



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 017

ETUDE PROSPECTIVE DE L'IRM DE DIFFUSION POUR LA DETERMINATION DU STADE CLINIQUE DES LYMPHOMES MULTICENTRIQUES CHEZ LE CHIEN

THESE

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

Et soutenue publiquement le 24 juin 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LINCET Philomène

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 017

ETUDE PROSPECTIVE DE L'IRM DE DIFFUSION POUR LA DETERMINATION DU STADE CLINIQUE DES LYMPHOMES MULTICENTRIQUES CHEZ LE CHIEN

THESE

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

Et soutenue publiquement le 24 juin 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LINCET Philomène

Liste des enseignants

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (29/08/2024)			
Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORE	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoît	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse,

Mes hommages respectueux.

À Madame la Docteur Laura BARRETT,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour votre encadrement rigoureux, vos précieux conseils, votre implication et votre
bienveillance tout au long de ce travail,

Mes sincères et chaleureux remerciements

À Madame la Docteur Emilie SEGARD-WEISSE,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse,

Mes sincères remerciements

Table des matières

Liste des annexes.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	21
Partie 1	23
Stades et sous-stades du lymphome canin	23
I. Définitions	23
1. Stade clinique des lymphomes	24
2. Immunophénotypes et sous-types histologiques des lymphomes	25
3. Grades des lymphomes.....	26
II. Epidémiologie	27
1. Généralités.....	27
2. Fréquence des sous-types.....	27
3. Distribution géographique	27
4. Présentations cliniques	28
5. Population atteinte	28
a. Age d'apparition	28
b. Prédisposition raciale	28
III. Présentation Clinique.....	29
1. Signes cliniques	29
2. Syndromes paranéoplasiques	29
a. Atteinte de l'état général	29
b. Signes hématologiques et biochimiques	30
IV. Diagnostic.....	31
V. Réalisation d'un bilan d'extension	32
1. Absence de consensus en médecine vétérinaire.....	32
2. Impact du choix des examens dans la détermination du stade	33
3. Rôles des examens d'imagerie dans la détermination du stade	34
4. Conclusion.....	35
VI. Options thérapeutiques	35
1. Polychimiothérapie	36
a. Protocole CHOP	36
b. Protocole COP	37

2.	Monochimiothérapie	37
a.	Doxorubicine seule	37
b.	Lomustine seule.....	38
3.	L-Asparaginase	39
4.	Corticoïdes	40
5.	Conclusion.....	42
VII.	Pronostic	43
1.	Facteurs pronostiques généraux pour les lymphomes T et B confondus.....	43
2.	Facteurs pronostiques spécifiques du lymphome T	44
3.	Autres facteurs pronostiques.....	44
4.	Controverse sur la valeur pronostique du stade	45
VIII.	Les méthodes d'imageries actuellement utilisées.....	46
1.	L'échographie abdominale.....	46
2.	La radiographie thoracique	47
	48
3.	Le PET-SCAN, gold standard en médecine humaine.....	49
a.	Le CT-scan et ses limites	49
b.	Qu'est-ce que le PET-SCAN ?	49
c.	Quels sont les intérêts ?	50
d.	Limites.....	51
e.	Images disponibles en médecine vétérinaire	52
Partie 2	55
IRM de diffusion	55
I.	Qu'est-ce que c'est ?	55
II.	Comment cela fonctionne ?	55
1.	Les fondamentaux de l'IRM	55
a.	Structure atomique et principes physiques.....	55
b.	Moment magnétique et résonance.....	56
2.	Le contraste en IRM	57
a.	Paramètres influençant le contraste	57
b.	Pondération des séquences : fonctionnement	57
c.	Conclusion sur la pondération des séquences	58
3.	IRM de diffusion.....	59
a.	Le principe simplifié de l'IRM de diffusion	59
b.	La formation d'une image par IRM de diffusion.....	59
c.	En particulier pour les lésions tumorales	61

4.	Conclusion.....	62
III.	L'IRM de diffusion en médecine humaine	62
1.	Les avantages de l'IRM de diffusion en comparaison à un IRM classique.....	62
a.	Sensibilité.....	62
b.	Différentiation entre une lésion maligne et une lésion bénigne.....	63
c.	Récapitulatif de comparaison entre ces deux méthodes d'imagerie	63
2.	Utilisation de l'IRM de diffusion en médecine humaine, lors d'atteintes neurologiques ...	64
3.	Utilisation de l'IRM de diffusion en médecine humaine en cas de processus néoplasiques	64
a.	Généralités.....	64
b.	Comparaison avec le FDG PET Scan chez des patients atteints de lymphomes.....	64
c.	Une méta analyse comparative	65
4.	Les limites de l'IRM de diffusion	66
5.	Récapitulatif des avantages et des inconvénients.....	66
IV.	Exemples d'utilisation en médecine vétérinaire.....	67
1.	Utilisation pour l'évaluation des tissus cérébraux.....	67
2.	Utilisation pour d'autres affections pathologiques	68
3.	Utilisation en cancérologie vétérinaire.....	68
Partie 3	69
Etude prospective.....		69
I.	Introduction.....	69
II.	Matériels et méthodes	70
1.	Conception de l'étude.....	70
a.	Critères d'inclusion	70
b.	Stadification initiale	71
c.	Protocole de chimiothérapie	71
d.	Réévaluation à la fin du traitement.....	74
e.	Protocole global de l'étude	74
2.	Procédure de réalisation de l'IRM	75
III.	Résultats.....	77
1.	Population étudiée et méthode diagnostique.....	77
2.	Stade Clinique	78
a.	Examen clinique.....	78
b.	Analyses sanguines, frottis sanguin et myélogramme.	79
c.	Echographie abdominale et radiographies thoraciques.....	80
d.	Cytologie de la rate et du foie	83

e.	Détermination du stade initial.....	83
3.	Traitement et réponse	87
a.	Traitements mis en place	87
b.	Effets secondaires observés.	87
c.	Réponse au traitement.....	90
4.	Résultats IRM	93
a.	Qualité des images	93
b.	Interprétations des images.....	93
c.	Résultats	93
IV.	Discussion.....	100
1.	Comparaison des résultats obtenus avec un bilan d’extension classique et ceux obtenus par IRM de diffusion corps entier.....	100
2.	Interprétations des différences obtenues entre les deux modalités.....	102
	103
3.	Les biais impactant notre analyse.....	104
V.	Conclusion	105
	Conclusion	107
	Bibliographie.....	109
	Annexes	121
	121
	127

Liste des annexes

Annexe 1 : Radiographie thoracique du chien 1 à l'état initial (VetAgro Sup).....	121
Annexe 2 : Image échographique du foie (A), d'un nœud lymphatique (B) et de la rate (C) du chien 2 au stade initial (VetAgro Sup).....	122
Annexe 3 : Images échographiques du foie (A), d'un nœud lymphatique (B) et radiographie thoracique (C) du chien 4 à l'état initial (VetAgro Sup).....	124
Annexe 4 : Protocole L-COP et L-CHOP détaillés pour tous les chiens inclus dans l'étude (Lincet Philomène)	126

Liste des figures

Figure 1 : Classification simplifiée des hémopathies malignes canines (Lincet Philomène)	23
Figure 2 : Stadification des lymphomes multicentriques canins selon l'OMS (innovetpet.com).....	24
Figure 3 : Le lymphome est la première cause d'hypercalcémie canine selon Messinger et al. (Lincet Philomène)	31
Figure 4 : Examens classiquement utilisés pour réaliser un bilan d'extension (Lincet Philomène)	33
Figure 5 : Impact du protocole utilisé pour établir le bilan d'extension sur la détermination du stade selon Pinto et al. (Lincet Philomène).....	35
Figure 6 : Comparaison de la PFS et de l'OST obtenues avec un protocole de doxorubicine seule et un protocole CHOP avec ou sans phase de maintenance (Lincet Philomène).....	38
Figure 7 : Impact des corticoïdes sur la prise en charge des lymphomes multicentriques canins (Lincet Philomène)	41
Figure 8 : Récapitulatif des principales possibilités de prise en charge des lymphomes multicentriques (Lincet Philomène).....	43
Figure 9 : Principaux facteurs pronostiques négatifs des lymphomes multicentriques identifiés (Lincet Philomène)	46
Figure 10 : Exemples d'anomalies visibles lors de l'échographie abdominale (Lincet Philomène).....	47
Figure 11 : Exemple d'adénopathie trachéobronchique visible sur une radiographie thoracique de chien (D'après : Jones, B. G., & Pollard, R, E, 2012)	48
Figure 12 : Exemple de l'intérêt du FDG PET scan pour la réalisation d'un bilan d'extension (D'après : D'souza et al., 2013)	50
Figure 13 : Les principales limites du PET-scan (Lincet Philomène).....	52
Figure 14 : Schéma montrant l'utilité du FDG PET-scan pour orienter la prise en charge et le diagnostic (Lincet Philomène)	53
Figure 15 : Schéma simplifié d'un atome et d'un ion Hydrogène (Lincet Philomène).....	56
Figure 16 : Schéma du fonctionnement simplifié de l'IRM de diffusion (Lincet Philomène).....	57
Figure 17 : Schéma simplifié de la pondération d'une image en IRM (Lincet Philomène)	59
Figure 18 : Principe simplifié de la formation d'une image par IRM de diffusion (Lincet Philomène)..	61
Figure 19 : Schéma du principe simplifié de l'IRM de diffusion dans un tissu sain et dans un tissu infiltré (Lincet Philomène).....	62
Figure 20 : Protocole réalisé pour chaque individu inclut dans l'étude (Bernardo Marques Grégoire)	75
Figure 21 : Processus d'acquisition des images IRM (Lincet Philomène)	76
Figure 22 : Anomalies visibles à la radiographie thoracique du chien 1 à l'état initial (Lincet Philomène)	82
Figure 23 : Anomalies visibles à l'échographie et à la radiographie du chien 2 à l'état initial (Lincet Philomène)	82
Figure 24 : Anomalies visibles à l'échographie abdominale du chien 4 à l'état initial (Lincet Philomène)	83
Figure 25 : Bilan d'extension initial pour chaque chien (Lincet Philomène)	86
Figure 26 : Exemples d'images IRM traitées pour le chien 3 (Bernardo Marques Grégoire).....	96

Liste des tableaux

Tableau I : Élément permettant de déterminer le grade d'un lymphome multicentrique canin (Lincet Philomène)	26
Tableau II : Récapitulatif des résultats comparant un protocole CHOP et LHOP selon Lee et al. (Lincet Philomène)	40
Tableau III : Différences principales entre l'IRM classique et l'IRM de diffusion (Lincet Philomène) ...	63
Tableau IV : Avantages et inconvénients de l'IRM de diffusion (Lincet Philomène)	67
Tableau V : Classification pour la stadification des lymphomes multicentriques canins selon l'OMS (Lincet Philomène).....	71
Tableau VI : Détails du premier cycle des protocoles L-CHOP et L-COP utilisés chez la population d'étude (Lincet Philomène)	72
Tableau VII : Effets indésirables des médicaments et traitements utilisés lors de thérapies anti-cancéreuses selon la classification CTCAE (Lincet Philomène)	74
Tableau VIII : Signalement, méthode diagnostic et traitement préalable pour chaque individu inclut dans l'étude (Lincet Philomène).....	78
Tableau IX : Anomalies lors de l'examen clinique avant la mise en place d'un traitement (Lincet Philomène)	79
Tableau X : Résultats des analyses sanguines et du myélogramme pour chaque individu (Lincet Philomène)	80
Tableau XI : Récapitulatifs des anomalies visualisées aux examens d'imageries classiques lors du bilan d'extension initial (Lincet Philomène)	81
Tableau XII : Stade clinique initial pour chaque chien inclut dans l'étude (Lincet Philomène).....	85
Tableau XIII : Effets secondaires observés suite à la chimiothérapie, détaillés pour chaque individus (Lincet Philomène).....	89
Tableau XIV : Descriptions des radiographies thoraciques et échographie abdominale après 5 séances de chimiothérapie (Lincet Philomène)	91
Tableau XV : résultats de la numération formule sanguine après 5 séances de chimiothérapie (Lincet Philomène)	92
Tableau XVI : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro un (Lincet Philomène).....	94
Tableau XVII : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro deux (Lincet Philomène)	95
Tableau XVIII : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro trois (Lincet Philomène).....	97
Tableau XIX : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro quatre (Lincet Philomène)	98
Tableau XX : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro cinq (Lincet Philomène)	99
Tableau XXI : Comparaison des résultats obtenus lors des bilans d'extension pré-traitements avec les deux modalités (Philomène Lincet, d'après Laura Barrett).....	101
Tableau XXII : Hypothèses justifiant les différences observées entre le bilan d'extension classique et celui par IRM de diffusion (Lincet Philomène)	103

Liste des abréviations

ADC : carte du coefficient de diffusion

CD : cluster of differentiation

CHOP : cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, oncovin, prednisolone

COP : cyclophosphamide, oncovin, prednisolone

CTCAE : Critères de terminologie communs pour les événements indésirables

CT scan : computed tomography scan

DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules

IRM : imagerie par résonance magnétique

LHOP : L-asparaginase, hydroxydaunorubicine, oncovin, prednisolone

NCI : institut national américain contre le cancer

OMS : organisation mondiale de la santé

OST : overall survival time (*temps total de survie depuis le diagnostic*)

PO : per os

PCR : polymerase chain reaction

PET-scan : scanner par tomographie à émission de positons

PFS : progression free survival (*temps entre le diagnostic et les premiers signes de rechute*)

PTHrp : parathyroid hormone-related protein

RMN : résonance magnétique nucléaire

SUV : standardized uptake values

TE : temps d'écho

TEP : tomographie à émission de positons

TR : temps de répétition

T1 : relaxation longitudinale

T2 : relaxation transversale

WB-MRI : IRM de diffusion corps entier

^{18}F FDG : fluorine-18-fluorodeoxyglucose

^{18}F FDG PET scan : scanner par tomographie à émission de positons utilisant la fluorine-18-fluorodeoxyglucose comme marqueur

^{18}F FLT : 3'-desoxy-3'-[^{18}F]-fluoro-thymidine

INTRODUCTION

Le lymphome est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez le chien. Bien que le traitement de choix soit, à l'heure actuelle, la chimiothérapie, la réponse au traitement et la durée de survie varient considérablement d'un chien malade à l'autre. Cette variabilité est influencée par de nombreux facteurs pronostiques, dont certains sont bien établis, tandis que d'autres restent sujets à débat.

Parmi ces facteurs, le stade clinique est un élément central dans l'évaluation initiale du lymphome, mais son impact sur le pronostic reste incertain. En effet, les études évaluant l'impact du stade sur le pronostic rapportent des résultats contradictoires, qui pourraient être expliqués par une absence de normalisation quant à ce qui constitue un bilan d'extension complet. Cette variabilité méthodologique empêche de tirer des conclusions solides sur l'importance du stade clinique. On peut se demander si améliorer la précision du stade et surtout standardiser l'évaluation de ce stade avec un seul examen ne permettrait pas d'en tirer une valeur pronostique, ce qui permettrait aux propriétaires de prendre leurs décisions en étant mieux informés.

Cette thèse va donc porter sur les possibilités d'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de diffusion, pour déterminer le stade clinique du lymphome multicentrique canin chez le chien. Cette méthode est à l'heure actuelle utilisée en médecine humaine mais n'est pas développée en médecine vétérinaire.

De plus, cette étude porte sur la qualité de l'évaluation de la réponse au traitement avec la méthode d'IRM de diffusion, ainsi que sur l'évaluation d'une possible rémission complète.

Nous verrons dans un premier temps, les différents stades et sous stades du lymphome multicentrique canin, les examens permettant d'établir un bilan d'extension, ainsi que les différentes possibilités de prise en charge. Puis nous discuterons de l'IRM de diffusion, ses aspects physiques, son utilisation en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Enfin nous nous pencherons sur l'étude prospective réalisée et étudierons les résultats obtenus.

PARTIE 1

STADES ET SOUS-STADES DU LYMPHOME

CANIN

I. Définitions

Les lymphomes représentent 7 à 24 % des néoplasies canines et appartiennent à un groupe d'hémopathies malignes très fréquentes. Parmi ces hémopathies, on retrouve des proliférations d'origine myéloïdes, des myélodysplasies et des proliférations d'origine lymphoïdes, incluant elles-mêmes les leucémies et les lymphomes (figure 1). Ces derniers correspondent à 83 % des hémopathies malignes canines. (M.Vail et al., 2020).

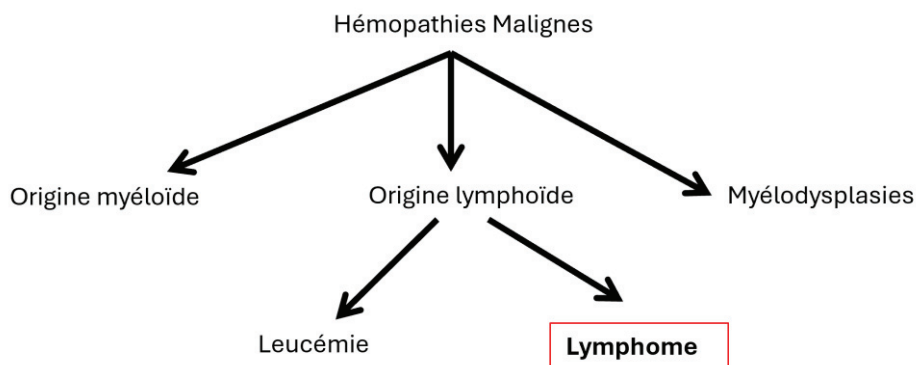


Figure 1 : Classification simplifiée des hémopathies malignes canines (Lincet Philomène)

Les lymphomes se caractérisent par une prolifération néoplasique des cellules lymphoïdes au sein des organes lymphoïdes solides, notamment les nœuds lymphatiques et la rate. L'infiltration du sang, de la moelle osseuse, et des autres organes non lymphoïdes par ces cellules est également possible.

Il existe de nombreuses manières de classer les lymphomes. On peut les classer selon leur grade, leur cellule d'origine, leur stade clinique, ou encore leurs sous-types histomorphologiques.

1. Stade clinique des lymphomes

A l'heure actuelle, le lymphome multicentrique est classé en cinq stades cliniques et deux sous-stades qui sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces stades sont déterminés par le bilan d'extension, qui pourrait inclure : hémogramme, radiographies du thorax avec trois incidences, échographie abdominale, cytoponctions de la rate et du foie, ponction de la moelle osseuse, myélogramme et ponction de liquide céphalo-rachidien en cas de suspicion d'atteinte du système nerveux. Les stades sont définis comme ci-dessous (figure 2) :

- Stade 1 : atteinte d'un seul nœud lymphatique ou organe lymphoïde
- Stade 2 : atteinte régionale de plusieurs nœuds lymphatiques et/ou des amygdales
- Stade 3 : polyadénomégalie généralisée
- Stade 4 : infiltration du foie et/ou de la rate
- Stade 5 : infiltration de la moelle osseuse et/ou du sang et/ou autres organes non-lymphoïdes

Les sous-stades, notés par les lettres « a » et « b », sont utilisés pour indiquer respectivement l'absence ou la présence de signes cliniques systémiques, notamment anorexie, perte de poids, fièvre, abattement, et troubles gastrointestinaux.

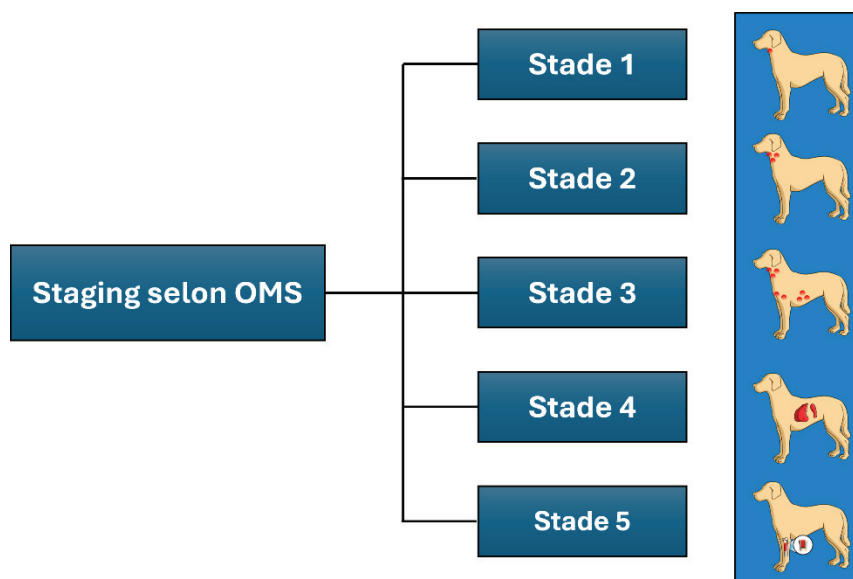


Figure 2 : Stadification des lymphomes multicentriques canins selon l'OMS (innovetpet.com)

La détermination du stade du lymphome est une étape cruciale dans la prise en charge clinique, car elle offre une vision d'ensemble de l'état général du chien atteint. Cette classification fournit des informations pronostiques importantes et garantit qu'aucune autre pathologie sous-jacente n'est passée inaperçue. Toutes ces informations sont essentielles pour élaborer une stratégie thérapeutique adaptée et optimiser la qualité de vie du chien malade.

2. Immunophénotypes et sous-types histologiques des lymphomes

Les lymphomes sont également classés en fonction de leur cellule d'origine ; ainsi on retrouve des lymphomes T, B ou NK. La cellule d'origine du lymphome peut être déterminée par plusieurs méthodes différentes : immunohistochimie sur une biopsie, immunocytochimie sur une cytologie, ou cytométrie de flux sur un échantillon liquide (sang, moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, cellules en suspension). Les lymphocytes T et B expriment à leur surface des antigènes de différenciation appelés CD (cluster of differentiation), on retrouve par exemple les lymphomes T CD4+, pouvant être reconnus grâce à des anticorps monoclonaux. C'est sur ce principe que repose l'immunocytochimie et immunohistochimie, au cours desquelles le couplage d'un anticorps et de l'antigène associé est détecté. La cytométrie de flux repose sur un principe similaire, les cellules sont marquées par un ou plusieurs anticorps monoclonaux fluorescents et soumises à un faisceau laser, la lumière réémise par les cellules permet de les classer selon plusieurs critères (taille, complexité, et expression des marqueurs). L'intérêt de cette méthode est qu'elle donne des résultats quantitatifs et que plusieurs marqueurs peuvent être combinés affinant donc l'immunophénotypage (Vétérinaire.fr, L.P, s.d.).

Enfin, les sous-types histologiques peuvent seulement être déterminés par histologie. Les lymphomes en médecine humaine sont classés selon un système défini par l'OMS et il existe un nombre très important de sous-types histologiques (par exemple : lymphome T lymphoblastique ; lymphome T pléomorphe mixte ; lymphome B à grandes cellules ; lymphome T à petites cellules claires). Plusieurs études ont mis en évidence les homologues entre les lymphomes canins et humains et ont testé l'application de cette classification OMS aux lymphomes canins montrant ainsi une très bonne corrélation avec un taux global de consensus de 83% (Valli et al., 2011). Bien

que la détermination du sous-type histologique ne soit pas réalisée pour chaque chien atteint en pratique vétérinaire courante, il est probable que les sous-types présentent des traitements et des pronostics différents, ce qui souligne l'importance de leur identification.

3. Grades des lymphomes

Les lymphomes sont aussi classés en lymphomes de bas ou haut grade : le bas grade correspond à un lymphome indolent, c'est-à-dire qu'il évolue lentement ; à l'inverse un lymphome de haut grade est agressif. Pour différencier un lymphome de bas et de haut grade, plusieurs caractéristiques sont prises en compte : l'index mitotique, le Ki67 et la taille des cellules (tableau I). Il a été montré, dans une étude incluant 183 chiens atteints d'un lymphome, que l'index mitotique est un facteur pronostique, avec une survie significativement inférieure pour les populations avec un compte mitotique supérieur ou égal à 21 par champ au grossissement 400 ($p=0.031$). Un index mitotique élevé est donc en faveur d'un lymphome de haut grade (Valli et al., 2013). La protéine Ki-67 est une protéine exprimée dans toutes les phases du cycle cellulaire et fait donc partie des marqueurs de prolifération. Le taux de prolifération est défini comme le nombre de cellules où l'antigène Ki-67 est détecté par rapport au nombre de cellules nucléées totales. Une étude menée sur 128 cas de lymphomes canins montre que le Ki-67 est significativement plus faible pour les lymphomes T de bas-grades ($p<0.003$) que pour les autres lymphomes (T et B de hauts grades et B de bas grade). Il est également significativement plus faible ($p<0.001$) pour les lymphomes B de bas grade que pour les T et B de haut grade. Ainsi le l'index de prolifération Ki-67 est un critère de malignité permettant de distinguer lymphome de bas ou de haut grade (Riondato et al., 2021). La majorité du temps les lymphomes de bas grade sont caractérisés par des cellules de petites tailles et à l'inverse ceux de haut grade par des cellules de plus grandes tailles.

Tableau I : Élément permettant de déterminer le grade d'un lymphome multicentrique canin (Lincet Philomène)

	Lymphome de bas grade	Lymphome de haut grade
Index mitotique	faible (< à 20 par champ au grossissement 400)	élevé
Ki67	faible	élevé
Taille des cellules	cellule de petite taille	cellule de grande taille

Le stade, la cellule d'origine, le sous-type histologique et le grade sont des éléments complémentaires permettant de déterminer avec précision quel est le type du lymphome, information nécessaire à une meilleure prise en charge.

II. Epidémiologie

1. Généralités

Les lymphomes sont la tumeur hématopoïétique la plus fréquente chez le chien avec un taux annuel d'incidence allant de 13 à 114 pour 100 000 chiens (M.Vail et al., 2020). Ils représentent la troisième tumeur la plus fréquente chez le chien après les tumeurs mammaires et cutanées. Environ 70 % des lymphomes sont de haut grade et 25 % de bas grade (Valli et al., 2016).

2. Fréquence des sous-types

Parmi les lymphomes canins, 60 à 70 % sont d'immunophénotype B et 30 à 40 % d'immunophénotype T (Valli et al., 2016). Ces chiffres peuvent différer et dans certaines études on trouve jusqu'à 76 % de lymphomes de type B et 21 % de lymphomes de type T (Vezzali et al., 2010). Il faut préciser que ces chiffres semblent varier selon les zones géographiques d'études. Par exemple, dans une étude réalisée avec des cas provenant de l'Ontario, 68% des chiens présentent un lymphome de type B et 32 % un lymphome de type T (Calvalido et al., 2016). De la même façon, avec des cas recrutés en Pologne, 71 % des lymphomes sont de type B et 17 % sont de type T (Pawlak et al., 2016). En revanche, dans deux études réalisées au Brésil et au Mexique, on trouve respectivement 62 % et 41 % des chiens atteints d'un lymphome de type B et 38 % et 48 % d'un lymphome de type T (Berger, 2009; Neuwald et al., 2014). Ces différences s'expliquent probablement par des facteurs génétiques et environnementaux différents.

3. Distribution géographique

La distribution géographique des lymphomes est assez hétérogène. Une étude, incluant 608 chiens atteints de lymphomes en France métropole a montré une forte association entre la distribution géographique des lymphomes et celle des incinérateurs de déchets ($p=0.01$), des sites pollués ($p=0.00003$) et la présence de déchets radioactifs ($p=0.9 \times 10^{-8}$). À ce stade, on peut considérer ces facteurs

environnementaux comme des indicateurs de risques mais non comme des facteurs de risques. En effet, des études supplémentaires, notamment une étude avec un groupe témoin, sont nécessaires afin de conclure avec certitude quant à l'implication des facteurs environnementaux dans le développement des lymphomes (Pastor et al., 2009).

4. Présentations cliniques

Les présentations cliniques les plus communes chez le chien sont, par ordre de prévalence décroissante, les lymphomes multicentriques (80 % des chiens atteints d'un lymphome) ; gastrointestinaux ; médiastinaux et cutanés (M.Vail et al., 2020). Dans le cadre de cette étude, nous nous intéresserons aux lymphomes multicentriques chez le chien. Il s'agit principalement d'une atteinte des nœuds lymphatiques.

5. Population atteinte

a. Age d'apparition

La moyenne d'âge d'apparition du lymphome est d'environ sept ans, selon une étude réalisée sur 123 chiens atteints de lymphome, mais de très jeunes chiens peuvent déclarer un lymphome, tout comme des animaux beaucoup plus âgés le peuvent également (Vezzali et al., 2010). Plus l'âge augmente, plus le risque de développer un lymphome est important. Il n'existe pas de prédisposition de genre connue à ce jour.

b. Prédisposition raciale

Le lymphome est également décrit de manière plus fréquente chez les races de grandes tailles. Il existe des prédispositions raciales. Dans une étude de 2010, incluant 608 cas de lymphomes canins en France, les Boxers représentent 10 % des chiens atteints, alors qu'ils ne représentent que 2 % de la population canine française. Ils sont donc significativement prédisposés ($p < 0.0001$) (Ponce et al., 2010). Les Golden Retrievers sont fréquemment atteints mais aucune prédisposition raciale n'a pu être mise en évidence lors d'une étude constituée avec une population de 1529 chiens atteints de lymphome et un groupe contrôle de 55 529 chiens, à travers 8 pays Européens (Comazzi et al., 2018). Enfin, il existe, selon la race, une prédisposition à un immunophénotype B ou T. Par exemple, les Boxers ont tendance à développer majoritairement des lymphomes à immunophénotype T, alors que les Rottweilers

développent plus fréquemment des lymphomes à immunophénotype B (Comazzi et al., 2018). On retrouve cette conclusion pour les Boxers dans une étude précédemment citée ; dans celle-ci la proportion de Boxer atteints par un lymphome de type T est de 24,2 % (soit bien supérieure à la proportion de lymphome de type T rapportée dans la population canine, $p < 0.0001$) contre seulement 2.32 % pour les lymphomes de type B (Ponce et al., 2010). Les chiens déclarant un lymphome à immunophénotype B sont significativement plus âgés (8.5 +/- 2.6 ans) que ceux déclarant un lymphome à immunophénotype T (6.4 +/- 1.8 ans) ($p < 0.001$) (Ernst et al., 2016).

III.Présentation Clinique

1. Signes cliniques

Le lymphome multicentrique de haut grade est caractérisé par une polyadénomégalie généralisée ou localisée. Cette polyadénomégalie touche principalement les ganglions périphériques, elle a souvent une présentation décroissante de l'avant vers l'arrière de l'animal et est fréquemment bilatérale. Une autre anomalie fréquente à l'examen clinique est une organomégalie crâniale, due à une infiltration de la rate et/ou du foie. La majorité des chiens sont, dans un premier temps, asymptomatiques ou bien présentent un tableau clinique frustré composé de signes cliniques légers et peu spécifiques. Les signes cliniques sont polymorphes, on retrouve néanmoins principalement lors de lymphomes multicentriques de type T : une anorexie ou hyporexie dans 59 % des cas, une léthargie dans 56 % des cas, de la polyuro-polydipsie dans 36 % des cas, des troubles digestifs tels que des vomissements ou des diarrhées dans 34 % des cas ou encore des signes respiratoires dans 19% des cas (Purzycka et al., 2020). Enfin, il faut garder à l'esprit que les signes cliniques varient selon la localisation des infiltrations. Ainsi, la présentation clinique est polymorphe et d'autres signes peuvent être présents comme une asthénie, un amaigrissement ou une hyperthermie.

