

## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 152

# **LE LYMPHOME CHEZ LE CHEVAL : ANALYSE RETROSPECTIVE DES SIGNES CLINIQUES RENCONTRES A LA CLINIQUE ET ETAT DES LIEUX DES METHODES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT ACTUELLES**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MELLINGER Manon



## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 152

# **LE LYMPHOME CHEZ LE CHEVAL : ANALYSE RETROSPECTIVE DES SIGNES CLINIQUES RENCONTRES A LA CLINIQUE ET ETAT DES LIEUX DES METHODES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT ACTUELLES**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MELLINGER Manon





## Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGEANT	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur



## **Remerciements au jury**

**À Madame la Professeur Sophie COLLARDEAU-FRACHON,**

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,  
Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ,**

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour m'avoir confié ce travail de thèse et m'avoir fait l'honneur de l'encadrer.  
Pour votre disponibilité, votre réactivité, votre gentillesse et votre bienveillance sans faille,  
tout au long de ce projet.  
Sincères remerciements.

**À Madame la Professeur Vanessa LOUZIER,**

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, en tant que second assesseur.  
Sincères remerciements.



# Table des matières

<b>Table des matières.....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des annexes .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU LYMPHOME CHEZ LE CHEVAL ET ÉTAT DES LIEUX DES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT ACTUELLES.....</b>	<b>18</b>
I.    Classifications des lymphomes .....	19
A.    Classification des lymphomes à l'échelle des tissus .....	19
i.    Lymphome multicentrique .....	20
ii.   Lymphome digestif .....	20
iii.  Lymphome médiastinal .....	21
iv.   Lymphome cutané.....	21
v.    Forme extra-nodale de lymphome .....	22
B.    Classification immunophénotypique des lymphomes .....	23
i.    Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens .....	23
ii.   Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	24
C.    Corrélation entre la classification immunophénotypique des lymphomes et leur localisation tissulaire.....	29
II.   Signes cliniques associés .....	32
A.    Signes cliniques généraux .....	33
i.    Signes paracliniques généraux .....	34
B.    Signes cliniques spécifiques .....	35
i.    Manifestations cutanées et Mycosis fongoïde.....	35
ii.   Manifestations oculaires.....	37
iii.  Manifestations cardio-respiratoires spécifiques.....	38
iv.   Manifestations nerveuses .....	39
III.  Méthodes de diagnostic actuelles .....	40
A.    Analyses sanguines.....	40
i.    Numération Formule Sanguine .....	40
ii.   Analyse des paramètres biochimiques .....	41
B.    Examen d'imagerie.....	41
i.    Échographie.....	41
ii.   Radiographie et thoracoscopie .....	42
C.    Analyses cytologiques et histologiques.....	42
D.    Immunophénotypage et immunohistochimie .....	44
E.    Dosage de la thymidine kinase .....	45
IV.   Méthodes de traitement actuelles .....	48
A.    Traitement chirurgical .....	49
B.    Radiothérapie.....	50
C.    Chimiothérapie .....	51
i.    Protocoles de chimiothérapie .....	51
ii.   Effets secondaires de la chimiothérapie.....	52
iii.  Résultats de la chimiothérapie .....	55
iv.   Coût de la chimiothérapie .....	57
D.    Autres pistes de traitement (immunothérapie, progestérone, TK1).....	59

<b>PARTIE II : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS AU LYMYPHOMME DIAGNOSTIQUÉS À LA CLINÉQUINE .....</b>	<b>62</b>
I. Objectifs de l'étude .....	63
II. Chevaux, matériel et méthode.....	63
A. Recueil des données.....	63
i. Critères d'inclusion .....	63
ii. Critères d'exclusion .....	64
iii. Données relevées.....	64
iv. Signes cliniques relevés .....	64
a) État général, appétit, évolution du poids et température.....	64
b) Système respiratoire.....	65
c) Système cardio-vasculaire .....	65
d) Système digestif.....	66
e) Œdèmes et taille des nœuds lymphatiques .....	66
f) Peau.....	66
g) Yeux et paupières.....	66
v. Signes paracliniques relevés .....	66
a) Numération formule sanguine .....	67
b) Analytes biochimiques et ionogramme.....	67
c) Échographie thoracique et abdominale.....	69
B. Analyse statistique.....	70
III. Résultats.....	71
A. Étude de la population de l'étude .....	71
i. Âge .....	72
ii. Sexe .....	73
iii. Durée d'évolution des signes cliniques avant consultation.....	74
iv. Type de lymphome.....	75
v. Analyse des correspondances multiples.....	76
B. Étude des signes cliniques des chevaux de l'étude.....	83
C. Étude des signes paracliniques des chevaux de l'étude.....	90
IV. Discussion.....	96
A. Population de l'étude.....	96
B. Signes cliniques des chevaux de l'étude.....	97
C. Anomalies sanguines des chevaux de l'étude.....	101
D. Imagerie des chevaux de l'étude .....	102
E. Limites de l'étude .....	104
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>105</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>107</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>113</b>

## Liste des annexes

Annexe 1 : Études publiées depuis 1995 (41, 61, 62).....	115
Annexe 2 : Études publiées depuis 1995 (38,67).....	116
Annexe 3 : Études publiées depuis 1995 (21).....	117
Annexe 4 : Études publiées depuis 1995 (65,56).....	118
Annexe 5 : Études publiées après 1995 (2,43).....	119
Annexe 6 : Études publiées après 1995 (22,20,61).....	120
Annexe 7 : Études publiées après 1995 (44,7,19).....	121
Annexe 8 : Études publiées après 1995 (64,42,35).....	122
Annexe 9 : Études publiées après 1995 (71,45).....	123
Annexe 10 : Études publiées après 1995 (10,39,62).....	124
Annexe 11 : Études publiées après 1995 (63,68,74,46).....	125
Annexe 12 : Études publiées après 1995 (33,40,11).....	126





## Liste des figures

Figure 1 : Photographie des lésions scrotales liées au lymphome cutané chez un étalon, Source : Epstein et al. 2005 (38) .....	36
Figure 2 : Photographie des lésions liées au lymphome cutané chez un cheval, Source : Ness et al. 2015 (12) .....	36
Figure 3: Photographie d'un lymphome cornéoscléral diffus, Source : Knottenbelt et al. 2016 (8) .....	38
Figure 4 : Échographie d'un épanchement pleural : Source : Marianne Depecker.....	41
Figure 5 : Examen cytologique d'un épanchement pleural montrant des lymphocytes anormaux caractéristiques avec un grand noyau et de la chromatine non condensée : Souce : Taintor et Schleis, 2011 (46) .....	43
Figure 6 : Caractéristiques de l'analyse du sérum par la méthode TK210 ELISA et par mesure de l'activité TK1 pour distinguer les patients atteints de cancer du sein des patients non atteints, Source : Kumar et al. 2016 (57).....	46
Figure 7 : Histogramme représentant la répartition de l'âge des chevaux de la population de l'étude.....	72
Figure 8 : Diagramme à secteurs de répartition des sexes des chevaux de la population de l'étude.....	73
Figure 9 : Histogramme représentant la répartition de la durée d'évolution des signes cliniques associés au lymphome des chevaux avant la première consultation à la Clinéquine, au sein de la population de l'étude .....	74
Figure 10 : Diagramme à secteurs de la répartition des types de lymphome présents chez les chevaux de la population de l'étude .....	75
Figure 11 : Graphique représentant le nuage de points des individus dans les dimensions 1 et 2 .....	78
Figure 12 : Histogramme représentant l'inertie de chacun des 10 axes de l'ACM .....	79
Figure 13: Représentation de l'ACM avec l'axe 1 en abscisse et l'axe 2 en ordonnée .....	81
Figure 14 : Représentation de l'ACM avec l'axe 4 en abscisse et l'axe 5 en ordonnée .....	82
Figure 15 : Histogramme représentant les signes cliniques présents dans les motifs de consultations des 24 chevaux de l'étude .....	83
Figure 16 : Histogramme représentant les signes cliniques généraux associés aux lymphomes des 24 chevaux .....	84
Figure 17 : Histogramme représentant les signes cliniques respiratoires associés aux lymphomes des 24 chevaux.....	85
Figure 18 : Histogramme représentant les signes cliniques cardiovasculaires associés aux lymphomes des 24 chevaux.....	86
Figure 19 : Schéma de représentation de la répartition des œdèmes parmi les chevaux de l'étude présentant des œdèmes .....	87
Figure 20 : Schéma de représentation de la répartition des masses cutanées chez le cheval de l'étude ayant un lymphome cutané.....	89

Figure 21 : Histogramme représentant les signes cliniques oculaires et palpébraux associés aux lymphomes des 24 chevaux.....	90
Figure 22 : Histogramme représentant les anomalies à la numération formule sanguine des 23 chevaux chez qui cet examen a été réalisé .....	91
Figure 23 : Histogramme représentant les anomalies biochimiques et ioniques des 23 chevaux chez qui ces examens ont été réalisés.....	92
Figure 24 : Histogramme représentant les anomalies détectées à l'échographie thoracique des 11 chevaux chez qui cet examen a été réalisé .....	93
Figure 25 : Histogramme représentant les anomalies détectées à l'échographie abdominale des 18 chevaux chez qui cet examen a été réalisé .....	94
Figure 26 : Histogramme représentant les anomalies détectées à la palpation transrectale des 18 chevaux chez qui cet examen a été réalisé .....	95

## Liste des tableaux

Tableau I : Classification histologique des lymphomes selon l'organisation mondiale de la santé, partie 1.....	26
Tableau II : Classification histologique des lymphomes selon l'organisation mondiale de la santé, partie 2 .....	25
Tableau III : Prévalence des formes de lymphome les plus fréquentes chez les chevaux d'après A. Durham,C.A. Pillitteri, M. San Myint, V.E.Valli, 2013 (7).....	27
Tableau IV : Répartition des immunophénotypes des lymphomes en fonction de leur localisation tissulaire d'après A. Durham,C.A. Pillitteri, M. San Myint, V.E.Valli, 2013 (7) 30	
Tableau V : Classification des stades cliniques des lymphomes chez les animaux domestiques par d'après l'organisation mondiale de la santé .....	32
Tableau VI : Les principaux signes cliniques généraux retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome.....	34
Tableau VII : Les principaux signes paracliniques généraux retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome .....	35
Tableau VIII : Signes cliniques cardio-vasculaires spécifiques retrouvés dans le cas de lymphome médiastinal .....	39
Tableau IX : Mécanisme d'action et toxicité principale des molécules de chimiothérapie principalement utilisées chez le cheval .....	54
Tableau X : coût des molécules de chimiothérapie (par injection) en fonction de l'espèce ...	57
Tableau XI : Détail des protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement du lymphome chez les chevaux.....	58
Tableau XII : Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour les principaux paramètres hématologiques modifiés chez les chevaux de l'étude.....	67
Tableau XIII : Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour la première partie des analytes biochimiques et ioniques modifiés chez les chevaux de l'étude	68
Tableau XIV: Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour la deuxième partie des analytes biochimiques modifiés chez les chevaux de l'étude .....	69
Tableau XVI : Tableau représentant l'effectif de chaque modalité de la variable "sexem" ...	76
Tableau XVII : Tableau représentant la définition et l'effectif de chaque modalité de la variable "evolsymp" .....	77

Tableau XVII : Tableau représentant l’effectif de chaque modalité de la variable “type_lymph” .....	77
Tableau XVIII : Tableau représentant l’effectif de chaque modalité de la variable “confoususp” .....	77
Tableau XIX : Tableau présentant les rapports de corrélations de chaque variable sur tous les axes possibles de l’ACM.....	80
Tableau XX : Tableau représentant la répartition des nœuds lymphatiques de taille augmentée parmi les chevaux qui ont présenté une adénomégalie .....	88
Tableau XXI : Tableau représentant la répartition des masses abdominales détectées à l’échographie abdominale chez les 4 chevaux qui en ont présenté.....	94
Tableau XXII : Tableau représentant les signes cliniques retrouvés chez les chevaux de l’étude en fonction de leur pourcentage d’occurrence et du système auquel ils appartiennent .....	100
Tableau XXIII : Tableau représentant les anomalies sanguines retrouvées chez les chevaux de l’étude en fonction de leur pourcentage d’occurrence .....	101

## Liste des abréviations

Cellules HRS : cellules de Hodgkins et de Reed-Stemberg

OMS : Organisation mondiale de la santé

NH : Non hodgkiniens

LCBRCT : À grandes cellules B riche en cellules T

NK : Natural killer

PUPD : Polyuro-polydipsie

IMMK : Kératite à médiation immunitaire

NFS : Numération formule sanguine

TK1 : Thymidine Kinase 1

dTTP : Désoxythymidine triphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

PO : Per os

IV : Intraveineuse

IM : Intramusculaire

IgM : Immunoglobines M

TRC : Temps de remplissage capillaire

SAA : Sérum Amyloïde A

GGT : Gamma Glutamyl transférases

ACM : Analyse en correspondances multiples

Mpm : Mouvements par minute

Bpm : Battements par minute



## INTRODUCTION

Chez les chevaux, les affections néoplasiques notamment malignes sont peu fréquentes. Parmi ces maladies, le lymphome équin constitue non seulement une maladie rare chez les chevaux mais en plus une affection sous diagnostiquée. Ce manque de diagnostic résulte de différents facteurs.

En effet, le lymphome est une maladie qui se présente sous de nombreuses formes cliniques et paracliniques, plus ou moins graves et plus ou moins faciles à identifier. Les signes cliniques sont très souvent non spécifiques de cette maladie. Ainsi le diagnostic est souvent établi par exclusion d'autres maladies.

La difficulté de son diagnostic repose également sur le manque de connaissance à ce sujet. Celui-ci ne semble pas avoir les mêmes caractéristiques que les lymphomes humains ou même que ceux des petits animaux. Il semble alors nécessaire de pouvoir mettre à jour les connaissances actuelles concernant cette maladie en détaillant les études qui ont été réalisées depuis la thèse rédigée en 1996 par C. WEBER (1). Plus cette maladie sera connue et comprise, plus il sera facile de l'appréhender, de la diagnostiquer et donc de la traiter.

C'est également pour cette raison que nous avons réalisé une étude rétrospective concernant les signes cliniques et paracliniques retrouvés chez les chevaux atteints de lymphomes qui ont été présentés à la Clinéquine de Lyon.

Une étude bibliographique concernant les publications sur des cas de lymphome chez le cheval et notamment ses méthodes de diagnostic et de traitement a été réalisée. La méthode de récupération des données et de traitements de celles-ci pour l'étude ont été détaillées. Enfin, les résultats obtenus ont été traités, exploités puis discutés.

**PARTIE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU LYMPHOME  
CHEZ LE CHEVAL ET ÉTAT DES LIEUX DES MÉTHODES  
DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT ACTUELLES**



## I. Classifications des lymphomes

### A. Classification des lymphomes à l'échelle des tissus

Le lymphome, qui est une maladie néoplasique du système lymphatique, est rare chez les chevaux. Le diagnostic est rarement établi. Cependant, étant donné la faible prévalence des maladies néoplasiques malignes dans cette espèce, le lymphome représente l'une des plus fréquentes aux côtés des sarcoïdes, du mélanome, du carcinome épidermoïde et du mastocytome (2). Il est, de plus, le processus néoplasique hématopoïétique le plus fréquent chez les chevaux avec une prévalence variant entre 0,002 à 5 %. Cette prévalence aurait été récemment déterminée comme étant de 3 % dans une étude basée sur l'autopsie de 241 chevaux (3). Il représente entre 1,3 et 2,8 pour cent des tumeurs chez les chevaux (4).

Le terme lymphosarcome, utilisé dans les dizaines d'années précédentes, a été en grande partie abandonné ce jour en raison de la malignité prépondérante de tous les types de lymphomes.

Les chevaux atteints ont majoritairement entre 4 et 10 ans, mais une atteinte peut survenir à tout âge (5).

Les cellules atteintes sont des lymphocytes au sein du système lymphatique, ce qui le différencie des leucémies. En effet, celles-ci sont caractérisées par une atteinte des lymphocytes au sein de la moelle osseuse. Cela entraîne la libération de cellules néoplasiques dans circulation. Il existe aussi des leucémies lymphoïdes dans lesquelles les lymphocytes tumoraux ne sont pas détruits et s'accumulent alors au sein de la moelle osseuse. Elles sont rares chez les chevaux et se rencontrent plutôt chez les individus âgés (6).

Les lymphomes ont des formes d'expression et de présentation clinique très variables. Ils sont classés en quatre ou cinq formes : la forme multicentrique et la forme cutanée sont les deux formes les plus fréquentes avec des prévalences respectives de 41 et 19%. Elles sont suivies par la forme digestive à 11%, tandis que la forme médiastinale est rencontrée dans moins de cinq pour cent des cas (7).

Il est important de noter tout de même que la littérature ne dispose d'aucune étude à une échelle assez large puisque l'étude qui comporte le plus de cas est une étude qui classe les lymphomes de 203 chevaux en 2012 (7). Cela entraîne des prévalences qui varient facilement en fonction des études et de la taille des échantillons. En effet, une étude indique que le lymphome digestif est retrouvé dans 19 % des cas de lymphomes, soit plus fréquemment que la forme cutanée (8).

Le “Clinical Equine Oncology” décrit également une forme digestive focale ou diffuse, ainsi qu’une forme solitaire ou extra-nodulaire qui comprend une forme hépatosplénique, oculaire, nasopharyngée et nerveuse (9)

#### i. Lymphome multicentrique

C’est la forme de lymphome la plus rencontrée chez le cheval. Il est caractérisé par une atteinte des nœuds lymphatiques centraux et périphériques (9). De nombreux organes peuvent être touchés via la circulation des lymphocytes néoplasiques comme le foie, les reins, la rate, la cavité thoracique, la sphère oculaire, les intestins et la moëlle épinière (dans le cadre de lymphomes leucémiques) (5,8).

Dans de très rares cas, les sinus nasaux et paranasaux, le système nerveux central, le cœur, les glandes surrénales ou parotides, les gencives mandibulaires, les organes reproducteurs comme le prépuce ou encore le canal pelvien peuvent également être atteints (5).

#### ii. Lymphome digestif

Le lymphome digestif est une tumeur rare mais elle constitue tout de même la tumeur intestinale maligne la plus fréquente (10). De plus, le lymphome digestif est souvent retrouvée comme la troisième forme de lymphome la plus fréquente (elle constitue environ 11 % des formes de lymphomes) (8).

Celui-ci constitue également environ quatre pour cent des maladies entraînant des coliques chroniques (11).

Ce néoplasme est cependant plus fréquent chez les chevaux relativement âgés par rapport aux autres types de lymphomes. Il est retrouvé surtout chez les chevaux de plus de 12 ans et particulièrement chez les chevaux de 16 ans (10). En général, il n’est pas associé au développement de métastases mais dans de rares cas, on peut en retrouver dans la cavité abdominale et les organes majeurs (9,10).

Il existe deux formes de lymphome digestif : la forme diffuse qui est la plus commune, qui affecte plutôt les jeunes chevaux et la forme focale qui est plus fréquente chez les chevaux âgés (12).

La forme diffuse touche plutôt l’intestin grêle ou le colon en causant des syndromes de malabsorption, tandis que la forme focale peut affecter la région cæco-colique en plus de l’intestin grêle en causant des obstructions lumorales pouvant être partielles ou totales (9).

L'intestin grêle est en effet affecté dans la majorité des cas (75 % des cas). Néanmoins, même s'il semble moins fréquemment atteint, le colon peut l'être également (10). Le processus néoplasique peut s'étendre à d'autres organes et nœuds lymphatiques. Il est donc parfois difficile de distinguer un lymphome digestif d'un lymphome multicentrique.

Néanmoins, il est rare qu'un lymphome digestif atteigne plusieurs segments intestinaux touchés par le lymphome digestif (10).

### iii. Lymphome médiastinal

Le lymphome médiastinal, aussi appelé lymphome thoracique ou encore lymphome thymique, est le processus néoplasique thoracique le plus fréquent puisqu'il représente environ 54 % de ces processus néoplasiques (13).

Cependant, il semblerait que les tumeurs thoraciques présentes lors de lymphomes pulmonaires soient très rarement des tumeurs primaires (13,14).

Dans la majorité des cas, les nœuds lymphatiques thoraciques semblent affectés (pour environ 36 % des lymphomes de manière générale), et dans une moindre mesure, les poumons ou le cœur sont touchés (pour environ 17 % des lymphomes dans chaque cas)(5).

Le lymphome médiastinal touche en moyenne plus les chevaux âgés d'environ 10 à 12 ans, mais peuvent affecter les chevaux de tout âge (il a été retrouvé chez des chevaux de deux à 30 ans).

### iv. Lymphome cutané

Le lymphome multicentrique peut avoir une répercussion au niveau cutané avec la présence de nodules, mais lors d'atteinte par un lymphome cutané, les tumeurs ne sont présentes que sur la peau. Cette forme représente entre 1,7 et trois pour cent des processus néoplasiques cutanés chez le cheval (2).

C'est la forme de lymphome la moins agressive, puisque certains cas de stabilisation de la maladie sans traitement pendant plusieurs années ont été rapportés (9).

La médiane de survie varie entre 2 et 5 ans. Il est majoritairement rencontré chez des chevaux d'âge moyen de 15,4 ans.

La forme épithéliotrope du lymphome cutané est le mycosis fongoïde, qui prend l'aspect d'une dermatite exfoliante, mais qui est très rare chez les chevaux (12). Il sera développé dans une partie suivante.

## v. Forme extra-nodale de lymphome

Au départ, il était affirmé que toutes les formes focales de lymphomes qui ne touchaient qu'un seul organe, étaient une forme débutante de lymphome multicentrique. Cependant, il apparaît aujourd'hui que dans certains cas, des formes de lymphomes atteignant un seul organe ne semblent pas être disséminés au sein des nœuds lymphatiques de manière généralisée et donc pas dans les autres organes des chevaux.

Plusieurs lymphomes de ce type se distinguent et ont été publiés dans la littérature : des lymphomes hépatospléniques (9,15), des lymphomes oculaires (16) ou des lymphomes qui ne s'étendent qu'à la région du pharynx.

Le lymphome hépatosplénique est caractérisé par l'infiltration tumorale de la pulpe rouge de la rate et des sinus hépatiques. Celui-ci est souvent lié à un lymphome multicentrique et alors présent sous la forme de nodules multiples sur la rate (9).

Cependant, des cas de chevaux présentant uniquement une masse splénique sans autre anomalie ont été rapportés même si la prévalence de ceux-ci est encore inconnue (15). Parmi ceux-ci, on retrouve : un étalon pur-sang de sept ans dont la masse a été découverte par coelioscopie, un étalon pur-sang de quatre ans autopsié après euthanasie dont la masse a été une découverte fortuite (17), un pur-sang de cinq ans qui présentait en plus un syndrome paranéoplasique avec polyurie et polydipsie ou encore une mule de cinq ans (18).

Cette dernière catégorie de lymphome n'est pas considérée par tous comme une catégorie de lymphome à part entière. Il paraît pourtant logique de pouvoir la séparer des autres types, étant donné que le lymphome hépatosplénique a été retrouvé chez certains chevaux sans lésion d'autres organes.

En médecine humaine ce type de lymphome appelé « lymphome malin primaire de la rate » est également rare mais tout de même connu (19). Si le seuil d'infiltration par les cellules néoplasiques pour le sang et la moëlle osseuse pris chez les chiens (3 %) est applicable chez les chevaux, une dissémination tumorale ne semble pas possible dans ce cas. En médecine humaine, ce type de lymphome métastase dans le nœud lymphatique splénique et dans de rares cas dans d'autres organes, la moëlle osseuse, le foie ou d'autres nœuds lymphatiques (20).

Dans un second temps, le lymphome oculaire est caractérisé par une atteinte de l'œil uniquement ou de ses annexes. En effet, un cas de lymphome intra-oculaire sans atteinte néoplasique d'aucun autre tissu, ni même du nœud lymphatique submandibulaire, a été publié (21). Celui-ci infiltrait notamment l'épithélium ciliaire et la choroïde périphérique.

Le lymphome oculaire touche en général une paupière, la conjonctive palpébrale ou plus rarement la membrane nictitante (16).

Il apparaîtrait qu'une forme de lymphome localisée à la région du pharynx serait également retrouvée même si cette forme semble pour l'instant rare et donc avec des caractéristiques peu connues (22).

## **B. Classification immunophénotypique des lymphomes**

### **i. Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens**

En médecine humaine, on distingue 2 types de lymphomes : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens. Les lymphomes hodgkiniens sont caractérisés par la présence de cellules dérivées des lymphocytes B : les cellules de Hodgkins et de Reed-Stemberg (HRS). Ce type de lymphome représente 15% des lymphomes en médecine humaine. Ils sont caractérisés par des cellules HRS qui sont positives aux marqueurs CD15 et CD30, mais négatives aux marqueurs CD20 (23).

Chez l'Homme, ces cellules HRS sont des lymphocytes B transformés au niveau du centre germinale qui ne subissent ensuite plus de mutation somatique de leur gène Ig. En général, celui-ci se développe uniquement dans un nœud lymphatique ou dans un groupe axial de nœuds lymphatiques.

En humaine en tous cas, le pronostic de ces lymphomes est assez bon comparé aux autres processus néoplasiques puisque le taux de survie est d'environ 80 %. Il est donc très important de savoir les différencier (24).

En humaine, une origine virale des lymphomes hodgkiniens a été trouvée. En effet, ils seraient la conséquence de certains virus comme celui d'Epstein-Barr ou encore celui de l'immunodéficience humaine (VIH) (25).

On ne dispose à ce jour d'aucune preuve assez solide pour affirmer que ce type de lymphome existe chez les animaux, et particulièrement chez les chevaux. En effet dans une étude sur 203 chevaux atteints de lymphome, aucun n'était atteint par un lymphome hodgkinien.

Cependant, dans leur article, Daniel A. HEINRICH and Erin N. BURTON précisent qu'il est important de noter que "cette absence de preuve ne doit pas être considérée comme une preuve d'absence" (24). De plus, cette absence de preuve résulte en partie de l'absence d'un répertoire spécifique d'anticorps permettant le diagnostic, lié au fait que les cas retrouvés chez les animaux ne correspondent pas exactement au lymphome de Hodgkin chez l'homme.

Cependant, certains lymphomes retrouvés en médecine vétérinaire présentent certaines caractéristiques similaires au lymphome humain Hodgkinien, néanmoins la distinction entre ce type de lymphome et les lymphomes à grandes cellules B, riches en cellules T est difficile puisque certains marqueurs de différenciation de médecine humaine ne sont pas disponibles en médecine vétérinaire.

Les lymphomes non hodgkiniens (NH) ne présentent pas de cellules HRS et sont séparés en 2 groupes : les lymphomes de type B qui se développent à partir de lymphocytes B (85 % des cas NH en médecine humaine) et les lymphomes de type T qui se développent à partir de lymphocytes T (15 % des cas NH en médecine humaine). Cependant dans une étude sur 308 cas de lymphomes, 293 étaient en fait des lymphomes non hodgkiniens ce qui augmenterait la prévalence des lymphomes non hodgkiniens à 95 % (26).

Ils sont caractérisés par des cellules positives aux marqueurs CD20 et négatives aux CD15 et CD30 lors des analyses immunohistochimiques (26) (24).

C'est chez les chats que le lymphome non hodgkinien est le plus décrit dans la littérature vétérinaire. Cependant, des cas de lymphomes félines dont les caractéristiques chimiques, cliniques et immunohistologiques sont cohérentes avec celles du lymphome hodgkinien chez l'Homme ont été décrits. En effet les examens cytologiques présentaient une population minoritaire de cellules néoplasiques (27).

## ii. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le système de classification des lymphomes a évolué ces dernières dizaines d'années en passant d'abord par le système de Kiel, la formulation de travail de l'Institut national du Cancer et le système euro-américain REAL, jusqu'à aboutir au système de classification le plus récent développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (28) (29).

Cependant, même si cette classification a été modifiée afin d'y inclure les animaux domestiques, ce système ne correspond pas tout à fait aux lymphomes des animaux domestiques (30).

Cette classification de l'OMS distingue les lymphomes en fonction de la lignée cellulaire dont ils sont issus (lymphocytes B, lymphocytes T ou lymphocytes NK plus rarement) (6).

Les lymphomes sont également classés en fonction de la taille et de la quantité de cellules dont ils sont issus : à grandes cellules B, à petites cellules T, à grandes cellules B et riches en cellules T (LCBRCT) pour la plupart.

Afin de déterminer la taille des cellules, leurs noyaux sont examinés : si la taille du noyau est inférieure ou égale à une fois et demie le diamètre érythrocytaire, la cellule sera considérée comme petite, alors que si la taille est supérieure à deux fois le diamètre érythrocytaire, elle sera considérée comme grande (9). Si plus de 60 % des cellules du lymphome sont grandes ou petites, il sera considéré respectivement comme “à grandes cellules” ou “à petites cellules”. Dans le cas où aucun type cellulaire ne dépasse 60 %, il sera classé comme “mixte”.

Il arrive également qu'ils ne soient considérés d'aucune structure folliculaire. Dans ce cas il sera considéré comme “diffus”. Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les lymphomes NH les plus répandus en médecine humaine (31).

Chez les chevaux, environ 65-85 % des tumeurs à grandes cellules proviennent de la lignée des lymphocytes B tandis que 15 à 35 % dérivent de lymphocytes T, ce qui est sensiblement le même résultat que ce que l'on trouve en médecine humaine (32).

Cette classification des lymphomes par l'organisation mondiale de la santé est présentée dans les tableaux ci-dessous.

Tableau I : Classification histologique des lymphomes selon l'organisation mondiale de la santé, partie I

<b>Lymphome diffus à petites cellules</b>	
<i>À cellules B</i>	<i>*Cellules à cytoplasme peu visible et dont le noyau est petit, mature, rond, hyperchromatique et contient peu de nucléoles</i>
<i>À cellules T</i>	<i>*Peut contenir une petite population de petits lymphocytes à noyau irrégulier et replié</i>
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B</b>	
<i>LCBRCT</i>	<i>*Majorité cellulaire : cellules T réactives, petites, matures, sans activité mitotique *5 à 10% de la population cellulaire totale : des cellules B à cytoplasme éosinophile modéré à étendu, à noyau ovale, replié ou segmenté, contenant de la chromatine en pointillés ou en vésicules et de multiples nucléoles volumineuses</i>
<i>Lymphome à cellules mixtes</i>	<i>*Petites cellules B à noyau mature, segmenté ou irrégulier *Grandes cellules B à noyau rond ou anguleux (ou parfois segmenté contenant des nucléoles excentrés)</i>
<i>Lymphome immunoblastique à grandes cellules</i>	<i>*Lymphoblastes B à cytoplasme modéré à large, éosinophile ou amphophile *Large noyau irrégulier ou segmenté, à paroi épaisse et contenant un large nucléole central</i>
<i>Lymphome diffus à grandes cellules (segmentées ou non)</i>	<i>Cellules B à cytoplasme peu abondant, à large noyau immature (segmenté ou non) contenant de multiples et larges nucléoles (2 à 7) accolés à la membrane</i>
<i>Granulomatose lymphomatoïde (principalement dans les poumons mais aussi la peau, les reins, le foie et le système nerveux central)</i>	<i>*Larges masses nodulaires centrées sur les parois vasculaires (avec destruction transmurale des artères et des veines) associées à des nécroses ischémiques, à des œdèmes et à des hémorragies *Types cellulaires : inflammatoires (lymphocytes B et T, macrophages, éosinophiles, neutrophiles) *Cellules moyennes à larges à noyau ovale ou irrégulier contenant de multiples nucléoles volumineux</i>
<i>À cellules NK (Natural killer)</i>	



Tableau II : Classification histologique des lymphomes selon l'organisation mondiale de la sant, partie 2

<b>Lymphome diffus à grandes cellules T</b>	
	<i>Cellules à cytoplasme amphophile peu à modérément étendu, à noyau régulier et nucléoles peu apparents</i>
<b>Lymphome intravasculaire</b>	
<i>Originnaire principalement des cellules B mais occasionnellement des cellules T</i>	<i>Cellules proliférant dans la lumière des vaisseaux sanguins</i>
<b>Lymphome à larges cellules granulaires</b>	
<i>À cellules T</i>	<i>*Cellules à cytoplasme étendu, peu coloré, éosinophile ou basophile, à contour peu distinct et contenant souvent de petits granules éosinophiliques *Le noyau est large, rond ou ovale, centré ou non et contenant un ou deux nucléoles</i>

Les différentes prévalences des formes de lymphome présentées dans cette classification sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Prévalence des formes de lymphome les plus fréquentes chez les chevaux d'après A. Durham, C.A. Pillitteri, M. San Myint, V.E.Valli, 2013 (7)

<b>Type de lymphome</b>	<b>Prévalence du lymphome</b>
<b>À grandes cellules B riches en cellules T (LCBCRT)</b>	43%
<b>À grandes cellules B</b>	12,5%
<b>À cellules T périphériques</b>	22%

Les techniques de diagnostic des lymphomes ont beaucoup évolué. Pour les catégoriser et les classer précisément, il est nécessaire d'utiliser l'immunologie et l'histo-morphologie. C'est grâce à cela que les lymphomes à grandes cellules B et riches en cellules T (LCBRCT) ont pu être décrits pour la première fois en 1998 par L. C. Kelley and E. A. Mahaffey dans une étude qui classe les lymphomes sur 31 chevaux grâce à une évaluation morphologique des cellules, de l'immunophénotypage et l'utilisation de marqueurs comme le Ki-67 et l'antigène de prolifération cellulaires (32).

