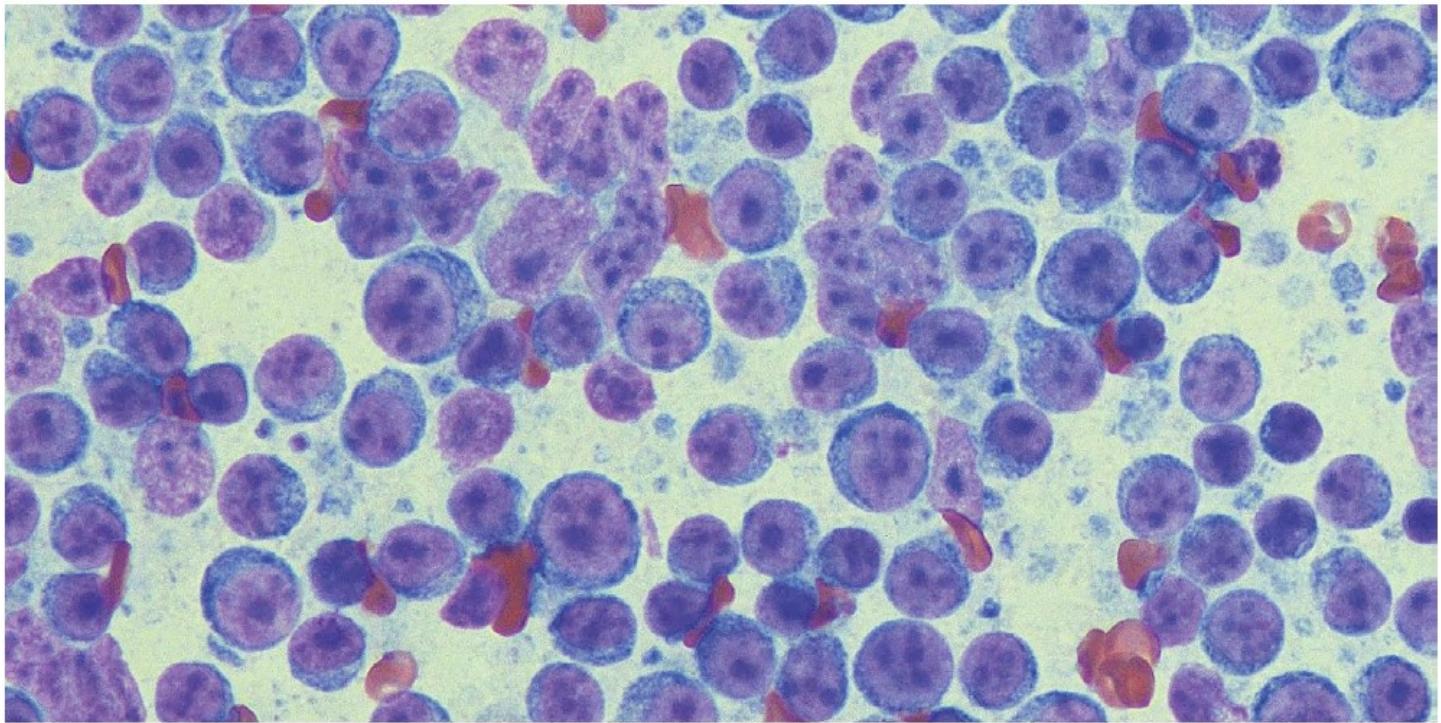


La table ronde d'experts Laboklin au sujet du lymphome



Source de l'image : Laboklin

Les tables rondes d'experts Laboklin, avec leurs thèmes passionnantes et leurs experts brillants, jouissent d'une grande popularité. Parmi les réponses à vos questions sur le lymphome, nous avons sélectionné les plus importantes pour vous.

Les experts suivants étaient présents :

Prof. Dr Carla Rohrer Bley, diplômée ACVR (Radiation Oncology), diplômée ECVDI (Add Rad Oncol), directrice de la clinique de radio-oncologie & d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire vétérinaire de Zurich ; Dr Heike Karpenstein-Klumpp, FTA radiologie + imagerie médicale, FTA médecine interne, Zentrum für Tiergesundheit Baden-Baden ; Dr Sandra Lapsina, diplômée ECVCP, diagnostic de laboratoire Laboklin avec focus sur l'hématologie/diagnostic des lymphomes ; Dr Jarno Schmidt, diplômé ECVIM (oncologie), FTA médecine interne petits animaux/animaux de compagnie, Master Mediation + Konfliktmanagement, IVC Evidensia Tierklinik Hofheim.