2. Syndromes paranéoplasiques

a. Atteinte de l'état général

De plus, des syndromes paranéoplasiques peuvent être la cause d'autres signes cliniques ou biochimiques. Parmi les manifestations fréquemment observées, on retrouve la dysorexie voire l'anorexie, la cachexie et l'hyperthermie, souvent induites par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

b. Signes hématologiques et biochimiques

Des signes hématologiques sont aussi retrouvés comme une thrombopénie modérée ; une anémie modérée ou encore une neutrophilie. Des signes biochimiques sont aussi présents, en particulier, une hypercalcémie que l'on retrouve chez 10 à 40% des chiens atteints de lymphome, surtout les lymphomes T (Vail et al., 2020). Une étude réalisée en 2009, incluant 109 chiens présentant une hypercalcémie, montre que chez 58 % des individus (soit 63 chiens) un processus néoplasique est en cours. Plus précisément, 49 chiens (soit 44 % des individus inclus dans l'étude et 78 % de ceux atteints d'un processus néoplasique) sont atteints d'un lymphome malin (Messinger et al., 2009). Il est donc à noter que les processus néoplasiques sont la première cause d'hypercalcémie chez le chien et parmi eux, les lymphomes sont prédominants (figure 3). Ce phénomène s'explique notamment par le fait que la tumeur sécrète un peptide parathyroid hormone-related (PTHrp) à l'origine de cette hypercalcémie. En effet, une étude réalisée en 1992 montre que chez la majorité des chiens (26/28) atteints de lymphome et présentant une hypercalcémie on retrouve une concentration détectable de PTHrp (entre 1,8 et 16,7 pM). En parallèle, chez la majorité des chiens (10/11) atteints de lymphome mais ne présentant pas d'hypercalcémie, la concentration en PTHrp est indétectable (Rosol et al., 1992). La conséquence clinique principale de cette hypercalcémie est qu'une polyuro-polydipsie majeure se développe et est souvent remarquée par les propriétaires.

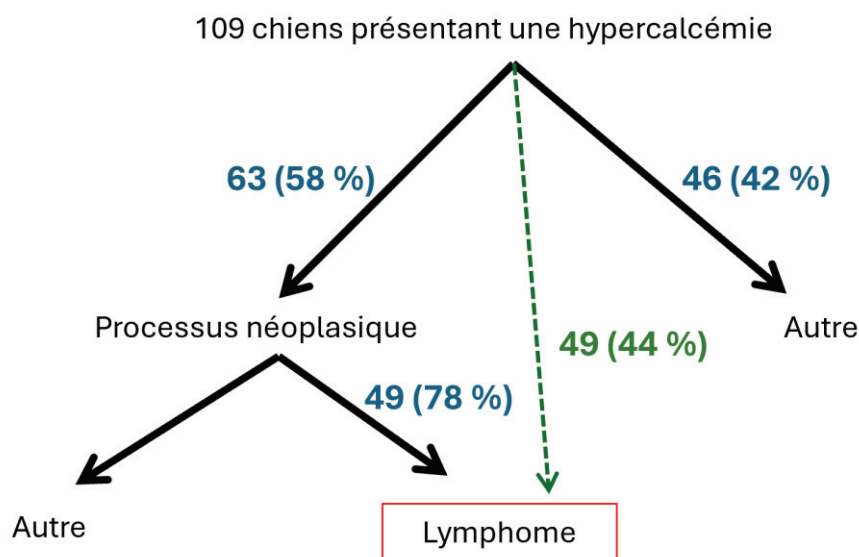


Figure 3 : Le lymphome est la première cause d'hypercalcémie canine selon Messinger et al. (Lincet Philomène)

Les différents signes cliniques cités précédemment, notamment la polyadénomégalie ; la splénomégalie ; l'hépatomégalie et autres signes plus généraux (incluant les syndromes paranéoplasiques comme l'hypercalcémie) sont des signes d'appels du lymphome qui amènent à le suspecter. Toutefois le seul diagnostic de certitude est le diagnostic morphologique (cytologie ou histologie), de plus ce dernier permet la caractérisation du lymphome en grades et en sous-types complexes.

IV. Diagnostic

Le diagnostic morphologique peut se réaliser de plusieurs manières. La première possibilité est de faire une cytologie : ponction à l'aiguille fine, puis étalement sur une lame et coloration au May-Grünwald-Giemsa. Cette méthode est rapide, peu invasive et facile à réaliser. Elle permet de diagnostiquer le lymphome de manière assez fiable. Une étude réalisée en 2022, sur 139 chiens, a comparé les résultats obtenus lors du diagnostic et du sous-typage d'un lymphome par cytologie et par histologie, avec six observateurs différents. Le diagnostic de lymphome est précis entre 82,9 % et 93,2 % selon les cytologistes, ce qui fait de la cytologie un examen assez fiable pour diagnostiquer cette pathologie. En revanche, les résultats obtenus pour le sous-typage sont moins concluants avec une précision aux alentours de 60 % pour un lymphome T de bas grade ; 30 % pour un lymphome B de haut grade ; 20% pour un lymphome T de haut grade et 40% pour un lymphome B de bas grade. Ainsi, la cytologie est un

examen intéressant pour diagnostiquer le lymphome et peut être utilisée comme premier test pour prédire le grade et le phénotype de ce dernier mais d'autres examens sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats (Martini et al., 2022). D'autres méthodes, telles que l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour le réarrangement des récepteurs antigéniques ou l'immunocytochimie par bloc cellulaire, offrent une fiabilité du diagnostic de lymphome globalement équivalente à celle obtenue en cytologie et pourraient être utilisées dans les cas où cette dernière n'est pas concluante (Valente et al., 2024).

L'examen histologique couplé à l'immunohistochimie sont, à l'heure actuelle, considérés comme l'examen de référence pour caractériser le grade et le phénotype du lymphome. Il s'agit de faire une exérèse ou une biopsie ganglionnaire et d'envoyer le prélèvement en analyse dans un laboratoire spécialisé. Cette méthode est plus invasive, plus coûteuse et le résultat sera plus long à obtenir mais elle est indispensable pour obtenir le grade et le phénotype du lymphome de manière fiable et pour détecter les lymphomes indolents et les sous-types atypiques.

En général, une cytologie est donc d'abord réalisée, suivie d'une histologie couplée à une immunohistochimie surtout en cas de doute sur le diagnostic ou de suspicion d'une forme inhabituelle de lymphome. Ces examens sont donc complémentaires et vont permettre de déterminer le grade et le sous-type morphologique du lymphome. Ces informations sont importantes puisque la survie globale est différente en fonction du sous-type morphologique : il s'agit d'un facteur pronostique principal. Aujourd'hui, la meilleure connaissance des lymphomes multicentriques canins de haut grade permet d'expliquer, en partie, l'hétérogénéité dans la présentation clinique, le comportement, les réponses aux traitements et le pronostic de ces tumeurs. Dans l'idéal, il faudrait réaliser un diagnostic histologique et/ou immunohistochimique pour chaque lymphome afin de permettre une meilleure prise en charge mais ceci n'est pas toujours possible et fréquemment refusé par les propriétaires.

V. Réalisation d'un bilan d'extension

1. Absence de consensus en médecine vétérinaire

Le bilan d'extension permet de faire un état des lieux de l'étendu du lymphome chez l'individu atteint et de déterminer le stade de la tumeur ce qui aura un impact sur la

conduite thérapeutique conseillée. Il existe de nombreux examens complémentaires permettant de réaliser un bilan d'extension, y compris un hémogramme ; une biochimie ; des radiographies thoraciques ; une échographie abdominale ; la cytologie de la rate et du foie et un myélogramme (figure 4). Les recommandations quant aux choix de ces examens ont évolué au fil du temps, mais il n'existe à ce jour aucun consensus sur la méthode à adopter de manière privilégiée.

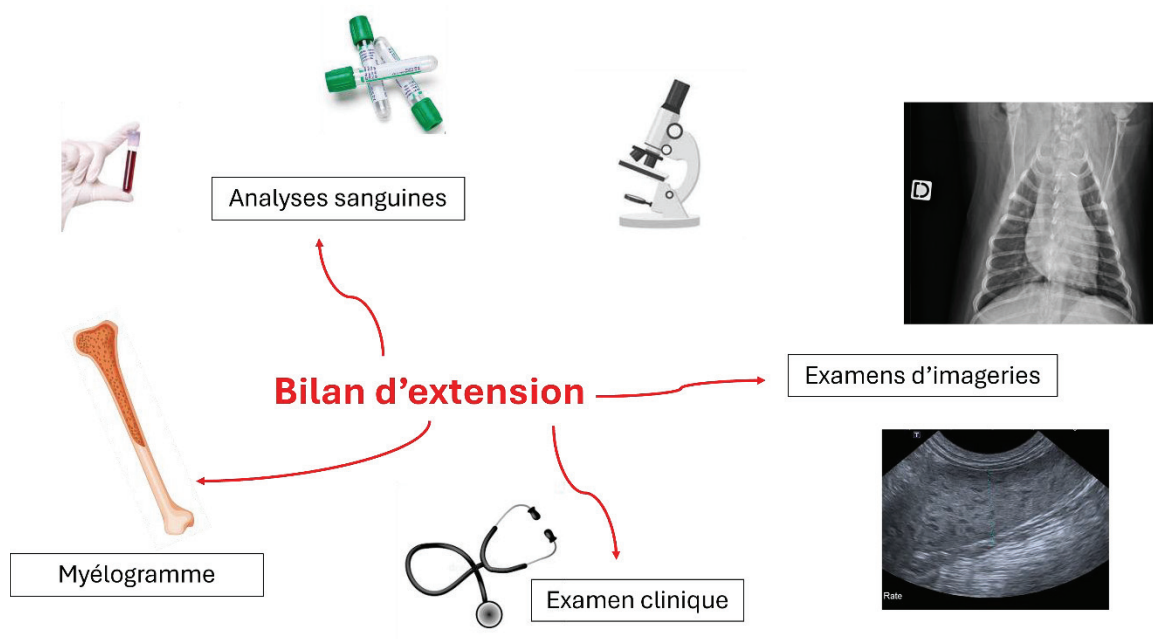


Figure 4 : Examens classiquement utilisés pour réaliser un bilan d'extension (Lincet Philomène)

2. Impact du choix des examens dans la détermination du stade

Une étude réalisée sur une population de 186 chiens montre que selon les examens réalisés un même chien malade ne sera pas toujours considéré comme étant atteint d'un lymphome de même stade. En effet, trois protocoles sont mis en place et réalisés sur tous les chiens inclus ; le premier correspond à la réalisation d'un examen clinique, d'un hémogramme complet, d'une biochimie, de radiographies thoraciques et abdominales et d'un myélogramme ; le deuxième correspond à ces examens auxquels on ajoute une échographie de la rate et du foie ; enfin dans le troisième protocole s'ajoute une analyse cytologique de la rate et du foie. Les résultats obtenus montrent que certains cas ayant été considérés comme un stade quatre avec le protocole un sont finalement classés comme un stade trois avec les protocoles deux et trois. De même certains cas considérés comme un stade quatre avec le protocole deux sont

considérés comme un stade trois avec le protocole trois. Ainsi la réalisation d'un bilan d'extension complet permet de mieux considérer le stade (Nerschbach et al., 2016).

3. Rôles des examens d'imagerie dans la détermination du stade

Similairement à l'étude précédente, une étude réalisée en 2024, inclut 33 chiens diagnostiqués avec un lymphome multicentrique, quatre protocoles différents sont mis en place pour statuer sur le stade du lymphome pour chacun de ces chiens. Dans le protocole A, un examen clinique, un hémogramme et un frottis sanguin sont réalisés. Dans le protocole B, s'ajoutent aux examens précédents, des radiographies thoraciques et une échographie abdominale. Dans le protocole C s'ajoutent encore des cytoponctions du foie et de la rate. Enfin, dans le protocole D, s'ajoute une cytologie de la moelle osseuse. Avec le protocole A : 78.3 % des chiens sont considérés de stade III ; 17.4 % de stade IV et 4.3 % de stade V. Avec le protocole B, les résultats pour les stades III, IV et V sont respectivement 26.1 % ; 69.6 % et 4.3 %. Avec le protocole C, on retrouve 17.4 % (stade III) ; 78.3 % (stade IV) ; 4.3 % (stade V). Enfin avec le protocole D 17.4 % (stade III) ; 73.9 % (stade IV) ; 8.7 % (stade V). On constate que 12 animaux considérés de stade III avec le protocole A sont considérés de stade IV avec le protocole B. Entre les protocoles B et C, trois animaux ont migré du stade III au stade IV et un a migré dans le sens inverse (III vers IV). Entre les protocoles C et D, la différence est plus faible, un seul animal a migré du stade IV au stade V (figure 5). Les différences mises en évidence entre les protocoles A et B sont donc significatives ($p < 0.001$) mais elles ne le sont pas entre les protocoles B et C et C et D. Il est donc possible de conclure que le stade du lymphome est directement lié à la méthode utilisée pour réaliser le bilan d'extension et que les examens d'imagerie semblent être ceux qui influent le plus la détermination du stade (PINTO et al., 2024).

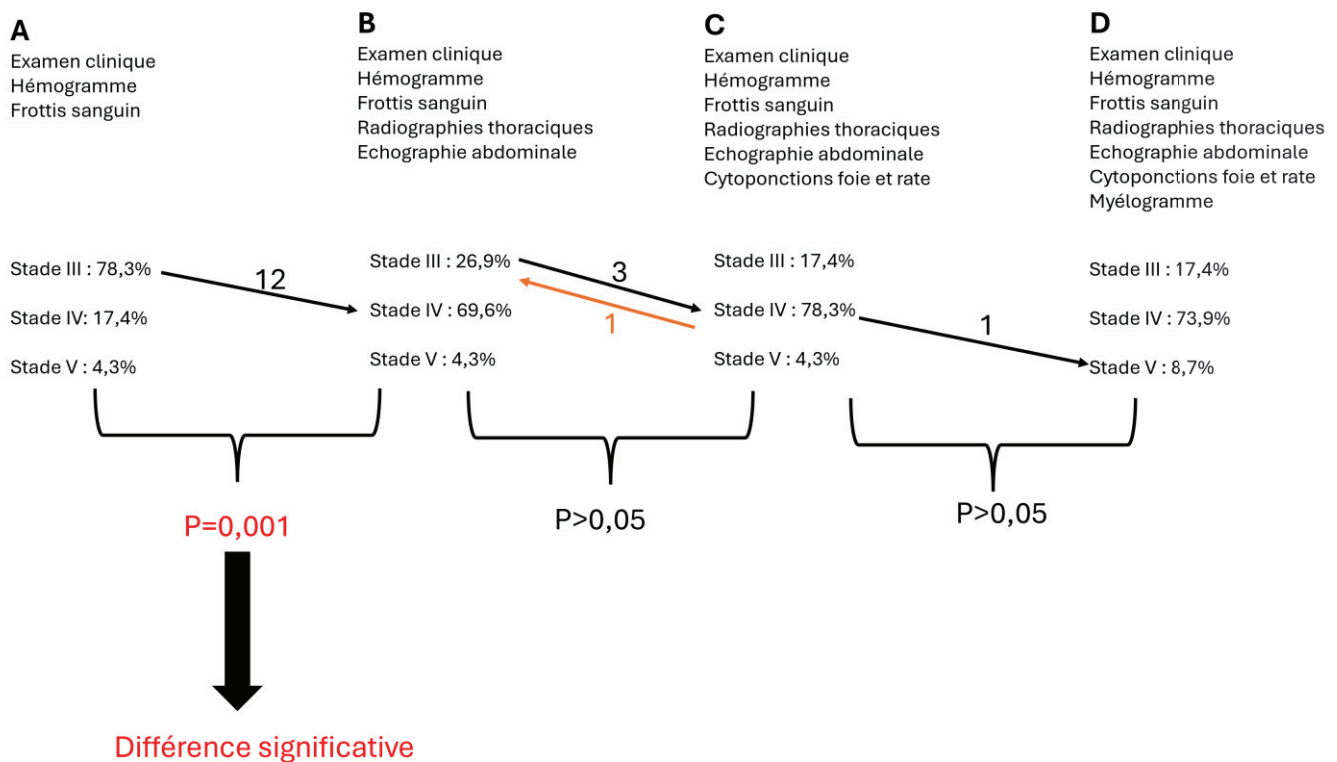


Figure 5 : Impact du protocole utilisé pour établir le bilan d'extension sur la détermination du stade selon Pinto et al. (Lincet Philomène)

4. Conclusion

Etant donné qu'il n'existe pas un consensus sur la meilleure méthode d'établir un bilan d'extension, la détermination du stade varie entre toutes les études, ce qui rend alors impossible la comparaison des résultats obtenus entre les différentes études et institutions. Ceci explique probablement que le stade n'est actuellement pas considéré de manière systématique comme facteur pronostique. Tous ces éléments mettent en lumière la nécessité de standardiser la réalisation du bilan d'extension afin d'obtenir un unique stade. On pourrait alors mieux considérer l'extension du lymphome lors de son diagnostic et par la suite obtenir une meilleure évaluation de la réponse au traitement et éventuellement avoir une meilleure valeur pronostique.

VI. Options thérapeutiques

Dans un premier temps, un diagnostic précis et le plus rapide possible doit être posé. L'examen clinique de l'animal, l'étude des différents facteurs de risques, la présence

de signes systémiques ou non sont des éléments qui doivent être pris en compte. L'évaluation du stade clinique et du type, avant le traitement, permet de déterminer l'extension du lymphome, d'établir le pronostic et de choisir la meilleure option thérapeutique. Il est important de comprendre que la prise en charge des lymphomes multicentriques de haut grade chez le chien n'est pas curative mais palliative dans la majorité des cas. L'objectif est de prolonger la durée de vie tout en améliorant le confort de l'animal.

1. Polychimiothérapie

a. Protocole CHOP

Le protocole CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, oncovin et prednisolone) est un protocole de chimiothérapie combinant de la cyclophosphamide (C), de la doxorubicine (H), de la vincristine (O) et de la prednisolone (P). Il est le protocole le plus recommandé pour le traitement des lymphomes. Il s'agit de réaliser des cycles de chimiothérapie, habituellement sur 19 ou sur 25 semaines. Une séance de chimiothérapie est réalisée chaque semaine ou chaque quinzaine, sauf en cas de contre-indications (neutropénie, atteinte sévère de l'état général, troubles digestifs marqués ou autres anomalies importantes) et de la prednisolone est administrée chaque jour par voie orale. La seule différence entre le protocole établi sur 19 semaines et celui sur 25 semaines repose sur le fait que dans le protocole de 19 semaines, au lieu de suivre le traitement toutes les deux semaines pour les huit dernières doses, des intervalles de traitements hebdomadaires sont maintenus (Chun, 2009).

Il existe de nombreuses variantes du protocole CHOP, notamment en ce qui concerne la durée des phases d'induction et de maintenance, l'ordre d'administration des agents chimiothérapeutiques, ainsi que l'ajout éventuel de molécules supplémentaires telles que la L-asparaginase et/ou le méthotrexate. Toutefois, relativement peu d'études comparatives sont disponibles pour évaluer l'impact de ces différentes modifications sur les résultats cliniques. Une étude incluant 53 chiens atteints de lymphomes multicentriques, ayant été traités avec un protocole CHOP sans phase de maintenance, compare les résultats à un groupe contrôle de 55 chiens traités avec un protocole CHOP avec une phase de maintenance avec méthotrexate. La médiane du temps entre le diagnostic et les premiers signes de rechute (PFS) est de 282 jours

pour les chiens étudiés et de 220 jours pour le groupe contrôle ; la médiane du temps de survie (OST) est respectivement de 397 jours et 303 jours. Les différences sont donc non significatives (respectivement $p=0.2835$ et $p=0.3365$) (Garrett et al., 2002).

b. Protocole COP

Le protocole COP (cyclophosphamide, oncovin, prednisolone) est un protocole de chimiothérapie, ressemblant au protocole CHOP décrit précédemment, combinant du cyclophosphamide (C), de la vincristine (O) et de la prednisolone. Tout comme le protocole CHOP, il existe plusieurs façons de le mettre en place avec des phases d'induction et de maintenance de durées variables ainsi que la possibilité d'ajouter de la L-asparaginase. Une étude, réalisée en 2005 sur 76 chiens atteints de lymphomes multicentriques, compare les résultats obtenus après 6 semaines de chimiothérapie avec ou sans L-asparaginase ; 34 chiens sont traités avec un protocole COP classique, 42 avec un protocole COP et de la L-asparaginase (18 ont reçus une dose de cette molécule et 24 en ont reçu deux). Les pourcentages de rémissions complètes sont respectivement pour les deux groupes 70,6 % et 78,6 %, ceux de rémissions partielles de 8,8 % et de 7,1 %, ceux pour lesquels la maladie progresse de 14,7 % et 9,5 % et enfin ceux pour lesquels les animaux sont décédés de 5,9 % et de 2,4 %. Ces différences sont encore une fois non significatives ($p=0.0887$) (Jeffreys et al., 2005).

Il n'existe à ce jour aucun consensus à propos du protocole de polychimiothérapie permettant d'obtenir les meilleurs résultats.

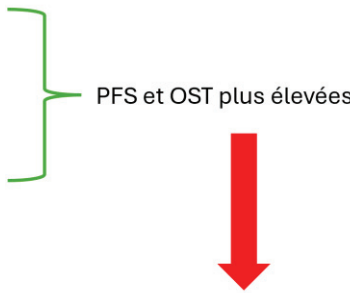
2. Monochimiothérapie

a. Doxorubicine seule

La doxorubicine est un agent de chimiothérapie, appartenant à la famille des anthracyclines, pouvant être utilisée en monothérapie ou bien combinée avec d'autres molécules. Une étude incluant 32 chiens atteints de lymphomes multicentriques a évalué les différences entre un traitement à base de doxorubicine seule et un traitement constitué de doxorubicine et de cyclophosphamide. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les effets secondaires observés ni la PFS ou l'OST. En revanche, on peut se servir de cette étude pour constater que 76,4 % (13/17) des chiens ayant reçu de la doxorubicine seule ont présenté une rémission

complète avec une médiane de PFS de 169 jours et une médiane d'OST de 295 jours (Lori et al., 2010). Ces durées restent donc inférieures à celles précédemment discutées (figure 6) en cas de protocoles combinant plusieurs agents chimiothérapeutiques (par exemple le protocole CHOP). De plus, la doxorubicine présente une toxicité cardiaque importante (justifiant un contrôle de la fraction de raccourcissement avant chaque séance). Cette toxicité étant cumulative, au-delà d'une certaine dose totale (180 à 240mg/m²), des dommages cardiaques irréversibles peuvent se développer et entraîner une cardiomyopathie dilatée et une insuffisance cardiaque.

	PFS (jours)	OST (jours)
CHOP sans phase de maintenance	282	397
CHOP avec phase de maintenance	220	303
Doxorubicine seule	169	295



PFS et OST plus élevées

 En faveur d'une polychimiothérapie

Figure 6 : Comparaison de la PFS et de l'OST obtenues avec un protocole de doxorubicine seule et un protocole CHOP avec ou sans phase de maintenance (Lincet Philomène)

Cette molécule peut donc être intéressante en monothérapie pour les propriétaires cherchant un protocole moins intensif pour leur chien, même si le pronostic est plus réservé.

b. Lomustine seule

La lomustine est un agent de chimiothérapie pouvant être utilisé en monothérapie.

Une étude récente a évalué la PFS et l'OST de chiens atteints de lymphomes multicentriques et traités avec de la lomustine et de la prednisolone en première intention. Trente chiens ont été inclus, onze avec un lymphome à lymphocytes T, onze à lymphocytes B et 8 avec un immunophénotype inconnu. Le taux de réponse global est de 87 % ; 15 chiens ayant obtenu une rémission complète (soit 50 %) et 11 chiens

une rémission partielle (soit 37 %). La médiane de la PFS était de 42 jours et la médiane de l'OST de 90 jours. Ainsi, la réponse à un traitement lomustine seule est de courte durée et inférieure à celle obtenue avec des protocoles multi-agents. (Catalucci et al., 2024)

Une autre étude a évalué l'efficacité de la lomustine chez 43 chiens atteints de lymphomes résistants ou récidivants. Parmi ces 43 chiens, trois (7 %) ont présenté une réponse complète, huit (18 %) une réponse partielle et 14 (32 %) une maladie stable. Ainsi l'utilisation de la lomustine seule a eu un effet intéressant pour 25 chiens soit 58 % des cas inclus dans l'étude (Moore et al., 1999).

Bien que la lomustine conserve une activité anticancéreuse contre les lymphomes canins, son utilisation en première intention reste rare, due à son taux de réponse et ses durées de rémission inférieure aux protocoles de polychimiothérapie ou de doxorubicine en monothérapie.

3. L-Asparaginase

La L-asparaginase est une enzyme fréquemment utilisée lors de traitement de lymphome chez le chien. Elle agit en hydrolysant l'asparagine, un acide aminé essentiel au fonctionnement cellulaire. Les cellules lymphomateuses sont souvent incapable de synthétiser leur propre asparagine ; leur privation en asparagine entraîne ainsi une apoptose. Ce mécanisme cible préférentiellement les cellules tumorales, les cellules normales étant capables de synthétiser l'asparagine, ce qui limite les effets secondaires.

Les données concernant son utilisation en monothérapie sont très limitées. En revanche, plusieurs études ont été réalisées dans lesquelles la L-asparaginase est utilisée en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Une étude a évalué l'efficacité d'un nouveau protocole LHOP (L-asparaginase, hydroxydaunorubicine, oncovin, prednisolone) consistant à remplacer le cyclophosphamide du protocole CHOP par de la L-asparaginase. La population de l'étude est constituée de 20 chiens atteints d'un lymphome multicentrique traités avec le protocole LHOP ; les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec des chiens traités avec un protocole classique CHOP. Le protocole LHOP a bien été toléré et les effets secondaires rapportés restent modérés. La PFS chez les chiens ayant suivi le protocole LHOP est 344 jours (28 à 940 jours) et la médiane de l'OST est de 344 jours

(49 à 1822 jours). Pour les chiens ayant suivi un protocole CHOP ces durées sont respectivement de 234 jours (49 à 1822 jours) et de 314 jours (50 à 1822 jours). La différence est donc significative pour la PFS ($p=0.001$), en revanche, elle ne l'est pas pour l'OST (tableau II). Le protocole LHOP apparaît donc comme une possibilité thérapeutique en première intention pour traiter les lymphomes multicentriques canins (Lee et al., 2021).

Tableau II : Récapitulatif des résultats comparant un protocole CHOP et LHOP selon Lee et al. (Lincet Philomène)

	Protocole LHOP	Protocole CHOP	Différence significative ?
Médiane de PFS	344 jours	234 jours	Oui
Médiane de l'OST	344 jours	314 jours	Non

Toutefois, certaines études (dont une évoquée précédemment) évaluant les différences de réponses entre un protocole COP et un protocole L-COP ne montrent pas de différence significative au niveau des taux de rémission complètes et partielles entre ces deux protocoles (Jeffreys et al., 2005).

Cette molécule, de nature protéique, est très immunogène limitant son utilisation à long terme. Les résultats quant à l'utilisation de la L-asparaginase combinée à d'autres agents sont donc variables en fonction des études et des protocoles choisis. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure manière d'intégrer cette molécule dans la prise en charge de lymphome.

4. Corticoïdes

Les corticoïdes peuvent être utilisés en conjonction avec la chimiothérapie ou en monothérapie.

Les corticoïdes et plus particulièrement la prednisolone sont très fréquemment utilisés en association avec de la chimiothérapie (comme vu précédemment avec les protocoles CHOP, COP). Une étude réalisée sur 40 chiens montre que la différence de réponse à la chimiothérapie chez des chiens recevant ou non de la prednisolone

est non significative (rémission complète dans 72 % des cas avec de la prednisolone contre 68 % sans ; rémission partielle dans 28 % des cas avec de la prednisolone et 32 % des cas sans). La PFS de la maladie était de 142,5 jours pour les chiens ne recevant pas de prednisolone et de 292 jours pour les chiens recevant de la prednisolone, le résultat est donc non significatif. Enfin la médiane de l'OST entre les chiens traités avec ou sans prednisolone présente également une différence non significative (Childress et al., 2016).

De même une autre étude réalisée en 2018, sur 29 chiens atteints d'un lymphome multicentrique (stade trois à cinq), montre que la médiane de survie pour des chiens traités avec des corticoïdes seuls (sept chiens) est de 27 jours, contre 202 jours pour des chiens traités avec de la chimiothérapie (22 chiens). La chimiothérapie apporte donc des résultats significativement meilleurs (Moore & Frimberger, 2018). De plus, un prétraitement prolongé par des corticoïdes avant l'initiation d'un protocole de chimiothérapie est associé à une résistance au traitement et à des médianes de survie réduites (Vail et al., 2020). Cela souligne que l'utilisation des corticoïdes ne devrait être envisagée que dans une optique palliative.

Ainsi, la prednisolone ne change pas le pronostic dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie. Cependant on l'ajoute couramment car elle améliore la qualité de vie de l'animal (figure 7).

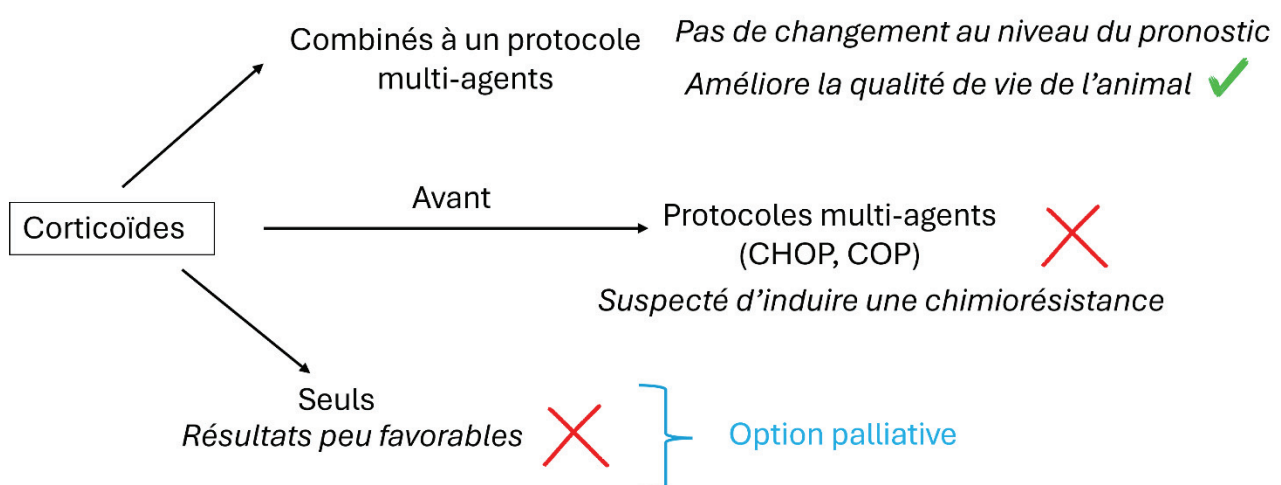


Figure 7 : Impact des corticoïdes sur la prise en charge des lymphomes multicentriques canins (Lincet Philomène)

Les corticoïdes peuvent donc être utilisés de manière combinée ou seuls. Leur utilisation en tant qu'agent seul présente des résultats nettement moins bons et a pour seul but un traitement palliatif.