En effet, l'existence de LCBRT a été mise en évidence chez des chevaux présentant des tumeurs à cellules B. Parmi ces chevaux, 46% avaient en fait des tumeurs qui révélaient à l'immunophénotypage une grande quantité de lymphocytes T non néoplasiques et des très grandes cellules B néoplasiques (grandes, avec une forme irrégulière des noyaux, vésiculaires).

En médecine humaine la prévalence des LCBRT est d'un pour cent contrairement à cette étude où elle est de presque 33%. De plus, en médecine humaine, le LCBRT n'est pas défini comme une entité à part entière, mais plutôt comme un variant du lymphome à grandes cellules B dont l'infiltration des cellules T pourrait être corrélée à la production d'IL-4 par le lymphome (7). Une prédominance chez les jeunes adultes et les personnes de sexe masculin a été mise en évidence en médecine humaine ce qui n'est pas le cas chez les chevaux.

Ces LCBRT doivent bien être différenciés des lymphomes mixtes qui contiennent à la fois des grandes et des petites cellules néoplasiques du même immunophénotype (7). Cela passe par l'utilisation de marqueurs lymphocytaires et notamment certains qui n'avaient encore pas été utilisés.

Les anticorps clones de BLA.36 et des séquences de peptides mb-1, B29, CD3 et CD5 ont par exemple été utilisés pour classifier ces différents types de lymphomes. La méthode de phénotypage par immunohistochimie sera détaillée dans les méthodes de diagnostics des lymphomes.

Les grades de lymphomes (à ne pas confondre avec les stades de lymphomes), définissent le degré d'agressivité du lymphome en prenant en compte leur capacité de développement et notamment leur vitesse de développement.

Il apparaît que les lymphomes dans l'espèce féline, tout comme les lymphomes en médecine vétérinaire canine ou humaine sont constitués d'environ 30 % de lymphomes de grades intermédiaires. Cela est bien plus faible que pour les lymphomes de l'espèce équine, qui seraient constitués d'environ 60 % de tumeurs de grades intermédiaires (33).

Les lymphomes dans l'espèce féline, seraient pourtant constitués d'environ 50 % de lymphomes de haut grade, ce qui est bien plus élevé que dans les autres catégories : environ 22 % chez les bovins, 17 % chez les humains, 12 % chez les chevaux et 0,65 % chez les chiens (33).

En médecine humaine, il existe une distribution géographique des lymphomes. En effet, aux États-Unis, 49 % des lymphomes sont de bas grade, 38 % sont intermédiaires et 12 % sont de haut grade alors qu'en Italie, 18 % sont de bas grade, 53 % sont intermédiaires et 30 % sont de haut grade. Cela n'a pas été mis en évidence dans le cas du lymphome équin et ne semble pas être vérifié.

Chez les chiens, les lymphomes malins de haut grade avec un taux de prolifération élevé ont un mauvais pronostic et donc un taux de mortalité élevé. Cependant, cela n'a pas encore été étudié chez les chevaux.

### **C. Corrélation entre la classification immunophénotypique des lymphomes et leur localisation tissulaire**

Une étude incluant 203 chevaux de deux mois à 31 ans, a mis en évidence une corrélation entre les caractéristiques immunophénotypiques des lymphomes et leur distribution tissulaire au sein de l'organisme (7). Cela a été effectué grâce à la classification de l'OMS décrite précédemment.

14 sous-types de lymphome ont été identifiés. Les LCBRCT sont les lymphomes qui ont été retrouvés le plus fréquemment mais un autre type de lymphome a été diagnostiqué souvent : les lymphomes à cellules T périphériques et les lymphomes à grandes cellules B.

Dans cette étude, la localisation des tumeurs a été découpée en treize sites distincts : médiastinal, multicentrique, de la moëlle osseuse, gastro-intestinal, nodulaire, splénique, hépatique, cardiaque, cutané, oculaire ou orbitaire, du système nerveux central, oral, nasal.

On observe alors que chez les chevaux ayant un lymphome cutané, 71 % des cas avaient un lymphome LCBRCT et 16 % avaient un lymphome cutané à cellules T. Concernant les chevaux ayant un lymphome gastro-intestinal, 30 % avaient un lymphome T-cell rich Large B-cell, 25 % un lymphome entérique à cellules T et 21 % avaient un lymphome à cellules T périphériques.

Ces résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau IV : Répartition des immunophénotypes des lymphomes en fonction de leur localisation tissulaire d'après A. Durham, C.A. Pillitteri, M. San Myint, V.E. Valli, 2013 (7)*

	<b>LCBRCT</b>	<b>à cellules T</b>	<b>à cellules T périphériques</b>	<b>à grandes cellules B</b>
<b>Lymphome multicentrique</b>	34%	0%	31%	13%
<b>Lymphome cutané</b>	71%	16%	0%	0%
<b>Lymphome gastro-intestinal</b>	30%	25%	21%	0%

Dans le cas particulier du lymphome cutané, d'autres sous types plus rares (autres que le LCBRCT et le lymphome cutané à cellules T), ont été identifiés comme le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome anaplasique à grandes cellules T (2).

Certaines races semblent avoir des types immunophénotypes de lymphomes cutanés qui prédominent par rapport à d'autres. En effet, les lymphomes cutanés à LCBRCT sont majoritaires chez les Quarter horse tandis que la proportion de lymphomes cutanés à cellules T est plus importante chez les purs sangs que dans les autres races.

Concernant la morphologie des lymphomes, elle a également été mise en lien avec la morphologie et la localisation des masses. En effet, les lymphomes LCBRCT se présentent majoritairement sous formes de masses multiples. D'ailleurs tous les lymphomes cutanés localisés dans plusieurs régions du corps étaient des lymphomes cutanés à grandes cellules B riches en cellules T.

Les lymphomes cutanés à cellules T sont quant à eux présents le plus souvent sous formes de nodules uniques.

Les lymphomes s'étendant à la tête et au cou (localisation préférentielle) sont dans 59 % des cas, des lymphomes LCBRCT (2). Cette prédominance de ce sous type de lymphome s'étend également aux lymphomes localisés au corps seul et aux membres seuls.

On peut également noter de plus que chez un même cheval, la morphologie de toutes ses tumeurs est la même (32). Une corrélation entre la localisation des masses néoplasiques et des types de lymphome a été mise en évidence.

En effet, les lymphomes de type LCBRCT apparaissent dans cette étude majoritairement sous forme de masses sous-cutanées. De plus, dans l'étude de L.C.Kelley and E.A.Mahaffey en 1998, tous les chevaux avec des tumeurs à grandes cellules T avaient des masses médiastinales.

Les cas de lymphomes hépatospléniques (avec une masse unique sur la rate), semblent être principalement à cellules B, positifs au marqueur CD201 comme dans les cas de lymphomes hépatospléniques humains (20).

La classification immunophénotypique et histologique des lymphomes chez les chevaux à ce jour, consiste alors en une application de la classification récente de l'OMS à ceux-ci. Les lymphomes les plus fréquents semblent être les LCBRCT dont leur existence a été découverte en 1998. Suivis des lymphomes à grandes cellules B et des lymphomes à cellules T périphériques.

Il apparaît également, que cette classification des lymphomes chez les chevaux est corrélée à la localisation tissulaire de ces lymphomes. Ainsi les LCBRCT sont toujours les plus présents parmi les lymphomes multicentriques, cutanés et gastro-intestinaux. Cependant ils ne représentent qu'un tiers des lymphomes multicentriques et gastro-intestinaux contre 2/3 des lymphomes cutanés.

La classification à petite échelle des lymphomes ayant été étudiée, les lymphomes chez les chevaux à l'étude des individus et donc notamment de leurs signes cliniques va ensuite être étudiée.

## II. Signes cliniques associés

L'organisation mondiale de la santé a créé un système de classification des lymphomes chez les animaux domestiques en fonction de leur avancée clinique. Cette classification semble pouvoir être transposée aux chevaux afin d'y être soumis également. Celle-ci est décrite ci-dessous.

*Tableau V : Classification des stades cliniques des lymphomes chez les animaux domestiques par d'après l'organisation mondiale de la santé*

Stade	Description
1	<b>Limité à un seul nœud lymphatique ou d'un tissu lymphoïde au sein d'un seul organe</b>
1a	Sans signe systémique
1b	Avec des signes systémiques
2	<b>Plusieurs nœuds lymphatiques impliqués dans une seule région</b>
2a	Sans signe systémique
2b	Avec des signes systémiques
3	<b>Implication généralisée des nœuds lymphatiques (au moins deux régions séparées)</b>
3a	Sans signe systémique
3b	Avec des signes systémiques
4	<b>Implication de la rate ou du foie avec ou sans les caractéristiques du stade 3</b>
4a	Sans signe systémique
4b	Avec des signes systémiques
5	<b>Dissémination sanguine et atteinte de la moëlle osseuse et/ou d'autres systèmes d'organes avec ou sans les caractéristiques du stade 4</b>
5a	Sans signe systémique
5b	Avec des signes systémiques

## A. Signes cliniques généraux

Les signes cliniques des lymphomes sont la plupart du temps, frustes et non spécifiques comme l'anorexie, une perte de poids et de l'abattement, jusqu'à la phase terminale. Ces signes sont souvent associés à des œdèmes ventraux et des œdèmes des membres, une lymphadénopathie et parfois de la fièvre pouvant être intermittente.

Lors de la phase terminale, de nouveaux signes cliniques peuvent apparaître en lien avec l'organe sur lequel se trouve la tumeur primitive (9).

Certains signes cliniques ne sont pas retrouvés dans tous les types de lymphomes. En effet, dans le cas du lymphome multicentrique, la perte de poids peut aller jusqu'à la cachexie. On retrouve également parfois dans ce type de lymphome, une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi que la fréquence respiratoire.

Les chevaux ayant des lymphomes cutanés ne montrent en général que peu de signes cliniques généraux comme dans le cas des autres lymphomes, il représente donc une entité un peu à part. Une lymphadénopathie périphérique est cependant tout de même retrouvée dans 50% des lymphomes cutanés. De plus, dans une étude où les chevaux présentaient des nodules sous-cutanés liées à un lymphome cutané depuis plus d'un an, la plupart des cinq chevaux ont été euthanasiés en raison de leurs symptômes généraux (34). En effet, ceux-ci étaient : une perte de poids chronique, de la dyspnée, des œdèmes sévères ou une baisse de performance.

Les lymphomes multicentriques et digestifs ont en commun de montrer parfois une atteinte avec des coliques chroniques et récurrentes ainsi que de la diarrhée (qui peut être à l'origine d'une hypoprotéïnémie et donc des œdèmes ventraux) (4).

Les lymphomes multicentriques et la forme hépatosplénique présentent parfois une polyuro-polydipsie (PUPD) et des muqueuses pâles ou ictériques.

Un prurit généralisé et une alopecie sont parfois retrouvés et sont associés au syndrome paranéoplasique du lymphome (35).

Quant au lymphome médiastinal, il a en commun avec la forme multicentrique quelques problèmes respiratoires comme de la toux associée parfois à du jetage.

Tous ces symptômes associés à certaines ou à toutes les formes de lymphomes ne sont cependant pas toujours présents simultanément chez les chevaux atteints de lymphome. En plus, du fait que ces symptômes sont généraux, cela explique la difficulté d'orienter de manière certaine le diagnostic vers celui du lymphome.

Les principaux signes cliniques généraux présentés chez les chevaux atteints de lymphomes sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Les principaux signes cliniques généraux retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome

Signes cliniques généraux possibles	Type de lymphome
Anorexie Perte de poids/Amaigrissement Abattement Œdèmes ventraux, des membres Lymphadénopathie Fièvre ( <i>intermittente ou non</i> )	<b>Tous types de lymphomes</b> Excepté le lymphome cutané
Lymphadénopathie périphérique	<b>Tous types de lymphome</b>
Coliques chroniques récurrentes Diarrhée Lymphadénopathie des nœuds lymphatiques mésentériques	<b>Lymphome multicentrique</b> <b>Lymphome digestif</b>
Polyuro-polydipsie (PUPD) Muqueuses pâles ou ictériques	<b>Lymphome multicentrique</b> <b>Lymphome hépatosplénique</b>
Prurit généralisé et alopecie	<b>Tous types de lymphome</b> <b>→ Syndrome paranéoplasique</b>
Toux Jetage	<b>Lymphome multicentrique</b> <b>Lymphome Médiastinal</b>

#### i. Signes paracliniques généraux

Certains signes paracliniques sont fréquemment retrouvés lors de lymphomes. Une anémie est souvent retrouvée dans le cadre de lymphomes multicentriques et digestifs. En effet, il y a dans le cas de ce type de lymphome, une destruction prématurée ou une production inadéquate des érythrocytes.

D'autres anomalies sanguines non spécifiques telles que l'hypoalbuminémie, hyperglobulinémie et hyperfibrinogénémie sont parfois rapportées. Cette hyperfibrinogénémie pourrait être due à la production d'interleukine 6 (20). Cependant ces anomalies touchent entre un et 14 % des chevaux atteints de lymphome médiastinal ce qui n'est donc pas très fréquent (4).



Des anomalies liées au syndrome paranéoplasiques sont également parfois retrouvées dans le cas de lymphome digestif comme une hypercalcémie, un syndrome hyperéosinophilique ou encore un pseudohypoparathyroïdisme dans le cas de lymphome multicentrique (9). Ces principaux signes paracliniques généraux retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome sont présentés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau VII : Les principaux signes paracliniques généraux retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome*

<b>Signes paracliniques généraux possibles</b>	<b>Type de lymphome</b>
Anémie Hypoalbuminémie Hyperfibrinogénémie	<b>Multicentrique</b> <b>Digestif</b> <b>Médiastinal</b>
Hypercalcémie Syndrome hyperéosinophilique Pseudohypoparathyroïdisme	<b>Tous types de lymphome</b> <b>→ Syndrome paranéoplasique</b>

Les signes cliniques et paracliniques qui touchent la plupart des types de lymphomes ont alors été présentés. Cependant, certains signes cliniques sont particuliers et assez spécifiques de certains types de lymphomes. Ceux-ci seront étudiés dans la partie suivante.

## **B. Signes cliniques spécifiques**

### **i. Manifestations cutanées et Mycosis fongoïde**

Le plus fréquemment, les signes cliniques rencontrés dans le cadre de lymphomes cutanés sont des nodules cutanés et sous cutanés. Leur développement est souvent progressif, non douloureux et sans dépilation ou autre anomalie de la peau sus-jacente.

Concernant la localisation des nodules, dans la majorité des cas (43 % des cas), ils touchent le corps seulement (abdomen et thorax) et dans 33 % des cas la tête et le cou sont les seules régions affectées (2).

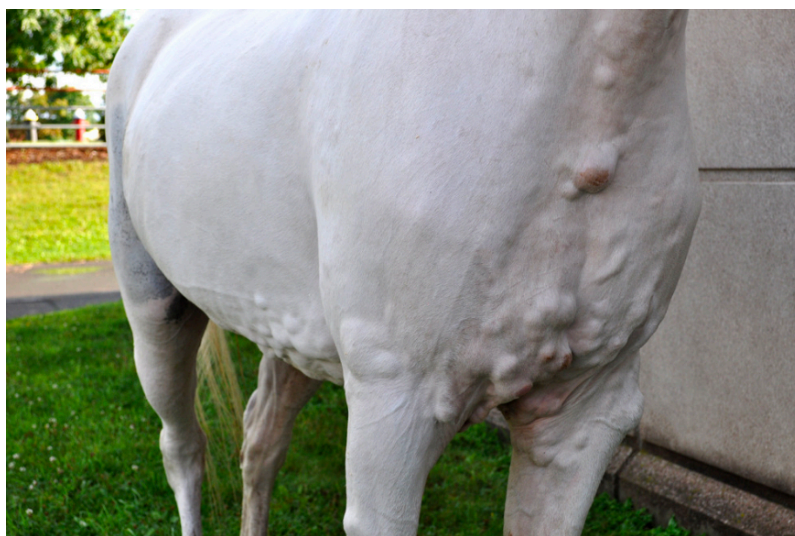
Ils peuvent cependant affecter de nombreuses autres régions du corps comme le tronc, les membres, épaules, la région inguinale, le scrotum (comme présenté sur la photographie ci-dessous), ou des régions périarticulaires (36).



*Figure 1 : Photographie des lésions scrotales liées au lymphome cutané chez un étalon.*

*Source : Epstein et al. 2005 (38)*

Dans huit pour cent des cas, le corps et la tête sont affectés simultanément tandis que le corps et les membres le sont dans six pour cent des cas. Toutes les régions anatomiques sont touchées dans quatre pour cent des cas (2). 53 % des néoplasmes sont présents sous forme de masses de diamètre supérieur à quatre centimètres, suivis par 27 % de tumeurs de 2 à 3 cm de diamètre. Un exemple de ces lésions est présenté sur la photographie ci-dessous.



*Figure 2 : Photographie des lésions liées au lymphome cutané chez un cheval, Source : Ness et al. 2015 (12)*

Son pronostic semble bien meilleur dans l'espèce équine qu'en médecine humaine où il est plus agressif (37).

Certains cas de lymphomes cutanés ont été décrits comme pouvant correspondre à la forme du Mycosis fongoïde dont le premier cas en médecine humaine a été retrouvé en 1888. Il correspond chez les humains à presque la moitié des lymphomes cutanés primaires. C'est également la forme la plus reconnue de lymphome cutané chez les chiens et les chats (38).

Le premier cas en médecine vétérinaire équine a lui été rapporté plus tard, en 1999 est un lymphome à cellules T, peu commun et caractérisé par la présence de plaques caractéristiques sur la peau avec des squames, des croûtes alopeciques et parfois des ulcérations. La maladie peut ensuite évoluer avec la formation de tumeurs cutanées ou une extension aux nœuds lymphatiques.

Lorsque le mycosis fongoïde est associé à la présence de cellules tumorales circulantes dans le sang, il est alors nommé syndrome de Sézary. Un cas de ce syndrome a été diagnostiqué sur une forme de lymphome cutané en 2012 (2,9).

## ii. Manifestations oculaires

Dans le cas de lymphomes multicentriques, des lésions oculaires sont retrouvées dans 27 % des cas (39).

Les lésions les plus fréquentes sont l'œdème des paupières (dans 52 % des cas) et l'uvéite chronique (dans 19 % des cas). En effet, les lymphomes qui atteignent les paupières débutent en général par un œdème, un gonflement modéré de la paupière et un chémosis conjonctival. Il apparaîtra ensuite comme une masse ferme et diffuse lorsque l'évolution sera plus avancée (16).

Lorsque ce sont des lymphomes cornéoscléaux, les lésions retrouvées sont des masses cornéosclérales blanches à roses surélevées et non ulcérées. Ils sont parfois confondus avec des kératites à médiation immunitaires (IMMK) lorsqu'ils présentent une infiltration cornéenne (40).

Ils se trouvent généralement en région temporale ou ventro-temporale et touchent la cornée ainsi que la sclère comme sur la photographie ci-dessous.



*Figure 3: Photographie d'un lymphome cornéoscléral diffus, Source : Knottenbelt et al. 2016*

(8)

Le lymphome peut aussi atteindre d'autres zones oculaires et périoculaires, un œdème ou des masses de la membrane nictitante qui sont blanchâtres et lisses, rugueuses ou nodulaires ainsi qu'un infiltrat rétrobulbaire diffus peuvent alors être observés.

D'autres signes cliniques peuvent être retrouvés comme un épiphora chronique ou une exophtalmie unilatérale.

Tous ces signes peuvent permettre de diagnostiquer plus rapidement un lymphome s'ils sont décelés précocement et en particulier sur des uvéites réfractaires aux traitements traditionnels avec présence de signes systémiques (41).

Il arrive cependant que des lymphomes oculaires soient retrouvés sans manifestation systémique et sans qu'il n'y ait de dissémination tumorale dans le reste des tissus (21,40).

Dans ce cas, les manifestations cliniques oculaires seront sensiblement les mêmes que pour celles concernant un lymphome oculaire secondaire à un lymphome multicentrique.

### iii. Manifestations cardio-respiratoires spécifiques

Des signes respiratoires peuvent être rapportés dans le cas de lymphomes multicentriques. Cependant, des signes respiratoires plus spécifiques et parfois plus intenses peuvent être retrouvés dans le cas de lymphomes médiastinaux.

En effet, dans ce type de lymphome, de la détresse respiratoire, de la tachypnée et de la dyspnée sont parfois retrouvés. Dans 56 % des cas, la percussion thoracique suggère un épanchement pleural. Ils sont parfois associés à des anomalies cardiaques : anomalies à l'auscultation, bruits cardiaques étouffés ou une distension bilatérale de la veine jugulaire.

Une intolérance à l'effort ou des masses fermes, bilatérales à l'entrée du thorax peuvent également être rapportées.

Plus rarement, des bruits respiratoires augmentés associés à une neuropathie laryngée bilatérale ou une hémiparésie laryngée peuvent être présents. Une bradycardie sévère liée à un bloc atrio-ventriculaire a été retrouvée dans un seul cas uniquement.

Le résumé des signes cliniques cardio-vasculaires parfois retrouvés chez les chevaux atteints de lymphome médiastinal sont présentés dans le graphique ci-dessous.

*Tableau VIII : Signes cliniques cardio-vasculaires spécifiques retrouvés dans le cas de lymphome médiastinal*

Appareil	Signes cliniques possibles
<b>Respiratoire</b>	Détresse respiratoire Tachypnée Dyspnée Épanchement pleural Cornage Masses fermes à l'entrée du thorax
<b>Cardiaque</b>	Anomalies à l'auscultation Bruits cardiaques étouffés Distension bilatérale de la veine jugulaire Bradycardie sévère ( <i>rare</i> )

Dans la plupart des cas de lymphome médiastinal, l'évolution est rapide et l'euthanasie est réalisée environ quatre semaines après l'apparition des signes cliniques (4).

#### iv. Manifestations nerveuses

Dans de très rares cas de lymphomes multicentriques, le système nerveux peut-être touché ce qui est appelé neurolymphomatose (42). Il faut bien différencier les neurolymphomatose où une infiltration des nerfs par les cellules tumorales sont présentes, des manifestations nerveuses liées à une compression des nerfs par les masses tumorales.

Cela est le plus décrit en médecine humaine avec des signes de polyneuropathies et de polyradiculopathies mais quelques cas ont été décrits chez les chiens et les chats.

Dans ce cas une atrophie musculaire, une parésie ou une paralysie d'un membre, une atonie de la queue, une paralysie faciale une réduction du tonus musculaire mais également une mort subite sont des signes cliniques qui ont été décrits dans les cas de neurolymphomatose.

Les signes cliniques nerveux décrits comme étant causés par une compression des nerfs ou de la moëlle épinière par une masse sont : de l'ataxie, une parésie, de l'incontinence urinaire ou fécale, une atteinte des nerfs crâniens (avec une paralysie faciale par exemple) ou encore des crises d'épilepsie (43).

Tous ces signes cliniques et paracliniques peuvent permettre d'inclure le lymphome dans le diagnostic différentiel des maladies de certains chevaux. Cependant d'autres méthodes de diagnostics peuvent être associés à l'examen clinique de ces chevaux, notamment grâce à des examens complémentaires. Ceux-ci seront détaillés dans la partie suivante.

### **III. Méthodes de diagnostic actuelles**

#### **A. Analyses sanguines**

##### **i. Numération Formule Sanguine**

Comme décrit précédemment, une anémie est un signe paraclinique qui semble fréquemment retrouvé lors de lymphome. Une analyse sanguine avec une numération formule sanguine (NFS) peut alors être une aide pour le diagnostic du lymphome.

Cependant, une anémie n'est pas spécifique d'un lymphome, de plus, elle n'est pas présente systématiquement lors de lymphome (dans 29 à 57% des cas) (44). Elle pourrait être expliquée par différents mécanismes : une anémie en lien avec une maladie chronique, une anémie hémolytique secondaire à médiation immune, une diminution de la production de globules rouges liée à une infiltration de la moëlle osseuse (4).

D'autres anomalies à la numération formule sanguine peuvent être retrouvées moins fréquemment comme une neutrophilie ou une thrombocytopénie. Aucun de ces paramètres n'étant spécifique, cela ne permet pas de valider avec certitude le diagnostic du lymphome mais uniquement de l'orienter un peu plus (44).

## ii. Analyse des paramètres biochimiques

Une analyse biochimique peut également révéler certaines anomalies chez un cheval atteint de lymphome.

La plus fréquente étant l'hyperfibrinogénémie dans 41 à 81% des cas (44).

Des variations de la protéinémie peuvent être observées avec une hyperprotéinémie ou une hypoprotéinémie dans certains cas souvent associées à une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie. Les hypoprotéinémies pouvant être associée ou non à des œdèmes ventraux.

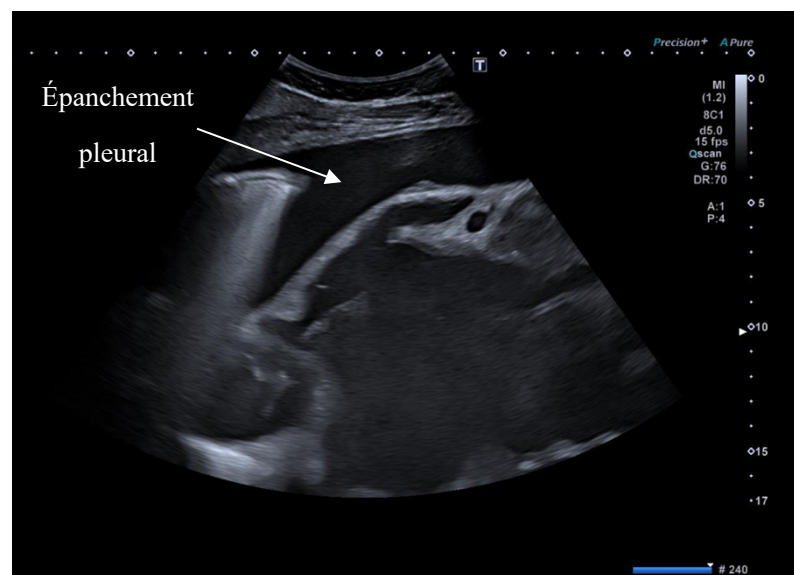
Comme décrit précédemment, une hypercalcémie maligne peut être retrouvée chez les chevaux atteints par un lymphome digestif.

## B. Examen d'imagerie

### i. Échographie

Dans le cadre du lymphome digestif, une échographie abdominale complète permet dans 86 % des cas de déceler les organes affectés tandis que si l'échographie est incomplète, seulement 40 % des lésions primaires sont identifiées (10).

Dans le cas d'un lymphome médiastinal, elle peut permettre de visualiser un épanchement pleural la plupart du temps en partie déclive du thorax crânial avec un décollement du bord libre de la plèvre viscérale qui plonge dans un contenu liquidien anéchogène comme sur l'illustration ci-dessous.



*Figure 4 : Échographie d'un épanchement pleural : Source : Marianne Depecker*



L'examen échographique peut également être utilisé pour un lymphome cutané dans la mesure où il permet de déterminer la structure tissulaire de la plupart des nodules cutanés du lymphome (45). Celle-ci est souvent caractérisée par de petites structures entourées par une capsule échogène. De plus, la délimitation entre les nodules, la peau et les muscles est franche.

L'échographie permet dans le cas d'un lymphome hépatosplénique, de visualiser une anomalie structurale de la rate qui peut être associée ou non à une masse splénique. En effet, la rate est normalement très homogène à l'échographie.

## ii. Radiographie et thoracoscopie

L'examen radiographique est très limité chez le cheval car il ne permet pas de voir les structures abdominales. On peut cependant s'en servir afin de réaliser une radiographie thoracique et notamment médiastinale. Celle-ci permet rarement de visualiser une masse médiastinale mais elle est assez sensible pour la détection d'un épanchement pleural.

Pour les autres types de lymphome, la radiographie ne semble pas être un examen de choix.

La thoracoscopie permet néanmoins de pouvoir visualiser de manière directe un épanchement pleural, une masse médiastinale ou une adénomégalie. Elle est cependant plus invasive que de nombreux autres examens diagnostics et donc très peu réalisée en première intention.

## C. Analyses cytologiques et histologiques

Afin d'avoir une idée du diagnostic morphologique de la tumeur, un examen cytologique à partir des cellules prélevées au niveau d'un épanchement ainsi qu'une confirmation histopathologique avec biopsie sont souvent des bons indicateurs.

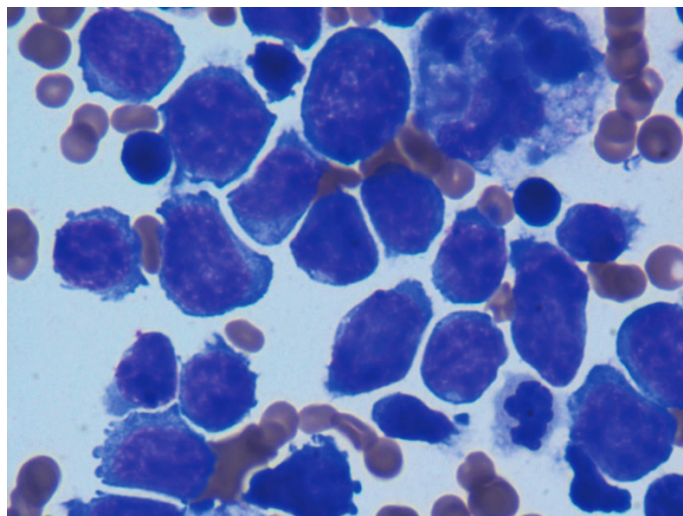
En effet, les examens cytologiques et histologiques permettent toujours d'aider fortement au diagnostic. Cependant dans le cas des lymphomes digestifs, l'examen cytologique n'est pas à privilégier car il ne permet pas d'exclure la présence de lymphome. En effet, seuls 38 à 50 % des chevaux ayant subi une paracentèse abdominale avec analyse cytologique présentaient des anomalies lymphocytaires (10).

Dans ce cas, des biopsies au niveau du duodénum (par endoscopie), du rectum ou d'intestins peuvent-être réalisées. Les biopsies de la paroi des intestins doivent néanmoins être prélevées par coelioscopie ce qui rend leur réalisation plus difficile et plus invasive.