La Prof. Dr Rohrer Bley donne un aperçu introductif. Elle explique que le lymphome est une dégénérescence néoplasique des lymphocytes qui peut être généralisée ou localisée. On distingue différents types de

lymphomes en fonction de leur appartenance à un organe. Chez le chien, le lymphome multicentrique généralisé affectant les ganglions lymphatiques est particulièrement fréquent. Les lymphomes médiastinaux, cutanés et intestinaux sont plus rares. Chez le chat, les lymphomes gastro-intestinaux sont particulièrement fréquents, suivis par les lymphomes des reins, du nez et du médiastin. Une autre classification importante se fait sur la base de l'origine des cellules, par exemple en lymphome à cellules B ou à cellules T.

Interrogé sur les prédispositions raciales, le Dr Schmidt explique que toutes les races peuvent être touchées. Il semble toutefois que la maladie soit proportionnellement plus fréquente chez certaines. Il existe des différences régionales à cet égard. Ainsi, aux États-Unis, le Golden Retriever est très souvent cité, alors que dans l'espace européen, ce sont plutôt les boxers, les dobermans et les bouviers bernois.

En ce qui concerne le pronostic, la Dr Lapsina sait que le type de cellules joue un rôle. Ainsi, dans le cas du lymphome multicentrique canin, le pronostic est souvent moins bon pour les lymphomes à cellules T que pour les lymphomes à cellules B. De plus, les sous-

types peuvent jouer un rôle décisif. Il peut donc être utile, après confirmation du diagnostic, de procéder à une classification plus poussée du lymphome (par exemple sur la base d'un immunophénotypage par cytométrie de flux ou immunohistochimie).

Le Dr Schmidt confirme ces données et ajoute que certaines formes anatomiques ont un pronostic moins favorable (par exemple le lymphome rénal félin, le lymphome intestinal canin). Toutefois, outre les lymphomes agressifs (de haut grade), il y a aussi des lymphomes indolents ou de bas grade pour lesquels le pronostic peut être nettement meilleur (par exemple le lymphome intestinal félin à petites cellules).

Les participants souhaitent savoir quels résultats conduisent à **une suspicion de lymphome**. La Dr Karpenstein-Klumpp observe des ganglions lymphatiques périphériques hypertrophiés chez le chien. Elle se montre également attentive à un chien dont la rate est grande à la palpation ou à un chat présentant une rénômegalie. Chez le chat, elle effectue toujours une compression prudente du thorax crânien. La paroi thoracique, normalement très mobile chez le chat, reste rigide en présence de grandes masses médiastinales. D'autres déclencheurs pour initier une recherche de lymphome peuvent être une perte de poids chronique, une polyurie/polydipsie (PU/PD) ou une fièvre d'origine inconnue.

La Dr Lapsina rapporte que **les résultats sanguins** sont généralement non spécifiques. Les modifications pour lesquelles le lymphome doit être considéré comme un diagnostic différentiel sont l'anémie non régénérative, la thrombocytopénie, la lymphocytose, l'éosinophilie, l'hypercalcémie, l'hyperglobulinémie et les concentrations élevées de protéines de phase aiguë (sérum amyloïde A chez le chat, protéine C-réactive chez le chien). La LDH occupe une place particulière. En cas de lymphome, elle peut être très élevée et même avoir une incidence sur le pronostic.

En plus, **les marqueurs tumoraux** peuvent être déterminés. Toutefois, comme la Dr Lapsina le souligne, ceux qui sont actuellement disponibles sont plutôt adaptés au dépistage chez les chiens cliniquement sains et au suivi de la situation. Il convient de mettre l'accent sur la thymidine kinase et les nucléosomes. La thymidine kinase est détectée en plus grande quantité en cas de prolifération cellulaire. Elle est élevée en cas de lymphome (mais aussi en cas d'inflammation). Elle est intéressante parce qu'elle peut indiquer précocement une récidive dans le lymphome multicentrique canin après/sous traitement, même avant la présence d'une lymphadénomégalie cliniquement identifiable. La détermination avant le début du traitement peut donc

être utile pour le suivi ultérieur. Les nucléosomes sont retrouvés en plus grand nombre dans le sang en cas de destruction cellulaire. Une concentration élevée chez un chien cliniquement sain peut être utilisée comme premier dépistage de tumeurs. Cependant, il est important de noter que l'évaluation est difficile chez les chiens présentant de la fièvre ou d'autres symptômes cliniques, car le marqueur ne fait pas la distinction entre l'inflammation et la néoplasie.