5. Conclusion

La polychimiothérapie est à l'heure actuelle considérée comme la thérapie de choix pour les lymphomes de haut grade. Il est admis qu'elle donne les meilleurs résultats. En effet, il existe plusieurs protocoles de chimiothérapie qui sont efficaces chez le chien, tous avec un taux de réponse complète entre 80 et 100 % et les médianes de survie variables. Aujourd'hui, le protocole CHOP est considéré comme le protocole de référence pour la prise en charge des lymphomes multicentriques, toutefois il n'y a pas de consensus sur la meilleure version de ce protocole. De plus, aucune étude ne démontre de manière claire qu'il s'agit de la meilleure option thérapeutique. Des protocoles de monochimiothérapie avec doxorubicine seule ou lomustine seule sont aussi décrits. La L-asparaginase pourrait être utilisée en conjonction avec la chimiothérapie ou seule. Et finalement la corticothérapie est une option palliative. On note que la chirurgie ou la radiothérapie semblent être une meilleure option pour de rares cas, dans lesquels les lymphomes sont localisés à un unique site (M.Vail et al., 2020). Le choix du protocole doit toujours être adapté à chaque cas (type de lymphome ; rechute ou non ; moyen financier du propriétaire ; autres).

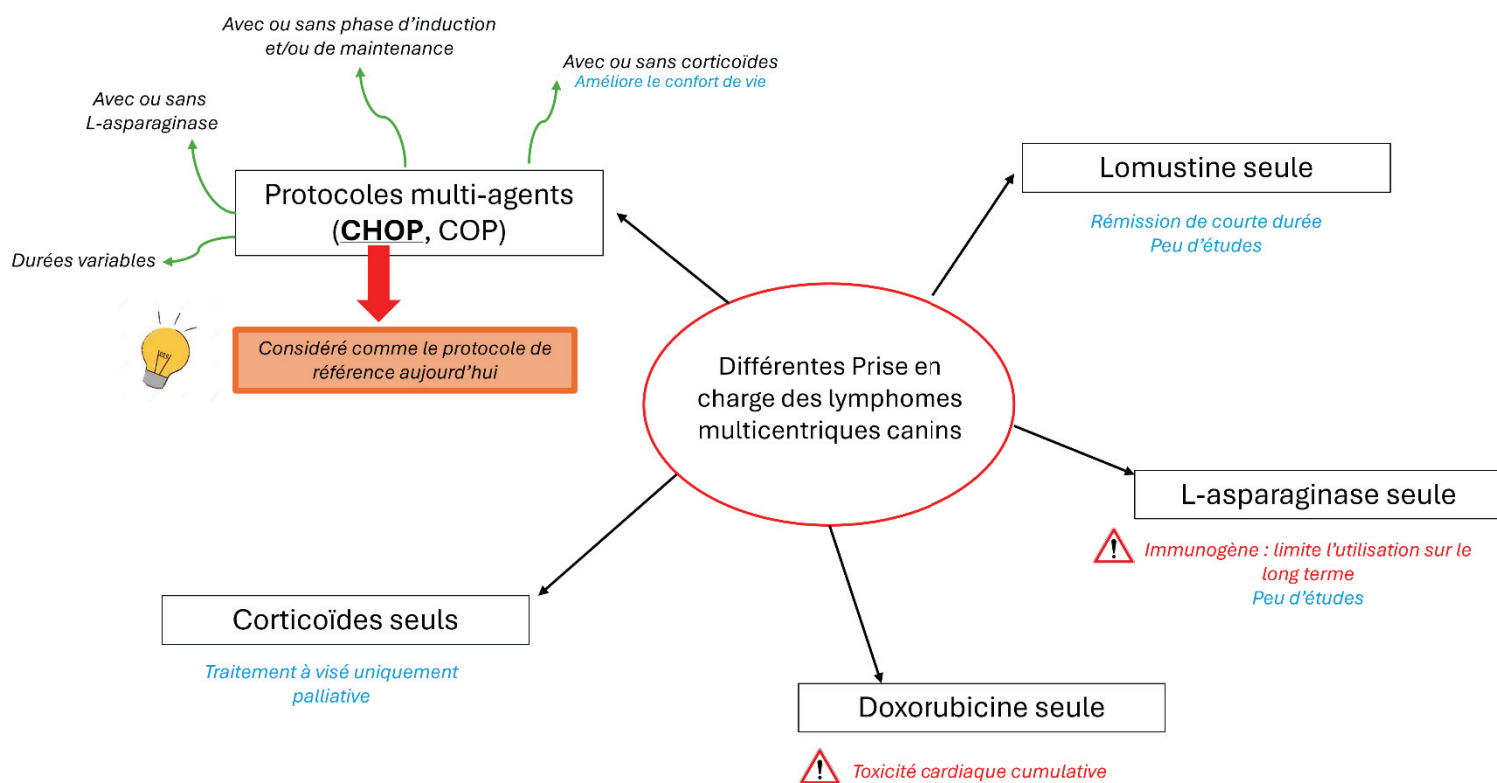


Figure 8 : Récapitulatif des principales possibilités de prise en charge des lymphomes multicentriques (Lincet Philomène)

VII. Pronostic

La recherche des facteurs pronostiques est primordiale pour améliorer la prise en charge des lymphomes multicentriques canins et offrir aux propriétaires une meilleure visibilité pour la prise de décisions. Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence les facteurs pronostiques négatifs que l'on retrouve chez les chiens atteints de lymphomes multicentriques d'immunophénotypes T et B confondus. Ces facteurs pronostiques négatifs sont associés à une diminution significative de la PFS et de l'OST.

1. Facteurs pronostiques généraux pour les lymphomes T et B confondus

On retrouve l'hypercalcémie, l'immunophénotype T et le sous-type b, comme montré dans l'étude de Elliott et Cripps (2013), incluant 97 chiens atteints d'un lymphome multicentrique de haut grade et évaluant la réponse à un protocole de chimiothérapie multi-agents contenant de l'épirubicine. Les résultats obtenus mettent en évidence une diminution significative de la PFS pour les chiens présentant une hypercalcémie ($p < 0.001$) et le sous-stade b ($p < 0.008$), ou atteints par un lymphome d'immunophénotype T ($p < 0.029$). Le même constat est fait pour la médiane de l'OST avec dans tous les cas des résultats significatifs ($p < 0.001$) (Elliott et al., 2013). L'étude de Jagielski, incluant des chiens diagnostiqués avec un lymphome multicentrique, aboutit à la même conclusion quant à la valeur pronostic du sous-type (Jagielski et al., 2002) et celle de Kiupel (chiens ayant un lymphome multicentrique) conclut que l'immunophénotype T est un facteur pronostique négatif (Kiupel et al., 1999).

2. Facteurs pronostiques spécifiques du lymphome T

Au sein d'un même immunophénotype, il existe également des facteurs pronostiques négatifs. Une étude réalisée en 2019 a tenté de mettre en évidence les différents facteurs pronostiques des lymphomes T. L'étude se base sur 107 cas de lymphomes de type T multicentriques canin, non-indolents. La PFS présente une médiane de 105 jours (allant de 1 à 1677 jours). Cette étude montre que l'expression du marqueur CD3 est significativement liée à une diminution de la PFS ($p < 0.001$). De même, la présence d'une monocytopenie initiale et celle d'une concentration de neutrophiles supérieure à $8,7 \times 10^9/L$ ou inférieure à $5,4 \times 10^9/L$ diminuent de manière significative la PFS (respectivement $p < 0.004$ et $p < 0.008$). Enfin, il est montré que l'utilisation de corticoïdes avant le traitement entraîne une diminution significative de la PFS ($p < 0.008$). L'OST présente une médiane de 136 jours, allant de 1 à 1677 jours. Les facteurs entraînant une diminution de cette durée de manière significative sont : une anémie ($p < 0.0291$) et une concentration de neutrophiles supérieure à $8,7 \times 10^9/L$ ou inférieure à $5,4 \times 10^9/L$ ($p < 0.0027$). La co-expression du marqueur CD79a est également associée une diminution de cette durée. Plusieurs éléments sont donc des facteurs pronostiques négatifs pour les lymphomes T (Purzycka et al., 2020).

3. Autres facteurs pronostiques

De même, une étude réalisée en 2021, incluant 47 chiens ayant un lymphome multicentrique, met en évidence le fait que l'OST est significativement inférieur pour les lymphomes de type LTCD45- en comparaison à ceux de type LTCD45+ ($p=0.001$) et LB ($p=0.0025$). Par ailleurs, parmi ces deux types, l'OST des LTCD45+ est inférieur ($p=0.034$) à celui des LB (Sánchez-Solé et al., 2021).

Une étude, précédemment citée, a mis évidence le fait qu'une adénomégalie des nœuds lymphatiques médiastinaux crâniens, détectées par radiographie, semble être un facteur pronostic négatif, avec une durée de rémission plus faible ($p<0.0129$). Toutefois, ce mécanisme n'est à ce jour pas clairement expliqué, plusieurs hypothèses ont été émises, telles qu'un lien avec sous-type b ou l'immunophénotype T, mais à ce jour ne sont pas confirmées (Starrak et al., 1997).

4. Controverse sur la valeur pronostique du stade

Pour ce qui est de la valeur pronostique du stade (lymphomes de type B et T confondus), les études se contredisent. Dans certaines études, le stade n'est pas un facteur pronostique (Elliott et al., 2013) ; (Purzycka et al., 2020) ; (Kiupel et al., 1999). Dans d'autres études, il est à l'inverse considéré comme un facteur pronostique. Plus le stade est haut, plus le pronostic est négatif avec des valeurs de PFS et d'OST plus courtes de manière significative (Jagielski et al., 2002). Dans une méta-analyse réalisée en 2023, le stade est un facteur pronostique ayant un impact sur la durée de rémission dans 14,6 % des études et un impact sur la durée totale de survie dans 27.5 % des études (Bennett et al., 2023). Il s'agit donc d'un critère très débattu.

De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés pour les lymphomes canins, mais certaines zones d'incertitude persistent. On peut se demander si le manque de standardisation de la caractérisation du stade n'est pas en lien avec de telles différences. Un seul examen pour statuer sur le stade, ne serait-il pas alors intéressant, afin de standardiser l'évaluation du stade ? La valeur pronostique du stade n'en serait-elle pas meilleure ?

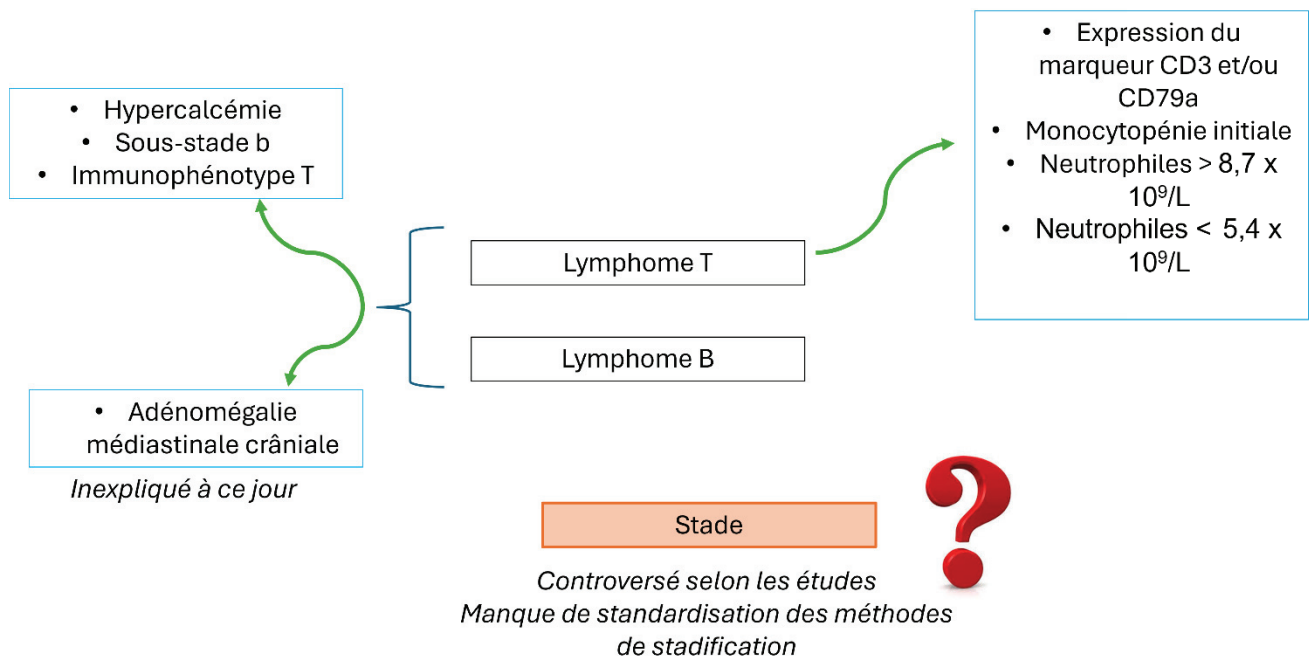


Figure 9 : Principaux facteurs pronostiques négatifs des lymphomes multicentriques identifiés (Lincet Philomène)

VIII. Les méthodes d'imageries actuellement utilisées

1. L'échographie abdominale

L'échographie abdominale est un outil essentiel pour l'évaluation des organes intra-abdominaux affectés par le lymphome. Les anomalies fréquemment observées dans le cadre d'un lymphome multicentrique incluent une hépatomégalie, une splénomégalie parfois associée à une apparence en « nid d'abeilles », une hétérogénéité de l'échostructure de ces organes, ainsi qu'une polyadénomégalie (figure 10).

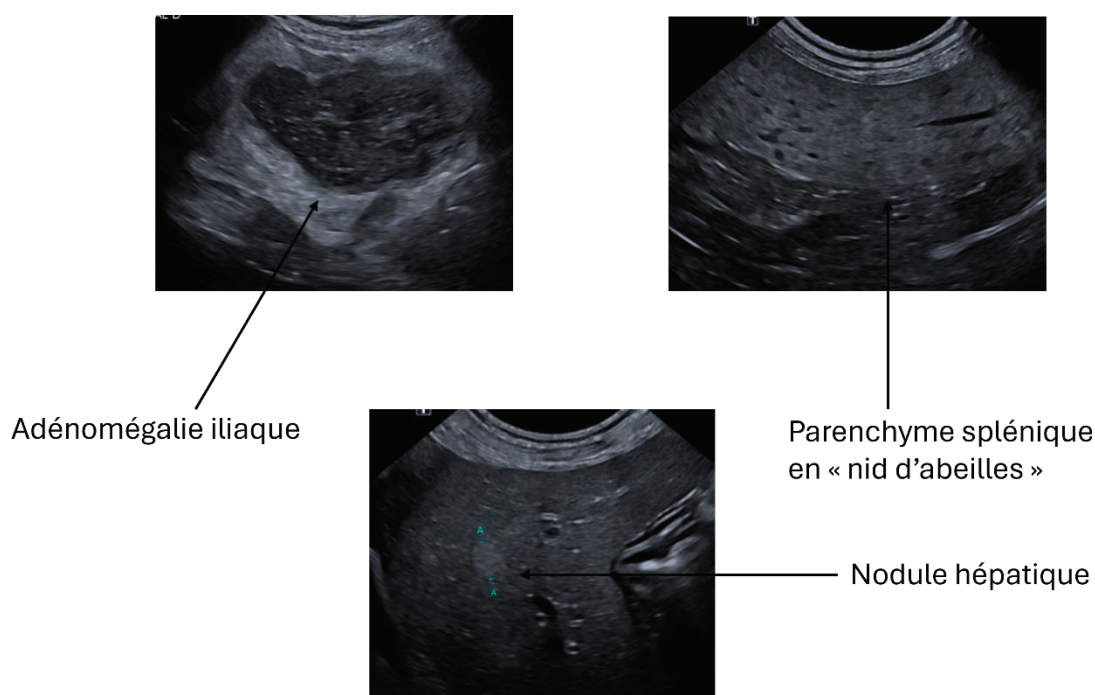


Figure 10 : Exemples d'anomalies visibles lors de l'échographie abdominale (Lincet Philomène)

Une étude réalisée sur 132 chiens et 29 chats montre les apports de cet examen dans la réalisation d'un bilan d'extension. La population d'étude est constituée d'individus atteints de lymphomes confirmés par lecture cytologique ou histologique. Cette étude montre que la sensibilité de l'échographie pour détecter une infiltration lymphomateuse hépatique est mauvaise (16,7 %). En revanche, sa spécificité (91 %) est excellente ; sa précision (55,9 %) et ses valeurs prédictives positive (62,5 %) et négative (55 %) sont modérées. Pour ce qui est de l'infiltration lymphomateuse splénique, la sensibilité est meilleure (73,1 %) et la spécificité (93,9 %) ; la précision (82,6 %) ; les valeurs prédictives positive (93,4 %) et négative (74,7 %) sont bonnes à très bonnes. Ainsi, l'échographie abdominale est un examen peu sensible mais très spécifique pour détecter une infiltration lymphomateuse. Par ailleurs, un parenchyme splénique tacheté chez le chien est hautement spécifique d'une infiltration lymphomateuse et prédit un immunophénotype spécifique de lymphome multicentrique (Sumping et al., 2022).

2. La radiographie thoracique

Chez environ 75 % des individus atteints de lymphomes multicentriques, des anomalies sont visibles sur les radiographies thoraciques. On retrouve notamment,

une adénomégalie des nœuds lymphatiques suprasternaux dans 40 % des cas et des nœuds lymphatiques trachéobronchiques, visibles sur la figure 11 (B. G. Jones & Pollard, 2012) dans 33 % des cas (Blackwood et al., 1997). Dans une étude rétrospective menée sur 270 chiens atteints de lymphomes malins, 71 % des chiens présentaient des anomalies thoraciques radiographiques, notamment une adénomégalie dans 64,4 % des cas (19,6 % des cas présentaient une adénomégalie des nœuds lymphatiques sternaux ; 8,9 % des nœuds lymphatiques médiastinaux crâniiaux ; 4,1 % des nœuds lymphatiques péri-hilaires et 10,4 % une adénomégalie de ces trois zones). Une infiltration pulmonaire diffuse ou une effusion pleurale est également observée dans 23 % des cas (Starrak et al., 1997). Cependant, il faut noter que cette méthode n'est pas, à elle seule, une méthode diagnostique ; en effet, chez certains individus atteints par un lymphome multicentrique, aucune anomalie radiographique n'est visible. Une étude comparant la détection d'un lymphome multicentrique par radiographie thoracique et par lavage bronchoalvéolaire a été menée sur 47 chiens diagnostiqués avec un lymphome multicentrique. Ainsi dans 66 % des cas le lavage bronchoalvéolaire met en évidence la présence de cellules lymphomateuses alors que seulement 30 % des cas présentent des anomalies radiographiques. L'analyse cytologique du contenu d'un lavage bronchoalvéolaire est donc plus sensible qu'une radiographie thoracique pour détecter un lymphome multicentrique (Hawkins et al., 1993). De plus, une anomalie radiographique peut être due à des pathologies autres qu'un lymphome.

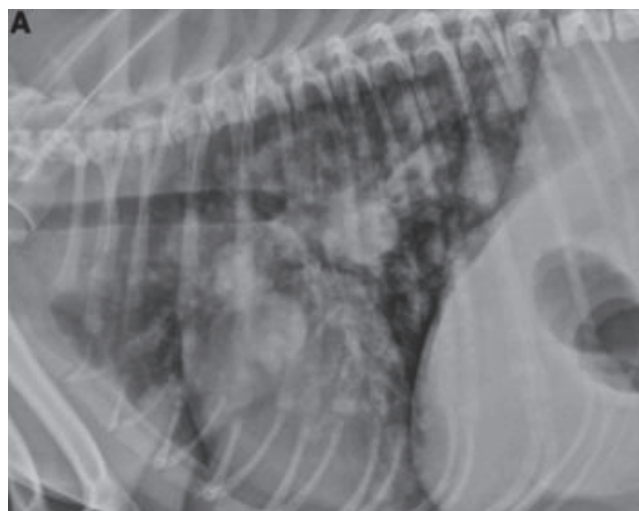


Figure 11 : Exemple d'adénopathie trachéobronchique visible sur une radiographie thoracique de chien (D'après : Jones, B. G., & Pollard, R, E, 2012)

3. Le PET-SCAN, gold standard en médecine humaine

a. Le CT-scan et ses limites

Il existe des techniques d'imagerie autres que la radiographie et l'échographie pour réaliser un bilan d'extension, telle que le Computed Tomograph scan (CT scan), appelé aussi scanner simple, consistant à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis à reconstruire des images 2D ou 3D. Cette méthode permet une très bonne visualisation structurelle de l'organisme. Toutefois, son utilisation pour la réalisation des bilans d'extension de lymphome est limitée. Une étude réalisée en 2017, sur 12 chiens atteints de lymphomes multicentriques avec une infiltration splénique et hépatique (confirmation cytologique), montre que l'apparence du foie était normale au CT scan de 10 chiens et celle de la rate normale chez sept chiens. Le CT scan seul est donc un examen peu sensible justifiant l'utilisation de méthodes complémentaires (I. D. Jones et al., 2017). Une autre étude, réalisée en 2016, s'est intéressée aux différences entre des images de CT scan de tumeurs malignes et non malignes. Un échantillon de 24 masses hépatiques (58 % malignes et 42 % non malignes) et 31 masses spléniques (58 % malignes et 42 % non malignes) a été étudié. Les résultats montrent qu'aucune différence significative n'est visualisée entre tumeurs malignes et bénignes sur les facteurs comme l'atténuation, l'homogénéité, ou les marges. Le CT scan seul n'est donc pas assez spécifique pour établir un bilan d'extension de lymphome (I. D. Jones et al., 2016).

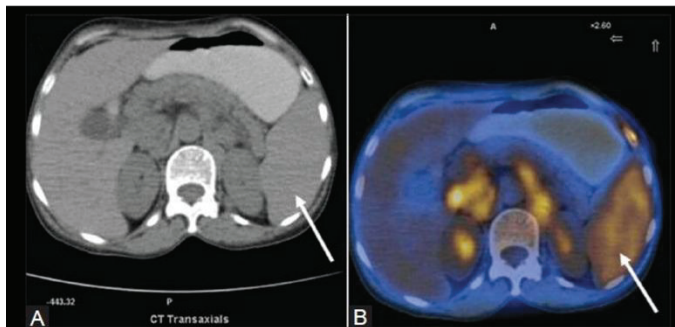
b. Qu'est-ce que le PET-SCAN ?

Les progrès récents en imagerie ont permis d'étendre les possibilités en médecine humaine : notamment avec la tomographie par émission de positons (PET), il s'agit d'injecter un traceur radioactif qui ressemble au glucose : le fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18FDG). Les tumeurs malignes fixant une quantité plus importante de glucose qu'un tissu sain, le marqueur se fixera davantage sur ces cellules. On couple cette injection à un CT scan, puis on observe la fixation grâce à une caméra spécifique utilisant la PET ; on parle donc de PET scan (scanner par tomographie à émission de positons). Il s'agit d'imagerie fonctionnelle en opposition à l'imagerie structurelle. La sensibilité et la spécificité de détection des nodules tumoraux

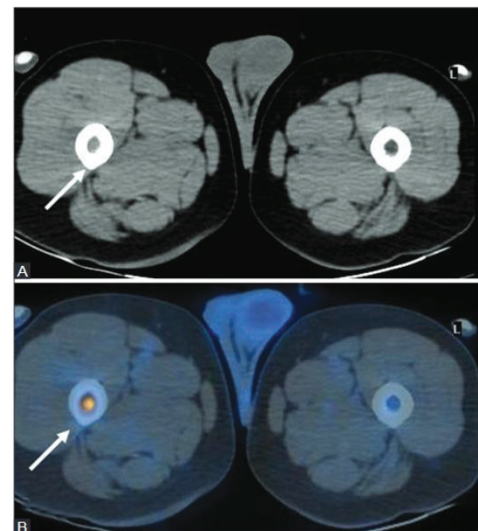
par cette méthode sont toutes deux supérieures à la sensibilité et spécificité d'un scanner normal.

c. Quels sont les intérêts ?

L'utilisation du 18FDG PET scan apporte des informations plus précises que les techniques d'imagerie habituellement utilisées en médecine vétérinaire. En effet, cette modalité combine des informations structurales et fonctionnelles. Cela permet de détecter des cellules lymphomateuses actives qui pourraient ne pas provoquer de changements structuraux significatifs et donc passer inaperçues à l'échographie, la radiographie ou au scanner simple (figure 12) (D'souza et al., 2013). Par ailleurs, cette méthode d'imagerie permet d'évaluer l'ensemble du corps en un seul examen. C'est pour ces raisons que le 18FDG PET scan est considérée comme la meilleure technique non invasive permettant de déterminer le stade du cancer, la réponse au traitement et la détection des récives. Le 18FDG PET scan conduit aussi à une modification du stade et du traitement du lymphome. (Leblanc et al., 2009)



Images en coupe transversale ; la flèche blanche désigne la rate
A : scanner simple, la rate semble normale
B : FDG PET-scan permettant de visualiser l'infiltration splénique



Images en coupe transversale ; la flèche blanche désigne la diaphyse fémorale droite proximale
A : scanner simple, la moelle osseuse semble normale
B : FDG PET-scan permettant de visualiser une infiltration de la moelle osseuse

Figure 12 : Exemple de l'intérêt du FDG PET scan pour la réalisation d'un bilan d'extension (D'après : D'souza et al., 2013)

d. Limites

En médecine vétérinaire, le PET-scan ne fait pas partie des méthodes proposées dans les protocoles habituels, pour plusieurs raisons : le prix mais aussi la disponibilité limitée en scanner et en radio-isotopes (Marconato, 2011). On voit donc la nécessité d'utiliser des nouvelles méthodes pour améliorer la détection des cellules tumorales.

Le PET-scan présente également plusieurs limites en médecine humaine. Cette technique utilise un dérivé glucidique radioactif or certains lymphomes n'absorbent pas le FDG. Par ailleurs l'exposition aux rayons est une limite majeure chez l'Homme. Une méta-analyse réalisée en 2022, incluant 111,6 millions d'individus montre une augmentation majeure du risque de développement d'un cancer liée aux scanners chez les adultes (Cao et al., 2022). Par ailleurs, l'utilisation du PET-scan est particulièrement déconseillée chez les femmes enceintes ce qui est une limite importante et non négligeable (figure 13).

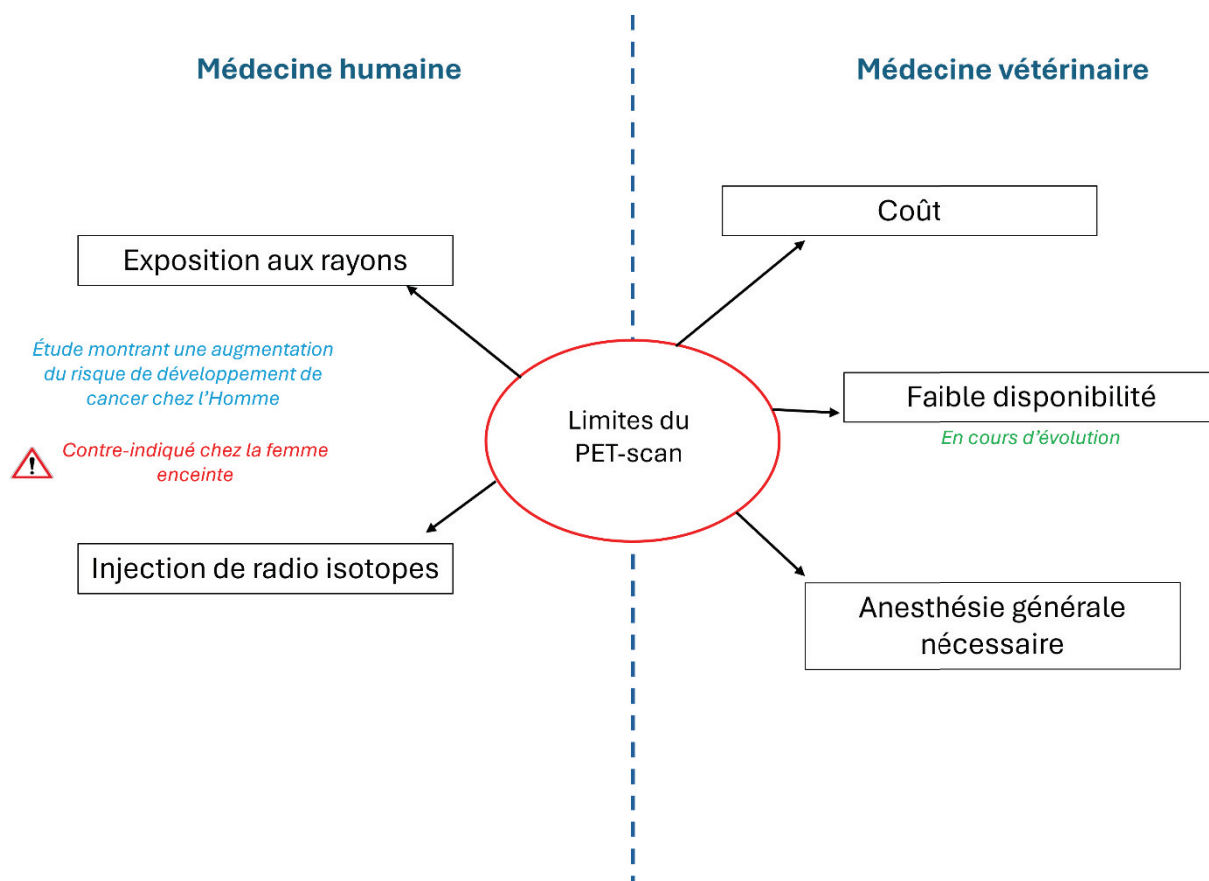


Figure 13 : Les principales limites du PET-scan (Lincet Philomène)

e. Images disponibles en médecine vétérinaire

A l'origine les chiens ont été utilisés pour les études de toxicité du ^{18}F FDG dans l'objectif d'utiliser cette molécule en médecine humaine. Ainsi, il existait, en premier, des images de ^{18}F FDG PET scan pour des chiens sains (Ballegeer et al., 2013). Par la suite de nombreuses études ont été réalisées montrant l'utilité du ^{18}F FDG PET scan dans la prise en charge des pathologies tumorales chez le chien.