La biopsie rectale est probablement la plus économique et la plus facile à réaliser, mais elle présente une faible sensibilité (30 %). Il est possible de renouveler cet examen plusieurs fois si le résultat revient négatif et il apparaît alors que les résultats de certains prélèvements reviennent positifs après plusieurs essais.

En général, dans le cas de lymphome multicentrique, un examen cytologique au niveau d'un épanchement pleural est préférable à un examen cytologique au niveau d'un épanchement abdominal. Un exemple d'examen cytologique est présenté sur l'illustration ci-dessous où l'on peut observer des cellules caractéristiques d'un épanchement pleural chez un cheval atteint de lymphome.



*Figure 5 : Examen cytologique d'un épanchement pleural montrant des lymphocytes anormaux caractéristiques avec un grand noyau et de la chromatine non condensée : Source : Taintor et Schleis, 2011 (46)*

Une biopsie des nœuds lymphatiques associée à un examen histologique sont également fortement recommandés pour un diagnostic ante-mortem.

Le diagnostic ante-mortem d'un lymphome médiastinal le plus aisé peut-être fait lorsqu'une thoracocentèse est réalisée sur un épanchement pleural, et que son analyse cytologique met en évidence des cellules néoplasiques. Effectivement, des anomalies cytologiques sont présentes dans 83 % des chevaux qui présentent un épanchement pleural associé à leur lymphome médiastinal (46,47).

Dans le cas où une adénomégalie des nœuds lymphatiques pré scapulaires et submandibulaires est observée, une biopsie de ceux-ci associée à une analyse histologique est également un bon moyen de confirmer le diagnostic.

Lorsqu'une masse hépatosplénique est présente, l'analyse histologique de celle-ci après biopsie (de manière percutanée ou par laparoscopie), est un bon moyen de confirmation de diagnostic comme pour les autres types de lymphomes.

Dans le cas de suspicion de lymphome de l'uvée, les analyses cytologiques et histologiques ne vont pas être très différentes de celles retrouvées lors d'uvéite à médiation immune puisqu'elles présenteront des lymphocytes matures uniformes (16). De plus, il est déconseillé de réaliser des ponctions de vitré ou d'humeur aqueuse systématiquement car elles peuvent causer des saignements ou des lésions intraoculaires.

#### **D. Immunophénotypage et immunohistochimie**

L'immunophénotypage par cytométrie de flux ou l'immunohistochimie, peuvent être réalisés afin de connaître le type cellulaire des tumeurs en permettant la reconnaissance d'antigènes spécifiques marqueurs de certaines cellules. La cytométrie de flux est plutôt utilisée pour les épanchements, le sang périphérique et les cellules en suspension tandis que l'immunohistochimie est plutôt utilisée pour les tissus (48).

Ce qui peut de plus être utile si la morphologie de la tumeur n'est pas typique afin de lever les doutes diagnostics. Par exemple, dans une étude, un carcinome peu différencié avait été diagnostiqué à l'examen histologique. Cependant, l'immunohistochimie a montré que ce processus néoplasique était en fait une tumeur à lymphocytes B (32).

En effet, dans la majorité des cas rencontrés, les lymphomes multicentriques équinaux sont à cellules T. Les anticorps monoclonaux que l'on peut retrouver sur les cellules de ce type de lymphomes multicentriques sont les CD3, CD5 et CD8 tandis que pour les lymphomes multicentriques à cellules B, les anticorps monoclonaux retrouvés sont les CD10, 19 et 20. Dans les études, on retrouve également les anticorps CD79alpha mais il apparaîtrait qu'ils aient une moins bonne qualité de coloration des cellules équinaux des lymphomes de la lignée B, ce qui justifie parfois une utilisation préférentielle des anticorps CD20 (7).

La plupart du temps, les lymphomes digestifs sont des lymphomes à cellules T. Ceux-ci seraient également plus agressifs que les lymphomes à cellules B.

Pour les lymphomes cutanés aussi l'immunohistochimie est un bon moyen diagnostic puisqu'ils sont majoritairement à grandes cellules-B, riches en cellules-T.

Une piste diagnostic en lien avec les immunoglobulines M sériques a été approfondie. En effet, même si aucune étiologie concernant le lymphome n'a réellement été démontrée, il

s'avère que l'apparition des lymphomes cutanés chez les jeunes chevaux semble être corrélée à une surveillance immunologique anormale (49). Elle pourrait correspondre chez les chevaux entre deux et cinq ans d'âge, à un déficit en immunoglobulines M sériques.

Une étude a alors essayé de déterminer un test associé à la concentration en IgM chez les chevaux pour le diagnostic de lymphome (50).

Cependant les sensibilités et spécificités des tests n'étaient pas suffisamment bonnes pour créer un test fiable (respectivement 50% et 35% pour une concentration en IgM inférieure à 60 mg/dL). La spécificité a été réellement améliorée à 88% en considérant uniquement les chevaux avec une concentration en IgM inférieure à 23 mg/dL, cependant la sensibilité s'en est vu réellement diminuée à 23%.

Ce test n'est donc toujours pas fiable pour le diagnostic du lymphome équin mais reste une piste intéressante pour les études à venir.

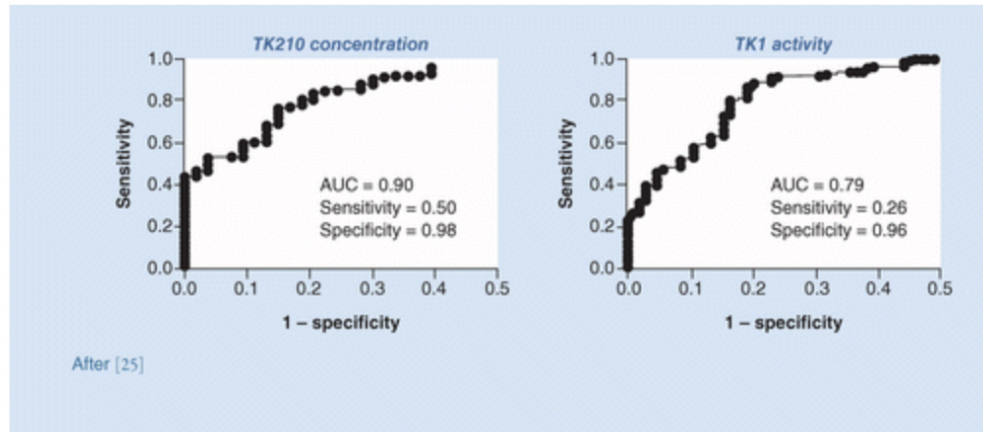
### **E. Dosage de la thymidine kinase**

Concernant le diagnostic du lymphome, l'enzyme qu'est la thymidine kinase 1 (TK1) intéresse depuis longtemps les scientifiques. En effet, celle-ci est une actrice majeure de la synthèse de désoxythymidine triphosphate (dTTP) et a donc un rôle central dans la réplication de l'ADN et la multiplication cellulaire (51). Chez les animaux, elle est localisée dans le cytoplasme des cellules contrairement à la thymidine kinase 2 se trouvant dans les mitochondries, sa concentration dans les cellules au repos est faible. Elle a son activité maximale lors de la phase S de réplication de l'ADN et sa concentration diminue rapidement après celle-ci.

Lors de processus néoplasique, la synthèse de la TK1 est stimulée, sa concentration dans le sang augmente donc également. C'est pour cela qu'elle est considérée en médecine humaine depuis les années 1980 comme un biomarqueur cliniquement valable pour le dépistage des hémopathies malignes. Celle-ci serait également un marqueur associé aux stades cliniques des maladies et à la charge tumorale (52).

Concernant l'utilisation de la TK1 sur les tumeurs solides en médecine humaine, moins d'études ont été réalisées. La concentration en TK1 semble tout de même augmentée dans les tumeurs malignes solides, cependant il est plus difficile de la mesurer dans ces cas. En effet, deux techniques ont été utilisées afin de quantifier la TK1 : par la mesure de son activité ou par dosage immunologique grâce à des anticorps associés. Le dosage immunologique le plus précis passe par l'incubation de l'échantillon dans un tampon qui permet de briser les complexes à haut poids moléculaire et permet donc de s'affranchir des différences de poids moléculaires entre toutes les TK1 qui circulent dans le sérum (52). Les anticorps utilisés seront alors des anticorps anti-TK210.

Le dosage immunologique est dans le cas de tumeurs solides humaines, celui qui semble donner les meilleurs résultats. En effet, le graphique ci-dessous montre que la sensibilité du dosage immunologique de la TK1 grâce à la TK210 est deux fois plus importante que celle par mesure de l'activité de la TK1 (53).



*Figure 6 : Caractéristiques de l'analyse du sérum par la méthode TK210 ELISA et par mesure de l'activité TK1 pour distinguer les patients atteints de cancer du sein des patients non atteints, Source : Kumar et al. 2016 (57)*

Grâce à ce dosage, certaines études montrent que la TK1 pourrait également être un biomarqueur efficace pour les tumeurs solides (51). Il semblerait que cela soit également applicable en médecine vétérinaire pour les petits animaux de compagnies (chiens et chats) (54).

En médecine vétérinaire équine, quelques études ont également été réalisées. La première réalisée en 2015 (55), a mesuré l'activité de la TK1 grâce à une technique radioenzymatique dans laquelle le substrat  $^{125}\text{I}$ -iododéoxyuridine est converti en  $^{125}\text{I}$ -iododéoxyuridine par la TK1.

Une mesure de la radioactivité est ensuite réalisée après plusieurs lavages. Ces mesures ont été réalisés chez des chevaux cliniquement sains, chez des chevaux ayant un lymphome, chez des chevaux ayant une autre maladie néoplasique non hématopoïétique et chez des chevaux atteints de maladies inflammatoires (il a été démontré qu'un état inflammatoire chronique peut également faire varier l'activité de la TK1).

Les résultats obtenus sont les suivants : chez les chevaux atteints de lymphome, une activité sTK significativement plus grande a été relevée par rapport à celle chez les chevaux cliniquement sains, à ceux avec une autre maladie inflammatoire et également à ceux atteints par une autre maladie néoplasique non hématopoïétique. Cependant certains chevaux avaient des valeurs limites qui entraient dans les autres catégories de chevaux.

Il peut tout de même être conclu de cette étude, qu'un niveau élevé de l'activité sTK chez les chevaux semble indiquer la présence d'un lymphome, mais chez les chevaux dont l'activité sTK est faible, un lymphome ne peut être exclu.

Une autre étude réalisée en 2021 (56) confirme ces résultats avec une méthode utilisée qui augmente encore la sensibilité et la spécificité diagnostique malgré un pourcentage très faible de chevaux avec un lymphome (4,3 %). Cette méthode était basée sur l'utilisation du [<sup>3</sup>H]-2'Deoxythymidine comme substrat pour mesurer l'activité de la TK1.

Entre-temps, une étude relativement similaire avait été réalisée à l'aide d'un kit présent dans le commerce, permettant de mesurer l'activité de la TK1 par chimiluminescence chez les chiens (57).

Les résultats ne montraient pas d'activité augmentée de la TK1 chez les chevaux atteints de lymphomes mais cela peut s'expliquer par le manque d'informations concernant la biochimie de ce dosage appliqué à la TK1 des chevaux.

Il faut tout de même noter que toutes ces études ont été réalisées sur des chevaux de plus de 6 ans. Malgré des informations encore manquantes, la quantification de l'activité de la thymidine kinase 1 chez les chevaux semble pouvoir être un marqueur prometteur dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des lymphomes équin.

Les méthodes diagnostiques proposées sont diverses et ne sont pas toutes aussi facilement réalisables en médecine vétérinaire équine ambulatoire ou en structure hospitalière.

Les analyses sanguines permettent d'orienter dans un premier temps le diagnostic même si les anomalies retrouvées comme l'anémie, l'hyperfibrinogénémie ou l'hypoalbuminémie ne sont pas spécifiques du lymphome. Elles peuvent permettre également d'éliminer d'autres maladies.

L'imagerie comme l'échographie thoracique et abdominale devraient faire partie des examens de première intention réalisés chez des chevaux présentant des signes cliniques compatibles avec un lymphome. En effet, l'observation d'épanchement, d'inflammation ou de masse n'est pas négligeable dans le diagnostic du lymphome.

En pratique, les biopsies (rectales par exemples) et les cytoponctions pour analyse histologique et cytologiques sont assez facilement réalisables et permettent souvent d'obtenir des diagnostics définitifs même si la sensibilité de ces tests n'est pas optimale.

Dans un 2<sup>ème</sup> temps la caractérisation immunophénotypique du lymphome par immunohistochimie est intéressante à réaliser afin de connaître notamment le pronostic du lymphome.

Les dosages de la TK1 de plus en plus utilisés en médecine humaine sont prometteurs quant au diagnostic du lymphome chez le cheval mais les études à ce sujet sont encore trop peu nombreuses.

#### **IV. Méthodes de traitement actuelles**

L'approche thérapeutique dépend de plusieurs paramètres comme le statut pathologique du patient, la localisation de la maladie et l'étendue de celle-ci. D'autres paramètres ne sont pas négligeables et sont à prendre en compte comme les moyens financiers dont dispose le propriétaire ainsi que sa volonté.

L'organisation mondiale de la santé a créé une table de classification des lymphomes chez les animaux domestiques en fonction de leur localisation et leur étendue ainsi que des signes cliniques associés. Ce tableau est censé pouvoir aider les cliniciens à orienter leur choix de traitement ou non.

Cependant le manque de donnée concernant les traitements qui sont souvent palliatifs et non curatifs, le coût et le temps que cela va demander au propriétaire indique qu'il ne faut pas se lancer dans cette voie de manière hâtive.

Ce manque de donnée est lié au faible nombre de chevaux traités par le passé ce qui ne permet que difficilement de réaliser des conclusions certaines concernant la réelle possibilité de traitement des chevaux atteints de lymphomes quels qu'ils soient.

### **A. Traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical semble être de manière générale, une solution possible dans le cas de lymphomes mais uniquement dans le cas de masses isolées. Elle n'est donc pas une méthode de traitement pertinente dans le cas des lymphomes multicentriques.

Dans une étude, sur deux chevaux présentant un lymphome digestif et ayant subi une exérèse de la tumeur au niveau du côlon, 18 mois après la chirurgie, un cheval sur les deux était en bonne santé (58).

Il manque cependant d'études concernant un nombre de chevaux statistiquement correct pour réellement conclure au pronostic du traitement chirurgical notamment pour les lymphomes digestifs.

En 2011, une splénectomie chez une mule présentant un lymphome splénique primaire a été réussie avec succès. En effet, 7 mois après l'opération, l'état clinique de la mule était toujours bon (18). Une méthode de splénectomie avec un abord transthoracique a été développée dans les années 1987. L'accès à l'abdomen est alors permis par résection de la seizième côte gauche et par l'incision du diaphragme. Cette technique permet une bonne exposition des vaisseaux spléniques et de leurs attaches. Des difficultés ont été rencontrées tant concernant la technique chirurgicale que des complications postopératoires chez les animaux obèses (59).

Les essais de traitements sur ce type de lymphome sont très rares ce qui est lié au fait que ce type de lymphome est également très rare (trois cas seulement de lymphome hépatosplénique dans la littérature), et aboutissent souvent à l'euthanasie de l'animal.

Souvent, l'exérèse chirurgicale est associée à un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie.

En médecine humaine, les patients présentant un lymphome hépatosplénique sans dissémination tumorale dans d'autres organes ont un bon pronostic après splénectomie (20).

Concernant les lymphomes oculaires, le traitement chirurgical est indiqué dans la plupart des cas. En effet, lorsqu'ils concernent les annexes oculaires et qu'il n'y a pas de processus systémique néoplasique associé, le pronostic est assez bon (60). Celui-ci est même excellent en cas d'exérèse liée à une atteinte unique de la membrane nictitante (61).



Concernant les lymphomes impliquant la cornée de manière primaire, ceux-ci peuvent également être pris en charge par traitement chirurgicale, cette fois par kératectomie (40). Cette méthode de traitement s'avère avoir été efficace chez certains chevaux en permettant une rémission totale et sans récurrence. En cas d'échec de traitement, l'énucléation est une réelle option à envisager.

## **B. Radiothérapie**

La chimiothérapie est souvent utilisée en première intention en médecine humaine et en médecine des petits animaux afin de traiter les lymphomes. Cependant il apparaît que les lymphomes de ces espèces sont radiosensibles. De plus, chez les chevaux il n'y a en général pas de leucémie associée donc pas de dissémination au sein de la circulation ou de la moëlle.

Les chevaux qui apparaissent comme meilleurs candidats pour la radiothérapie par mégavoltage sont ceux présentant des tumeurs de petites tailles et qui sont parfois inaccessibles chirurgicalement (62).

Deux moyens techniques sont utilisés en radiothérapie équine : la curiethérapie (ou brachythérapie) et la téléthérapie. Concernant la curiethérapie, une source radioactive scellée délivre le rayonnement vers la zone cible (avec de l'iridium, de l'iode ou du strontium).

Pour la téléthérapie, la radiation par mégavoltage est générée soit de manière électrique par un accélérateur linéaire, soit par une source à orthovoltage telle que le cobalt 60. La source se trouve alors à distance de la zone cible, en général entre 80 et 100 cm (48). La dose de radiations est déterminée en fonction de différents paramètres : la localisation de la tumeur, sa taille et sa profondeur. Cette dose totale est ensuite divisée et administrée en plusieurs traitements.

Ce traitement a été testé avec succès sur 4 chevaux présentant des lymphomes cutanés. Tous les chevaux ont été soumis à " un rayonnement mégavoltage appliqué comme faisceau unique provenant d'un accélérateur linéaire de 4 MeV" et "trente Grays de rayonnement ont été administrés en trois fractions de 10 Grays à sept jours d'intervalle sous anesthésie générale. Aucun autre traitement ne leur a été administré, mis à part des antibiotiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens afin de traiter les réactions aiguës à la radiothérapie.

Pour les quatre chevaux, la tumeur s'est résorbée sans récurrence (les chevaux ont été suivis jusqu'à 102 mois).

Des effets secondaires plus ou moins graves ont cependant été observés allant de la production de poils blancs, jusqu'à la paralysie unilatérale temporaire du nerf facial ainsi que la perforation de la cloison nasale liés respectivement aux anesthésies générales et aux endoscopies répétées.



Un autre cas de traitement par radiothérapie a été tenté en 2010 chez un poney de 27 ans présentant une tumeur des sinus paranasaux à cellules B. Cette fois 2 phases de traitements avec 16 Grays ont été administré au poney à 7 jours d'intervalle. Tout le volume de la tumeur n'a pas pu être traité. Cependant, la tumeur a régressé dans les deux mois après le traitement et le poney est resté exempt de maladie cliniquement pendant deux ans et demi (63).

En 2015, la radiothérapie par curiethérapie a été réalisée avec succès après trois traitements sur un cheval présentant un lymphome oculaire à cellules B. Il n'y a pas eu d'effet secondaire rapporté ni de perte de la fonction visuelle de l'œil et aucune récurrence n'a été rapporté pendant les 22 mois où le cheval a été suivi après le traitement (64).

La radiothérapie semble donc être une approche thérapeutique possible pour les lymphomes équinés présentant des masses assez bien délimitées, même si elles ne sont pas de petites tailles (dans ce cas la rémission ne sera pas forcément définitive). Les effets secondaires sont tout de même à prendre en compte, car si la pousse de poils blancs peut ne pas être embêtante, des lésions sur les organes aux alentours peuvent parfois être observées comme chez le poney dont la masse était proche de l'œil.

## C. Chimiothérapie

### i. Protocoles de chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie consiste à trouver une balance "bénéfices/risques" entre induire une destruction massive des cellules tumorales et limiter la toxicité induite par ces molécules pour le cheval.

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés pour le traitement du lymphome et tous ont présenté des effets secondaires. Cela malgré l'utilisation fréquente d'associations de plusieurs molécules afin de limiter la toxicité de celles-ci.

Le calcul de la dose se fait grâce à une formule utilisée également en médecine humaine :

$$\text{La surface corporelle du cheval (m}^2\text{)} = \text{poids (g}^{2/3}\text{)} \times \frac{10,5}{10^4}$$

Les protocoles les plus utilisés combinent la vincristine, le cyclophosphamide, la cytosine arabinoside, le chlorambucil, la doxorubicine et la prednisolone.

Le protocole « COP » combine la cytosine (toutes les semaines ou une semaine sur deux), le chlorambucil (une semaine sur deux) ainsi que la prednisolone (les jours sans autre traitement) avec un ajout de vincristine s'il n'y a pas de réponse au traitement initial (9).

Le protocole « CAP » lui, associe le cyclophosphamide une semaine sur deux en alternance avec la cytosine arabinoside, combinés avec de la prednisolone par voie orale quotidiennement.

Les molécules peuvent également être administrées seules comme la doxorubicine en intraveineuse entre 30 et 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux à trois semaines. La L-Asparaginase ainsi que le cyclophosphamide sont parfois utilisés seuls.

Tous ces protocoles sont détaillés dans le tableau X.

Après avoir réalisé un traitement par chimiothérapie, la rémission peut être observée au bout de deux à quatre semaines et le traitement doit être continué encore pendant deux à trois mois. Si au bout de ces quelques mois, la rémission est toujours observée, un protocole de maintenance peut alors être poursuivi en augmentant l'intervalle des traitements d'une semaine tous les deux à trois mois. Pendant ce temps, l'administration quotidienne ou tous les deux jours de prednisolone ne doit pas être arrêtée (65).

## ii. Effets secondaires de la chimiothérapie

Les effets secondaires des molécules de chimiothérapie ne semblent pas être fréquemment retrouvés chez les chevaux traités, cependant une étude a tout de même rapporté que 60% des chevaux inclus avaient subi un ou plusieurs effets secondaires associés à la chimiothérapie. La plupart de ces effets étant majoritairement de faible gravité et leur résolution étant spontanée pour la plupart des cas (66).

Ces effets secondaires sont pour la plupart une destruction de la moëlle osseuse, des perturbations gastro-intestinales, une alopecie, de la fourbure et de l'hypersensibilité. Les chevaux subissant ces traitements sont donc méticuleusement surveillés avec notamment des prises de sang avant chaque séance ainsi qu'un suivi après les chimiothérapies.

Les protocoles comme celui composé uniquement de doxorubicine par voie intraveineuse doivent être utilisés de façon très méticuleuse car les risques de lésions du myocarde ou de fibrose pulmonaire sont très importants. En effet, la dose maximale tolérée chez les chevaux est de 75 mg/m<sup>2</sup>.

Dans les études réalisées, les chevaux sont moins sujets à ces effets secondaires que ce qui était initialement prévu. Il est cependant nécessaire de rester prudent quant à son utilisation car deux cas de chevaux présentant un lymphome, ayant reçu de la doxorubicine, ont présenté de la fièvre et chez un des chevaux, la concentration en troponine I sérique était augmentée. Chez celui-ci la concentration en troponine I s'est normalisée progressivement dans les trois jours suite à l'administration de flunixin méglumine et de diphénhydramine.

Cependant, le deuxième est décédé subitement 18 heures après l'administration de doxorubicine. Aucune cause évidente de décès n'a pu être mise en évidence suite à son autopsie et aucune pathologie cardiaque n'a été identifiée. Il présentait seulement une hémococoncentration avec un taux d'hématocrite égale à 67,4%, une lymphopénie à 1000 lymphocytes/  $\mu\text{L}$ . (66)

La doxorubicine n'est pas retrouvée dans les selles, cependant elle est présente pendant deux jours dans l'urine et le plasma. Aucun animal ainsi qu'aucun humain ne doit donc être en contact avec l'urine de l'animal ou son plasma les deux jours suivant le traitement.

47 % des tumeurs ont répondu à ce traitement, les carcinomes et les lymphomes y étaient les plus sensibles. Ensuite, dans certains cas anecdotiques, pendant la chimiothérapie certains chevaux semblaient en rémission, cependant dès l'arrêt de la chimiothérapie, les signes cliniques revenaient à nouveau.

Les effets secondaires de la chimiothérapie avec de la L-asparaginase parfois observés sont des réactions d'hypersensibilité (66).

Un cheval a également présenté des crises convulsives focales après une chimiothérapie associant de la vincristine et du cyclophosphamide. Cependant aucune relation de causalité directe n'a pu être mise en évidence.

Un cheval a développé une léthargie et un œdème des quatre membres mais la dose administrée était de 800 mg/m<sup>2</sup> ce qui est quatre fois plus que dans les protocoles habituels.

Tableau IX: Mécanisme d'action et toxicité principale des molécules de chimiothérapie  
principalement utilisées chez le cheval

Classe	Molécule	Mécanisme d'action	Toxicité principale
Anti métabolite	Cytosine arabinoside	Bloque <b>la phase S</b> (division cellulaire) et ainsi <b>la duplication de l'ADN</b>	- Myélotoxique ( <i>thrombocytopenie et neutropénie</i> )
Antibiotique	Doxorubicine	Empêche <b>la réplication</b> et la <b>transcription</b> de l'ADN et la <b>synthèse des protéines</b> , par inhibition de la topoisomérase II, de l'hélicase et la formation de radicaux libres.	- Cardiotoxique - Fibrose pulmonaire - Néphrotoxique - Myélotoxique
Agents alkylants	Cyclophosphamide	Empêchent la <b>transcription</b> et la <b>réplication</b> de l'ADN, en fixant des groupes alkyles sur l'ADN	- Myélotoxique chez le chien - Cardiotoxicité et cystite hémorragique
	Chlorambucil		
Plante alcaloïde	Vincristine	Empêche la <b>division cellulaire</b> en se fixant sur les dimères de tubulines libres empêchant donc la formation des microtubules	- Réaction périvasculaire - Hépatotoxique
Anti-inflammatoires stéroïdiens	Prednisolone	Empêchent la <b>synthèse de l'ADN</b>	- Fourbure chez les chevaux à risque
	Dexaméthasone		
Sels de platine	Cisplatine	Empêche la <b>réplication de l'ADN</b> en se fixant à ses bases	- Néphrotoxique chez les chiens
Enzyme protéique	L-asparaginase	Empêche la <b>synthèse des protéines</b> en hydrolysant la L-asparaginase	- Réaction d'hypersensibilité

### iii. Résultats de la chimiothérapie

Dans la littérature, un seul cas de traitement de lymphome médiastinal chez un cheval a été un succès après l'administration de nombreuses molécules notamment de chimiothérapie, cependant dans la plupart des cas, aucun traitement n'est tenté et les chevaux sont euthanasiés (67).

Un protocole combinant l'utilisation du méthotrexate et de la dexaméthasone a été essayé et cela a permis d'améliorer les anomalies sanguines du cheval, cependant après 14 jours il est décédé d'une bactériémie (49).

La solution la plus économique concernant les traitements palliatifs est certainement d'administrer des corticostéroïdes seuls par voie orale ou parentérale. Les protocoles utilisés sont la dexaméthasone de 0,02 à 0,2 mg/kg par jour, par voie IV, IM ou par voie orale, ou la prednisolone de 1 à 2 mg/kg par voie orale par jour (68).

Il a de plus été montré qu'ils peuvent permettre de réduire la taille des tumeurs du lymphome ainsi que contrôler les signes cliniques pendant une durée pouvant aller jusqu'à 18 mois. En effet, l'administration de glucocorticoïdes est supposée permettre une mort des cellules lymphoïdes par destruction de la chromatine (48).

Cependant, les cas de réelle augmentation de la durée de vie du patient ne sont pas avérés car il y a en général une récurrence des tumeurs après arrêt du traitement. De plus, il ne faut pas les utiliser de manière précipitée car en médecine canine, une potentielle résistance à la chimiothérapie a été parfois retrouvée après leur utilisation. Cela pourrait alors réduire à néant les chances de succès d'un traitement plus agressif par la suite.

Ils peuvent malgré tout être utilisés de manière plus subtile, pour réduire l'œdème et l'inflammation péri-tumorale ainsi que la sévérité des signes cliniques. Ils permettent également d'aider au contrôle de syndromes paranéoplasiques comme l'anémie hémolytique à médiation immune ainsi que la thrombocytopénie ou encore l'hypercalcémie.

La réalisation sur des cas de lymphomes cutanés, d'injection intra lésionnelles de bétaméthasone ou de triamcinolone a été réalisée avec succès en association avec une exérèse chirurgicale (69). Six jours après la chirurgie, 20 mg de bétaméthasone ont été injectés dans une masse à l'épaule en association avec des progestatifs par voie orale. La taille de la masse a été significativement réduite et le cheval a été remis rapidement au travail après 6 semaines. Cependant il a dû être euthanasié trois mois plus tard à cause d'une hémorragie majeure liée à l'effort ce qui a stoppé le suivi.

L'administration intra lésionnelle de cisplatine associée à de l'huile de sésame répétée toutes les deux semaines a été un succès de 96,2 % pour les chevaux présentant des lésions de lymphome cutané (70).

Il faut tout de même noter que le pronostic du Mycosis fongoïde est nettement plus sombre que celui du lymphome cutané classique chez le cheval.

Une étude rétrospective récente a comparé les effets cliniques sur 15 chevaux atteints de lymphome (multicentrique, cutané ou digestif) ayant été traités avec de la chimiothérapie (66). Il apparaît que chez les chevaux atteints de lymphome cutané, tous les chevaux ont eu une rémission complète après traitement et ont eu une médiane de survie qui a été par la suite nettement supérieure à celle des chevaux atteints de lymphomes multicentriques ou digestifs (34 mois de survie pour le lymphome cutané contre 7 mois pour le lymphome multicentrique).

La médiane de survie des chevaux ayant reçu des protocoles à quatre ou cinq molécules de chimiothérapie semble être nettement supérieure à celle des chevaux en ayant reçu moins (21 et 33 mois contre moins de 10 mois pour les autres). Ceci peut s'expliquer par la diminution du risque de développement d'une résistance aux médicaments.

De plus, dans cette étude la chimiothérapie semble avoir été efficace car 93 % des chevaux (14/15) ont eu une rémission complète ou une réponse partielle après traitement. 47 % des chevaux de l'étude ont vécu plus d'un an après le diagnostic. Cependant, étant donné le pronostic sombre de la maladie, pour 80 % des chevaux ayant connu une rémission complète du lymphome (4/5), une rechute de la maladie a été observée et 77 % des chevaux qui ont été suivis à long terme (10/13) ont finalement été euthanasiés pendant ou après la chimiothérapie.

La meilleure approche chimio thérapeutique peut difficilement être déterminée dans cette étude en raison du faible nombre de cas (15 chevaux) et donc de l'impossibilité de réaliser certaines méthodes statistiques. L'efficacité des protocoles de chimiothérapie n'est donc comparée qu'en fonction du nombre de molécules de chimiothérapie qu'ils comprennent et non directement en fonction des molécules qu'ils contiennent.

En effet, il y a par exemple dans cette étude deux protocoles contenant quatre molécules, on ne sait alors pas lequel a eu une meilleure efficacité. Seul le protocole à base uniquement de lomustine est le seul dans sa catégorie. De même on ne sait pas quels ont été les protocoles utilisés en fonction du type morphologique ou immunophénotypique du lymphome.

#### iv. Coût de la chimiothérapie

Il existe de nombreux freins à l'utilisation de la chimiothérapie pour le traitement du lymphome chez les chevaux. L'un d'eux est le coût de ces produits, rapporté au poids du cheval.

