National Cancer Institute working formulation. *Can. J. Vet. Res.*, **50**, 154-164
13. COTTER SM (1983) Treatment of lymphoma and leukaemia with cyclophosphamide, vincristine and prednisone : II. Treatment of cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **19**, 166-172



14. COTTER SM, ESSEX M, MCLANE MF. (1980) Chemotherapy and passive immunotherapy in naturally occurring feline mediastinal lymphoma. *In* : HARDY WD, ESSEX M, MCCLELLAND AJ, editors. *Feline leukaemia virus*. New York : Elsevier North Holland, 219-225
15. COURT EA, WATSON ADJ, PAESTON AE. (1997) Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma., *Aust. Vet. J.*, **75**, 424-427
16. DAVIES C, FORRESTER SD. (1996) Pleural effusion in cats : 82 cases (1987 to 1995). *J. Small Anim. Pract.*, **37**, 217-224
17. DAY MJ. (1997) Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **38**, 393-403
18. DELISLE F. (1990) Chimiothérapie anticancéreuse. *Rec. Med. Vét.*, **166**, 1009-1022
19. DELISLE (2001) *Cancérologie*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 82p
20. DELISLE F, DEVAUCHELLE P. (1990) Thérapeutique anticancéreuse : la décision thérapeutique. *Rec. Med. Vét.*, **166**, 995-997
21. DELVERDIER M, BUCHET B, VAN HAVERBEKE G. (1988) Histologie et cytologie des lymphomes malins canins étude comparative des classifications actuelles. *Rev. Méd. Vét.*, **130**, 1141-1150
22. ENDO Y, CHO KW, NISHIGAKI K. (1997) Molecular characteristics of malignant lymphomas in cats naturally infected with the feline immunodeficiency virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **57**, 153-167
23. FEDER BM, HURVITZ A. (1990) Feline immunodeficiency virus infection in 100 cats and association with lymphoma. *J. Vet. Int. Med.*, **4**, 110
24. FONTAINE JJ. (1996) *Histologie générale du système hémato – lymphopoïétique : Les lymphocytes et l'organisation générale du système lymphoïde*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique d'Histologie – Anatomie pathologique. 19p
25. FONTAINE JJ. (1998) *Histologie spéciale des organes lymphoïdes*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique d'Histologie – Anatomie Pathologique. 31p
26. FORD RB. (1990) FeLV-induced cancer. *Vet. Techn.*, **11**, 521-526
27. FOURNEL C, JONGH O, RANCHERE D, MAGNOL JP. (1990) Cytologie des épanchements cancéreux. *Rec. Méd. Vét.*, **166**, 983-993
28. FOURNEL-FLEURY C, MAGNOL JP, BRICAIRE P, MARCHAL T, CHABANNE L, DELVERDIER *et al.* (1997) Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas : comparison with human non-hodgkin's lymphomas. *J. Comp. Pathol.*, **117**, 35-59
29. FROMONT E, SAGER A, LEGER F, BOURGUEMESTRE F, JOUQUELET E, STAHL P *et al.* (2000) Prevalence and pathogenicity of retroviruses in wildcats in France. *Vet. Rec.*, **146**, 317-319