L'étude de Leblanc, publiée en 2009, a évalué cette méthode d'imagerie chez neuf chiens ayant soit des lymphomes multicentriques soit des mastocytomes cutanés. Chez les chiens ayant un lymphome multicentrique, le ^{18}F FDG PET scan a permis d'identifier les nœuds lymphatiques superficiels et profonds infiltrés, ainsi que les infiltrations spléniques et hépatiques. L'utilisation de cette méthode, après la mise en place de la chimiothérapie, a montré la résolution de l'activité métabolique anormale dans ces zones (Leblanc et al., 2009). Une autre étude, réalisée sur dix chiens atteints

de processus tumoraux malins, a permis de mettre en évidence l'utilité du FDG PET-scan pour orienter la prise en charge (Seiler et al., 2015) comme présenté dans la figure ci-dessous (figure 14).

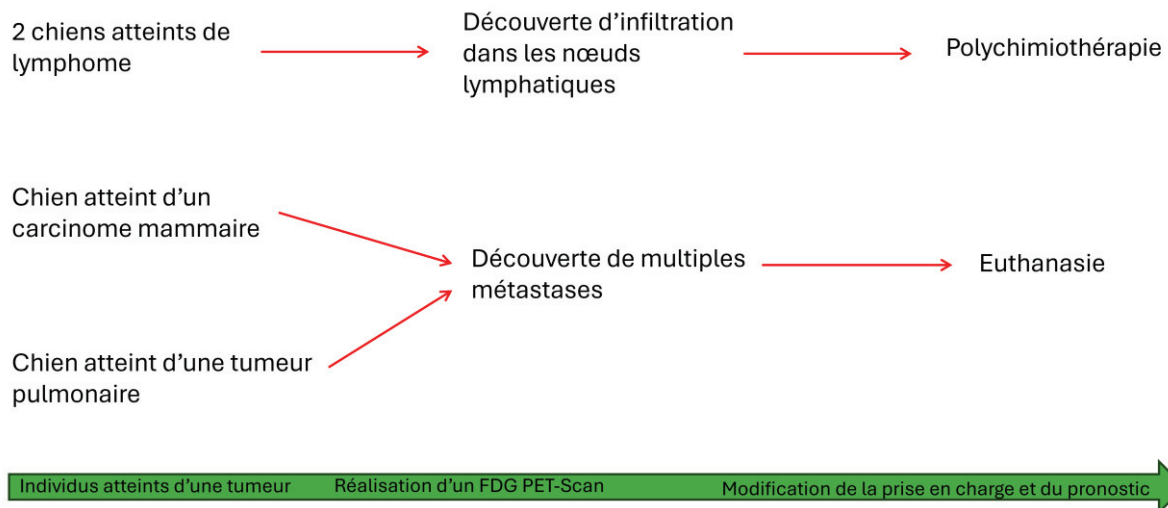


Figure 14 : Schéma montrant l'utilité du FDG PET-scan pour orienter la prise en charge et le diagnostic (Lincet Philomène)

Une autre étude a également évalué le marqueur de prolifération 3'-desoxy-3'-[18F]-fluoro-thymidine (18FLT) pour la confirmation d'une réponse post-traitement et la détection précoce d'une rechute chez neuf chiens atteints de lymphomes, traités avec plusieurs cycles de chimiothérapie. Pour chaque chien, les valeurs standards de fixation du marqueur (SUV) ont été calculées. La valeur moyenne de la SUV a diminué de manière significative ($p < 0.016$) chez les sept chiens pour lesquels un examen d'imagerie de suivi a été réalisé après la chimiothérapie. Chez deux chiens, une fixation accrue a précédé les signes cliniques et cytologiques de rechute. (Lawrence et al., 2009). Cet examen d'imagerie permet donc de suivre la réponse au traitement et de détecter une rechute précocement.

Le FDG PET scan est donc un examen d'imagerie permettant de réaliser un bilan d'extension plus complet, de détecter de manière précoce les rechutes, d'adapter la prise en charge ainsi que de définir un pronostic plus fiable.

La principale limite de cet examen est l'exposition aux rayons, ce qui nous amène à nous demander quel pourrait être le rôle de l'IRM pour la prise en charge des lymphomes multicentriques.

PARTIE 2

IRM DE DIFFUSION

I. Qu'est-ce que c'est ?

L'IRM découle de la découverte du phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) datant de 1946 et décrit initialement par deux équipes dans le même temps (celle de Félix Bloch à Stanford et celle de Edward M. Purcell à Harvard). Ces deux équipes furent récompensées par le Prix Nobel de physique en 1952. Dès 1949, un des principes fondamentaux de l'IRM est découvert : il s'agit de l'écho de spin, par E.L. Hahn. En 1971, Raymond Damadian découvre que les T1 et T2 des tissus normaux et cancéreux diffèrent. L'évolution est par la suite très rapide pour aboutir dès les années 1980 à une démocratisation de l'IRM qui s'impose comme routine clinique en médecine humaine, aux États-Unis dans un premier temps.

II. Comment cela fonctionne ?

La technique d'IRM repose sur des principes physiques complexes qui permettent de réaliser et d'interpréter les images.

1. Les fondamentaux de l'IRM

a. Structure atomique et principes physiques

Le noyau d'un atome est constitué de protons et de neutrons (ensemble ils forment les nucléons) dotés d'un mouvement collectif incluant une rotation individuelle autour d'un axe passant par leur propre centre ce qui induit un « spin ». Une charge en rotation (protons et électrons gravitant autour du noyau) génère un moment magnétique. Les neutrons, bien qu'électriquement neutres, possèdent également un moment magnétique en raison de sous particules chargées (les quarks).

Dans le noyau, les nucléons s'apparient en couches, annulant leur moment magnétique deux par deux. Seuls les atomes ayant un nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique « total ». Le noyau d'hydrogène, avec un seul

proton (figure 15) et par ailleurs présent en très grande quantité dans le corps, présente un moment magnétique adapté et des propriétés de résonance idéales pour l'IRM.

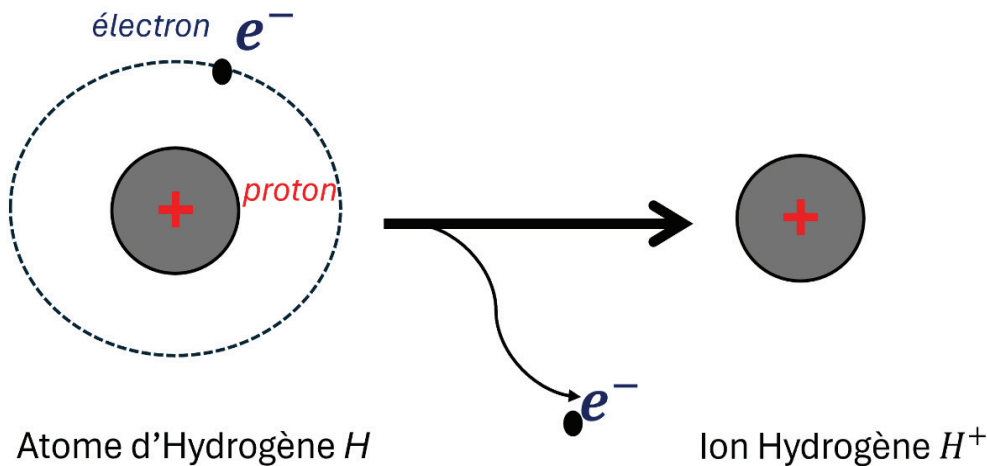


Figure 15 : Schéma simplifié d'un atome et d'un ion Hydrogène (Lincet Philomène)

b. Moment magnétique et résonance

L'IRM repose sur l'observation de l'aimantation des noyaux soumis à deux champs magnétiques distincts : un champ statique fixe élevé ($\vec{B_0}$) et un champ électromagnétique tournant ($\vec{B_1}$). Avec le champ $\vec{B_0}$, les protons s'alignent partiellement dans le sens du champ, créant deux populations : l'une parallèle (état d'énergie basse) et l'autre antiparallèle (état d'énergie élevée). Puis, le champ $\vec{B_1}$ est appliqué de manière perpendiculaire au champ $\vec{B_0}$, ce qui perturbe l'alignement des protons induit par $\vec{B_0}$, en les excitant vers un état énergétique supérieur. Lorsque l'impulsion $\vec{B_1}$ s'arrête, les protons reviennent à leur état initial, en libérant de l'énergie sous forme de signal (figure 16). Ce processus de relaxation après l'impulsion magnétique se décompose en deux phénomènes principaux : T1 (relaxation longitudinale) et T2 (relaxation transversale). Le T1 est le temps que mettent les protons pour retrouver leur alignement normal, qui est variable selon le type de tissus : il est plus court dans les tissus gras et plus long dans les liquides. Le T2 est le temps durant lequel les protons perdent leur cohérence de phase après l'arrêt d'impulsion magnétique. Ces signaux T1 et T2, modulés par les caractéristiques propres aux tissus, sont utilisés pour reconstituer l'image IRM.

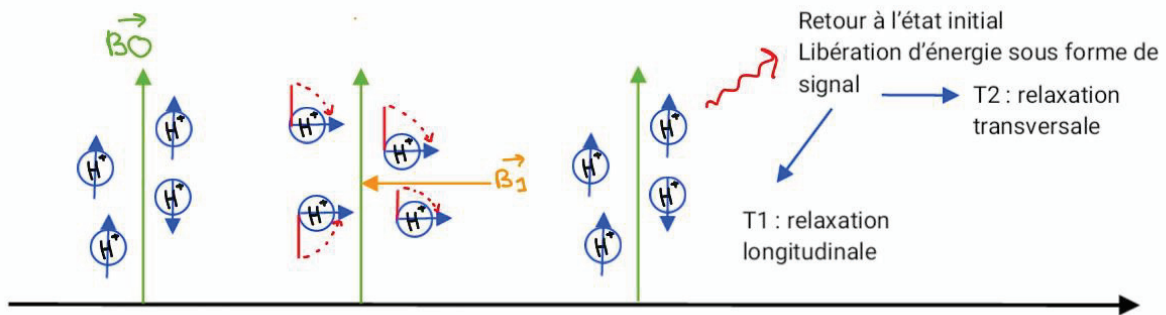


Figure 16 : Schéma du fonctionnement simplifié de l'IRM de diffusion (Lincet Philomène)

2. Le contraste en IRM

Le contraste correspond à la traduction des signaux de RMN, c'est-à-dire d'aimantation, en niveaux de gris : le noir correspondant à un signal faible et à l'inverse le blanc à un signal élevé.

a. Paramètres influençant le contraste

Les différences de temps de relaxation (T1 et T2) et dans une moindre mesure la densité protonique, permettent de distinguer les structures anatomiques sur l'image IRM. L'opérateur peut ajuster les séquences d'acquisition pour mettre en évidence l'un ou l'autre de ces paramètres, c'est ce qu'on appelle la « pondération ».

b. Pondération des séquences : fonctionnement

Le temps d'écho (TE) correspond au moment où l'on mesure le signal en IRM. Lorsque le TE est court (inférieur à 20 ou 30 millisecondes), l'aimantation transversale n'a pas le temps de beaucoup diminuer. Ainsi, les différences entre les tissus ne sont pas assez marquées, ce qui rend leur distinction difficile. En revanche, quand le TE est long, (supérieur à 80 ou 100 millisecondes), les tissus dont le T2 est plus long conservent un signal fort (ils apparaissent blancs), tandis que ceux avec un T2 plus court perdent plus rapidement leur signal (ils apparaissent noirs). Cela signifie que plus le TE est long, plus l'image sera sensible aux différences de T2 entre les tissus.

Le temps de répétition (TR), lui, correspond au temps entre deux impulsions successives. S'il est long (environ 2500ms, dépendant de la pondération choisie), les tissus ont le temps de retrouver leur aimantation initiale avant la prochaine impulsion.

À l'inverse, si le TR est court (environ 400ms, dépendant de la pondération choisie), cette récupération est incomplète, et cela favorise le signal des tissus dont le T1 est court, car ils récupèrent plus vite. Plus le TR est court, plus l'image sera donc influencée par les différences de T1.

c. Conclusion sur la pondération des séquences

Pour résumer simplement, si l'on veut une image principalement sensible au T1, on utilise à la fois un TR et un TE courts, ce qui mettra en valeur les tissus à T1 courts. Pour obtenir une image pondérée en T2, il faut au contraire un TR et un TE longs, ce qui mettra en avant les tissus à T2 longs. Lorsqu'on cherche à mettre en évidence la densité de protons, on choisit un TR long pour minimiser l'effet du T1 et un TE court pour réduire l'effet du T2. Cependant, le contraste selon la densité de protons reste généralement faible, car les différences en quantité d'eau entre les tissus sont limitées. Enfin, il faut garder à l'esprit qu'on ne peut pas obtenir une image purement T1 ou T2, mais plutôt un compromis entre les différents types de pondération (figure 17). Il est néanmoins plus facile d'obtenir un bon contraste en T2 qu'en T1, car les contraintes techniques empêchent d'avoir un TE suffisamment court pour isoler parfaitement le T1.

Une pondération principale en T1 donnera des informations purement anatomiques ; une pondération principale en T2 orientera vers des informations fonctionnels (état inflammatoire des tissus ; présence d'œdème ; autres).

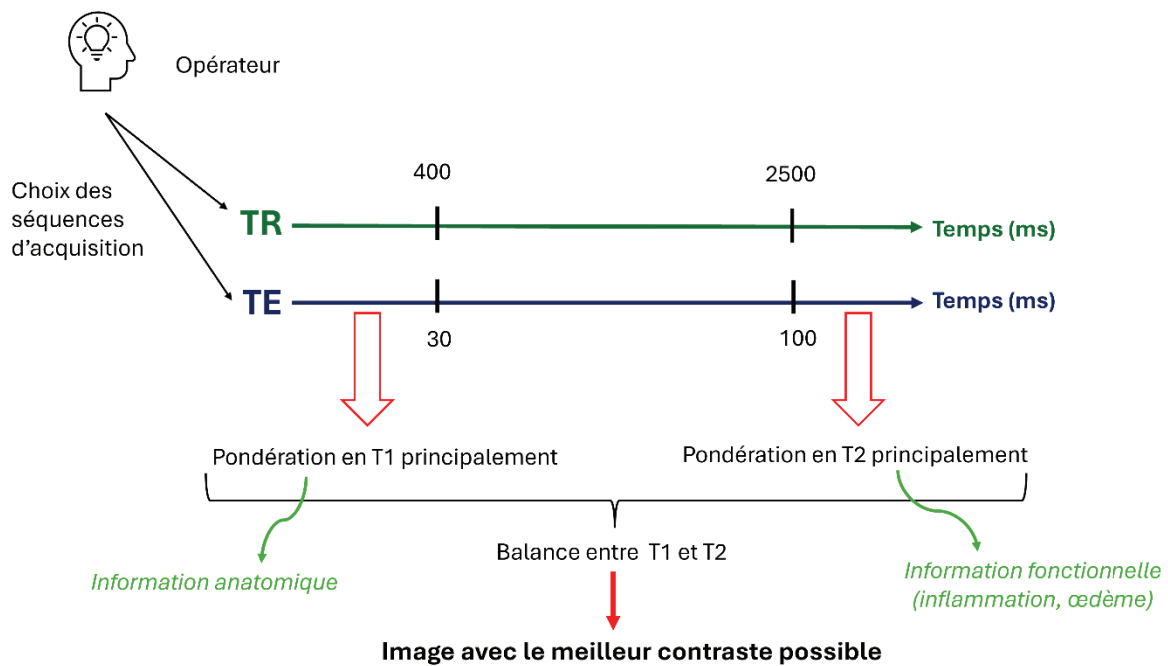


Figure 17 : Schéma simplifié de la pondération d'une image en IRM (Lincet Philomène)

3. IRM de diffusion

a. Le principe simplifié de l'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion est une technique avancée de l'IRM ayant grandement fait progresser les diagnostics par imagerie. Aujourd'hui, il s'agit d'un des outils les plus importants en neuroradiologie.

Cette méthode repose sur l'étude des trajectoires des molécules d'eau à une échelle microscopique, inférieure à la résolution millimétrique standard (Caruyer, s. d.). La diffusion représente le mouvement thermique aléatoire des molécules d'eau (mouvement Brownien). Ce mouvement dépend de divers facteurs, notamment la température et l'architecture micro environnementale.

En utilisant des séquences d'IRM adaptées et sensibles à la diffusion, les différences de diffusion entre les molécules peuvent être traduites en contraste d'images.

b. La formation d'une image par IRM de diffusion

Pour rendre les séquences d'IRM classiques sensibles à la diffusion moléculaire, deux gradients spécifiques, appelés gradients de diffusion, sont ajoutés à une séquence B0

standard. Le premier gradient introduit un décalage de phase au niveau des molécules d'eau en fonction de leur position et leur densité dans un tissu. Un second gradient est appliqué après un bref intervalle pour essayer de corriger cette variation. Si les molécules sont restées immobiles, la correction est efficace et le signal est préservé ; en revanche, si elles ont diffusé, la correction est imparfaite, entraînant une perte de signal proportionnelle au déplacement des molécules. Ainsi, plus la diffusion est importante, plus la perte de signal est marquée. La sensibilité de la séquence à la diffusion est déterminée par la valeur b , qui dépend de plusieurs paramètres techniques (intensité des gradients, durée d'application, intervalle entre les deux gradients). Le choix de la valeur b est fixée par l'opérateur en fonction du niveau de sensibilité souhaité et du type de tissu ou de pathologie étudié.

Ainsi, les gradients de diffusion sont appliqués à une séquence classique pondérée en T1 et T2, de manière à rendre le signal sensible aux déplacements des molécules d'eau. Le signal mesuré correspond alors à l'intensité de signal en T1 ou T2, modulée par les phénomènes de diffusion la perte de signal est plus marquée dans les tissus permettant plus de diffusion. Afin d'éliminer l'influence du contraste T1 et T2 et de quantifier exclusivement la diffusion, il est possible de calculer des cartes du coefficient apparent de diffusion (ADC) en combinant des images acquises par au moins deux b -values différentes (figure 18) (Huisman, 2010).

L'IRM de diffusion apporte des informations microstructurales à l'échelle cellulaire, au-delà des données anatomiques fournies par l'IRM conventionnelle. Elle permet notamment d'évaluer la cellularité des tissus : une forte densité cellulaire, comme observée dans les tumeurs, limite la diffusion de l'eau, se traduisant par un hypersignal en DWI et des valeurs d'ADC basses. À l'inverse, dans les tissus où la structure normale est altérée, comme en cas d'ischémie ou de nécrose, la diffusion devient plus libre, entraînant un hyposignal en DWI et des valeurs d'ADC élevées. Un autre avantage est sa capacité à détecter précocement les pathologies, les altérations de la diffusion précédant souvent les modifications anatomiques.

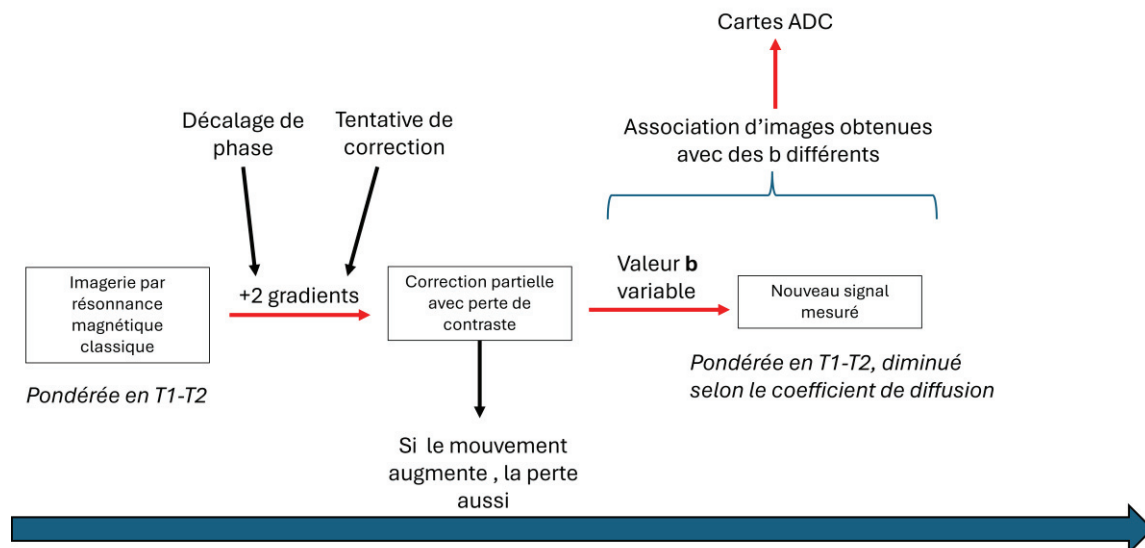


Figure 18 : Principe simplifié de la formation d'une image par IRM de diffusion (Lincet Philomène)

c. En particulier pour les lésions tumorales

Au niveau des lésions tumorales, la cellularité est accrue, ainsi la diffusion des molécules d'eau est restreinte : le coefficient de diffusion est plus faible et l'image obtenue est hypo intense (plus noire) (figure 19). Une étude de médecine humaine a comparé les coefficients de diffusion obtenus entre des IRM réalisés chez 21 patients atteints de lymphomes et ceux réalisés chez un groupe témoin de 20 patients sains. Les résultats obtenus mettent en évidence que les ADC des nœuds lymphatiques chez les patients atteints de lymphome sont significativement inférieurs à ceux obtenus chez les patients sains ($p < 0.001$). Établir une carte de coefficient de diffusion permet donc de mieux distinguer des infiltrations tumorales en comparaison à une simple IRM (Donners et al., 2021).

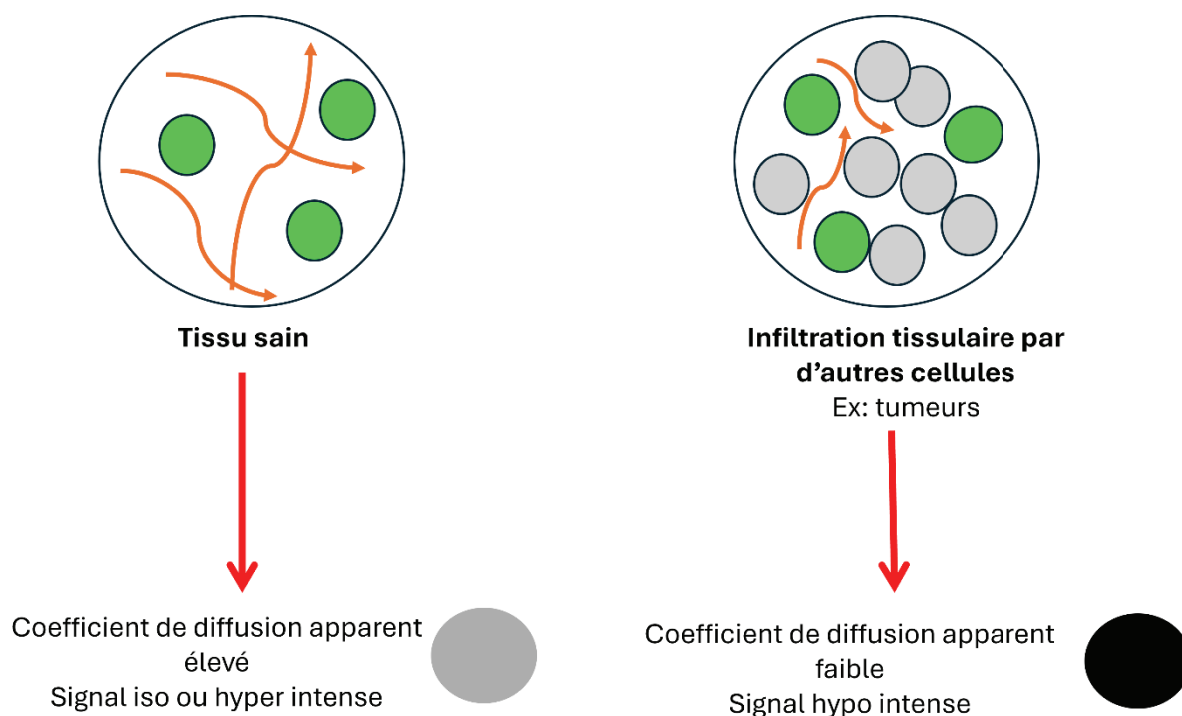


Figure 19 : Schéma du principe simplifié de l'IRM de diffusion dans un tissu sain et dans un tissu infiltré (Lincet Philomène)

4. Conclusion

L'IRM de diffusion offre de nouvelles perspectives, en apportant des informations supplémentaires par rapport à l'IRM standard. Il s'agit, ainsi, d'un examen prometteur, laissant envisager la possibilité d'un meilleur diagnostic, un meilleur suivi de certaines pathologies, voire même d'une évaluation pronostique.

III. L'IRM de diffusion en médecine humaine

L'IRM de diffusion est beaucoup utilisée en médecine humaine, notamment en neuroradiologie où elle fait partie du bilan de base. L'importance des données obtenues et la disponibilité actuelle en matériel font de cet outil un incontournable en médecine humaine.

1. Les avantages de l'IRM de diffusion en comparaison à un IRM classique

a. Sensibilité

L'IRM de diffusion présente de nombreux avantages en comparaison à l'IRM classique, démontrés dans plusieurs études.

Une étude réalisée sur 42 patients humains atteints d'un accident vasculaire cérébral aigu et 15 sujets témoins a comparé la sensibilité de détection des lésions entre ces deux méthodes d'imagerie. L'IRM de diffusion a ainsi permis de détecter les lésions ischémiques dans 98 % des cas, contre seulement 71 % des cas pour l'IRM classique (van Everdingen et al., 1998).

L'IRM de diffusion est donc significativement plus sensible pour détecter des lésions et peut donc avoir un rôle dans la détection précoce de certaines pathologies.

b. Différentiation entre une lésion maligne et une lésion bénigne

Une étude a évalué la capacité de l'IRM de diffusion à différencier des lésions bénignes et malignes chez 49 patients totalisant 70 lésions bénignes et 30 lésions malignes. Les résultats montrent une différence significative de la valeur d'ADC entre les lésions bénignes et les lésions malignes (respectivement $1,58 \pm 0,59 \text{ mm}^2/\text{s}$ et $1,14 \pm 0,33 \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0,0001$). En utilisant un seuil d'ADC de $1,39 \text{ mm}^2/\text{s}$, on obtient une spécificité de 84 % et une sensibilité de 61 % pour différencier les lésions bénignes et malignes (Askri, Lasbleiz 2006).

c. Récapitulatif de comparaison entre ces deux méthodes d'imagerie

Le tableau III récapitule les différences entre l'IRM classique et l'IRM de diffusion.

Tableau III : Différences principales entre l'IRM classique et l'IRM de diffusion (Lincet Philomène)

	IRM Classique	IRM de diffusion
Principe	Contraste basé sur les propriétés T1 et T2 des tissus	Contraste basé sur les mouvements des molécules d'eau
Type de contraste	Anatomique	Fonctionnel
Sensibilité aux lésions précoces	Moyenne	Très élevée
Différenciation bénin VS malin	Difficilement	Oui
Quantification	Très subjective	Oui avec les cartes ADC

2. Utilisation de l'IRM de diffusion en médecine humaine, lors d'atteintes neurologiques

La liste des pathologies pour lesquelles la médecine humaine a recours à l'IRM de diffusion est longue et nous ne citerons seulement que quelques exemples ici. Par exemple, lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique en phase aiguë, l'ADC sera diminuée en raison de la diminution de la mobilité des molécules d'eau. De même, l'IRM de diffusion peut être utilisée pour les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. L'IRM de diffusion est également utilisée pour la détection des abcès cérébraux ; de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et de multiples autres pathologies.

3. Utilisation de l'IRM de diffusion en médecine humaine en cas de processus néoplasiques

a. Généralités

L'IRM de diffusion est utilisée pour les pathologies tumorales ; elle permet de les identifier mais également de différencier certains types de tumeurs. La diffusion au sein des tumeurs est proportionnelle à la cellularité, ainsi les tumeurs très cellulaires telles que les lymphomes n'apparaîtront pas de la même manière que des tumeurs moins cellulaires. Il semble également exister une corrélation entre le grade tumoral et la séquence obtenue. Cette méthode apporte donc des informations diagnostiques mais aussi pronostiques (Kremer et al., 2007).

b. Comparaison avec le FDG PET Scan chez des patients atteints de lymphomes

Une étude de médecine humaine a comparé la détection des lésions tumorales et la détermination du stade entre le 18FDG PET Scan et la réalisation d'IRM de diffusion corps entier (WB-MRI), chez 61 patients atteints de lymphomes hodgkiniens ou de lymphomes diffus à grandes cellules (DLBCL). Au total, 610 régions nodulaires ont été analysées : 22 % et 21 % sont considérées positives, respectivement avec le 18FDG PET scan et le WB-MRI ; de même 78 % sont considérées négatives avec le 18FDG PET scan et 79 % avec le WB-MRI. Parmi les régions considérées positives par le WB-MRI, trois résultats sont considérés comme de faux positifs car négatifs avec le 18FDG PET scan et 124 concordent avec les résultats de ce dernier (soit 94 %) ; de

même le WB-MRI n'a pas détecté huit régions considérées positives avec le 18FDG PET scan (soit 6 %), considérées alors comme de faux positifs. Les valeurs prédictives positive et négative obtenues avec le WB-MRI sont toutes les deux de 0,98. La corrélation entre ces 2 méthodes d'études est donc de 98 %. Pour ce qui est des lésions extra-nodulaires (infiltration du foie, de la rate et de la moelle osseuse), les résultats obtenus entre le 18FDG PET scan et le WB-MRI sont exactement les mêmes, les valeurs prédictives positive et négative sont donc de 1.00 et la corrélation entre les deux méthodes de 100 %. La détermination du stade avec les deux méthodes a abouti aux mêmes résultats avec encore une fois une corrélation de 100% (Maccioni et al., 2023). Les résultats obtenus entre l'IRM de diffusion corps entier et le PET scan sont donc très proches, ce qui souligne la possibilité prometteuse, de remplacer un examen irradiant par un examen n'utilisant pas de radiation.

Une autre étude, également réalisée en médecine humaine, sur 15 patients atteints de DLBCL et utilisant les résultats obtenus avec un FDG PET scan comme référence, montre que les résultats sont concordants pour 277 régions (soit 94 %) avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 94 %. Parmi les 82 régions ganglionnaires considérées comme positives avec les deux méthodes d'imagerie, 73 apparaissaient hypo-intenses sur la carte ADC. Cette étude permet donc de montrer que dans le but de statuer sur le stade du lymphome avant le traitement, les résultats obtenus par IRM de diffusion sont proches de ceux obtenus avec le FDG PET scan. (Lin, 2010).