Les réels coûts associés aux molécules de chimiothérapie pour les traitements ont alors été calculés pour un chien ainsi que pour un cheval. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau X : coût des molécules de chimiothérapie (par injection) en fonction de l'espèce*

<b>Molécule</b>	<b>Coût pour un chien de taille moyenne (environ 20 kg)</b>	<b>Coût pour un cheval de taille moyenne (environ 450 kg)</b>
<b>Prednisolone</b>	Faible	10 – 20 €
<b>Cyclophosphamide</b>	Faible	280 €
<b>Vincristine</b>	15 €	55 €
<b>L-Asparaginase</b>	120 €	1200 - 4800 €
<b>Doxorubicine</b>	70 €	475 – 1025 €
<b>Cisplatine</b>	Dépend de la taille des lésions	Dépend de taille des lésions : 43,9 €/cm <sup>2</sup> → 878 € pour 20 cm <sup>2</sup>
<b>Chlorambucil</b>	Faible	42 €
<b>Cytosine arabinoside</b>	20 €	400 €

Comme il l'a été vu précédemment, les protocoles de chimiothérapie résultent souvent d'associations de molécules et de successions d'injections. Ces coûts ont alors été rapportés aux différents protocoles retrouvés dans la bibliographie.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau XI : Détail des protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement du lymphome chez les chevaux*

Protocole	Molécules	Dose et voie d'administration	Fréquence d'administration	Coût d'un cycle de 2 semaines de traitement
<b>COP</b>	Cytosine arabinoside	200-300 mg/m <sup>2</sup> SC/IM	Toutes les 2 semaines	Environ 800 €
	Chlorambucil	20 mg/m <sup>2</sup> PO	Toutes les 2 semaines	
	Prednisolone +/- Vincristine	1,1-2,2 mg/kg PO 0,5 mg/m <sup>2</sup> IV	1 fois/jour 1 fois/semaine	
<b>CAP</b>	Cyclophosphamide	200 mg/m <sup>2</sup> IV	En alternance toutes les 2 semaines	Environ 700 €
	Cytosine arabinoside	1,0-1,5 g/traitement SC/IM	1 fois/jour puis diminution	
	Prednisolone	1 mg/kg PO		
<b>Mono- -thérapie</b>	L-Asparaginase	10 000-40 000 UI/m <sup>2</sup> IM	Toutes les 2-3 semaines	1200 – 4800 €
	Cyclophosphamide	200 mg/m <sup>2</sup> IV	Toutes les 1-2 semaines	280 €
	Vincristine	0,5 mg/m <sup>2</sup> IV	Toutes les 1-2 semaines	55 €
	Doxorubicine	30-60 mg/m <sup>2</sup> IV	Toutes les 2-3 semaines	475 – 1025 €
	Dexaméthasone	0,02-0,2 mg/kg IV/IM/PO	1 fois/jour puis diminution	15 – 200 €
	Prednisolone	1-2 mg/kg PO	1 fois/jour puis diminution	250 €
<b>Injections intra lésionnelles</b>	Bétaméthasone	ex : 20 mg pour une masse d'environ 15 cm	1 fois	15 €/15 cm <sup>2</sup>
	Cisplatine (et huile de sésame)	1 mg/cm <sup>3</sup> de tumeur	Toutes les 2 semaines	43,9 €/cm <sup>2</sup>



Des études randomisées en essai clinique sont nécessaires afin de pouvoir conclure de manière certaine quant à l'efficacité des protocoles de chimiothérapie. Cependant, le diagnostic tardif des lymphomes multicentriques et leur classification encore trop mal déterminée empêchent pour l'instant d'avoir recours à une approche thérapeutique optimale.

De plus, la difficulté de mise en œuvre de l'utilisation de la chimiothérapie liée au coût et à la disponibilité des molécules ainsi qu'aux mesures de protections nécessaires pour le personnel qui les manipule constituent des freins à la mise en place de tels protocoles malgré le fait que ceux-ci montrent de réels résultats. Certains chevaux en traitement de chimiothérapie ont obtenu des résultats en compétitions pendant le traitement ce qui signifie que celle-ci peut ne pas avoir d'impact direct sur la performance sportive (66).

#### **D. Autres pistes de traitement (immunothérapie, progestérone, TK1)**

D'autres pistes de traitements ont été tentées dans des cas la plupart du temps uniques et non répétés.

Le traitement par immunothérapie associé à du cyclophosphamide a par exemple été essayée dans le cas d'un lymphome cutané au Collège Occidental de Médecine vétérinaire au Canada. Ce traitement a été réalisé à partir de cellules tumorales autologues infectées par le virus de la vaccine isolé d'un tissu tumoral après biopsie (71). Deux millilitres soit environ  $5,5 \cdot 10^7$  cellules lui ont été injectés par voie intramusculaire en quatre points d'injection entre l'encolure et la tête.

Le lymphome s'est stabilisé pendant 19 mois après le traitement. Certaines masses ont légèrement diminué de taille mais la maladie de ce cheval était déjà à un stade avancé.

Aucune toxicité clinique du cyclophosphamide n'a été observée à son administration intraveineuse à  $300 \text{ mg/m}^2$ .

Une autre méthode de traitement qui pourrait être prometteuse, consiste à se servir de l'expression plus importante de la TK1 dans les cellules néoplasiques touchées par le lymphome. On pourrait à l'avenir envisager comme méthode de traitement du lymphome équin, une utilisation d'analogues nucléosidiques qui doivent être activés par la TK1 cellulaire pour exercer leur potentiel thérapeutique. Cela est déjà utilisé pour le traitement de certains virus comme celui de la vaccine ou encore de certains cancers chez l'homme.

La TK1 a également un bon potentiel thérapeutique puisqu'elle permettrait une sélectivité plus importante des molécules de chimiothérapie et donc une toxicité plus faible pour les cellules saines.

De plus, des dérivés de la thymidine kinase marqués au bore ( $^{10}\text{B}$ ) ont été développés et il a été montré qu'ils peuvent avoir une utilité dans le traitement de certaines tumeurs comme les gliomes dans des études de laboratoires chez le rat notamment. La propriété qu'a le bore d'émettre des radiations à courte portée, pourrait être utilisée afin de détruire les cellules dans lesquelles il se trouve, sans pour autant léser les cellules saines environnantes.

Celle-ci pourrait, grâce à une meilleure connaissance de sa biologie, être une cible potentielle concernant les traitements par immunothérapie. En effet, en médecine humaine, il est rapporté qu'elle est exprimée à la surface de certains lymphomes (le lymphome de Burkitt et la leucémie lymphoblastique aiguë) alors qu'elle n'est pas présente à la surface des cellules saines (72).

Chez une jument présentant une tumeur de la granulosa et un lymphome cutané LCBRCT, il a été remarqué qu'après l'ablation de la tumeur, les nodules cutanés avaient disparu. Après injection de progestatifs synthétiques, les nodules sont réapparus (73).

Des tests ont alors été réalisés afin de caractériser au mieux la sensibilité de ce lymphome aux progestatifs. Il apparaît que les cellules possèdent des récepteurs aux progestatifs mais les tests de récepteurs aux œstrogènes sont quant à eux négatifs. Un phénomène un peu similaire de réapparition de nodules a été observé chez des juments gestantes.

D'autres chevaux ont également été traités avec des progestatifs synthétiques (en association avec d'autres molécules) ce qui a permis la régression des nodules (69).

Il peut donc exister une sensibilité des lymphomes cutanés aux hormones stéroïdiennes telles que la progestérone. Ceci est une piste intéressante pour les possibilités de traitement à venir.

Les méthodes de traitements proposées dans la littérature, qui pourraient être curatives sont difficiles à mettre en œuvre et pour la plupart très onéreuses. Cela avec une espérance de vie qui n'est souvent augmentée que de quelques mois.

En pratique vétérinaire, l'observation réalisée est une tendance à une proposition de traitement médical palliatif pour permettre au cheval de continuer à vivre une vie la plus paisible possible. Cela en attendant la phase terminale du lymphome où les propriétaires et vétérinaires estiment que l'animal est trop dérangé par la maladie pour continuer.

En effet, en pratique, les traitements supposés « curatifs » qui sont plus invasifs et nécessitent parfois des anesthésies générales répétées comme le traitement chirurgical, la chimiothérapie ou la radiothérapie ne sont quasiment jamais proposés. En plus des raisons déjà précisées (leur coût et leur efficacité encore à discuter), très peu de cliniques proposent en réalité de la chimiothérapie et de la radiothérapie en dehors de l'électro-chimiothérapie réalisée sur les sarcoïdes.

À l'avenir, l'augmentation du nombre d'études afin d'assurer au mieux l'efficacité de ces méthodes et une réduction des coûts liée à la pratique plus régulière de ces traitements permettraient peut-être de voir apparaître dans quelques dizaines d'années des traitements curatifs du lymphome dans plus de structures hospitalières.

**PARTIE II : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES SIGNES  
CLINIQUES ASSOCIÉS AU LYMPHOME DIAGNOSTIQUÉS  
À LA CLINÉQUINE**

## **I. Objectifs de l'étude**

Il a été observé dans la première partie que dans la plupart des cas de lymphome chez les chevaux, les signes cliniques retrouvés semblent généraux et non spécifiques de cette maladie ce qui rend le diagnostic de cette maladie difficile.

Cette étude a donc pour objectifs de décrire les signes cliniques et paracliniques qui ont été rencontrés chez les chevaux à la Clinéquine de Lyon entre 2003 et 2023 et ainsi de chercher à faciliter le diagnostic clinique du lymphome chez le cheval.

Compte tenu de la rareté des cas avérés de lymphome, une étude rétrospective a été choisie afin de disposer du maximum de cas possibles.

## **II. Chevaux, matériel et méthode**

### **A. Recueil des données**

Les données des chevaux de l'étude ont été recueillies grâce à la base de données de la Clinéquine de Lyon : le logiciel Clovis. Tous les comptes-rendus des consultations et hospitalisations des chevaux de la clinique sont rédigés et stockés sur ce logiciel.

#### **i. Critères d'inclusion**

Parmi les chevaux admis à la Clinéquine de Lyon entre le 30/01/2003 et le 31/01/2023, les chevaux qui ont été inclus dans l'étude sont tous ceux qui présentaient une forte suspicion de lymphome ou une confirmation diagnostique de lymphome grâce à divers examens complémentaires : l'examen cytologique, histologique ou l'étude immunohistochimique. C'est-à-dire, ceux pour lesquels la première hypothèse diagnostique était celle du lymphome.

Les recherches réalisées sur le logiciel consistaient à rechercher tous les comptes-rendus de chevaux vus à la Clinéquine qui contenaient le mot « lymphome » dans la partie conclusion ou dans le corps du compte-rendu. Les comptes-rendus ont ensuite été lus méticuleusement afin de sélectionner ceux qui considéraient le lymphome comme la première hypothèse diagnostique.

Les caractéristiques identitaires des chevaux comme l'âge, le sexe ou la race n'ont pas été des critères de sélection.

## ii. Critères d'exclusion

Les chevaux présentant les caractères d'inclusions mais qui ne présentaient pas un dossier Clovis complet avec les informations nécessaires recueillies ont été exclus de l'étude. Seuls les chevaux dont la race n'était pas renseignée n'ont pas été exclus car celle-ci ne constitue pas un élément principal de l'étude.

## iii. Données relevées

Pour chaque cheval, les données qui ont été relevées sont :

- Le numéro de dossier du cheval
- Son nom
- La date de la consultation initiale à la Clinéquine pour les signes cliniques associés au lymphome
- Son sexe
- Son âge
- Sa race si indiquée
- La durée d'évolution des signes cliniques
- Le motif de consultation
- Les signes cliniques relevés
- Les examens complémentaires et signes paracliniques associés
- La confirmation ou non du diagnostic
- Le type de lymphome associé à ces symptômes
- Le devenir du cheval si rapporté (euthanasie, décès ou retour à la maison).

Aucune information concernant la durée de survie des chevaux après avoir quitté la clinique n'est disponible sur les comptes-rendus.

## iv. Signes cliniques relevés

Les signes cliniques rapportés dans les comptes rendus ont été classés en fonction des grandes fonctions physiologiques auxquelles ils sont associés afin de faciliter leur traitement.

### a) *État général, appétit, évolution du poids et température*

Pour chaque cheval l'état général est défini par son habitus et particulièrement s'il apparaît abattu pendant la consultation ou si le propriétaire rapporte qu'il l'a été avant son arrivée.

Si les propriétaires rapportent une anorexie, une dysorexie ou une dysphagie, cela est également relevé. L'évolution du poids est également notée si les propriétaires rapportent en particulier un amaigrissement ou si celui-ci est observé durant l'hospitalisation. Aucune différence n'est faite entre « un amaigrissement » et une « perte de poids » car cela est la plupart du temps rapporté par les propriétaires qui ne mesurent pas forcément la différence entre ces deux termes.

L'hyperthermie est considérée chez les chevaux présentant ou ayant présenté une température rectale supérieure ou égale à 38,7°C de manière continue ou intermittente.

#### *b) Système respiratoire*

Les chevaux sont considérés en tachypnée s'ils présentent une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 24 mouvements par minute (mpm). Concernant les anomalies de la courbe respiratoire, la dyspnée est un signe clinique rapporté, tout comme la détresse respiratoire.

Les modifications des bruits pulmonaires audibles à l'auscultation avec un stéthoscope sont également relevées et sont décrites comme étant : une augmentation, une diminution des bruits respiratoires, des crépitements ou des sifflements. Une modification de bruits respiratoires audibles sans stéthoscope est également relevée : le cornage.

D'autres signes cliniques associés à la fonction respiratoire sont relevés et sont la dilatation des naseaux (leur mobilisation) ainsi que des mouvements de pompage de l'anus pendant la respiration, de la toux sèche ou encore un jetage nasal unilatéral ou bilatéral.

#### *c) Système cardio-vasculaire*

Les chevaux sont considérés en tachycardie s'ils présentent une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 44 battements par minute (bpm).

Les anomalies de coloration des muqueuses retrouvées sont relevées comme des muqueuses pâles ou congestives. Le temps de remplissage capillaire est défini comme augmenté s'il est supérieur ou égal à 2 secondes.

Les souffles cardiaques entendus à l'auscultation au stéthoscope présentés par certains chevaux ont également été relevés et caractérisés (leur localisation temporelle, leur intensité et parfois leur point d'intensité maximal).

Les autres signes cliniques associés au système cardio-vasculaire rapportés sont une intolérance à l'effort, un remplissage jugulaire diminué et un pouls jugulaire rétrograde remontant à plus de deux tiers de l'encolure.

#### *d) Système digestif*

Les autres signes cliniques associés au système digestif que sont la distension abdominale et la diarrhée, sont relevés s'ils étaient présents lors de l'examen clinique d'admission ou l'hospitalisation du cheval à la Clinéquine, ou encore si le propriétaire rapporte qu'il en a présenté avant son arrivée.

#### *e) Œdèmes et taille des nœuds lymphatiques*

La présence d'œdèmes lors de l'examen clinique d'admission, l'hospitalisation du cheval ou avant son arrivée, est relevée si cela est rapporté dans le compte rendu. La localisation des œdèmes est également précisée.

L'augmentation de taille des nœuds lymphatiques et la localisation des nœuds lymphatique est également précisée en notant quels sont les nœuds lymphatiques concernés.

#### *f) Peau*

Le seul signe clinique notable associé à la peau qui a été relevé est la présence d'une ou de plusieurs masses cutanées. Celles-ci sont toujours des masses nodulaires, non douloureuses, modérément mobilisables et leur localisation est précisée.

#### *g) Yeux et paupières*

Les signes cliniques concernant les yeux sont une conjonctivite, un chémosis, une sclérite et un épiphora purulent. La présence d'une uvéite ou d'un ulcère cornéen est également rapportée si elle a été diagnostiquée lors d'un examen ophtalmologique à la Clinéquine.

Les signes cliniques concernant les paupières, rencontrés pendant l'examen clinique à la Clinéquine sont un épaissement de la paupière supérieure et un blépharospasme.

### *v. Signes paracliniques relevés*

Les signes paracliniques présentés pouvant avoir une pertinence dans le diagnostic du lymphome ont été relevés. Seuls les signes ayant été trouvés grâce à des examens complémentaires de première intention ont été relevés.

Ils ont été classés en fonction du type d'examen complémentaire qui permettait de les retrouver.



### a) Numération formule sanguine

Des modifications des paramètres hématologiques sont relevées. Celles-ci ont été détectées après une prise de sang, grâce à une numération formule sanguine. Il est important de noter que le taux d'hématocrite a parfois été réalisé grâce à des micro-capillaires centrifugés avec une lecture directe de cette valeur.

Tout d'abord concernant la lignée rouge, une anémie est rapportée lorsque le taux d'hématocrite retrouvé est inférieur à 33%. À l'inverse, si le taux d'hématocrite est augmenté au-delà de 45%, une hémococoncentration sera décrite.

Des valeurs anormales de la lignée blanche sont également relevées. Une leucocytose sera décrite pour des leucocytes présents en quantité supérieure à  $10,8 \cdot 10^9/L$  et une leucopénie pour une quantité inférieure à  $5,2 \cdot 10^9/L$ . Une lymphopénie est notée lorsque les lymphocytes sont en quantité inférieure à  $1,5 \cdot 10^9/L$ . Concernant les neutrophiles, une augmentation ou une diminution de leur quantité sera notée respectivement par une neutrophilie ou une neutropénie lorsque la valeur n'est pas comprise entre  $2,6 \cdot 10^9/L$  et  $6,5 \cdot 10^9/L$ .

Ces paramètres sont recensés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau XII : Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour les principaux paramètres hématologiques modifiés chez les chevaux de l'étude*

	Valeur usuelle basse	Valeur usuelle haute
<b>Hématocrite</b>	33%	45%
<b>Leucocytes</b>	$5,2 \cdot 10^9/L$	$10,8 \cdot 10^9/L$
<b>Lymphocytes</b>	$1,5 \cdot 10^9/L$	$7,5 \cdot 10^9/L$
<b>Neutrophiles</b>	$2,6 \cdot 10^9/L$	$6,5 \cdot 10^9/L$

### b) Analytes biochimiques et ionogramme

Lorsqu'une analyse biochimique est réalisée, les variations de certains paramètres ont également été relevées.

Une hyperprotéïnémie ou une hypoprotéïnémie sera notée si le taux de protéine dans le sang n'est pas compris entre 55 et 85 g/L (s'il est respectivement supérieur ou inférieur). Une hypoalbuminémie sera relevée si le taux d'albumine est inférieur à 28 g/L.

Un marqueur d'inflammation qu'est le fibrinogène, est également étudié. Si celui-ci excède 4 g/L, le cheval est considéré comme étant en hyperfibrinogénémie. Le sérum amyloïde A (SAA) est un marqueur d'inflammation aiguë. Son augmentation au-delà de 5 µg/mL sera notée.

L'hypercalcémie pouvant faire partie d'un syndrome paranéoplasique, est relevée si la concentration en calcium est supérieure à 126 mg/L.

Ces paramètres sont recensés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau XIII : Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour la première partie des analytes biochimiques et ioniques modifiés chez les chevaux de l'étude*

	Valeur usuelle basse	Valeur usuelle haute
<b>Protéines totales</b>	55 g/L	75 g/L
<b>Albumine</b>	28 g/L	37 g/L
<b>Fibrinogène</b>	2 g/L	4 g/L
<b>Sérum amyloïde A (SAA)</b>	0 g/L	5 µg/L
<b>Calcium</b>	118 mg/L	126 mg/L

D'autres modifications d'analytes plus spécifiques d'organes sont relevées comme l'augmentation des paramètres rénaux : l'urée et la créatinine, ainsi que les gamma-glutamyl transférases (GGT) et la créatinine kinase (CK) qui sont assez spécifiques de souffrance cellulaire respectivement dans les cellules rénales, les hépatocytes ainsi que les cellules musculaires.

Les lactates, produits du métabolisme du glucose par la voie de la fermentation lactique (anaérobie), sont également dosés très fréquemment dans l'espèce équine. Une augmentation du taux de lactates dans le sang au-dessus de 2 mmol/L est donc la plupart du temps un signe d'hypoxie tissulaire est sera noté « hyperlactatémie ».

Ces paramètres sont recensés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau XIV : Tableau représentant les valeurs considérées comme « normales » pour la deuxième partie des analytes biochimiques modifiés chez les chevaux de l'étude*

	Valeur usuelle basse	Valeur usuelle haute
Urée	3,6 mmol/L	8,9 mmol/L
Créatinine	71 µmol/L	180 µmol/L
GGT	0 UI/L	87 UI/L
CK	10 UI/L	350 UI/L
Lactates	0 mmol/L	2 mmol/L

### iii. Palpation transrectale

À la palpation transrectale, toutes les anomalies qui ont pu être objectivées par le vétérinaire en charge de cet acte ont été relevées.

Cela passe par la présence de masses et la description de leur localisation, de leur taille ainsi que de leur consistance et adhérence(s) possible(s) aux structures alentour. Si des masses sont objectivées comme étant des nœuds lymphatiques hypertrophiés, cela est également précisé.

Dans le cas où une modification de localisation ou de consistance des différents organes de l'abdomen est présente, celle-ci est également relevée.

### c) *Échographie thoracique et abdominale*

Lorsque des échographies thoraciques et/ou abdominales ont été réalisées, le premier paramètre relevé est la présence d'un épanchement dans cette cavité. Si celui-ci est un épanchement thoracique, sa localisation est précisée : pleurale ou péricardique. Il est également classé en fonction de la quantité de liquide qui le compose dans une des catégories suivantes : léger, modéré ou sévère. Cette classification est retrouvée dans le compte-rendu Clovis et dépend donc directement de ce qui a été objectivé par l'opérateur lors de l'examen échographique.

Dans le thorax ou dans l'abdomen, la présence d'une masse visible à l'échographie ainsi que sa localisation sont également relevées si elles sont notifiées dans le compte-rendu de l'animal.

Dans le cadre de l'échographie thoracique, des modifications de la structure des poumons telles que des consolidations pulmonaires sont notifiées si elles ont été observées. Concernant l'échographie abdominale, une motilité anormalement diminuée de l'intestin grêle et un épaississement de la paroi de certains organes comme le côlon, l'intestin grêle ou l'estomac sont également des paramètres relevés.

## **B. Analyse statistique**

L'enquête est basée sur des chevaux qui ont été amenés à la Clinéquine et pour lesquels un diagnostic ou une forte suspicion de lymphome a été réalisée. Il s'agit donc d'une étude observationnelle rétrospective.

Les données recueillies ont été relevées et reportées dans un classeur Microsoft Office Excel. Les données générales des chevaux ont d'abord été relevées dans une page Microsoft Office Excel. Ensuite pour chaque cheval, la présence ou non des signes cliniques et paracliniques décrits ci-dessus a été notée dans le but de calculer ensuite leur pourcentage d'occurrence respectif.

Concernant l'étude de la population des individus, un programme a été réalisé grâce à RStudio afin de pouvoir analyser au mieux les corrélations possibles entre les différentes données recueillies durant le recensement des individus. Une analyse des correspondances multiples (ACM) a été réalisée puisque celle-ci permet une analyse de plusieurs variables qualitatives. Les variables ont alors d'abord toutes été transformées en variables qualitatives pour l'utilisation de l'analyse. Le nuage de point des individus a ensuite été tracé afin d'observer que la répartition des individus était homogène sur les dimensions utilisées.

Ensuite une analyse d'inertie a été réalisée afin de choisir les axes qui présentaient la meilleure inertie pour la représentation de l'ACM. Puis le tableau des rapports de corrélation a été tracé afin de vérifier quels axes permettent la meilleure représentation de chaque variable et de pouvoir croiser ces résultats pour obtenir les représentations d'ACM les plus exploitables possibles. En dernier lieu, le graphique de l'ACM a été tracé et exploité.

### III. Résultats

#### A. Étude de la population de l'étude

Seulement 23 chevaux comportaient les caractéristiques nécessaires à leur inclusion dans l'étude. En effet, même si au total, 112 chevaux ont été référés à la Clinéquine et comportaient le lymphome dans les hypothèses diagnostiques sur la période donnée, cette affection était souvent dans les dernières hypothèses évoquées.

Parmi ces chevaux, pour 54,2 % (13/24), le diagnostic de lymphome a été confirmé par un examen complémentaire comme l'analyse cytologique, histologique ou l'immunohistochimie par exemple.

Chez les chevaux dont la race a été renseignée, on observe une réelle diversité dans la population, assez corrélée aux races de chevaux que l'on retrouve en France de manière générale. En effet, 42,86 % des chevaux de l'étude dont la race a été renseignée (9/21) sont des Selle Français ce qui représente une grande majorité. Pour le reste, les Trotteurs Français et les Lusitaniens ne représentent pour chaque race que 9,52 % (2/21) et le reste des races ne représentent pour chacune que 4,76 % de la totalité (1/21). Ces autres races étant constituées de la race Connemara, Demi-Sang Suisse, Pur-Sang Arabe, Pur race Espagnol, Quarter Horse ainsi que les origines constatées et non constatées.

L'évolution de ces chevaux a également été suivie et parmi les chevaux dont le suivi de l'évolution a été réalisé à la Clinéquine, 81,82 % (9/11) ont été euthanasiés à la clinique. Pour les autres, 9,09 % (1/11) sont décédés à la clinique sans avoir été euthanasiés et 9,09 % (1/11) ont subi une récurrence après un lymphome palpébral qui avait été traité chirurgicalement.

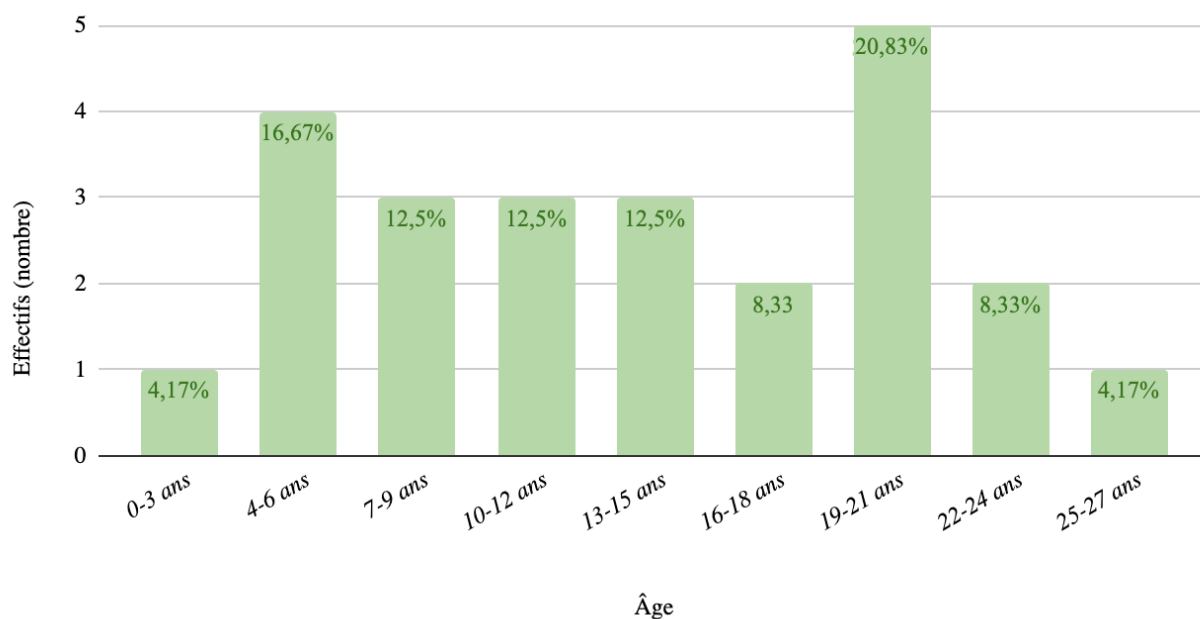
La Clinéquine étant un centre vétérinaire équin dont les consultations et urgences sont la plupart du temps référées par d'autres vétérinaires, de nombreux chevaux y passent en consultations mais n'y sont pas suivis par la suite.

Il a été choisi de ne pas contacter les propriétaires des chevaux dont le suivi n'a pas été réalisé à la Clinéquine au vu du grand nombre de chevaux euthanasiés ou décédés à la Clinéquine. En effet, les lymphomes ayant un pronostic sombre, les propriétaires n'ont pas été contactés afin de ne pas aggraver la peine de ceux qui ont perdu leur cheval, cette information n'étant de plus pas essentielle à l'étude.

### i. Âge

Concernant l'âge de la population de l'étude, le cheval le plus jeune était âgé de trois ans lors de la première consultation concernant des signes cliniques associés à son lymphome à la Clinéquine, et le plus âgé avait 27 ans. L'âge médian des chevaux de l'étude est de 13 ans.

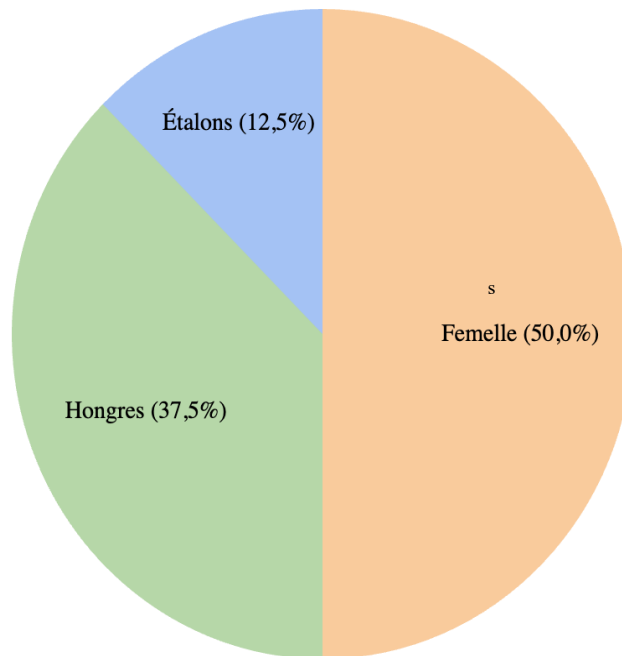
Le graphique ci-dessous représente la répartition des âges des chevaux de l'étude lors de leur première consultation concernant les signes cliniques associés à leur lymphome.



*Figure 7 : Histogramme représentant la répartition de l'âge des chevaux de la population de l'étude*

## ii. Sexe

La répartition des sexes des chevaux qui constituent l'étude ont été représentés dans le graphique ci-dessous.



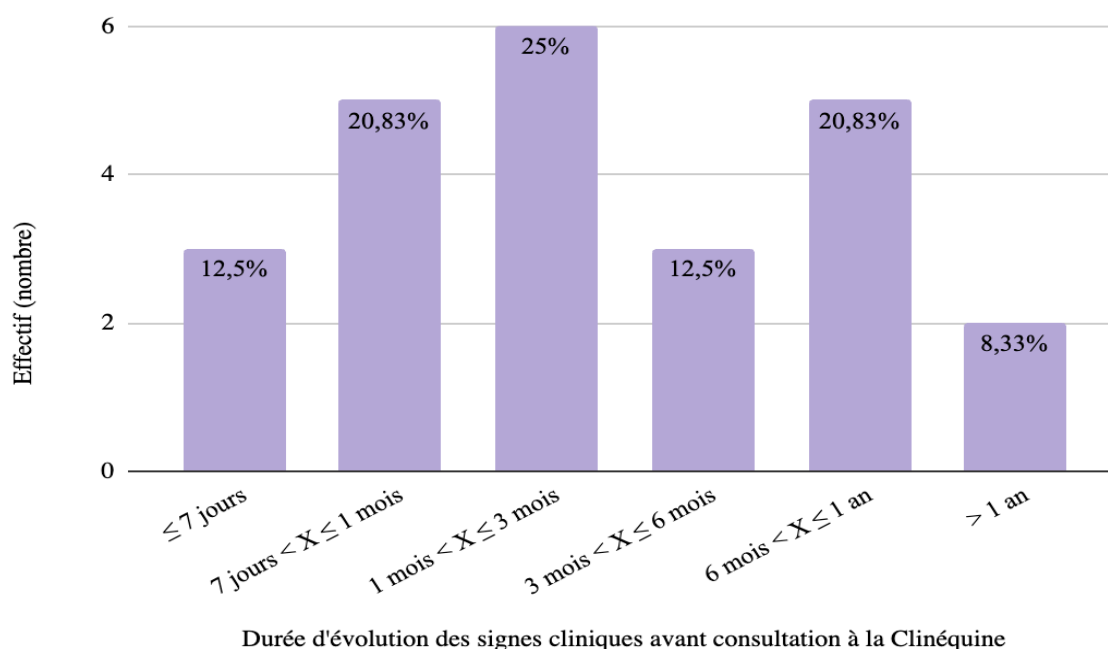
*Figure 8 : Diagramme à secteurs de répartition des sexes des chevaux de la population de l'étude*

Une différence entre les étalons et les hongres (mâles castrés) a été faite mais chez les juments, aucune n'était stérilisée.