La Dr Karpenstein-Klumpp nous donne un excellent aperçu des résultats évocateurs de **l'échographie abdominale**. Chez le chien atteint d'un lymphome multicentrique, elle constate souvent une rate hypertrophiée avec des zones circonscrites et hypoéchogènes et de gros ganglions lymphatiques abdominaux ronds et sans écho. En revanche, un lymphome dans le foie présente généralement moins de modifications typiques et est souvent difficile à identifier. Le lymphome rénal du chat se caractérise par une rénômegalie avec une surface souvent irrégulière et une bordure hypoéchogène. Le lymphome à grandes cellules du tractus gastro-intestinal se distingue généralement chez le chien et le chat par un épaississement de la paroi focal et très hypoéchogène avec une perte complète de la couche. Les ganglions lymphatiques abdominaux associés sont généralement grands, ronds et hypoéchogènes. En revanche, le lymphome intestinal à petites cellules ou de faible malignité, fréquent chez le chat, ne peut pas être distingué d'une maladie intestinale inflammatoire à l'échographie. La couche musculaire de l'intestin est souvent élargie (comme dans les maladies inflammatoires) et la stratification est préservée. Les ganglions lymphatiques intestinaux sont élargis et généralement d'une échogénicité réduite, mais ils ne présentent pas l'hypoéchogénicité forte et la modification de forme.

La Dr Lapsina insiste sur le fait que **l'analyse cytologique** est un outil de diagnostic central pour la clarification d'un lymphome. Si la cytologie révèle une population de lymphocytes très semblables (monomorphes) et/ou si les lymphocytes présentent des atypies, il y a alors un fort soupçon de lymphome. Dans ce contexte, la Prof. Dr. Rohrer Bley recommande clairement de **ne pas commencer de traitement « diagnostique »** avec des glucocorticoïdes. En effet, la suite du diagnostic, notamment la cytologie, n'est généralement plus probante.

La Dr Lapsina donne de précieux conseils pour la pratique **d'une ponction des ganglions lymphatiques** et la réalisation d'un frottis bien interprétable. Dans la mesure du possible, la ponction doit être effectuée sans aspiration. Cela permet d'éviter une contamination excessive du sang ainsi qu'un trop grand nombre de

cellules sur la lame. Le lymphome a tendance à libérer de nombreuses cellules qui se superposent sur la lame. Cela a pour conséquence que la préparation ne peut pas être évaluée de manière adéquate. Souvent, une ponction réussit bien si seule la canule est utilisée sans seringue montée. Le volume de l'aiguille doit être plutôt petit (par ex. 22 gauge). Le matériel déposé sur une lame porte-objet est étalé très soigneusement à l'aide d'une deuxième lame porte-objet. Les cellules de lymphome sont fragiles et sont rapidement détruites par la pression. Elles ne sont alors plus évaluables sous l'angle cytologique. Si plusieurs ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, il est recommandé de choisir les ganglions précapillaires ou poplités pour la ponction. Les ganglions lymphatiques mandibulaires sont souvent affectés par des infections de la cavité buccale, ce qui peut rendre le diagnostic plus difficile. De plus, ils sont souvent confondus avec les glandes salivaires lors des prélèvements.

L'analyse cytologique peut être suivie d'une **immuno-phénotypisation** par cytométrie de flux ou **PARR** (PCR for antigen receptor rearrangement). La Dr Lapsina explique de quoi il s'agit et à quoi sert chaque méthode. La PARR est une PCR qui examine si les lymphocytes présents appartiennent à un clone commun ou s'ils ont une ascendance différente. Elle donne une réponse oui/non à la question si le matériel analysé est un lymphome et est donc utilisée en priorité lorsque l'analyse cytologique n'est pas concluante. La PARR est une méthode robuste qui peut être utilisée avec n'importe quel matériel, y compris des cellules déjà colorées sur une lame. Contrairement à l'immunophénotypage par cytométrie de flux, il ne permet pas de déterminer les sous-types. Cette dernière est un examen important pour la classification et le pronostic ultérieurs. Elle nécessite du matériel frais et liquide. Le sang et les prélèvements cellulaires « rincés » dans un mélange de NaCl à 0,9 % et de sérum de patient (rapport 50:50) peuvent être utilisés pour l'analyse. Une alternative est l'immunohistochimie par biopsie. Cette variante est la plus fiable, mais elle nécessite plus de temps et est plus invasive en ce qui concerne le prélèvement d'échantillons.