Le PET scan reste pour le moment l'examen le plus fréquemment utilisé pour établir le bilan d'extension chez des patients atteints de lymphomes en médecine humaine mais l'IRM de diffusion présente des résultats très intéressants.

c. Une méta analyse comparative

Une méta-analyse incluant 338 patients atteints de lymphomes a permis de mettre en évidence une très bonne corrélation entre l'IRM de diffusion corps entier et le 18FDG PET-scan pour l'évaluation et la stadification de la maladie, avec une exactitude de 98 % pour les deux méthodes lors de la réalisation du bilan d'extension de lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens. Par ailleurs cette méta-analyse montre que l'IRM de diffusion présente une meilleure précision pour détecter des infiltrations de la moelle osseuse. Les résultats sont également meilleurs avec l'IRM de diffusion pour les lymphomes indolents ou n'absorbant pas le ¹⁸F-FDG ; avec une exactitude de 96 % et

98 % respectivement contre 87 % et 60 % avec l'utilisation du FDG PET-scan (Wang et al., 2018).

4. Les limites de l'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion présente toutefois des limites.

Une étude évoquée un peu plus haut note les difficultés au niveau des interprétations des images thoraciques ; les petits ganglions proches du cœur et des poumons donnaient souvent de faux signaux avec un haut coefficient de diffusion. On note également la diminution de sensibilité (81 %) lorsque l'on combine l'analyse ADC à la mesure de taille des ganglions (Lin, 2010).

De plus, des artefacts peuvent apparaître sur les images, les deux principaux étant le flou et la distorsion de l'image, sans oublier les artefacts de mouvements (Wu & Miller, 2017). La distorsion de l'image peut avoir un impact sur la détermination précise de la localisation des lésions et donc sur le pronostic ou encore sur la mise en place d'une radiothérapie (Leibfarth et al., 2018).

Il est également particulièrement difficile d'obtenir un rapport signal/bruit élevé, ce qui implique des difficultés pour obtenir des données d'IRM à haute résolution spatiale (Wu & Miller, 2017).

Enfin, la diffusion peut être difficile à quantifier et une étude a démontré que les approximations utilisées par les modèles basés sur l'ADC peuvent être inadéquates, en particulier lorsque le signal est affecté par un faible rapport signal/bruit ou par des difficultés à mesurer avec précision la phase du signal (Liu et al., 2005).

Ainsi, l'IRM de diffusion est une technique d'imagerie prometteuse, pour laquelle des améliorations sont encore nécessaires et de nombreuses études sont en cours.

5. Récapitulatif des avantages et des inconvénients

Le tableau IV récapitule tous les avantages et les inconvénients de l'IRM de diffusion corps entier, évoqués précédemment.

Tableau IV : Avantages et inconvénients de l'IRM de diffusion (Lincet Philomène)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Très bonne corrélation entre l'IRM de diffusion et le FDG PET-scan • Exactitude de 98% pour la réalisation du bilan d'extension (similaire au FDG PET-scan) • Absence d'exposition à des agents radioactifs • Examen unique corps entier • Information fonctionnelle sur la cellularité des tissus et non seulement anatomique 	<ul style="list-style-type: none"> • Performance diagnostique inférieure à celle du FDG PET-scan pour les lésions intrathoraciques • Difficultés à évaluer avec précision la taille des lésions • Absence de standardisation • Présence d'artéfacts possible • Nécessité de réaliser une anesthésie générale en médecine vétérinaire

IV. Exemples d'utilisation en médecine vétérinaire

L'IRM de diffusion est en expansion en médecine vétérinaire depuis plusieurs années.

1. Utilisation pour l'évaluation des tissus cérébraux

L'IRM est l'examen de choix pour évaluer les lésions neurologiques et l'IRM de diffusion semble disposer d'un potentiel clinique important. Plusieurs thèses se sont penchées sur le sujet ces dernières années. Une première a été rédigée en 2016 et a permis la réalisation de tracés tractographiques (cartes mettant en évidence les voies neuronales) de la substance blanche du cheval *ex vivo* (Labelle, 2016). Une seconde

rédigée en 2019 a évalué la faisabilité de l'IRM de diffusion chez le chat, ce qui a permis de réaliser des tracés tractographiques chez cette espèce (Martenne-Duplan, 2019).

Plusieurs études ont également été publiées. Par exemple, en 2023, une étude portant sur 26 chiens atteints d'épilepsie idiopathique et 24 chiens témoins, a montré des variations significatives ($p=0.027$) de l'indice de diffusion des tissus cérébraux entre les deux groupes de chiens (Beckmann et al., 2023).

L'objectif est de développer cet examen d'imagerie qui pourrait par la suite se présenter comme un examen complémentaire pertinent pour l'étude des affections neurologiques.

2. Utilisation pour d'autres affections pathologiques

Une étude a été réalisée en 2024 sur le diagnostic des tympanokératomes chez le chien par IRM de diffusion. L'étude a évalué 62 oreilles, 32 présentaient un tympanokératome et 26 n'en présentaient pas. L'IRM de diffusion a montré une sensibilité de 94.4% et une spécificité de 53.8%. La sensibilité est donc intéressante, en revanche la spécificité est faible en comparaison à celle obtenue dans les études humaines. L'IRM de diffusion semblerait être un bon examen pour exclure un tympanokératome mais pas pour confirmer le diagnostic (Coeuriot et al., 2024).

3. Utilisation en oncologie vétérinaire

Actuellement l'IRM de diffusion en oncologie vétérinaire est en cours d'évaluation.

En 2014, une IRM de diffusion a été réalisée chez dix beagles cliniquement normaux dans le but d'évaluer la distribution de la diffusion dans le cerveau canin sain (Hartmann et al., 2014).

Peu d'études vétérinaires existent, à ce jour, pour les tumeurs non-neurologiques. Il existe une étude publiée à ce propos qui a évalué le potentiel de l'IRM de diffusion pour détecter des métastases. L'étude a été réalisée sur une petite population, comprenant huit chiens ; 20 nœuds lymphatiques (dont six métastatiques et 20 bénins)

ont été étudiés. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les nœuds lymphatiques malins et ceux bénins (Stahle et al., 2019).

Cette technique est émergente et des recherches sont nécessaires pour établir son efficacité et définir des protocoles adaptés aux diverses néoplasies.

Ainsi les études portant sur l'IRM de diffusion en médecine vétérinaire se multiplient. Cet examen reste à ce jour assez méconnu et des recherches sont nécessaires afin de pouvoir en exploiter le potentiel clinique.

PARTIE 3

ETUDE PROSPECTIVE

I. Introduction

Le lymphome est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez le chien. Environ 80 % des chiens ayant un lymphome sont atteints par une forme multicentrique de haut grade et présentent une adénomégalie périphérique généralisée. Plusieurs facteurs pronostiques sont identifiés, expliquant en partie, l'importante variabilité de la réponse au traitement et de la durée de survie. Aujourd'hui, l'absence de consensus quant à leur prise en charge, le protocole de traitement et notamment la réalisation du bilan d'extension, pose problème dans la comparaison des études.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion est, à l'heure actuelle, devenue un examen incontournable en médecine humaine et ce dans plusieurs domaines (notamment en neurologie), mais également en oncologie ces dernières années. Cet examen d'imagerie repose sur la manière dont diffuse les molécules d'eau au sein d'un tissu, il permet d'obtenir des images précises, caractérisant des déplacements de l'ordre du micromètre et donnant une information sur la cellularité des tissus. L'IRM possède de nombreux avantages par rapport à d'autres examens dont le plus important reste son absence de radiation (en comparaison au PET-scan), ce qui en fait un examen très intéressant lors de pathologies telles que des processus néoplasiques nécessitant un suivi rapproché.

L'objectif de cette étude est de comparer les informations obtenues lors de la réalisation d'IRM de diffusion corps entier chez des chiens atteints de lymphomes multicentriques de haut grade, par rapport à celles obtenues via la méthode classiquement utilisée pour établir un bilan d'extension en oncologie vétérinaire à ce jour (radiographies pulmonaires ; échographie abdominale ; cytoponctions rate, foie et ganglions ; numération formule sanguine et myélogramme). On cherche à objectiver si le stade déterminé est le même. Serait-il possible de remplacer tous ces examens par un examen unique et moins invasif ? Les informations obtenues sont-elles plus ou moins précises ou bien identiques ? Le deuxième objectif consiste à caractériser les paramètres de l'IRM de diffusion permettant d'évaluer correctement les lymphomes multicentriques.

II. Matériels et méthodes

1. Conception de l'étude.

a. Critères d'inclusion

Cette étude pilote prospective, menée en un seul lieu, a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel de VetAgro Sup (Lyon, France). Afin de permettre l'inscription à l'essai, les propriétaires ont dû fournir un consentement éclairé écrit. Les chiens éligibles à l'inclusion dans cette étude devaient remplir 3 critères :

- 1- Un diagnostic cytologique ou histologique de lymphome multicentrique de haut grade, jamais traité à ce jour.
- 2- La planification d'un traitement de chimiothérapie multi-agents.
- 3- Un animal considéré stable par le vétérinaire traitant, permettant une anesthésie générale.

Les chiens étaient exclus de l'étude s'ils avaient préalablement reçu un traitement antinéoplasique ou s'ils présentaient des comorbidités graves telles que d'autres cancers, une maladie cardiaque, hépatique ou rénale avancées. Les patients ayant déjà reçu des corticoïdes pouvaient rester inclus dans l'étude à condition de toujours présenter une atteinte multicentrique détectable.

Les patients ont été inclus dans l'étude entre octobre 2022 et décembre 2023.

b. Stadification initiale

Lors de l'inclusion dans l'étude, une évaluation complète de chaque patient a permis de statuer sur le stade clinique du lymphome avant la mise en place d'un traitement. Cette évaluation correspond à un examen clinique complet, une numération formule sanguine avec une lecture de frottis sanguin, une biochimie sanguine, une échographie abdominale et 3 radiographies thoraciques (face et profils) réalisés sur un animal vigile. Puis dans un second temps, des cytoponctions par aspiration à l'aiguille fine échoguidée de la rate et du foie, un myélogramme et une IRM de diffusion corps entier ont été réalisés sous anesthésie générale. Le stade clinique a ensuite été défini selon la classification proposée par l'OMS (tableau V).

Tableau V : Classification pour la stadification des lymphomes multicentriques canins selon l'OMS (Lincet Philomène)

Stade	Présentation clinique
Stade 1	Infiltration limitée à un seul nœud lymphatique/ organe lymphoïde
Stade 2	Infiltration régionale de plusieurs nœuds lymphatiques
Stade 3	Poly-adénomégalie généralisée
Stade 4	Infiltration de la rate et/ou du foie
Stade 5	Infiltration sanguine et/ou de la moelle osseuse et/ou d'organes non lymphoïdes
Sous-stades	Présentation clinique
a	Absence de signe systémique
b	Présence de signes systémiques

c. Protocole de chimiothérapie

Les patients ont ensuite été traités avec un protocole standard de chimiothérapie multi-agents L-CHOP ou L-COP détaillés dans le tableau VI. Le protocole de traitement a été décidé en fonction des préférences du propriétaire, à la suite d'une discussion avec l'équipe d'oncologues de VetAgro Sup.

Tableau VI : Détails du premier cycle des protocoles L-CHOP et L-COP utilisés chez la population d'étude (Lincet Philomène)

COP	Semaine				
	0	1	2	3	4
L-asparaginase 400UI/kg IM	X				
Vincristine 0.75mg/m² IV		X	X	X	X
Cyclophosphamide 250mg/m² Per os (PO)		X			X
Prednisolone 1mg/kg PO q24h	X	X	X	X	X
CHOP	Semaine				
	0	1	2	3	4
L-asparaginase 400UI/kg IM	X				
Vincristine 0.7mg/m² IV		X		X	
Cyclophosphamide 250mg/m² PO			X		
Doxorubicine 30mg/m² IV					X
Prednisolone PO (a)	X	X	X	X	X

(a) Posologie de la prednisolone : 2mg/kg q24h pendant la semaine 0 ; 1.5mg/kg q24h pendant la semaine 1 ; 1mg/kg q24h pendant la semaine 2 ; 0.5mg/kg q24h pendant la semaine 3 ; 0.5mg/kg q48h pendant la semaine 4.

Avant chaque séance de chimiothérapie, une numération formule sanguine a été réalisée afin de vérifier l'absence de neutropénie, condition nécessaire pour l'administration d'un agent de chimiothérapie. Par ailleurs, la fonction cardiaque des patients recevant de la doxorubicine était vérifiée via la mesure de la fraction de raccourcissement avant l'administration de la molécule.

Il existe une classification standardisée des effets indésirables des médicaments et traitements utilisés lors de thérapies anti-cancéreuses, nommée VCOG-CTCAE v2 (Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events). Les effets secondaires de chaque individu ont donc été gradés selon cette classification dont les effets majeurs et leurs grades sont rappelés dans le tableau VII.

Tableau VII : Effets indésirables des médicaments et traitements utilisés lors de thérapies anti-cancéreuses selon la classification CTCAE (Lincet Philomène)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neutropénie	Limite basse usuelle > Nombre de neutrophiles > 1,5x10 ⁹ /L	1,5x10 ⁹ /L > nombre de neutrophiles > 1x10 ⁹ /L	1,1x10 ⁹ /L > nombre de neutrophiles > 0,5x10 ⁹ /L	Nombre de neutrophiles < 0,5x10 ⁹ /L	Décès
Anorexie	Perte d'appétit mais pas de modification des habitudes alimentaires	Altération de la prise alimentaire sans perte de poids significative, nécessitant une supplémentation nutritionnelle orale	Associée à une perte de poids significative ou à une malnutrition nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale	Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Diarrhée	Augmentation du nombre de selles émises par jour, jusqu'à 4 supplémentaires par rapport à l'état initial, légère augmentation du volume	Augmentation du nombre de selles émises par jour, 4 à 6 supplémentaires par rapport à l'état initial, augmentation modérée du volume	Augmentation du nombre de selles émises par jour, de 7 à plus par rapport à l'état initial, incontinence, hospitalisation requise, augmentation sévère du volume	Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

d. Réévaluation à la fin du traitement

Une semaine après la quatrième séance de chimiothérapie, un deuxième bilan d'extension avec stadification a été réalisé pour chaque patient, avec les mêmes examens que ceux réalisés avant la mise en place du traitement. La réponse au traitement a été déterminée en utilisant les critères établis dans le consensus publié par le Veterinary Comparative Oncology Group à propos des lymphomes multicentriques canins (Vail et al., 2010).

e. Protocole global de l'étude

La figure 20 représente le protocole global suivi pour chaque individu inclus dans l'étude.

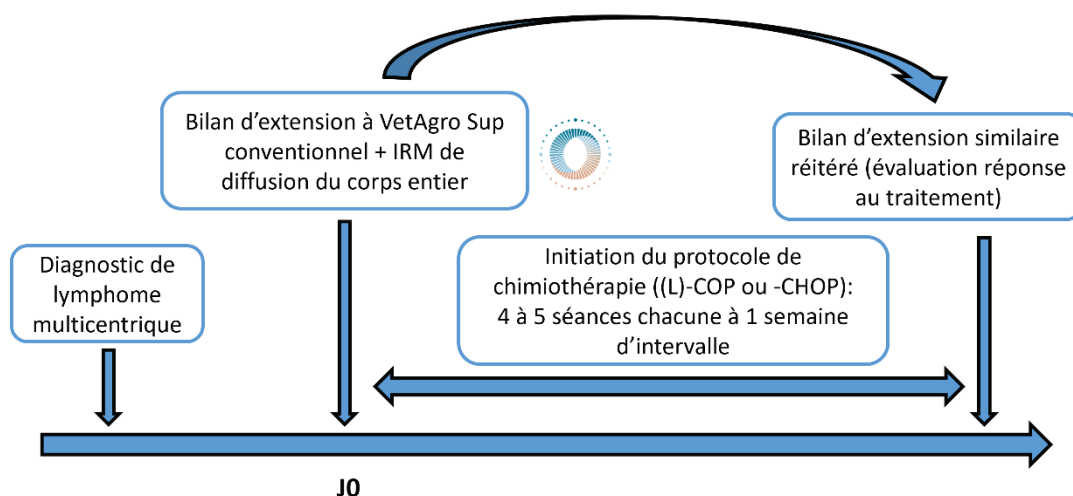


Figure 20 : Protocole réalisé pour chaque individu inclut dans l'étude (Bernardo Marques Grégoire)

2. Procédure de réalisation de l'IRM

Les IRM ont été réalisées sous anesthésie générale avec un protocole de sédation adapté à chaque animal en fonction de ses comorbidités.

L'acquisition IRM a été réalisée à l'aide d'un appareil IRM 1.5 TESLA (Signa Explorer, General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, États-Unis) équipé d'une antenne flexible à 16 canaux. Le patient a été placé en décubitus ventral dans un dispositif adapté. Pour couvrir l'ensemble du corps, 2 champs de vision ont été utilisés. Le premier, était centré sur le thorax et l'abdomen ; le second sur la tête. Le temps d'acquisition total moyen était d'environ 20 minutes.

Le protocole d'acquisition standard comprenait une séquence Dixon 3D dorsale pondérée en T1, nommée séquence LAVA, ce qui permettait d'obtenir les informations anatomiques. L'imagerie de diffusion transversale des deux champs de vision a été acquise par séquences écho planaires monocoupes utilisant cinq valeurs de b différentes (0 ; 50 ; 600 ; 1000 et 1400 s/mm²) définies telle que : TR = (4500-9517ms), TE = 77.6ms, angle de bascule = 90°, épaisseur de coupe = 6.0mm et matrice = 100 x 200 (soit une taille de pixel = 1.9mm x 3.8mm).

L'imagerie dorsale 3D pondérée en T1 Dixon, ainsi que les cartes après traitement d'imagerie de diffusion d'ADC centrée sur le thorax, l'abdomen et la tête, ont été

fusionnées pour générer une image corps entier. Les régions se chevauchant ont été superposées puis fusionnées à l'aide de la méthode classique de mélange alpha qui crée un tableau 3D progressivement décroissant de valeurs alpha (c'est-à-dire des valeurs de 1 à 0) de taille similaire (figure 21).

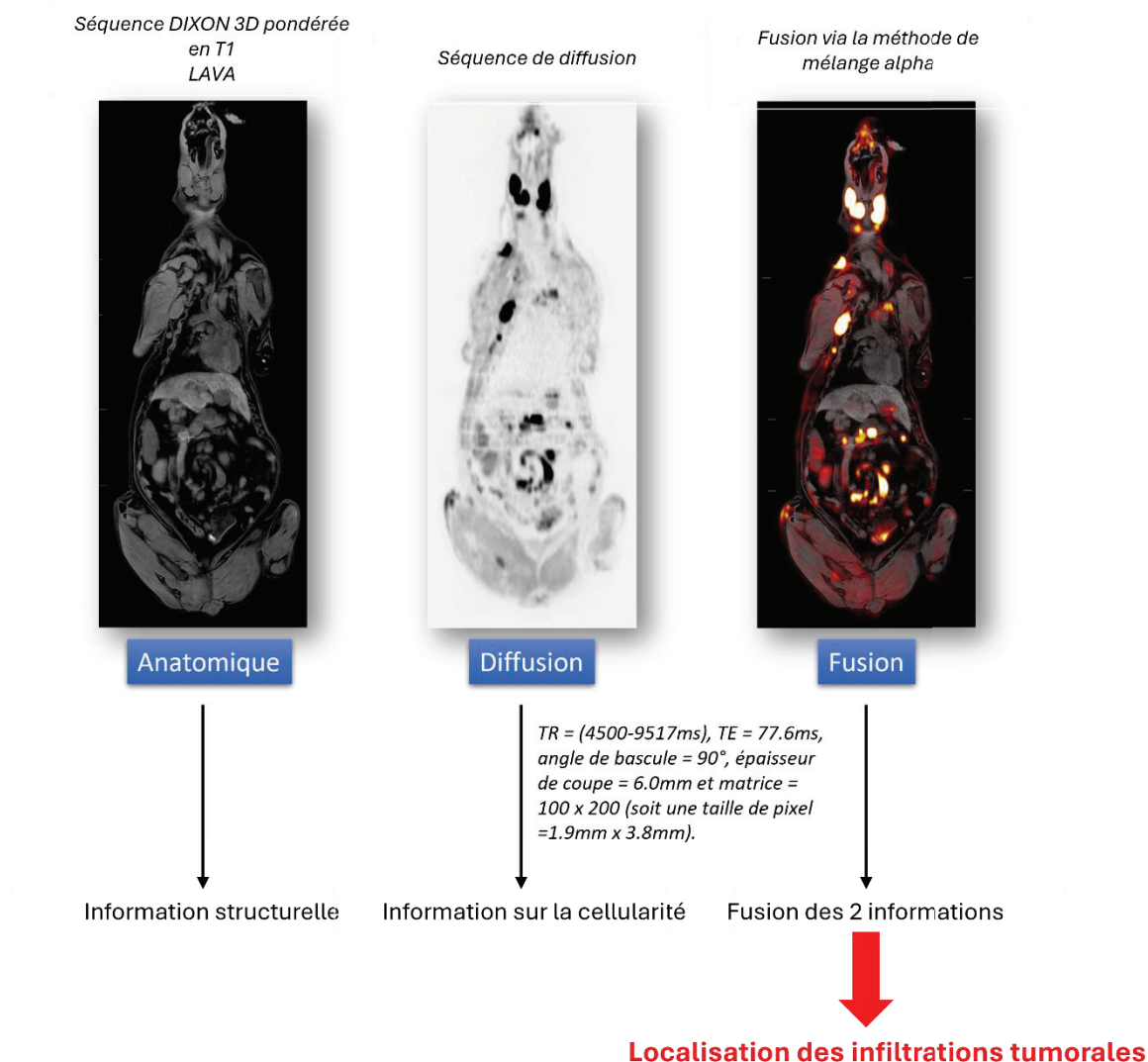


Figure 21 : Processus d'acquisition des images IRM (Lincet Philomène)

Les images d'IRM de diffusion ont été analysées rétrospectivement par un seul imageur, aveugle aux résultats de la stadification conventionnelle. Pour chaque chien, les structures anatomiques suivantes ont été évaluées sur l'IRM de diffusion : les nœuds lymphatiques mandibulaires, rétropharyngiens, cervicaux superficiels, sternaux, trachéobronchiques, médiastinaux crâniens, hépatiques, spléniques, mésentériques, iliaques médians, inguinaux et poplités, ainsi que le foie, la rate et la

moelle osseuse. Pour chaque site, deux critères ont été enregistrés : la taille et l'intensité du signal en diffusion. L'intensité du signal a été comparée à une structure de référence selon la localisation : moelle épinière pour les structures abdominales et thoraciques, et la glande salivaire pour les structures de la tête et du cou.

III. Résultats

1. Population étudiée et méthode diagnostique.

La population d'étude était initialement constituée de six chiens atteints d'un lymphome multicentrique de haut grade. Après consentement et inclusion, un des chiens a été exclu de l'étude car la cytologie d'un nœud lymphatique (suite à une cytoponction réalisée par aspiration à l'aiguille fine) a permis de mettre en évidence une atteinte par une deuxième maladie concomitante : un carcinome métastatique. Finalement cinq chiens ont été inclus dans l'étude.

Les informations concernant le signalement de chaque chien sont récapitulées dans le tableau VIII. La population d'étude est ainsi constituée de deux mâles entiers, un mâle castré et deux femelles stérilisées. Les races représentées sont les suivantes : Berger Allemand ; Berger Australien ; Epagneul Japonais ; Jack Russel Terrier et Beauceron. L'âge médian lors du diagnostic est neuf ans (allant de huit à 11 ans et demi) et le poids médian est de 25,6 kg (allant de 6,4 kg à 45 kg).

Un diagnostic de lymphome multicentrique de haut grade est posé, pour trois parmi les cinq chiens (60 %), par histologie, à la suite de biopsies de nœuds lymphatiques. Pour les deux autres chiens, le diagnostic de lymphome multicentrique de haut grade est fait suite à l'étude cytologique de cytoponctions de nœuds lymphatiques à l'aiguille fine. Pour deux chiens, un immunophénotypage a été réalisé (par cytométrie de flux pour l'un et par immunohistochimie pour l'autre) mettant en évidence une atteinte par un lymphome de type B dans les deux cas. Enfin, deux chiens ont reçu de la prednisolone préalablement à l'inclusion dans l'étude.

Tableau VIII : Signalement, méthode diagnostic et traitement préalable pour chaque individu inclut dans l'étude (Lincet Philomène)

	Age (année)	Race	Poids	Sexe	Méthode de diagnostic	Immunophénotypage	Traitement avant l'inclusion dans l'étude
Chien 1	9,25	Berger Allemand	45kg	MC	Cytologie des nœuds lymphatiques mandibulaires		Prednisolone 0,5mg/kg SID, pendant 10jours
Chien 2	11,5	Jack Russel Terrier	6,4kg	M	Biopsie du nœud lymphatique mandibulaire gauche		
Chien 3	11	Berger Australien	35,6kg	MC	Biopsie des nœuds lymphatique pré- scapulaire et poplitée gauches		
Chien 4	8	Epagneul Japonais	10kg	FS	Cytologie des nœuds lymphatiques mandibulaires, pré- scapulaires et poplités	Cytométrie de flux : lymphome à cellules B (CD21+)	
Chien 5	9	Beauceron	25,6kg	FS	Biopsie du nœud lymphatique mandibulaire gauche	Immunohistochimie : lymphome à cellules B (CD79+)	Prednisolone (posologie non renseignée)

MC : mâle castré ; M : mâle entier ; FS : femelle stérilisée

2. Stade Clinique

Plusieurs examens ont été réalisés pour chaque individu permettant de déterminer le stade initial du lymphome, selon la classification de l'OMS.

a. Examen clinique

L'examen clinique a révélé une adénomégalie périphérique généralisée chez tous les chiens et la présence de signes systémiques chez les chiens un, deux et cinq (tableau IX).

Tableau IX : Anomalies lors de l'examen clinique avant la mise en place d'un traitement (Lincet Philomène)

	Palpation des nœuds lymphatiques	Etat général
Chien 1	Adénomégalias mandibulaire, pré-scapulaire et poplitée bilatérales	Abattement
Chien 2	Adénomégalias mandibulaire, pré-scapulaire, inguinale et poplités bilatérales	Abattement
Chien 3	Adénomégalias mandibulaire, pré-scapulaire, poplitée, axillaire et inguinale bilatérales	Alerte, bon état général
Chien 4	Adénomégalias mandibulaire, pré-scapulaire, inguinale et poplitée bilatérales.	Alerte, bon état général
Chien 5	Adénomégalias mandibulaire, pré-scapulaire et poplitée bilatérales.	Abattement

b. Analyses sanguines, frottis sanguin et myélogramme.

Les numérations formules sanguines ont montré une légère anémie chez le chien numéro cinq. Le reste des numérations formules sanguines étaient dans les normes.

Le frottis sanguin a mis en évidence la présence de cellules blastiques chez le chien numéro un. Chez ce même chien, le myélogramme a montré une infiltration de la moelle osseuse par des lymphoblastes. Pour le chien numéro 3, le myélogramme a également mis en évidence une infiltration avec 20 % de blastes dans la moelle osseuse. Pour les trois autres chiens, les myélogrammes et frottis sanguins ne montrent pas d'anomalie.

Les biochimies sanguines ne montraient pas d'anomalies pour les cinq patients (tableau X).

Tableau X : Résultats des analyses sanguines et du myélogramme pour chaque individu (Lincet Philomène)

	NFS	Frottis sanguin	Biochimie	Myélogramme
Chien 1	VU	Cellules blastiques en circulation	VU	Infiltration par des lymphoblastes
Chien 2		Absence d'anomalie		Absence d'anomalie
Chien 3				Infiltration par des lymphoblastes (20 %)
Chien 4				Absence d'anomalie
Chien 5	Anémie très discrète (Hg = 11,5g/dL)			

c. Echographie abdominale et radiographies thoraciques

Deux des cinq chiens (40 %) ont présenté une anomalie en lien avec une infiltration lymphomateuse sur les radiographies thoraciques. Chez un des chiens une cardiomégalie sans lien avec une néoplasie a été remarquée. L'échographie abdominale a mis en évidence une adénomégalie des nœuds lymphatiques intra-abdominaux chez tous les chiens. Une hépatomégalie a été révélée chez un chien et la présence de nodules hypoéchogènes dans le parenchyme hépatique chez deux chiens (40 %). Une infiltration splénique conférant à la rate un aspect en « nid d'abeille » est notée chez trois chiens sur les cinq (60 %). On notera que plusieurs anomalies sans lien évident avec une infiltration lymphomateuse sont notées (nodules testiculaires chez le chien mâle entier et hypertrophie prostatique chez les chiens mâles castrés). Tous ces éléments sont récapitulés dans le tableau XI.