La majorité de l'étude concerne donc les juments (50 %), ensuite les hongres (37,5 %) et enfin une plus petite partie de l'étude concerne les étalons (12,5 %).

### iii. Durée d'évolution des signes cliniques avant consultation

La répartition des durées d'évolution des signes cliniques concernant le lymphome des chevaux avant leur consultation a été représentée dans le graphique ci-dessous.



*Figure 9 : Histogramme représentant la répartition de la durée d'évolution des signes cliniques associés au lymphome des chevaux avant la première consultation à la Clinéquine, au sein de la population de l'étude*

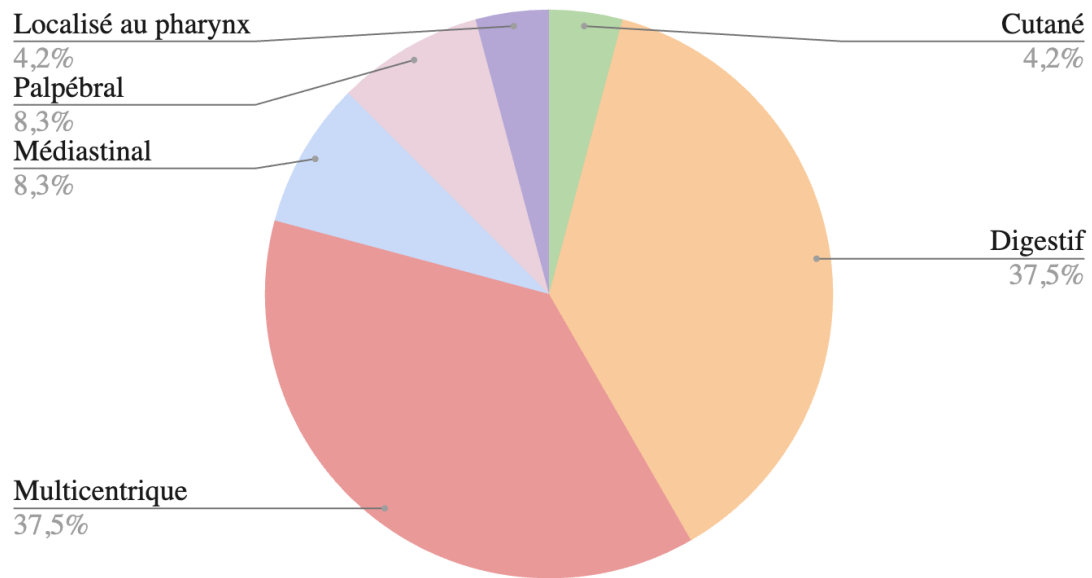
Les chevaux présentés à la Clinéquine l'ont été pour la plupart entre 1 et 3 mois après l'apparition des signes cliniques correspondant (25 %). 20,83 % des chevaux ont été présentés avec des signes cliniques évoluant entre une semaine et un mois, et le même pourcentage entre 6 mois et un an.

Plus rares étaient les chevaux qui étaient présentés à la Clinéquine avec des signes cliniques évoluant depuis moins d'une semaine (12,5 %), entre 3 et 6 mois (12,5 %) ou depuis plus d'un an (8,33 %).



#### iv. Type de lymphome

Les chevaux inclus dans l'étude présentaient des types de lymphomes différents. Ceux-ci ont été classés en 6 catégories selon leur localisation tissulaire. Leur répartition est représentée ci-dessous.



*Figure 10 : Diagramme à secteurs de la répartition des types de lymphome présents chez les chevaux de la population de l'étude*

On observe que les lymphomes majoritairement retrouvés dans l'étude sont des lymphomes multicentriques (37,5 % soit 9/24) ainsi que des lymphomes digestifs (37,5 % soit 9/24). Cependant, un seul cas de l'étude (4,2 %) semblait présenter réellement une infiltration de la paroi des organes digestifs (du côlon majoritairement).

La forme médiastinale ou thoracique des lymphomes représente 8,3 % (2/24) des chevaux de l'étude. Le lymphome cutané est représenté par 4,2 % (1/24) des chevaux de l'étude.

Les formes localisées du lymphomes retrouvées dans l'étude sont une forme palpébrale et une forme pharyngée ou dans chaque cas la maladie n'est localisée qu'à un organe. La forme palpébrale est représentée par 8,3 % (2/24) des lymphomes tandis que la forme pharyngée est représentée par 4,2 % (1/24) des chevaux de l'étude.

## v. Analyse des correspondances multiples

### Analyses préliminaires pour la réalisation de l'ACM :

#### - Transformation des variables en variables qualitatives :

Les variables utilisées pour l'ACM, sont celles qui semblaient pertinentes pour une potentielle recherche de corrélations possibles entre les caractéristiques différentes des chevaux atteints de lymphome, présentés à la Clinéquine. Celle-ci sont : l'âge des chevaux présentés, leur sexe, la durée d'évolution des symptômes avant la présentation à la Clinéquine, le type de lymphome et le fait qu'une confirmation par examen cytologique ou histologique ai été nécessaire pour le diagnostic.

Les variables ont été divisées de manière à obtenir le nombre de chevaux le plus équitable pour chaque modalité de variable, comme décrit ci-après (sauf pour les variables impossibles à diviser d'une autre façon, comme le sexe des chevaux).

Pour ce faire, les âges des chevaux ont été regroupés sous la variable "cateage" et ont été divisés en trois modalités (1,2 ou 3) comme représenté dans le tableau ci-dessous.

*Tableau XV : Tableau représentant la définition et l'effectif en fonction de la modalité de la variable "cateage"*

<b>Variable</b>	<b>"cateage"</b>		
<b>Modalité</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Définition	<10 ans	10-20 ans	> 20 ans
Effectif ( <i>nombre d'individus</i> )	8	10	6

Le sexe des chevaux a permis de créer la variable "sexem" qui est divisée en trois modalités également (hongre, étalon et jument).

*Tableau XVI : Tableau représentant l'effectif de chaque modalité de la variable "sexem"*

<b>Variable</b>	<b>"sexem"</b>		
<b>Modalité</b>	<b>Hongre</b>	<b>Étalon</b>	<b>Jument</b>
Effectif ( <i>nombre d'individus</i> )	9	3	12

La durée d'évolution des signes cliniques avant la consultation a permis de créer la variable "evolsympt" divisée en trois modalités (courte, moyenne et longue).

*Tableau XVII : Tableau représentant la définition et l'effectif de chaque modalité de la variable "evolsympt"*

Variable	"evolsympt"		
Modalité	Courte	Moyenne	Longue
Définition	<1 mois	1- 6 mois	6 mois - 1 an
Effectif (nombre d'individus)	8	9	7

Ensuite, les types de lymphomes ont été regroupés sous la variable "type\_lymph" et divisés en trois modalités (digestif, multicentrique ou autre). En effet, il était difficile de réaliser des tracés à plus de trois modalités par variable et il paraissait aberrant de réaliser cela sur des catégories comme le lymphome médiastinal qui ne comptent que deux chevaux.

*Tableau XVIII : Tableau représentant l'effectif de chaque modalité de la variable "type\_lymph"*

Variable	"type_lymph"		
Modalité	Digestif	Multicentrique	Autres
Effectif (nombre d'individus)	9	9	6

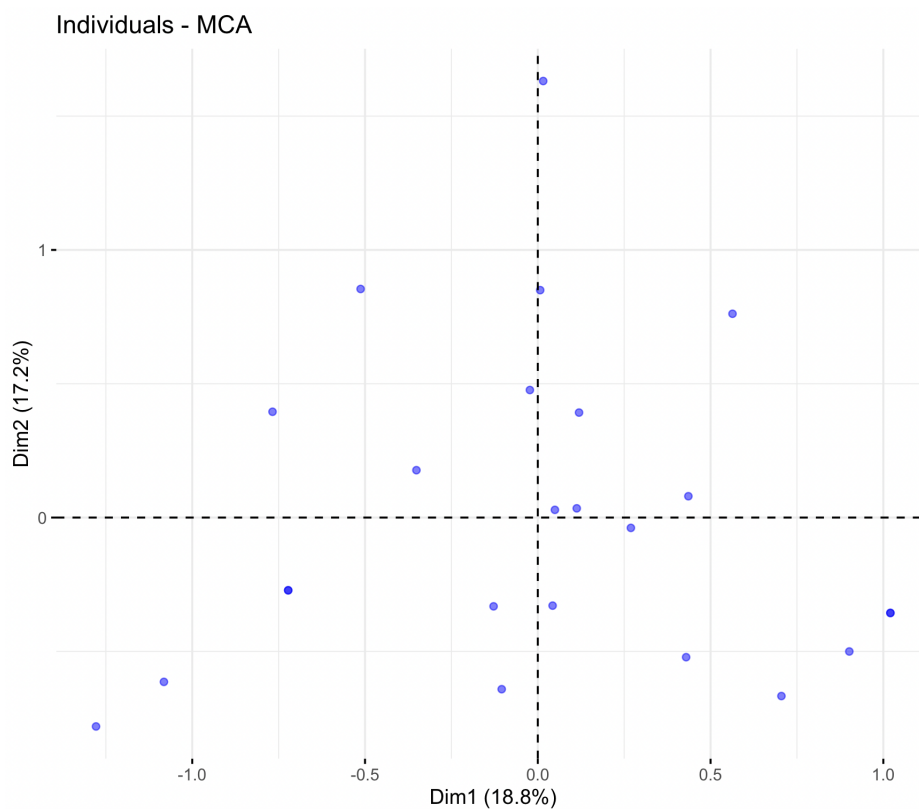
Enfin, les confirmations diagnostiques et suspicions cliniques ont formé la variable "confoususp" divisée en trois variables (suspicion\_forte, suspicion\_très\_forte et confirmation).

*Tableau XIX : Tableau représentant l'effectif de chaque modalité de la variable "confoususp"*

Variable	"confoususp"		
Modalité	Suspicion_forte	Suspicion_très_forte	Confirmation
Effectif (nombre d'individus)	6	5	13

- Nuage de point des individus :

Le nuage de point des individus représenté sur les dimensions 1 et 2 de l'ACM est représenté ci-dessous. Celui-ci est homogène, les points sont assez bien répartis et il n'y a pas la formation de groupes d'individus.



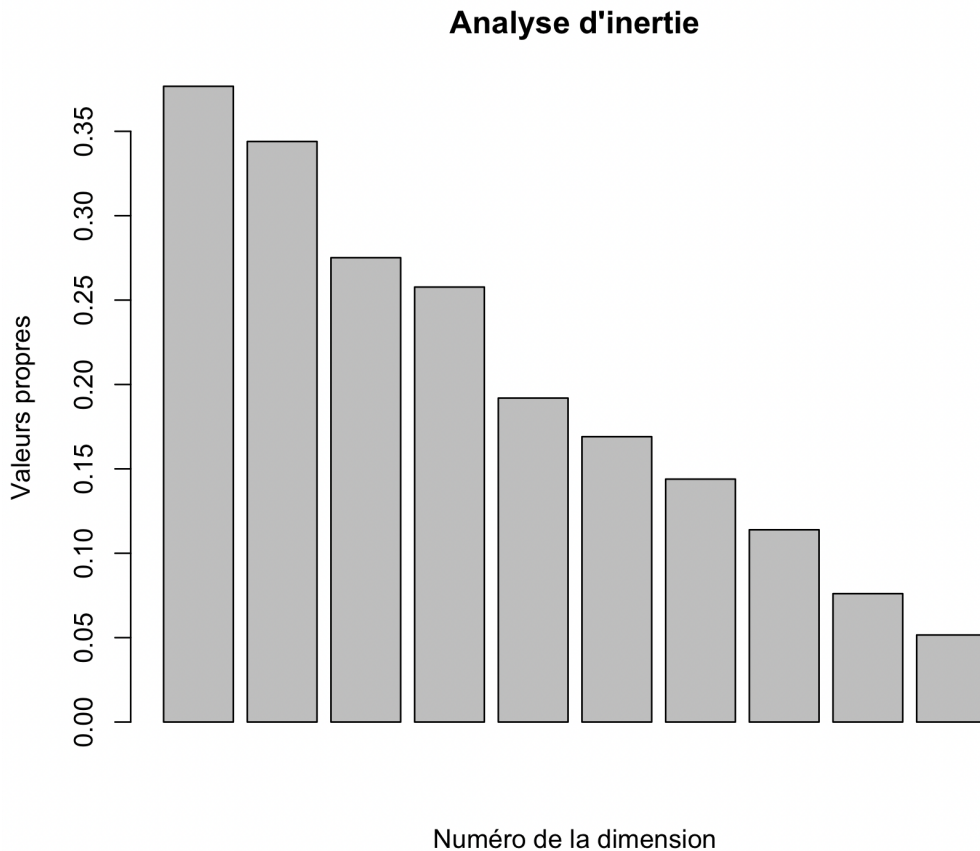
*Figure 11 : Graphique représentant le nuage de points des individus dans les dimensions 1 et 2*

- Analyse d'inertie :

L'analyse d'inertie a ensuite été réalisée. Celle-ci est représentée grâce au graphique ci-dessous.

Le nombre de dimensions de l'ACM est défini par le nombre de modalités (15), auxquels on soustrait le nombre de variables (5), d'où un histogramme constitué de 10 bâtons. L'inertie est définie comme la partie de la variance, expliquée par les axes et vaut : la valeur propre de l'axe divisée par la somme des valeurs propres.

La représentation graphique de l'analyse d'inertie en fonction des axes de l'ACM est représentée ci-dessous.



*Figure 12 : Histogramme représentant l'inertie de chacun des 10 axes de l'ACM*

On cherche grâce à cela, des axes qui permettront d'obtenir les plus grandes inerties, puisque plus l'inertie pour un axe est grande, plus le nuage de point sera représenté avec qualité. C'est-à-dire que les points seront plus "étales" sur les différents axes et que la variance sera transcrite de la meilleure manière sur ces axes.

On remarque sur le graphique, que les inerties des axes 1 et 2 sont supérieures à 30%. Ces axes seront donc étudiés en priorité. Les autres axes ne présentent pas une bonne représentation de l'inertie générale de toutes les variables, mais pour savoir s'ils peuvent tout de même être utilisés pour certaines variables, une représentation des rapports de corrélations sera réalisée.

- Rapport de corrélations :

Les rapports de corrélations vont nous aider à quantifier le poids de chaque variable sur chaque axe. Cela permettra de savoir quelles variables peuvent être exploitées de manières justifiées sur les représentations des ACM en fonction des axes choisis.

Cela permet également de vérifier si, individuellement, des variables contribuent fortement à l'inertie sur d'autres axes, malgré le fait que l'inertie globale des variables soit faible sur ceux-ci. C'est-à-dire, si certaines variables particulières ne pourraient pas être représentées sur d'autres axes que les axes 1 et 2.

Le tableau des rapports de corrélation est représenté ci-dessous.

*Tableau XX : Tableau présentant les rapports de corrélations de chaque variable sur tous les axes possibles de l'ACM*

	<b>Axe 1</b>	<b>Axe 2</b>	Axe 3	<b>Axe 4</b>	<b>Axe 5</b>	Axe 6	Axe 7	Axe 8	Axe 9	Axe 10
<b>cateage</b>	<b>0,50</b>	<b>0,30</b>	0,12	0,20	<b>0,37</b>	<b>0,32</b>	0,02	0,03	0,05	0,09
<b>sexem</b>	<b>0,56</b>	<b>0,38</b>	0,12	<b>0,44</b>	0,00	0,03	0,07	0,21	0,14	0,04
<b>evolsymp</b>	<b>0,35</b>	<b>0,49</b>	<b>0,41</b>	0,09	0,13	0,07	0,23	0,11	0,07	0,07
<b>confoususp</b>	<b>0,34</b>	<b>0,43</b>	<b>0,42</b>	0,01	0,15	0,24	0,12	0,21	0,04	0,04
<b>type_lymph</b>	0,14	0,13	0,31	<b>0,55</b>	<b>0,30</b>	0,19	0,28	0,01	0,08	0,01

Les variables bien représentées selon les axes sont représentées en gras dans le tableau. Il a été considéré qu'elles étaient assez bien représentées si le rapport est supérieur à 0,30, et plus la valeur se rapproche de 1, mieux elles sont représentées selon l'axe.

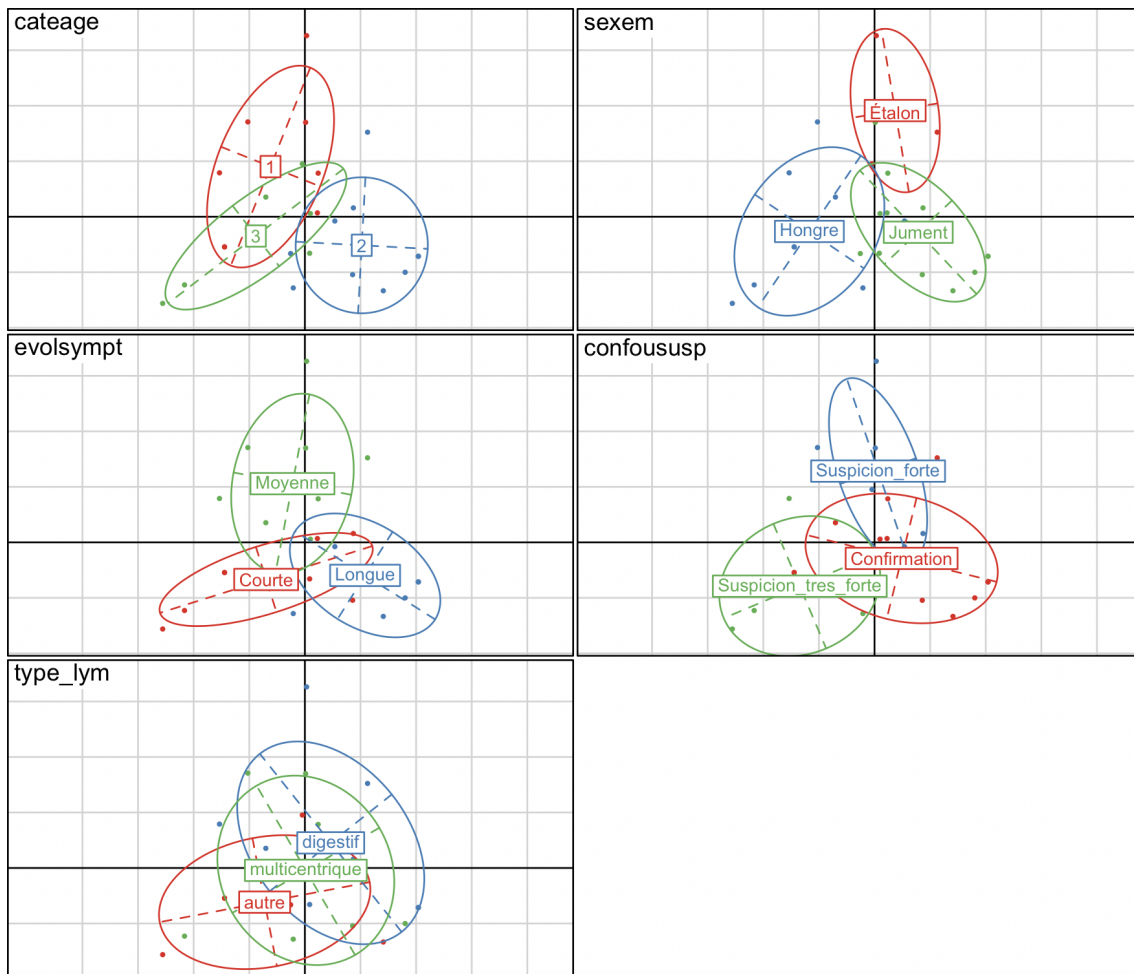
L'analyse d'inertie a déjà montré que les variables étaient bien représentées dans les dimensions 1 et 2, mais les rapports de corrélations montrent que la variable "type\_lymph" n'est pas bien représentée sur ces axes.

Cette variable semble cependant être bien représentée selon les axes 4 et 5, il sera donc intéressant de réaliser l'ACM selon ces dimensions. La variable "sexem" est en plus bien représentée selon l'axe 4 et la variable "cateage" selon l'axe 5.

Les autres ACM ne seront pas représentées car l'axe 3 est moins intéressant que l'axe 1 ou l'axe 2. L'axe 6 ne permettrait de représenter correctement que la variable "cateage" qui est déjà bien représentée selon l'axe 5. Les axes 7 et plus ne sont intéressants pour aucune variable comme l'analyse d'inertie semblait déjà le montrer.

- Réalisation de l'ACM :

La représentation graphique de l'ACM selon les axes 1 et 2 est la suivante.

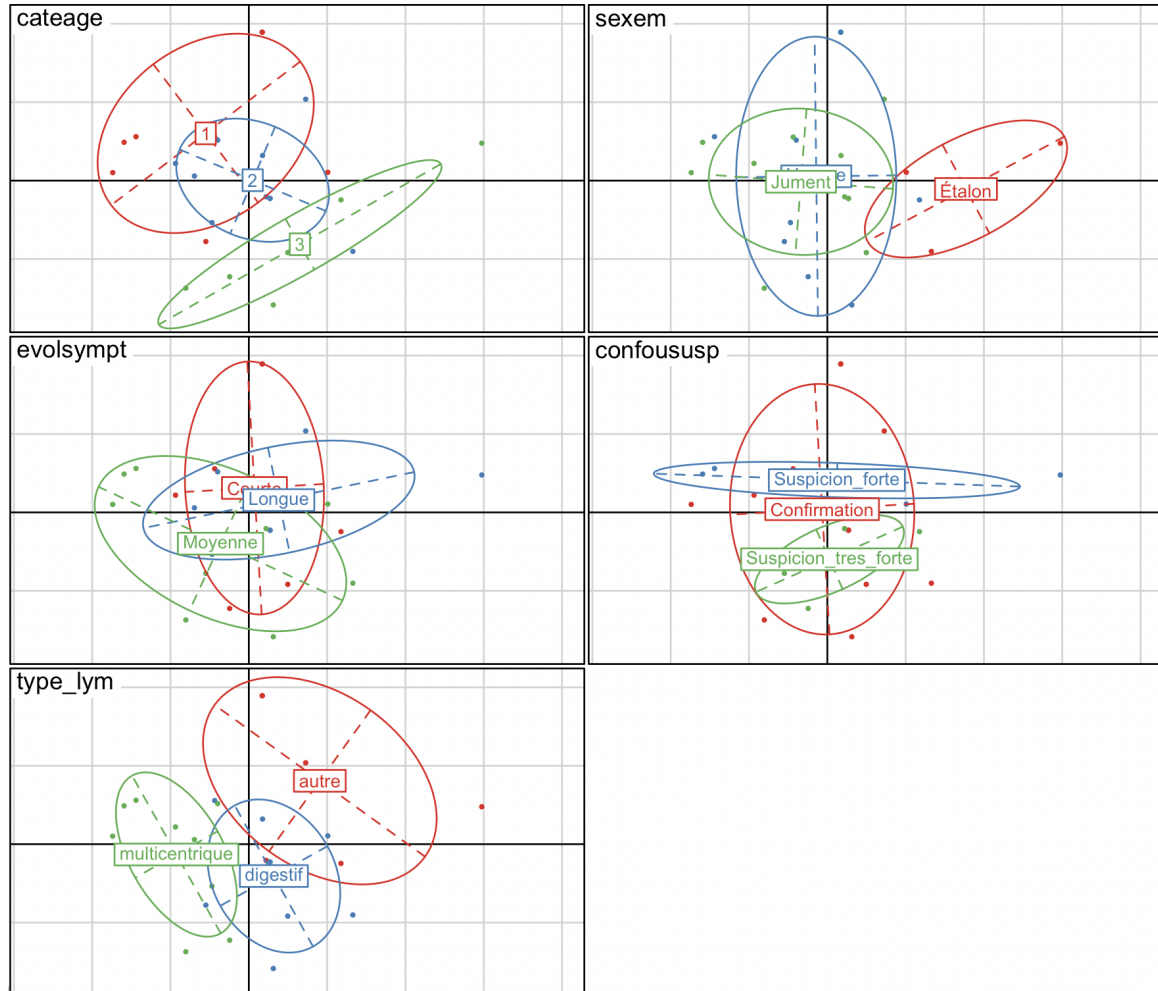


*Figure 13: Représentation de l'ACM avec l'axe 1 en abscisse et l'axe 2 en ordonnée*

En se servant du tableau des rapports de corrélations et donc des variables qui sont bien représentées en fonction de l'axe 1 et de l'axe 2, quelques tendances peuvent être observées.

On observe que lorsque les chevaux sont présentés avec une évolution des symptômes qui est moyenne (entre un et six mois), la suspicion clinique est forte et ne nécessite la plupart du temps aucune confirmation diagnostique. De plus, l'évolution semble être de manière générale plutôt moyenne chez les étalons.

Ensuite, les chevaux se présentant avec une évolution des symptômes plutôt longue (supérieure à six mois), nécessitent en général une confirmation diagnostique. Cela concerne dans notre étude, plutôt les juments et les chevaux de la deuxième catégorie d'âge (10 à 20 ans). La représentation graphique de l'ACM selon les axes 4 et 5 est la suivante.



*Figure 14 : Représentation de l'ACM avec l'axe 4 en abscisse et l'axe 5 en ordonnée*

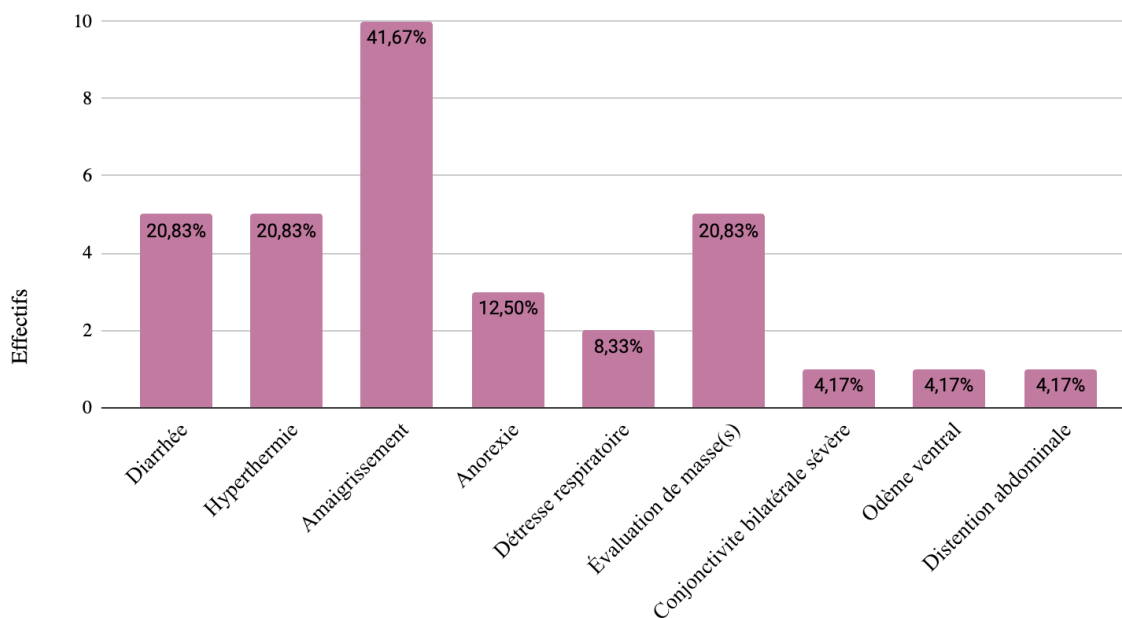
On observe que les chevaux de première catégorie d'âge (inférieure à 10 ans), tendent à être touchés plus par des lymphomes de type "autre" (qui regroupe les lymphomes palpébraux, médiastinaux et pharyngés) que les autres catégories d'âge. Cela semble être également le cas pour les étalons qui semblent en plus être moins touchés par les lymphomes multicentriques.



## B. Étude des signes cliniques des chevaux de l'étude

- Motifs de consultations :

Les motifs de consultations des chevaux ont tout d'abord été étudiés et relevés. Leur répartition est présentée ci-dessous.



Signes cliniques présents dans le motif de consultation

*Figure 15 : Histogramme représentant les signes cliniques présents dans les motifs de consultations des 24 chevaux de l'étude*

On remarque que le signe clinique le plus représenté dans les motifs de consultation des chevaux de l'étude concernant le lymphome est l'amaigrissement puisqu'il fait partie de 41,67 % (10/24) des motifs de consultation.

La diarrhée, l'hyperthermie et l'évaluation de masse(s) ou de gonflement(s) visibles à l'œil nu font individuellement partie de 20,83 % des motifs de consultation de l'étude (5/24).

L'anorexie et la détresse respiratoire sont présentés dans respectivement 12,50 % (3/24) et 8,33 % (2/24) des motifs de consultation des chevaux de l'étude.

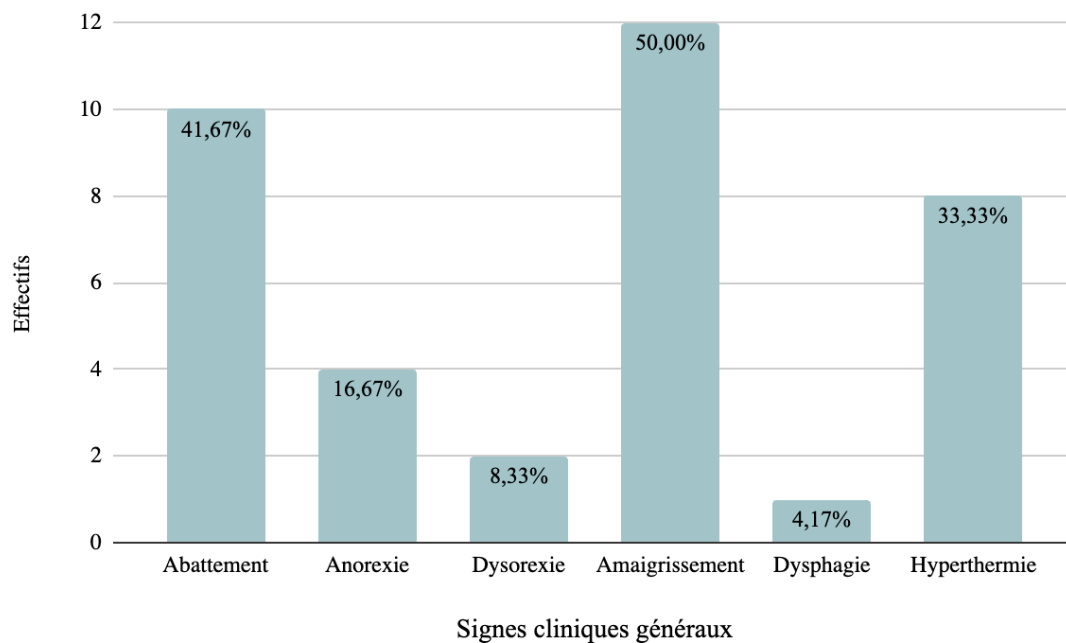
La conjonctivite bilatérale, la distension abdominale ou l'œdème ventral sont présents dans 4,17 % (1/24) des motifs de consultation des chevaux de l'étude.

Cependant, certains signes cliniques sont souvent présents simultanément dans un même motif de consultation. En effet, l'hyperthermie et l'anorexie ne sont jamais présentées seules dans un motif de consultation.