30. GABOR LJ, CANFIELD PJ, MALIK R. (1999) Immunophenotypical and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, **77**, 436-441
31. GABOR LJ, CANFIELD PJ, MALIK R. (2000) Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma., *Aust. Vet. J.*, **78**, 456-461
32. GABOR LJ, LOVE DN, MALIK R, CANFIELD PJ. (2001) Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, **79**, N° 8, 540-545
33. GABOR LJ, JACKSON ML, TRASK B, MALIK R, CANFIELD PJ. (2001) Feline leukaemia virus status of australian cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, **79** N° 7, 476-481
34. GRINDEM CB, PERMAN V, STEVENS JB. (1985) Morphologic classification and clinical and pathologic characteristics of spontaneous leukemia in 10 cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **21**, 227-236
35. GRUFFYLD-JONES TJ, GASKELL CJ. (1979) Clinical and radiographical features of anterior mediastinal lymphosarcoma in the cat : a review of 30 cases. *Vet. Rec.*, **104**, 304-307
37. GUEGUEN S, MARTIN V, BONNET L, SAUNIER D, MAHL P, AUBERT A. (2000) Safety and efficacy of a recombinant FeLV vaccine combined with a live feline rhinitracheitis, calicivirus and panleucopenia vaccine. *Vet. Rec.*, **146**, 380-381
38. GUELFY JF. (1990) Modifications hématologiques lors de cancer chez le chien et le chat. *Rec. Med. Vét.*, **166**, 955-961
39. GUILLERMO COUTO C. (2000) Advances in the treatment of the cat with lymphoma in practice. *J. Feline Med. Surg.*, **2**, 95-100
40. GUILLERMO COUTO C. (2001) What is new on feline lymphoma ?. *J. Feline Med. Surg.*, **3**, 171-176
41. HARDY WD. (1981) Haematopoietic tumours in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **17**, 921-940
42. HARDY WD. (1981) The feline leukaemia virus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **17**, 951-980
43. HAUSER B, METTLER F. (1984) Malignant thymoma in a cat. *J. Comp. Pathol.*, **94**, 311-313
44. HAYES H. (1994) Cancer prevalence in domestic cats. *J. Nat. Canc. Inst.*, **86**, 335
45. HOLMBERG CA, MANNING JS, OSBURN BI. (1976) Feline malignant lymphomas : comparison of morphologic and immunologic characteristics. *Am. J. Vet. Res.*, **37**, N° 12, 1455-1459
46. HOOVER EA, MULLINS JI. (1991) Feline leukemia virus infection and diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **199**, 1287-1297
47. HUTSON CA, RIDEOUT BA, PEDERSEN NC. (1991) Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of Southern California. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **199**, 1357-1362

48. JARRETT WFH, MACKEY LJ. (1974) II. Neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. *Bull. Wild. Hlth. Org.*, **50**, 21-34
49. KRISTAL O, LANA S, OGILVIE G, RAND W, COTTER S, MOORE A. (2001) Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma : a retrospective study of 19 cases (1994-1997)., *J. Vet. Intern. Med.*, **15**, 125-130
50. MACEWEN EG. (1996) Feline lymphoma and leukaemia. *In* : WITHROW SJ, MACEWEN EG. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia : Saunders, 479-495
51. MALIK R, GABOR LJ, FOSTER, MCCORKELL BE, CANFIELD PJ. (2001) Therapy for Australian cats with lymphosarcoma., *Aust. Vet. J.*, **79**, 808-817
52. MALIK R, GABOR L, HUNT GB, CHURCH DB, BARRS VR, CHURCHER R et al. (1997) Benign cranial mediastinal lesions in three cats. *Aust. Vet. J.*, **75**, 183-187
53. MAULDIN GN, MATUS RE, PATNAIK AK. (1988) Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **2**, 60-65
54. MOONEY SC, HAYES AA, MACEWEN EG, MATUS RE, GEARY A, SHURGOT BA. (1989) Treatment and prognostic factors in lymphoma in cats : 103 cases (1977-1981). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **194**, 696-699
55. MOORE AS, RUSLANDER D, COTTER SM, RAND W, L'HEUREUX D. (1995) Efficacy of, and toxicoses associated with, oral idarubicin administration in cats with neoplasia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206**, 1550-1554
56. MOORE AS, COTTER SM, FRIMBERGER AE, WOOD A, RAND W, L'HEUREUX D. (1996) A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, **10**, 372-375
57. MUELHLEK SD, MCKENNA RD, ARTHUR DC, PARKIN JL, BRUNNING RD (1984) Transformation of chronic myelogenous leukaemia : clinical, morphologic and cytogenetic features. *Am. J. Clin. Pathol.*, **82**, 1-14
58. NELSON P, SELTON R, NOVOTNEY C, DEVERA C, DAVIDIAN M, ENGLISH R et al. (1995) Therapeutic effects of diethylcarbamazine and 3'-azido-3'-deoxythymidine on feline leukaemia virus lymphoma formation. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **46**, 181-194
59. O'KEEFE DA, SISSON DD, GELBERG HB. (1993) Systemic toxicity associated with doxorubicin administration in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **7**, 309-317
60. PAGES JP, FABRIES L, CASTEIGNAU M. (2002) Quatre cas d'hypercalcémies dues à une tumeur du médiastin antérieur : intérêt du dosage de la PTH. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **2**, 147-151
61. PEASTON AE, MADDISON JE. (1999) Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, **77**, 442-444
62. PEDERSON NC. (1988) Feline immunodeficiency virus infection. *In* : *Feline infectious diseases*
63. PEDERSEN NC, HO EW, BROWN ML, YAMAMOTO JK. (1987) Isolation of a T-lymphotrophic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science*, **235**, 290-293