Tableau XI : Récapitulatifs des anomalies visualisées aux examens d'imageries classiques lors du bilan d'extension initial (Lincet Philomène)

	Anomalies lors de l'échographie abdominale	Anomalies lors des radiographies thoraciques
Chien 1	hétérogénéité discrète du parenchyme splénique; adénopathie iliaque médiale droite, jéjunale; hépatomégalie légère et hétérogénéité du parenchyme hépatique, hypertrophie prostatique.	adénopathie sternale opacification interstitielle diffuse marquée notamment en regard des lobes caudo-dorsaux (figure 22)
Chien 2	parenchyme hépatique discrètement hyperéchogène présentant des nodules hypoéchogènes bien délimités (4mm diam) (figure 23) ; parenchyme splénique hétérogène présentant un aspect en nid d'abeille et de taille légèrement augmentée (figure 23) ; épaissement diffus des muqueuses duodénales jéjunales; duodénum proximal festonné; nœuds lymphatiques gastriques, hépatiques (figure 23), pancréatico duodénales et iliaques médiaux de tailles augmentées et hétérogènes , hypertrophie prostatique et parenchyme hyperéchogène et hétérogène avec multiples cavités anéchogènes dans les lobes gauche et droit et masse hypoéchogène multi cavaire en périphérie du lobe gauche.	cardiomégalie avec ectasie atriale gauche
Chien 3	poly adénomégalie mésentérique marquée, nodules spléniques et nodules testiculaires.	
Chien 4	Adénopathie mésentérique sévère généralisée associée à une panniculite diffuse (figure 24), particulièrement en région péri-nodale. Aspect en nid d'abeille du parenchyme splénique, compatible avec une infiltration néoplasique; masse hépatique au sein d'un lobe hépatique droit, de grande taille et homogène (figure 24), associé à de multiples nodules hyperéchogènes au sein du parenchyme hépatique.	Elargissement modéré du médiastin (figure 24), suspicion de surélévation sus-sternal
Chien 5	Hypertrophie splénique, multiples nodules et plages hypoéchogène disséminés au sein du parenchyme conférant un aspect en nid d'abeille; nœuds lymphatiques jéjunaux et iliaques médiaux droit et gauche de tailles augmentées (NL jéjunaux 3,6mm, 5,3mm, 6mm; iliaques médiaux D: 12mm, G : 9,4mm)	

Chien numéro 1 pré-traitement

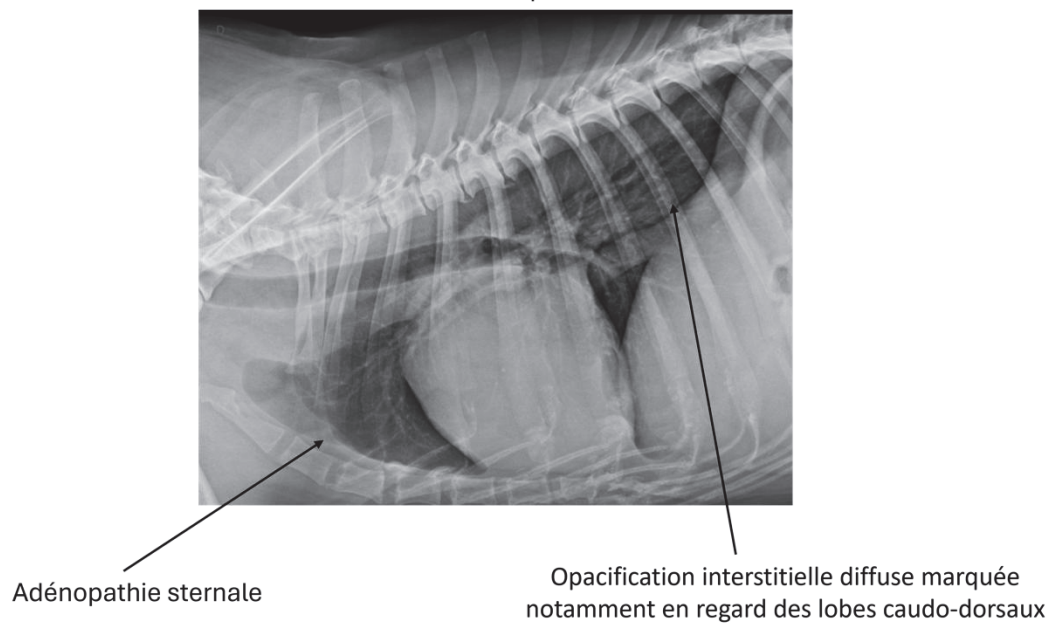


Figure 22 : Anomalies visibles à la radiographie thoracique du chien 1 à l'état initial (Lincet Philomène)

Chien numéro 2 pré-traitement

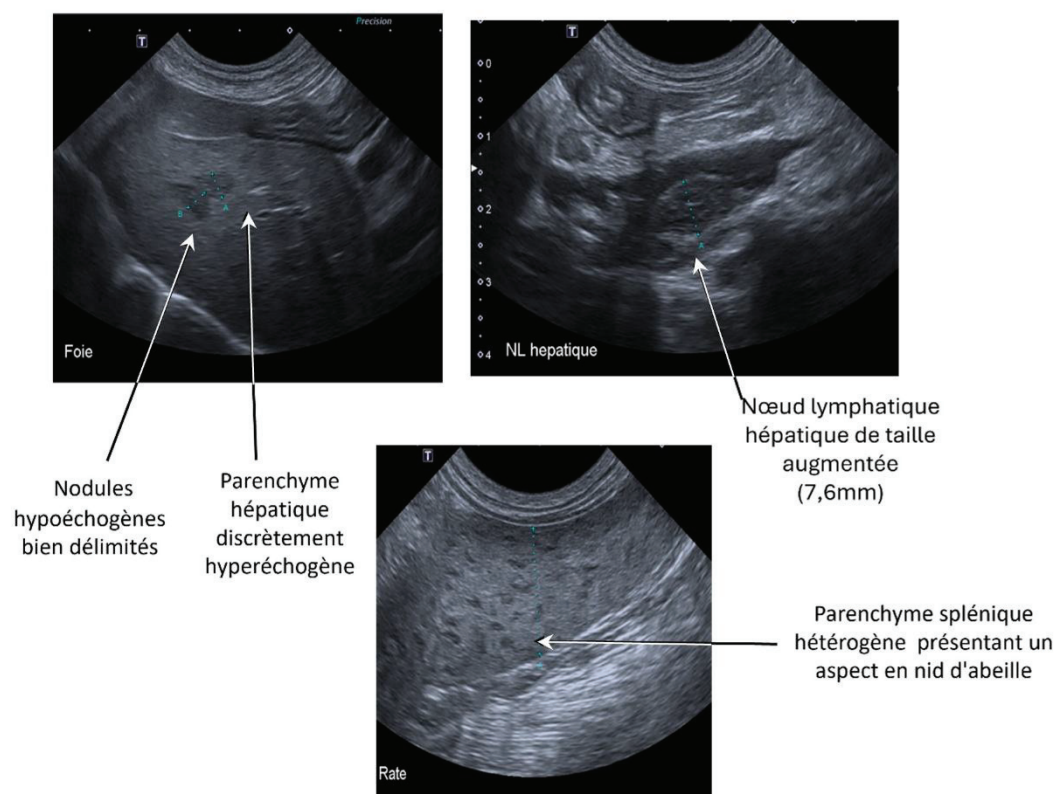


Figure 23 : Anomalies visibles à l'échographie et à la radiographie du chien 2 à l'état initial (Lincet Philomène)

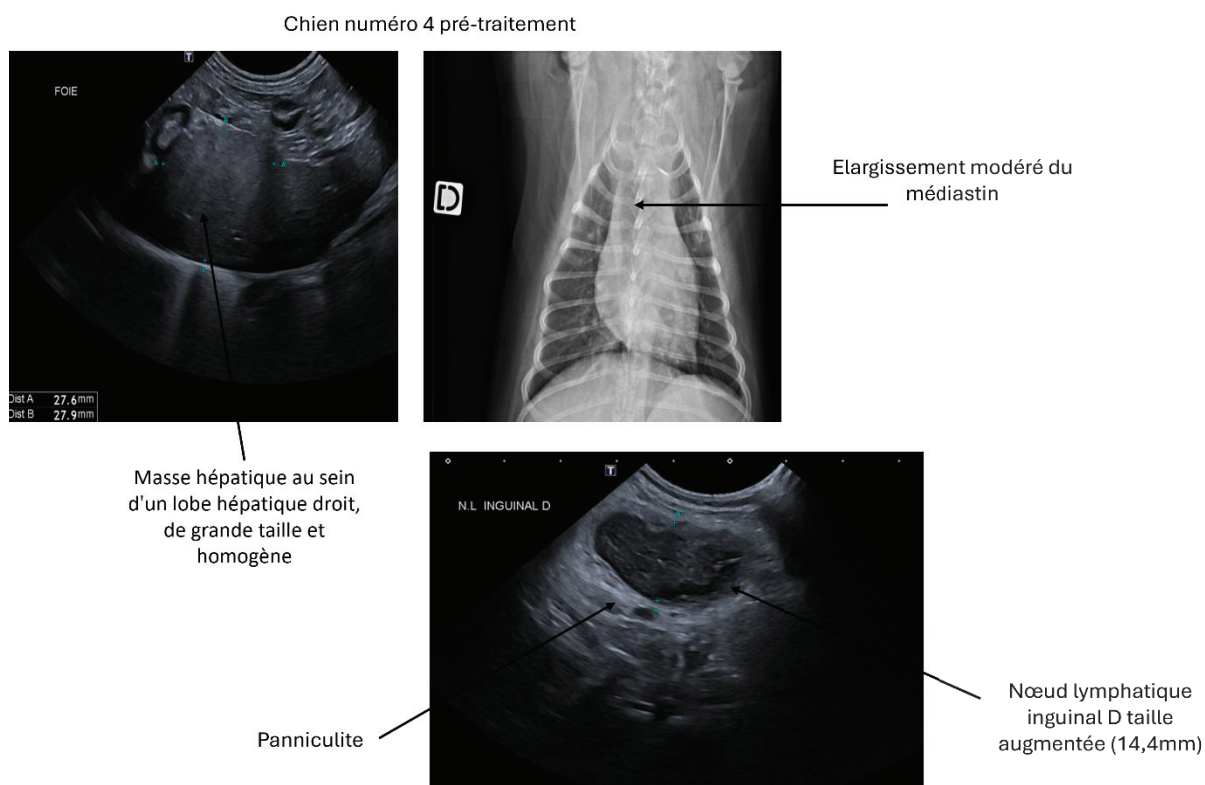


Figure 24 : Anomalies visibles à l'échographie abdominale du chien 4 à l'état initial (Lincet Philomène)

Les images échographiques et radiographiques sont présentées en plus grand format dans les annexes 1, 2 et 3.

d. Cytologie de la rate et du foie

Les cytologies de la rate et du foie ont révélé une infiltration par des lymphocytes tumoraux chez tous les chiens inclus dans l'étude.

e. Détermination du stade initial

Tous ces résultats (récapitulés dans le tableau XII) permettent d'obtenir le stade clinique de chaque chien.

Le chien un présente une poly adénomégalie généralisée, une infiltration de la rate et du foie. Les radiographies thoraciques révèlent une adénopathie sternale et une opacification interstitielle diffuse marquée, notamment en regard des lobes caudaux-

dorsaux, compatible avec une infiltration néoplasique. L'échographie abdominale met en évidence une hétérogénéité discrète du parenchyme splénique ; une adénopathie iliaque médiale droite et jéjunale ; une légère hépatomégalie et une hétérogénéité du parenchyme hépatique. Le myélogramme met en évidence une infiltration de la moelle osseuse par des lymphoblastes ; de même des cellules blastiques (8,4 %) sont retrouvées au frottis sanguin. Enfin, un abattement marqué est noté à l'admission. Le patient un est donc atteint d'un lymphome multicentrique à grandes cellules de haut grade de stade initial Vb.

Le chien deux présente une poly adénomégalie généralisée ; une infiltration de la rate et du foie. L'échographie abdominale met en évidence un parenchyme hépatique discrètement hyperéchogène contenant des nodules hypoéchogènes bien délimités ; un parenchyme splénique hétérogène présentant un aspect en nid d'abeille et une légère splénomégalie ; un épaississement diffus des muqueuses duodénales et jéjunales ; un duodénum proximal festonné et une adénomégalie intra-abdominale généralisée et marquée. Enfin, un abattement et de la dysorexie sont rapportés par les propriétaires au stade initial. Le patient deux est donc atteint d'un lymphome multicentrique à grandes cellules, de haut grade et de stade initial IV b.

Le chien trois présente une poly adénomégalie généralisée ; une infiltration de la rate et du foie. L'échographie abdominale met en évidence une poly adénomégalie intra-abdominale marquée, ainsi que la présence de nodules spléniques. Le myélogramme montre une infiltration de la moelle osseuse par des lymphoblastes. Un bon état général est rapporté par ailleurs. Le patient trois est donc atteint d'un lymphome multicentrique, à moyennes et grandes cellules, de haut grade et de stade initial V a.

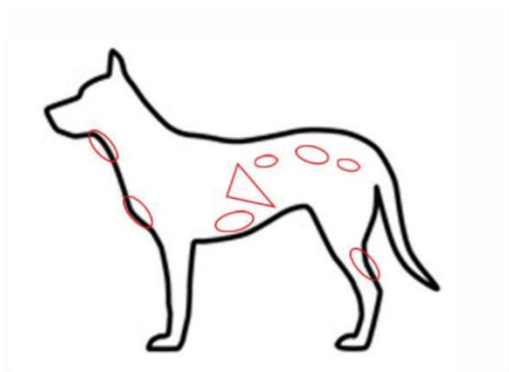
Le chien quatre présente une poly adénomégalie généralisée ; une infiltration de la rate et du foie. L'échographie abdominale montre une adénomégalie intra-abdominale généralisée associée à une panniculite diffuse ; un parenchyme splénique avec un aspect en nid d'abeille ; la présence d'une masse hépatique de grande taille et homogène au sein du lobe hépatique droit, ainsi que de multiples nodules hyperéchogènes dans le parenchyme. Les radiographies thoraciques permettent de suspecter un sur élèvement sus-sternal et montrent un élargissement modéré du médiastin. Un bon état général est par ailleurs rapporté. Le patient quatre est donc atteint d'un lymphome multicentrique, à moyennes et grandes cellules, de type B, de haut grade et de stade initial IV a.

Le chien cinq présente une poly adénomégalie généralisée ; une infiltration de la rate et du foie. L'échographie abdominale montre une splénomégalie ; ainsi qu'un parenchyme ayant un aspect en nid d'abeilles et une adénomégalie intra-abdominale généralisée. Un abattement et une anorexie sont rapportés par les propriétaires. Le patient cinq est donc atteint d'un lymphome multicentrique, à grandes cellules, de type B, de haut grade et de stade initial IV b.

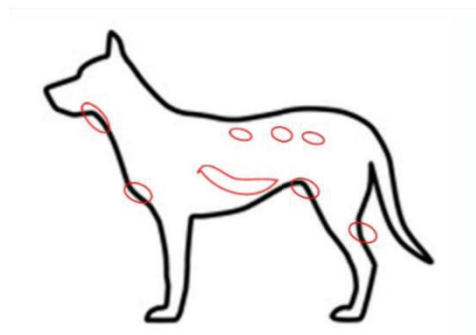
Tableau XII : Stade clinique initial pour chaque chien inclut dans l'étude (Lincet Philomène)

	Poly adénomégalie généralisée	Infiltration de la rate et/ou du foie	Infiltration de la moelle osseuse et /ou du sang et/ou d'organes non lymphoïdes	Signes systémiques ?	Stade clinique
Chien 1	X	X	X	Oui	V b
Chien 2	X	X		Oui	IV b
Chien 3	X	X	X	Non	V a
Chien 4	X	X		Non	IV a
Chien 5	X	X		Oui	IV b

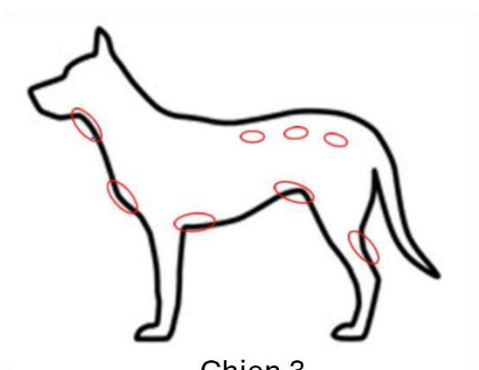
Le bilan d'extension de chaque chien au stade initial est rappelé de manière plus visuelle dans la figure 25.



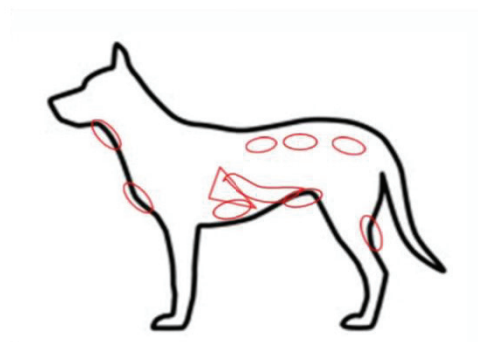
Chien 1



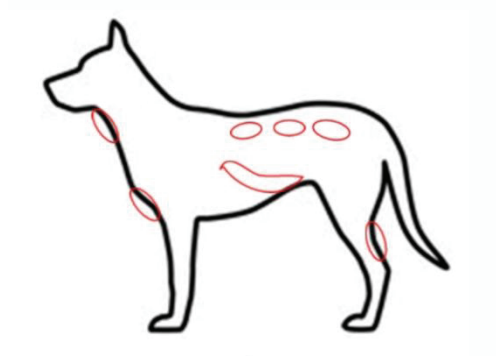
Chien 2



Chien 3



Chien 4



Chien 5

Figure 25 : Bilan d'extension initial pour chaque chien (Lincet Philomène)

3. Traitement et réponse

a. Traitements mis en place

Les chiens un, deux et trois ont été traités avec un protocole L-COP et les deux autres (chiens quatre et cinq) avec un protocole L-CHOP. Le tableau ci-dessous présente les doses reçues par chaque individu. La phase d'induction repose sur une séance de chimiothérapie par semaine, pendant cinq semaines. Le protocole de traitement est adapté à chaque individu (doses ; fréquence d'administration) en fonction des effets secondaires. Le détail de chaque protocole avec ses adaptations pour chaque individu est présenté en annexe 4.

b. Effets secondaires observés.

Les effets secondaires ont été évalués par le CTCAE. Les doses administrées et le délai entre chaque séance de chimiothérapie ont ainsi été ajustés à l'appréciation du clinicien, dépendamment des effets secondaires observés.

Le chien un n'a présenté aucun effet secondaire et a donc reçu un protocole de chimiothérapie L-COP standard sans modification.

Un délai dans l'administration du traitement a été nécessaire chez deux chiens en raison d'une neutropénie. Les chiens deux et trois ont présenté respectivement une neutropénie de grade quatre ($PPN=0.4 \times 10^9/L$) et de grade deux ($PNN=1.1 \times 10^9/L$) à la suite de l'administration de vincristine et de cyclophosphamide, motivant un report de la troisième séance de chimiothérapie à la semaine suivante. Pour le chien trois, une neutropénie discrète, de grade un ($1.8 \times 10^9/L$) a également motivé un report de la cinquième séance de chimiothérapie à la semaine suivante. La neutropénie de grade quatre a également motivé la mise en place d'une antibioprophylaxie avec l'administration d'amoxicilline-acide clavulanique 15mg/kg PO deux fois par jour pendant sept jours.

Pour trois patients (60 %) des effets secondaires notables ont motivé une diminution des doses de chimiothérapie. Chez le patient deux, neutropénie de grade quatre suite à l'administration de vincristine et de cyclophosphamide a motivé une diminution de 5 % de la dose de vincristine et de 10 % de la dose de cyclophosphamide. Chez le patient trois, une neutropénie de grade trois à la suite de l'administration de vincristine

et de cyclophosphamide a motivé une diminution de 10 % des doses de cyclophosphamide et de vincristine. Chez le patient quatre, une anorexie de grade deux à la suite de l'administration de vincristine puis une neutropénie de grade quatre, diarrhée de grade trois et abattement de grade deux après l'administration de cyclophosphamide ont motivé une diminution de 20 % de la vincristine et de la doxorubicine (en préventif face à une mauvaise tolérance) et une diminution puis un arrêt de la corticothérapie.

Enfin une cystite hémorragique a été observée chez le patient quatre suite à l'administration de cyclophosphamide justifiant le remplacement de cette dernière molécule par du chlorambucil.

Tous ces éléments sont détaillés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Effets secondaires observés suite à la chimiothérapie, détaillés pour chaque individu (Lincet Philomène)

	Effets secondaires observées pendant la phase d'induction	Modification du protocole de chimiothérapie selon ces effets	Réponse au traitement
Chien 1	Aucun	Aucune	Rémission complète à la suite de la semaine 1
Chien 2	<ul style="list-style-type: none"> Neutropénie Grade IV (PNN=0,4x10⁹/L) suite à la séance 2 Mauvaise tolérance à la corticothérapie (PUPD sévère) 	<ul style="list-style-type: none"> Report de la séance 3 de chimiothérapie + antibioprophylaxie Diminution de 5 % des doses de vincristine Diminution de 10% des doses de cyclophosphamide Diminution de la dose de prednisolone 	Rémission complète à la suite de la semaine 5.
Chien 3	<ul style="list-style-type: none"> Lymphopénie (0,2x10⁹/L) secondaire à la corticothérapie (observée lors de la séance3) , permissive pour la chimiothérapie Neutropénie grade III (1,1x10⁹/L) à la suite de la séance 3. Neutropénie discrète (1,8x10⁹/L)à la suite de la séance 4 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution préventive de la dose de vincristine lors de la séance 2, en attendant les résultats du génotypage ABCD-1 Report des séances 4 et 5 de chimiothérapie Diminution de 10% des doses de vincristine et de cyclophosphamide Antibioprophylaxie à la suite de la séance 5 (neutropénie discrète persistante) 	Rémission complète à la suite de la semaine 2.
Chien 4	<ul style="list-style-type: none"> Anorexie de grade 2 rapportée à la suite de la séance 2 Neutropénie fébrile de grade IV, diarrhée de grade III, abattement de grade II et cystite hémorragique à la suite de la 3^{ème} séance de chimiothérapie. 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la dose de prednisolone Antibiothérapie à la suite de la 3^{ème} séance Diminution de 20% de la dose de vincristine et de doxorubicine Utilisation du chlorambucil pour remplacer le cyclophosphamide Arrêt de la corticothérapie lors de la séance 4 	Rémission complète à la suite de la semaine 2
Chien 5	<ul style="list-style-type: none"> Neutropénie de grade III (1,07x10⁹/L) à la suite de la séance 5 de chimiothérapie. 	Aucune	Rémission complète à la suite de la semaine 2

c. Réponse au traitement.

En se basant sur l'examen clinique, tous les patients présentaient une rémission complète à la fin de phase d'induction du protocole de chimiothérapie. Le patient un était en rémission complète dès la première semaine, les patients trois, quatre et cinq au bout de la deuxième semaine et le patient deux au bout de la cinquième semaine.

Une semaine après la cinquième séance de chimiothérapie, un deuxième bilan d'extension, comprenant exactement les mêmes examens que celui fait préalablement à la mise en place du traitement a été réalisé.

L'examen clinique et la palpation des nœuds lymphatiques n'ont montré aucune anomalie chez aucun des cinq patients qui présentaient par ailleurs un bon état général.

Les radiographies thoraciques ne montrent plus aucune anomalie notable en lien avec le lymphome, sauf chez le patient quatre, chez qui persiste une adénopathie sus-sternale.

L'échographie abdominale met en évidence une régression totale de l'adénomégalie intra-abdominale retrouvée chez tous les patients avant le traitement. On retrouve une hépatomégalie chez les cinq individus (100 %) probablement dû à la corticothérapie. Une hétérogénéité du foie est observée chez trois patients (60 %), les individus deux, quatre et cinq. Une splénomégalie persiste chez le patient cinq et une hétérogénéité du parenchyme splénique est toujours retrouvée chez les patients un trois et cinq (60 %). Tous ces éléments sont récapitulés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Descriptions des radiographies thoraciques et échographie abdominale après 5 séances de chimiothérapie (Lincet Philomène)

	Anomalie échographie abdominale	Anomalie radiographies thoraciques
Chien 1	Hétérogénéité discrète du parenchyme splénique ; hépatomégalie discrète compatible avec la corticothérapie ; prostate de taille légèrement augmentée avec probable lésion kystique en son sein	Opacification broncho-interstitielle non spécifique persistante
Chien 2	Discrète hépatomégalie ; parenchyme diffusément hyperéchogène avec des nodules multiples hypoéchogènes assez bien délimités et disséminés.	
Chien 3	Nette amélioration de l'aspect de la rate qui présente néanmoins toujours un aspect mité et une taille normale ; hépatomégalie compatible avec la corticothérapie	
Chien 4	Légère panniculite focale péri-nodale en région iliaque médiale, sans anomalie d'aspect échographique des nœuds. Masse hépatique au sein d'un lobe hépatique droit, de grande taille et homogène, associée à de multiples nodules hyperéchogènes au sein du parenchyme hépatique. Compatible avec une infiltration lymphomateuse. Épaississement pariétal sévère vésical en région dorsale et crâniale et particules hyperéchogènes millimétriques en suspension compatible avec une cystopathie sévère, potentiellement secondaire au protocole chimiothérapeutique. Légère panniculite péri-vésicale et urétrale proximale. Particules en région proximale de l'urètre, compatible avec de la cristallurie.	Possible adénomégalie sus-sternale persistante. Opacification interstitielle diffuse du champ pulmonaire
Chien 5	Splénomégalie associée à une splénopathie nodulaire diffuse évoquant en priorité une infiltration de la rate par le lymphome diagnostiqué, ou pouvant être secondaire à la sédation. Hépatomégalie hyperéchogène probablement secondaire à la corticothérapie.	Plage de radio-opacité augmentée au sein du lobe caudal droit, uniquement visualisé sur la vue latérale gauche : potentielle superposition de structures et image construite ; moins probablement nodule pulmonaire métastatique

Les cytologies du foie et de la rate, le myélogramme et le frottis sanguin sont négatifs chez tous les individus (100 %). On précisera que la cytologie de la rate du patient un est considérée comme non diagnostic car ne contenant pas assez de cellules.

Les analyses sanguines montrent une très discrète anémie chez les patients trois et quatre ; une neutrophilie chez le patient un, des neutropénies marquées chez les patients deux, trois et cinq (60 %) et une thrombopénie chez le patient cinq. Ces anomalies ont été interprétées comme des effets secondaires de la chimiothérapie, sans lien avec le lymphome, et tous ces éléments ont été récapitulés dans le tableau XV.

Tableau XV : résultats de la numération formule sanguine après 5 séances de chimiothérapie (Lincet Philomène)

	Chien 1	Chien 2	Chien 3	Chien 4	Chien 5
Hématocrite, Hémoglobine	38,2 % ; 13,5g/dL	34 % ; 11,7g/dL → très discrète anémie	33 %, 12,2g/dL	33,3% ; 12,3g/dL	29 % → Légère anémie
Plaquette	468x10 ⁹ /L	397x10 ⁹ /L	162x10 ⁹ /L	145x10 ⁹ /L	133x10 ⁹ /L → thrombopénie
Neutrophile	16,78x10 ⁹ /L → neutrophilie	0,2x10 ⁹ /L → neutropénie de grade 4	0,4x10 ⁹ /L → neutropénie de grade 4	7,76x10 ⁹ /L	1,07x10 ⁹ /L → neutropénie de grade 3

Tous ces résultats permettent de conclure que les cinq patients ont atteint une rémission complète à l'issue de la phase d'induction du protocole de chimiothérapie.

4. Résultats IRM

a. Qualité des images

Les images IRM ont été acquises comme décrit dans la section « Matériels et Méthodes ». Certaines variations dans la qualité technique des acquisitions ont été observées. Ainsi, les séquences obtenues pour le chien numéro trois sont légèrement différentes de celles acquises chez les autres individus. De même, pour le chien numéro cinq, la qualité des images est moindre à cause d'artéfacts. Ces disparités reflètent les ajustements inhérents à la mise en place d'un protocole d'imagerie encore peu standardisé dans cette espèce. Elles ont été prises en compte dans l'interprétation des résultats.

b. Interprétations des images

Les nœuds lymphatiques de taille augmentée et/ou hyperintenses sur la séquence d'IRM de diffusion ont été considérés comme infiltrés. L'interprétation des images de la rate et du foie s'est révélée difficile à cause de l'absence de référentiels normalisés pour ces organes en IRM de diffusion. Ce manque de standardisation limite la portée des conclusions pouvant être tirées pour ces localisations anatomiques.

c. Résultats

Des IRM de diffusion corps entier ont donc été réalisés pour chaque individu avant le début du protocole de chimiothérapie, puis à la suite des cinq semaines.

Les résultats sont représentés dans les tableaux XVI, XVII, XVIII, XIX et XX, respectivement pour les chiens un, deux, trois, quatre et cinq.

Pour le chien numéro un, on observe, une adénomégalie mandibulaire, rétro pharyngienne médiale, pré scapulaire et inguinale, sur l'IRM de diffusion pré-traitement. Une hépatomégalie et une splénomégalie sont également observées avec un signal hypointense pour le foie et iso à hyperintense pour la rate. Les images de la moelle osseuse semblent dans les normes. Une rémission complète est observée sur l'IRM post-traitement (tableau XVI). Les résultats obtenus permettent de considérer le lymphome comme un lymphome à minima de stade IIIb ou IVb.

Tableau XVI : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro un (Lincet Philomène)

Chien 1	
Anomalies visibles à l'IRM de diffusion pré – traitement	Evolution visible sur l'IRM de diffusion post-traitement
Adénomégalie mandibulaire, NL hyperintenses ADC value droite = 1200 ADC value gauche = 780	Taille normale, hypointenses
Adénomégalie rétropharyngienne médiale, NL hyperintenses ADC value droite = 844 ADC value gauche = 736	Taille normale, iso à hypointenses
Adénomégalie préscapulaire , NL isointenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie inguinale superficielle, hypointense	Absence d'anomalie
<i>Hépatomégalie hypointense</i>	<i>Hépatomégalie hypointense</i>
<i>Splénomégalie iso/hyperintense</i>	<i>Splénomégalie iso/hyperintense</i>
Stade IIIb ou IVb	Rémission complète

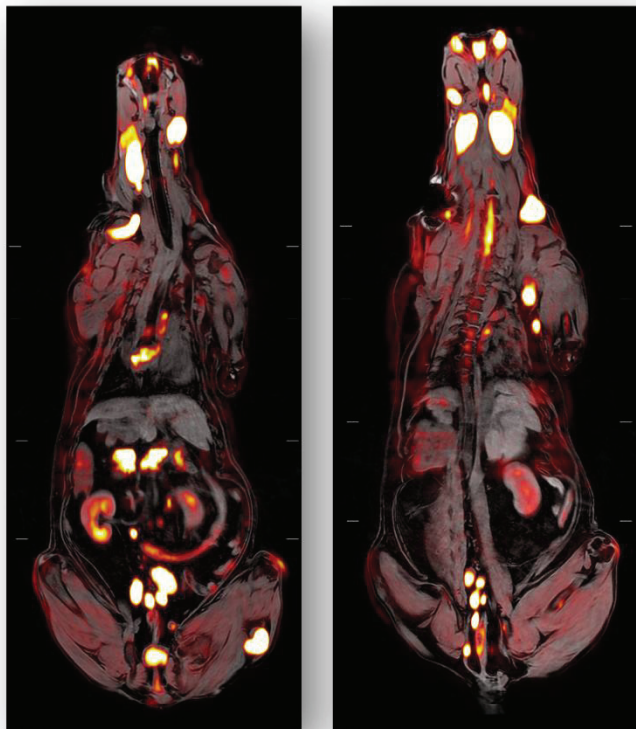
Pour le chien numéro deux, une adénomégalie mandibulaire, rétropharyngienne médiale, inguinale superficielle sont retrouvées et une splénomégalie associée à un signal isointense est relevée, sur l'IRM pré-traitement. Les images de la moelle osseuse semblent dans les normes. Une rémission complète est observée sur l'IRM post-traitement (tableau XVII). Les résultats obtenus permettent de considérer le lymphome comme un lymphome à minima de stade IIIb ou IVb.