- Signes cliniques généraux :

Concernant les signes cliniques assez généraux des chevaux, dans l'étude, 41,67 % (10/24) ont présenté de l'abattement et 50,00 % ont présenté de l'amaigrissement. 33,33 % des chevaux ont présenté de l'hyperthermie.

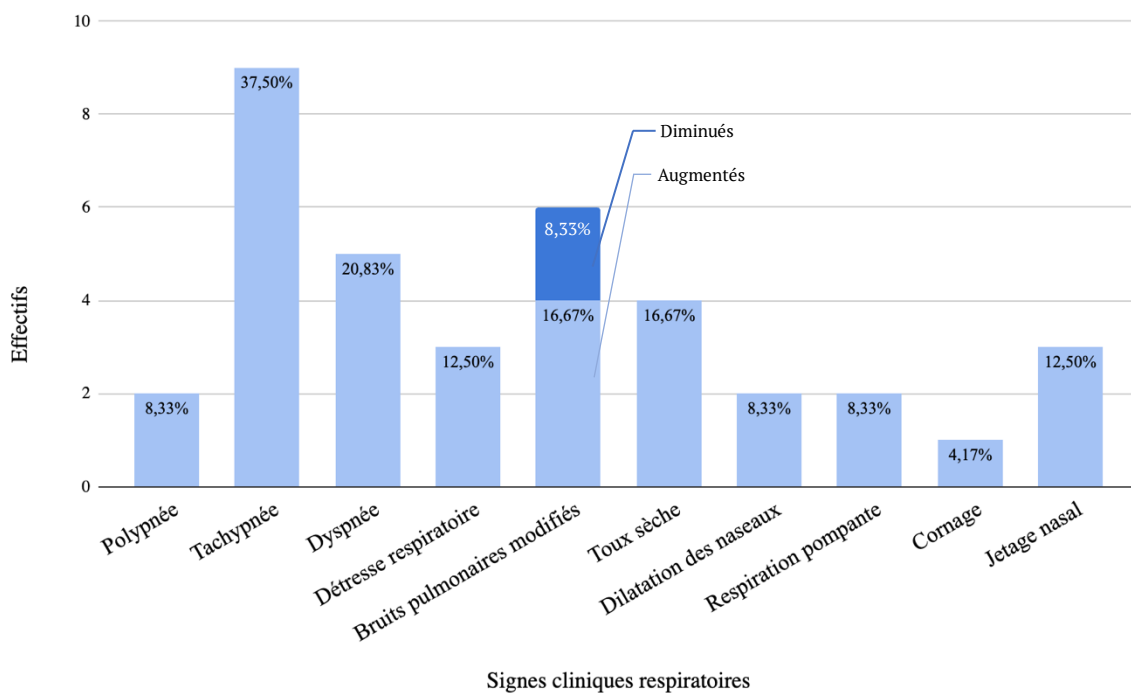
Des troubles de l'alimentation étaient également présents chez ces chevaux : 16,67 % (4/24) ont présenté de l'anorexie, 8,33 % (2/24) de la dysorexie et 4,17 % de la dysphagie. Au total, 20,83 % (5/24) ont présenté à un moment de l'anorexie ou de la dysorexie.



*Figure 16 : Histogramme représentant les signes cliniques généraux associés aux lymphomes des 24 chevaux*

Parmi les 24 chevaux de l'étude, 37,50 % (9/24) ont présenté de la tachypnée, 20,83 % (5/24) de la dyspnée et 8,33 % (2/24) de la polypnée. Une détresse respiratoire était présentée par 12,50 % des chevaux (3/24), 8,33 % (2/24) ont présenté une dilatation des naseaux et le même pourcentage de chevaux ont présenté une respiration pompante avec des mouvements de l'anus.

25,00 % des chevaux de l'étude ont présenté des bruits pulmonaires modifiés à l'auscultation (pour la moitié une augmentation, et pour l'autre moitié, une diminution) et 4,17 % (1/24) ont présenté des bruits associés au cornage. Toujours parmi ces chevaux, 16,67 % (4/24) ont présenté une toux sèche et 12,50 % (3/24) ont présenté un jetage nasal.

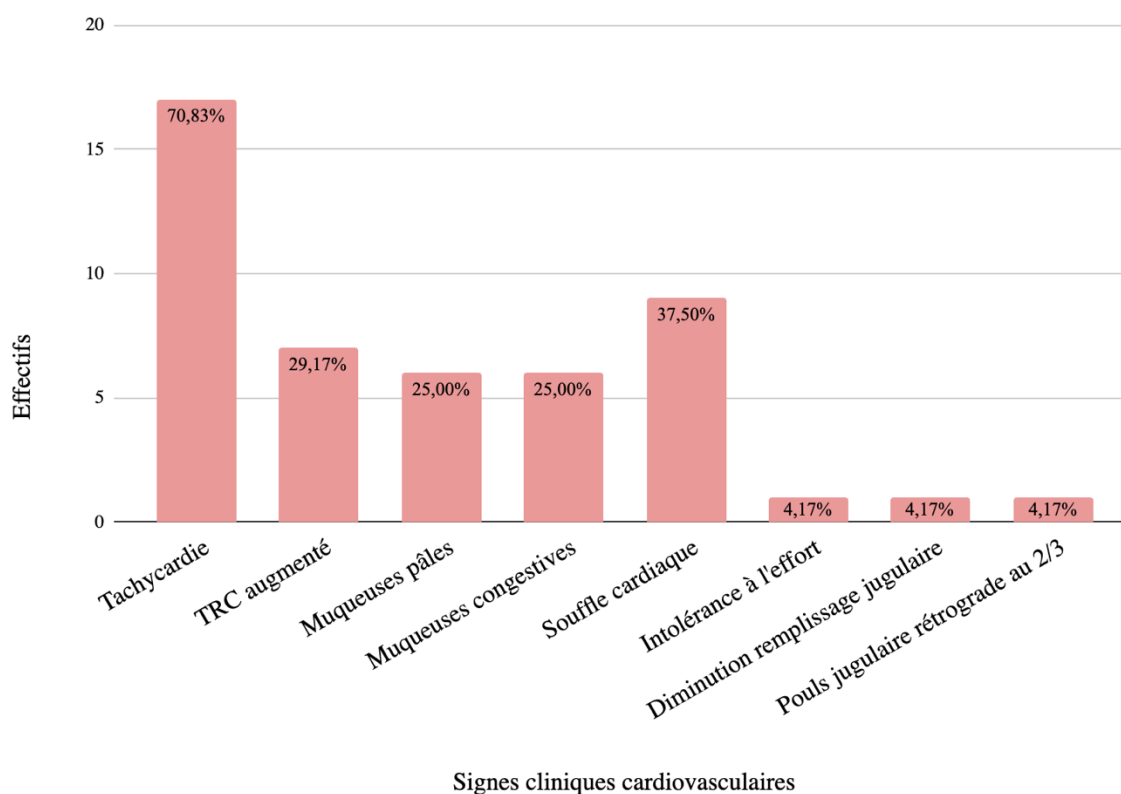


*Figure 17 : Histogramme représentant les signes cliniques respiratoires associés aux lymphomes des 24 chevaux*

- Signes cliniques cardio-vasculaires :

Concernant les signes cliniques associés au système cardiovasculaire, 70,83 % des chevaux de l'étude (17/24) présentent de la tachycardie. 29,17 % des chevaux (7/24) présentent un temps de recoloration capillaire augmenté. La couleur des muqueuses est également modifiée pour 50,00 % des chevaux (12/24) : dans la moitié des cas, elles sont pâles et pour l'autre moitié, elles sont congestives. Un souffle cardiaque a été entendu à l'auscultation chez 37,50 % des chevaux (9/24) et pour 88,89 % d'entre eux (8/9) le souffle était systolique de grade inférieur ou égal à 2/6.

Une intolérance à l'effort, une diminution du remplissage jugulaire ou un pouls jugulaire rétrograde ont également chacun été présentés respectivement chez 4,17 % des chevaux (1/24). La prévalence de ces signes cliniques cardio-vasculaires est représentée dans l'histogramme ci-dessous.



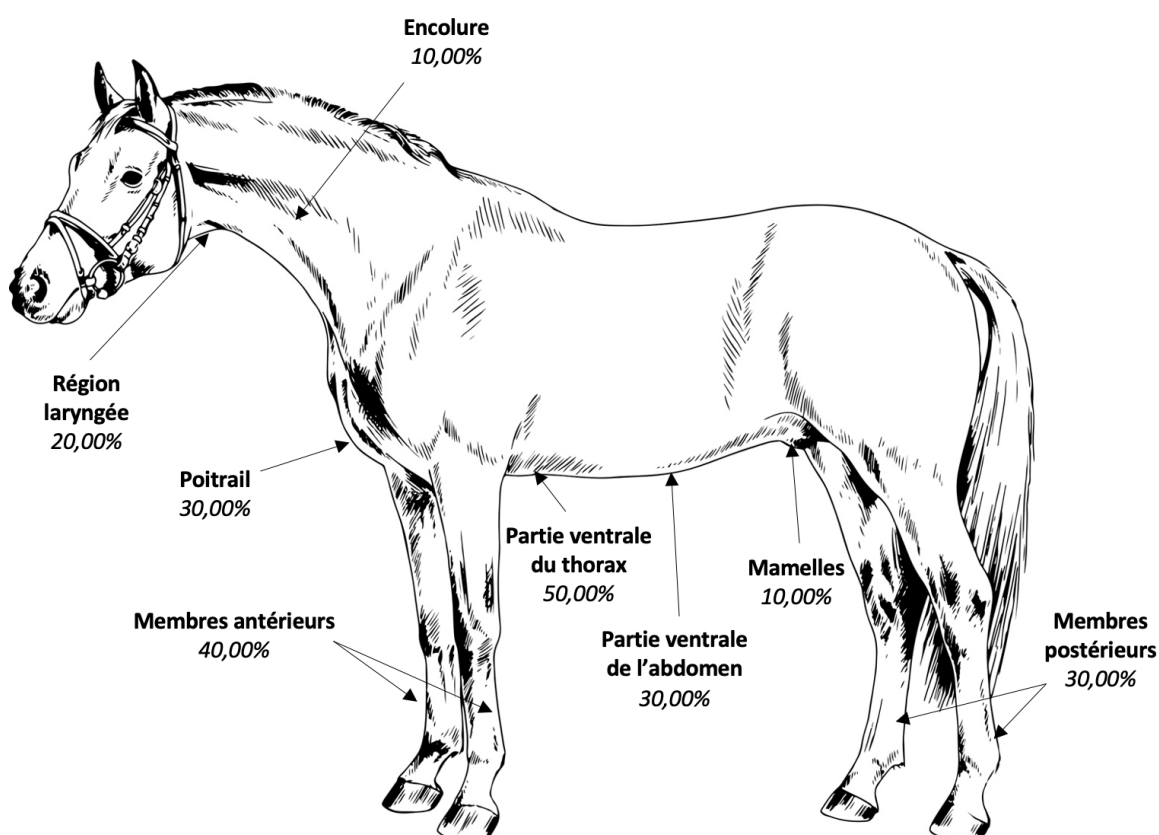
*Figure 18 : Histogramme représentant les signes cliniques cardio-vasculaires associés aux lymphomes des 24 chevaux*

- Œdèmes et taille des nœuds lymphatiques :

Au total, 41,67% (10/24) des chevaux de l'étude présentaient des œdèmes en position déclives. Parmi ceux-ci, 50,00 % (5/10) en ont présenté en région ventrale du thorax et 30,00 % (3/10) en partie ventrale de l'abdomen. Parmi les chevaux qui présentaient des œdèmes, 40,00 % (4/10) en présentaient sur les membres antérieurs et 30,00 % (3/10) sur les membres postérieurs. Au total 75% des chevaux présentant des œdèmes des membres ( $\frac{3}{4}$ ) en ont présenté sur les quatre membres.

30,00 % des chevaux présentant des œdèmes (3/10) en ont présenté au niveau du poitrail, 10,00 % des chevaux (1/10) sur l'encolure et 20,00 % des chevaux (2/10) en région laryngée. Un œdème des mamelles a été présenté dans 10,00 % des chevaux présentant des œdèmes (1/10).

Tous ces résultats sont présentés sur le schéma ci-dessous.



*Figure 19 : Schéma de représentation de la répartition des œdèmes parmi les chevaux de l'étude présentant des œdèmes*

Au sein de la population de l'étude, 16,67 % des chevaux (4/24) ont présenté des nœuds lymphatiques de taille augmentée (adénomégalie) à l'examen visuel ou à la palpation externe. Pour 4,17 % des chevaux (1/24), cette adénomégalie a été détectée à l'examen endoscopique, et cela concernait les nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens. À la palpation transrectale, 4,17 % des chevaux (1/24) ont présenté une adénomégalie des nœuds lymphatiques mésentériques.

Parmi les chevaux ayant présenté une adénomégalie, pour 66,67 % (4/6) cela concernait les nœuds lymphatiques sous-mandibulaires, pour 33,33 % (2/6) cela concernait les nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens, et pour 16,67 % des cas (1/6) cela concernait à la fois les nœuds lymphatiques mésentériques et médiastinaux.

*Tableau XXI : Tableau représentant la répartition des nœuds lymphatiques de taille augmentée parmi les chevaux qui ont présenté une adénomégalie*

Noeud lymphatique	Sous-mandibulaires	Rétro-pharyngiens	Mésentériques	Médiastinaux
Effectifs	4	2	1	1
Pourcentages	66,67%	33,33%	16,67%	16,67%

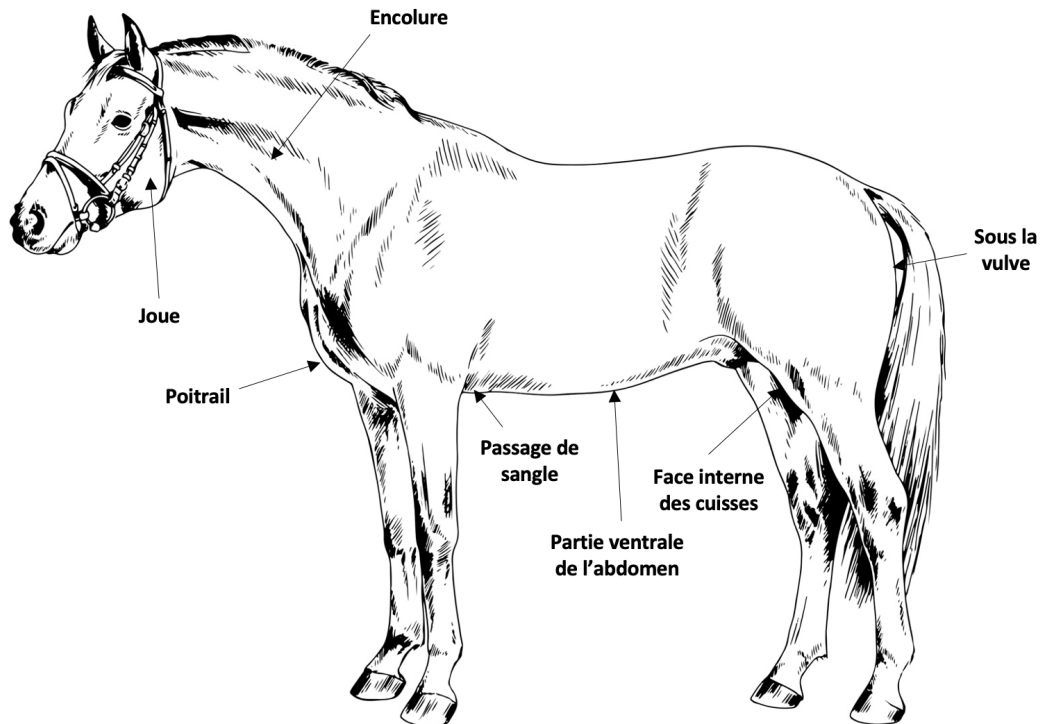
Certains chevaux ont présenté des troubles digestifs. En effet, 16,67 % des chevaux de l'étude (4/24) ont présenté de la diarrhée et la même proportion des chevaux de l'étude ont présenté une distension abdominale. De la diarrhée était présente en association avec une distension abdominale chez 4,17 % des chevaux de l'étude (1/24).

Parmi les chevaux qui ont présenté des troubles digestifs, 85,71 % (6/7) avaient en fait un lymphome digestif tandis que le reste (14,29 %) avaient un lymphome médiastinal.

- Peau :

Des masses cutanées ont également été retrouvées chez 12,50 % des chevaux de l'étude (3/24). Parmi ceux-ci, 50,00 % (2/4) ont présenté une masse palpébrale d'un seul côté. Ces chevaux avaient une forme de lymphome qui était localisée uniquement sur la paupière et aucun autre signe clinique non oculaire. Une masse sur la face interne de la cuisse était présente chez 50,00 % d'entre eux également (2/4).

Dans l'étude, 25,00 % (1/4) des chevaux présentant des masses cutanées ont présenté des masses dans les régions représentées ci-dessous : l'encolure, la joue, le poitrail, le passage de sangle, la face interne des cuisses, la partie ventrale de l'abdomen et sous la vulve. Cela concernait en fait le cheval de l'étude qui présentait un lymphome cutané.

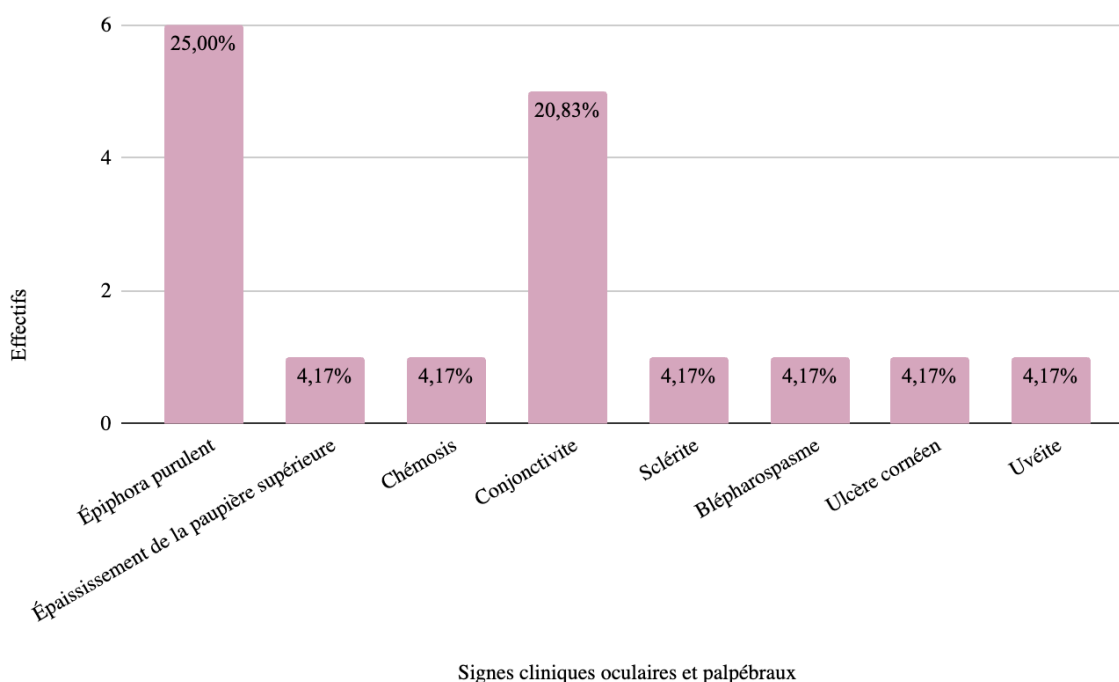


*Figure 20 : Schéma de représentation de la répartition des masses cutanées chez le cheval de l'étude ayant un lymphome cutané*

- Yeux et paupières :

Chez certains chevaux, des troubles oculaires et palpébraux ont également été observés. En effet, 29,17 % des chevaux de l'étude (7/24) ont présenté au moins un signe clinique concernant les yeux ou les paupières et parmi eux, 71,43 % (5/7) ont présenté au moins deux signes oculaires ou palpébraux.

Ces signes oculaires ou palpébraux sont recensés dans l'histogramme ci-dessous.



*Figure 21 : Histogramme représentant les signes cliniques oculaires et palpébraux associés aux lymphomes des 24 chevaux*

Un épiphora purulente a été identifié chez 25,00 % (6/24) des chevaux de l'étude ainsi qu'une conjonctivite dans 20,83 % de l'étude (5/24). Les autres signes cliniques que sont : un épaississement de la paupière supérieure, un chémosis, une sclérite, un blépharospasme, un ulcère cornéen ou une uvéite ont été relevés chez 4,17 % des chevaux de l'étude (1/24).

### C. Étude des signes paracliniques des chevaux de l'étude

Les pourcentages d'occurrence des signes paracliniques des chevaux de l'étude ont également été comparés.

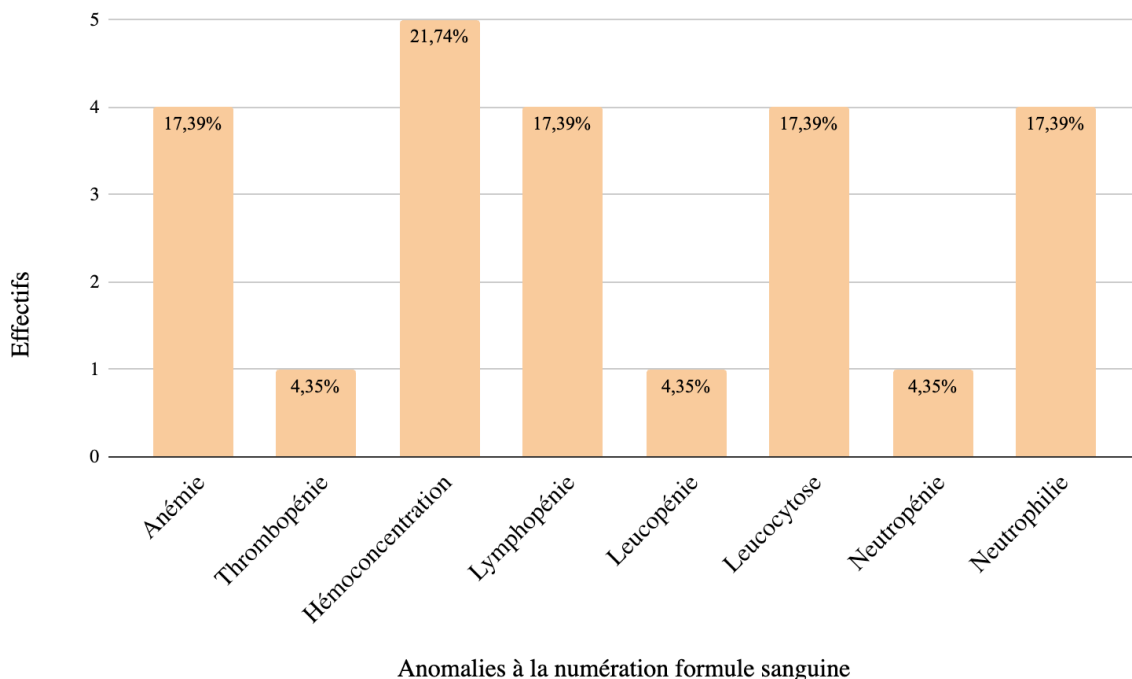
Des numérations formules sanguines ont été réalisées dans 95,83 % des cas (23/24). La seule exception à la réalisation de cet examen est une jument ne présentant que des troubles oculaires liés à son lymphome palpébral.



Pour les autres chevaux, à cet examen des anomalies ont été détectées sur certains chevaux. Une hémococoncentration à la numération formule sanguine était présente chez 21,74 % de ces chevaux (5/23) tandis qu'une anémie l'était chez 17,39 % des chevaux (4/23).

Le même pourcentage de chevaux a présenté une lymphopénie, une leucocytose et/ou une neutropénie. Ensuite, 4,35 % de ces chevaux (1/23) ont présenté une thrombopénie, et le même pourcentage a présenté une leucopénie associée à une neutropénie.

Les différentes prévalences des anomalies à la numération formule sanguine des chevaux de l'étude sont représentées dans l'histogramme ci-dessous.



*Figure 22 : Histogramme représentant les anomalies à la numération formule sanguine des 23 chevaux chez qui cet examen a été réalisé*

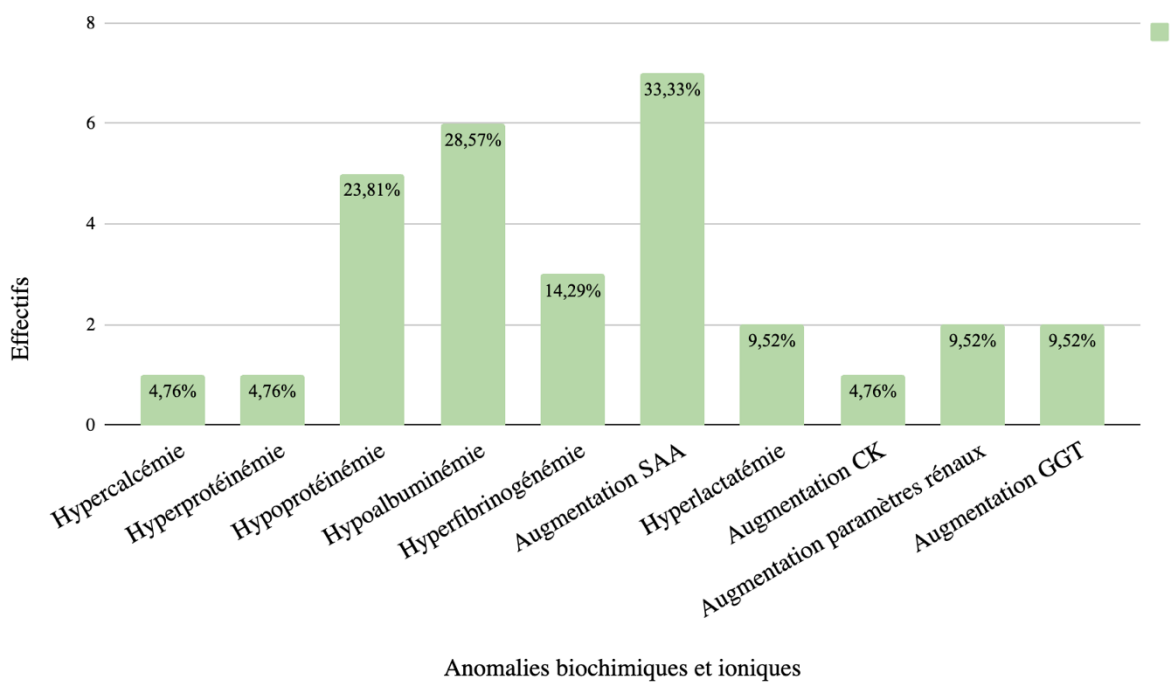
Des biochimies et ionogrammes ont été réalisés pour 87,50 % des chevaux de l'étude (21/24). Concernant les analytes de l'inflammation, parmi ces chevaux, pour 33,33 % (7/21) une augmentation de la SAA a été relevée et pour 14,29 % (3/21), une hyperfibrinogénémie.

Pour 28,57 % d'entre eux (6/21), une hypoalbuminémie a été relevée et dans 23,81 % des cas (5/21), une hypoprotéinémie a été relevée. Une hyperlactatémie a été relevée dans 9,52 % des cas (2/21).

Concernant les analytes plus spécifiques d'organes et de cellules, une augmentation des CK a été relevée dans 4,76 % des cas (1/21). Cela concerne un cas de lymphome multicentrique à dominante digestive. Une augmentation de l'urée associée à une augmentation de la créatinine a été relevée dans 9,52 % des cas (2/21). Cela concernait toujours des cas de lymphomes multicentriques. Une augmentation des GGT a également été relevée chez 9,52 % de ces chevaux (2/21).

Dans 14,30 % des cas (3/21), une électrophorèse des protéines a aussi été réalisée et montre un pic de gamma-globulines.

Concernant les déséquilibres ioniques, une hypercalcémie a été retrouvée dans 4,76 % des cas (1/21).



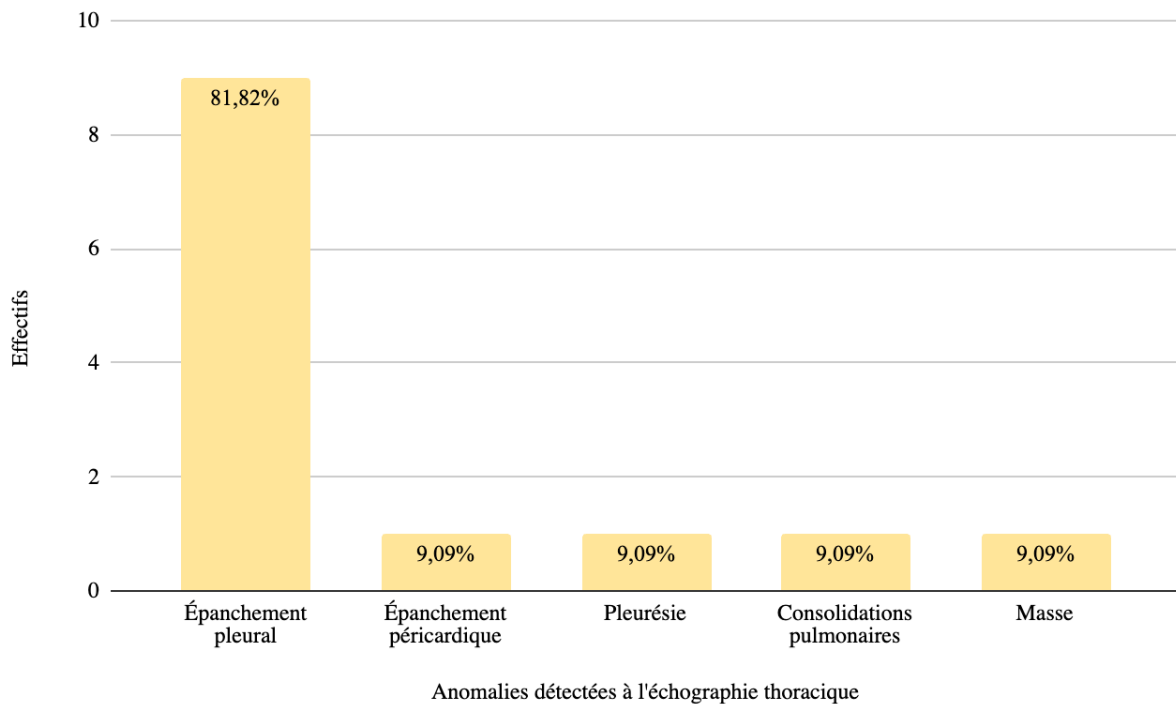
*Figure 23 : Histogramme représentant les anomalies biochimiques et ioniques des 23 chevaux chez qui ces examens ont été réalisés.*

Pour 81,82 % des chevaux présentant des troubles respiratoires, une échographie thoracique a été réalisée (9/11). Cela correspond à 45,83 % des chevaux de l'étude (9/24).

Chez 81,82 % de ces chevaux (9/11), un épanchement pleural a été détecté et chez 9,09 % de ces chevaux (1/11), un épanchement péricardique. Chez tous les chevaux présentant de l'épanchement pleural (9/9), l'épanchement était modéré à sévère.

9,09 % de ces chevaux (1/11) ont présenté de la pleurésie associée à un épanchement pleural. Des consolidations pulmonaires ont été détectées dans 9,09 % des cas (1/11), et c'est également le cas pour les masses thoraciques.

Les prévalences de ces anomalies à l'échographie thoracique sont représentées dans l'histogramme ci-dessous.