64. POLI A, ABRAMO F, BALDINOTTI F, PISTELLO M, DA PRATO L, BENDINELLI M. (1994) Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J. Comp. Pathol.*, **110**, 319-328
65. ROHN JL, LINENBERGER ML, HOOVER EA, OVERBAUGH J. (1994) Evolution of feline leukaemia virus and virus variant genomes with insertions, deletions, and defective envelope genes in infected cats with tumors. *J. Vir.*, **68**, 2458-2467
66. ROJKO JL, KOCIBA GJ, ABKOWITZ JL. (1989) Feline lymphoma : immunological and cytochemical characterization. *Canc. Res.*, **49**, 345-351
67. ROSENTHAL S, CANELLOS GP, DE VITA VT, GRALNICK HR. (1977) Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukaemia. *Blood*, **49**, 705-714
68. SABINE M, MICHELSEN J, THOMAS F, ZHENG M. (1988) Feline AIDS. *Aust. Vet. Pract.*, **18**, 105-107
69. SAVARY KC, PRICE GS, VADEN SL. (2000) Hypercalcemia in cats : a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J. Vet. Intern. Med.*, **14**, 184-189
70. SHELTON GH, MCKIM KD, COOLEY PL, DICE PF, RUSSEL RG, GRANT CK. (1989) Feline leukemia virus and immunodeficiency virus infections in a cat with lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **194**, 249-252
71. SHELTON GH, GRANT CK, COTTER SM (1990) Feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infections and their relation-ship to lymphoid malignancies in cats : a retrospective study (1968-1988). *J. Acquir. Immuno. Def. Synd.*, **3**, 623-630
72. STARKEY CR, LOBELLE-RICH PA, GRANGER S, BRIGHTMAN BK, FAN H, LEVY LS. (1998) Tumorigenic potential of a recombinant retrovirus containing sequences from moloney murine leukaemia virus and feline leukaemia virus. *J. Virol.*, **72**, N° 2, 1078-1084
73. SWENSON CL, POLAS PJ, CHENEY CM, KOCIBA GJ, MATHES LE. (1991) Prophylactic and therapeutic effects of phosphonoformate against feline leukaemia virus in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, **52**, 2010-2015
74. TIERNY D. La chimiothérapie et la radiothérapie : de l'indication à la mise en œuvre.
75. THIRY E. (1996) *Pathologie infectieuse virale des carnivores domestiques et des équidés*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et université de Liège. 123p
76. VALLI VE, JACOBS RM, PARODI AL *et al.* (2002) *Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals*. 2nd ed. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, 120p.
77. VALLI VE, JACOBS RM, NORRIS A, COUTO CG, MORRISON WB, MCCAWE D *et al.* (2000) The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **12**, 295-306
78. WALTON RM, HENDRICK MJ. (2001) Feline Hodgkin's-Like lymphoma : 20 cases (1992-1999). *Vet. Pathol.*, **38**, 504-511

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Kiel du lymphome non-Hodgkinien chez l'homme, supplémentée par quelques entités décrits dans la classification REAL, appliquée au chien et au chat (d'après BREUER et HERMANN, 1998).