Tableau XVII : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro deux (Lincet Philomène)

Chien 2	
Anomalies visibles à l'IRM de diffusion pré – traitement	Evolution visible sur l'IRM de diffusion post-traitement
Adénomégalie mandibulaire sévère, NL hyperintenses ADC value droite = 751 ADC value gauche = 773	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie rétropharyngienne médiale sévère , NL hyperintenses ADC value droite = 568 ADC value gauche = 532	Diminution de la taille normale, isointenses
Adénomégalie inguinale superficielle, plus marquée à gauche, NL hyperintenses	Diminution de la taille, signal isointense
<i>Splénomégalie isointense</i>	<i>Taille normale, iso/hyperintense</i>
Stade IIIb ou IVb	Rémission complète

Pour le chien numéro 3, sur l'IRM pré-traitement, des adénomégalie mandibulaire, rétropharyngienne, médiastinale crâniale, mésentérique crâniale et caudale, trachéobronchique, splénique, hépatique, pré scapulaire sternale, axillaire, iliaque médiale, poplitée et inguinale superficielle sont observées. Par ailleurs une splénomégalie associée à un signal hyperintense est notée. Enfin le signal de la moelle osseuse est hyperintense. Sur l'IRM post-traitement une rémission complète est observée (figure et tableau XVIII). Les résultats obtenus permettent de considérer le lymphome comme un lymphome de stade Va. Quelques coupes d'images IRM traitées sont données en exemple dans la figure 26.

Pré-traitement



Post-traitement

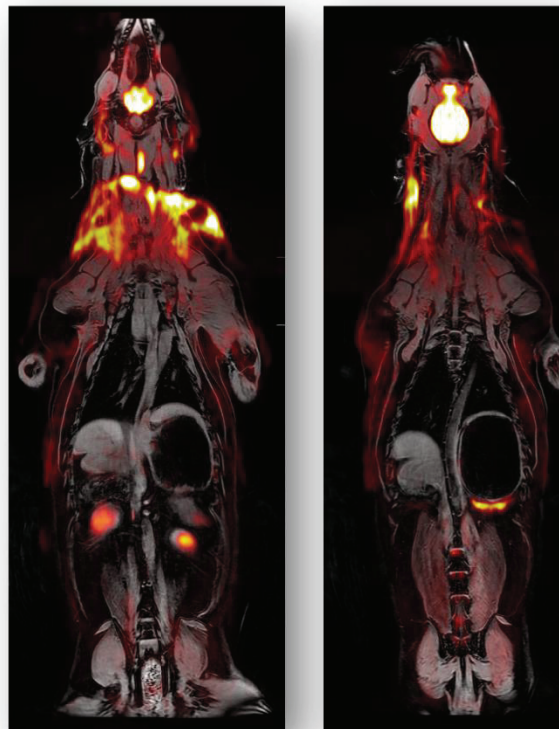


Figure 26 : Exemples d'images IRM traitées pour le chien 3 (Bernardo Marques Grégoire)

Tableau XVIII : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro trois (Lincet Philomène)

Chien 3	
Anomalies visibles à l'IRM de diffusion pré – traitement	Evolution visible sur l'IRM de diffusion post-traitement
Adénomégalie mandibulaire sévère, NL hyperintenses ADC value non quantifiable	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie rétropharyngienne sévère, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie médiastinale crâniale, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie mésentérique crâniale et caudale, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie trachéobronchique, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie splénique, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie hépatique, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie pré scapulaire, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie sternale, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie axillaire, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie iliaque médiale, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie inguinale superficielle, NL hyperintenses	Diminution de la taille
Adénomégalie poplitée, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointense
Signal hyperintense de la moelle osseuse	Absence d'anomalie
<i>Splénomégalie hyperintense</i>	<i>Diminution de la taille, hyperintense</i>
Stade Va	Rémission complète

Pour le chien numéro quatre, sur l'IRM pré-traitement, on observe une adénomégalie mandibulaire, pré scapulaire, sternale, hépatique, inguinale superficielle, médiale, splénique et poplitée. Par ailleurs une hépatomégalie associée à un signal hypointense

et une splénomégalie associée à un signal hyperintense sont observées. Les images de la moelle osseuse semblent dans les normes. Sur l'IRM de diffusion post-traitement, une rémission complète est observée (tableau XIX). Les résultats obtenus permettent de considérer le lymphome comme un lymphome à minima de stade IIIa ou IVa.

Tableau XIX : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro quatre (Lincet Philomène)

Chien 4	
Anomalies visibles à l'IRM de diffusion pré – traitement	Evolution visible sur l'IRM de diffusion post-traitement
Adénomégalie mandibulaire, NL iso/hyperintenses	Taille normale, NL iso/hypointenses
Adénomégalie pré scapulaire, NL iso/hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie sternale, NL iso/hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie hépatique, NL iso/hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie inguinale superficielle sévère, NL hyperintenses	Diminution de la taille, isointenses
Adénomégalie iliaque médiale, NL hyperintenses	Taille normale, hypo/isointense
Adénomégalie splénique, NL iso/hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie poplitée, NL hyperintenses	Absence d'anomalie
<i>Hépatomégalie, hypointense</i>	<i>Taille normale</i>
<i>Splénomégalie, hyperintense</i>	<i>Diminution de la taille, hyperintense</i>
Stade IIIa ou IVa	Rémission complète

Enfin pour le chien numéro cinq, sur l'IRM pré-traitement, on observe une adénomégalie mandibulaire, rétropharyngienne, pré scapulaire, splénique, hépatique, inguinale superficielle et iliaque médiale. On observe également une splénomégalie associée un signal iso à hyperintense. Les images de la moelle osseuse semblent dans les normes. Sur l'IRM post-traitement, une rémission complète est observée (tableau XX). Les résultats obtenus permettent de considérer le lymphome comme un lymphome à minima de stade IIIb ou IVb.

Tableau XX : Anomalies visibles sur l'IRM de diffusion corps entier pré et post traitement du chien numéro cinq (Lincet Philomène)

Chien 5	
Anomalies visibles à l'IRM de diffusion pré – traitement	Evolution visible sur l'IRM de diffusion post-traitement
Adénomégalie mandibulaire, NL iso/hyperintenses ADC value droite = 1007 ADC value gauche = 797	Taille normale, NL iso/hypointenses
Adénomégalie rétropharyngienne, NL hyperintenses ADC value droite = 907 ADV value gauche = 705	Taille normale, iso/hypointenses
Adénomégalie pré scapulaire, NL iso/hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie splénique, NL iso/hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie hépatique, NL iso/hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie inguinale superficielle, NL hyperintenses	Absence d'anomalie
Adénomégalie iliaque médiale, NL hyperintenses	Absence d'anomalie
<i>Splénomégalie, iso/hyperintense</i>	<i>Diminution de la taille, iso/hypointense</i>
Stade IIIb ou IVb	Rémission complète

Ainsi, pour chaque individu, une incertitude reste présente sur le stade, en raison des doutes quant aux images spléniques et hépatiques.

IV. Discussion

1. Comparaison des résultats obtenus avec un bilan d'extension classique et ceux obtenus par IRM de diffusion corps entier

Les résultats des bilans d'extension pré-traitement, obtenus avec les deux modalités différentes ont ensuite été comparés entre eux et sont présentés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Comparaison des résultats obtenus lors des bilans d'extension pré-traitements avec les deux modalités (Philomène Lincet, d'après Laura Barrett)

	Chien 1		Chien 2		Chien 3		Chien 4		Chien 5		Corrélation entre les 2 modalités (en %)
Modalité	BEC*	IRM**	BEC	IRM	BEC	IRM	BEC	IRM	BEC	IRM	
NL mandibulaires	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
NL rétropharyngés	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	20
NL pré scapulaires	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	80
NL axillaires	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	100
NL sternaux	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	60
NL médiastinaux crâniiaux	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	80
NL trachéobronchiques	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	80
NL hépatiques	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	60
NL spléniques	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	60
NL mésentériques	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	20
NL iliaques médiaux	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	60
NL inguinaux	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	60
NL poplités					+	+	+	+			
Foie	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	0
Rate	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	0
Moelle osseuse	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	80

On constate des corrélations entre les deux modalités, variables selon les régions étudiées. Les résultats qui sont négatifs lors du bilan d'extension classique mais positifs lors de l'IRM de diffusion sont mis en évidence en bleu dans le tableau. A l'inverse, ceux positifs lors du bilan d'extension classique et négatifs à l'IRM sont mis en évidence avec une couleur rouge dans ce même tableau.

La comparaison les nœuds lymphatiques poplités est limitée en raison d'un manque des images de qualité pour certains chiens.

Plusieurs hypothèses expliquant les causes de ces variabilités sont évoquées dans la section suivante.

2. Interprétations des différences obtenues entre les deux modalités

On constate que les résultats obtenus avec un bilan d'extension classique et avec un bilan d'extension réalisé par IRM de diffusion, ne sont pas toujours corrélés.

La corrélation est de 100 % pour l'évaluation des nœuds lymphatiques mandibulaires et axillaires.

Elle est de 80 % pour les nœuds lymphatiques pré scapulaires, médiastinaux crâniens et trachéobronchiques. De même pour la moelle osseuse où l'on retrouve une très bonne corrélation.

La corrélation diminue à 60 % pour les nœuds lymphatiques sternaux, hépatiques, spléniques, iliaques médiaux et inguinaux.

Elle est seulement de 20% pour les nœuds lymphatiques rétropharyngés et mésentériques.

Enfin, elle est de 0 % pour les infiltrations hépatiques et spléniques.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour justifier ces différences, elles sont récapitulées dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Hypothèses justifiant les différences observées entre le bilan d'extension classique et celui par IRM de diffusion (Lincet Philomène)

	Corrélation entre les 2 modalités (en %)	Hypothèses justifiant les différences observées
NL mandibulaires	100	
NL rétropharyngés	20	Meilleure évaluation des NL rétropharyngés via l'IRM en comparaison à l'évaluation impossible via la palpation lors de l'examen clinique
NL pré scapulaires	80	Artéfact sur les images d'IRM de diffusion masquant des résultats positifs ?
NL axillaires	100	
NL sternaux	60	Suspicion d'infiltration sur la radiographie d'un seul individu – Images IRM non en faveur d'une infiltration
NL médiastinaux crâniiaux	80	Nécessité d'une deuxième lecture radiographique
NL trachéobronchiques	80	Nécessité d'une deuxième lecture radiographique
NL hépatiques	60	Probablement difficiles à visualiser lors de l'échographie abdominale en raison, par exemple, du contenu gastrique
NL spléniques	60	Probablement difficiles à visualiser lors de l'échographie abdominale en raison, par exemple, du contenu gastrique
NL mésentériques	20	Possibles difficultés à visualiser correctement les NL mésentériques sur les images obtenues par IRM de diffusion
NL iliaques médiaux	60	Possibles difficultés à visualiser correctement les NL iliaques médiaux sur les images obtenues par IRM de diffusion
NL inguinaux	60	Nœuds lymphatiques inguinaux fréquemment recouverts par la graisse rendant leur évaluation par palpation difficile
NL poplités	Non évaluable	
Foie	0	Mauvaise technique d'IRM pour évaluer le foie
Rate	0	Mauvaise technique d'IRM pour évaluer la rate
Moelle osseuse	80	

Les résultats considérés comme de faux positifs, en prenant comme examen de référence le bilan d'extension classique, pourraient en réalité ne pas en être. Ils pourraient s'expliquer par une sensibilité accrue de l'IRM de diffusion, permettant une détection plus fine de certaines anomalies. Par exemple les nœuds lymphatiques rétro pharyngés, du fait de leur localisation profonde et de leur petite taille, ne sont pas évaluables de manière fiable par palpation ni toujours visibles sur les examens d'imagerie conventionnels. De la même manière, les nœuds lymphatiques inguinaux sont souvent recouverts de gras ce qui rend leur palpation plus difficile et sujette à des variations selon le clinicien. Enfin les nœuds lymphatiques hépatiques et spléniques sont particulièrement difficiles à observer lors de l'échographie abdominale, en raison

du contenu gastrique ou de la taille et profondeur de la cavité abdominale chez les chiens de grande taille.

Ainsi dans ces cas-là, il est probable que la performance de l'IRM de diffusion soit supérieure à celle du bilan d'extension classique.

En revanche, certains résultats considérés comme de faux négatifs en IRM de diffusion pourraient s'expliquer par des artefacts de mouvement, une résolution spatiale insuffisante ou une difficulté à identifier précisément certaines structures, notamment les nœuds lymphatiques mésentériques ou iliaques médiaux, en raison de leur proximité avec d'autres tissus de signal similaire. Il est possible que le bilan d'extension classique soit plus sensible pour ces lymphocentres.

L'interprétation des images en IRM de diffusion du foie et de la rate s'avère plus complexe que celle des nœuds lymphatiques pour plusieurs raisons. Ces organes présentent une variabilité physiologique importante, notamment liée au contenu vasculaire et à l'activité métabolique, ce qui rend plus difficile la distinction entre le tissu normal et les anomalies pathologiques. De plus, les valeurs d'ADC normales ne sont pas encore bien définies pour ces organes chez le chien, et les paramètres d'acquisition optimaux, en particulier le choix des valeurs de b , pourraient différer de ceux utilisés pour les structures lymphatiques. Des études humaines suggèrent également que des techniques de post-traitement avancées, telles que la cartographie multiparamétrique ou l'analyse texturale, pourraient améliorer la fiabilité de l'interprétation dans ces organes. Ces approches sont, actuellement, en cours d'évaluation et pourraient représenter une piste intéressante à explorer dans le cadre du développement de l'IRM de diffusion en médecine vétérinaire.

3. Les biais impactant notre analyse

Il est important de noter que plusieurs biais et limitations sont présents dans notre étude.

Tout d'abord, la nature exploratoire de cette étude pilote limite la portée des conclusions et la généralisation des résultats. La variabilité des protocoles d'acquisition d'IRM, liée à l'ajustement progressif du protocole, a entraîné des disparités dans la qualité et le type de séquences obtenues selon les individus. Cette

hétérogénéité peut avoir influencé la détection de certaines structures et réduit la comparabilité entre cas. Bien que les images d'IRM aient été analysées par une seule radiologue, assurant ainsi une certaine homogénéité dans l'interprétation de cette modalité, les échographies abdominales et les radiographies thoraciques ont été réalisées par plusieurs cliniciens différents, ce qui introduit un biais opérateur non négligeable. En effet, la détection et l'interprétation des structures abdominales, notamment les nœuds lymphatiques ou les lésions subtiles du foie et de la rate, peuvent varier en fonction de l'expérience, de la formation et de la sensibilité individuelle de l'opérateur. Cette variabilité inter-examineur peut avoir influencé les résultats du bilan d'extension classique utilisé comme référence, en particulier lorsqu'il s'agissait de juger de la présence ou de l'absence de lésions subtiles.

Le nombre limité de chiens malades inclus dans l'étude, associé à une diversité restreinte des stades cliniques représentés, limite la transposabilité des résultats à l'ensemble des cas rencontrés en pratique clinique. En plus, la suspicion d'infiltration des nœuds lymphatiques n'a pas été confirmée par cytologie ou histopathologie, ce qui complique la classification en faux positifs ou faux négatifs pour les nœuds lymphatiques. Par ailleurs, l'interprétation des images hépatiques et spléniques obtenues par IRM de diffusion nécessite une discussion et des études plus approfondies afin de déterminer des critères précis pour lesquels on considère une infiltration présente.

V. Conclusion

L'IRM de diffusion semble donc être une technique prometteuse pour la stadification des lymphomes multicentriques canins, permettant une standardisation du bilan d'extension, cela via un seul examen non invasif. Cette modalité a permis, dans tous les cas, une confirmation de la rémission clinique, soulignant ainsi son intérêt potentiel pour le suivi thérapeutique.

On constate, cependant, une corrélation variable entre les résultats obtenus via un bilan d'extension classique et ceux obtenus par IRM de diffusion. Cette corrélation est

dépendante de la région du corps observée et peut être nulle à parfait selon la localisation.

Les données obtenues dans cette étude soulignent clairement l'intérêt de poursuivre les recherches pour affiner et optimiser les protocoles d'IRM de diffusion. Il apparaît essentiel d'identifier les paramètres techniques les plus adaptés à chaque région anatomique afin d'obtenir des images de qualité optimale tout en limitant les artefacts. Des études spécifiques sont notamment nécessaires pour établir des critères d'interprétation précis des images hépatiques et spléniques, deux organes pour lesquels l'analyse reste aujourd'hui complexe en l'absence de référentiels fiables. De même, la détermination de valeurs seuils d'ADC permettant de conclure à une infiltration serait une avancée majeure pour l'interprétation objective des images.

Par ailleurs, l'évaluation de cette technique dans le cadre des lymphomes de bas grade pourrait être particulièrement pertinente, dans la mesure où l'IRM de diffusion est déjà utilisée à cette fin en médecine humaine. Une étude comparative avec la tomographie par émission de positons (PET-CT) serait également d'intérêt pour évaluer la non-infériorité de cette modalité, tout en tenant compte de l'avantage de l'IRM en termes d'absence d'exposition aux radiations ionisantes. Enfin, l'utilisation de l'IRM de diffusion dans le suivi à long terme des patients mériterait d'être explorée, notamment pour déterminer si cette technique permettrait la détection de maladie résiduelle minimale ou de récurrence avant l'apparition de signes cliniques ou d'anomalies sur les examens conventionnels.

En conclusion, l'IRM de diffusion apparaît comme une modalité prometteuse, offrant la possibilité d'une stadification complète à partir d'un seul examen complémentaire. Toutefois, de nombreux éléments restent à optimiser, tant sur le plan des protocoles d'acquisition que des critères d'interprétation, afin d'en garantir une utilisation fiable et reproductible en pratique clinique.

CONCLUSION

Le lymphome multicentrique est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes chez le chien. Bien que le traitement de choix soit la chimiothérapie, la réponse au traitement et la durée de survie varient d'un chien malade à l'autre. Cette variabilité est influencée par de nombreux facteurs pronostiques, dont certains restent sujets à débat. Parmi ces facteurs, le stade clinique est un élément central dans l'évaluation initiale du lymphome, mais son impact sur le pronostic reste incertain. En effet, les études évaluant l'impact du stade sur le pronostic rapportent des résultats contradictoires, qui pourraient être expliqués par une absence de normalisation quant à ce qui constitue un bilan d'extension complet. Cette variabilité méthodologique empêche de tirer des conclusions solides sur l'importance du stade clinique.

Par ailleurs, l'IRM de diffusion est un examen complémentaire largement utilisé en cancérologie humaine pour réaliser des bilans d'extension et suivre la réponse au traitement.

Notre travail visait à dégager les possibilités d'utilisation de l'IRM de diffusion, pour déterminer le stade clinique du lymphome multicentrique canin et évaluer la réponse au traitement ; méthode à l'heure actuelle jamais évaluée en médecine vétérinaire. L'objectif était également de déterminer les paramètres de l'IRM de diffusion permettant d'évaluer correctement les lymphomes multicentriques.

Pour ce faire, cinq chiens atteints de lymphomes multicentriques ont été inclus dans l'étude. Pour chacun un bilan d'extension classique en oncologie vétérinaire a été réalisé. Les résultats ont ensuite été comparés à ceux obtenus lors de la réalisation d'une IRM de diffusion corps entier.

Nous avons ainsi pu montrer l'intérêt de l'IRM de diffusion dans la stadification des lymphomes multicentriques canins, examen unique et non invasif donnant accès à des informations précises, quantifiables et standardisables. Toutefois, il faut noter le faible nombre de cas inclut dans l'étude et la présence de biais et variations techniques justifiant la nécessité de réaliser d'autres études avec une population plus importante pour obtenir des résultats plus fiables. Par ailleurs, même si cette méthode semble prometteuse, la

détermination des paramètres de l'IRM les plus adaptés reste en cours d'évaluation et nécessite de plus amples études.

BIBLIOGRAPHIE

- Ballegeer, E. A., Hollinger, C., & Kunst, C. M. (2013). Imaging Diagnosis—Multicentric Lymphoma of Granular **Lymphocytes** Imaged with Fdg Pet/Ct in a Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 54(1), 75-80. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01988.x>
- Beckmann, K. M., Wang-Leandro, A., Steffen, F., Richter, H., Dennler, M., Bektas, R., Carrera, I., & Haller, S. (2023). Diffusion tensor-based analysis of white matter in dogs with idiopathic epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1325521>
- Bennett, P., Williamson, P., & Taylor, R. (2023). Review of Canine Lymphoma Treated with Chemotherapy—Outcomes and Prognostic Factors. *Veterinary Sciences*, 10(5), 342. <https://doi.org/10.3390/vetsci10050342>
- Berger, F. J. Á. (2009). Estudio histológico e inmunofenotípico de linfoma canino en el centro de México. *Veterinaria Mexico*, 40(2), 141-155.
- Blackwood, L., Sullivan, M., & Lawson, H. (1997). Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma : A review of 84 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 38(2), 62-69. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb02989.x>
- Calvalido, J., Wood, G. A., Mutsaers, A. J., Wood, D., Sears, W., & Woods, J. P. (2016). Comparison of serum cytokine levels between dogs with multicentric lymphoma and healthy dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 182, 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.10.009>
- Cao, C.-F., Ma, K.-L., Shan, H., Liu, T.-F., Zhao, S.-Q., Wan, Y., Jun-Zhang, & Wang, H.-Q. (2022). CT Scans and Cancer Risks : A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. *BMC Cancer*, 22, 1238. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10310-2>

- Caruyer, E. (2022). *Imagerie par résonance magnétique de diffusion*. In : Le corps en image. INSERM.
<https://inserm.hal.sciences/inserm-03798395>, pp.96-103
- Catalucci, C., Bianchi, M. L., Treggiari, E., Pieri, M., Ruess, K., & Valenti, P. (2024). Use of Lomustine and Prednisolone as First-Line Treatment in Canine Multicentric Lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 22(3), 422-428. <https://doi.org/10.1111/vco.12990>
- Childress, M. O., Ramos-Vara, J. A., & Ruple, A. (2016). *A randomized controlled trial of the effect of prednisone omission from a multidrug chemotherapy protocol on treatment outcome in dogs with peripheral nodal lymphomas*. <https://doi.org/10.2460/javma.249.9.1067>
- Chun, R. (2009). Lymphoma : Which chemotherapy protocol and why? *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 157-162. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.03.003>
- Coeuriot, C., Gailliot, H., Agoulon, A., Madec, S., Michel, G., Prelaud, P., Briand, A., Bensignor, E., Bruet, V., Abadie, J., Ruel, Y., & Fusellier, M. (2024). Characteristics and diagnostic performance of nonechoplanar diffusion-weighted imaging in detecting canine tympanokeratoma (cholesteatoma). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 65(6), 836-843.
<https://doi.org/10.1111/vru.13435>
- Comazzi, S., Marelli, S., Cozzi, M., Rizzi, R., Finotello, R., Henriques, J., Pastor, J., Ponce, F., Rohrer-Bley, C., Rütgen, B. C., & Teske, E. (2018). Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries : An European canine lymphoma network study. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1557-2>
- Donners, R., Yiin, R. S. Z., Koh, D.-M., De Paepe, K., Chau, I., Chua, S., & Blackledge, M. D. (2021). Whole-body diffusion-weighted MRI in lymphoma—Comparison of global apparent diffusion coefficient histogram parameters for differentiation of diseased nodes of lymphoma patients from normal lymph nodes of healthy individuals. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(8), 3549-3561. <https://doi.org/10.21037/qims-21-50>

- D'souza, M. M., Jaimini, A., Bansal, A., Tripathi, M., Sharma, R., Mondal, A., & Tripathi, R. P. (2013). FDG-PET/CT in lymphoma. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*, 23(4), 354-365.
<https://doi.org/10.4103/0971-3026.125626>
- Elliott, J. W., Cripps, P., Marrington, A. M., Grant, I. A., & Blackwood, L. (2013). Epirubicin as part of a multi-agent chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11(3), 185-198. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00311.x>
- Ernst, T., Kessler, M., Lautscham, E., Willimzig, L., & Neiger, R. (2016). Multicentric lymphoma in 411 dogs—An epidemiological study. *Tieraerztliche praxis ausgabe kleintiere heimtiere*, 44(4), 245-251. <https://doi.org/10.15654/TPK-150338>
- Garrett, L. D., Thamm, D. H., Chun, R., Dudley, R., & Vail, D. M. (2002). Evaluation of a 6-Month Chemotherapy Protocol with No Maintenance Therapy for Dogs with Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(6), 704-709. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02411.x>
- Hartmann, A., Söffler, C., Failing, K., Schaubmar, A., Kramer, M., & Schmidt, M. J. (2014). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the normal canine brain. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 55(6), 592-598.
<https://doi.org/10.1111/vru.12170>
- Hawkins, E. C., Morrison, W. B., DeNicola, D. B., & Blevins, W. E. (1993). Cytologic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from 47 dogs with multicentric malignant lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(10), 1418-1425.
- Huisman, T. A. G. M. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(1A), S163-S171. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
- Jagielski, D., Lechowski, R., Hoffmann-Jagielska, M., & Winiarczyk, S. (2002). A Retrospective Study of the Incidence and Prognostic Factors of Multicentric Lymphoma in Dogs (1998–2000).

- Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(8), 419-424. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2002.00458.x>
- Jeffreys, A. B., Knapp, D. W., Carlton, W. W., Thomas, R. M., Bonney, P. L., Degortari, A., & Lucroy, M. D. (2005). Influence of asparaginase on a combination chemotherapy protocol for canine multicentric lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(4), 221-226. <https://doi.org/10.5326/0410221>
- Jones, B. G., & Pollard, R. E. (2012). Relationship between radiographic evidence of tracheobronchial lymph node enlargement and definitive or presumptive diagnosis. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 53(5), 486-491. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2011.01921.x>
- Jones, I. D., Daniels, A. D., Lara-Garcia, A., Peters, L. M., & Mantis, P. (2017). Computed tomographic findings in 12 cases of canine multi-centric lymphoma with splenic and hepatic involvement. *Journal of Small Animal Practice*, 58(11), 622-628. <https://doi.org/10.1111/jsap.12714>
- Jones, I. D., Lamb, C. R., Drees, R., Priestnall, S. L., & Mantis, P. (2016). Associations between dual-phase computed tomography features and histopathologic diagnoses in 52 dogs with hepatic or splenic masses. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(2), 144-153. <https://doi.org/10.1111/vru.12336>
- Kiupel, M., Teske, E., & Bostock, D. (1999). Prognostic Factors for Treated Canine Malignant Lymphoma. *Veterinary Pathology*, 36(4), 292-300. <https://doi.org/10.1354/vp.36-4-292>
- Kremer, S., Oppenheim, C., Schmitt, E., & Dietemann, J.-L. (2007). Imagerie de diffusion : Principes et applications cliniques. *Journal de Radiologie*, 88(3, Part 2), 428-443. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(07\)89845-3](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(07)89845-3)
- Labelle, F. (2016). *Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion dans l'évaluation du tissu cérébral du Cheval*.