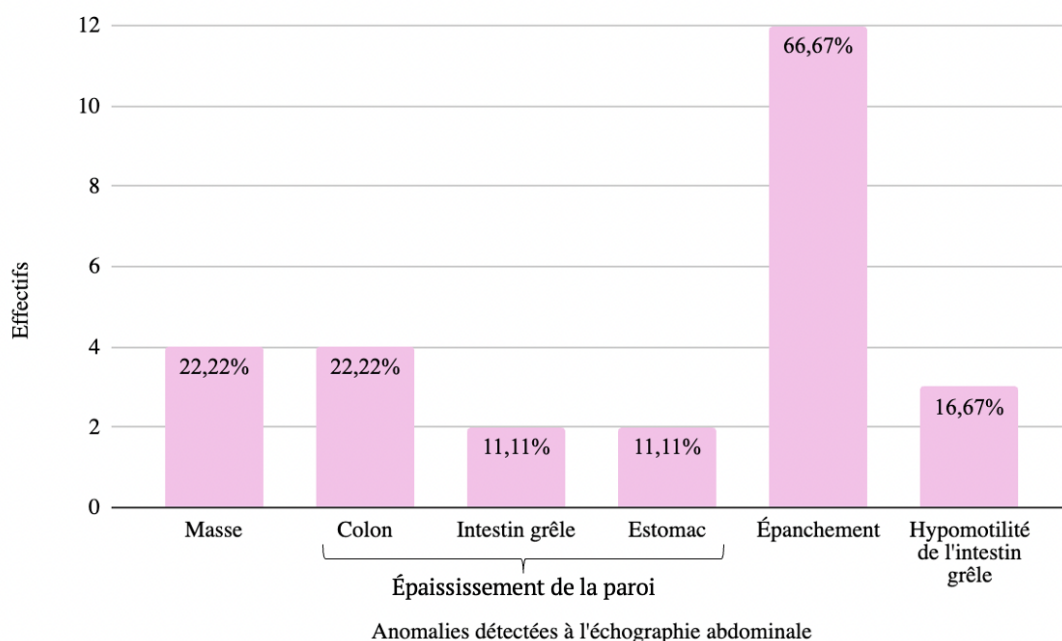
*Figure 24 : Histogramme représentant les anomalies détectées à l'échographie thoracique des 11 chevaux chez qui cet examen a été réalisé*

Une échographie abdominale a été réalisée chez 75 % des chevaux de l'étude (18/24). Les anomalies relevées ont été rapportées. Dans 66,67 % des cas (12/18), un épanchement abdominal était présent : léger dans 25,00 % des cas (3/12) et modéré à sévère dans 75% des cas (9/12). Une hypo-motilité de l'intestin grêle a été relevée dans 16,67% des cas (3/18).

Un épaississement de la paroi de certains organes a également été relevé : 22,22 % (4/18) pour la paroi du côlon, 11,11 % (2/18) pour la paroi de l'intestin grêle et 11,11 % (2/18) également pour la paroi de l'estomac.

Des masses ont également été relevées à l'échographie abdominale dans 22,22 % des cas (4/18).

Les prévalences de ces anomalies échographiques sont représentées dans le graphique ci-dessous.



*Figure 25 : Histogramme représentant les anomalies détectées à l'échographie abdominale des 18 chevaux chez qui cet examen a été réalisé*

La répartition des masses détectées à l'échographie est décrite dans le tableau ci-dessous. On remarque que toutes les masses avaient des localisations différentes soit 25,00 % pour chaque localisation (1/4).

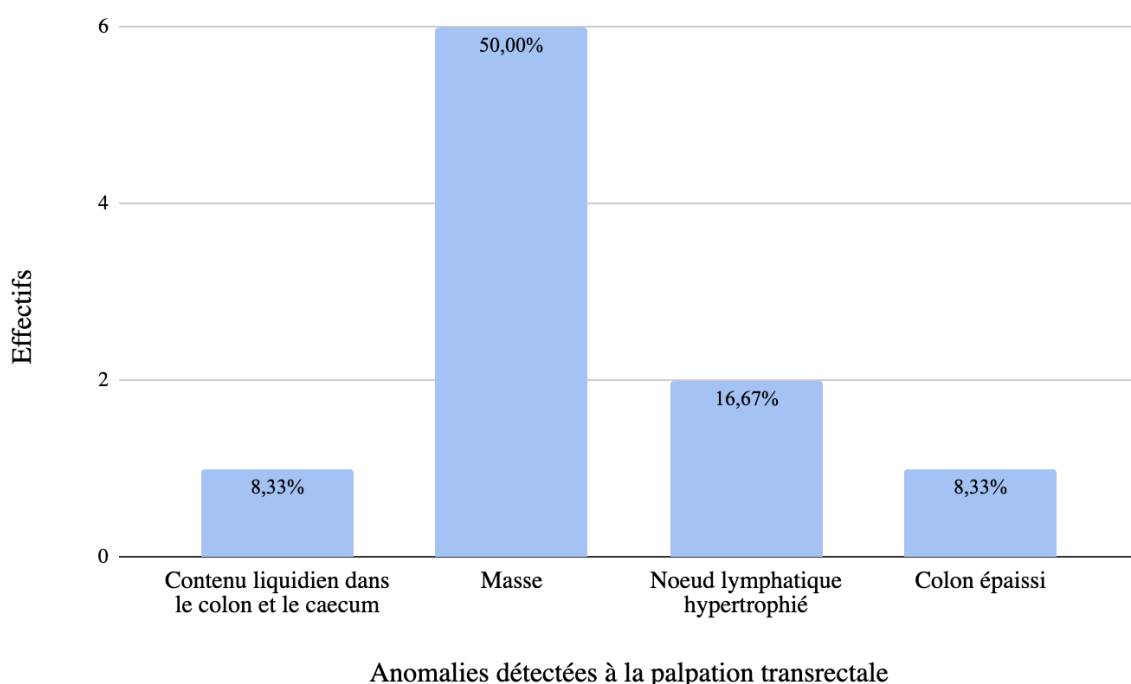
*Tableau XXII : Tableau représentant la répartition des masses abdominales détectées à l'échographie abdominale chez les 4 chevaux qui en ont présenté*

Localisation de la masse	Hépatique	En arrière du rein	Intestin grêle	Colon
Effectifs	1	1	1	1
Pourcentages	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%

Chez 50,00 % des chevaux (12/24), une palpation transrectale a été réalisée. Parmi ces chevaux, dans 50,00 % des cas (6/12), une masse a été détectée à la palpation transrectale.

Celles-ci étaient également toutes différentes : dans 33,33 % des cas (2/6) une masse ferme mobile en portion ventrale, dans 33,33 % des cas (2/6) une ou plusieurs masse(s) en position dorsale au niveau du plafond de l'abdomen, dans 16,67 % des cas (1/6) de multiples nodules sur la bande du cæcum et dans le même pourcentage de cas (16,67 %) une masse en position rétropéritonéale de consistance molle.

Pour 8,33% des chevaux qui ont subi une palpation transrectale, un contenu liquidien a été retrouvé dans le côlon et dans le cæcum. Dans 16,67 % des cas (2/12), une hypertrophie d'un ou plusieurs nœuds lymphatiques a été détectée. Enfin, dans 8,33 % des cas (1/12), un colon épaisi a été détecté à la palpation transrectale.



*Figure 26 : Histogramme représentant les anomalies détectées à la palpation transrectale des 18 chevaux chez qui cet examen a été réalisé*

## IV. Discussion

### A. Population de l'étude

Le lymphome est défini dans la littérature comme un processus néoplasique atteignant les chevaux de tout âge mais majoritairement entre quatre et 10 ans (5). Dans l'étude, on remarque que les âges des chevaux sont très homogènes entre sept et 15 ans. Il y a un léger pic de chevaux qui sont présentés pour un lymphome entre 19 et 21 ans (20,83 % des chevaux de l'étude) ce qui est plus fréquent que ce qui est décrit dans la littérature.

Il y a en revanche peu de chevaux présentés pour un lymphome avant l'âge de 3 ans ou après 25 ans. Cela peut s'expliquer car comme trouvé dans la littérature, le lymphome se développe plus rarement avant l'âge de quatre ans (5). De plus, après 25 ans, de nombreuses autres maladies peuvent diminuer la population globale des chevaux de cet âge et donc la population de ceux présentés en consultation pour lymphome.

Le sexe des chevaux ne semble pas influencer l'apparition des lymphomes. En effet, 50 % des chevaux de l'étude sont des femelles, et 50 % sont des mâles (hongres et étalons). Le fait que les étalons semblent être moins touchés s'explique en réalité par le fait que peu de chevaux restent non castrés aujourd'hui, ainsi la population générale d'étalons est plus faible que celle des hongres.

L'évolution de la durée des signes cliniques avant la présentation des chevaux en consultation est assez variable. La majorité des chevaux sont présentés avec des signes cliniques évoluant depuis 1 à 3 mois (25,00 %). Les chevaux présentés pour des signes cliniques évoluant depuis plus d'un an sont plus rares (8,33 %). Cependant il faut noter que ces chevaux ont pu déjà consulter un vétérinaire traitant étant donné que la Clinéquine est un centre qui accepte souvent les chevaux qui ont déjà été examinés par un vétérinaire en première intention.

Concernant les types de lymphome, le lymphome multicentrique est très représenté dans notre étude avec 37,5 % des chevaux avec le lymphome digestif qui est présenté également chez 37,5 % des chevaux. Dans la littérature il est noté que le lymphome multicentrique est le plus fréquent (12), suivi du lymphome digestif pour environ 19,00 %. Il a pu être parfois difficile de différencier un lymphome aux signes cliniques et paracliniques digestifs qui pourrait tout de même être multicentrique, d'un lymphome digestif qui se limite uniquement à cette localisation tissulaire.

Le lymphome médiastinal est représenté un peu plus que ce qui est décrit dans la littérature (8,30 % contre moins de 5 % dans la littérature) (7).

Le lymphome cutané représente 4,2 % des chevaux atteints de lymphome soit un peu plus que dans la littérature (1,7 à 3 %)(2).

Les lymphomes de formes localisées, au pharynx ou aux paupières sont également peu fréquents.

Concernant la réalisation de l'ACM, on remarque que certaines tendances des chevaux de l'étude sont intéressantes. En effet, le fait que le diagnostic soit déterminé grâce aux éléments cliniques et anamnestiques lorsque l'évolution des signes cliniques dure entre un et six mois est un élément qui n'a pas encore été réellement étudié dans la littérature. De même, le fait qu'une confirmation diagnostique est souvent nécessaire lorsque l'évolution des signes cliniques dure depuis plus de six mois n'a pour l'instant pas fait l'objet d'étude.

Cependant, il serait nécessaire de refaire cette analyse sur une population bien plus grande afin de pouvoir transformer ces tendances et statistiques descriptives, en réelles affirmations statistiques.

De même, le fait que les juments et les étalons ont des durées d'évolution de signes cliniques avant présentation qui semblent globalement différents. Ou encore le fait que les étalons seraient très peu touchés par les lymphomes multicentriques sont des éléments qui vont à l'encontre de ce qui est dit dans la littérature. En effet, dans la littérature scientifique, les études semblent montrer que les sexes n'influencent ni le type de lymphome, ni la gravité de celui-ci, ni la durée des signes cliniques, ni aucun autre paramètre concernant cette maladie (7).

## **B. Signes cliniques des chevaux de l'étude**

L'étude des motifs de consultations amenant les chevaux présentant un lymphome à la Clinéquine montre que ceux-ci sont variés mais que certains ressortent préférentiellement. En effet, l'amaigrissement et notamment l'amaigrissement sévère et chronique est le signe clinique d'appel majeur amenant les chevaux à être présentés en consultation (il fait partie de 41,57 % des motifs de consultations).

La diarrhée, l'hyperthermie et l'évaluation de masses ou de gonflements visibles à l'œil nus sont les signes cliniques d'appels secondaires après l'amaigrissement puisqu'ils sont chacun présents dans 20,83 % des motifs de consultation. La diarrhée étant la plupart des cas, chronique et l'hyperthermie étant souvent intermittente.

Les autres signes d'appels que sont l'anorexie et la détresse respiratoire semblent moins fréquents, respectivement pour 12,50 % et 8,33 %. Et d'autres signes plus spécifiques sont encore plus rares comme la conjonctivite bilatérale sévère, les œdèmes ventraux et la distension abdominale pour 4,17 %.

Notons que la plupart de ces signes ne sont pas spécifiques et une orientation directe vers un lymphome semble difficile. Cependant, une association de ces signes cliniques doit orienter les vétérinaires afin qu'ils incluent le lymphome dans le diagnostic différentiel des maladies possibles chez le cheval qui leur est présenté.

Les muqueuses pâles sont présentes chez les chevaux atteints de lymphomes digestifs et de lymphomes multicentriques, cependant il a été montré qu'il est difficile d'affirmer qu'un lymphome est strictement digestif et non multicentrique.

La plupart des signes cliniques décrits dans la littérature sont également retrouvés chez les chevaux de l'étude. Certains ne semblent pourtant pas être rapportés comme une respiration pompante ou une dilatation des naseaux. Cependant, ces signes appartiennent aux éléments rapportés lors de détresse respiratoire, qui est effectivement décrite dans la littérature.

Le cornage, une augmentation du TRC ou des muqueuses congestives sont présents chez certains chevaux de l'étude mais ne sont pas rapportés dans la littérature. Or dans la littérature les chevaux présentant des muqueuses pâles (à ictériques) sont décrits pour les lymphomes multicentriques ou hépato-spléniques alors qu'elles représentent dans l'étude la même fréquence d'apparition que les muqueuses congestives ( $\frac{1}{4}$ ).

D'autres signes cliniques étaient présents chez certains chevaux de l'étude mais n'ont pas été rapportés dans la littérature comme une distension abdominale

L'œdème des paupières décrit comme présent dans plus de la moitié des cas de lymphome oculaire est beaucoup moins présent dans les cas de l'étude (seulement 14,3 % des chevaux qui présentent un lymphome oculaire) (16)

Les signes cliniques cardiovasculaires tels que les souffles cardiaques, associés à une intolérance à l'effort, une diminution du remplissage jugulaire ou un pouls jugulaire rétrograde aux deux tiers sont difficiles à exploiter. En effet ces éléments peuvent n'avoir aucun lien avec le lymphome du cheval. Il est estimé que chez les chevaux, environ 68 % ont des souffles cardiaques (75). Cela représente quasiment deux fois plus que ce qui a été détecté chez les chevaux de l'étude.

Le lymphome ne semble donc pas augmenter la prévalence des souffles chez les chevaux. L'écart entre les deux valeurs peut être expliquée par le fait que certains souffles de faibles grades ont pu ne pas être relevés par les étudiants ou les vétérinaires en charge des cas à la Clinéquine par rapport à l'étude de Patteson et Cripps où les opérateurs cherchaient avant tout à détecter cette maladie.



L'infiltration des nœuds lymphatiques par le lymphome montre dans l'étude que seulement 25 % des chevaux de l'étude (6/24) présentent une adénomégalie visible à la palpation externe ou transrectale. Cela paraît être une faible proportion étant donné que le système lymphatique est le premier atteint par les lymphomes (7).

De plus, seuls 4,17 % des chevaux de l'étude présentaient une adénomégalie de nœuds lymphatiques impliqués dans plusieurs groupes d'organes ce qui diminue encore la sensibilité de ce signe clinique.

Les signes cliniques décrits dans la littérature semblent très spécifiques du type de lymphome. Cependant, dans l'étude menée, tous les chevaux présentant du jetage présentaient un lymphome qui n'était pas de type médiastinal (9). De plus, le fait que 85,71 % des chevaux qui présentaient des signes cliniques digestifs étaient en fait atteints de lymphome multicentrique appuie le fait qu'il est difficile de différencier cliniquement ces types de lymphomes.

En revanche, d'autres signes cliniques sont corrélés de manière plus claire à un type de lymphome. Par exemple, tous les chevaux présentant de la diarrhée étaient atteints d'un lymphome multicentrique ou d'un lymphome digestif. De plus, tous les chevaux qui étaient atteints d'un lymphome médiastinal présentaient à leur arrivée à la clinique une dyspnée inspiratoire et/ou expiratoire. Cependant, c'était également le cas de certains chevaux atteints d'un lymphome multicentrique ou digestif.

Dans l'étude, 30 % des chevaux atteints de lymphome multicentrique (3/10) présentaient des signes cliniques oculaires ce qui est proche de la valeur de 27 % trouvée dans la littérature (39). Ces signes sont un épiphora purulent, une conjonctivite ou une uvéite.

De plus, contrairement à des signes comme les modifications des paramètres cardiovasculaires qui n'ont souvent pas de lien avec le lymphome, les signes cliniques oculaires orientent presque systématiquement vers une atteinte oculaire par le lymphome. Cela confirme que certains signes cliniques sont plus pertinents que d'autres dans le diagnostic de cette maladie même s'ils sont moins fréquents.

Les signes cliniques présents chez les chevaux de l'étude ont été répertoriés et classés et en fonction de leur fréquence d'apparition dans le tableau suivant.

*Tableau XXIII : Tableau représentant les signes cliniques retrouvés chez les chevaux de l'étude en fonction de leur pourcentage d'occurrence et du système auquel ils appartiennent*

	Signes cliniques présents chez les chevaux de l'étude			
	Très fréquents (>40%)	Fréquents (20-39%)	Rares (5-19%)	Très rares (<5%)
<b>État général, appétit, évolution du poids et température</b>	Amaigrissement Abattement	Hyperthermie	Anorexie Dysorexie	Dysphagie
<b>Système respiratoire</b>		Tachypnée Dyspnée Bruits pulmonaires modifiés	Toux sèche Dilatation des naseaux Respiration pompante Jetage nasal Déresse respiratoire Polypnée	Cornage
<b>Système cardio-vasculaire</b>	Tachycardie	Souffle cardiaque TRC augmenté Muqueuses pâles Muqueuses congestives		Intolérance à l'effort Diminution du remplissage jugulaire Pouls jugulaire rétrograde au 2/3
<b>Système digestif</b>			Diarrhée	Diarrhée et distension abdominale
<b>Œdèmes et taille des nœuds lymphatiques</b>	Œdèmes en position déclive		Adénomégalie	
<b>Peau</b>			Masses cutanées	
<b>Yeux et paupières</b>		Épiphora purulent Conjonctivite		Sclérite Blépharospasme Ulcère cornéen Uvéite

Ce tableau confirme que les signes cliniques les plus fréquents sont des signes cliniques retrouvés lors de nombreuses affections qui ne sont pas spécifiques du lymphome. De plus, l'ensemble des signes cliniques montre que ceux-ci sont très variés, et les signes les plus spécifiques d'organes ou de groupes d'organes sont rares à très rares. En effet, les signes cliniques retrouvés de manière fréquente à très fréquente sont pour la plupart des signes cliniques généraux, cardio-vasculaires ou respiratoires.

### C. Anomalies sanguines des chevaux de l'étude

Les principaux examens sanguins pouvant être réalisés en première intention chez les chevaux présentés avec les signes cliniques décrits précédemment ont également été recensés.

Les anomalies principales à la numération formule sanguine, à la biochimie et au ionogramme ont été recensées dans le tableau suivant car ces examens ont été réalisés pour la plupart des chevaux de l'étude, respectivement 95,83 % et 87,50 % des cas.

*Tableau XXIV : Tableau représentant les anomalies sanguines retrouvées chez les chevaux de l'étude en fonction de leur pourcentage d'occurrence*

	Anomalies sanguines présentes chez les chevaux de l'étude		
	Fréquents (20-39%)	Rares (5-19%)	Très rares (<5%)
<b>Anomalies lors de l'analyse biochimique</b>	Augmentation SAA Hypoalbuminémie Hypoprotéinémie	Hyperfibrinogénémie Hyperlactatémie Augmentation des analytes rénaux Augmentation des GGT	Hyperprotéinémie Augmentation des CK
<b>Anomalie lors de la NFS</b>	Hémoconcentration	Anémie Lymphopénie Leucocytose Neutrophilie	Thrombopénie Leucopénie Neutropénie
<b>Anomalie lors du ionogramme</b>			Hypercalcémie

La modification la plus fréquente des analytes sanguins est l'augmentation de la SAA, qui est modérée à sévère avec plus de 300 g/L pour 85,71 % des chevaux chez qui ce phénomène est observé. Ces chevaux avaient des lymphomes multicentriques, médiastinaux et digestifs. Cette valeur a été observée jusqu'à 1 943 mg/L chez un cheval atteint de lymphome multicentrique.

Il pourrait donc être intéressant de doser ce paramètre chez les chevaux qui peuvent être atteints de lymphome contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet seul un rapport de cas montre qu'un cheval atteint sur quatre cas cliniques, a présenté une augmentation de la SAA (20) et les autres études s'intéressent très peu à ce paramètre récent.

Les autres analytes de l'inflammation chez le cheval sont également présents de manière fréquente pour l'hypoprotéïnémie, l'hypoalbuminémie et de façon rare pour l'hyperfibrinogénémie. L'hyperfibrinogénémie n'est retrouvée que dans 14,29 % des cas de l'étude parmi lesquels le fibrinogène avait été dosé, ce qui est donc beaucoup moins fréquent que les 40 à 80 % retrouvés dans l'étude de J. Meyer, J. Delay et D. Bienzle en 2006 (44).

L'augmentation des analytes rénaux et des GGT n'a été présentée que chez 2 chevaux atteints de lymphomes multicentriques.

L'anémie n'étant présente que dans 17,39 % des cas de l'étude, celle-ci ne semble alors pas toujours aussi présente que ce qui avait été décrit dans la littérature (avec 29 à 57 % des cas) (44).

L'hémoconcentration est un paramètre fréquent et souvent marqué avec des taux d'hématocrites supérieurs à 47 % dans l'étude. Cependant cette anomalie n'est pas spécifique du lymphome et très peu décrite dans la littérature. Elle peut en effet être présentée chez des chevaux déshydratés à cause d'autres maladies auxquelles s'ajoute souvent un transport relativement long pour arriver jusqu'au centre hospitalier qu'est la Clinéquine.

Les autres modifications des analytes sanguins sont rares ou anecdotiques et ne semblent donc pas pouvoir orienter réellement le diagnostic vers celui du lymphome.

#### **D. Imagerie des chevaux de l'étude**

Des examens d'imagerie comme l'échographie thoracique et/ou abdominale ont également été réalisés chez certains chevaux de l'étude. Cependant, ces examens n'ont pas été réalisés systématiquement mais lorsque les signes cliniques retrouvés le justifiaient. Cela rend donc les statistiques plus difficiles à exploiter.

L'échographie thoracique semble utilisée de manière justifiée et 81,82 % des chevaux (9/11), elle permet de mettre en évidence un épanchement thoracique modéré à sévère.

Il pourrait-être judicieux d'utiliser cet examen de manière plus systématique puisqu'il permet de mettre en évidence des épanchements thoraciques même chez certains chevaux ne présentant aucun signe clinique associé au système respiratoire. Cela pourrait orienter le diagnostic en passant notamment par un examen cytologique sur le liquide pleural. De plus, cela montre qu'un épanchement pleural peut-être retrouvé même lors de lymphomes multicentriques ou à tendances digestives et ne se limite donc pas aux lymphomes multicentriques comme décrit dans la littérature.

Les signes de pleurésie n'ont cependant été retrouvés que dans un cas de lymphome médiastinal et non pour les autres types de lymphomes.

Une échographie abdominale a été réalisée plus fréquemment chez les chevaux de l'étude (75 % des cas).

L'élément majeur mis en évidence était également un épanchement abdominal pour 66,67 % des chevaux chez qui cet examen a été réalisé. Cet examen pourrait également être réalisé de manière plus systématique car il a mis en évidence un épanchement abdominal pouvant être léger, modéré ou sévère chez 66,67 % des chevaux alors que seuls 38,89 % de ces chevaux présentaient des signes cliniques associés au système digestif (de la diarrhée ou de la distension abdominale).

De plus, cet examen se révèle être très intéressant puisqu'il a permis dans 22,22 % des cas de mettre en évidence une masse au niveau du système digestif. La palpation transrectale, malgré le faible nombre d'organes réellement palpés par rapport à la taille du système digestif du cheval, permet tout de même de mettre en évidence certaines masses présentes sur la partie caudale de l'abdomen afin d'orienter le diagnostic.

## E. Limites de l'étude

L'étude réalisée a tout de même certaines limites qu'il faut prendre en compte en analysant les données.

La première limite étant le faible nombre de cas de cette étude. En effet, étant donné que les cas de lymphomes sont rares et que cette maladie est de plus peu diagnostiquée, les cas pouvant être utilisés avec "confirmation diagnostique ou très forte suspicion clinique" sont très peu nombreux. Cela diminue alors les possibilités statistiques pouvant être réalisées et les limite notamment à des statistiques descriptives.

De plus, le caractère rétrospectif de l'étude impose d'autres limites. D'abord, la totalité des informations recueillies se base sur les comptes rendus rédigés par les vétérinaires de la Clinéquine qui sont nombreux. La relecture par les vétérinaires séniors de ces comptes-rendus permet cependant de minimiser les oublis et erreurs qui auraient pu être commises par leurs premiers rédacteurs.

De plus, l'examen clinique est systématisé de manière à suivre méthodiquement la feuille donnée lors de l'admission de toutes les consultations qu'elles soient des urgences ou non. Celle-ci est la même, ce qui minimise encore un peu les biais liés aux différentes personnes qui examinent les chevaux et à la rédaction des comptes-rendus.

Il a été choisi de ne pas intégrer de cas cliniques d'autres structures vétérinaires afin de ne pas augmenter ce biais avec des comptes-rendus rédigés par d'autres vétérinaires et avec d'autres habitudes de rédaction.

Après cela, une autre limite à considérer liée aux informations données dans les comptes-rendus est que certaines informations et notamment certains signes cliniques présentés, ne sont basés que sur les commémoratifs et l'anamnèse du cheval, donnée par les propriétaires. Cela peut être le cas par exemple de l'amaigrissement, de la dysorexie ou de l'intolérance à l'effort pour les chevaux qui n'ont pas été hospitalisés.

Les informations concernant les précédentes visites possibles chez le vétérinaire habituel des chevaux sont également en général succinctes et découlent en grande partie de la discussion avec les propriétaires.

## CONCLUSION

Le lymphome est une maladie complexe et particulièrement dans l'espèce équine. Cela est lié à ses différentes formes d'apparition mais également au faible nombre de cas diagnostiqués, ce qui limite la connaissance précise de celle-ci. Ces diagnostics peu fréquents sont liés au faible nombre de cas de lymphome (notamment concernant le lymphome cutané), mais également au manque de spécificité des signes cliniques et paracliniques de cette maladie.

Dans cette étude, nous avons recensé les signes cliniques et paracliniques de chevaux ayant présenté un lymphome à la Clinéquine de Lyon entre le 30/01/2003 et le 31/01/2023. Il a été remarqué que certains signes cliniques comme l'amaigrissement chronique, la diarrhée, l'hyperthermie et l'évaluation de masses à l'œil nu sont des signes qui alertent fréquemment les propriétaires de chevaux atteints de lymphomes.

Ces signes cliniques restent généraux, cependant certains signes plus spécifiques semblent orienter plus précisément le diagnostic. Les examens complémentaires sanguins mais particulièrement échographiques ne sont pas à négliger afin de compléter l'analyse du cas et de pouvoir visualiser des épanchements thoraciques ou digestifs, des masses ou de l'inflammation digestive. Une confirmation diagnostique par analyse histologique ou cytologique avec étude immunohistochimique est le gold standard permettant dans de nombreux cas de diagnostiquer les lymphomes chez les chevaux.

Par sa diversité de signes évocateurs, le lymphome ne doit pas être oublié dans le diagnostic différentiel d'autres maladies qui semblent moins généralisées comme des uvéites, des masses palpébrales ou pharyngées ou encore, plus rarement, la présentation de troubles nerveux.

Depuis la thèse de C. WEBER concernant le lymphosarcome équin présentée en 1995, les classifications ainsi que d'autres méthodes d'analyse, de diagnostic et de traitement ont été développées. Cependant, des études permettant d'extrapoler ces résultats et de réaliser des statistiques sur un grand nombre de cas permettrait encore une meilleure connaissance de cette maladie qui reste aujourd'hui encore trop imprécise.

Cela pourrait alors peut-être, aboutir à moyen et long terme au développement de nouvelles techniques de traitement, moins coûteuses, moins invasives et plus efficaces afin de rendre celui-ci plus efficace et plus accessible.





## Bibliographie

1. WEBER C. Le lymphosarcome du cheval étude bibliographique. Ecole nationale vétérinaire de Lyon; 1996.
2. Miller CA, Durham AC, Schaffer PA, Ehrhart EJ, Powers BE, Duncan CG. Classification and clinical features in 88 cases of equine cutaneous lymphoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Janvier 2015 ; 27(1):86-91.
3. Miller MA, Moore GE, Bertin FR, Kritchevsky JE. What's New in Old Horses? Postmortem Diagnoses in Mature and Aged Equids. *Veterinary Pathology*. Mars 2016;53(2):390-8.
4. Mair TS, Hillyer MH. Clinical features of lymphosarcoma in the horse: 77 cases. *Equine Veterinarian Education*. juin 1992;4(3):108-13.
5. Neufeld JL. Lymphosarcoma in the horse : a review. *Canadian Veterinary Journal*. 1973;14(6):129-35.
6. LOUIS A. Le lymphome équin : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, pronostic et traitement. *Le point vétérinaire*. 1 octobre 2016;(192).
7. Durham AC, Pillitteri CA, Myint MS, Valli VE. Two Hundred Three Cases of Equine Lymphoma Classified According to the World Health Organization (WHO) Classification Criteria. *Veterinary Pathology*. janvier 2012;50(1):86-93.
8. Hoven R, Franken P. Clinical aspects of lymphosarcoma in the horse: A clinical report of 16 cases. *Equine Veterinary Journal*. janv 1983;15(1):49-53.
9. C. Knottenbelt D, C. Patterson-Kane J, L.Snalune K. *Clinical Equine Oncology*. 2016. 699 p.
10. Taylor SD, Pusterla N, Vaughan B, Whitcomb MB, Wilson WD. Intestinal Neoplasia in Horses. *Journal of veterinary Internal Medicine*. novembre 2006;20(6):1429-36.
11. Mair TS, Hillyer MH. Chronic colic in the mature horse: A retrospective review of 106 cases. *Equine Veterinary Journal*. novembre 1997;29(6):415-20.
12. Ness SL. Lymphoma. In: Felipe MJB, éditeur. *Equine Clinical Immunology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cité 18 févr 2023]. p. 181-92.
13. Sweeney C, Gillette D. Thoracic neoplasia in equids : 35 cases (1967 - 1987). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1 août 1989;195(3):374-7.
14. Mair TS, Brown PJ. Clinical and pathological features of thoracic neoplasia in the horse. *Equine Veterinary Journal*. mai 1993;25(3):220-3.
15. Marr CM, Love S, Pirie HM. Clinical, ultrasonographic and pathological findings in a horse with splenic lymphosarcoma and pseudohyperparathyroidism. *Equine Veterinary Journal*. mai 1989;21(3):221-6.
16. André L. Tumeurs oculaires et périoculaires chez le cheval. *École Nationale Vétérinaire d'Alfort*; 2020.
17. Tanimoto T, Yamasaki S ichiro, Ohtsuki Y. Primary splenic lymphoma in a horse. *Journal of Veterinary Medical Science*. 22 février 1994;56(4):767-9.