En plus, les participants sont intéressés par l'avis des experts sur le **staging**. Le Dr Schmidt indique que le lymphome multicentrique canin est divisé en cinq stades. La plupart des chiens atteints de lymphome multicentrique sont présentés au stade 3 (atteinte généralisée des ganglions lymphatiques périphériques) ou 4 (en plus, le foie et la rate sont également anormaux). Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence de pronostic entre les deux stades. En cas de résultats échographiques typiques (p. ex. teigne-milot), le Dr

Schmidt n'insiste généralement pas à effectuer un examen cytologique de la rate et du foie. Toutefois, il recommande toujours une hématologie complète, y compris l'évaluation d'un frottis sanguin fraîchement réalisé. Si de nombreux lymphocytes de grande taille et/ou atypiques y sont présents, un stade 5 (atteinte de la moelle osseuse) est probable. Le pronostic est alors moins bon. Les substrats cliniques a) bon état général clinique et b) cliniquement malade (p. ex. vomissement, PU/PD, perte de poids) sont également importants. Le pronostic est nettement meilleur au stade a). La Prof. Rohrer Bley fait remarquer que la situation est légèrement différente chez les chats atteints de lymphome nasal. Le lymphome nasal est une maladie locale qui peut être traitée par radiothérapie. Toute implication systémique doit être exclue au préalable par un staging conscientieux (radiographie du thorax, échographie des reins et des ganglions lymphatiques abdominaux, cytologie des ganglions lymphatiques modifiés ainsi que du foie et de la rate).

La Dr Karpenstein-Klumpp peut rassurer en ce qui concerne les ponctions d'organes internes guidées par ultrasons. Ce n'est pas si difficile. La rate, en particulier, est facile à atteindre. L'idéal est de travailler avec la technique de l'aiguille à coudre (en avant et en arrière, pas en éventail) sans aspiration. Chez de nombreux patients, la ponction se fait sans complications, même sans sédation. Toutefois, la décision doit être prise sur la base d'évaluation individuelle du patient, de sa propre expertise et de l'organe à ponctionner.

Le **traitement** dépend du type de lymphome. La thérapie médicamenteuse est l'élément central. Certains types de lymphomes, comme le lymphome nasal du chat, peuvent être traités efficacement par radiothérapie (à condition qu'ils soient effectivement limités à la cavité nasale). Les possibilités chirurgicales sont limitées. La chirurgie peut être utilisée pour des nodules cutanés singuliers, des ganglions lymphatiques affectés isolément et pour éliminer un iléus dans le cas d'un lymphome intestinal, mais elle est toujours accompagnée d'un traitement médicamenteux. Dans le cas du lymphome rénal du chat en particulier, il faut absolument tenir compte du fait qu'il s'agit d'une maladie bilatérale. L'ablation unilatérale d'un rein n'a aucun sens.

Le Dr Schmidt conseille d'informer les propriétaires d'animaux de manière détaillée sur les effets secondaires et les risques, sans toutefois attiser des peurs inutiles. Comme le terme « chimiothérapie » suscite souvent de fausses associations, il préfère parler de « thérapie médicamenteuse contre le cancer ». Comme pronostic, il donne les horizons suivants comme règle générale pour le lymphome multicellulaire à grandes

cellules du chien sous chimiothérapie : 50 % des chiens traités avec un lymphome à cellules B sont encore en vie après 12 mois, pour le lymphome à cellules T après 7 à 8 mois. Il est important de noter qu'il s'agit de valeurs statistiques. Dans certains cas, il est possible d'obtenir des durées de survie tout à fait longues, parfois même de plusieurs années. Une guérison est possible, mais rare. L'utilisation de glucocorticoïdes seuls est palliative et la moitié des chiens meurt dans les 2 à 3 mois.