- Lawrence, J., Vanderhoek, M., Barbee, D., Jeraj, R., Tumas, D. B., & Vail, D. M. (2009). Use of 3'-deoxy-3' [18F]fluorothymidine PET/CT for evaluating response to cytotoxic chemotherapy in dogs with non-hodgin's lymphoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(6), 660-668. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01612.x>
- Leblanc, A. K., Jakoby, B. W., Townsend, D. W., & Daniel, G. B. (2009). 18fdg-Pet Imaging in Canine Lymphoma and Cutaneous Mast Cell Tumor. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(2), 215-223. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01520.x>
- Lee, J.-J., Liao, A. T., & Wang, S.-L. (2021). L-Asparaginase, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (LHOP) Chemotherapy as a First-Line Treatment for Dogs with Multicentric Lymphoma. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 11(8), 2199. <https://doi.org/10.3390/ani11082199>
- Leibfarth, S., Winter, R. M., Lyng, H., Zips, D., & Thorwarth, D. (2018). Potentials and challenges of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in radiotherapy. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 13, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.09.002>
- Lin, C. (2010). Whole-body diffusion-weighted imaging in lymphoma. *Cancer Imaging*, 10(1A), S172-S178. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9029>
- Liu, C., Bammer, R., & Moseley, M. E. (2005). Limitations of apparent diffusion coefficient-based models in characterizing non-gaussian diffusion. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(2), 419-428. <https://doi.org/10.1002/mrm.20579>
- Lori, J. C., Stein, T. J., & Thamm, D. H. (2010). Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma : A randomized, placebo-controlled study. *Veterinary and comparative oncology*, 8(3), 188-195. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00215.x>
- Maccioni, F., Alfieri, G., Assanto, G. M., Mattone, M., Gentiloni Silveri, G., Viola, F., De Maio, A., Frantellizzi, V., Di Rocco, A., De Vincentis, G., Pulsoni, A., Martelli, M., & Catalano, C. (2023). Whole body MRI with Diffusion Weighted Imaging versus 18F-fluorodeoxyglucose-PET/CT in

- the staging of lymphomas. *La Radiologia Medica*, 128(5), 556-564.
<https://doi.org/10.1007/s11547-023-01622-9>
- Marconato, L. (2011). The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs : A review of recent developments and future prospects. *The Veterinary Journal*, 188(1), 34-38.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.027>
- Martenne-Duplan, A. (2019). *Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion dans l'évaluation du tissu cérébral du chat*. [Thèse de doctorat vétérinaire]. Toulouse : Université Paul Sabatier, p131/142.
- Martini, V., Marano, G., Aresu, L., Bonfanti, U., Boracchi, P., Caniatti, M., Cian, F., Gambini, M., Marconato, L., Masserdotti, C., Nicoletti, A., Riondato, F., Roccabianca, P., Stefanello, D., Teske, E., & Comazzi, S. (2022). Performance of lymph node cytopathology in diagnosis and characterization of lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(1), 204-214. <https://doi.org/10.1111/jvim.16326>
- Messinger, J. S., Windham, W. R., & Ward, C. R. (2009). Ionized Hypercalcemia in Dogs : A Retrospective Study of 109 Cases (1998–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 514-519. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0288.x>
- Moore, A. S., & Frimberger, A. E. (2018). *Usefulness of chemotherapy for the treatment of very elderly dogs with multicentric lymphoma*. <https://doi.org/10.2460/javma.252.7.852>
- Moore, A. S., London, C. A., Wood, C. A., Williams, L. E., Cotter, S. M., L'Heureux, D. A., & Frimberger, A. E. (1999). Lomustine (CCNU) for the Treatment of Resistant Lymphoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 395-398. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01452.x>
- Nerschbach, V., Eberle, N., Joetzke, A. E., Hoeinghaus, R., Hungerbuehler, S., Mischke, R., Nolte, I., & Betz, D. (2016). Splenic and hepatic ultrasound and cytology in canine lymphoma : Effects of findings on stage migration and assessment of prognosis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(S1), 82-94. <https://doi.org/10.1111/vco.12127>

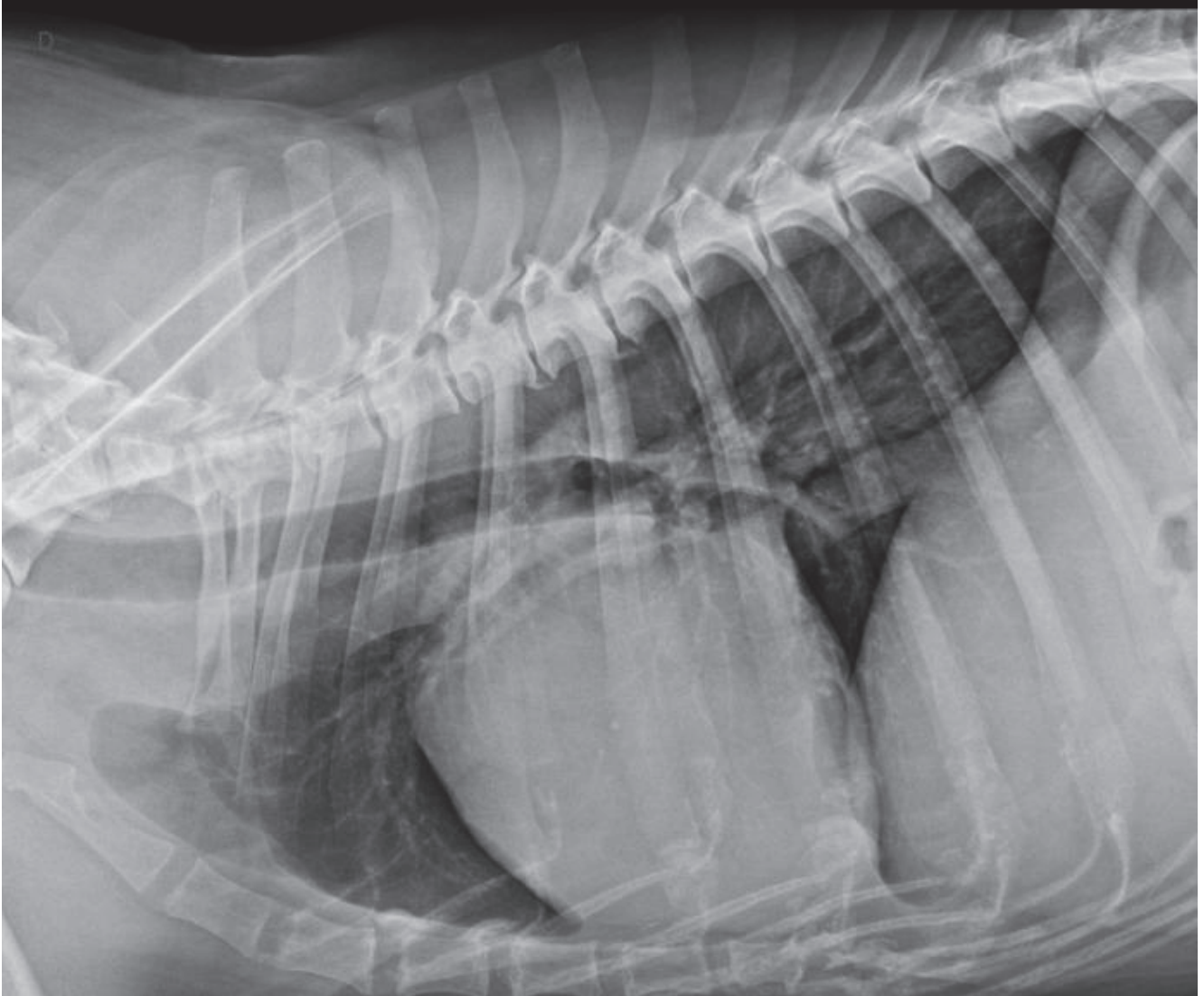
- Neuwald, E. B., Teixeira, L. V., Conrado, F. O., Silva, M. O. D. D., Hlavac, N. R. C., & González, F. H. D. (2014). Epidemiological, clinical and immunohistochemical aspects of canine lymphoma in the region of Porto Alegre, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(4), 349-354.
<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000400009>
- Pastor, M., Chalvet-Monfray, K., Marchal, T., Keck, G., Magnol, J. p., Fournel-Fleury, C., & Ponce, F. (2009). Genetic and Environmental Risk Indicators in Canine Non-Hodgkin's Lymphomas : Breed Associations and Geographic Distribution of 608 Cases Diagnosed throughout France over 1 Year. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(2), 301-310.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0255.x>
- Pawlak, A., Rapak, A., Drynda, A., Poradowski, D., Zbyryt, I., Dzimira, S., Suchański, J., & Obmińska-Mrukowicz, B. (2016). Immunophenotypic characterization of canine malignant lymphoma : A retrospective study of cases diagnosed in Poland Lower Silesia, over the period 2011–2013. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(S1), 52-60. <https://doi.org/10.1111/vco.12112>
- Pinto, M. T., Portillon, I., Borrego, J., & Queiroga, F. L. (2024). Stage Migration in Canine Multicentric Lymphoma : Impact of Diagnostic Techniques on Assessing Disease Extent. *In Vivo*, 38(3), 1429-1435. <https://doi.org/10.21873/invivo.13585>
- Ponce, F., Marchal, T., Magnol, J. P., Turinelli, V., Ledieu, D., Bonnefont, C., Pastor, M., Delignette, M. L., & Fournel-Fleury, C. (2010). A Morphological Study of 608 Cases of Canine Malignant Lymphoma in France With a Focus on Comparative Similarities Between Canine and Human Lymphoma Morphology. *Veterinary Pathology*, 47(3), 414-433.
<https://doi.org/10.1177/0300985810363902>
- Purzycka, K., Peters, L. M., Desmas, I., Davies, O., Chang, Y.-M., & Lara-Garcia, A. (2020). Clinicopathological characteristics and prognostic factors for canine multicentric non-indolent T-cell lymphoma : 107 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 656-663.
<https://doi.org/10.1111/vco.12589>

- Riondato, F., Martini, V., Melega, M., Poggi, A., & Miniscalco, B. (2021). Variation of apoptotic and proliferative activity among lymphoma subtypes in dogs : A flow cytometric study. *Research in Veterinary Science*, 135, 324-328. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.008>
- Rosol, T. J., Nagode, L. A., Couto, C. G., Hammer, A. S., Chew, D. J., Peterson, J. L., Ayl, R. D., Steinmeyer, C. L., & Capen, C. C. (1992). Parathyroid hormone (PTH)-related protein, PTH, and 1,25-dihydroxyvitamin D in dogs with cancer-associated hypercalcemia. *Endocrinology*, 131(3), 1157-1164. <https://doi.org/10.1210/endo.131.3.1505457>
- Sánchez-Solé, R., Mosquillo, F., Jark, P., Breijo, M., & Pessina, P. (2021). Hematological and biochemical profiles of canine CD45– T lymphomas are different from other immunophenotypes. *Open Veterinary Journal*, 11(4), 734-746. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2021.v11.i4.26>
- Seiler, S. M. F., Baumgartner, C., Hirschberger, J., Beer, A. J., Brühshwein, A., Kreutzmann, N., Laberke, S., Wergin, M. C., Meyer-Lindenberg, A., Brandl, J., von Thaden, A.-K., Farrell, E., & Schwaiger, M. (2015). Comparative Oncology : Evaluation of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors. *PloS One*, 10(6), e0127800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127800>
- Stahle, J. A., Larson, M. M., Rossmeisl, J. H., Dervisis, N., & Neelis, D. (2019). Diffusion weighted magnetic resonance imaging is a feasible method for characterizing regional lymph nodes in canine patients with head and neck disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 60(2), 176-183. <https://doi.org/10.1111/vru.12694>
- Starrak, G. S., Berry, C. R., Page, R. L., Johnson, J. L., & Thrall, D. E. (1997). Correlation Between Thoracic Radiographic Changes and Remission/Survival Duration in 270 Dogs with Lymphosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(6), 411-418. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb00863.x>

- Sumping, J. C., Maddox, T. W., Killick, D., & Mortier, J. R. (2022). Diagnostic accuracy of ultrasonography to detect hepatic and splenic lymphomatous infiltration in dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*, 63(2), 113-119. <https://doi.org/10.1111/jsap.13438>
- Vail, D. M., Douglas H. T., Julias M. L. (2020). Hematopoietic tumors. *Withrow and MacEwan's Small Animal Clinical Oncology*. Sixth Editions. St Louis : Elsevier. ISBN: 978-0-323-59496-7, p 688-772. <https://doi.org/10.1016/B9780-323-59496-7.00033-5>
- Vail, D. M., Michels, G. M., Khanna, C., Selting, K. A., London, C. A., & Veterinary Cooperative Oncology Group. (2010). Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)-a veterinary cooperative oncology group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(1), 28-37. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00200.x>
- Valente, P. C. L. G., Peleteiro, M. C., Pissarra, H., Vicente, G., Correia, J., Pomba, C., & Duarte, A. (2024). Comparison of the accuracy of minimally invasive techniques (cytology, cell block, immunocytochemistry and clonality assay) in the diagnosis of canine multicentric lymphoma. *Research in Veterinary Science*, 180, 105420. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2024.105420>
- Valli, V. E., Bienzle, D., & Meuten, D. J. (2016). Tumors of the Hemolymphatic System. In D. J. Meuten (Éd.), *Tumors in Domestic Animals* (1^{re} éd., p. 203-321). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch7>
- Valli, V. E., Kass, P. H., Myint, M. S., & Scott, F. (2013). Canine Lymphomas : Association of Classification Type, Disease Stage, Tumor Subtype, Mitotic Rate, and Treatment With Survival. *Veterinary Pathology*, 50(5), 738-748. <https://doi.org/10.1177/0300985813478210>
- Valli, V. E., et al. (2011). *Classification of Canine Malignant Lymphomas According to the World Health Organization Criteria*. Sage Journals. 48 (1), 198-211. <https://doi.org/10.1177/0300985810379428>
- van Everdingen, K. J., van der Grond, J., Kappelle, L. J., Ramos, L. M., & Mali, W. P. (1998). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke*, 29(9), 1783-1790. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.9.1783>

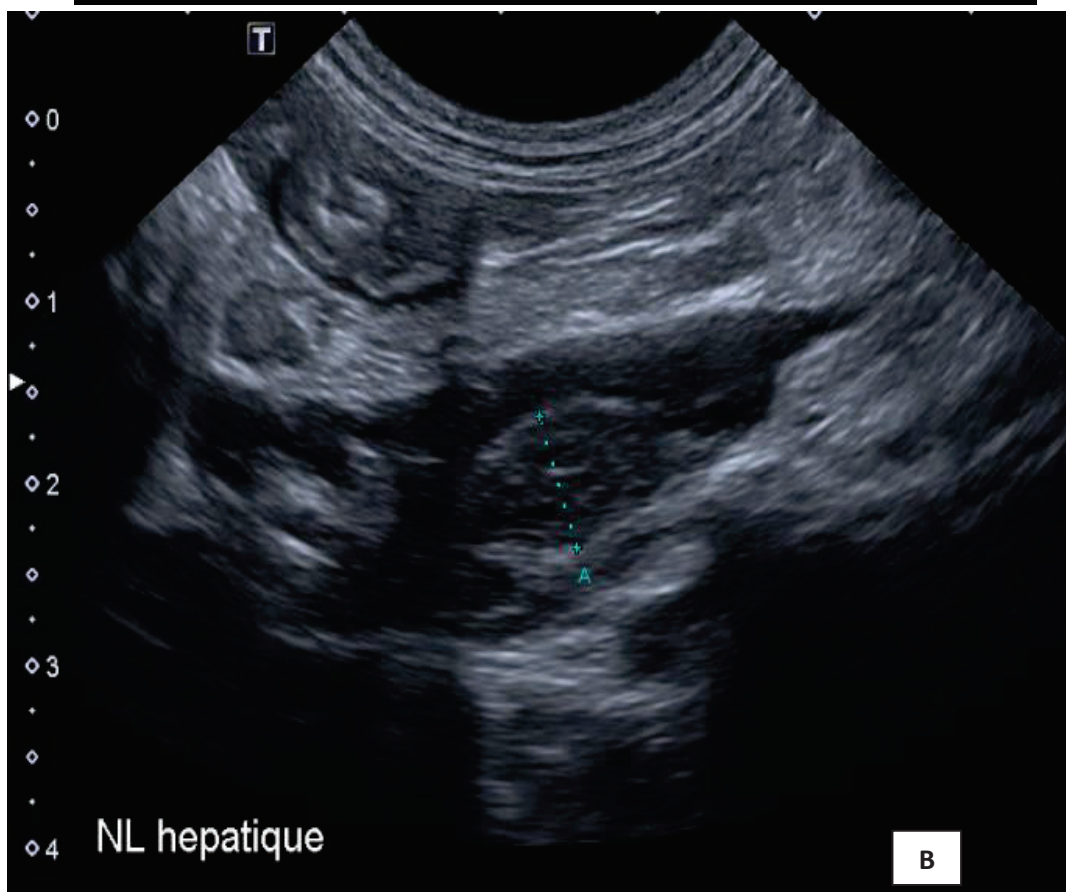
- Vétérinaire.fr, L. P. (s. d.). *Immunophénotype du lymphome canin : Dernières techniques diagnostiques - Le Point Vétérinaire n° 326 du 01/06/2012*. Le Point Vétérinaire.fr. Consulté 3 janvier 2025, à l'adresse <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-326/immunophenotype-du-lymphome-canin-dernieres-techniques-diagnostiques.html>
- Vezzali, E., Parodi, A. L., Marcato, P. S., & Bettini, G. (2010). Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(1), 38-49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00201.x>
- Wang, D., Huo, Y., Chen, S., Wang, H., Ding, Y., Zhu, X., & Ma, C. (2018). Whole-body MRI versus 18F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma : A meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 11, 3597-3608. <https://doi.org/10.2147/OTT.S148189>
- Wu, W., & Miller, K. L. (2017). Image formation in diffusion MRI : A review of recent technical developments. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 46(3), 646-662. <https://doi.org/10.1002/jmri.25664>

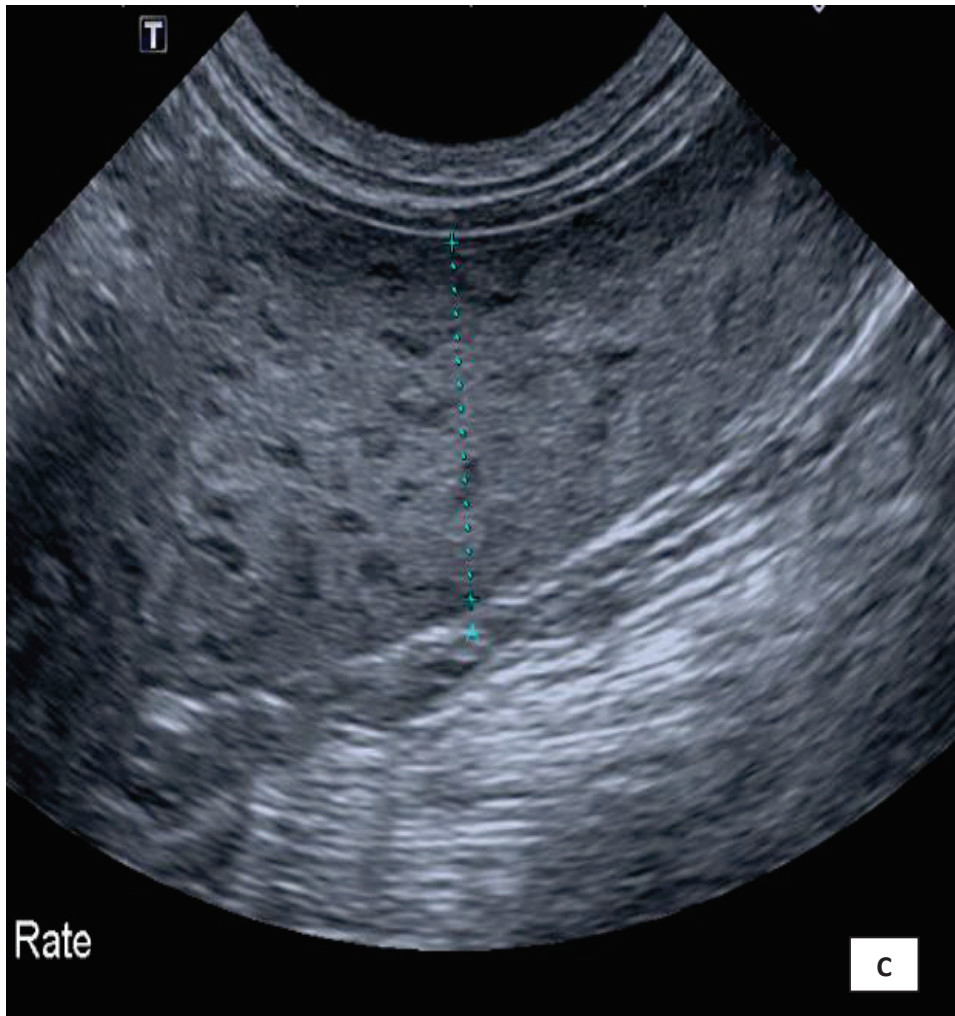
ANNEXES



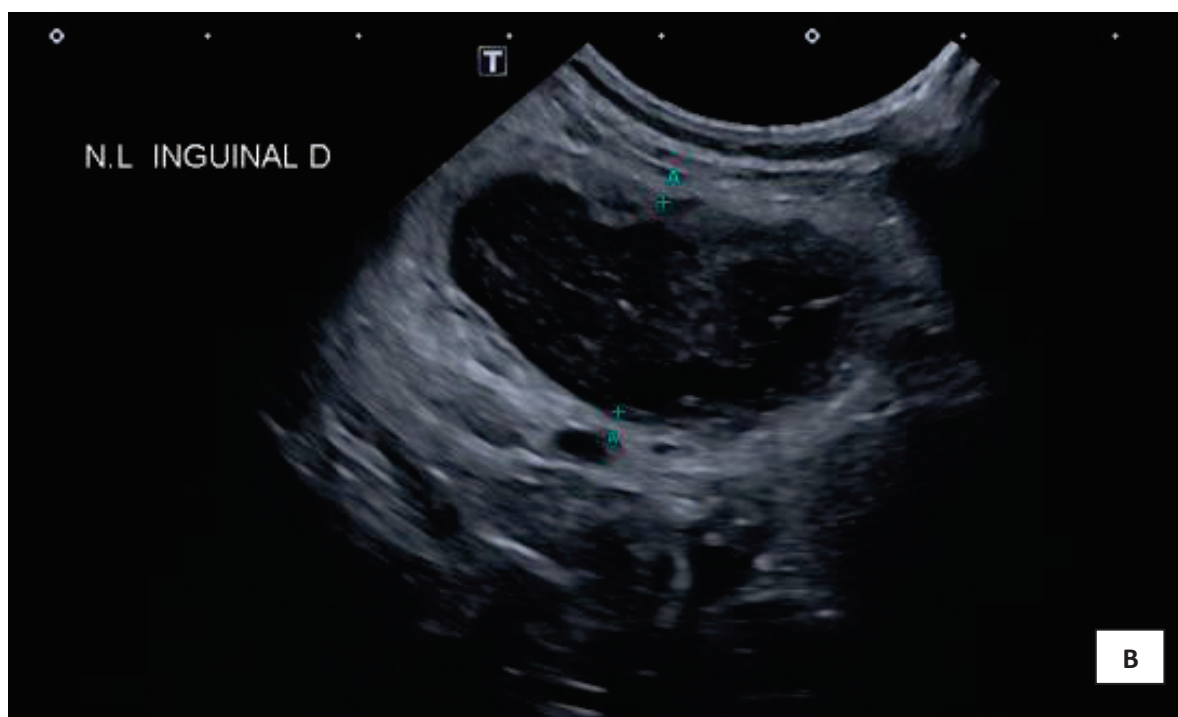
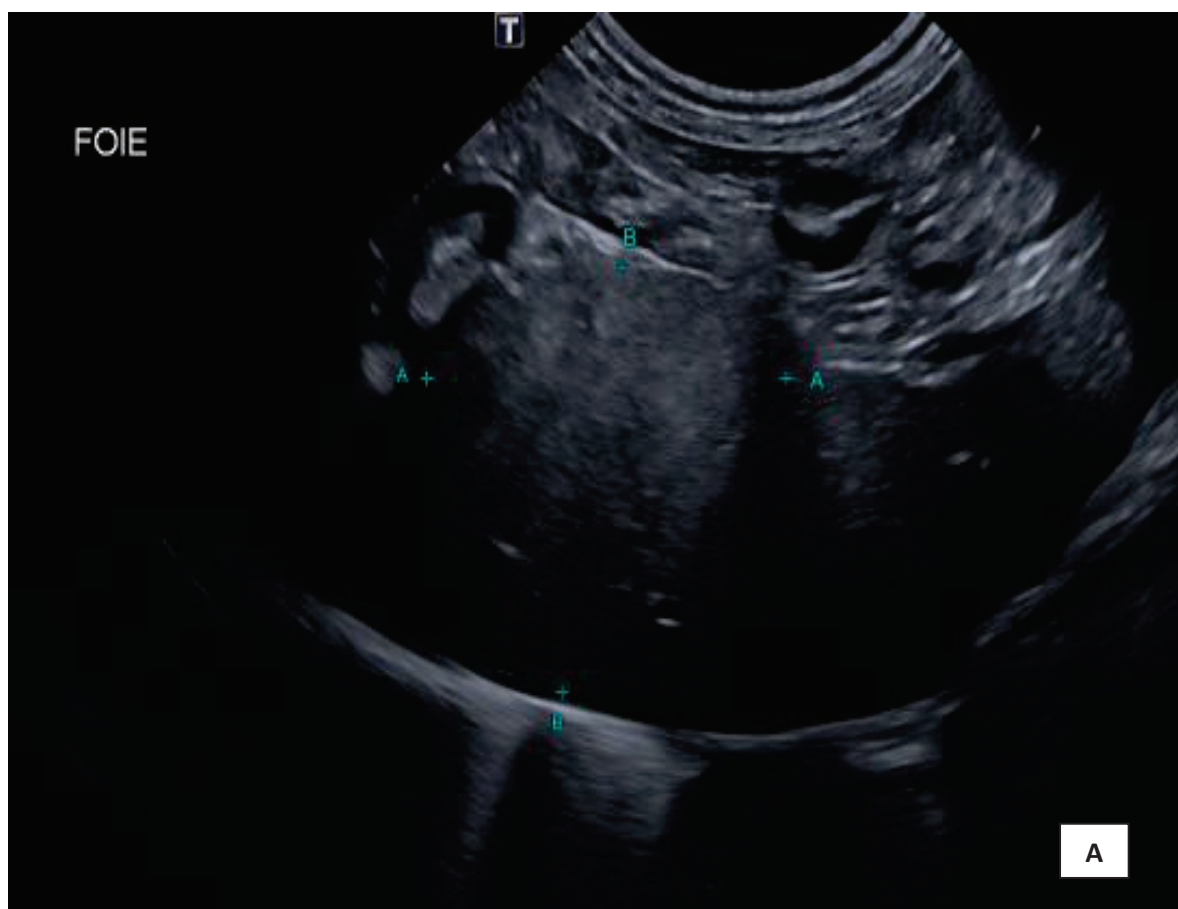
Annexe 1 : Radiographie thoracique du chien 1 à l'état initial

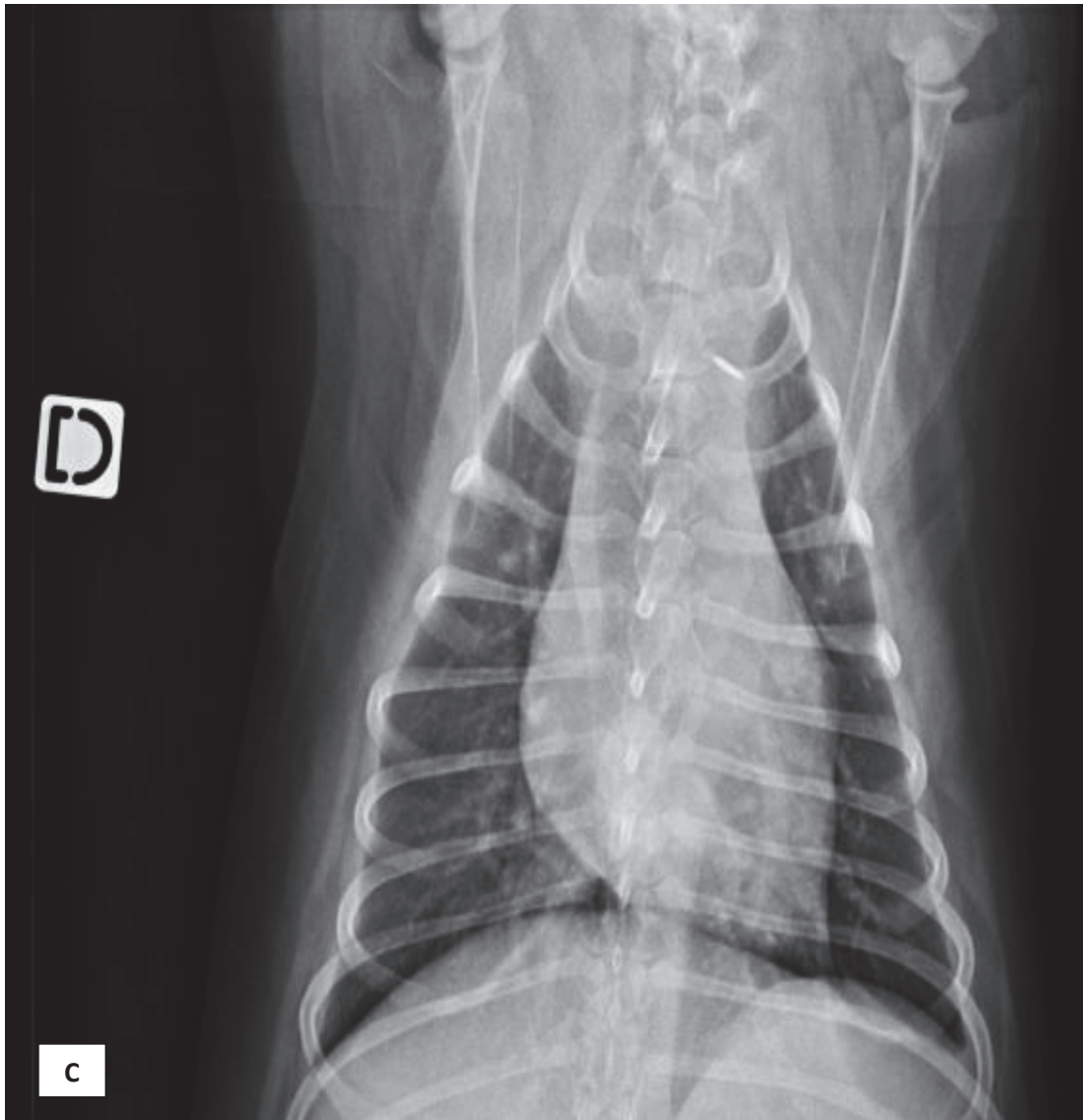
Annexe 2 : Image échographique du foie (A), d'un nœud lymphatique (B) et de la rate (C) du chien 2 au stade initial (VetAgro Sup)





Annexe 3 : Images échographiques du foie (A), d'un nœud lymphatique (B) et radiographie thoracique (C) du chien 4 à l'état initial (VetAgro Sup)





Annexe 4 : Protocole L-COP et L-CHOP détaillés pour tous les chiens inclut dans l'étude (Lincet Philomène)

Chien 1	Chien 2	Chien 3	Chien 4	Chien 5
L-Asparaginase 250UI/kg + Prednisolone 0,5mg/kg PO SID	L-Asparaginase 400UI/kg IM + Prednisolone PO 1mg/kg PO SID	L-Asparaginase 400UI/kg IM + Prednisolone PO	L-Asparaginase 400 UI/kg IM + Prednisolone 1mg/kg PO SID	L-Asparaginase 400 UI/kg IM + Prednisolone 1,5mg/kg PO SID
Vincristine 0,75mg/m ² IV + Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,75mg/m ² IV + Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Prednisolone PO 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,35mg/m ² IV + Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Prednisolone PO 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,7mg/m ² IV + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,7mg/m ² IV + Prednisolone 1mg/kg PO SID
Vincristine 0,75mg/m ² IV + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Absence de séance de chimiothérapie Prednisolone 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,75mg/m ² IV+ Prednisolone 1mg/kg PO SID	Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Furosémide 1mg/kg SC + Prednisolone 0,5mg/kg PO SID	Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Furosémide 1mg/kg SC + Prednisolone 1mg/kg PO SID
Vincristine 0,75mg/m ² IV + Prednisolone 1,3mg/kg PO SID	Vincristine 0,7mg/m ² IV + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Absence de séance de chimiothérapie Prednisolone 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,56mg/m ² + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Vincristine 0,7mg/m ² IV + Prednisolone 0,9mg/kg PO SID
Vincristine 0,75mg/m ² IV+ Cyclophosphamide 250mg/m ² PO + Furosémide 1mg/kg SC+ Prednisolone 0,8mg/kg PO SID +	Vincristine 0,7mg/m ² IV Prednisolone 1mg/kg PO un jour sur 2	Vincristine 0,75mg/m ² IV + Prednisolone 1mg/kg PO SID	Doxorubicine 26mg/m ²	Doxorubicine 26mg/m ² + Prednisolone 0,5mg/kg PO SID
	Vincristine 0,7mg/m ² IV+ Cyclophosphamide 225mg/m ² PO + Furosémide 0,5mg/kg SC + Prednisolone 1mg/kg PO un jour sur 2	Absence de séance de chimiothérapie Prednisolone 1mg/kg PO SID		
		Vincristine 0,67mg/m ² IV+ Cyclophosphamide 200mg/m ² PO + Furosémide 0,5mg/kg SC + Prednisolone 1mg/kg PO SID		

TITRE

ETUDE PROSPECTIVE DE L'IRM DE DIFFUSION POUR LA DETERMINATION DU STADE CLINIQUE DES LYMPHOMES MULTICENTRIQUES CHEZ LE CHIEN

Auteur

LINCET Philomène

Résumé

Cette thèse porte sur les lymphomes multicentriques canins (stadification, prise en charge, pronostic). Plus particulièrement, il s'agit d'une étude pilote prospective dont l'objectif était de comparer les informations obtenues lors de la réalisation d'IRM de diffusion corps entier chez des chiens atteints de lymphomes multicentriques de haut grade, par rapport à celles obtenues via la méthode classiquement utilisée pour établir un bilan d'extension en oncologie vétérinaire à ce jour (radiographies pulmonaires ; échographie abdominale ; cytoponctions rate, foie et ganglions ; numération formule sanguine et myélogramme). Le deuxième objectif consistait à caractériser les paramètres de l'IRM de diffusion permettant la stadification des lymphomes multicentriques. Les résultats obtenus sont satisfaisants et montrent l'intérêt de l'IRM de diffusion pour standardiser la stadification des lymphomes multicentriques canins. Toutefois d'autres études sont à mener pour caractériser précisément les paramètres de l'IRM donnant accès aux meilleures informations.

Mots-clés : Lymphome multicentrique, étude prospective, IRM de diffusion, Bilan d'extension, Canin, stade clinique

Jury

Président du jury	:	Pr	CADORE Jean-Luc
Directeur de thèse	:	Dr	BARRETT Laura
2ème assesseur	:	Dr	SEGARD-WEISSE Emilie