Lymphomes chez l'homme		Lymphomes chez le chien et le chat
Lymphomes de type B	Lymphomes de type T	
Lymphomes de bas grade de malignité		
Lymphocytaire B <i>(Leucémie lymphocytaire chronique)</i> <i>(Leucémie prolymphocytaire)</i> <i>(leucémie à tricholeucocytes)</i> Immunocytaire Plasmocytaire Centroblastique-centrocytaire Centrocytaire Monocytaire B <i>(Lymphome à cellules de zone marginale)</i> Type MALT	Lymphocytaire T <i>(Leucémie lymphocytaire chronique)</i> <i>(Leucémie lymphocytaire granulaire)</i> <i>(Leucémie prolymphocytaire)</i> Lymphome à cellules T cérébriforme, petites cellules <i>(Mycosis fungoides)</i> <i>(Syndrome de Sézary)</i> Lymphoépithélioïde Angioimmunoblastique Lymphome de zone T Lymphome T à petites cellules pléiomorphiques	Lymphome lymphocytaire Immunocytaire Plasmocytaire extramédullaire Centrocytaire Centroblastique-centrocytaire Lymphome cérébriforme à petites cellules Lymphome à petites cellules pléiomorphiques
Lymphomes de haut grade de malignité		
Centroblastique Immunoblastique B Lymphome anaplasique à larges cellules Lymphoblastique B Lymphome de Burkitt	Lymphome à grandes ou moyennes cellules pléiomorphiques Immunoblastique T Lymphome anaplasique à larges cellules Lymphoblastique T	Centroblastique Immunoblastique Lymphoblastique Lymphome de Burkitt Lymphocytaire granuleux
Entités provenant de la classification REAL		
Plasmocytaire extramédullaire Myélome Lymphome médiastinal primaire à grandes cellules B	Leucémie granuleuse (cellules natural killer) Lymphome T intestinal Lymphome T hépatosplénique	

Annexe 2 : Classification des lymphomes du National Cancer Institute working formulation, d'après VALLI et al.(2000)

Type tumoral
Lymphomes de bas grade de malignité
Leucémie lymphocytaire chronique
Lymphome à petits lymphocytes
Lymphome à petits lymphocytes intermédiaires
Lymphome plasmocytaires à petits lymphocytes
Lymphome folliculaire à petites cellules clivées
Lymphome folliculaire à cellules mixtes
Lymphomes de grade intermédiaire de malignité
Lymphome folliculaire à grandes cellules
Lymphome à petites cellules clivées
Lymphome à cellules mixtes
Lymphome à grandes cellules
Lymphome à grandes cellules clivées
Lymphomes de haut grade de malignité
Leucémie lymphocytaire aiguë
Lymphome immunoblastique
Lymphome immunoblastique à petites cellules
Lymphome immunoblastique polymorphe
Lymphome à petites cellules non-clivées
Lymphome lymphoblastique
Lymphome lymphoblastique à cellules convolutées

Annexe 3 : Classification des leucémies observées chez le chat, d'après MAC EWEN (1996)

Les désordres myéloprolifératifs
<p><i>Granulocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies granuleuses Leucémies éosinophiliques Leucémies basophiliques <p><i>Monocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies monocytaires <p><i>Erythrocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Myéloses érythrémiqes Erythrocytoses primaires <p><i>Mégacaryocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies mégacaryocytaires Thrombocytopénies primaires <p><i>Diverses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies mastocytaires Myélofibroses Histiocytoses malignes Leucémies indifférenciées <p><i>Lignées cellulaires mixtes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies myélomonocytaires Erythroleucémies Syndrome de myélodysplasie
Les désordres lymphoprolifératifs
<p><i>Lymphocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucémies lymphoblastiques aiguës Leucémies lymphoblastiques chroniques

Annexe 4 : Table de conversion poids / surface chez le chat, d'après TIERNY.

Poids (kg)	Surface (m ²)
2,0	0,159

2,2	0,169
2,4	0,179
2,6	0,189
2,8	0,199
3,0	0,208
3,2	0,217
3,4	0,226
3,6	0,235
3,8	0,244
4,0	0,252
4,2	0,260
4,4	0,269
4,6	0,277
4,8	0,285
5,0	0,292

$$\text{Surface (m}^2\text{)} = 10 \times \text{Poids (kg)}^{0,66} / 10^4$$