Un cycle complet de chimiothérapie dure généralement 4 à 5 mois. La plupart des protocoles contiennent de la doxorubicine, de la vincristine, du cyclophosphamide et de la prednisolone (protocole dit CHOP). Pour les lymphomes à cellules T, on choisit souvent un protocole contenant de la lomustine (généralement appelé LOPP). Chez les chats, on utilise souvent uniquement la vincristine, le cyclophosphamide et la prednisolone (COP). Les substances actives sont choisies de manière à ce que les groupes de substances ayant des mécanismes d'action différents alternent afin d'obtenir un spectre d'action aussi large que possible. La doxorubicine et la vincristine doivent être administrées par voie intraveineuse, tandis que le cyclophosphamide, la lomustine et la prednisolone sont disponibles sous forme de médicaments oraux. Cependant, le partage des comprimés, souvent nécessaire, pose des problèmes car les nouvelles dispositions légales rendent difficile la mise à disposition de dosages adaptés à la médecine vétérinaire. Une simple « chimiothérapie par comprimés » est généralement moins efficace, car il manque des substances actives importantes telles que la doxorubicine et la vincristine. Le lymphome intestinal à petites cellules du chat constitue certainement une exception à cette règle.

Les effets secondaires possibles sont la perte d'appétit, le vomissement, la diarrhée et les infections secondaires dues à l'immunosuppression (leucopénie induite par la chimiothérapie). En outre, des lésions tissulaires peuvent survenir autour de l'accès veineux si le produit chimiothérapeutique n'a pas été appliqué correctement. La doxorubicine présente la particularité d'être cardio-toxique. Elle ne devrait pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents cardiaques. De nombreux agents chimiothérapeutiques (p. ex. la vincristine, la doxorubicine) sont contre-indiqués chez les patients présentant un défaut MDR1.

En ce qui concerne l'exécution, la sécurité du personnel manipulant les produits chimiothérapeutiques doit être garantie. Les produits chimiothérapeutiques ne peuvent être préparés pour l'application que sur un établi spécial équipé d'une hotte. Alternativement, ils peuvent être

commandés dans certaines pharmacies qui les livrent dans un système fermé. Il est important d'informer le personnel et les propriétaires d'animaux sur la manière de traiter les produits chimiothérapeutiques. Les substances peuvent être éliminées par l'urine, les fèces et la salive. On ne sait toutefois pas dans quelle mesure cela présente un risque pour la santé des personnes et des animaux en contact. Une attention particulière est accordée aux femmes enceintes et aux jeunes enfants. Les échantillons de sang prélevés peu après une chimiothérapie doivent être traités avec précaution.

La Prof. Dr Rohrer Bley explique qu'une des particularités du lymphome est sa radiosensibilité. Mais en raison de son apparition souvent généralisée et/ou de sa localisation intrathoracique ou intra-abdominale, la radiothérapie n'est souvent pas réalisable de manière judicieuse. De bons résultats sont obtenus lors de l'irradiation du lymphome nasal du chat. Un protocole classique comprend 10 séances d'irradiation sur une période de deux semaines. L'amélioration clinique est très rapide avec des durées de survie moyennes autour de 2 à 3 ans. Il faut toutefois s'attendre à ce qu'un tiers des patients développent ultérieurement une maladie systémique.

Un autre domaine d'application de la radiothérapie est le lymphome cutané, tant que les lésions cutanées solitaires sont détectées suffisamment tôt, avant qu'elles ne se soient propagées sur une grande surface, et/ou qu'elles soient limitées à la cavité buccale.

En ce qui concerne le monitoring, *la Prof. Dr Rohrer Bley* rapporte qu'elle y renonce dans la mesure du possible. Elle sensibilise plutôt ses clients aux symptômes possibles, de sorte que les patients soient présentés rapidement dès qu'une nouvelle progression apparaît. *Le Dr Schmidt* recommande de peser régulièrement les chats et de les présenter pour un examen en cas de perte de poids significative. *La Dr Karpenstein-Klumpp* répond volontiers aux besoins des propriétaires d'animaux. Beaucoup d'entre eux souhaitent une visite régulière chez le vétérinaire et certains souhaitent également que leurs animaux soient examinés par échographie. *Le Dr Schmidt* confirme également ce souhait des propriétaires d'animaux. *La Dr Lapsina* rappelle l'utilité potentielle des marqueurs tumoraux mineurs (par exemple, l'hyperglobulinémie, l'hypercalcémie, la LDH) et majeurs (par exemple, la thymidine kinase) dans ce contexte.

Dr. Jennifer von Luckner