18. Madron MS, Caston SS, Reinertson EL, Tracey AK, Hostetter JM. Diagnosis and treatment of a primary splenic lymphoma in a mule: Surgical removal of a splenic lymphoma. *Equine Veterinarian Education*. déc 2011;23(12):606-11.
19. Kattepur AK, Rohith S, Shivaswamy BS, Babu R, Santhosh CS. Primary Splenic Lymphoma: A Case Report. *Indian Journal of Surgical Oncology*. septembre2013;4(3):287-90.
20. Miglio A, Morelli C, Gialletti R, Lauteri E, Sforza M, Marenzoni ML, et al. Clinical and immunophenotypic findings in 4 forms of equine lymphoma. *Canadian Veterinary Journal*. 2019;60:33-40.
21. Trope GD, McCowan CI, Tyrrell D, Lording PM, Maggs DJ. Solitary (primary) uveal T-cell lymphoma in a horse. *Veterinary Ophthalmology*. mars 2014;17(2):139-45.
22. Adams R, Calderwood-Mays MB, Peyton LC. Malignant lymphoma in three horses with ulcerative pharyngitis. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1988;193(6):674-6.
23. Steinberg JD, Keating JH. What is your diagnosis? Cervical mass in a cat. *Veterinary Clinical Pathology*. septembre 2008;37(3):323-7.
24. A. Heinrich D, N. Burton E. Hodgkin and Hodgkin-Like Lymphoma. In: Schalm's *Veterinary Hematology*. 7<sup>e</sup> éd. 2022. p. 599-604.
25. Schneider J, Volkmer I, Engel K, Emmer A, Staeger MS. Expression of A New Endogenous Retrovirus-Associated Transcript in Hodgkin Lymphoma Cells. *Internal Journal of Molecular Science*. 25 oct 2019;20(21):5320.
26. Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Pathology*. 1 février 1997;50(2):128-34.
27. Walton RM, Hendrick MJ. Feline Hodgkin's-like Lymphoma: 20 Cases (1992–1999). *Veterinary Pathology*. septembre 2001;38(5):504-11.
28. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 1 nov 2005;55(6):368-76.
29. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
30. Vail D, Young K. Hematopoietic tumors. In: *Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>e</sup> éd. 2002. p. 699-784.
31. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)*. janv 2018;50(1):74-87.
32. Kelley LC, Mahaffey EA. Equine malignant lymphomas : morphologic and immunohistochemical classification. In: *Veterinary Pathology* [Internet]. 1998. p. 241-52. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/030098589803500402>
33. Valli VE, Jacobs RM, Norris A, Couto CG, Morrison WB, McCaw D, et al. The Histologic Classification of 602 Cases of Feline Lymphoproliferative Disease using the National Cancer Institute Working Formulation. *J Vet Diagn Invest*. juill 2000;12(4):295-306.
34. de Bruijn CM, Veenman JN, Rutten VPMG, Teske E, van Nieuwstadt RA, van den Ingh TSGAM. Clinical, histopathological and immunophenotypical findings in five horses with cutaneous malignant lymphoma. *Res Vet Sci*. août 2007;83(1):63-72.

35. Taylor S, Haldorson G. A review of equine mucocutaneous squamous cell carcinoma: Equine squamous cell carcinoma. *Equine Vet Educ.* juill 2013;25(7):374-8.
36. Gerard M, Healy L, Bowman K, Miller R. Cutaneous lymphoma with periarticular involvement in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(3):391-3.
37. Bacci B, Stent AW, Walmsley EA. Equine Intestinal Lymphoma: Clinical-Pathological Features, Immunophenotype, and Survival. *Vet Pathol.* mai 2020;57(3):369-76.
38. Epstein V, Hodge D. Cutaneous lymphosarcoma in a stallion. *Aust Vet J.* oct 2005;83(10):609-11.
39. Rebhun W, Del Piero F. Ocular lesions in horses with lymphosarcoma : 21 cases (1977-1997). *J Am Vet Med Assoc.* mars 1998;212(6):852-4.
40. Opgenorth TA, Monk CS, Brooks DE, Ramos RR, Craft SL, Plummer CE. Primary bilateral corneal T cell lymphoma in a horse. *Equine Vet Educ* [Internet]. nov 2022 [cité 19 juin 2023];34(11). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eve.13601>
41. Germann SE, Richter M, Schwarzwald CC, Wimmershoff J, Spiess BM. Ocular and multicentric lymphoma in a young racehorse. *Vet Ophthalmol.* sept 2008;11:51-6.
42. Lehmbecker A, Liebing J, Barthel Y, Habierski A, Cavalleri J, Puff C, et al. Neurolymphomatosis in Three Horses with Multicentric T-cell-rich B-cell Lymphoma. *J Comp Pathol.* août 2014;151(2-3):181-5.
43. Ueno T, Wada S, Mashita S, Kuwano A, Katayama Y. Pathological Findings in a Case of Equine T-Cell Lymphoma Associated with Ataxia. *J Equine Vet Sci.* juin 2012;32(6):315-9.
44. Meyer J, DeLay J, Bienzle D. Clinical, Laboratory, and Histopathologic Features of Equine Lymphoma. *Vet Pathol.* nov 2006;43(6):914-24.
45. Kofler J, Kübber-Heiss A, Schilcher F. Cutaneous, Multilocular T-cell Lymphosarcoma in a Horse- Clinical, Ultrasonographic and Pathological Findings. *J Vet Med Ser A.* 12 févr 1998;45(1-10):11-9.
46. Taintor J, Schleis S. Equine lymphoma. *Equine Vet Educ.* avr 2011;23(4):205-13.
47. Mair TS, Hillyer MH, Taylor FGR, Pearson GR. Small intestinal malabsorption in the horse: an assessment of the specificity of the oral glucose tolerance test. *Equine Vet J.* sept 1991;23(5):344-6.
48. Taintor JS. Lymphoma. In: Robinson's Current Therapy in Equine Medicine. WB. Saunders. 2015. p. 409-14.
49. Jonhson PJ. Dermatologic tumors (excluding sarcoids). *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1998;14(3):625-58.
50. G.A. PERKINS, D.V. NYDAM, M.J.B.F FLAMINIO, D.M. AINSWORTH. Serum IgM Concentrations in Normal, Fit Horses and Horses with Lymphoma or Other Medical Conditions. *J Vet Intern Med.* 28 juin 2008;17(3).
51. Jagarlamudi KK, Shaw M. Thymidine kinase 1 as a tumor biomarker: technical advances offer new potential to an old biomarker. *Biomark Med.* sept 2018;12(9):1035-48.
52. Rehn S, Gronowitz J, Källander C, Sundström C, Glimelius B. Deoxythymidine kinase in the tumour cells and serum of patients with non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer.* mai 1995;71(5):1099-105.

53. Kumar JK, Aronsson AC, Pilko G, Zupan M, Kumer K, Fabjan T, et al. A clinical evaluation of the TK 210 ELISA in sera from breast cancer patients demonstrates high sensitivity and specificity in all stages of disease. *Tumor Biol.* sept 2016;37(9):11937-45.
54. Von Euler H, Eriksson S. Comparative aspects of the proliferation marker thymidine kinase 1 in human and canine tumour diseases. *Vet Comp Oncol.* mars 2011;9(1):1-15.
55. Larsdotter S, Nostell K, Von Euler H. Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased horses: A potential marker for lymphoma. *Vet J.* août 2015;205(2):313-6.
56. Wang L, Unger L, Sharif H, Eriksson S, Gerber V, Rönnberg H. Molecular characterization of equine thymidine kinase 1 and preliminary evaluation of its suitability as a serum biomarker for equine lymphoma. *BMC Mol Cell Biol.* déc 2021;22(1):59.
57. Moore C, Stefanovski D, Luethy D. Clinical performance of a commercially available thymidine kinase 1 assay for diagnosis of lymphoma in 42 hospitalized horses (2017-2020). *J Vet Intern Med.* sept 2021;35(5):2495-9.
58. Dabareiner RM, Sullins KE, Goodrich LR. Large colon resection for treatment of lymphosarcoma in two horses. *J Am Vet Med Assoc.* 15 mars 1996;208(6):895-7.
59. Rigg DL, Reinertson EL, Buttrick ML. A Technique for Elective Splenectomy of Equidae Using a Transthoracic Approach. *Vet Surg.* sept 1987;16(5):389-91.
60. Schnoke AT, Brooks DE, Wilkie DA, Dwyer AE, Matthews AG, Gilger BC, et al. Extraocular lymphoma in the horse: EQUINE EXTRAOCULAR LYMPHOMA. *Vet Ophthalmol.* janv 2013;16(1):35-42.
61. D'Agostino JJ, Brightman AH. Bilateral lymphosarcoma of the nictitating membrane in a Quarter Horse. *J Equine Vet Sci.* nov 2004;24(11):489-91.
62. Henson FMD, Dixon K, Dobson JM. Treatment of 4 cases of equine lymphoma with megavoltage radiation. *Equine Vet Educ.* 2004;16(6):312-4.
63. Gerard M, Pruitt A, Thrall DE. Radiation therapy communication : nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. *Vet Radiol Ultrasound.* janv 2010;51(1):97-101.
64. Bradley WM, Schilpp D, Khatibzadeh SM. Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumours. *Equine Vet Educ.* 2015;29(6):293-8.
65. Burns TA, Guillermo Couto C. Systemic chemotherapy for oncologic diseases. In: *Current therapy in equine medicine.* 6<sup>e</sup> éd. 2009. p. 16-8.
66. Luethy D, Frimberger AE, Bedenice D, Byrne BS, Groover ES, Gardner RB, et al. Retrospective evaluation of clinical outcome after chemotherapy for lymphoma in 15 equids (1991-2017). *J Vet Intern Med.* mars 2019;33(2):953-60.
67. Saulez MN, Schlipf JW, Cebra CK, McDonough SP, Bird KE. Use of chemotherapy for treatment of a mixed-cell thoracic lymphoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1 mars 2004;224(5):733-8.
68. Jeanes LV, Kumer KG. *Current Therapy in Equine Medicine.* 5<sup>e</sup> éd. 2003.
69. Littlewood JD, Whitwell KE, Day MJ. Equine Cutaneous Lymphoma: A Case Report. *Vet Dermatol.* juin 1995;6(2):105-11.
70. Théon AP, Wilson WD, Magdesian KG, Pusterla N, Snyder JR, Galuppo LD. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae:

573 cases (1995–2004). *J Am Vet Med Assoc.* 15 mai 2007;230(10):1506-13.

71. Gollagher RD, Ziola B, Chelack BJ, Haines DM. Immunotherapy of equine cutaneous lymphosarcoma using low dose cyclophosphamide and autologous tumor cells infected with vaccinia virus. 1993;34.

72. Weagel E, Meng W, Townsend M, Velazquez E, Brog R, Boyer M, et al. Biomarker analysis and clinical relevance of TK1 on the cell membrane of Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *OncoTargets Ther.* sept 2017;Volume 10:4355-67.

73. Henson KL, Alleman AR, Cutler TJ, Ginn PE, Kelley LC. Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa cell tumor in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1 mai 1998;212(9):1419-22.

74. Scaratt WK, Crisman MV. Neoplasia of the respiratory tract. Vol. 14. 1998. 473 p.

75. Patteson MW, Cripps PJ. A survey of cardiac auscultatory findings in horses. *Equine Vet J.* sept 1993;25(5):409-15.



## **Annexes**





Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
OPGENOR TH et al. (2022)	1	Augmentation de l'opacification de la cornée bilatérale, blépharospasme bilatéral		<b><u>Histologie sur cornée :</u></b> IMMK, cellules rondes atypiques avec un index mitotique élevé		<b><u>Étude immuno-histochimique :</u></b> Positives au marqueur CD3 (Lignée T)	Lymphome cornéen primaire à cellules T		Kératectomie lamellaire et greffe de membrane amniotique
WANG et al. (2021)	12		<b><u>Récupération de sérum :</u></b> Le niveau d'activité sérique de la TK1 est supérieur chez les chevaux atteints de lymphomes suspectés et confirmés				Lymphomes		
MOORE et al. (2021)	14		Pas de différence de concentration en fibrinogène ni en protéines totales chez les chevaux atteints de lymphome et chez les autres  <b><u>Mesure de l'activité de la TK1 :</u></b> Grâce à un kit de chimiluminescence canin → Pas de différence significative chez les chevaux atteints de lymphomes	<b><u>Histologie sur biopsie ou cytologie :</u></b> Pour confirmer le diagnostic de lymphome				<b><u>Nécropsie :</u></b> Pour confirmer le diagnostic de lymphome	

*Annexe 1 : Études publiées depuis 1995 (41, 61, 62)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>BACCI et al. (2020)</b>	20	Coliques (50 %), perte de poids (30 %), diarrhée (25 %), anorexie (20 %) et fièvre (10 %)	Hypo-albuminémie (10 %)	<p><b>Biopsies :</b> Colon, intestin grêle, rectum (1 cas)</p> <p>→ <b>Histologie :</b> Intestin grêle : Lymphome dans 60 % des cas</p> <p>Colon : Lymphome dans 25 % des cas</p> <p>Colon + intestin grêle : Lymphome dans 15 % des cas</p>		<p><b>Étude immuno-histochimique :</b> Marqueur CD3 :</p> <p>Lymphomes à cellules T associé à une entéropathie de type 1 (40 %) et de type 2 (45 %), LCBRCT (15 %)</p>		Épaississement de la muqueuse de l'intestin (45%), masses intestinales (30 %), muqueuses congestives (20 %), augmentation de la taille des nœuds lymphatiques mésentériques (15 %), ulcération de la muqueuse intestinale (15 %)	
<b>LUETHY et al. (2019)</b>	15					<p><b>Étude immuno-histochimique :</b> LCBRCT, à grandes cellules.B, à cellules T</p>	Lymphomes multicentriques, cutanés et digestifs		<p><b>Chimiothérapie :</b> Rémission complète dans 33,3 % des cas, réponse partielle dans 60 %, stabilisation de la maladie dans 7 % des cas</p> <p>Médiane de survie : 8 mois</p>

*Annexe 2 : Études publiées depuis 1995 (38,67)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
MIGLIO et al. (2019)	4	<p><b>Cas 1 :</b> diarrhée, colique, perte d'appétit, tachycardie, tachypnée</p> <p><b>Cas 2 :</b> perte de poids, abattement, PUPD</p> <p><b>Cas 3 :</b> Proéminence de la membrane nictitante et adénomélagie</p> <p><b>Cas 4 :</b> Épiphora, hyperémie, procidence de la membrane nictitante</p>	<p><b>Cas 3 :</b> Anémie</p> <p><b>Cas 3 et 4 :</b> Hyperfibrinogénémie, augmentation de la SAA</p>	<p><b>Cas 1 :</b> <b>Biopsies :</b> Courbure pelvienne et nœuds lymphatiques → <b>Histologie :</b> Infiltration sévère et diffuse de lymphocytes</p> <p><b>Cas 2 :</b> <b>Cytoponction et biopsies :</b> Masse splénique → <b>Cytologie :</b> Nombreux lymphocytes de taille moyenne → <b>Histologie :</b> Grandes cellules rondes avec un petit noyau</p> <p><b>Cas 3 et 4 :</b> <b>Biopsies :</b> membrane nictitante → <b>Histologie :</b> Population mixte de cellules lymphoïdes</p> <p><b>Cas 4 :</b> LCBRCT</p>	<p><b>Cas 1 :</b> <b>Échographie abdominale :</b> Épanchement abdominal, épaissement de la paroi du colon et de l'intestin grêle</p> <p><b>Cas 2 :</b> <b>Échographie abdominale et thoracique :</b> Masse splénique</p> <p><b>Cas 3 :</b> <b>échographie thoracique :</b> Queues de comète</p>	<p><b>Études immunohistochimiques :</b></p> <p><b>Cas 1 :</b> Positives au marqueur CD3 (Lignée T)</p> <p><b>Cas 2 :</b> Marqueurs CD3 et CD20 utilisés Positif surtout à CD20</p> <p><b>Cas 3 :</b> Positives au marqueur CD3 (Lignée T)</p> <p><b>Cas 4 :</b> Positives aux marqueurs CD3 et CD20</p>	<p><b>Cas 1 :</b> Lymphome digestif monomorphe à cellules T</p> <p><b>Cas 2 :</b> Lymphome à grandes cellules B</p> <p><b>Cas 3 :</b> Lymphome à cellules T périphériques de la membrane nictitante associé à une lymphadénite granulomateuse</p> <p><b>Cas 4 :</b> LCBRCT</p>	<p><b>Cas 4 :</b> Positives à EHV-5</p>	<p><b>Cas 1 :</b> Euthanasie</p> <p><b>Cas 2 :</b> Décès</p> <p><b>Cas 3 :</b> Décès</p> <p><b>Cas 4 :</b> Chirurgie : résection de la membrane nictitante → Survie 2 ans après</p>

*Annexe 3 : Études publiées depuis 1995 (21)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>BRADLEY et al. (2015)</b>	1	Kératite à médiation immune bilatéral, Un œil ne répondant pas au traitement médical		<b>Biopsie :</b> Cornée de l'œil droit  → <b>Histologie :</b> Lymphome à cellules B			Lymphome oculaire		Kératectomie puis radiothérapie par brachythérapie → Pas de récurrence pendant 22 mois
<b>LARSDOT TER (2015)</b>	23		<b>Récupération de sérum :</b> Le niveau d'activité sérique de la TK1 est > chez les chevaux atteints de lymphomes que chez le chevaux cliniquement sains, atteints de maladies inflammatoires ou atteints de maladies néoplasiques non hématopoïétiques	<b>Histologie sur biopsie ou cytologie :</b> Pour confirmer le diagnostic de lymphome	<b>Échographie et radiographie thoracique :</b> Pas d'évidence de métastase		Lymphomes multicentriques, médiastinaux, digestifs ou extra-nodaux	<b>Nécropsie :</b> Pour confirmer le diagnostic de lymphome	Aucun traitement : exclusion des chevaux qui ont reçu un traitement avec des corticostéroïdes

*Annexe 4 : Études publiées depuis 1995 (65,56)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
MILLER et al. (2015)	88	Lésions au niveau du thorax et de l'abdomen (43 %) uniquement, De la tête et du coup uniquement (33 %), Lésions solitaires ou autres localisations dans moins de 10 % des cas De plus de 4 cm pour 58 % des cas		<b>Biopsie :</b> Lésions cutanées  → <b>Histologie :</b> 84 % de LCBRCT Néoplasme expansif et prolifératif Cellules à grand noyau, rond à oval  CTCL 2 <sup>ème</sup> type le plus fréquent		<b>Étude immunohistochimique</b>	Lymphomes cutanés		Exérèse chirurgicale
LEHMBECKER et al. (2014)	3	Paralysie d'un membre, atonie de la queue, anorexie, boiterie, ataxie, atrophie musculaire, paralysie facial unilatérale, réduction du tonus lingual, apathie, fièvre et mort subite		<b>Prélèvement liquide céphalo-rachidien :</b> 82 % de cellules lymphoïdes  <b>Histologie :</b> Infiltrat de cellules lymphoblastiques		<b>Étude immuno-histochimique :</b> Positives au marqueur CD3 (Lignée T) et CD79	Lymphomes multicentriques avec neuro-lymphomatose	Atrophie musculaire, lymphadénopathie, pétéchies dans les poches gutturales, plage de décoloration intestinale et stomachale	

*Annexe 5 : Études publiées après 1995 (2,43)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
TROPE et al. (2014)	1	Uvéite antérieure ne répondant pas aux anti-inflammatoires, œdème cornéen, vascularisation cornéenne, hypopion marqué,		<p><b>Cytologie sur humeur aqueuse :</b> Grandes cellules lymphoblastiques prédominantes</p> <p><b>Biopsie :</b> Nœud lymphatique sous-mandibulaire droit → <b>Histologie :</b> Pas d'infiltration néoplasique</p>	<b>Échographie oculaire</b>	<b>Étude immunohistochimique :</b> Positives au marqueur CD3 (Lignée T)	Lymphome uvéal primaire à cellules T		
KATTEP UR et al. (2013)	1	Douleur abdominale depuis 2 mois, fièvre	Anémie hypochrome normocytaire		<b>Échographie abdominale :</b> Splénomégalie, grande masse gastro-splénique (7,5 x 6 cm)		Lymphome splénique primaire		Chirurgie : Splénectomie
SCHNOK E et al. (2013)	26	Lésions oculaires ou extraoculaires, nodulaires ou diffuses		<p><b>Biopsie :</b> Lésions oculaires ou extraoculaires → <b>Histologie :</b> Lymphome</p>			Lymphomes oculaires impliquant la membrane nictitante, la cornée, la sclère et ou la conjonctive		Résection chirurgicale des lésions extra-oculaires

*Annexe 6 : Études publiées après 1995 (22,20,61)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>TAKANO RI UENO et al. (2012)</b>	1	Ataxie, incoordination et parésie des membres postérieurs		<b>Biopsie :</b> Masses tumorales à la nécropsie  → <b>Histologie :</b> Petites à moyennes cellules lymphoïdes tumorales		<b>Étude immuno-histochimique :</b> Lignée T	Lymphome à cellules T	<b>Nécropsie :</b> Masse adhérente à la dure-mère de la 1 <sup>ère</sup> à la 7 <sup>ème</sup> vertèbre cervicale, Masse au niveau du larynx et des yeux	
<b>DURHAM et al. (2012)</b>	203	Perte de poids, anorexie et abattement (30 %) Œdèmes ventraux (18 %), fièvre (17 %), diarrhée (7 %), coliques (6 %)	Hypo-protéïnémie, anémie	<b>Biopsie :</b> Prélèvements de différents tissus		<b>Étude immuno-histochimique :</b> <i>Marqueurs CD3 et CD20</i> Des LCBRCT (43 %), des lymphomes à cellules T périphériques (22 %), des lymphomes diffus à grandes cellules B (12,5 %)	Lymphomes multicentriques, cutanés, digestifs, médiastinal, nodulaire, oculaire, splénique, nasal, du système nerveux central, de la cavité buccale, hépatique, cardiaque	Prélèvements de différents tissus	
<b>MADRON et al. (2011)</b>	1 (Une mule)	Léthargie, anorexie	Anémie	<b>Biopsie et cytoponctions :</b> Abdominale → <b>Histologie :</b> Lymphome  Rate après exérèse → <b>Histologie :</b> Lymphome à cellules B  Moëlle épinière → <b>Cytologie :</b> Pas d'anomalie	<b>Échographie abdominale :</b> Épanchement abdominale, Masse splénique		Lymphome extranodal au niveau de la rate		Splénectomie par une approche transthoracique

*Annexe 7 : Études publiées après 1995 (44,7,19)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>GERARD et al. (2010)</b>	1	Tuméfaction maxillaire gauche de plus en plus proéminente évoluant depuis 4 mois  Absence d'air sortant de nasaux gauche		<b>Biopsie :</b> De la masse sous anesthésie générale  → <b>Histologie :</b> Lymphome à cellules B	<b>Endoscopie :</b> Rétrécissement de la cavité nasale gauche empêchant le passage de l'endoscope caudalement à celui-ci	<b>Étude immunohistochimique :</b> Utilisation des marqueurs CD3, CD79alpha et BLA36 (Lignée B confirmée)	Lymphome nasal et paranasal		Radiothérapie palliative → Régression de la tumeur en 2 mois, pas de récurrence avant 2,5 ans
<b>GERMAN N et al. (2008)</b>	1	Blépharospasme, opacification cornéenne, uvéite  Cellulite, perte de poids, fièvre et œdème	Anomalies au niveau des marqueurs hépatiques	<b>Biopsie :</b> Foie → <b>Histologie :</b> Lymphome malin à cellules T	<b>Échographie abdominale :</b> Splénomégalie, hépatomégalie		Lymphome multicentrique et oculaire à cellules T		Aucun : Euthanasie
<b>De BRUIJN et al. (2007)</b>	5	Nodules sous-cutanés, dyspnée, perte de poids chronique, sévères œdèmes, baisse de performance	Aucune anomalie	<b>Biopsie :</b> Lésions cutanées  → <b>Histologie :</b> Mélange de grandes cellules endothéliales et moyennes cellules lymphoïdes		<b>Étude immunohistochimique :</b> Positives au marqueur CD3, négatives au marqueur CD21, positives au marqueur CD4 pour 3/5 chevaux	Lymphomes cutanés		Aucun : Euthanasie

*Annexe 8 : Études publiées après 1995 (64,42,35)*



Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>THÉON et al. (2007)</b>	10	Masses localisées en région périorbitaire, sur la tête et le pavillon auriculaire,					Lymphomes cutanés		Exérèse chirurgicale ou non suivie de chimiothérapie (injection intralésionnelle de cisplatine)  Guérison dans 96 % des cas
<b>MEYER et al. (2006)</b>	37	Perte de poids, œdèmes ventraux.	Hyper-fibrinogénémie, hypoalbuminémie, anémie, hyperglobulinémie, thrombocytopénie	<b>Biopsie :</b> Tumeurs : → <b>Histologie :</b> Effacement de la structure normale des nœuds lymphatiques par toutes les tumeurs, Structures hétérogènes, avec des hystiocytes et des polynucléaires géants infiltrés pour 8/34 des cas		<b>Étude immunohistochimique :</b> Positives au marqueur CD3 ou CD 79alpha. : Lignée T pour 26/37 et LCBRCT pour 5/37			

*Annexe 9 : Études publiées après 1995 (71,45)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
TAYLOR et al. (2006)	19	Perte de poids, coliques, anorexie, fièvre, abattement, diarrhée, œdèmes ventraux, ascite		<b>Cytologie :</b> Population monomorphe de grandes cellules lymphoblastiques avec un cytoplasme basophile, quelques figures mitotiques.	<b>Échographie abdominale complète :</b> 6 cas de diagnostics échographiques :  Hypomotilité, épaissement de la paroi duodénale ou du colon, lymphadénopathie cœcale Hépatomégalie liée à des métastases  <b>Échographie transrectale :</b> Masse		Lymphomes digestifs	<b>Nécropsie :</b> Large masse de 11x15 cm sur le rein  Hépatomégalie liée à des métastases  Métastases pulmonaires pour 3/19  <b>Recherche de sang occulte dans les selles :</b> Négative	Anti-inflammatoires stéroïdiens puis euthanasie entre 5 mois et 1 an après le diagnostic
EPSTEIN et al. (2005)	1	Nodules sous-cutanés non douloureux au niveau du scrotum  Perte de poids ( <i>liée notamment à la gestion du cheval et pas uniquement à la maladie</i> )		<b>Biopsie :</b> Lésions cutanées  → <b>Histologie :</b> Mélange de tissus lymphoïde et histiocytaire (Lignée T)		<b>Étude immuno-histochimique :</b> Positives au marqueur CD3			Aucun : Euthanasie
D'AGOSTINO et al. (2004)	1	Masse au niveau de la membrane nictitante droite, chémosis	Légère neutrophilie et hyperglycémie	<b>Histologie :</b> Sur la membrane nictitante : Lymphosarcome à cellules mixtes			Lymphome bilatéral de la membrane nictitante		Exérèse de la membrane nictitante gauche

*Annexe 10 : Études publiées après 1995 (10,39,62)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>HENSON et al. (2004)</b>	4				<b>Endoscopie des voies nasales :</b> Pour le suivi des masses → Observation d'une perforation du septum nasal probablement lié aux endoscopies répétées		Lymphomes extranodaux : en région périnéale, des cornets nasaux, de l'articulation tarso-crurale latérale, maxillaire		Radiothérapie par mégavoltage
<b>SAULEZ et al. (2004)</b>	1	Anorexie, toux, fièvre, sifflements à l'auscultation pulmonaire, jetage séreux bilatéral			<b>Échographie thoracique :</b> Présence de liquide pleural dans les 2 hémithorax,		Lymphome médiastinal		
<b>HENSON et al. (1998)</b>	4			<b>Cytoponctions :</b> Nœuds lymphatiques de taille augmenté			Lymphomes avec masses : *En région périnéale *Des cavités nasales *En région articulaire *En région maxillaire		Radiothérapie : 3 doses de radiothérapie mégavoltage
<b>KOFLER et al. (1998)</b>	1	Perte de poids, boiterie du postérieur gauche et augmentation de la taille des nodules cutanés Un nodule était ulcéré et douloureux	Augmentation des CK Sinon pas d'anomalie	<b>Cytoponction des masses cutanées :</b> Presque toutes avec une structure hétérogène avec des zones hypoéchogènes irrégulières dans des zones anéchogènes Toutes entourées d'une capsule échogène bien distinguée du muscle quadriceps et de la peau	<b>Échographie des masses cutanées :</b> Échogénicité hétérogènes ( <i>zones hypoéchogène au sein de zones anéchogènes</i> )  Stabilité des structures le long de tous les examens échographiques	<b>Étude immunohistochimique :</b> Positives au marqueur CD3 (lignée T)		Infiltration des muscles par les nodules cutanés au niveau de 3 régions différentes	Aucun : Euthanasie

*Annexe 11 : Études publiées après 1995 (63,68,74,46)*

Auteur	Nombre de cas de lymphome	Clinique	Hématologie	Cytoponction Biopsie	Imagerie	Immuno-histochimie	Diagnostic	Autre	Traitement
<b>KELLEY et al. (1998)</b>	31					<p><b>Étude immunohistochimique</b></p> <p>Utilisation des marqueurs mb-1, B29, CD3 et CD5</p> <p>Beaucoup de lymphomes diffus dérivés de lymphocytes B contiennent un grand nombre de lymphocytes B non néoplasiques</p> <p>Première description de LCBRCT chez le cheval</p>		Prélèvements de tissus de chevaux à l'abattoir	
<b>REBHUN et al. (1998)</b>	21	Troubles oculaires : infiltration de la conjonctive palpébrale (52%), uvéites (19%), masses cornéosclérales (9%), masse sur la membrane nictitante (9%), infiltration rétrobulbaire diffuse (9%)							
<b>MAIR et al. (1997)</b>	4	Perte de poids et d'appétit, abattement, réduction du transit (75%), diarrhée (25%), fièvre (50%), tachycardie (75%)	Leucocytose (50%), hyperfibrinogénémie (75%), hyperlipémie (25%), anémie (50%)	<p><b>Cytologie :</b> Sur liquide abdominal : sans anomalie</p> <p><b>Biopsies :</b> Paroi intestinale</p> <p><b>→ Histologie :</b> lymphome</p>			Lymphomes digestifs	<p><b>Palpation transrectale :</b> Masse mésentérique</p> <p><b>Test d'absorption au glucose :</b> Positif dans 50%</p>	Aucun : Euthanasies

*Annexe 12 : Études publiées après 1995 (33,40,11)*



# LE LYMPHOME CHEZ LE CHEVAL : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DES SIGNES CLINIQUES RENCONTRÉS À LA CLINÉQUINE ET ÉTATS DES LIEUX DES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT ACTUELLES

---

Auteur

---

MELLINGER Manon

Résumé

---

Le lymphome chez le cheval est une maladie complexe, assez rare, de plus sous diagnostiquée ce qui limite les connaissances scientifiques de celle-ci. Cela rend alors plus difficile le succès des diagnostics et traitements de cette maladie, qui sont en pratique encore très peu réalisés.

C'est pour cela qu'une recherche bibliographique concernant les différentes méthodes de diagnostic et de traitement des lymphomes chez le cheval a été réalisée afin de mettre en lumière les différentes techniques développées. Dans le but de faciliter le diagnostic du lymphome chez le cheval, nous avons ensuite réalisé une étude rétrospective concernant les signes cliniques et paracliniques présentés chez les chevaux rencontrés à la Clinéquine entre le 30 janvier 2003 et le 21 janvier 2023.

Nous avons montré que les signes cliniques d'appels étaient le plus souvent l'amaigrissement sévère et chronique, l'hyperthermie, la diarrhée et la présence de masses visibles à l'œil nu. Cependant la plupart du temps les signes cliniques présentés sont très peu spécifiques de cette maladie. Nous avons remarqué que les signes cliniques les plus fréquents sont la plupart du temps peu spécifiques d'un type de lymphome contrairement aux signes cliniques rares à très rares qui sont plus spécifiques d'organes ou de groupes d'organes touchés par la maladie. Certains examens complémentaires comme l'examen échographique, cytologique ou histologique, ne sont pas à négliger car ils sont d'une grande aide concernant le diagnostic du lymphome. Dans tous les cas, le lymphome est à considérer comme hypothèse probable dans de nombreuses consultations.

Mots-clés

---

Lymphome, Cheval, Diagnostic, Traitement

Jury

---

Président du jury : Pr COLLARDEAU Sophie

Directeur de thèse : Pr CADORÉ Jean-Luc

2ème assesseur : Pr LOUZIER Vanessa